



(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)



1-0027759

(51)⁷ C07D 239/26; A61K 31/506; A61P 35/00; C07D 401/06; C07D 487/08; C07D 405/14; C07D 409/14; C07D 413/14; C07D 471/04; A61K 31/505; C07D 401/14 (13) B

(21) 1-2012-02521

(22) 26/01/2011

(86) PCT/EP2011/051061 26/01/2011

(87) WO 2011/092198 04/08/2011

(30) 10151723.3 26/01/2010 EP

(45) 25/03/2021 396

(43) 25/02/2013 299A

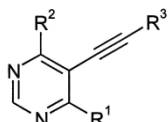
(73) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Germany

(72) SCHNEIDER, Siegfried (DE); KESSLER, Dirk (DE); VAN DER VEEN, Lars (NL); WUNBERG, Tobias (DE).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT 5-ALKYNYL-PYRIMIDIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



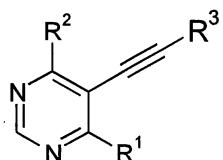
(1),

trong đó:

R¹ đến R³ được xác định trong bản mô tả, thích hợp để điều trị bệnh được mô tả bởi sự tăng sinh tế bào quá mức hoặc bất thường, được dùng để bào chế thuốc có đặc tính được đề cập ở trên. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 5-alkynyl-pyrimidin có công thức (1):



(1),

trong đó các nhóm từ R¹ đến R³ được xác định trong các điểm yêu cầu bảo hộ và bản mô tả, các chất đồng phân của chúng, quy trình điều chế các alkynyl-pyrimidin này để dùng làm thuốc và dược phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Một số các protein kinaza đã được chứng minh là các phân tử đích thích hợp để can thiệp trị liệu theo các chỉ định khác nhau, ví dụ bệnh ung thư và bệnh viêm và bệnh tự miễn. Do tỷ lệ phần trăm của gen có liên quan đến sự tiến triển của bệnh ung thư được nhận biết là rất cao vì nó mã hóa các kinaza, các enzym này là các phân tử đích hấp dẫn cho liệu pháp trị liệu bệnh ung thư cụ thể.

Con đường phosphoinositit 3-kinaza (PI3K) được hoạt hóa trong phổ rộng của bệnh ung thư ở người. Điều này có thể xảy ra thông qua sự đột biến của PI3K dẫn đến sự hoạt hóa của kinaza, hoặc gián tiếp thông qua sự bất hoạt phosphatase và chất ức chế chất tương tự tensin (PTEN). Trong cả hai trường hợp, sự hoạt hóa tăng truyền tín hiệu gây ra thúc đẩy sự biến đổi các tế bào cả *in vitro* và *in vivo*. Trong tầng này, họ PI3K của các enzym và kinaza mTOR đóng vai trò chủ đạo. Họ PI3K bao gồm 15 lipit kinaza với các đặc trưng riêng biệt của cơ chất, kiểu biểu hiện và các phương thức điều hòa. Chúng đóng vai trò quan trọng trong nhiều quy trình tế bào như ví dụ các quy trình phát triển và biệt hóa tế bào, sự điều chỉnh bộ khung tế bào thay đổi và sự điều hòa các quy trình vận chuyển nội bào. Trên cơ sở tính đặc hiệu của chúng *in vitro* với các cơ chất phosphoinositit nhất định các PI3-kinaza có thể được chia thành các loại khác nhau. Đích của động vật có vú là rapamycin (mTOR) là serin/threonin kinaza có liên quan đến lipit kinaza trong họ PI3-kinaza. Nó tồn tại trong cả hai nhóm, mTORC1

và mTORC2, được điều hòa có phân biệt, có các đặc trưng về cơ chất phân biệt, và dễ bị ảnh hưởng khác nhau đến rapamycin. Vai trò chính của mTOR trong điều khiển các con đường tồn tại và phát triển trong tế bào chủ yếu là quan tâm đến sự phát hiện các chất ức chế mTOR liên kết với vị trí ATP và do đó hướng đến cả mTORC2 và mTORC1. Kết quả là, sự ức chế con đường PI3K, cụ thể là được trung gian thông qua PI3K α và mTOR, xuất hiện một đích hấp dẫn mới để trị liệu bệnh ung thư.

