



(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)



1-0027113

(51)⁷ C07D 471/04; A61K 31/437; A61P
35/00

(13) B

(21) 1-2017-00660

(22) 10/08/2015

(86) PCT/EP2015/068349 10/08/2015

(87) WO2016/023858 18/02/2016

(30) 14180554.9 11/08/2014 EP

(45) 25/01/2021 394

(43) 25/05/2017 350A

(73) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)

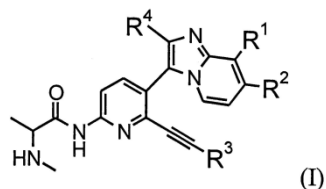
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Germany

(72) REISER, Ulrich (DE).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT 6-ALKYNYL-PYRIDIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

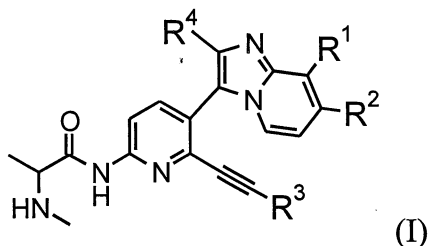
(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 6-alkynyl-pyridin có công thức chung (I):



hữu ích làm chất bắt chước chất hoạt hóa caspase thứ hai dẫn xuất từ ty thể (second mitochondrial-derived activator of caspase-SMAC) và dược phẩm chứa nó để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh được đặc trưng bởi sự tăng sinh tế bào quá mức hoặc bất thường và các tình trạng kết hợp như ung thư. Nhóm R¹ đến R⁴ có nghĩa như được nêu trong bản mô tả.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

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



trong đó nhóm R^1 đến R^4 có nghĩa như được nêu trong yêu cầu bảo hộ và trong bản mô tả. Hợp chất theo sáng chế là thích hợp để điều trị các bệnh được đặc trưng bởi sự tăng sinh tế bào quá mức hoặc bất thường. Sáng chế còn đề cập đến được phẩm chứa hợp chất này. Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính điều hòa chất ức chế việc chết theo chương trình (Inhibitors of Apoptosis-IAP).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc chết theo chương trình, một dạng chết của tế bào theo chương trình, thường xảy ra trong quá trình phát triển và duy trì các mô mạnh khỏe ở các sinh vật đa bào. Đây là một quá trình phức tạp, xảy ra do việc loại bỏ các tế bào bị hỏng, bị bệnh hoặc bị thừa trong quá trình phát triển, mặc dù không có dấu hiệu bị viêm hoặc hoại tử. Do đó, việc chết theo chương trình xảy ra như một phần bình thường của quá trình phát triển, duy trì sự cân bằng tự nhiên của các tế bào bình thường, hoặc là hệ quả của việc kích thích như hóa liệu pháp và bức xạ.

Lộ trình chết theo chương trình nội tại đã được biết là bị giảm điều tiết ở bệnh ung thư và hội chứng tăng sinh lympho bào, cũng như các rối loạn tự miễn như bệnh đa xơ cứng và viêm khớp dạng thấp. Ngoài ra, sự biến đổi trong đáp ứng chết theo chương trình của vật chủ đã được mô tả trong quá trình phát triển hoặc duy trì bệnh truyền nhiễm do virus và vi khuẩn. Các tế bào ung thư giành được khả năng vượt qua hoặc phá vỡ việc chết theo chương trình và tiếp tục sự tăng sinh không thích hợp mặc dù có các tín hiệu mạnh của việc tiền chết theo chương trình như chứng giảm oxy, xytokin ngoại sinh, điều trị bằng bức xạ và hóa trị liệu. Ở bệnh tự miễn, các tế bào có khả năng gây bệnh có thể gây trở ngại cho các tín hiệu chết theo chương trình thông thường. Việc cản trở này có thể do rất nhiều cơ chế, bao gồm sự biến đổi trong cơ cấu chết theo chương trình do việc tăng hoạt tính của lộ trình kháng chết theo chương trình hoặc sự biểu hiện của gen kháng chết

theo chương trình. Do vậy, các phương pháp làm giảm ngưỡng gây chết theo chương trình ở các tế bào ung thư bằng cách vượt qua cơ chế kháng có thể có lợi đáng kể về mặt lâm sàng.

Caspaza được dùng làm phân tử tác dụng chính trong việc phát tín hiệu việc chết theo chương trình. Caspaza (xystein chứa aspartat proteaza đặc hiệu) là proteaza mạnh và khi được hoạt hóa, nó sẽ phân giải các protein của tế bào sống từ bên trong tế bào. Do caspaza là proteaza được hoạt hóa ở mức cao, việc kiểm soát chặt chẽ họ protein là cần thiết để ngăn ngừa việc chết của các tế bào chưa thuận thực. Nói chung, caspaza được tổng hợp dưới dạng tiền enzym bất hoạt ở quy mô lớn mà đòi hỏi việc xử lý phân giải protein để hoạt hóa. Việc xử lý phân giải protein chỉ là một trong số các cách trong đó caspaza được điều hòa. Cơ chế điều hòa thứ hai là qua họ protein mà gắn kết và ức chế caspaza.

Một họ phân tử ức chế caspaza là các chất ức chế việc chết theo chương trình (Inhibitors of Apoptosis-IAP) (Deveraux et al., J Clin Immunol (1999), 19: 388-398). Đầu tiên, IAP được tìm thấy trong baculovirus do khả năng của chúng để thay thế chức năng của protein P35, là gene kháng việc chết theo chương trình (Crook et al. (1993) J Virology 67, 2168-2174). IAP của người được đặc trưng bởi sự có mặt của một đến ba miền cấu trúc tương đồng được biết là miền lặp IAP baculovirus (baculovirus IAP repeat-BIR). Một vài thành viên của họ IAP còn chứa miền ngón tay kềm RING ở đầu tận C, với khả năng gắn ubiquitin vào protein đích nhờ chức năng ligaza E3 của chúng. Mỗi IAP, XIAP, HIAP1 (còn được gọi là cIAP2), và HIAP2 (cIAP1) của người có ba miền BIR, và một ngón tay kềm RING ở đầu tận carboxy. Một IAP, NAIP khác, có ba miền BIR (BIR1, BIR2 và BIR3), nhưng không có miền RING, trong khi Livin, TsIAP và MLIAP có một miền BIR và một miền RING. Chất ức chế việc chết theo chương trình liên kết với nhiễm sắc thể X (X chromosome-linked inhibitor of apoptosis-XIAP) là một ví dụ về IAP, mà có thể ức chế sự kích hoạt caspaza Caspase-9, và chất phản ứng caspaza, Caspase-3 và Caspase-7, bằng cách gắn kết trực tiếp. XIAP còn có thể gây ra sự thoái biến caspaza bằng con đường proteasome qua trung gian gắn ubiquitin nhờ hoạt tính E3 ligaza của miền ngón tay kềm RING. Việc ức chế Caspaza-9 được gây ra do miền BIR3 của XIAP, trong khi bộ phận tác động caspaza được ức chế bằng cách gắn vào miền liên kết-BIR2. Miền BIR còn gây ra tương tác của IAP với yếu tố hoại tử tế bào ung thư-yếu tố liên quan đến thụ thể (TRAFs)-I và -2, và với TAB1, protein tiếp hợp có ảnh hưởng

đến việc phát tín hiệu sống nhờ việc hoạt hóa NFkB. Do đó, IAP có thể có chức năng như cái phanh trực tiếp cho dòng thác việc chết theo chương trình bằng cách ức chế caspaza hoạt động hoặc bằng cách gửi lại tín hiệu cho kiểu kháng chết theo chương trình. Survivin là một thành viên khác của họ IAP của protein kháng chết theo chương trình. Đã quan sát thấy nó được bảo toàn chức năng trong quá trình phát triển ở dạng chất tương đồng của protein ở cả động vật không và có xương sống.

Các tế bào ung thư và tế bào liên quan đến bệnh tự miễn có thể tránh được việc chết theo chương trình bằng cách duy trì sự biểu hiện quá mức một hoặc nhiều thành phần của họ IAP của protein. Ví dụ, sự biểu hiện quá mức IAP đã được chứng minh là có thể tiên lượng hiệu quả lâm sàng thấp ở chứng đa ung thư, và làm giảm sự biểu hiện IAP từ các tế bào khối u nhạy phương pháp RNAi đến nhiều loại chấn thương do việc chết theo chương trình bao gồm hóa trị liệu, xạ trị và thụ thể phổi từ làm chết. Đối với XIAP, chúng được thể hiện ở các bệnh ung thư như các loại bệnh bạch cầu và ung thư buồng trứng. Sự biểu hiện quá mức của cIAP1 và cIAP2 do việc khuếch đại thường xuyên các nhiễm sắc thể của vùng 11q21-q23, mà chứa cả hai gen này, đã được quan sát thấy ở nhiều loại u ác tính, bao gồm u nguyên thủy bào, ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư thần kinh đệm, và ung thư biểu mô dạ dày.

Sự tương tác giữa miền baculovirus IAP lặp-3 (BIR3) của chất ức chế việc chết theo chương trình liên kết với nhiễm sắc thể X (XIAP) và caspaza-9 là phép trị liệu được quan tâm vì sự tương tác này được ức chế bởi các gốc bảy axit amin ở đầu tận cùng NH₂ của cái được gọi là “chất hoạt hóa caspase thứ hai từ ti thể” (second mitochondrial-derived activator of caspase) (gọi tắt dưới đây là SMAC), là chất đối kháng có trong tự nhiên của IAP. Các chất bắt chước SMAC phân tử nhỏ đã được tạo ra một cách hiệu quả như dự đoán ở bệnh ung thư bằng cách khôi phục việc phát tín hiệu việc chết theo chương trình.

Do vậy, cần tìm ra chất bắt chước SMAC hữu ích để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh được đặc trưng bởi sự tăng sinh tế bào quá mức hoặc bất thường, như ung thư.

Chất dẫn xuất 6-alkynyl-pyridin dùng làm chất bắt chước SMAC hoặc chất ức chế IAP cũng được mô tả trong WO 2013/127729.

Bảng 1 tổng kết một số ví dụ của tình trạng kỹ thuật WO 2013/127729 được đặc trưng bởi phân tử thay thế heteroaryl 6-cạnh được gắn vào imidazo[1,2-a]pyridin ở vị trí 5 của nhân pyridin trung tâm cùng với trị số IC₅₀ của chúng có khả năng ức chế năm

enzym đồng chức năng P450 và trị số độ hòa tan của chúng.

Đối với các hợp chất trong Bảng 1, đã xác định được rằng có 3-5 trong số enzym đồng chức năng P450 có IC₅₀ thấp hơn 5 μ M.

Như nêu trên, khoảng ức chế mong muốn của P450 enzym đồng chức năng là có IC₅₀ lớn hơn 5 μ M. Tốt hơn nữa là, tất cả năm enzym đồng chức năng có IC₅₀ lớn hơn 5 μ M.

Do đó, cần tìm ra hợp chất được đặc trưng bởi phần tử thay thế heteroaryl 6-cạnh trên imidazo[1,2-a]pyridin ở vị trí 5 của nhân pyridin trung tâm có khả năng ức chế enzym đồng chức năng P450 ở mức thấp hơn, được thể hiện bằng trị số IC₅₀ lớn hơn 5 μ M.

Hợp chất theo sáng chế khác với các hợp chất của Bảng 1 ở chỗ heteroaryl có 5-6 cạnh được thế tiếp bằng nhóm alkyl hoặc nhóm oxyalkyl.

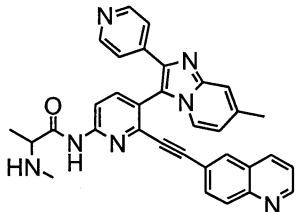
Bất ngờ là, hợp chất theo sáng chế có khả năng ức chế P450 ở mức thấp hơn, có nghĩa là không có hoặc ở mức tối đa 2 trong số 5 enzym đồng chức năng P450 có trị số ức chế IC₅₀ < 5 μ M.

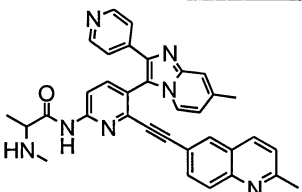
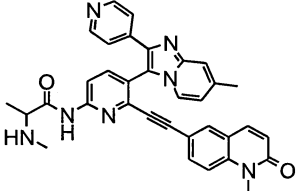
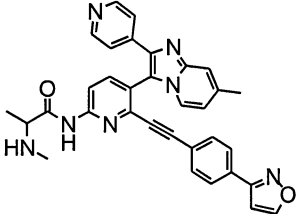
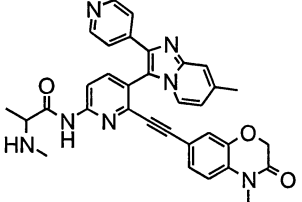
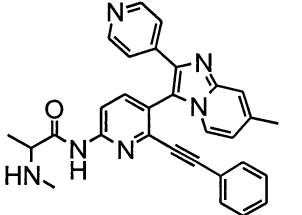
Do đó, hợp chất theo sáng chế thể hiện tác dụng ức chế mạnh tương tác IAP-SMAC protein-protein và sự ức chế yếu enzym đồng chức năng P450.

Các hợp chất được ưu tiên theo sáng chế là hợp chất kết hợp khả năng ức chế mạnh tương tác protein-protein IAP-SMAC, sự ức chế của enzym đồng chức năng P450 ở mức thấp và độ hòa tan lớn hơn 10 μ g/ml ở độ pH=6,8.

Bảng 1.

Các ví dụ đo được từ WO 2013/127729 có khả năng ức chế nhiều enzym đồng chức năng P450 ngay ở nồng độ nhỏ hơn 5 μ M và thể hiện rõ độ hòa tan thấp ở độ pH=6,8.

Ví dụ số	Công thức cấu trúc	P450 2C19	P450 2C8	P450 2C9	P450 2D6	P450 3A4	Độ hòa tan ở pH=6,8 [μ g/ml]
27		5,3	0,3	0,4	9,3	3,7	3

Ví dụ số	Công thức cấu trúc	P450 2C19	P450 2C8	P450 2C9	P450 2D6	P450 3A4	Độ hòa tan ở pH=6,8 [µg/ml]
64		4,3	0,5	0,4	5,2	2,1	N/A
81		2,8	1,2	0,9	3,4	4,0	8
82		4,8	0,3	0,4	2,2	2,3	N/A
94		2,9	4,9	0,7	3,3	>50	N/A
185		16	1,7	4,8	2,7	3,0	60

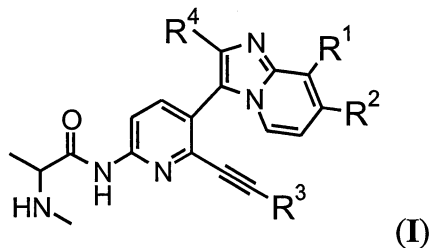
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất mới có thể sử dụng được để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh được đặc trưng bởi sự tăng sinh tế bào quá mức hoặc bất thường, đặc biệt là trong điều trị ung thư. Hợp chất theo sáng chế are được đặc trưng bởi tác dụng ức chế mạnh tương tác protein-protein IAP-SMAC.

Ngoài sự ức chế mạnh tương tác protein-protein IAP-SMAC, đối với sự phát triển được phẩm điều quan trọng là hoạt chất phải thể hiện sự ức chế P450 ở mức thấp như được khuyến cáo trong Hướng dẫn của FDA. Mong muốn là tìm ra hợp chất có khả năng ức chế enzym đồng chức năng P450 ở mức thấp một cách lý tưởng có trị số IC₅₀ lớn hơn

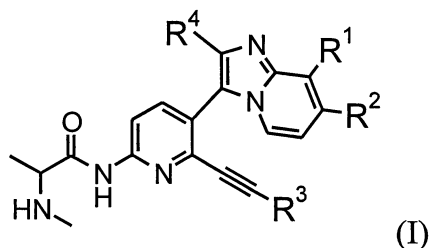
5 μ M.

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



trong đó R¹ đến R⁴ là như được xác định trong phần mô tả và trong yêu cầu bảo hộ. Hợp chất theo công thức (I) có vai trò làm SMAC chất bắt chước SMAC. Do vậy, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng, ví dụ, để điều trị các bệnh được đặc trưng bởi sự gia tăng ngưỡng chết theo chương trình do sự biểu hiện quá mức của protein IAP. Tốt nhất, nếu hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong điều trị ung thư.

Do đó, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung (I)



trong đó:

R¹ được chọn từ hydro, -C₁₋₃alkyl và halogen;

R² được chọn từ hydro, -C₁₋₃alkyl và halogen;

R³ được chọn từ phenyl hoặc heteroaryl có 9 đến 14 cạnh, trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng R⁵ hoặc

R³ là gốc phenyl được ngưng tụ với heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh, trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc nhiều R⁶;

R⁴ là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được thế bằng -C₁₋₃alkyl hoặc -O-C₁₋₃alkyl;

R⁵ là -C₁₋₃alkyl;

R⁶ là =O hoặc -C₁₋₃alkyl;

và trong đó hợp chất có công thức (I) có thể tùy ý có mặt ở dạng muối.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó R¹ được chọn từ hydro, -CH₃, -Cl.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 được chọn từ -H, -CH₃, -Cl.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là hydro và R^2 được chọn từ hydro, -CH₃ và Cl.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 là heteroaryl 6 cạnh được thế bằng -C₁₋₃alkyl hoặc -O-C₁₋₃alkyl.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 là heteroaryl 6 cạnh được thế bằng -CH₃ hoặc -O-CH₃.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 được chọn từ pyridyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, imidazolyl, mỗi nhóm này độc lập được thế bằng -C₁₋₃alkyl hoặc -O-C₁₋₃alkyl.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 được chọn từ pyridyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, imidazolyl, mỗi nhóm này độc lập được thế bằng -CH₃ hoặc -O-CH₃.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 là pyridyl được thế bằng -CH₃.

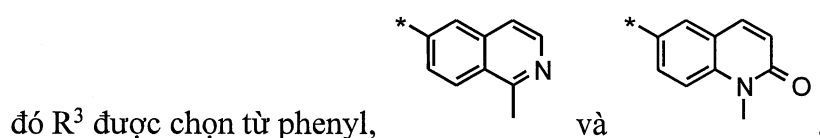
Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 là pyridyl được thế bằng -O-CH₃.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 là pyrimidinyl được thế bằng -CH₃.

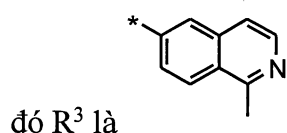
Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 là pyrazolyl được thế bằng -CH₃.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 là imidazolyl được thế bằng -CH₃.

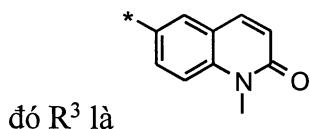
Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong



Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong



Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong



Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung (I) hoặc theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trên đây để dùng trong điều trị ung thư.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung (I) hoặc theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trên đây – hoặc muối được dùng của nó – dùng để làm thuốc.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung (I) hoặc theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trên đây – hoặc muối được dùng của nó – để dùng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa ung thư, các bệnh ung thư, bệnh truyền nhiễm, bệnh truyền nhiễm và bệnh tự miễn nhiễm, bệnh truyền nhiễm tự miễn các bệnh.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung (I) hoặc theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trên đây – hoặc muối được dùng của nó – để dùng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa ung thư, tốt hơn là ung thư biểu mô vú, đặc biệt là ung thư vú âm tính với 3 thụ thể hormon (triple negative breast cancer-TNBC), ung thư biểu mô tuyến tiền liệt, não hoặc buồng trứng, ung thư biểu mô phổi tế bào không nhỏ (non-small-cell lung ung thư biểu mô-NSCLC), ung thư tế bào hắc tố, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (acute myeloid leukaemia-AML) và bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính (chronic lymphatic leukaemias-CLL).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung (I) hoặc theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trên đây – hoặc muối được dùng của nó – để dùng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa ung thư biểu mô vú, đặc biệt là ung thư vú âm tính với 3 thụ thể hormon (TNBC), tuyến tiền liệt, não hoặc buồng trứng, ung thư biểu mô phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), ung thư tế bào hắc tố, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML) và bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính (CLL).

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp để điều trị và/hoặc phòng ngừa ung thư bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức chung (I) hoặc theo

phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trên đây – hoặc một trong số các muối được dụng của nó – cho người.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp để điều trị và/hoặc phòng ngừa ung thư biểu mô vú, đặc biệt là ung thư vú âm tính với 3 thụ thể hormon (TNBC), tuyến tiền liệt, não hoặc buồng trứng, ung thư biểu mô phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), ung thư tế bào hắc tố, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML) và bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính (CLL) bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức chung (I) hoặc theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trên đây – hoặc một trong số các muối được dụng của nó – cho người.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa hoạt chất là một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) hoặc theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trên đây – hoặc các muối được dụng của chúng – tùy ý kết hợp với các tá được và/hoặc các chất mang thông thường.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức chung (I) hoặc theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trên đây – hoặc một trong số các muối được dụng của nó – và ít nhất một hoạt chất kìm hãm tế bào hoặc gây độc tế bào, khác với hợp chất có công thức (I).

Mô tả chi tiết sáng chế

Phần định nghĩa

Các thuật ngữ mà không được định nghĩa một cách cụ thể ở đây sẽ có nghĩa rõ ràng đối với chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này, dựa trên toàn bộ văn cảnh và phần mô tả nói chung.

Như được sử dụng ở đây, các định nghĩa dưới đây được áp dụng, trừ khi có quy định khác:

Trong các nhóm, các gốc hoặc các phân định nghĩa dưới đây, số lượng nguyên tử cacbon thường được xác định ở trước nhóm, ví dụ, C₁₋₅-alkyl có nghĩa là nhóm hoặc gốc alkyl có 1 đến 5 nguyên tử cacbon. Nói chung, đối với các nhóm kết hợp gồm hai hoặc nhiều phân nhóm, phân nhóm gọi tên đầu tiên là điểm liên kết gốc, ví dụ phân tử thay thế -C₁₋₅alkyl-C₃₋₁₀xylcoalkyl, nghĩa là nhóm C₃₋₁₀xylcoalkyl gắn vào C₁₋₅alkyl, nhóm này được liên kết với nhân hoặc với nhóm mà phân tử thay thế được gắn vào.

Chỉ số của số thành phần trong nhóm chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại (heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl) dùng để chỉ

tổng số nguyên tử của tất cả các nguyên tử nhân hoặc nguyên tử mạch hoặc tổng tất cả nguyên tử nhân và mạch.

Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ hiểu được rằng nhóm phần tử thay thế chứa nguyên tử nitơ còn có thể được biểu thị ở dạng amin hoặc amino. Tương tự, nhóm chứa oxy nguyên tử còn có thể được biểu thị bằng -oxy, ví dụ như alkoxy. Nhóm chứa $-C(O)-$ còn có thể được biểu thị bằng carboxy; nhóm chứa $-NC(O)-$ còn có thể được biểu thị bằng amit; nhóm chứa $-NC(O)N-$ còn có thể được biểu thị bằng ure; nhóm chứa $-NS(O)_2-$ còn có thể được biểu thị bằng sulfonamit.

Alkyl biểu thị chuỗi hydrocacbon no hóa trị một, nhóm này có thể dưới dạng cả mạch thẳng lẫn mạch nhánh. Nếu alkyl được thế, việc thế có thể diễn ra một cách độc lập với nhau, bằng việc thế một lần hoặc việc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon liên kết với hydro.