5-Alkynyl-pyrimidin được mô tả ví dụ dưới dạng các protein kinaza ức chế các hợp chất trong WO2006044823.

Tài liệu WO 2008/155140 bộc lộ 5-alkynyl-pyrimidin dùng làm chất ức chế Tie2 kinaza, có thể được sử dụng để điều trị ung thư. Các hợp chất được bộc lộ trong WO 2008/155140 có gốc phenyl được thế ở vị trí 2 trên vòng pyrimidin.

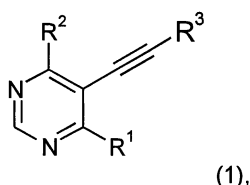
Tài liệu WO 2006/103449 cũng mô tả 5-alkynyl-pyrimidin có một nhóm amino trên vòng pyrimidin. Các hợp chất này có thể được dùng làm chất ức chế Tie2 kinaza trong điều trị ung thư.

Matulenko và đồng tác giả (Bioorganic&Medicinal Chemistry, 15, 2007, 1586-1605) mô tả 4-amino-5-aryl-6-arylethylpyrimidin dùng làm chất ức chế adenosin kinaza dùng cho các chỉ định điều trị hệ thần kinh trung ương (CNS).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Hiện đã bất ngờ phát hiện rằng các hợp chất có công thức chung (1), trong đó các nhóm từ R¹ đến R⁴ có các nghĩa được chỉ ra dưới đây, đóng vai trò làm các chất ức chế kinaza. Cụ thể là, các hợp chất theo sáng chế ức chế PI3K α và mTOR kinaza. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ví dụ trong điều trị các bệnh có liên quan đến hoạt tính của kinaza và được mô tả bởi sự tăng sinh tế bào quá mức hoặc bất thường, giống như ví dụ bệnh ung thư.

Mục đích của sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (1):



trong đó:

R^3 là một nhóm được chọn trong số heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5 đến 12 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 giống hoặc khác nhau; và

R^1 là một nhóm được chọn trong số C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5 đến 12 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 giống hoặc khác nhau và

R^2 là một nhóm được chọn trong số hydro, C_{1-4} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, heteroalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, $-OR^v$, $-NR^vR^{v1}$, $-SR^v$, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$ và $-NO_2$, và mỗi R^4 là một nhóm được chọn trong số R^a và R^b ;

và mỗi R^a độc lập với nhau là hydro hoặc một nhóm được chọn trong số C_{1-6} alkyl, heteroalkyl có từ 2 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{4-16} xycloalkylalkyl, C_{6-10} aryl, C_{7-16} arylalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 12 cạnh, heteroarylalkyl có từ 6 đến 18 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 14 cạnh và heteroxycloalkylalkyl có từ 4 đến 14 cạnh, R^a tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^b giống hoặc khác nhau và/hoặc R^{c4} ,

mỗi R^b là nhóm thích hợp và độc lập với nhau được chọn trong số $=O$, $-OR^c$, C_{1-3} haloalkyloxy, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $=S$, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $=NNR^cR^{c1}$, $=NN(R^g)C(O)NR^cR^{c1}$, $-NR^cR^{c1}$, $-ONR^cR^{c1}$, $-N(OR^c)R^{c1}$, $-N(R^g)NR^cR^{c1}$, halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^{c1}$, $-S(O)_2NR^cR^{c1}$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^{c1}$, $-OS(O)_2NR^cR^{c1}$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^{c1}$, $-C(O)N(R^g)NR^cR^{c1}$, $-C(O)N(R^g)OR^c$, $-C(NR^g)NR^cR^{c1}$, $-C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^{c1}$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^{c1}$, $-OC(NR^g)NR^cR^{c1}$, $-SC(O)R^c$, $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^{c1}$, $-SC(NR^g)NR^cR^{c1}$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c][C(O)R^{c1}]$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)R^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^{c2}]NR^cR^{c1}$, $-N(R^g)C(S)R^c$, $-N(R^g)S(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c][S(O)_2R^{c1}]$, $-N(R^g)S(O)_2OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^{c1}$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)SR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^{c1}$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^{c1}$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^{c1}$, $-N(R^g)C(S)NR^cR^{c1}$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}\{[C(O)]_2R^{c1}\}$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^{c1}$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}\{[C(O)]_2OR^{c1}\}$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^{c1}\}\{[C(O)]_2NR^{c2}R^{c3}\}$,

$-[N(R^g)C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)C(NR^{g1})OR^c$,
 $-N(R^g)C(NOH)R^c$, $-N(R^g)C(NR^{g1})SR^c$, $-N(R^g)C(NR^{g1})NR^eR^{e1}$, $-N(R^g)C(=N-CN)NR^eR^{e1}$ và $-N=C(R^g)NR^eR^{e1}$ và

mỗi R^c , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} và R^{e4} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm được chọn trong số $C_{1-6}alkyl$, heteroalkyl có từ 2 đến 6 cạnh, $C_{1-6}haloalkyl$, $C_{3-10}xycloalkyl$, $C_{4-16}xycloalkylalkyl$, $C_{6-10}aryl$, $C_{7-16}arylalkyl$, heteroaryl có từ 5 đến 12 cạnh, heteroarylalkyl có từ 6 đến 18 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 14 cạnh và heteroxycloalkylalkyl có từ 4 đến 14 cạnh, R^c , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} và R^{e4} tùy ý độc lập được thế bởi một hoặc nhiều R^d giống hoặc khác nhau và/hoặc R^{e4} , trong đó R^c cùng với R^g và/hoặc R^{e1} và/hoặc R^{e2} và/hoặc R^{e3} hoặc R^{e2} cùng với R^{e3} có thể tạo thành gốc heteroxyclalkyl có từ 3 đến 8 cạnh thông qua nguyên tử C-, N-, O- hoặc S- chung, và

mỗi R^d là nhóm thích hợp và độc lập với nhau được chọn trong số $=O$, $-OR^e$, $C_{1-3}haloalkyloxy$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $=S$, $-SR^e$, $=NR^e$, $=NOR^e$, $=NNR^eR^{e1}$, $=NN(R^{g2})C(O)NR^eR^{e1}$, $-NR^eR^{e1}$, $-ONR^eR^{e1}$, $-N(R^{g2})NR^eR^{e1}$, halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2OR^e$, $-S(O)NR^eR^{e1}$, $-S(O)_2NR^eR^{e1}$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)_2OR^e$, $-OS(O)NR^eR^{e1}$, $-OS(O)_2NR^eR^{e1}$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)SR^e$, $-C(O)NR^eR^{e1}$, $-C(O)N(R^{g2})NR^eR^{e1}$, $-C(O)N(R^{g2})OR^e$, $-C(NR^{g2})NR^eR^{e1}$, $-C(NOH)R^e$, $-C(NOH)NR^eR^{e1}$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)SR^e$, $-OC(O)NR^eR^{e1}$, $-OC(NR^{g2})NR^eR^{e1}$, $-SC(O)R^e$, $-SC(O)OR^e$, $-SC(O)NR^eR^{e1}$, $-SC(NR^{g2})NR^eR^{e1}$, $-N(R^{g2})C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e][C(O)R^{e1}]$, $-N(OR^{g2})C(O)R^e$, $-N(R^{g2})C(NR^{g3})R^e$, $-N(R^{g2})N(R^{g3})C(O)R^e$, $-N[C(O)R^{e2}]NR^eR^{e1}$, $-N(R^{g2})C(S)R^e$, $-N(R^{g2})S(O)R^e$, $-N(R^{g2})S(O)OR^e$, $-N(R^{g2})S(O)_2R^e$, $-N[S(O)_2R^e][S(O)_2R^{e1}]$, $-N(R^{g2})S(O)_2OR^e$, $-N(R^{g2})S(O)_2NR^eR^{e1}$, $-N(R^{g2})[S(O)_2]_2R^e$, $-N(R^{g2})C(O)OR^e$, $-N(R^{g2})C(O)SR^e$, $-N(R^{g2})C(O)NR^eR^{e1}$, $-N(R^{g2})C(O)NR^{g3}NR^eR^{e1}$, $-N(R^{g2})N(R^{g3})C(O)NR^eR^{e1}$, $-N(R^{g2})C(S)NR^eR^{e1}$, $-[N(R^{g2})C(O)][N(R^{g3})C(O)]R^e$, $-N(R^{g2})[C(O)]_2R^e$, $-N\{[C(O)]_2R^e\}\{[C(O)]_2R^{e1}\}$, $-N(R^{g2})[C(O)]_2OR^e$, $-N(R^{g2})[C(O)]_2NR^eR^{e1}$, $-N\{[C(O)]_2OR^e\}\{[C(O)]_2OR^e\}$, $-N\{[C(O)]_2NR^eR^{e1}\}\{[C(O)]_2NR^{e2}R^{e3}\}$, $-[N(R^{g3})C(O)][N(R^{g3})C(O)]OR^e$, $-N(R^{g2})C(NR^{g3})OR^e$, $-N(R^{g2})C(NOH)R^e$, $-N(R^{g2})C(NR^{g3})SR^e$, $-N(R^{g2})C(NR^{g3})NR^eR^{e1}$, $-N(R^{g2})C(=N-CN)NR^eR^{e1}$ và $-N=C(R^{g2})NR^eR^{e1}$