Thuật ngữ "C₁₋₅-alkyl" bao gồm, ví dụ, metyl (Me; $-CH_3$), etyl (Et; $-CH_2CH_3$), 1-propyl (*n*-propyl; *n*-Pr; $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propyl (*i*-Pr; *iso*-propyl; $-CH(CH_3)_2$), 1-butyl (*n*-butyl; *n*-Bu; $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metyl-1-propyl (*iso*-butyl; *i*-Bu; $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butyl (*sec*-butyl; *sec*-Bu; $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metyl-2-propyl (*tert*-butyl; *t*-Bu; $-C(CH_3)_3$), 1-pentyl (*n*-pentyl; $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentyl ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentyl ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 3-metyl-1-butyl (*iso*-pentyl; $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metyl-2-butyl ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metyl-2-butyl ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,2-dimetyl-1-propyl (*neo*-pentyl; $-CH_2C(CH_3)_3$), 2-metyl-1-butyl ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$).

Các thuật ngữ propyl, butyl, pentyl, v.v., mà không có định nghĩa bổ sung bất kỳ, có nghĩa là các nhóm hydrocacbon no với số nguyên tử cacbon tương ứng, trong đó gồm tất cả các dạng đồng phân của chúng.

Định nghĩa trên đây về alkyl cũng được áp dụng nếu alkyl là một phần của nhóm khác như ví dụ C_{x-y}-alkylamino hoặc C_{x-y}-alkyloxy hoặc C_{x-y}-alkoxy, trong đó C_{x-y}-alkyloxy và C_{x-y}-alkoxy biểu thị cùng một nhóm.

Thuật ngữ alkylen còn có thể thu được từ alkyl. Alkylen là hóa trị hai, không giống như alkyl, và cần có hai đối tác gắn kết. Chính thức là, hóa trị thứ hai thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi alkyl. Nhóm tương ứng là, ví dụ $-CH_3$ và $-CH_2$, $-CH_2CH_3$ và $-CH_2CH_2$ hoặc $>CHCH_3$ v.v..

Thuật ngữ "C₁₋₄-alkylen" bao gồm ví dụ $-(CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2)-$, $-(CH(CH_3))-$, $-(CH_2-CH_2-CH_2)-$, $-(C(CH_3)_2)-$, $-(CH(CH_2CH_3))-$, $-(CH(CH_3)-CH_2)-$, $-(CH_2-CH(CH_3))-$, $-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-CH(CH_3))-$, $-(CH(CH_3)-CH_2-CH_2)-$, $-(CH_2-CH(CH_3)-CH_2)-$, $-(CH_2-C(CH_3)_2)-$, $-(C(CH_3)_2-CH_2)-$, $-(CH(CH_3)-CH(CH_3))-$, $-(CH_2-CH(CH_2CH_3))-$, $-(CH(CH_2CH_3)-CH_2)-$, $-(CH(CH_2CH_2CH_3))-$, $-(CHCH(CH_3)_2)-$ và $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$.

Các ví dụ khác về alkylen là metylen, etylen, propylen, 1-metyletylen, butylen, 1-metylpropylen, 1,1-dimetyletylen, 1,2-dimetyletylen, pentylen, 1,1-dimetylpropylen, 2,2-dimetylpropylen, 1,2-dimetylpropylen, 1,3-dimetylpropylen, v.v..

Các thuật ngữ propylen, butylen, pentylen, hexylen v.v.. mà không có định nghĩa bổ sung bất kỳ, có nghĩa là tất cả các dạng chất đồng phân có thể tương đương được với số nguyên tử cacbon tương ứng, nghĩa là propylen bao gồm 1-metyletylen và butylen bao gồm 1-metylpropylen, 2-metylpropylen, 1,1-dimetyletylen và 1,2-dimetyletylen.

Định nghĩa trên đây về alkylen cũng được áp dụng nếu alkylen là một phần của nhóm khác, ví dụ như $HO-C_{x-y}$ -alkylenamino hoặc H_2N-C_{x-y} -alkylenoxy.

Không giống alkyl, alkenyl bao gồm ít nhất hai nguyên tử cacbon, trong đó ít nhất hai nguyên tử cacbon liền kề được liên kết với nhau bằng liên kết đôi C-C. Nếu trong alkyl như được định nghĩa trên đây có ít nhất hai nguyên tử cacbon, hai nguyên tử hydro trên các nguyên tử cacbon liền kề được loại bỏ một cách chính thức và các hóa trị tự do được làm bão hòa để tạo ra liên kết đôi thì alkenyl tương ứng được tạo ra.

Ví dụ về alkenyl là vinyl (etenyl), prop-1-enyl, alyl (prop-2-enyl), isopropenyl, but-1-enyl, but-2-enyl, but-3-enyl, 2-metyl-prop-2-enyl, 2-metyl-prop-1-enyl, 1-metyl-prop-2-enyl, 1-metyl-prop-1-enyl, 1-metylidenpropyl, pent-1-enyl, pent-2-enyl, pent-3-enyl, pent-4-enyl, 3-metyl-but-3-enyl, 3-metyl-but-2-enyl, 3-metyl-but-1-enyl, hex-1-enyl, hex-2-enyl, hex-3-enyl, hex-4-enyl, hex-5-enyl, 2,3-dimetyl-but-3-enyl, 2,3-dimetyl-but-2-enyl, 2-metyliden-3-metylbutyl, 2,3-dimetyl-but-1-enyl, hexa-1,3-dienyl, hexa-1,4-dienyl, penta-1,4-dienyl, penta-1,3-dienyl, buta-1,3-dienyl, 2,3-dimetylbuta-1,3-dien v.v..

Thuật ngữ propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, butadienyl, pentadienyl, hexadienyl, heptadienyl, octadienyl, nonadienyl, decadienyl v.v.. mà không có định nghĩa bổ sung bất kỳ, có nghĩa là tất cả các dạng chất đồng phân có thể tương đương được với số nguyên tử cacbon tương ứng, nghĩa là propenyl bao gồm prop-1-enyl và prop-2-enyl,

butenyl bao gồm but-1-enyl, but-2-enyl, but-3-enyl, 1-metyl-prop-1-enyl, 1-metyl-prop-2-enyl v.v..

Alkenyl có thể tùy ý ở dạng *cis* hoặc *trans* hoặc định hướng *E* hoặc *Z* đối với (các) liên kết đôi.

Định nghĩa trên đây về alkenyl cũng được áp dụng khi alkenyl là một phần của nhóm khác như, ví dụ, trong C_{x-y}-alkenylamino hoặc C_{x-y}-alkenyloxy.

Không giống alkylen, alkenylen bao gồm ít nhất hai nguyên tử cacbon, trong đó ít nhất hai nguyên tử cacbon liền kề được liên kết với nhau bằng liên kết đôi C-C. Nếu trong alkylene như được định nghĩa trên đây có ít nhất hai nguyên tử cacbon, hai nguyên tử hydro trên các nguyên tử cacbon liền kề được loại bỏ một cách chính thức và các hóa trị tự do được làm bão hòa để tạo ra liên kết đôi thì alkenylen tương ứng được tạo ra.

Ví dụ về alkenylen là etenylen, propenylen, 1-metyletenylen, butenylen, 1-metyl-propenylen, 1,1-dimetyletenylen, 1,2-dimetyletenylen, pentenylen, 1,1-dimetyl-propenylen, 2,2-dimetylpropenylen, 1,2-dimetylpropenylen, 1,3-dimetylpropenylen, hexenylen v.v..

Thuật ngữ propenylen, butenylen, pentenylen, hexenylen v.v.. mà không có định nghĩa bổ sung bất kỳ, có nghĩa là tất cả các dạng chất đồng phân có thể tương tự được với số nguyên tử cacbon tương ứng, nghĩa là propenylen bao gồm 1-metyletenylen và butenylen bao gồm 1-metylpropenylen, 2-metylpropenylen, 1,1-dimetyletenylen và 1,2-dimetyletenylen.

Alkenylen có thể tùy ý ở dạng *cis* hoặc *trans* hoặc định hướng *E* hoặc *Z* đối với (các) liên kết đôi.

Định nghĩa trên đây về alkenylen cũng được áp dụng khi alkenylen là một phần của nhóm khác như, ví dụ, trong HO-C_{x-y}-alkenylenamino hoặc H₂N-C_{x-y}-alkenylenoxy.

Không giống alkyl, alkynyl bao gồm ít nhất hai nguyên tử cacbon, trong đó ít nhất hai nguyên tử cacbon liền kề được liên kết với nhau bằng liên kết ba C-C. Nếu trong alkyl như được định nghĩa trên đây có ít nhất hai nguyên tử cacbon, hai nguyên tử hydro, ở mỗi nguyên tử cacbon, trên các nguyên tử cacbon liền kề được loại bỏ một cách chính thức và các hóa trị tự do được làm bão hòa để tạo ra hai liên kết nữa thì alkynyl tương ứng được tạo ra.

Ví dụ về alkynyl là etynyl, prop-1-ynyl, prop-2-ynyl, but-1-ynyl, but-2-ynyl, but-3-ynyl, 1-metyl-prop-2-ynyl, pent-1-ynyl, pent-2-ynyl, pent-3-ynyl, pent-4-ynyl, 3-metyl-but-1-ynyl.

Thuật ngữ propynyl, butynyl, pentynyl, v.v.. mà không có định nghĩa bổ sung bất kỳ, có nghĩa là tất cả các dạng chất đồng phân có thể tưởng tượng được với số nguyên tử cacbon tương ứng, nghĩa là propynyl bao gồm prop-1-ynyl và prop-2-ynyl, butynyl bao gồm but-1-ynyl, but-2-ynyl, but-3-ynyl, 1-metyl-prop-1-ynyl, 1-metyl-prop-2-ynyl.

Nếu mạch hydrocacbon mang cả ít nhất một liên kết đôi và cả ít nhất một liên kết ba, theo định nghĩa nó thuộc về nhóm phụ alkynyl.

Định nghĩa trên đây về alkynyl cũng được áp dụng nếu alkynyl là một phần của nhóm khác, ví dụ, như trong C_{x-y} -alkynylamino hoặc C_{x-y} -alkynyloxy.

Không giống alkylen, alkynilen bao gồm ít nhất hai nguyên tử cacbon, trong đó ít nhất hai nguyên tử cacbon liên kế được liên kết với nhau bằng liên kết ba C-C. Nếu trong alkylen như được định nghĩa trên đây có ít nhất hai nguyên tử cacbon, hai nguyên tử hydro, ở mỗi nguyên tử cacbon, trên các nguyên tử cacbon liên kế được loại bỏ một cách chính thức và các hóa trị tự do được làm bão hòa để tạo ra hai liên kết nữa thì alkynilen tương ứng được tạo ra.

Ví dụ về alkynilen là etynilen, propynilen, 1-metyletynilen, butynilen, 1-metylpropynilen, 1,1-dimetyletynilen, 1,2-dimetyletynilen, pentynilen, 1,1-dimetylpropynilen, 2,2-dimetylpropynilen, 1,2-dimetylpropynilen, 1,3-dimetylpropynilen, hexynilen v.v..

Thuật ngữ propynilen, butynilen, pentynilen, v.v. mà không có định nghĩa bổ sung bất kỳ, có nghĩa là tất cả các dạng chất đồng phân có thể tưởng tượng được với số nguyên tử cacbon tương ứng, nghĩa là propynilen bao gồm 1-metyletynilen và butynilen bao gồm 1-metylpropynilen, 2-metylpropynilen, 1,1-dimetyletynilen và 1,2-dimetyletynilen.

Định nghĩa trên đây về alkynilen cũng được áp dụng nếu alkynilen là một phần của nhóm khác, ví dụ, như trong $HO-C_{x-y}$ -alkynilenamino hoặc H_2N-C_{x-y} -alkynilenoxo.

Thuật ngữ nguyên tử khác loại dùng để chỉ nguyên tử oxy, nitơ và lưu huỳnh.

Haloalkyl (haloalkenyl, haloalkynyl) là thu được từ alkyl (alkenyl, alkynyl) được xác định trên đây bằng cách thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro của mạch hydrocacbon độc lập với nhau bằng các nguyên tử halogen, các nguyên tử halogen này

có thể giống hoặc khác nhau. Nếu haloalkyl (haloalkenyl, haloalkynyl) là được thế tiếp thì các việc thế có thể diễn ra một cách độc lập với nhau, dưới dạng thế một lần hoặc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon liên kết với hydro.

Ví dụ về haloalkyl (haloalkenyl, haloalkynyl) là $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CHFCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHFCH}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}=\text{CF}_2$, $-\text{CCl}=\text{CH}_2$, $-\text{CBr}=\text{CH}_2$, $-\text{Cl}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$ v.v..

Từ haloalkyl (haloalkenyl, haloalkynyl) được xác định trên đây còn thu được thuật ngữ haloalkylen (haloalkenylen, haloalkynylen). Haloalkylen (haloalkenyl, haloalkynyl), không giống như haloalkyl, là hóa trị hai và cần có hai đối tác gắn kết. Chính thức là, hóa trị thứ hai được tạo thành bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi haloalkyl.

Nhóm tương ứng là, ví dụ $-\text{CH}_2\text{F}$ và $-\text{CHF}-$, $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ và $-\text{CHFCHF}-$ hoặc $>\text{CFCH}_2\text{F}$ v.v..

Các định nghĩa trên đây cũng được áp dụng nếu nhóm halogen tương ứng là một phần của nhóm khác.

Halogen được dùng để chỉ các nguyên tử flo, clo, brom và/hoặc iot.

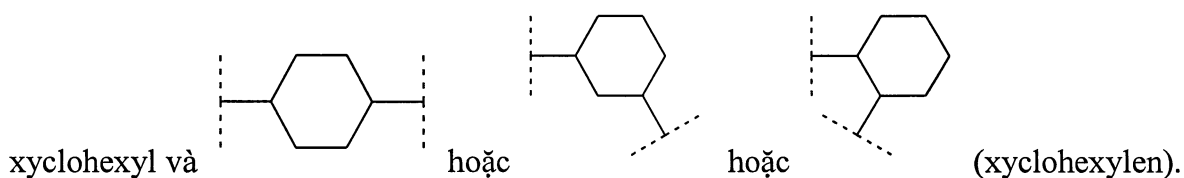
Xycloalkyl tạo thành nhóm phụ nhân hydrocacbon đơn vòng, nhân hydrocacbon vòng đôi và nhân spiro-hydrocacbon. Các hệ nhân này là bão hòa. Trong hệ nhân hydrocacbon vòng đôi, hai nguyên tử được gắn với nhau sao cho chúng có ít nhất hai nguyên tử cacbon cùng nhau. Trong nhân spiro-hydrocacbon, nguyên tử cacbon (nguyên tử spiro) thuộc về hai nhân cùng nhau. Nếu xycloalkyl được thế thì các việc thế có thể diễn ra một cách độc lập với nhau, dưới dạng thế một lần hoặc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon liên kết với hydro. Bản thân xycloalkyl có thể được liên kết dưới dạng phân tử thay thế vào phân tử qua mỗi vị trí thích hợp của hệ nhân.

Ví dụ về xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, bixyclo[2,2,0]hexyl, bixyclo[3,2,0]heptyl, bixyclo[3,2,1]octyl, bixyclo[2,2,2]octyl, bixyclo[4,3,0]nonyl (octahydroindenyl), bixyclo[4,4,0]dexyl (decahydro-naphtalen), bixyclo[2,2,1]heptyl (norbornyl), bixyclo[4,1,0]heptyl (norcaranyl), bixyclo[3,1,1]heptyl (pinanyl), spiro[2,5]octyl, spiro[3,3]heptyl v.v..

Định nghĩa trên đây về xycloalkyl cũng được áp dụng nếu xycloalkyl là một phần của nhóm khác, ví dụ, như trong C_{x-y} -xycloalkylamino hoặc C_{x-y} -xycloalkyloxy.

Nếu hóa trị tự do của xycloalkyl là bão hòa, thì thu được nhóm vòng no.

Do đó, thuật ngữ xycloalkylen có thể thu được từ xycloalkyl được xác định trên đây. Xycloalkylen, không giống như xycloalkyl, là hóa trị hai và cần có hai đối tác gắn kết. Chính thức là, hóa trị thứ hai thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi xycloalkyl. Nhóm tương ứng là, ví dụ



Định nghĩa trên đây về xycloalkylen cũng được áp dụng nếu xycloalkylen là một phần của nhóm khác, ví dụ, như trong $HO-C_{x-y}$ -xycloalkylenamino hoặc H_2N-C_{x-y} -xycloalkylenoxy.

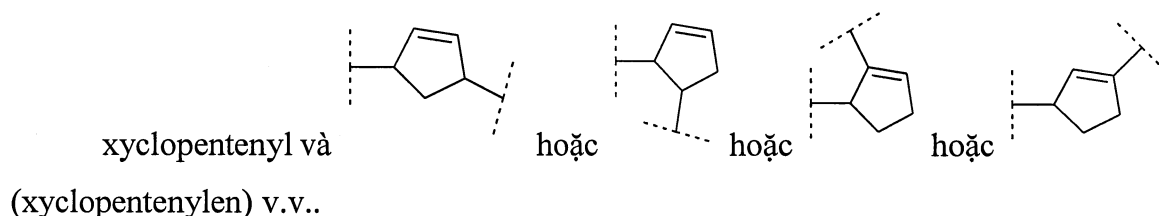
Xycloalkenyl còn tạo thành nhóm phụ nhân hydrocacbon đơn vòng, nhân hydrocacbon vòng đôi và nhân spiro-hydrocacbon. Tuy nhiên, các hệ này không bão hòa, nghĩa là có ít nhất một liên kết đôi C-C nhưng không có hệ thơm. Nếu trong xycloalkyl như được định nghĩa trên đây, hai nguyên tử hydro trên các nguyên tử cacbon liên kế được loại bỏ một cách chính thức và các hóa trị tự do được làm bão hòa để tạo ra liên kết thứ hai, sẽ thu được xycloalkenyl tương ứng. Nếu xycloalkenyl được thế thì các việc thế có thể diễn ra một cách độc lập với nhau, dưới dạng thế một lần hoặc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon liên kết với hydro. Bản thân xycloalkenyl có thể được liên kết dưới dạng phần tử thay thế vào phân tử qua mỗi vị trí thích hợp của hệ nhân.

Ví dụ về xycloalkenyl là xycloprop-1-enyl, xycloprop-2-enyl, xyclobut-1-enyl, xyclobut-2-enyl, xyclopent-1-enyl, xyclopent-2-enyl, xyclopent-3-enyl, xyclohex-1-enyl, xyclohex-2-enyl, xyclohex-3-enyl, xyclohept-1-enyl, xyclohept-2-enyl, xyclohept-3-enyl, xyclohept-4-enyl, xyclobuta-1,3-dienyl, xyclopenta-1,4-dienyl, xyclopenta-1,3-dienyl, xyclopenta-2,4-dienyl, xyclohexa-1,3-dienyl, xyclohexa-1,5-dienyl, xyclohexa-2,4-dienyl, xyclohexa-1,4-dienyl, xyclohexa-2,5-dienyl, bixyclo[2,2,1]hepta-2,5-dienyl (norborna-2,5-dienyl), bixyclo[2,2,1]hept-2-enyl (norbornenyl), spiro[4,5]dec-2-en v.v..

Định nghĩa trên đây về xycloalkenyl cũng được áp dụng khi xycloalkenyl là một phần của nhóm khác, ví dụ như trong C_{x-y} -xycloalkenylamino hoặc C_{x-y} -xycloalkenyloxy.

Nếu hóa trị tự do của xycloalkenyl là bão hòa, thì sẽ thu được nhóm vòng no không bão hòa.

DO đó, thuật ngữ xycloalkenilen có thể thu được từ xycloalkenyl được xác định trên đây. Xycloalkenilen, không giống như xycloalkenyl, là hóa trị hai và cần có hai đối tác gắn kết. Chính thức là hóa trị thứ hai thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi xycloalkenyl. Nhóm tương ứng là, ví dụ



Định nghĩa trên đây về xycloalkenilen cũng được áp dụng khi xycloalkenilen là một phần của nhóm khác, ví dụ như trong $HO-C_{x-y}$ -xycloalkenilenamino hoặc H_2N-C_{x-y} -xycloalkenilenoxy.

Aryl dùng để chỉ nhóm vòng đơn, đôi hoặc ba với ít nhất một vòng cacbon thơm. Tốt hơn, nếu nó dùng để chỉ nhóm đơn vòng có sáu nguyên tử cacbon (phenyl) hoặc nhóm vòng đôi có chín hoặc mười nguyên tử cacbon (hai nhân sáu cạnh hoặc một nhân sáu cạnh với một nhân năm cạnh), trong đó nhân thứ hai có thể là thơm hoặc, tuy nhiên, có thể là bão hòa hoặc bão hòa một phần. Nếu aryl được thế thì các việc thế có thể diễn ra một cách độc lập với nhau, dưới dạng thế một lần hoặc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon liên kết với hydro. Bản thân aryl có thể được liên kết dưới dạng phần tử thay thế vào phân tử qua mỗi vị trí thích hợp của hệ nhân.

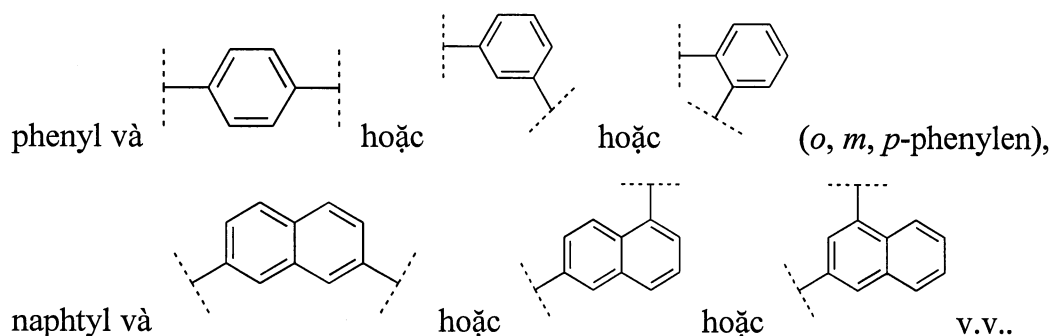
Ví dụ về aryl là phenyl, naphtyl, indanyl (2,3-dihydroindenyl), indenyl, anthracenyl, phenanthrenyl, tetrahydronaphtyl (1,2,3,4-tetrahydronaphtyl, tetralinyl), dihydronaphtyl (1,2-dihydronaphtyl), fluorenyl v.v..

Định nghĩa trên đây về aryl cũng được áp dụng khi aryl là một phần của nhóm khác, ví dụ như trong arylamino hoặc aryloxy.

Nếu hóa trị tự do của aryl là bão hòa, thì sẽ thu được nhóm thơm.

Thuật ngữ arilen còn có thể thu được từ aryl được xác định trên đây. Arilen, không giống như aryl, là hóa trị hai và cần có hai đối tác gắn kết. Chính thức là, hóa trị

thứ hai được tạo thành bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi aryl. Nhóm tương ứng là, ví dụ,



Định nghĩa trên đây về arylen cũng được áp dụng khi arylen là một phần của nhóm khác, ví dụ, như trong HO-arylenamino hoặc H₂N-arylenoxy.