mỗi R^e , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} và R^{e4} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm được chọn trong số $C_{1-6}alkyl$, heteroalkyl có từ 2 đến 6 cạnh, $C_{1-6}haloalkyl$, $C_{3-10}xycloalkyl$,

C₄₋₁₆xycloalkylalkyl, C₆₋₁₀aryl, C₇₋₁₆arylalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 12 cạnh, heteroarylalkyl có từ 6 đến 18 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 14 cạnh và heteroxycloalkylalkyl có từ 4 đến 14 cạnh, trong đó R^e cùng với R^{g2} và/hoặc R^{e1} và/hoặc R^{e2} và/hoặc R^{e3} hoặc R^{e2} cùng với R^{e3} có thể tạo thành gốc heteroxyclalkyl có từ 3 đến 8 cạnh thông qua nguyên tử C-, N-, O- hoặc S- chung, và trong đó R^e, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3} và R^{e4} độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^f giống hoặc khác nhau và/hoặc R^{g6}, và

mỗi R^f là một nhóm thích hợp và trong mỗi trường hợp độc lập với nhau được chọn trong số =O, -OR^g, C₁₋₃haloalkyloxy, -OCF₃, -OCHF₂, =S, -SR^g, =NR^{g4}, =NOR^{g4}, =NNR^{g4}R^{g5}, =NN(R^h)C(O)NR^{g4}R^{g5}, -NR^{g4}R^{g5}, -ONR^{g4}R^{g5}, -N(R^h)NR^{g4}R^{g5}, halogen, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^{g4}, -S(O)OR^{g4}, -S(O)₂R^{g4}, -S(O)₂OR^{g4}, -S(O)NR^{g4}R^{g5}, -S(O)₂NR^{g4}R^{g5}, -OS(O)R^{g4}, -OS(O)₂R^{g4}, -OS(O)₂OR^{g4}, -OS(O)NR^{g4}R^{g5}, -OS(O)₂NR^{g4}R^{g5}, -C(O)R^{g4}, -C(O)OR^{g4}, -C(O)SR^{g4}, -C(O)NR^{g4}R^{g5}, -C(O)N(R^h)NR^{g4}R^{g5}, -C(O)N(R^h)OR^{g4}, -C(NR^h)NR^{g4}R^{g5}, -C(NOH)R^{g4}, -C(NOH)NR^{g4}R^{g5}, -OC(O)R^{g4}, -OC(O)OR^{g4}, -OC(O)SR^{g4}, -OC(O)NR^{g4}R^{g5}, -OC(NR^h)NR^{g4}R^{g5}, -SC(O)R^{g4}, -SC(O)OR^{g4}, -SC(O)NR^{g4}R^{g5}, -SC(NR^h)NR^{g4}R^{g5}, -N(R^h)C(O)R^{g4}, -N[C(O)R^{g4}]₂, -N(OR^h)C(O)R^{g4}, -N(R^h)C(NR^{h1})R^{g4}, -N(R^h)N(R^{h1})C(O)R^{g4}, -N[C(O)R^{g6}]NR^{g4}R^{g5}, -N(R^h)C(S)R^{g4}, -N(R^h)S(O)R^{g4}, -N(R^h)S(O)OR^{g4}, -N(R^h)S(O)₂R^{g4}, -N[S(O)₂R^{g4}][S(O)₂R^{g5}], -N(R^h)S(O)₂OR^{g4}, -N(R^h)S(O)₂NR^{g4}R^{g5}, -N(R^h)[S(O)₂]₂R^{g4}, -N(R^h)C(O)OR^{g4}, -N(R^h)C(O)SR^{g4}, -N(R^h)C(O)NR^{g4}R^{g5}, -N(R^h)C(O)NR^{h1}NR^{g4}R^{g5}, -N(R^h)N(R^{h1})C(O)NR^{g4}R^{g5}, -N(R^h)C(S)NR^{g4}R^{g5}, -[N(R^h)C(O)][N(R^{h1})C(O)]R^{g4}, -N(R^h)[C(O)]₂R^{g4}, -N{[C(O)]₂R^{g4}}{[C(O)]₂R^{g5}}, -N(R^h)[C(O)]₂OR^{g4}, -N(R^h)[C(O)]₂NR^{g4}R^{g5}, -N{[C(O)]₂OR^{g4}}{[C(O)]₂OR^{g4}}, -N{[C(O)]₂NR^{g4}R^{g5}}{[C(O)]₂NR^{g4}R^{g5}}, -[N(R^h)C(O)][N(R^{h1})C(O)]OR^{g4}, -N(R^h)C(NR^{h1})OR^{g4}, -N(R^h)C(NOH)R^{g4}, -N(R^h)C(NR^{h1})SR^{g4}, -N(R^h)C(NR^{h1})NR^{g4}R^{g5}, -N(R^h)C(=N-CN)NR^{g4}R^{g5} và -N=C(R^h)NR^{g4}R^{g5}; và mỗi R^g, R^{g1}, R^{g2}, R^{g3}, R^{g4}, R^{g5} và R^{g6} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm được chọn trong số C₁₋₆alkyl, heteroalkyl có từ 2 đến 6 cạnh, C₁₋₆haloalkyl, C₃₋₁₀xycloalkyl, C₄₋₁₆xycloalkylalkyl, C₆₋₁₀aryl, C₇₋₁₆arylalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 12 cạnh, heteroarylalkyl có từ 6 đến 18 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 14 cạnh và heteroxycloalkylalkyl có từ 4 đến 14 cạnh, trong đó R^g cùng với R^{g1} và/hoặc R^h có thể