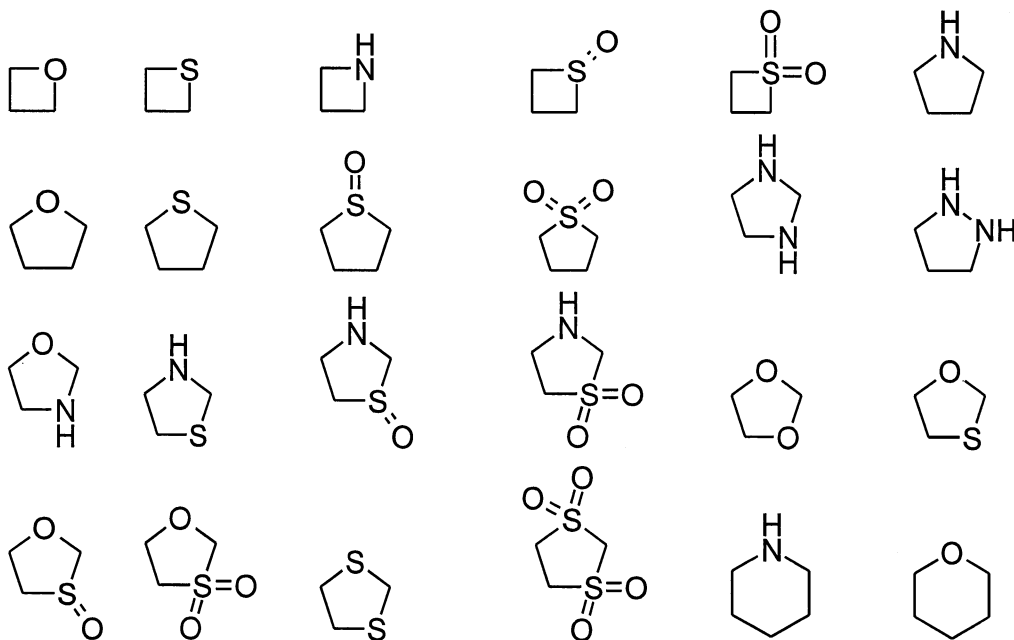
Heteroxyclyl dùng để chỉ hệ nhân, thu được từ xycloalkyl, xycloalkenyl và aryl được xác định trên đây bằng cách thay thế một hoặc nhiều nhóm -CH₂- độc lập với nhau trong nhân hydrocacbon bằng nhóm -O-, -S- hoặc -NH- hoặc bằng cách thay thế một hoặc nhiều nhóm =CH- bằng nhóm =N-, trong đó tổng của không nhiều hơn năm nguyên tử khác loại có thể có mặt, ít nhất một nguyên tử cacbon có thể có mặt giữa hai nguyên tử oxy và giữa hai nguyên tử lưu huỳnh hoặc giữa một nguyên tử oxy và một nguyên tử lưu huỳnh và toàn bộ hệ nhân này phải có độ bền về mặt hóa học. Nguyên tử khác loại có thể tùy ý có mặt dưới dạng tất cả các trạng thái oxy hóa khả dĩ (lưu huỳnh → sulfoxit -SO-, sulphon -SO₂-; nitơ → N-oxit).

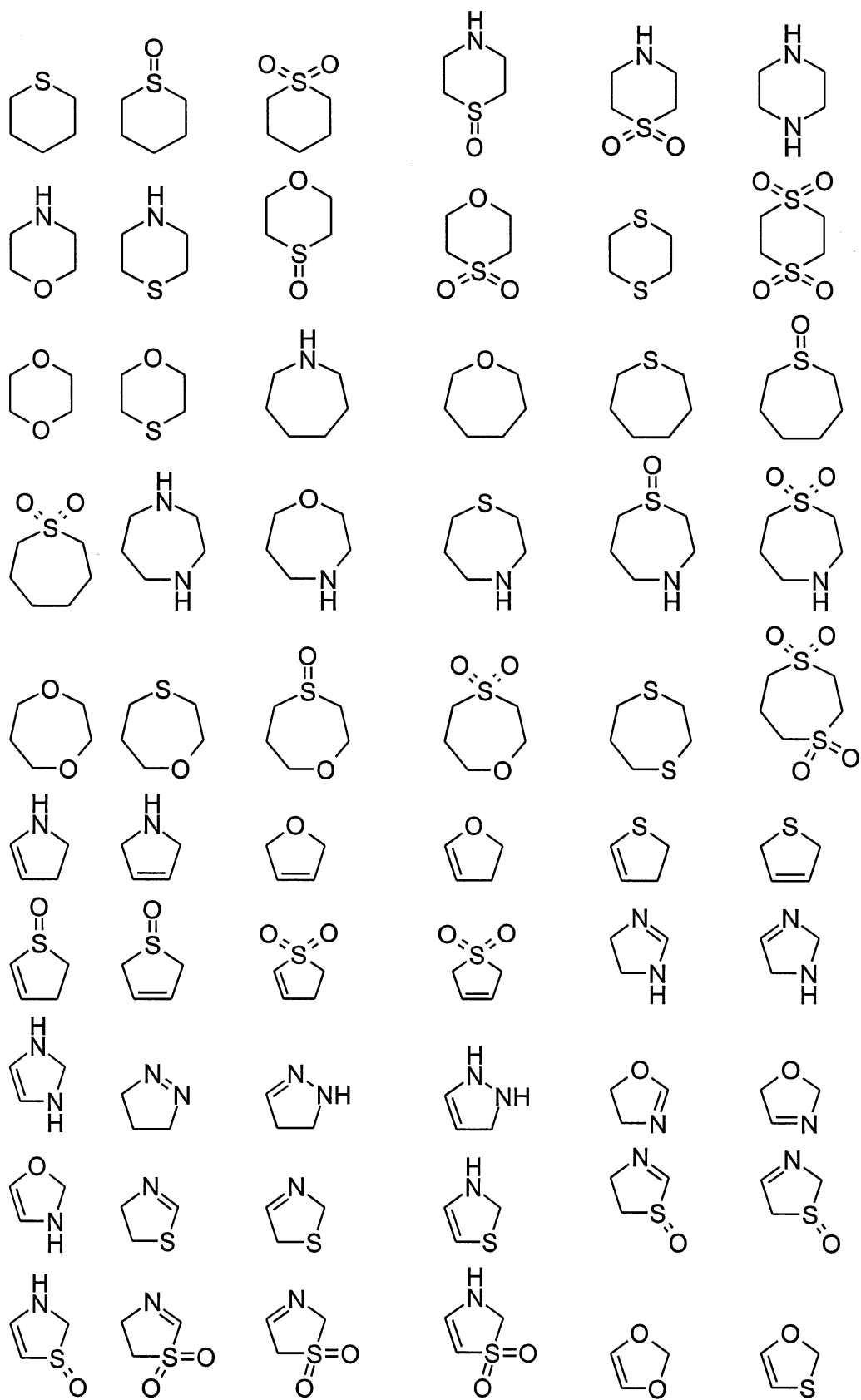
Kết quả trực tiếp của việc thu được từ xycloalkyl, xycloalkenyl và aryl là heteroxyclyl tạo thành nhóm phụ nhân dị vòng đơn vòng, nhân dị vòng dạng đôi, nhân dị vòng ba vòng và nhân dị vòng spiro, mà có thể có mặt ở dạng bão hòa hoặc không bão hòa. Heteroxyclyl bão hòa và không bão hòa, không thơm, còn được định nghĩa là heteroxycloalkyl. Thuật ngữ “không bão hòa” dùng để chỉ có ít nhất một liên kết đôi trong hệ nhân quan tâm, nhưng không có hệ dị thơm được tạo thành. Trong hệ nhân dị nguyên tử vòng đôi, hai nhân được gắn với nhau sao cho chúng có ít nhất hai nguyên tử (khác loại) cùng nhau. Trong hệ nhân spiro dị vòng, một nguyên tử cacbon (nguyên tử spiro) thuộc về hai nhân cùng nhau. Nếu heteroxyclyl được thế thì việc thế có thể diễn ra một cách độc lập với nhau, dưới dạng thế một lần hoặc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon và/hoặc nguyên tử nitơ liên kết với hydro. Bản thân heteroxyclyl có thể được liên kết dưới dạng phần tử thay thế vào phân tử qua mỗi vị trí

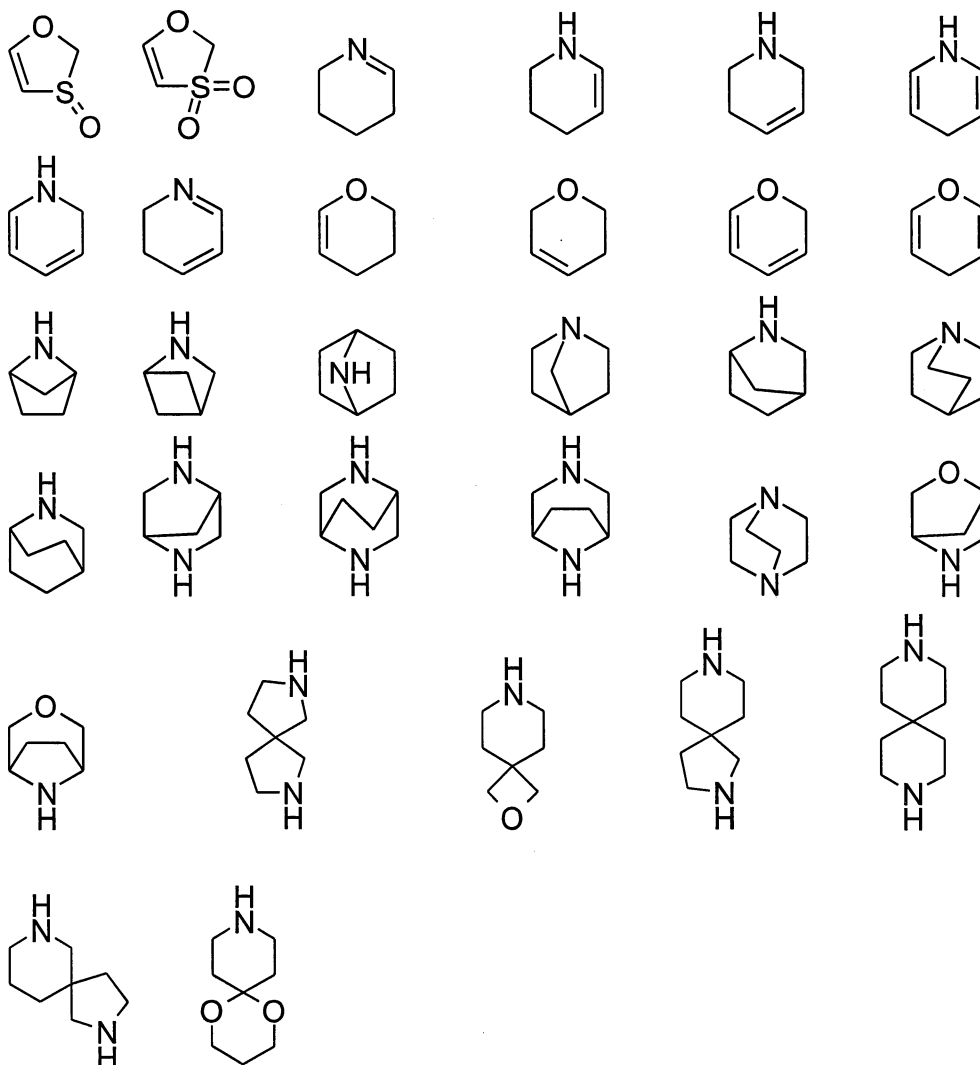
thích hợp của hệ nhân. Khi heterocyclyl có nguyên tử nitơ, vị trí được ưu tiên để gắn phân tử thay thế heterocyclyl vào phân tử là nguyên tử nitơ.

Ví dụ về heterocyclyl là tetrahydrofuryl, pyrrolidinyl, pyrolynyl, imidazolidinyl, thiazolidinyl, imidazoliny, pyrazolidinyl, pyrazoliny, piperidinyl, piperazinyl, oxiranyl, aziridinyl, azetidiny, 1,4-dioxanyl, azepanyl, diazepanyl, morpholiny, thiomorpholiny, homomorpholiny, homopiperidinyl, homopiperazinyl, homothiomorpholiny, thiomorpholiny-*S*-oxit, thiomorpholiny-*S,S*-dioxit, 1,3-dioxolanyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, [1,4]-oxazepanyl, tetrahydrothienyl, homothiomorpholiny-*S,S*-dioxit, oxazolidinonyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrollyl, dihydropyrazinyl, dihydropyridyl, dihydro-pyrimidinyl, dihydrofuryl, dihydropyranyl, tetrahydrothienyl-*S*-oxit, tetrahydrothienyl-*S,S*-dioxit, homothiomorpholiny-*S*-oxit, 2,3-dihydroazet, 2*H*-pyrolyl, 4*H*-pyranyl, 1,4-dihydropyridinyl, 8-azabixyclo[3,2,1]octyl, 8-azabixyclo[5,1,0]octyl, 2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptyl, 8-oxa-3-aza-bixyclo[3,2,1]octyl, 3,8-diaza-bixyclo[3,2,1]octyl, 2,5-diaza-bixyclo[2,2,1]heptyl, 1-aza-bixyclo[2,2,2]octyl, 3,8-diaza-bixyclo[3,2,1]octyl, 3,9-diaza-bixyclo[4,2,1]nonyl, 2,6-diaza-bixyclo[3,2,2]nonyl, 1,4-dioxa-spiro[4,5]dexyl, 1-oxa-3,8-diaza-spiro[4,5]dexyl, 2,6-diaza-spiro[3,3]heptyl, 2,7-diaza-spiro[4,4]nonyl, 2,6-diaza-spiro[3,4]octyl, 3,9-diaza-spiro[5,5]undexyl, 2,8-diaza-spiro[4,5]dexyl v.v..

Các ví dụ khác nữa là các cấu trúc được thể hiện dưới đây, mà có thể được gắn qua mỗi nguyên tử mang hydro (ngang với hydro):



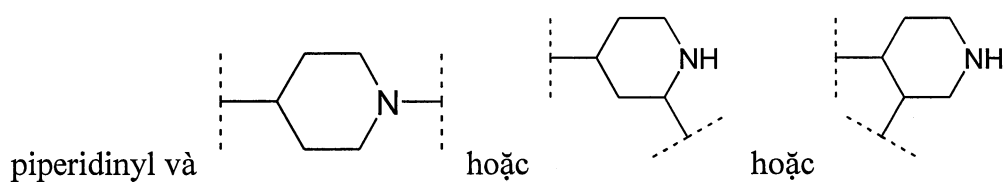


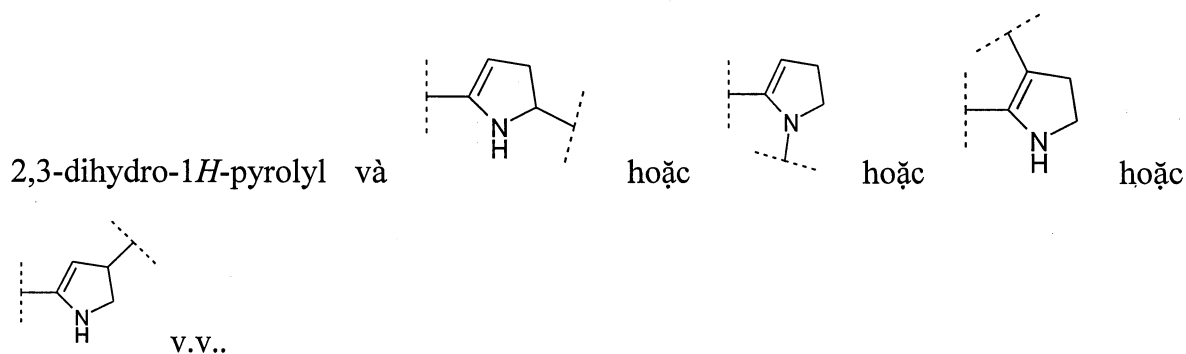


Định nghĩa trên đây về heterocyclyl cũng được áp dụng nếu heterocyclyl là một phần của nhóm khác, ví dụ, như trong heterocyclamino hoặc heterocyclloxy.

Nếu hóa trị tự do của heterocyclyl là bão hòa, thì sẽ thu được heterocyclic nhóm.

Thuật ngữ heterocyclen cũng thu được từ heterocyclyl được xác định trên đây. Heterocyclen, không giống như heterocyclyl, là hóa trị hai và cần có hai đối tác gắn kết. Chính thức là, hóa trị thứ hai thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi heterocyclyl. Nhóm tương ứng là, ví dụ,





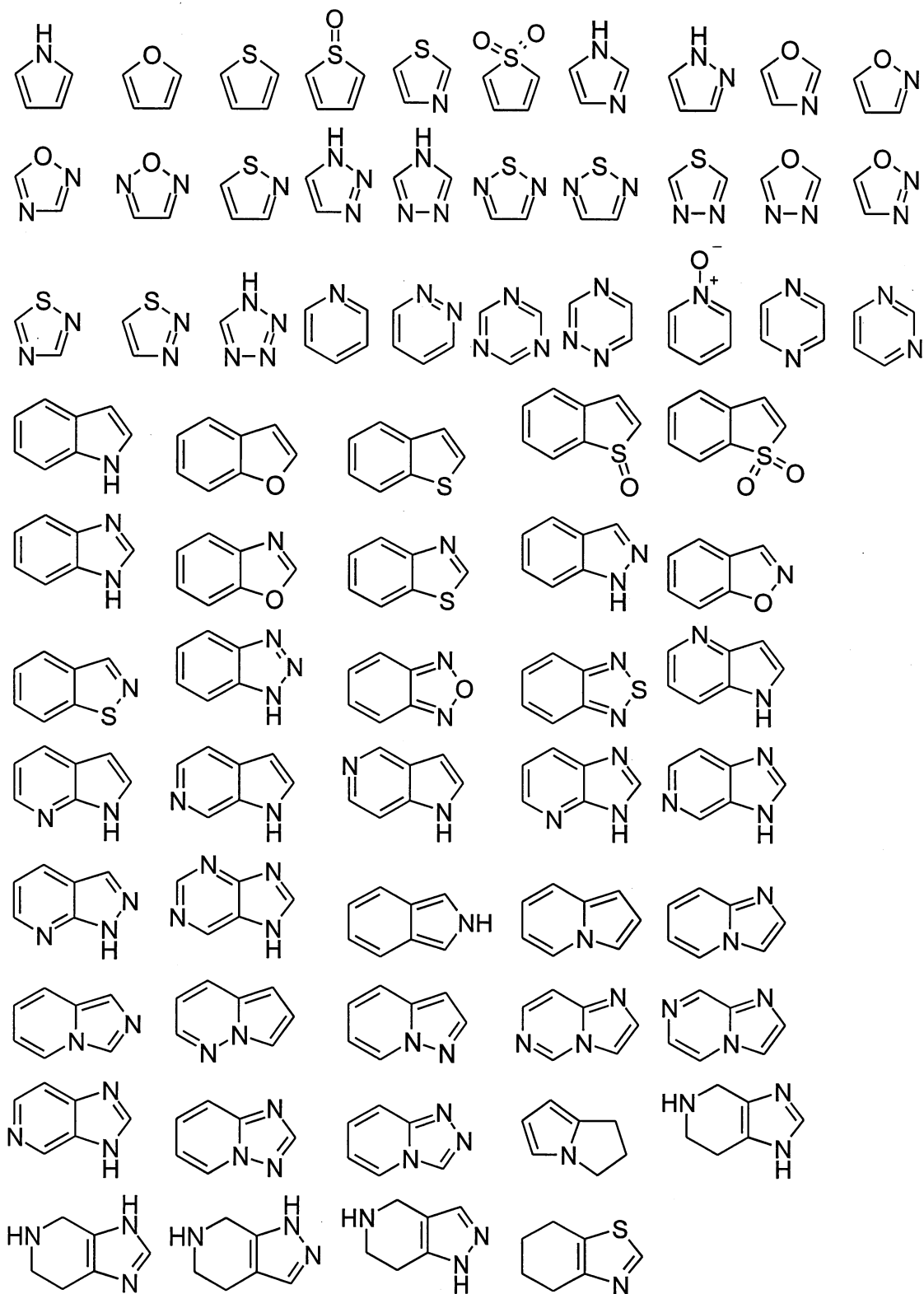
Định nghĩa trên đây về heteroxycylen cũng được áp dụng nếu heteroxycylen là một phần của nhóm khác, ví dụ, như trong HO-heteroxycylenamino hoặc H₂N-heteroxycylenoxy.

Heteroaryl dùng để chỉ nhân dị thơm đơn vòng hoặc nhân đa vòng có ít nhất một nhân dị thơm, so sánh được với aryl hoặc xycloalkyl (xycloalkenyl) tương ứng chứa, thay cho một hoặc nhiều nguyên tử cacbon, một hoặc nhiều nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau, được chọn độc lập với nhau từ nitơ, lưu huỳnh và oxy, trong đó nhóm thu được phải ổn định về mặt hóa học. Điều kiện tiên quyết đối với sự có mặt của heteroaryl là nguyên tử khác loại và hệ dị thơm. Nếu heteroaryl được thể thì việc thể có thể diễn ra một cách độc lập với nhau, dưới dạng thể một lần hoặc thể nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon và/hoặc nguyên tử nitơ liên kết với hydro. Bản thân heteroaryl có thể được liên kết dưới dạng phần tử thay thế vào phân tử qua mỗi vị trí thích hợp của hệ nhân, cả cacbon và nitơ.

Ví dụ về heteroaryl là furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl, triazinyl, pyridyl-*N*-oxit, pyrrolyl-*N*-oxit, pyrimidinyl-*N*-oxit, pyridazinyl-*N*-oxit, pyrazinyl-*N*-oxit, imidazolyl-*N*-oxit, isoxazolyl-*N*-oxit, oxazolyl-*N*-oxit, thiazolyl-*N*-oxit, oxadiazolyl-*N*-oxit, thiadiazolyl-*N*-oxit, triazolyl-*N*-oxit, tetrazolyl-*N*-oxit, indolyl, isoindolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzimidazolyl, indazolyl, isoquinoliny, quinoliny, quinoxaliny, xinoliny, phtalaziny, quinazoliny, benzotriazinyl, indoliziny, oxazolopyridyl, imidazopyridyl, naphtyridiny, benzoxazolyl, pyridopyridyl, puriny, pteridiny, benzothiazolyl, imidazopyridyl, imidazothiazolyl, quinoliny-*N*-oxit, indolyl-*N*-oxit, isoquinolyl-*N*-oxit, quinazoliny-*N*-

oxit, quinoxalinyln-*N*-oxit, phtalazinyln-*N*-oxit, indolizinyln-*N*-oxit, indazolyl-*N*-oxit, benzothiazolyl-*N*-oxit, benzimidazolyl-*N*-oxit v.v..

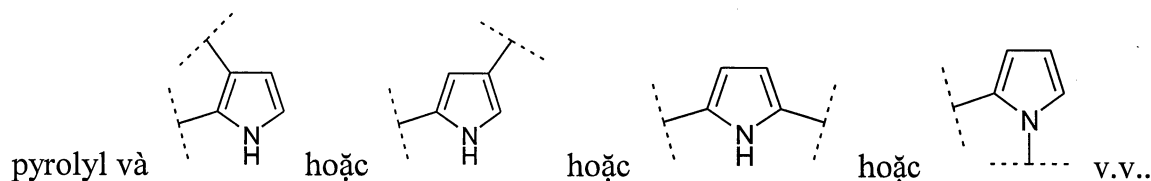
Các ví dụ khác nữa là các cấu trúc được thể hiện dưới đây, mà có thể được gắn qua mỗi nguyên tử mang hydro (ngang với hydro):



Định nghĩa trên đây về heteroaryl cũng được áp dụng khi heteroaryl là một phần của nhóm khác, ví dụ, như trong heteroarylamino hoặc heteroaryloxy.

Nếu hóa trị tự do của heteroaryl là bão hòa, sẽ thu được nhóm dị thơm.

Do đó, thuật ngữ heteroarylen có thể thu được từ heteroaryl được xác định trên đây. Heteroarylen, không giống như heteroaryl, là hóa trị hai và cần có hai đối tác gắn kết. Chính thức là, hóa trị thứ hai thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi heteroaryl. Nhóm tương ứng là, ví dụ,



Định nghĩa trên đây về heteroarylen cũng được áp dụng khi heteroarylen là một phần của nhóm khác, ví dụ như trong HO-heteroarylenamino hoặc H₂N-heteroarylenoxy.

Các nhóm hóa trị hai nêu trên (alkylen, alkenylen, alkynylen v.v..) có thể là một phần của nhóm tổ hợp (ví dụ, H₂N-C₁₋₄alkylen- hoặc HO-C₁₋₄alkylen-). Trong trường hợp này, một trong số các hóa trị được bão hòa bởi nhóm được gắn (ở đây là: -NH₂, -OH), sao cho nói chung nhóm tổ hợp loại này được viết theo cách này chỉ là phần tử thay thế hóa trị một.

Thuật ngữ được thể được dùng để chỉ nguyên tử hydro mà gắn trực tiếp vào nguyên tử quan tâm, được thể bằng nguyên tử khác hoặc nhóm khác của nguyên tử (phần tử thay thế). Tùy thuộc vào điều kiện ban đầu (số nguyên tử hydro), việc thể một hoặc nhiều lần có thể xảy ra trên một nguyên tử. Việc thể bằng phần tử thay thế cụ thể chỉ có thể nếu các hóa trị cho phép của phần tử thay thế và của nguyên tử được thể tương ứng với nhau và việc thể tạo ra hợp chất bền (nghĩa là thành hợp chất mà không được chuyển hóa tự động, ví dụ, bằng cách bố trí lại, vòng hóa hoặc khử).

Phần tử thay thế hóa trị hai như =S, =NR, =NOR, =NNRR, =NN(R)C(O)NRR, =N₂ hoặc các nhóm tương tự, có thể chỉ được thể trên nguyên tử cacbon, trong đó phần tử thay thế hóa trị hai =O cũng có thể là phần tử thay thế trên lưu huỳnh. Nói chung, việc thay thế có thể được tiến hành bằng phần tử thay thế hóa trị hai chỉ ở hệ nhân và đòi hỏi việc thay thế bằng hai nguyên tử hydro ghép cặp, nghĩa là nguyên tử hydro gắn vào cùng

nguyên tử cacbon là bão hòa trước khi thế. Do đó, việc thế bằng phần tử thay thế hóa trị hai chỉ có thể ở nhóm $-CH_2-$ hoặc nguyên tử lưu huỳnh của hệ nhân.

Hóa lập thể/solvat/hydrat: Trừ khi có quy định khác, công thức cấu tạo như được nêu trong phần mô tả hoặc trong yêu cầu bảo hộ hoặc tên hóa học không những dùng để chỉ chính hợp chất tương ứng, mà còn bao hàm chất đồng phân, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân quang học và hình học (ví dụ, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân *E/Z*, v.v.), raxemat, hỗn hợp các chất đồng phân đối quang riêng biệt trong tổ hợp mong muốn bất kỳ, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp gồm các dạng nêu trên (nếu dạng đó tồn tại) cũng như muối, đặc biệt là muối được dùng của nó. Hợp chất và muối theo sáng chế có thể có mặt ở dạng solvat (ví dụ, với dung môi được dùng như ví dụ, nước, etanol v.v.) hoặc ở dạng chưa solvat hóa. Nói chung, đối với mục đích của sáng chế dạng solvat, ví dụ, hydrat, được coi là có thể tích tương đương với dạng chưa solvat hóa.

Muối: Thuật ngữ "được dùng" được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ hợp chất, chất, hỗn hợp và/hoặc chế phẩm là thích hợp, theo quan điểm y tế được công nhận thông thường, để dùng cho mô người và/hoặc động vật và không có hoặc làm tăng tính độc, sự kích thích hoặc đáp ứng miễn dịch quá mức hoặc gây ra các vấn đề hoặc biến chứng khác, nghĩa là nói chung tương ứng với tỷ lệ nguy cơ/lợi ích chấp nhận được.

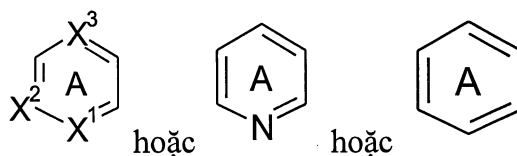
Thuật ngữ "muối được dùng" dùng để chỉ dẫn xuất của hợp chất hóa học được bộc lộ trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách bổ sung axit hoặc bazơ. Ví dụ về muối được dùng bao gồm (nhưng không chỉ giới hạn ở) muối của axit vô cơ hoặc hữu cơ có nhóm chức bazơ, ví dụ như amin, muối kim loại kiềm hoặc hữu cơ của nhóm chức axit ví dụ như axit carboxylic, v.v.. Các muối này bao gồm, đặc biệt là axetat, ascorbat, benzensulphonat, benzoat, besylat, bicarbonat, bitartrat, bromua/hydrobromua, Ca-edetat/edetat, camsylat, cacbonat, clorua/hydroclorua, xitrat, edisylat, etan disulphonat, estolat, esylat, fumarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glycolat, glycolylarsnilat, hexylresorxinat, hydrabamin, hydroxymaleat, hydroxynaphtoat, iodua, isothionat, lactat, lactobionat, malat, maleat, mandelat, metansulphonat, mesylat, metylbromua, metylnitrat, metylsulphat, mucat, napsylat, nitrat, oxalat, pamoat, pantothenat, phenyl axetat, phosphat/diphosphat, polygalacturonat, propionat, salicxylat, stearat, subaxetat, succinat, sulphamit, sulphat, tanat, tartrat, teoclat, toluensulphonat, triethiodua, amoni, benzathin, cloprocain, cholin, dietanolamin, etylendiamin, meglumin

và procain. Các muối được dụng khác có thể được tạo ra với các cation từ các kim loại như nhôm, canxi, lithi, magie, kali, natri, kẽm và các kim loại tương tự (cũng xem Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

Các muối được dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà chứa nhóm chức axit hoặc bazơ bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được tổng hợp bằng cách cho các dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng đủ của bazơ hoặc axit tương ứng trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril (hoặc hỗn hợp của chúng).

Các muối của các axit khác các axit được đề cập trên đây mà, ví dụ hữu ích trong tinh chế hoặc tách các hợp chất theo sáng chế ra khỏi hỗn hợp phản ứng (ví dụ, các muối trifloaxetat), cũng được coi là một phần của sáng chế.

Trong ví dụ đại diện như



chữ A có chức năng chỉ rõ nhân để tạo điều kiện, ví dụ, để chỉ ra việc gắn của nhân đang quan tâm với các nhân khác.

Đối với nhóm hóa trị hai, trong đó điều quyết định để xác định nhóm liền kề nào chúng sẽ gắn vào và với hóa trị nào, các phần tử gắn kết tương ứng được biểu thị trong dấu ngoặc đơn, khi cần để giải thích mục đích, như trong các dạng thể hiện sau:



nhóm hoặc phần tử thay thế thường được chọn từ số lượng lớn nhóm/phần tử thay thế khác nhau đã chỉ rõ nhóm tương ứng (ví dụ, R^a , R^b v.v.). Nếu nhóm như vậy được sử dụng nhiều lần để xác định hợp chất theo sáng chế trong các phần phân tử khác nhau, cần phải luôn ghi nhớ rằng các ứng dụng khác nhau được xem là hoàn toàn độc lập với nhau.

Cụm từ "lượng hữu hiệu điều trị" nhằm mục đích của sáng chế có nghĩa là lượng chất mà có khả năng xóa bỏ các triệu chứng của bệnh hoặc ngăn ngừa hoặc làm thuyên giảm các triệu chứng này, hoặc kéo dài khả năng sống sót của bệnh nhân được điều trị.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Danh sách các chữ viết tắt

ACN	axetonitril
Bu	butyl
conc.	đậm đặc
d	ngày
DCM	diclometan
Et	etyl
EtOAc	etyl axetat
giờ	(nhiều) giờ
HPLC	phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao
<i>i</i> Pr	isopropyl
M	mol
Me	metyl
min	(nhiều) phút
ml	mililit
MS	phổ khối
N	bình thường
NMP	<i>N</i> -metylpyrrolidinon
NMR	Phổ cộng hưởng hạt nhân
NP	Pha thường
ppm	phần triệu
prep	điều chế
R_f	hệ số lưu giữ
RP	pha đảo
RT	nhiệt độ trong phòng
<i>tert</i>	bậc ba
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
TLC	sắc ký lớp mỏng
tR	thời gian duy trì

Các dấu hiệu và thuận lợi khác của sáng chế sẽ trở nên hoàn toàn rõ ràng hơn từ các ví dụ cụ thể sau nhằm minh họa nguyên lý của sáng chế mà không giới hạn phạm vi của nó.

Tổng quan

Trừ khi có quy định khác, tất cả các phản ứng được tiến hành trong các thiết bị có bán trên thị trường bằng cách sử dụng các phương pháp thường được sử dụng trong phòng thí nghiệm hóa học. Các nguyên liệu ban đầu nhạy với không khí và/hoặc hơi ẩm được

bảo quản trong môi trường khí bảo vệ và các phản ứng và thao tác tương ứng được tiến hành trong môi trường khí bảo vệ (nitơ hoặc argon).

Hợp chất theo sáng chế được gọi tên theo quy định của IUPAC. Nếu một hợp chất được thể hiện bằng cả công thức cấu tạo lẫn bằng danh pháp của nó, trong trường hợp có mâu thuẫn, công thức cấu tạo là yếu tố quyết định.

Sắc ký

Sắc ký lớp mỏng được tiến hành trên đĩa TLC silicagel 60 trên thủy tinh làm sẵn (có chất chỉ thị huỳnh quang F-254) do Merck sản xuất.

Thiết bị Biotage Isolera Four được sử dụng để sắc ký NP điều chế tự động cùng với cột Interchim Puri Flash (50 μ m, 12 - 300g) hoặc cột thủy tinh được nhồi silicagel do Millipore sản xuất (Granula Silica Si-60A 35-70 μ m).

HPLC pha đảo điều chế được tiến hành trên cột do Waters sản xuất (Sunfire C18, 10 μ m, 30x100mM Part. No. 186003971 hoặc X-Bridge C18, 10 μ m, 30x100mM Part. No. 186003930). Các hợp chất được rửa giải bằng cách sử dụng các gradient H₂O/axetonitril hoặc H₂O/MeOH khác nhau, trong đó dung dịch HCOOH 0,2% được bổ sung vào nước, hoặc với các gradient khác nhau sử dụng dung dịch đệm bazơ trong nước (1L nước chứa 5ml dung dịch amoni hydrocacbonat (158g trên 1L H₂O) và 2ml amoniac (dung dịch 7mol/l trong MeOH)) thay cho hỗn hợp nước-HCOOH.

HPLC phân tích (theo dõi phản ứng) của các hợp chất trung gian được tiến hành trên cột do Agilent và Waters sản xuất. Các thiết bị phân tích cũng được cung cấp với thiết bị phát hiện khối lượng trong mỗi trường hợp.

Phổ khối HPLC/phổ UV

Thời gian lưu giữ/MS-ESI⁺ để xác định đặc điểm của các hợp chất ví dụ theo sáng chế được xác định bằng cách sử dụng thiết bị HPLC-MS (sắc ký lỏng hiệu năng cao cùng với máy phát hiện phổ khối) do Agilent sản xuất. Các hợp chất được rửa giải tại đỉnh bơm được coi là thời gian lưu giữ t_R = 0.

Phương pháp HPLC phân tích (A.M.):

Phương pháp_1 (M_1)

HPLC: Loại Agilent 1100

MS: Agilent LC/MSD SL

Cột: Waters, Xbridge C18, 2,5 μ m, 2,1x20mm, Part.No. 186003201

Dung môi: A: 20mM NH₄HCO₃/ NH₃

B: ACN loại HPLC

Dò: MS: Dương tính và âm tính

Khoảng khối lượng: 120 - 800 m/z

Bơm: 5 μ l

Lưu lượng: 1,00ml/phút

Nhiệt độ cột: 60°C

Gradient: 0,00 – 1,50 phút 10 % → 95 % B

1,50 – 2,00 phút 95 % B

2,00 – 2,10 phút 95 % → 10 % B

Phương pháp_2 (M_2)

HPLC: Loại Agilent 1100/1200

MS: Agilent LC/MSD SL

Cột: Waters X-Bridge BEH C18, 2,5 μ m, 2,1x30mm

Chất rửa giải: A: 5mM NH₄HCO₃/19mM NH₃ trong H₂O; B: ACN (loại HPLC)

Dò: MS: ESI kiểu dương tính và âm tính

Khoảng khối lượng: 100 – 800 m/z

Lưu lượng: 1,4 ml/phút

Nhiệt độ cột: 45°C

Gradient: 0,00 - 0,01 phút: 5 % B

0,01 – 1,00 phút: 5 % → 100 % B

1,00 – 1,37 phút: 100 % B

1,37 – 1,40 phút: 100 % → 5 % B

Phương pháp_3 (M_3)

HPLC: Loại Agilent 1100

MS: Agilent LC/MSD SL

Cột: WatersXBridge C18, 5,0 μ m, 2,1x50mm

Chất rửa giải: A: 5mM NH₄HCO₃/19mM NH₃ trong H₂O; B: ACN (loại HPLC)

Dò: MS: ESI kiểu dương tính và âm tính

Khoảng khối lượng: 105 – 1200 m/z

Lưu lượng: 1,20ml/phút

Nhiệt độ cột: 35°C

Gradient: 0,00 - 0,01 phút: 5 % B

0,01 – 1,25 phút: 5 % → 95 % B

1,25 – 2,00 phút: 95 % B

2,00 – 2,01 phút: 95 % → 5 % B

Phương pháp_4 (M_4)

HPLC: Loại Agilent 1100/1200

MS: Agilent LC/MSD SL

Cột: Waters Sunfire, C18, 5,0 μ m, 2,1x50mm, Part. No. 186002539

Chất rửa giải: A: H₂O + 0,2 % HCOOH; B: ACN

Dò: MS: ESI kiểu dương tính và âm tính

Khoảng khối lượng: 105 – 1200 m/z

Lưu lượng: 1,20ml/phút

Nhiệt độ cột: 35°C

Gradien: 0,00 - 0,01 phút: 5 % B

0,01 – 1,50 phút: 5 % → 95 % B

1,50 – 2,00 phút: 100 % B

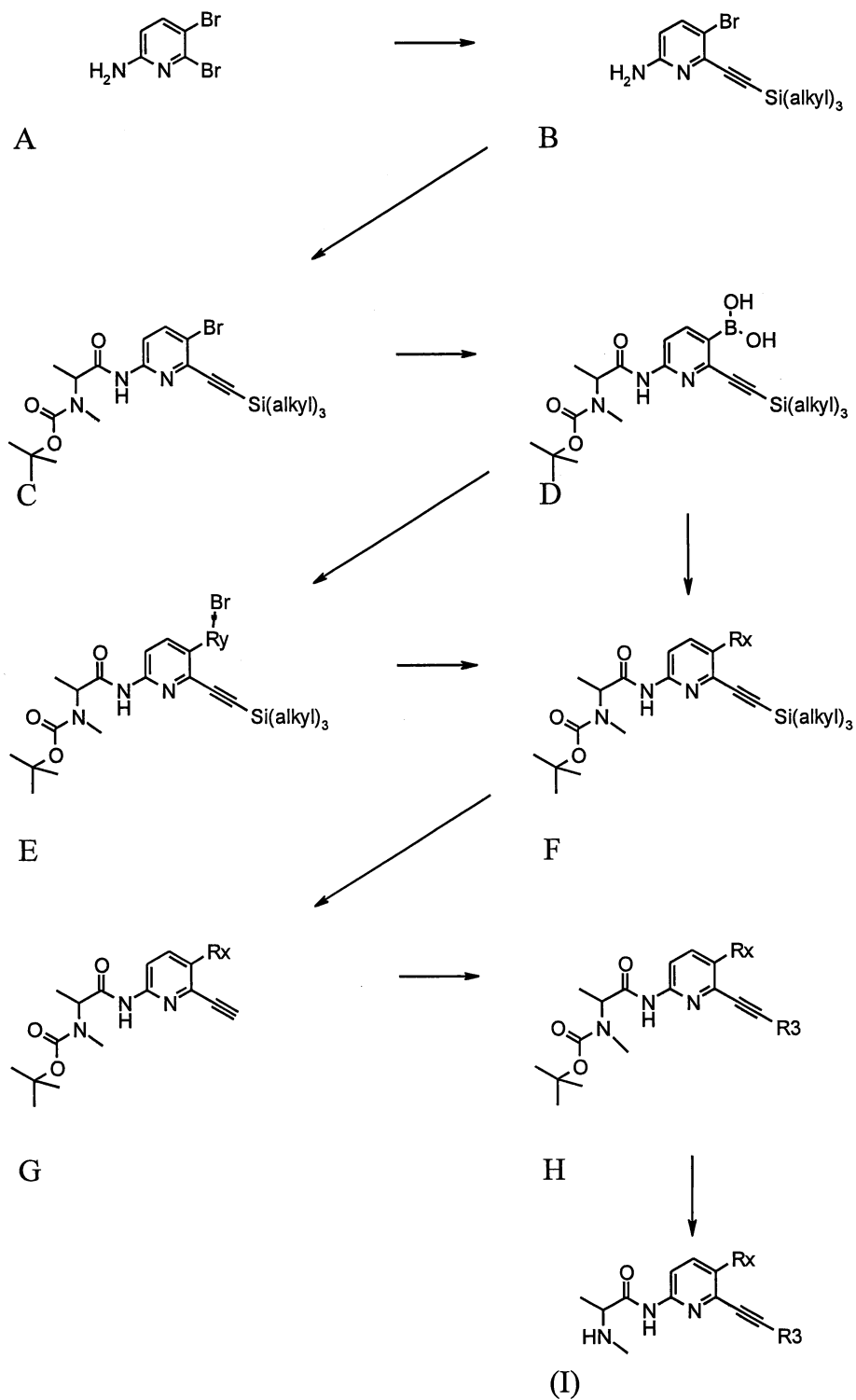
Điều chế hợp chất theo sáng chế

Hợp chất theo sáng chế được điều chế bằng các phương pháp tổng hợp được mô tả dưới đây, trong đó phần tử thay thế có công thức chung có nghĩa như được nêu trên đây. Các phương pháp này chỉ nhằm minh họa sáng chế, mà không giới hạn các đối tượng của nó và phạm vi của hợp chất yêu cầu bảo hộ bởi các ví dụ này. Nếu việc điều chế các hợp chất ban đầu không được mô tả thì chúng có thể mua được trên thị trường, có thể được điều chế bằng cách tương tự như các hợp chất đã biết hoặc các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Các chất được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành được điều chế theo các phương pháp đã công bố.

Một phương pháp để điều chế hợp chất có công thức (I) được minh họa trên Sơ đồ I: 5,6-dibromopyridin-2-amin A được liên hợp với trialkylsilylaxetylen để thu được hợp chất trung gian B mà nó được chuyển hóa thành hợp chất trung gian C bằng cách amit hóa. Axit boronic D có thể thu được bằng phản ứng boryl hóa Miyaura. Bằng cách sử dụng phản ứng liên hợp Suzuki, tiếp theo, axit boronic D có thể được biến đổi trực tiếp thành hợp chất F hoặc hợp chất trung gian E là được tổng hợp trước tiên và F có thể thu được ở bước tiếp theo, trong đó gốc Ry-bromo được biến đổi thành nhóm Rx cuối cùng. Phản ứng loại silyl tạo ra hợp chất trung gian G mà nó được chuyển hóa thành H

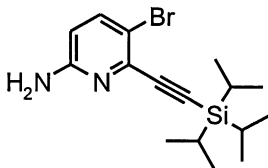
ví dụ, bằng phản ứng liên hợp Sonogashira. Cuối cùng, hợp chất có công thức (I) thu được bằng phản ứng loại nhóm bảo vệ. Các sản phẩm được tách bằng các phương pháp thông thường và tốt hơn là được tinh chế bằng cách sắc ký.

Sơ đồ I:



Điều chế hợp chất B

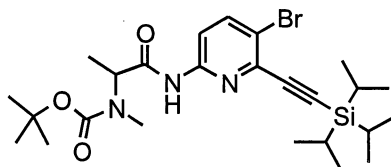
B1) 5-bromo-6-[2-tri(propan-2-yl)silyletynyl]pyridin-2-amin



Trong môi trường argon, hỗn hợp gồm 5,6-dibromopyridin-2-amin (60g, 233mmol), etynyl-tri(propan-2-yl)silan (64ml, 285mmol), đồng(I) iodua (1,5g, 7,88mmol), triethylamin (80ml, 577mmol), ACN (200ml), THF (100ml) và diclobis-(triphenylphosphin)paladi(II) (4,0g, 5,48mmol) được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 50°C. Các chất rắn được lọc ra, hỗn hợp thu được được cô trong chân không và sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký NP. Hiệu suất: 76g (92%). HPLC-MS: M+H = 353/355; tR = 1,79 phút (Phương pháp_1).

Điều chế hợp chất C

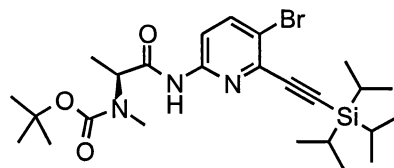
C1) tert-butyl-N-[1-[[5-bromo-6-[2-tri(propan-2-yl)silyletynyl]pyridin-2-yl]amino]-1-oxopropan-2-yl]-N-methylcarbamate



N,N'-Dixyclohexylcarbodiimide được bổ sung từng phần vào hỗn hợp gồm (46,4g, 225mmol) axit 2-[metyl-[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonyl]amino]propanoic (72,9g, 359mmol) và DCM (200ml) trong khi khuấy ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp này được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng và tiếp tục khuấy trong 30 phút trước khi hỗn hợp gồm 5-bromo-6-[2-tri(propan-2-yl)silyletynyl]pyridin-2-amin B1 (53g, 150mmol) trong DCM (200ml) được bổ sung vào từ từ. Sau khi khuấy trong thời gian 10 ngày ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng với DCM và chiết bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Gom các lớp hữu cơ, làm khô trên MgSO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký NP. Hiệu suất: 71g (87%). HPLC-MS: M+H = 538/540; tR = 1,98 phút (Phương pháp_1).

Để thu được các chất đồng phân đối quang (*R*)- hoặc (*S*)- của các ví dụ cuối cùng, axit (2*R*)-2-[metyl-[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonyl]amino]propanoic hoặc axit (2*S*)-2-

[metyl-[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonyl]amino]propanoic có thể được sử dụng. Ví dụ, với axit (2*S*)-2-[metyl-[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonyl]amino]propanoic, thu được hợp chất trung gian tert-butyl N-[(1*S*)-1-[(5-bromo-6-{2-[tris(propan-2-yl)silyl]etynyl}pyridin-2-yl)carbamoyl]etyl]-N-metylcarbammat (*S*)-C1:

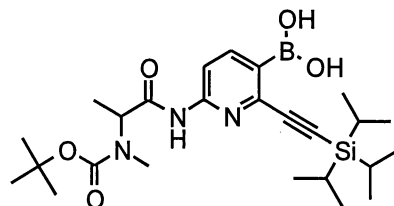


Hiệu suất: 71 g (87%). HPLC-MS: M+H = 538/540; tR = 1,98 phút (Phương pháp_1).