tạo thành xycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh hoặc gốc heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh thông qua nguyên tử C-, N- O- hoặc S- chung, và trong đó R^g , R^{g1} , R^{g2} , R^{g3} , R^{g4} , R^{g5} và R^{g6} tùy ý độc lập được thế bởi một hoặc nhiều R^{h2} giống hoặc khác nhau; và mỗi R^h , R^{h1} và R^{h2} độc lập với nhau được chọn trong số hydro, C_{1-6} alkyl, heteroalkyl có từ 2 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{4-16} xycloalkylalkyl, C_{6-10} aryl, C_{7-16} arylalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 12 cạnh, heteroarylalkyl có từ 6 đến 18 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 14 cạnh và heteroxycloalkylalkyl có từ 4 đến 14 cạnh, trong đó R^h cùng với R^{h1} có thể tạo thành xycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh hoặc gốc heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh thông qua nguyên tử C-, N- O- hoặc S- chung, và mỗi R^5 là nhóm được chọn trong số R^m và R^n ; và

mỗi R^m độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm được chọn trong số C_{1-6} alkyl, heteroalkyl có từ 2 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{4-16} xycloalkylalkyl, C_{6-10} aryl, C_{7-16} arylalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 12 cạnh, heteroarylalkyl có từ 6 đến 18 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 14 cạnh và heteroxycloalkylalkyl có từ 4 đến 14 cạnh, và R^m tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^n và/hoặc R^{o4} giống hoặc khác nhau,

mỗi R^n là nhóm thích hợp và độc lập với nhau được chọn trong số =O, -OR^o, C_{1-3} haloalkyloxy, -OCF₃, -OCHF₂, =S, -SR^o, =NR^o, =NOR^o, =NNR^oR^{o1}, =NN(R^s)C(O)NR^oR^{o1}, -NR^oR^{o1}, -ONR^oR^{o1}, -N(OR^o)R^{o1}, -N(R^s)NR^oR^{o1}, halogen, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^o, -S(O)OR^o, -S(O)₂R^o, -S(O)₂OR^o, -S(O)NR^oR^{o1}, -S(O)₂NR^oR^{o1}, -OS(O)R^o, -OS(O)₂R^o, -OS(O)₂OR^o, -OS(O)NR^oR^{o1}, -OS(O)₂NR^oR^{o1}, -C(O)R^o, -C(O)OR^o, -C(O)SR^o, -C(O)NR^oR^{o1}, -C(O)N(R^s)NR^oR^{o1}, -C(O)N(R^s)OR^o, -C(NR^s)NR^oR^{o1}, -C(NOH)R^o, -C(NOH)NR^oR^{o1}, -OC(O)R^o, -OC(O)OR^o, -OC(O)SR^o, -OC(O)NR^oR^{o1}, -OC(NR^s)NR^oR^{o1}, -SC(O)R^o, -SC(O)OR^o, -SC(O)NR^oR^{o1}, -SC(NR^s)NR^oR^{o1}, -N(R^s)C(O)R^o, -N[C(O)R^o][C(O)R^{o1}], -N(OR^s)C(O)R^o, -N(R^s)C(NR^{s1}) R^o, -N(R^s)N(R^{s1})C(O)R^o, -N[C(O)R^{o2}]NR^oR^{o1}, -N(R^s)C(S) R^o, -N(R^s)S(O) R^o, -N(R^s)S(O)OR^o, -N(R^s)S(O)₂R^o, -N[S(O)₂R^o][S(O)₂R^{o1}], -N(R^s)S(O)₂OR^o, -N(R^s)S(O)₂NR^oR^{o1}, -N(R^s)[S(O)₂]₂R^o, -N(R^s)C(O)OR^o, -N(R^s)C(O)SR^o, -N(R^s)C(O)NR^oR^{o1}, -N(R^s)C(O)NR^{s1}NR^oR^{o1}, -N(R^s)N(R^{s1})C(O)NR^oR^{o1}, -N(R^s)C(S)NR^oR^{o1}, -[N(R^s)C(O)]₂R^o, -N(R^s)[C(O)]₂R^o, -N{[C(O)]₂R^o} {[C(O)]₂R^{o1}}, -N(R^s)[C(O)]₂OR^o, -N(R^s)[C(O)]₂NR^oR^{o1}, -N{[C(O)]₂OR^o} {[C(O)]₂OR^{o1}},