Do đó, tất cả các hợp chất trung gian tiếp theo được mô tả dưới đây ở dạng triet quang còn có thể thu được dưới dạng chất đồng phân đối quang R- hoặc S-. Ví dụ, D1, E1 và F1 thu được dưới dạng chất đồng phân đối quang S- bắt đầu từ (*S*)-C1 và theo quy trình đã được mô tả.

Điều chế hợp chất D

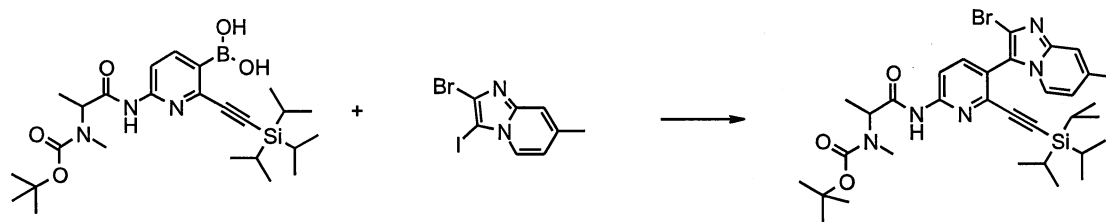
D1) axit [6-[2-[metyl-[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonyl]amino]propanoylamino]-2-[2-tri(propan-2-yl)silyletynyl]pyridin-3-yl]boronic



Hỗn hợp gồm tert-butyl-N-[1-[[5-bromo-6-[2-tri(propan-2-yl)silyletynyl]pyridin-2-yl]amino]-1-oxopropan-2-yl]-N-metylcarbammat C1 (53g, 98mmol), bis(neopentyl glycolato)diboron (44,5g, 197mmol), KOAc (29g, 295mmol), 1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (2,16g, 2,95mmol) và dioxan (250ml) được khuấy trong môi trường argon trong thời gian 7 giờ ở nhiệt độ 55°C. Hỗn hợp này được pha loãng với DCM và chiết bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Gôm các lớp hữu cơ, làm khô trên MgSO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký NP. Hiệu suất: 44g (89%). HPLC-MS: M+H = 504; tR = 1,67 phút (Phương pháp_1).

Điều chế hợp chất E

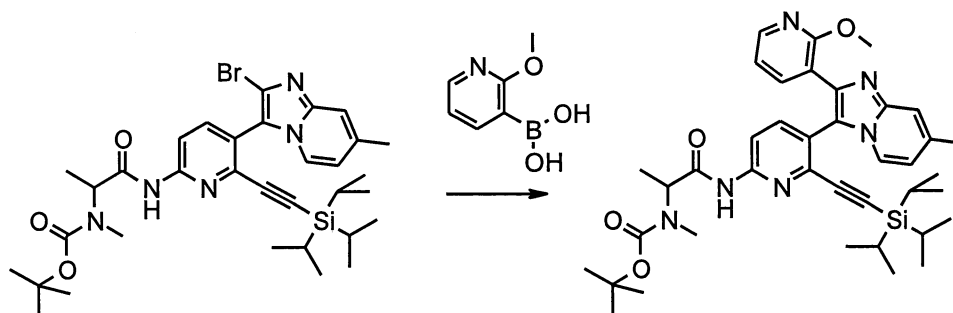
E1) tert-butyl N-{1-[(5-{2-bromo-7-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}-6-{2-[tris(propan-2-yl)silyl]etynyl}pyridin-2-yl)carbamoyl]etyl}-N-metylcarbamamat



Hỗn hợp gồm axit [6-[2-[metyl-[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonyl]amino]-propanoylamino]-2-[2-tri(propan-2-yl)silyletynyl]pyridin-3-yl]boronic D1 (14,7g, 29,2mmol), 2-bromo-3-iodo-7-metylimidazo[1,2-a]pyridin S2 (11,8g, 35,1mmol), Na₂CO₃ (9,3g, 87,7mmol), dioxan (150ml), nước (30ml) và 1,1'-bis(diphenylphosphino)-feroxen]diclopaladi(II) (2,14g, 2,92mmol) được khuấy trong môi trường argon trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 110°C. Ở nhiệt độ trong phòng, nước (100ml) được bổ sung vào và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Gom các lớp hữu cơ, làm khô trên MgSO₄, cô trong chân không và sản phẩm được tinh chế bằng RP HPLC. Hiệu suất: 6,9 g (36%). HPLC-MS: M+H = 668; tR = 1,82 phút (Phương pháp 1).

Điều chế hợp chất F

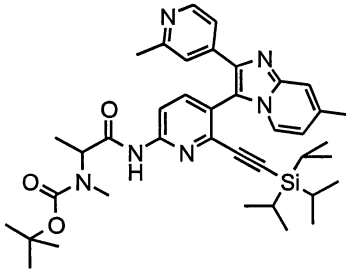
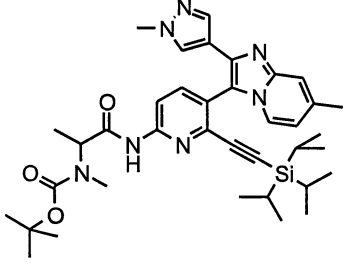
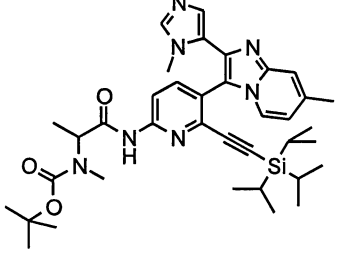
F1) tert-butyl N-[1-({5-[2-(2-metoxypyridin-3-yl)-7-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-{2-[tris(propan-2-yl)silyl]etynyl}pyridin-2-yl}carbamoyl)etyl]-N-metylcarbamamat

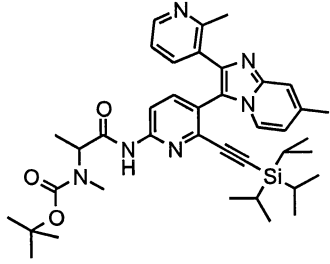
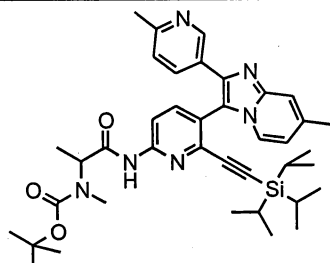
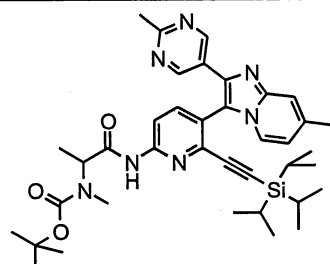
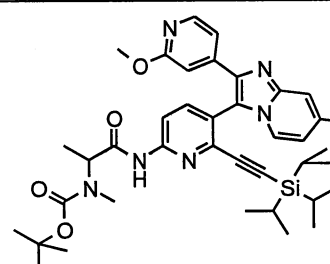
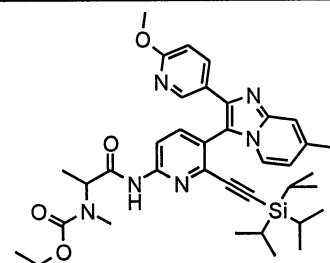


Hỗn hợp gồm tert-butyl N-{1-[(5-{2-bromo-7-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}-6-{2-[tris(propan-2-yl)silyl]etynyl}pyridin-2-yl)carbamoyl]etyl}-N-metylcarbamamat E1 (1,0g, 1,50mmol), axit (2-metoxypyridin-3-yl)boronic (1,0g, 6,54mmol), Na₂CO₃

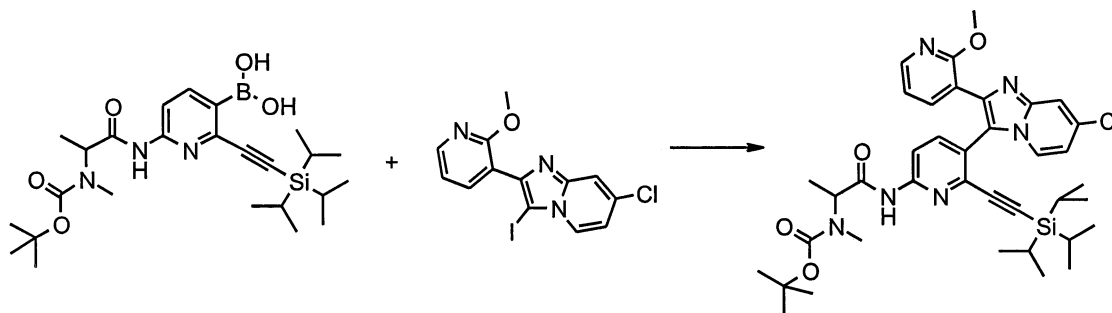
(475mg, 4,48mmol), dioxan (10ml), nước (2ml) và 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi(II) (218mg, 298 μ mol) được khuấy trong môi trường argon trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 100°C. Ở nhiệt độ trong phòng, nước (50ml) được bổ sung vào và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Gom các lớp hữu cơ, làm khô trên MgSO₄, cô trong chân không và sản phẩm được tinh chế bằng RP HPLC. Hiệu suất: 990mg (95%). HPLC-MS: M+H = 697; t_R = 2,02 phút (Phương pháp_4).

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo cách tương tự từ E1 sử dụng các axit boronic tương ứng (đối với F2 + F5-F9) hoặc pinacol este của axit boronic (đối với F3-F4):

#	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	t _{ret} [phút]	[M+H]	A.M.
F2		tert-butyl N-methyl-N-[1-({5-[7-methyl-2-(2-methylpyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-{2-[tris(propan-2-yl)silyl]etynyl}pyridin-2-yl} carbamoyl)ethyl]carbamate	1,23	681	M_2
F3		tert-butyl N-methyl-N-[1-({5-[7-methyl-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-{2-[tris(propan-2-yl)silyl]etynyl}pyridin-2-yl} carbamoyl)ethyl]carbamate	1,19	670	M_2
F4		tert-butyl N-methyl-N-[1-({5-[7-methyl-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-{2-[tris(propan-2-yl)silyl]etynyl}pyridin-2-yl} carbamoyl)ethyl]carbamate	1,19	670	M_2

F5		tert-butyl N-methyl-N-[1-({5-[7-methyl-2-(2-methylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-{2-[tris(propan-2-yl)silyl]etynyl}pyridin-2-yl} carbamoyl)ethyl]carbamate	1,23	681	M_2
F6		tert-butyl N-methyl-N-[1-({5-[7-methyl-2-(6-methylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-{2-[tris(propan-2-yl)silyl]etynyl}pyridin-2-yl} carbamoyl)ethyl]carbamate	1,75	681	M_1
F7		tert-butyl N-methyl-N-[1-({5-[7-methyl-2-(2-methylpyrimidin-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-{2-[tris(propan-2-yl)silyl]etynyl}pyridin-2-yl} carbamoyl)ethyl]carbamate	1,22	682	M_2
F8		tert-butyl N-[1-({5-[2-(2-methoxy)pyridin-4-yl]-7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-{2-[tris(propan-2-yl)silyl]etynyl}pyridin-2-yl} carbamoyl)ethyl]-N-methylcarbamate	2,43	697	M_4
F9		tert-butyl N-[1-({5-[2-(6-methoxy)pyridin-3-yl]-7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-{2-[tris(propan-2-yl)silyl]etynyl}pyridin-2-yl} carbamoyl)ethyl]-N-methylcarbamate	1,27	697	M_2

F10) tert-butyl N-[1-({5-[7-clo-2-(2-metoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-{2-[tris(propan-2-yl)silyl]etynyl}pyridin-2-yl}carbamoyletyl)-N-methylcarbamate



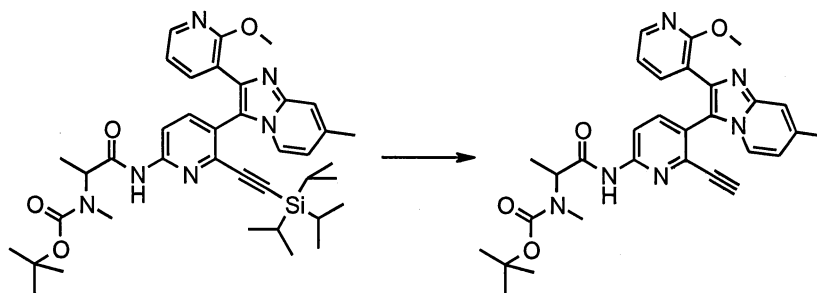
Hỗn hợp gồm axit [6-[2-[metyl-[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonyl]amino]-propanoylamino]-2-[2-tri(propan-2-yl)silyletynyl]pyridin-3-yl]boronic D1 (895mg, 1,78mmol), 3-{7-clo-3-iodoimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}-2-metoxypyridin S4a (685mg, 1,78mmol), Na₂CO₃ (565mg, 5,33mmol), dioxan (8ml), nước (1,5ml) và 1,1'-bis-(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (130mg, 0,18mmol) được khuấy trong môi trường argon trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 100°C. Ở nhiệt độ trong phòng, nước (100ml) được bổ sung vào và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Gom các lớp hữu cơ, làm khô trên MgSO₄, cô trong chân không và sản phẩm được tinh chế bằng RP HPLC. Hiệu suất: 480mg (38%). HPLC-MS: M+H = 717; tR = 1,30 phút (Phương pháp_2).

Hợp chất trung gian sau được điều chế theo cách tương tự bằng cách sử dụng S4b:

#	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	Thời gian giữ [phút]	[M+H]	A.M.
F11		Tert-butyl N-[1-({5-[2-(2-metoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-{2-[tris(propan-2-yl)silyl]etynyl}pyridin-2-yl}carbamoyletyl)-N-methylcarbamate	1,25	683	M_2

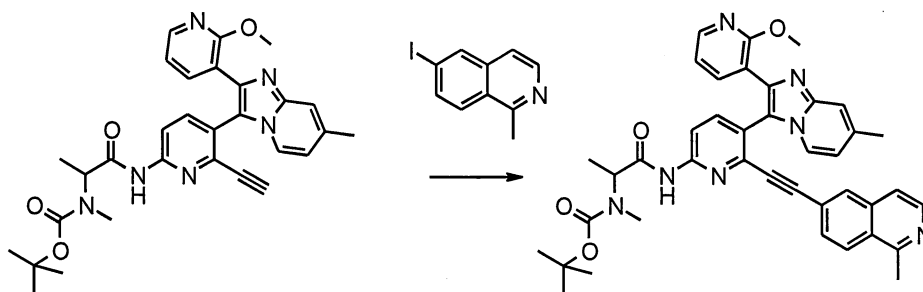
Điều chế hợp chất G và H

G1) tert-butyl N-[1-({6-etylnyl-5-[2-(2-metoxypyridin-3-yl)-7-metylimidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl]pyridin-2-yl}carbamoyletyl)-N-metylcarbamat



Hỗn hợp gồm tert-butyl N-[1-({5-[2-(2-metoxypyridin-3-yl)-7-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-{2-[tris(propan-2-yl)silyl]etylnyl}pyridin-2-yl}carbamoyletyl)-N-metylcarbamat F1 (1,1g, 1,59mmol), THF (20ml) và tetrabutylamoni florua (1mol/l dung dịch trong THF, 1,8ml, 1,8mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 h. Hỗn hợp này được pha loãng với EtOAc và chiết bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa và nước muối. Gom các lớp hữu cơ, làm khô trên MgSO_4 và cô trong chân không để tạo ra G1 thô mà nó được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

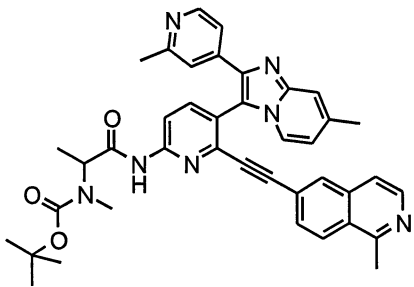
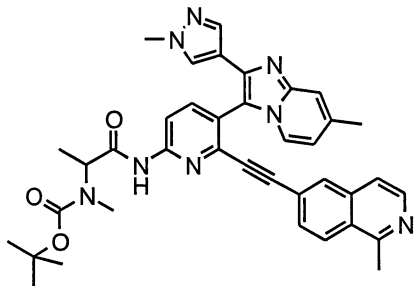
H1) tert-butyl N-[1-({5-[2-(2-metoxypyridin-3-yl)-7-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-metylisquinolin-6-yl)etylnyl]pyridin-2-yl}carbamoyletyl)-N-metylcarbamat

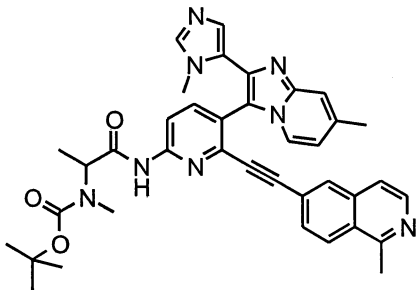
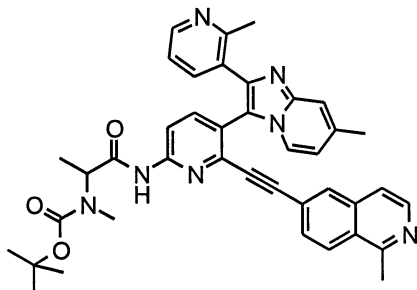
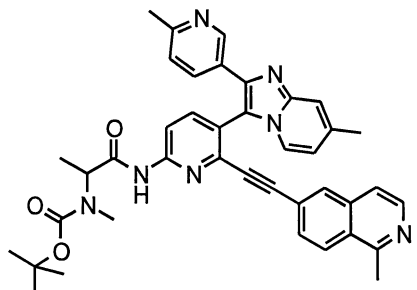


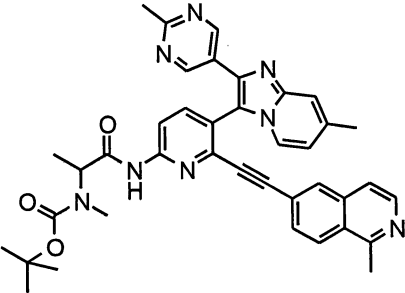
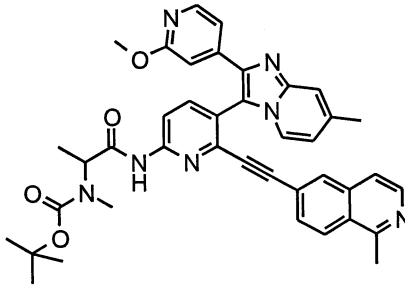
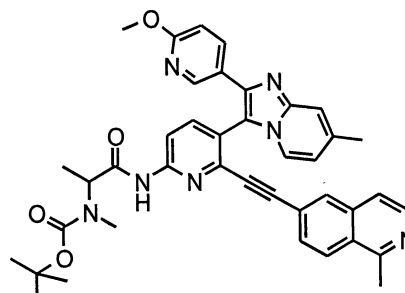
Diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (114mg, 162 μmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm tert-butyl N-[1-({6-etylnyl-5-[2-(2-metoxypyridin-3-yl)-7-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyridin-2-yl}carbamoyletyl)-N-metylcarbamat G1 (439mg, 812 μmol), 6-iodo-1-metylisquinolin S5 (437mg, 1,62mmol), đồng(I) iodua (15mg, 79 μmol), trietylamin (350 μl , 2mmol) và NMP (2ml) trong môi trường argon ở nhiệt độ trong

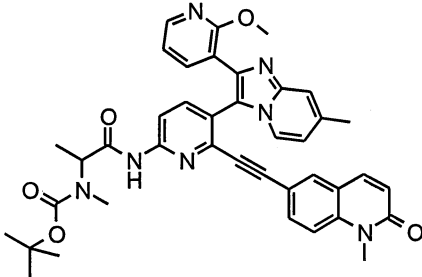
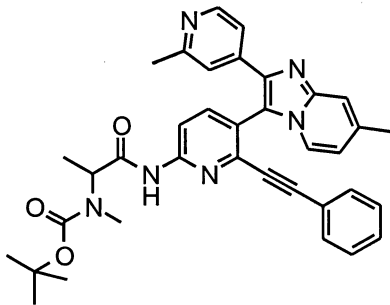
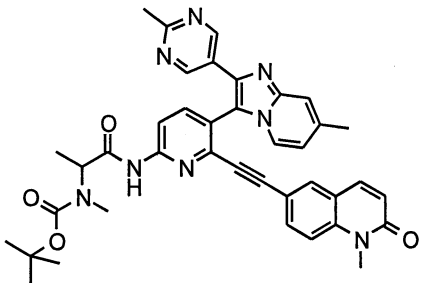
phòng và được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 17 h. Hỗn hợp này được cô trong chân không và sản phẩm được tinh chế bằng RP HPLC. Hiệu suất: 223mg (40%). HPLC-MS: M+H = 682; tR = 1,00 phút (Phương pháp_2).