$-N\{[C(O)]_2NR^0R^{01}\}\{[C(O)]_2NR^{02}R^{03}\}$, $-[N(R^s)C(O)]_2OR^0$, $-N(R^s)C(NR^{s1})OR^0$,
 $-N(R^s)C(NOH)R^0$, $-N(R^s)C(NR^{s1})SR^0$, $-N(R^s)C(NR^{s1})NR^0R^{01}$ và $-N=C(R^s)NR^0R^{01}$ và
 mỗi R^0 , R^{01} , R^{02} và R^{03} độc lập với nhau là nhóm hoặc nhóm được chọn trong số
 $C_{1-6}alkyl$, heteroalkyl có từ 2 đến 6 cạnh, $C_{1-6}haloalkyl$, $C_{3-10}xycloalkyl$,
 $C_{4-16}xycloalkylalkyl$, $C_{6-10}aryl$, $C_{7-16}arylalkyl$, heteroaryl có từ 5 đến 12 cạnh,
 heteroarylalkyl có từ 6 đến 18 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 14 cạnh và
 heteroxycloalkylalkyl có từ 4 đến 14 cạnh, trong đó R^0 cùng với R^s và/hoặc R^{c1}
 và/hoặc R^{c2} và/hoặc R^{c3} hoặc R^{c2} cùng với R^{c3} có thể tạo thành gốc heteroxyclalkyl có
 từ 3 đến 8 cạnh C-, N-, O- hoặc S- chung, và trong đó R^0 , R^{01} , R^{02} và R^{03} tùy ý độc lập
 được thể bởi một hoặc nhiều R^p và/hoặc R^{q4} giống hoặc khác nhau, và mỗi R^p là nhóm
 thích hợp và độc lập với nhau được chọn trong số $=O$, $-OR^q$, $C_{1-3}haloalkyloxy$, $-OCF_3$,
 $-OCHF_2$, $=S$, $-SR^q$, $=NR^q$, $=NOR^q$, $=NNR^qR^{q1}$, $=NN(R^s)C(O)NR^qR^{q1}$, $-NR^qR^{q1}$, $-$
 ONR^qR^{q1} , $-N(R^s)NR^qR^{q1}$, halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$,
 $-N_3$, $-S(O)R^q$, $-S(O)OR^q$, $-S(O)_2R^q$, $-S(O)_2OR^q$, $-S(O)NR^qR^{q1}$, $-S(O)_2NR^qR^{q1}$, $-$
 $OS(O)R^q$, $-OS(O)_2R^q$, $-OS(O)_2OR^q$, $-OS(O)NR^qR^{q1}$, $-OS(O)_2NR^qR^{q1}$, $-C(O)R^q$, $-$
 $C(O)OR^q$, $-C(O)SR^q$, $-C(O)NR^qR^{q1}$, $-C(O)N(R^s)NR^qR^{q1}$, $-C(O)N(R^s)OR^q$, $-$
 $C(NR^s)NR^qR^{q1}$, $-C(NOH)R^q$, $-C(NOH)NR^qR^{q1}$, $-OC(O)R^q$, $-OC(O)OR^q$, $-$
 $OC(O)SR^q$, $-OC(O)NR^qR^{q1}$, $-OC(NR^s)NR^qR^{q1}$, $-SC(O)R^q$, $-SC(O)OR^q$,
 $-SC(O)NR^qR^{q1}$, $-SC(NR^s)NR^qR^{q1}$, $-N(R^s)C(O)R^q$, $-N[C(O)R^q][C(O)R^{q1}]$,
 $-N(OR^s)C(O)R^q$, $-N(R^s)C(R^{s1})R^q$, $-N(R^s)N(R^{s1})C(O)R^q$, $-N[C(O)R^{q2}]NR^qR^{q1}$,
 $-N(R^s)C(S)R^q$, $-N(R^s)S(O)R^q$, $-N(R^s)S(O)OR^q$, $-N(R^s)S(O)_2R^q$, $-$
 $N[S(O)_2R^q][S(O)_2R^{q1}]$, $-N(R^s)S(O)_2OR^q$, $-N(R^s)S(O)_2NR^qR^{q1}$, $-N(R^s)[S(O)_2]_2R^q$, $-$
 $N(R^s)C(O)OR^q$, $-N(R^s)C(O)SR^q$, $-N(R^s)C(O)NR^qR^{q1}$, $-N(R^s)C(O)NR^{s1}NR^qR^{q1}$,
 $-N(R^s)N(R^{s1})C(O)NR^qR^{q1}$, $-N(R^s)C(S)NR^qR^{q1}$, $-[N(R^s)C(O)][N(R^{g1})C(O)]R^q$, $-$
 $N(R^s)[C(O)]_2R^q$, $-N\{[C(O)]_2R^q\}\{[C(O)]_2R^{q1}\}$, $-N(R^s)[C(O)]_2OR^q$, $-$
 $N(R^s)[C(O)]_2NR^qR^{q1}$, $-N\{[C(O)]_2OR^q\}\{[C(O)]_2OR^{q1}\}$,
 $-N\{[C(O)]_2NR^qR^{q1}\}\{[C(O)]_2NR^{q2}R^{q3}\}$, $-[N(R^s)C(O)][N(R^{s1})C(O)]OR^q$, $-$
 $N(R^s)C(NR^{s1})OR^q$, $-N(R^s)C(NOH)R^q$, $-N(R^s)C(NR^{s1})SR^q$, $-N(R^s)C(NR^{s1})NR^qR^{q1}$,
 $-N(R^s)C(=N-CN)NR^qR^{q1}$ và $-N=C(R^s)NR^qR^{q1}$, và

mỗi R^q , R^{q1} , R^{q2} , R^{q3} và R^{q4} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm được chọn
 trong số $C_{1-6}alkyl$, heteroalkyl có từ 2 đến 6 cạnh, $C_{1-6}haloalkyl$, $C_{3-10}xycloalkyl$,
 $C_{4-16}xycloalkylalkyl$, $C_{6-10}aryl$, $C_{7-16}arylalkyl$, heteroaryl có từ 5 đến 12 cạnh,