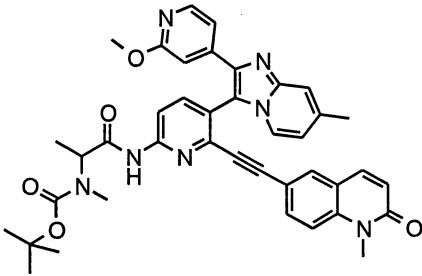
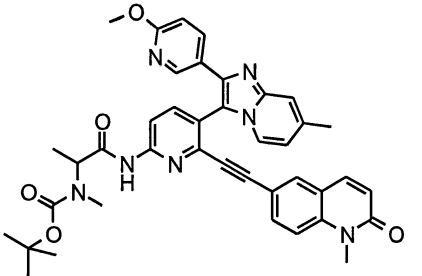
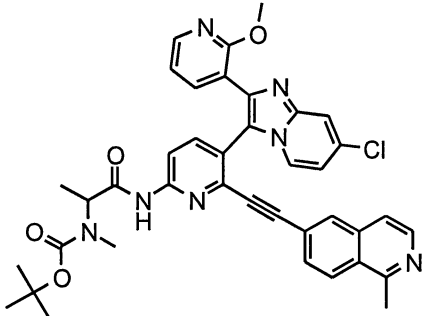
Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo cách tương tự bằng cách sử dụng 6-iodo-1-metylisquinolin S5, 6-iodo-1-metyl-1,2-dihydroquinolin-2-on hoặc iodobenzen:

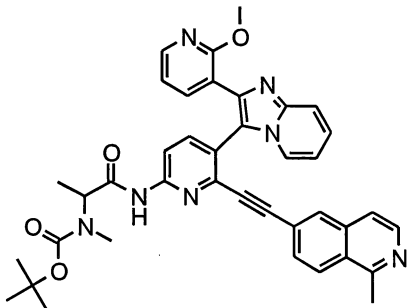
#	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	t _{lưu giữ} [phút]	[M+H]	A.M.
H2		tert-butyl N-metyl-N-[1-((5-[7-metyl-2-(2-methylpyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-metylisquinolin-6-yl)-etynyl]pyridin-2-yl} carbamoyl)-ethyl]carbamate	0,98	666	M_2
H3		tert-butyl N-metyl-N-[1-((5-[7-metyl-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-metylisquinolin-6-yl)-etynyl]pyridin-2-yl} carbamoyl)-ethyl]carbamate	0,95	655	M_2

#	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	$t_{\text{lưu giữ}}$ [phút]	[M+H]	A.M.
H4		tert-butyl N-methyl-N-[1-({5-[7-methyl-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-methylisoquinolin-6-yl)-etynyl]pyridin-2-yl} carbamoyl)-ethyl]carbamate	0,93	655	M_2
H5		tert-butyl N-methyl-N-[1-({5-[7-methyl-2-(2-methylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-methylisoquinolin-6-yl)-etynyl]pyridin-2-yl} carbamoyl)-ethyl]carbamate	0,96	666	M_2
H6		tert-butyl N-methyl-N-[1-({5-[7-methyl-2-(6-methylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-methylisoquinolin-6-yl)-etynyl]pyridin-2-yl} carbamoyl)-ethyl]carbamate	0,99	666	M_2

#	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	Thời gian giữ [phút]	[M+H]	A.M.
H7		tert-butyl N-methyl-N-[1-({5-[7-methyl-2-(2-methylpyrimidin-5-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-methylisoquinolin-6-yl)-ethynyl]pyridin-2-yl} carbamoyl)-ethyl]carbamate	0,96	667	M ₂
H8		tert-butyl N-[1-({5-[2-(2-methoxypyridin-4-yl)-7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-methylisoquinolin-6-yl)-ethynyl]pyridin-2-yl} carbamoyl)-ethyl]-N-methylcarbamate	1,02	682	M ₂
H9		tert-butyl N-[1-({5-[2-(6-methoxypyridin-3-yl)-7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-methylisoquinolin-6-yl)-ethynyl]pyridin-2-yl} carbamoyl)-ethyl]-N-methylcarbamate	1,03	682	M ₂

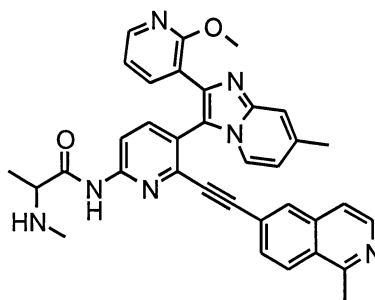
#	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	Thời gian giữ [phút]	[M+H]	A.M.
H10		tert-butyl N-[1-({5-[2-(2-methoxypyridin-3-yl)-7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)etynyl]pyridin-2-yl} carbamoyl)-ethyl]-N-methylcarbamate	0,96	698	M ₂
H11		tert-butyl N-methyl-N-[1-({5-[7-methyl-2-(2-methylpyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-(2-phenyletynyl)pyridin-2-yl} carbamoyl)-ethyl]-N-methylcarbamate	1,02	601	M ₂
H12		tert-butyl N-methyl-N-[1-({5-[7-methyl-2-(2-methylpyrimidin-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)etynyl]pyridin-2-yl} carbamoyl)-ethyl]-N-methylcarbamate	0,92	683	M ₂

#	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	Thời gian giữ [phút]	[M+H]	A.M.
H13		tert-butyl N-[1-({5-[2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)etynyl]pyridin-2-yl} carbamoyl)-ethyl]-N-methyl-carbamate	0,98	698	M_2
H14		tert-butyl N-[1-({5-[2-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)etynyl]pyridin-2-yl} carbamoyl)-ethyl]-N-methyl-carbamate	0,99	698	M_2
H15		tert-butyl N-[1-({5-[7-clo-2-(2-metoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-methylisoquinolin-6-yl)etynyl]pyridin-2-yl} carbamoyl)-ethyl]-N-methyl-carbamate	1,04	702	M_2

#	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	Thời gian giữ [phút]	[M+H]	A.M.
H16		tert-butyl N-[1-({5-[2-(2-methoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-methylisoquinolin-6-yl)etynyl]pyridin-2-yl} carbamoyl)ethyl]-N-methylcarbamate	0,98	668	M ₂

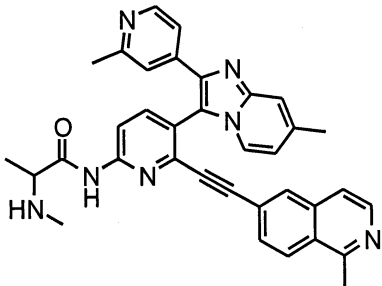
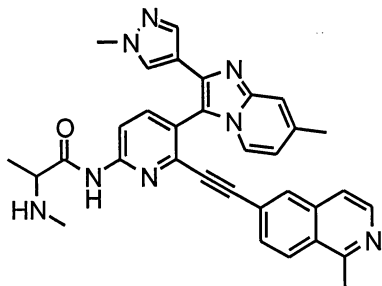
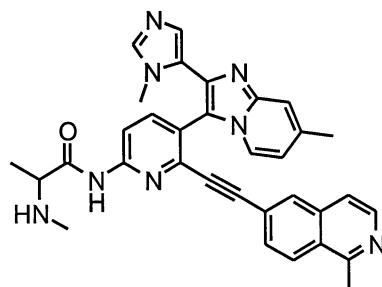
Điều chế các ví dụ (I):

Ví dụ 1 N-{5-[2-(2-methoxypyridin-3-yl)-7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-methylisoquinolin-6-yl)etynyl]pyridin-2-yl}-2-(methylamino)propanamit

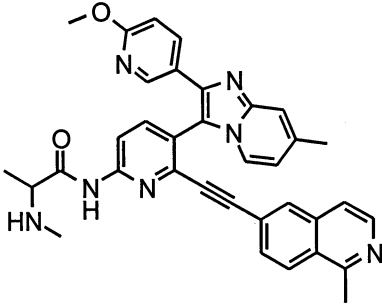
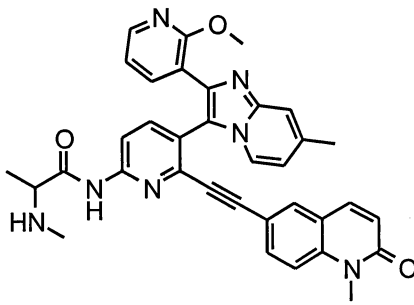
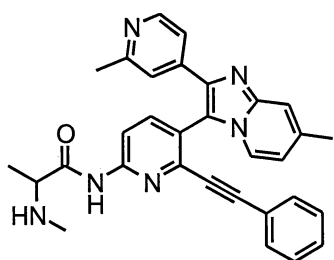


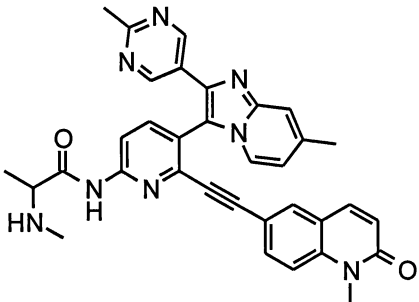
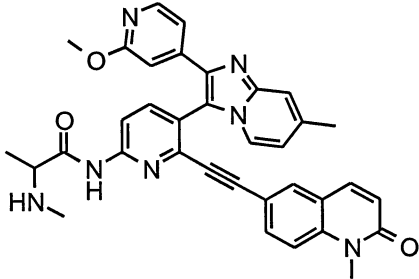
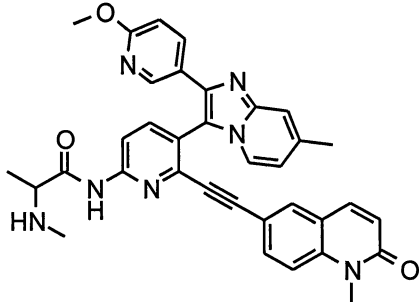
Hỗn hợp gồm tert-butyl N-[1-({5-[2-(2-methoxypyridin-3-yl)-7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-methylisoquinolin-6-yl)etynyl]pyridin-2-yl} carbamoyl)ethyl]-N-methylcarbamate H1 (223mg, 327 μ mol), DCM (10ml) và TFA (2ml) được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Toluene (50ml) được bổ sung vào và cô hỗn hợp này trong chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng RP HPLC. Hiệu suất: 88mg (46%). HPLC-MS: M+H = 582; t_R = 1,17 phút (Phương pháp_1).

Các ví dụ sau được điều chế theo cách tương tự từ H2 – H16:

#	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	Thời gian giữ [phút]	[M+H]	A.M.
2		N-{5-[7-metyl-2-(2-metylpyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-metylisoquinolin-6-yl)-etynyl]pyridin-2-yl}-2-(metyl-amino)propanamit	1,13	566	M_1
3		N-{5-[7-metyl-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-metylisoquinolin-6-yl)-etynyl]pyridin-2-yl}-2-(metyl-amino)propanamit	1,10	555	M_1
4		N-{5-[7-metyl-2-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-metylisoquinolin-6-yl)-etynyl]pyridin-2-yl}-2-(metyl-amino)propanamit	1,09	555	M_1

#	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	Thời gian giữ [phút]	[M+H]	A.M.
5		N-{5-[7-metyl-2-(2-metylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-metylisoquinolin-6-yl)-etynyl]pyridin-2-yl}-2-(metyl-amino)propanamit	1,12	566	M_1
6		N-{5-[7-metyl-2-(6-metylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-metylisoquinolin-6-yl)-etynyl]pyridin-2-yl}-2-(metyl-amino)propanamit	1,14	566	M_1
7		N-{5-[7-metyl-2-(2-metylpyrimidin-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-metylisoquinolin-6-yl)-etynyl]pyridin-2-yl}-2-(metyl-amino)propanamit	1,12	567	M_1
8		N-{5-[2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-metylisoquinolin-6-yl)-etynyl]pyridin-2-yl}-2-(metyl-amino)propanamit	1,21	582	M_1

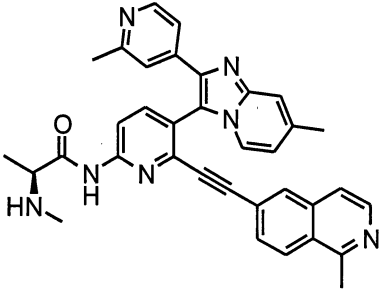
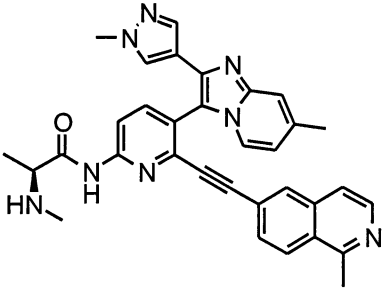
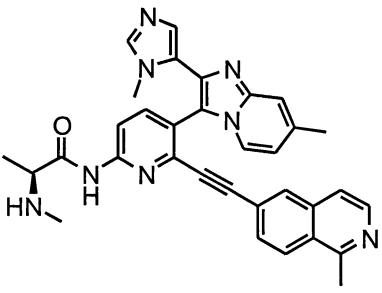
#	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	Thời gian giữ [phút]	[M+H]	A.M.
9		N-{5-[2-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-metylisoquinolin-6-yl)-etynyl]pyridin-2-yl}-2-(metyl-amino)propanamit	1,23	582	M ₁
10		N-{5-[2-(2-metoxypyridin-3-yl)-7-metyl-imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl]-6-[2-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)etynyl]pyridin-2-yl}-2-(metyl-amino)propanamit	1,10	598	M ₁
11		N-{5-[7-metyl-2-(2-metylpyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-(2-phenyletynyl)-pyridin-2-yl}-2-(metyl-amino)-propanamit	1,19	501	M ₁

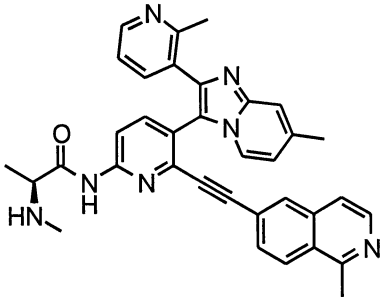
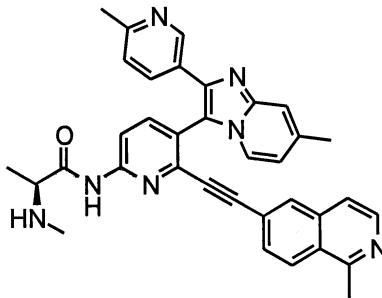
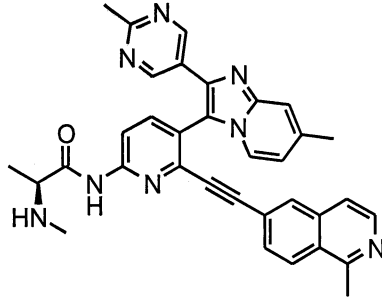
#	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	Thời gian giữ [phút]	[M+H]	A.M.
12		N-{5-[7-methyl-2-(2-methylpyrimidin-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)etynyl]pyridin-2-yl}-2-(methylamino)propanamidit	1,04	583	M_1
13		N-{5-[2-(2-methoxypyridin-4-yl)-7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)etynyl]pyridin-2-yl}-2-(methylamino)propanamidit	1,13	598	M_1
14		N-{5-[2-(6-methoxypyridin-3-yl)-7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)etynyl]pyridin-2-yl}-2-(methylamino)propanamidit	1,15	598	M_1

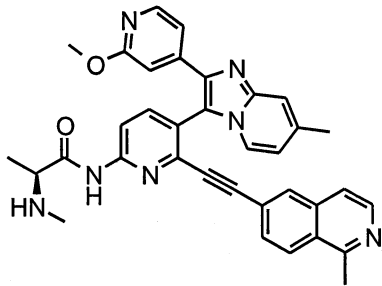
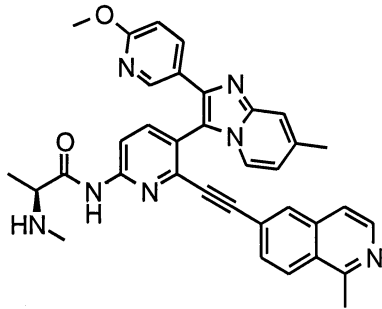
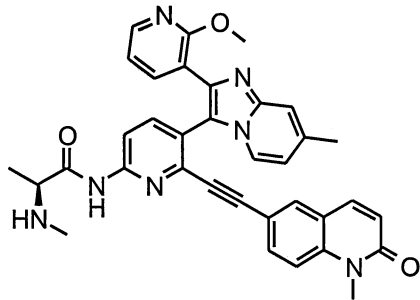
#	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	Thời gian giữ [phút]	[M+H]	A.M.
15		N-{5-[7-clo-2-(2-metoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-metylisoquinolin-6-yl)-etynyl]pyridin-2-yl}-2-(metyl-amino)propanamit	1,22	602	M_1
16		N-{5-[2-(2-metoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-metylisoquinolin-6-yl)etynyl]pyridin-2-yl}-2-(metyl-amino)propanamit	1,11	508	M_1

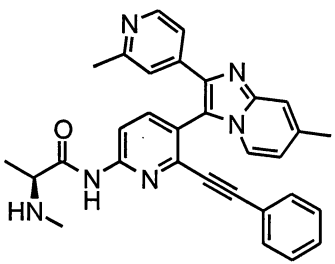
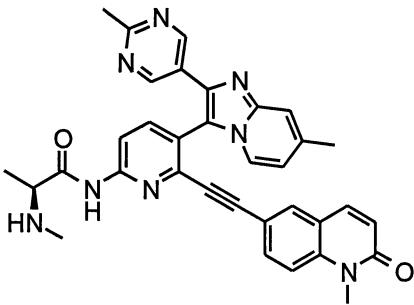
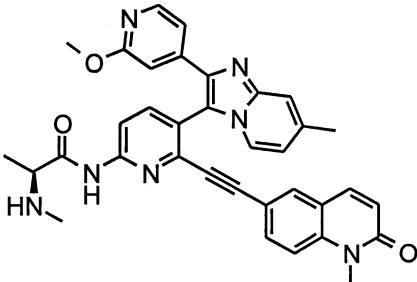
Chất đồng phân đối quang (*S*)- của các ví dụ thu được bằng cách sử dụng (*S*)-C1 thay cho C1 trong quy trình tổng hợp:

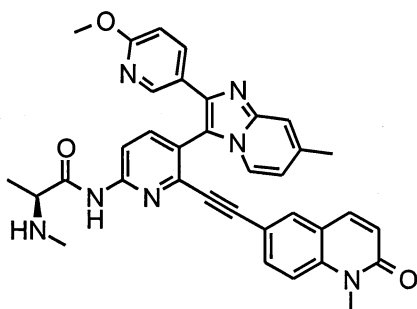
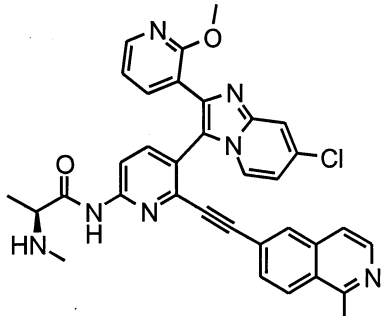
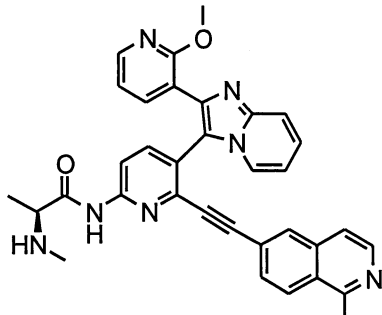
#	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	T _{duy trì} [phút]	[M+H]	A.M.
(<i>S</i>)-1		(2 <i>S</i>)-N-{5-[2-(2-metoxypyridin-3-yl)-7-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-metylisquinolin-6-yl)etynyl]pyridin-2-yl}-2-(metyl-amino)propanamit	1,17	582	M_1

#	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	T _{đuy trì} [phút]	[M+H]	A.M.
(S)-2		(2 <i>S</i>)-N-{5-[7-methyl-2-(2-methylpyridin-4-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-methylisoquinolin-6-yl)-etynyl]pyridin-2-yl}-2-(methyl-amino)propanamit	1,13	566	M ₁
(S)-3		(2 <i>S</i>)-N-{5-[7-methyl-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-methylisoquinolin-6-yl)-etynyl]pyridin-2-yl}-2-(methyl-amino)propanamit	1,10	555	M ₁
(S)-4		(2 <i>S</i>)-N-{5-[7-methyl-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-methylisoquinolin-6-yl)-etynyl]pyridin-2-yl}-2-(methyl-amino)propanamit	1,09	555	M ₁

#	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	T _{đuy tri} [phút]	[M+H]	A.M.
(S)-5		(2 <i>S</i>)-N-{5-[7-methyl-2-(2-methylpyridin-3-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-methylisoquinolin-6-yl)-ethynyl]pyridin-2-yl}-2-(methylamino)propanamit	1,12	566	M ₁
(S)-6		(2 <i>S</i>)-N-{5-[7-methyl-2-(6-methylpyridin-3-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-methylisoquinolin-6-yl)-ethynyl]pyridin-2-yl}-2-(methylamino)propanamit	1,14	566	M ₁
(S)-7		(2 <i>S</i>)-N-{5-[7-methyl-2-(2-methylpyrimidin-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-methylisoquinolin-6-yl)-ethynyl]pyridin-2-yl}-2-(methylamino)propanamit	1,12	567	M ₁

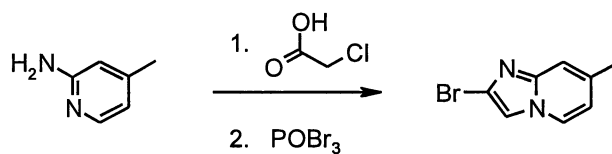
#	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	T _{duy trì} [phút]	[M+H]	A.M.
(S)-8		(2 <i>S</i>)-N-{5-[2-(2-methoxypyridin-4-yl)-7-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-metylisquinolin-6-yl)-etynyl]pyridin-2-yl}-2-(metyl-amino)propanamit	1,21	582	M_1
(S)-9		(2 <i>S</i>)-N-{5-[2-(6-methoxypyridin-3-yl)-7-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-metylisquinolin-6-yl)-etynyl]pyridin-2-yl}-2-(metyl-amino)propanamit	1,23	582	M_1
(S)-10		(2 <i>S</i>)-N-{5-[2-(2-methoxypyridin-3-yl)-7-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)etynyl]pyridin-2-yl}-2-(metyl-amino)propanamit	1,10	598	M_1

#	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	T _{đuy tri} [phút]	[M+H]	A.M.
(S)-11		(2 <i>S</i>)-N-{5-[7-methyl-2-(2-methylpyridin-4-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-(2-phenyletynyl)pyridin-2-yl}-2-(methylamino)propanamit	1,19	501	M ₁
(S)-12		(2 <i>S</i>)-N-{5-[7-methyl-2-(2-methylpyrimidin-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)etynyl]pyridin-2-yl}-2-(methylamino)propanamit	1,04	583	M ₁
(S)-13		(2 <i>S</i>)-N-{5-[2-(2-methoxypyridin-4-yl)-7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)etynyl]pyridin-2-yl}-2-(methylamino)propanamit	1,13	598	M ₁

#	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	T _{đuy trì} [phút]	[M+H]	A.M.
(S)-14		(2 <i>S</i>)-N-{5-[2-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)etynyl]pyridin-2-yl}-2-(metyl-amino)propanamit	1,15	598	M ₁
(S)-15		(2 <i>S</i>)-N-{5-[7-clo-2-(2-metoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-metyliso-quinolin-6-yl)-etynyl]pyridin-2-yl}-2-(metyl-amino)propanamit	1,22	602	M ₁
(S)-16		(2 <i>S</i>)-N-{5-[2-(2-metoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-6-[2-(1-metyliso-quinolin-6-yl)etynyl]pyridin-2-yl}-2-(metyl-amino)propanamit	1,11	508	M ₁

Điều chế khối cơ sở S

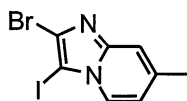
S1) 2-bromo-7-metylimidazo[1,2-a]pyridin



K_2CO_3 (15,7g, 114mmol) được bổ sung từng phần vào axit 2-cloaxetic (19,6g, 207mmol) trong nước (100ml) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp này trong thời gian 15 phút. 4-Metylpyridin-2-amin (22,5g, 208mmol) được bổ sung vào, đun nóng hỗn hợp này đến nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 16 h và làm mát xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được cô trong chân không đến dưới một nửa thể tích của nó và etanol lạnh (200ml) được bổ sung vào. Chất kết tủa được gom, rửa bằng etanol lạnh, làm khô trong chân không và được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

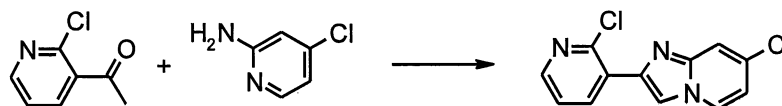
Hợp chất trung gian thô và $POBr_3$ (90g, 341mmol) được đun nóng đến $100^\circ C$ trong thời gian 16 h. Hỗn hợp này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và từ từ bổ sung vào hỗn hợp gồm DCM (500ml) và dung dịch nước NaOH (1mol/l, 1000ml) được làm lạnh trong khi khuấy. Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha hữu cơ được gom và chiết lớp nước bằng DCM. Gom các lớp hữu cơ, làm khô trên $MgSO_4$, cô trong chân không và sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký NP. Hiệu suất: 8,6g (20%). HPLC-MS: $t_R = 0,79$ phút (Phương pháp_1).

S2) 2-bromo-3-iodo-7-metylimidazo[1,2-a]pyridin



Hỗn hợp gồm 2-bromo-7-metylimidazo[1,2-a]pyridin S1 (8,6g, 40,8mmol), N-iodosuccinimit (9,2g, 40,8mmol) và ACN (500ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 h. Chất kết tủa được gom, rửa bằng ACN và làm khô trong chân không. Hiệu suất: 11,8g (86%). HPLC-MS: $t_R = 1,09$ phút (Phương pháp_1)

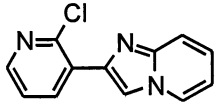
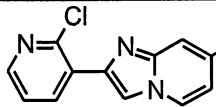
S3a) 2-clo-3-{7-cloimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}pyridin



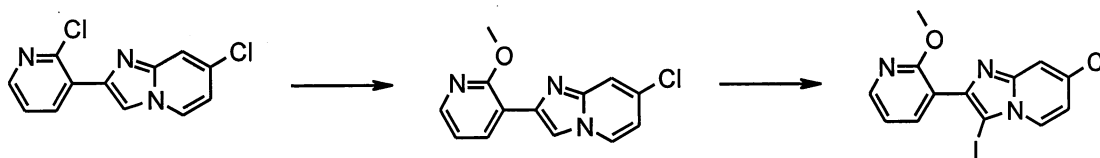
Tetra-N-butylamoni tribromua (3,18g, 6,60mmol) được bổ sung vào 1-(2-clopyridin-3-yl)etan-1-on (1g, 6,43mmol) trong THF (15ml) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp này trong thời gian 2 h. 4-Clopyridin-2-amin (0,83g, 6,43mmol), $NaHCO_3$ (0,56g, 6,67mmol) và etanol (10ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ $50^\circ C$ trong thời gian 16 h. Ở nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung

vào và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Gom các lớp hữu cơ, làm khô trên MgSO_4 , cô trong chân không và sản phẩm được tinh chế bằng RP HPLC. Hiệu suất: 0,88g (52%). HPLC-MS: $t_R = 0,80$ phút (Phương pháp_2).

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo cách tương tự:

#	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	$t_{\text{lưu giữ}}$ [phút]	[M+H]	A.M.
S3b		2-clo-3-{imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}pyridin	0,84	230	M_1
S3c		2-clo-3-{7-metyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}pyridin	0,79	244	M_2

S4a) 3-{7-clo-3-iodoimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}-2-metoxypyridin

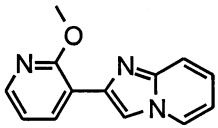
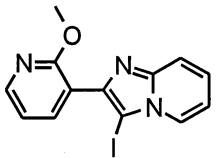
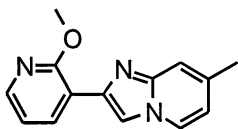
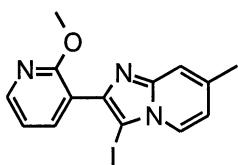


Hỗn hợp gồm 2-clo-3-{7-cloimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}pyridin S3a (0,86g, 3,26mmol), natri metoxit (5,4mol/l trong MeOH, 4ml, 21,6mmol) và metanol (6ml) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2 ngày, tiếp theo, ở 80°C trong thời gian 2 ngày. Ở nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung vào và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Gom các lớp hữu cơ, làm khô trên MgSO_4 và cô trong chân không. Hợp chất trung gian desiodo-S4a (3-{7-cloimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}-2-metoxypyridin thô, HPLC-MS: $M+H = 260$; $t_R = 1,05$ phút (Phương pháp_1) được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm).

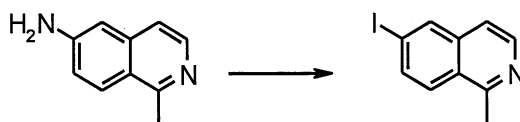
N-iodosucxinimit (0,73g, 3,26mmol) và ACN (15ml) được bổ sung vào nguyên liệu thô và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa được gom, rửa bằng ACN và làm khô trong chân không. Dịch lọc được cô trong chân không, EtOAc được bổ sung vào và rửa hỗn hợp này bằng dung dịch nước chứa 10% natri thiosulfat. Gom các lớp hữu cơ, làm khô trên MgSO_4 , cô trong chân không và gộp với chất kết tủa để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng ở bước tiếp

theo mà không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 0,69g (55%). HPLC-MS: M+H = 386; tR = 1,13 phút (Phương pháp_1)

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo cách tương tự từ S3b và S3c:

#	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	t _{lưu giữ} [phút]	[M+H]	A.M.
Desiodo-S4b		3-{imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}-2-metoxypyridin	0,90	226	M_1
S4b		3-{3-iodoimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}-2-metoxypyridin	1,00	352	M_1
Desiodo-S4c		2-methoxy-3-{7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}pyridin	0,81	240	M_2
S4c		3-{3-iodo-7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}-2-metoxypyridin	0,87	366	M_2

S5) 6-iodo-1-metylisoquinolin



Hỗn hợp gồm 1-metylisoquinolin-6-amin (27g, 171mmol) trong 2-metylpropan-2-ol (1,5 l) và axit clohydric (2mol/l, 1,5l) được làm mát xuống 0°C. Natri nitrit (12g, 177mmol) được bổ sung vào và tiếp tục khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp này được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 5 phút trước khi nó được làm mát xuống 0°C một lần nữa. Natri iodua (45g, 302mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được pha loãng với nước và chiết bằng EtOAc. Pha nước được bazơ hóa bằng dung dịch natri hydroxit và chiết bằng EtOAc. Gom các lớp hữu cơ, làm khô trên MgSO₄ và cô trong chân không.

Sản phẩm được tinh chế bằng RP HPLC. Hiệu suất: 5,2g (11%). HPLC-MS: M+H = 270; tR = 1,70 phút (Phương pháp_3).

Thử nghiệm và dữ liệu

Thử nghiệm gắn kết XIAP BIR3 và cIAP1 BIR3 (DELFA)

Miền BIR3 của XIAP người (bao trùm các axit amin từ 241 đến 356; XIAP BIR3) và cIAP1 (bao trùm các axit amin từ 256 đến 363; cIAP1 BIR3) được biểu hiện và tinh chế từ Ecoli dưới dạng protein dung hợp GST. Peptit AVPIAQKSE-Lys(Biotin), là đầu tận N của SMAC người thuần thực (peptit SMAC), được sử dụng làm đối tác tương tác trong thử nghiệm tương tác protein-peptit.

Miền BIR3 (10nM) được ủ với peptit SMAC (10nM) trong dung dịch đệm thử nghiệm (50mM Tris, 120mM NaCl, 0,1% BSA, 1mM DTT, 0,05% TritonX100) trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng với sự có mặt của hợp chất ức chế. Hỗn hợp thử nghiệm được chuyển vào đĩa được phủ streptavidin và ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng để cho peptit biotiny hóa và miền BIR3 liên hợp gắn vào đĩa. Sau vài bước rửa, kháng thể kháng GST được đánh dấu Eu (ví dụ, Perkin Elmer DELFIA Eu-N1-antiGST AD0250) được bổ sung vào để phát hiện tương tác miền BIR3-peptit SMAC theo hướng dẫn của Perkin Elmer. Tóm lại, kháng thể được bổ sung vào (tỷ lệ pha loãng 1:5000 trong dung dịch đệm thử nghiệm Perkin Elmer DELFIA 2013-01) và ủ trong một giờ. Sau 3 bước rửa bằng dung dịch đệm rửa Delfia (Perkin Elmer DELFIA Wash 2013-05), dung dịch tăng cường (Perkin Elmer Enhancement Asolution 2013-02) được bổ sung vào và tiếp tục ủ trong 10 phút. Thời gian dung giải huỳnh quang Europi được đo trong Wallac Victor bằng cách sử dụng sự thiết lập thử nghiệm chuẩn.

Trị số IC₅₀ của các hợp chất ức chế được tính toán từ kết quả thử nghiệm thu được bằng cách ủ miền BIR3 với peptit SMAC với sự có mặt của các hợp chất pha loãng theo dãy (ví dụ, 1:5). Kết quả thử nghiệm DELFIA được lập đồ thị theo nồng độ hợp chất và phần mềm GraphPad Prism được sử dụng để tính toán nồng độ ức chế nửa tối đa (trị số IC₅₀).

Trị số IC₅₀ là hoạt tính sinh học của các ví dụ được nêu trong bảng dưới đây. Tất cả các trị số IC₅₀ được thông báo theo nM và thể hiện hoạt tính của chất đồng phân (S):

#	cIAP1 BIR-3	XIAP BIR-3
(S)-1	1	207
(S)-2	1	N/A
(S)-3	1	252
(S)-4	1	303
(S)-5	2	677
(S)-6	1	108
(S)-7	1	124
(S)-8	1	147
(S)-9	1	267
(S)-10	1	260
(S)-11	1	13
(S)-12	2	333
(S)-13	1	219
(S)-14	1	1269
(S)-15	2	175
(S)-16	2	304

Thử nghiệm ức chế enzym đồng chức năng P450 cytocrom

Việc ức chế quá trình chuyển hóa cơ chất đặc hiệu thành chất chuyển hóa của nó được thử nghiệm ở 37°C với vi thể gan người và được sử dụng để xác định việc ức chế enzym đồng chức năng P450 cytocrom. Đối với các enzym đồng chức năng P450 cytocrom sau, các cơ chất và phản ứng chuyển hóa này được theo dõi: P450 2C9: hydroxyl hóa Diclofenac; P450 3A4: hydroxyl hóa Midazolam; P450 2D6: khử methyl Dextrometorphan; P450 2C19: hydroxyl hóa Mephenytoin; P450 2C8: khử ethyl Amodiaquine.

Thể tích ủ cuối cùng chứa dung dịch đệm TRIS (0,1M), MgCl₂ (5mM), nồng độ nhất định của vi thể gan người phụ thuộc vào enzym đồng chức năng P450 được đo (P450 2C9, P450 3A4: 0,1mg/ml; P450 2D6: 0,2mg/ml; P450 2C19: 0,5mg/ml; P450 2C8: 0,05mg/ml) và nồng độ nhất định của cơ chất riêng biệt cho mỗi enzym đồng chức năng (P450 2C9: Diclofenac 10μM; P450 3A4: Midazolam 5μM; P450 2D6:

Dextrometorphan 5 μ M; P450 2C19: S-Mephenytoin 70 μ M; P450 2C8: Amodiaquine 1 μ M).

Tác dụng của hợp chất thử nghiệm được xác định ở năm nồng độ khác nhau trong hai bộ thử nghiệm (ví dụ, nồng độ cao nhất 10-50 μ M với tỷ lệ pha loãng theo dãy 1:4 tiếp theo) hoặc không có hợp chất thử nghiệm (đối chứng cao). Sau một thời gian ủ sơ bộ ngắn, các phản ứng được khởi đầu bằng nhân tố cùng tác động (NADPH, 1mM) và được làm dừng bằng cách làm lạnh dung dịch ủ xuống 8°C và sau đó bổ sung một thể tích của axetonitril. Dung dịch nội chuẩn - thông thường là chất đồng vị ổn định của chất chuyển hóa tạo ra - được bổ sung sau khi làm dừng các dung dịch ủ. Chất phân tích tại diện tích đỉnh (= chất phân tích tạo ra) và nội tiêu chuẩn được xác định bằng phương pháp LC-MS/MS. Chất phân tích tỷ lệ tại diện tích đỉnh tạo ra với nội tiêu chuẩn trong các dung dịch ủ này được so sánh hoạt động đối chứng không chứa hợp chất thử nghiệm. Trong mỗi quy trình thử nghiệm, IC₅₀ của chất ức chế đối chứng dương tính phụ thuộc vào enzym đồng chức năng P450 được đo (P450 2C9: sulfaphenazol; P450 3A4: ketoconazol; P450 2D6: quinidin; P450 2C19: tranlycypromin; P450 2C8: Montelukast) được xác định. Kết quả thử nghiệm được lập đồ thị theo nồng độ hợp chất để tính toán trị số IC₅₀ (nồng độ ức chế bán tối đa) của hợp chất ức chế bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism.

Trị số IC₅₀ là hoạt tính ức chế của các ví dụ đối với mỗi enzym đồng chức năng P450 cytochrom riêng biệt được nêu trong bảng dưới đây. Tất cả các trị số IC₅₀ được thông báo theo μ M và thể hiện hoạt tính ức chế của chất đồng phân (S):

#	P450 2C19	P450 2C8	P450 2C9	P450 2D6	P450 3A4
(S)-1	>50	11	38	35	>50
(S)-2	1,9	0,9	>50	>50	>50
(S)-3	>50	14	>50	>50	>50
(S)-4	36	9,8	27	6,4	>50
(S)-5	>50	1,3	>50	>50	>50
(S)-6	>50	25	>50	>50	>50
(S)-7	>50	>50	>50	>50	>50
(S)-8	38	1,6	>50	>50	>50
(S)-9	>50	15	>50	>50	>50
(S)-10	>50	9,3	45	>50	>50

#	P450 2C19	P450 2C8	P450 2C9	P450 2D6	P450 3A4
(S)-11	14	15	>50	32	46
(S)-12	>50	>50	>50	>50	>50
(S)-13	12	4,5	>50	>50	>50
(S)-14	>50	>50	>50	>50	>50
(S)-15	32	2,2	19	16	>50
(S)-16	>50	3,4	21	29	>50

Đo độ hòa tan (phương pháp kết tủa dung dịch DMSO)

Dung dịch gốc DMSO 10mM chứa hợp chất được sử dụng để xác định độ hòa tan trong nước của nó. Dung dịch DMSO được pha loãng với môi trường nước (dung dịch đệm McIlvaine có độ pH=6,8) đến nồng độ cuối cùng là 250 μ M. Sau khi lắc 24h ở nhiệt độ môi trường xung quanh, chất kết tủa được tạo thành mạnh mẽ được loại bỏ bằng cách lọc. Nồng độ của dịch lọc được xác định bằng các phương pháp LC-UV bằng cách so sánh tín hiệu với tín hiệu của dung dịch đối chứng có nồng độ đã biết.

Độ hòa tan của các ví dụ ở độ pH=6,8 được nêu trong bảng dưới đây. Tất cả các trị số được thông báo theo μ g/ml thể hiện chất đồng phân (S):

#	Độ hòa tan [μ g/ml] pH 6,8
(S)-1	35
(S)-2	8
(S)-3	1
(S)-4	39
(S)-5	<1
(S)-6	1
(S)-7	<1
(S)-8	<1
(S)-9	2
(S)-10	35
(S)-11	N/A
(S)-12	<1
(S)-13	<1
(S)-14	<1

#	Độ hòa tan [µg/ml] pH 6,8 .
(S)-15	20
(S)-16	17

Trên cơ sở các đặc tính sinh học của chúng, các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, hoặc các chất đồng phân hồi biến, các raxemat, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang của các hợp chất theo sáng chế, các hỗn hợp của chúng và các muối của tất cả các dạng này là thích hợp để điều trị các bệnh được đặc trưng bởi sự tăng sinh tế bào quá mức hoặc bất thường.

Ví dụ, các bệnh ung thư sau có thể điều trị bằng hợp chất theo sáng chế, nhưng không chỉ giới hạn ở: khối u não như ví dụ, u dây thần kinh thính giác, u bào hình sao như u sao bào lông, u sao bào sợi, u bào hình sao nguyên sinh, u sao bào phòng, u sao bào mắt biệt hoá và u nguyên bào thần kinh đệm, u lympho não, di căn não, khối u tuyến yên như u tế bào tiết prolactin, khối u tạo HGH (human growth hormone-hormon sinh trưởng người) và khối u tạo ACTH (adrenocorticotrophic hormone-hormon kích vỏ thượng thận), u sọ hầu, u nguyên bào tuỷ, u não nhỏ và u tế bào thần kinh đệm ít gai; khối u thần kinh (ung thư) như ví dụ khối u của hệ thần kinh thực vật như u nguyên bào thần kinh, bướu hạch thần kinh, u cận hạch (u tủy thượng thận, u tế bào ưa crom) và khối u cuộn mạch động mạch cảnh, khối u trên hệ thần kinh ngoại biên như u thần kinh chấn thương, u xơ thần kinh, u rễ thần kinh (u bao dây thần kinh, Schwannoma) và Schwannoma ác tính, cũng như khối u của hệ thần kinh trung ương như khối u não và tủy xương; ung thư ruột như ví dụ ung thư biểu mô trực tràng, ung thư biểu mô ruột kết, ung thư biểu mô đại tràng, ung thư biểu mô hậu môn, ung thư biểu mô ruột già, khối u của ruột non và tá tràng; khối u mí mắt như ung thư biểu mô tế bào đáy; ung thư tuyến tụy hoặc ung thư biểu mô tuyến tụy; ung thư bàng quang hoặc ung thư biểu mô bàng quang; ung thư phổi (ung thư biểu mô cuống phổi) như ví dụ ung thư biểu mô cuống phổi tế bào nhỏ (ung thư tế bào yếm mạch) và ung thư phổi tế bào không nhỏ (non-small cell bronchial carcinomas-NSCLC) như ung thư biểu mô hình đĩa, ung thư biểu mô tuyến ở dạ dày và ung thư phổi tế bào lớn; ung thư vú như ví dụ ung thư biểu mô vú như ung thư biểu mô ống dẫn sữa xâm nhập, ung thư biểu mô dạng keo, ung thư biểu mô tiểu thùy xâm lấn, ung thư biểu mô hình ống, ung thư biểu mô tuyến thể nang và ung thư biểu mô

tế bào dạng nhú; u lympho không Hodgkin (non-Hodgkin's u lymphos-NHL) như ví dụ u lymphom Burkitt, u lympho không Hodgkin (NHL) ít ác tính và u sùi dạng nấm; ung thư tử cung hoặc ung thư biểu mô nội mạc tử cung hoặc ung thư biểu mô thân tử cung; hội chứng CUP (Cancer of Unknown Primary); ung thư buồng trứng hoặc ung thư biểu mô buồng trứng như ung thư màng nhầy, nội mạc hoặc huyết thanh; ung thư túi mật; ung thư ống dẫn mật như ví dụ khối u Klatskin; ung thư tinh hoàn như ví dụ u tinh và u không tinh; u lympho (bệnh sarcom lympho) như ví dụ u lympho ác tính, bệnh Hodgkin, u lympho không Hodgkin (NHL) như bệnh bạch cầu nguyên bào mạn tính, bệnh bạch cầu đơn nhân, u tế bào miễn dịch, u tương bào (đa u tủy), u nguyên bào miễn dịch, u lympho Burkitt, u sùi dạng nấm vùng T, u lympho nguyên bào thoái biến tế bào lớn và u lympho nguyên bào; ung thư thanh quản như ví dụ khối u dây thanh, khối u thanh quản trên, dưới thanh môn và thanh môn; ung thư xương như ví dụ u sụn xương, u sụn, u nguyên bào sụn, u xơ sụn nhầy, u xương, u xương dạng xương, u nguyên bào xương, u hạt ái toan, tế bào khối u khổng lồ, ung thư mô liên kết sụn, ung thư xương tạo xương, sarcom Ewing, bệnh lưới sarcom, u tương bào, loạn sản xơ, nang xương vị thành niên và nang xương phình mạch; u đầu và cổ như ví dụ u môi, lưỡi, sàn miệng, khoang miệng, lợi, vòm miệng, tuyến nước bọt, cổ họng, khoang mũi, xoang mũi, thanh quản và tai giữa; ung thư gan như ví dụ ung thư biểu mô tế bào gan (hepatocellular carcinoma-HCC); bệnh bạch cầu, như ví dụ bệnh bạch cầu cấp tính như bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính (acute lymphatic/lymphoblastic leukaemia-ALL), bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML); bệnh bạch cầu mạn tính như bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu tủy mạn tính (chronic myeloid leukaemia-CML); ung thư dạ dày hoặc ung thư biểu mô dạ dày như ví dụ ung thư biểu mô tuyến dạng nhú, hình ống và màng nhầy, ung thư biểu mô tế bào nhẵn, ung thư biểu mô tuyến vảy, ung thư biểu mô tế bào nhỏ và ung thư biểu mô không biệt hóa; ung thư tế bào hắc tố như ví dụ ung thư hắc tố lan trên bề mặt da, dạng cục nhỏ, ác tính tại chỗ và ác tính ở ngọn chi; ung thư thận như ví dụ ung thư biểu mô tế bào thận hoặc u ác tính ở thận hoặc u Grawitz; ung thư thực quản hoặc ung thư biểu mô thực quản; ung thư dương vật; ung thư tuyến tiền liệt; ung thư cổ họng hoặc ung thư biểu mô họng như ví dụ ung thư biểu mô mũi họng, ung thư biểu mô vòm họng và ung thư biểu mô dưới hầu; u nguyên bào võng mạc như ví dụ ung thư âm đạo hoặc ung thư biểu mô âm đạo; ung thư biểu mô hình đĩa, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tại chỗ, ung thư tế bào hắc tố ác tính và sarcom; ung thư biểu mô tuyến giáp như ví dụ ung thư

biểu mô tuyến giáp dạng nhú, có nang và dạng tủy, cũng như ung thư biểu mô giảm biệt hóa; ung thư biểu mô tế bào dạng vảy, ung thư biểu mô vảy và ung thư biểu mô hình đĩa của da; u tuyến ức, ung thư niệu đạo và ung thư âm hộ.

Các bệnh ung thư được ưu tiên, mà có thể điều trị bằng hợp chất theo sáng chế, là ung thư phổi, gan, ruột kết, não, vú, buồng trứng, tuyến tiền liệt, tụy, thận, dạ dày, đầu, cổ và ung thư tế bào chuyển tiếp xâm lấn, cũng như u lympho và bệnh bạch cầu.

Các hợp chất mới có thể được sử dụng để phòng ngừa, điều trị ngắn hoặc dài ngày các bệnh nêu trên, tùy ý với cả hóa trị liệu hoặc các hợp chất của tình trạng kỹ thuật khác, như ví dụ, chất kìm tế bào hoặc chất gây độc tế bào, chất ức chế tăng sinh tế bào, chất chống tạo mạch, steroid hoặc kháng thể.

Các hợp chất có công thức chung (1) có thể được sử dụng một mình hoặc cùng với các chất có hoạt tính khác theo sáng chế, tùy ý còn cùng với các chất có hoạt tính được lý khác.

Tác nhân hóa trị liệu mà có thể được dùng kết hợp với hợp chất theo sáng chế, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hormon, chất tương tự hormon và chất kháng hormon (ví dụ, tamoxifen, toremifene, raloxifene, fulvestrant, megestrol axetat, flutamit, nilutamit, bicalutamit, aminoglutethimit, cyproterone axetat, finasteride, buserelin axetat, fludrocortisone, fluoxymesterone, medroxyprogesterone, octreotide), aromatase chất ức chế (ví dụ, anastrozole, letrozole, liarozole, vorozole, exemestane, atamestane), chất chủ vận và chất đối kháng LHRH (ví dụ, goserelin axetat, luprolide), chất ức chế yếu tố tăng trưởng (yếu tố tăng trưởng như ví dụ "yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu" và "yếu tố tăng trưởng tế bào gan", chất ức chế là ví dụ kháng thể "yếu tố tăng trưởng", kháng thể "thụ thể yếu tố tăng trưởng" và chất ức chế tyrosin kinaza, như ví dụ cetuximab, gefitinib, imatinib, lapatinib và trastuzumab); chất chống chuyển hóa (ví dụ, antifolat như metotrexate, raltitrexed, chất tương tự pyrimidin như 5-fluorouracil, capecitabin và gemcitabin, chất tương tự purin và adenosin như mercaptopurine, thioguanine, cladribine và pentostatin, cytarabine, fludarabine); kháng sinh chống khối u (ví dụ, anthracyclins như doxorubicin, daunorubicin, epirubicin và idarubicin, mitomycin-C, bleomycin, dactinomycin, plicamycin, streptozocin); dẫn xuất platin (ví dụ, cisplatin, oxaliplatin, carboplatin); chất alkyl hóa (ví dụ, estramustin, meclorethamin, melphalan, chlorambucil, busulphan, dacarbazine, cyclophosphamid, ifosfamid, temozolomide, nitrosoure như ví dụ carmustin và lomustin, thiotepe); chất chống phân bào (ví dụ, Vinca

alkaloid như ví dụ vinblastine, vindesin, vinorelbin và vincristine; và taxan như paclitaxel, docetaxel); chất ức chế topoisoмераза (ví dụ, epipodophyllotoxin như ví dụ etoposide và etopophos, teniposide, amsacrin, topotecan, irinotecan, mitoxantron) và một số tác nhân hóa trị liệu như amifostin, anagrelid, clodronat, filgrastin, interferon alpha, leucovorin, rituximab, procarbazine, levamisole, mesna, mitotane, pamidronate và porfimer.

Các đối tác kết hợp có thể khác là 2-clodesoxyadenosine, 2-fluorodesoxycytidine, 2-metoxyoestradiol, 2C4, 3-alethine, 131-I-TM-601, 3CPA, 7-etyl-10-hydroxycamptothecin, 16-aza-epothilone B, A 105972, A 204197, aldesleukin, alitretinoin, altretamin, alvocidib, amonafide, anthrapyrazol, AG-2037, AP-5280, apaziquone, apomine, aranose, arglabin, arzoxifene, atamestane, atrasentan, auristatin PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244, ARRY-704/AZD-8330, AS-703026, azacytidine, azaepothilone B, azonafide, BAY-43-9006, BBR-3464, BBR-3576, bevacizumab, biricodar dixitrat, BCX-1777, bleocin, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992, BIBF 1120, bleomycinic axit, bleomycin A, bleomycin B, bryostatin-1, bortezomib, brostallicin, busulphan, CA-4 prodrug, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamid, capecitabine, carboxyphtalatoplatin, CCI-779, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefixime, ceflatonin, ceftriaxone, celecoxib, celmoleukin, cemadotin, CH4987655/RO-4987655, clotrianisene, cilengitide, ciclosporin, CDA-II, CDC-394, CKD-602, clofarabin, colchicin, combretastatin A4, CHS-828, CLL-Thera, CMT-3 cryptophycin 52, CTP-37, CP-461, CV-247, cyanomorpholinodoxorubicin, cytarabine, D 24851, decitabine, deoxorubicin, deoxyrubicin, deoxycoformycin, depsipeptit, desoxyepothilone B, dexamethasone, dexrazoxanet, diethylstilbestrol, diflomotecan, didox, DMDC, dolastatin 10, doranidazol, E7010, E-6201, edatrexat, edotreotide, efaproxiral, eflornithine, EKB-569, EKB-509, elsamitrucin, epothilone B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-OCH3, etynylcytidine, etynyloestradiol, exatecan, exatecan mesylat, exemestane, exisulind, fenretinide, floxuridine, axit folic, FOLFOX, FOLFIRI, formestane, galarubicin, gallium maltolate, gefinitib, gemtuzumab, gimatecan, glufosfamid, GCS-IOO, G17DT immunogen, GMK, GPX-100, GSK-5126766, GSK-1120212, GW2016, granisetron, hexametylmelamin, histamin, homoharringtonine, hyaluronic axit, hydroxyurea, hydroxyprogesterone caproate, ibandronate, ibritumomab,

idatrexate, idenstrol, IDN-5109, IMC-1C11, immunol, indisulam, interferon alpha-2a, interferon alfa-2b, interleukin-2, ionafarnib, iproplatin, irofulven, isohomohalichondrin-B, isoflavone, isotretinoin, ixabepilone, JRX-2, JSF-154, J-107088, oestrogen liên hợp, kahalid F, ketoconazol, KW-2170, lobaplatin, leflunomide, lenograstim, leuprolide, leuporelin, lexidronam, LGD-1550, linezolid, lutetium texaphyrin, lometrexol, losoxantrone, LU 223651, lurtotecan, mafosfamid, marimastat, mecloethamin, methyltestosteron, methylprednisolone, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MGv, midostaurin, minodronic axit, mitomycin, mivobulin, MK-2206, MLN518, motexafin gadolinium, MS-209, MS-275, MX6, neridronate, neovastat, nimesulide, nitroglycerin, nolatrexed, norelin, N-axetylcysteine, 06-benzylguanine, omeprazol, oncophage, ormiplatin, ortataxel, oxantrazol, oestrogen, patupilone, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PEG-paclitaxel, PEP-005, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetrexed, pentrix, perifosine, perillyl alcohol, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426, PT-100, picoplatin, pivaloyloxymethylbutyrate, pixantrone, phenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamycin, axit polyprenic, porfiromycin, prednisone, prednisolone, quinamed, quinupristin, RAF-265, ramosetron, ranpirnase, RDEA-119/BAY 869766, rebeccamycin analogues, revimid, RG-7167, rhizoxin, rhu-MAb, risedronate, rituximab, rofecoxib, Ro-31-7453, RO-5126766, RPR 109881A, rubidazon, rubitecan, R-flurbiprofen, S-9788, sabarubicin, SAHA, sargramostim, satraplatin, SB 408075, SU5416, SU6668, SDX-101, semustin, seocalcitol, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SRL-172, sorafenib, spiroplatin, squalamin, axit suberanilohydroxamic, sutent, T 900607, T 138067, TAS-103, tacedinaline, talaporfin, tariquitar, taxotere, taxoprexin, tazarotene, tegafur, temozolamid, tesmilifene, testosterone, testosterone propionat, tesmilifene, tetraplatin, tetrodotoxin, tezacitabine, thalidomide, theralux, therarubicin, thymectacin, tiazofurin, tipifarnib, tirapazamin, tocladesine, tomudex, toremofin, trabectedin, TransMID-107, transretinic axit, traszutumab, tretinoin, triaxetyluridine, triapine, trimetrexate, TLK-286TXD 258, urocidin, valrubicin, vatalanib, vincristine, vinflunine, virulizin, WX-UK1, vectibix, xeloda, XELOX, XL-281, XL-518/R-7420, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZDI839, zoledronat và zosuquidar.

Các dược phẩm thích hợp bao gồm, ví dụ, viên nén, viên nang, thuốc đạn, dung dịch - đặc biệt là dung dịch tiêm (dưới da, trong tĩnh mạch, trong bắp) và truyền - còn

ngọt, hỗn dịch hoặc bột phân tán được. Hàm lượng của (các) hợp chất có hiệu quả được lý cần phải nằm trong khoảng từ 0,1 đến 90% khối lượng, tốt hơn từ 0,5 đến 50% khối lượng của tổng thành phần chế phẩm, tức là với các lượng đủ để đạt được phạm vi liều lượng được xác định dưới đây. Nếu cần, liều lượng đã định có thể được dùng vài lần trong một ngày.

Viên nén thích hợp có thể thu được, ví dụ, bằng cách trộn kết hợp (các) hoạt chất với các tá dược đã biết, ví dụ các chất pha loãng trợ như canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc lactoza, chất phân hủy như tinh bột ngô hoặc axit alginic, chất kết dính như tinh bột hoặc gelatin, chất làm trơn như magie stearat hoặc bột talc và/hoặc các chất làm trì hoãn sự giải phóng, như cacboxymetyl xenluloza, xenluloza axetat phtalat, hoặc polyvinyl axetat. Viên nén cũng có thể bao gồm nhiều lớp.

Do đó, viên nén bọc có thể được điều chế bằng cách bọc các lõi được tạo ra theo cách tương tự như viên nén bằng các chất thông thường được sử dụng để bọc viên nén, ví dụ colidon hoặc senlac, gôm arabic, bột talc, titan dioxit hoặc đường. Để đạt được sự giải phóng chậm hoặc ngăn chặn khả năng không tương hợp, lõi cũng có thể bao gồm nhiều lớp. Tương tự, lớp bọc viên nén có thể bao gồm nhiều lớp để đạt được sự giải phóng chậm, có thể sử dụng các tá dược nêu trên đối với viên nén.

Xi-rô hoặc cốm ngọt chứa hoạt chất hoặc hỗn hợp của chúng theo sáng chế có thể chứa thêm chất tạo ngọt như sacarin, xyclamat, glyxerol hoặc đường và chất điều vị, ví dụ, chất điều vị như vanillin hoặc chiết xuất cam. Chúng cũng có thể chứa các chất phụ gia hoặc chất làm đặc huyền phù như natri cacboxymetyl xenluloza, chất tạo ẩm ví dụ như sản phẩm ngưng của các rượu béo với etylen oxit, hoặc chất bảo quản như p-hydroxybenzoat.

Dung dịch tiêm và truyền được bào chế theo cách thông thường, ví dụ, bằng cách bổ sung chất đẳng trương, chất bảo quản như p-hydroxybenzoat, hoặc chất ổn định như muối kim loại kiềm của axit etylendiamin tetraaxetic, tùy ý sử dụng chất nhũ hóa và/hoặc chất phân tán, trong khi nếu nước được sử dụng làm chất pha loãng, ví dụ, dung môi hữu cơ có thể tùy ý được sử dụng làm chất solvat hóa hoặc chất trợ giúp hòa tan, và được chuyển vào lọ thuốc tiêm hoặc ống thuốc tiêm hoặc chai dịch truyền.

Viên nang chứa một hoặc nhiều hoạt chất hoặc hỗn hợp của các hoạt chất có thể, ví dụ được điều chế bằng cách trộn kết hợp hoạt chất với các chất mang trợ như lactoza hoặc sorbitol và đóng gói chúng thành viên nang gelatin.

Viên đạn đặt thích hợp có thể được tạo ra, ví dụ bằng cách trộn kết hợp với các chất mang được tạo ra cho mục đích này, như các loại mỡ trung tính hoặc polyetylenglycol hoặc dẫn xuất của chúng.

Tá dược mà có thể được sử dụng bao gồm, ví dụ, nước, dung môi hữu cơ được dung như parafin (ví dụ, các phân cắt dầu mỏ), dầu thực vật (ví dụ, dầu lạc hoặc dầu vừng), các rượu đơn hoặc đa chức (ví dụ, etanol hoặc glyxerol), các chất mang ví dụ như bột khoáng tự nhiên (ví dụ, kaolin, đất sét, bột talc, đá phấn), bột khoáng tổng hợp (ví dụ, axit silixic và các silicat độ phân tán cao), các đường (ví dụ, đường mía, lactoza và glucoza), các chất nhũ hóa (ví dụ, lignin, nước thải sulphit, metylxenluloza, tinh bột và polyvinylpyrrolidon) và các chất làm trơn (ví dụ, magie stearat, bột talc, axit stearic và natri lauryl sulphat).

Các chế phẩm được dùng bằng các phương pháp thông thường, tốt hơn là qua đường miệng hoặc qua da, tốt nhất là qua đường miệng. Để dùng theo đường uống, viên nén dĩ nhiên có thể chứa, ngoài các chất mang nêu trên, các chất phụ gia như natri xitrat, canxi cacbonat và dicanxi phosphat cùng với các chất phụ gia khác như tinh bột, tốt hơn là tinh bột khoai tây, gelatin và tương tự. Ngoài ra, các chất làm trơn như magie stearat, natri lauryl sulphat và bột talc có thể được sử dụng đồng thời trong quá trình tạo viên nén. Trong trường hợp huyền phù nước, các hoạt chất có thể được kết hợp với các chất điều vị hoặc chất tạo màu khác nhau ngoài các tá dược nêu trên.

Để dùng qua đường ngoài tiêu hóa, có thể sử dụng dung dịch chứa hoạt chất với chất mang lỏng thích hợp.

Tuy nhiên, đôi khi có thể cần phải vượt ra ngoài lượng đã định, tùy thuộc vào thể trọng, đường dùng, đáp ứng riêng biệt với thuốc, bản chất của chế phẩm của nó và thời gian hoặc khoảng cách mà thuốc được dùng. Do đó, trong một số trường hợp, có thể là đầy đủ khi sử dụng lượng ít hơn lượng tối thiểu nêu trên, trong khi ở những trường hợp khác, cần phải vượt trên giới hạn trên. Khi được dùng với lượng lớn nên chia chúng thành nhiều liều nhỏ để dùng trong ngày.

Các ví dụ về dược phẩm dưới đây minh họa sáng chế mà không giới hạn phạm vi của nó:

Ví dụ về dược phẩm

A)	Viên nén	trên mỗi viên nén
	hoạt chất theo công thức (I)	100mg
	lactoza	140mg
	tinh bột ngô	240mg
	polyvinylpyrrolidon	15mg
	magie stearat	5mg
		500mg

Hoạt chất đã nghiền mịn, lactoza và một lượng tinh bột ngô được trộn với nhau. Hỗn hợp này được sàng, tiếp theo, làm ẩm bằng dung dịch chứa polyvinylpyrrolidon trong nước, nhào, tạo hạt ướt và sấy. Các hạt, tinh bột ngô và magie stearat còn lại được sàng và trộn với nhau. Hỗn hợp này được nén để tạo ra viên nén có hình dáng và kích thước thích hợp.

B)	Viên nén	trên mỗi viên nén
	hoạt chất theo công thức (I)	80mg
	lactoza	55mg
	tinh bột ngô	190mg
	xenluloza vi tinh thể	35mg
	polyvinylpyrrolidon	15mg
	tinh bột natricarboxymetyl	23mg
	magie stearat	2mg
		400mg

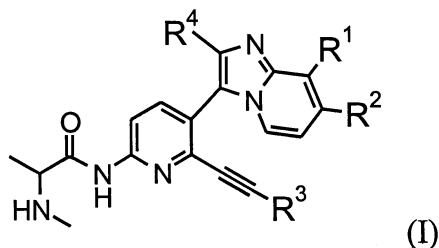
Hoạt chất đã nghiền mịn, một lượng tinh bột ngô, lactoza, xenluloza vi tinh thể và polyvinylpyrrolidon được trộn với nhau, hỗn hợp này được sàng và xử lý bằng tinh bột ngô còn lại và nước để tạo ra hạt sẽ được sấy khô và sàng. Tinh bột natricarboxymetyl và magie stearat được bổ sung vào và trộn và hỗn hợp này được nén để tạo ra viên nén có kích thước thích hợp.

C)	Dung dịch ống tiêm	
	hoạt chất theo công thức (I)	50mg
	natri clorua	50mg
	nước để tiêm	5ml

Hoạt chất được hòa tan trong nước ở chính độ pH của nó hoặc tùy ý ở độ pH=5,5 đến 6,5 và natri clorua được bổ sung vào để làm cho nó đẳng trương. Dung dịch thu được được lọc để không còn chất gây sốt và dịch lọc được chuyển trong điều kiện vô trùng vào ống thuốc tiêm, tiếp theo, tiệt trùng và bịt kín nó bằng cách hàn. Ống thuốc tiêm này chứa 5mg, 25mg và 50mg hoạt chất.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



trong đó:

R^1 được chọn từ hydro, $-C_{1-3}alkyl$ và halogen;

R^2 được chọn từ hydro, $-C_{1-3}alkyl$ và halogen;

R^3 được chọn từ phenyl hoặc heteroaryl có 9 đến 14 cạnh, trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng R^5 hoặc,

R^3 là gốc phenyl được ngưng tụ với heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh, trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

R^4 là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được thế bằng $-C_{1-3}alkyl$ hoặc $-O-C_{1-3}alkyl$;

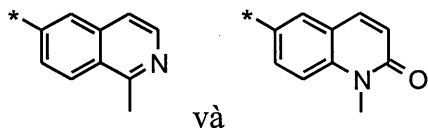
R^5 là $-C_{1-3}alkyl$;

R^6 là $=O$ hoặc $-C_{1-3}alkyl$;

hoặc muối của hợp chất này.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối của nó, trong đó R^1 được chọn từ hydro, $-CH_3$ và Cl.
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 hoặc muối của nó, trong đó R^2 được chọn từ hydro, $-CH_3$ và Cl.
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc muối của nó, trong đó R^1 là hydro và R^2 được chọn từ hydro, $-CH_3$ và Cl.
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc muối của nó, trong đó R^4 là heteroaryl 6 cạnh được thế bằng $-C_{1-3}alkyl$ hoặc $-O-C_{1-3}alkyl$.
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc muối của nó, trong đó R^4 được chọn từ pyridyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, imidazolyl, mỗi nhóm này độc lập được thế bằng $-C_{1-3}alkyl$ hoặc $-O-C_{1-3}alkyl$.

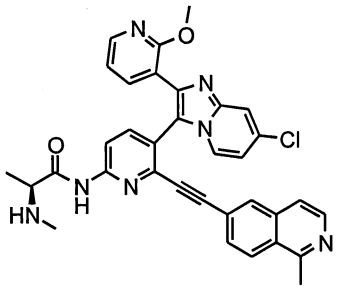
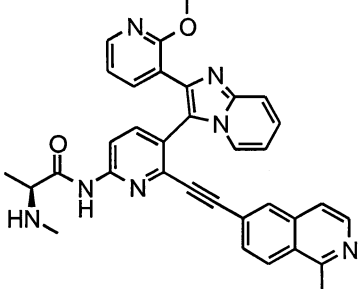
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc muối của nó, trong đó R^4 được chọn từ pyridyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, imidazolyl, mỗi nhóm này độc lập được thế bằng $-CH_3$ hoặc $-O-CH_3$.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 hoặc muối của nó, trong đó R^3 được chọn từ phenyl,



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

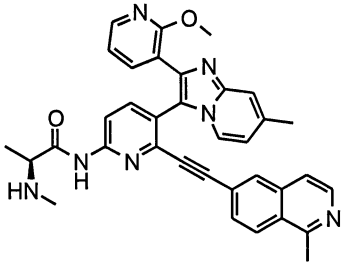
#	Công thức cấu trúc	#	Công thức cấu trúc
(S)-1		(S)-2	
(S)-3		(S)-4	

(S)-5		(S)-6	
(S)-7		(S)-8	
(S)-9		(S)-10	
(S)-11		(S)-12	
(S)-13		(S)-14	

(S)-15		(S)-16	
--------	---	--------	---

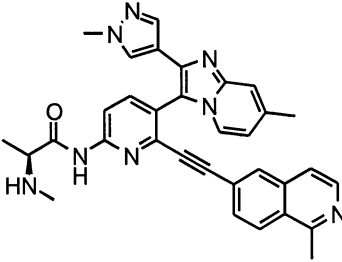
hoặc muối của nó.

10. Hợp chất có công thức:

(S)-1	
-------	--

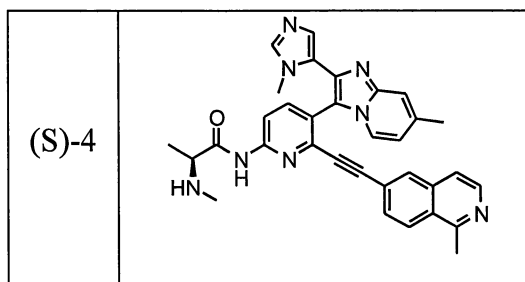
hoặc muối của nó.

11. Hợp chất có công thức:

(S)-3	
-------	--

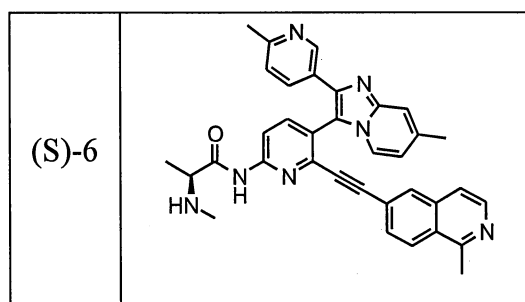
hoặc muối của nó.

12. Hợp chất có công thức:



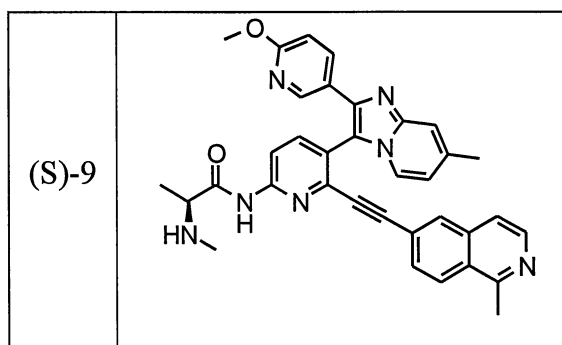
hoặc muối của nó.

13. Hợp chất có công thức:



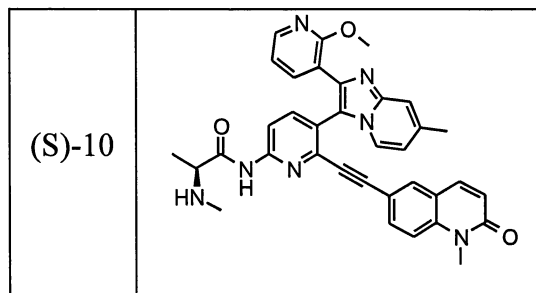
hoặc muối của nó.

14. Hợp chất có công thức:



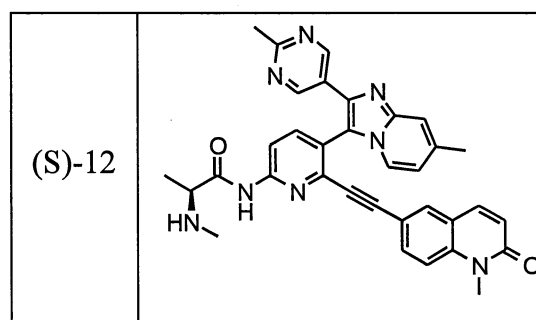
hoặc muối của nó.

15. Hợp chất có công thức:



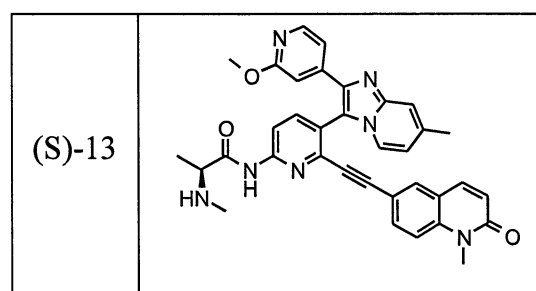
hoặc muối của nó.

16. Hợp chất có công thức:



hoặc muối của nó.

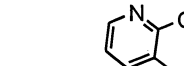
17. Hợp chất có công thức:



hoặc muối của nó.

18. Hợp chất có công thức:

(S)-15

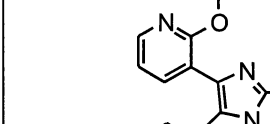


The chemical structure of (S)-15 is a complex molecule. It features a central pyridine ring substituted at the 2-position with a 4-chloro-1,2,4-triazole group, at the 3-position with a 2-methoxyphenyl group, and at the 4-position with a propargyl group (a triple bond connected to a phenyl ring). The phenyl ring is substituted at the 2-position with a methyl group. The propargyl group is also substituted at the 1-position with a (S)-1-aminopropan-2-yl group, which is shown as a chiral center with a methyl group and an amino group (NH) attached to a carbon atom.

hoặc muối của nó.

19. Hợp chất có công thức:

(S)-16



The chemical structure of (S)-16 is a complex molecule. It features a central pyridine ring substituted at the 2-position with a 4-methoxyphenyl group, at the 3-position with a 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl group, and at the 4-position with a 1-((S)-1-aminopropan-2-yl)amino group. A propargyl group (3-ynyl) is attached to the 5-position of the central pyridine ring, which is further connected to a 2-methylquinoline system.

hoặc muối của nó.

20. Muối được dùng của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 19.

21. Dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất, tùy ý kết hợp với tá dược và/hoặc chất mang thông thường.