heteroarylalkyl có từ 6 đến 18 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 14 cạnh và heteroxycloalkylalkyl có từ 4 đến 14 cạnh, trong đó R^q cùng với R^{q1} và/hoặc R^{q2} và/hoặc R^{q3} và/hoặc R^s có thể tạo thành gốc heteroxyclalkyl có từ 3 đến 8 cạnh thông qua nguyên tử C-, N- O- hoặc S- chung, trong đó R^q , R^{q1} , R^{q2} , R^{q3} và R^{q4} tùy ý độc lập được thế bởi một hoặc nhiều R^r giống hoặc khác nhau và/hoặc R^{s4} , và mỗi R^r là nhóm thích hợp và trong mỗi trường hợp độc lập với nhau được chọn trong số =O, $-OR^s$, C_{1-3} haloalkyloxy, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, =S, $-SR^s$, $=NR^s$, $=NOR^s$, $=NNR^sR^{s1}$, $=NN(R^t)C(O)NR^sR^{s1}$, $-NR^sR^{s1}$, $-ONR^sR^{s1}$, $-N(R^h)NR^sR^{s1}$, halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^s$, $-S(O)OR^s$, $-S(O)_2R^s$, $-S(O)_2OR^s$, $-S(O)NR^sR^{s1}$, $-S(O)_2NR^sR^{s1}$, $-OS(O)R^s$, $-OS(O)_2R^s$, $-OS(O)_2OR^s$, $-OS(O)NR^sR^{s1}$, $-OS(O)_2NR^sR^{s1}$, $-C(O)R^s$, $-C(O)OR^s$, $-C(O)SR^s$, $-C(O)NR^sR^{s1}$, $-C(O)N(R^t)NR^sR^{s1}$, $-C(O)N(R^t)OR^s$, $-C(NR^t)NR^sR^{s1}$, $-C(NOH)R^s$, $-C(NOH)NR^sR^{s1}$, $-OC(O)R^s$, $-OC(O)OR^s$, $-OC(O)SR^s$, $-OC(O)NR^sR^{s1}$, $-OC(NR^t)NR^sR^{s1}$, $-SC(O)R^s$, $-SC(O)OR^s$, $-SC(O)NR^sR^{s1}$, $-SC(NR^t)NR^sR^{s1}$, $-N(R^t)C(O)R^s$, $-N[C(O)R^s][C(O)R^{s1}]$, $-N(OR^t)C(O)R^s$, $-N(R^t)C(NR^{t1})R^s$, $-N(R^t)N(R^{t1})C(O)R^s$, $-N[C(O)R^{s2}]NR^sR^{s1}$, $-N(R^t)C(S)R^s$, $-N(R^t)S(O)R^s$, $-N(R^t)S(O)OR^s$, $-N(R^t)S(O)_2R^s$, $-N[S(O)_2R^s][S(O)_2R^{s1}]$, $-N(R^t)S(O)_2OR^s$, $-N(R^t)S(O)_2NR^sR^{s1}$, $-N(R^t)[S(O)_2]_2R^s$, $-N(R^t)C(O)OR^s$, $-N(R^t)C(O)SR^s$, $-N(R^t)C(O)NR^sR^{s1}$, $-N(R^t)C(O)NR^{t1}NR^sR^{s1}$, $-N(R^t)N(R^{t1})C(O)NR^sR^{s1}$, $-N(R^t)C(S)NR^sR^{s1}$, $-[N(R^t)C(O)][N(R^{h1})C(O)]R^s$, $-N(R^t)[C(O)]_2R^s$, $-N\{[C(O)]_2R^s\}\{[C(O)]_2R^{s1}\}$, $-N(R^t)[C(O)]_2OR^s$, $-N(R^t)[C(O)]_2NR^sR^{s1}$, $-N\{[C(O)]_2OR^s\}\{[C(O)]_2OR^{s1}\}$, $-N\{[C(O)]_2NR^sR^{s1}\}\{[C(O)]_2NR^{s2}R^{s3}\}$, $-[N(R^t)C(O)][N(R^{t1})C(O)]OR^s$, $-N(R^t)C(NR^{t1})OR^s$, $-N(R^t)C(NOH)R^s$, $-N(R^t)C(NR^{t1})SR^s$, $-N(R^t)C(NR^{t1})NR^sR^{s1}$; và $-N=C(R^t)NR^sR^{s1}$; và mỗi R^s , R^{s1} , R^{s2} , R^{s3} và R^{s4} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm được chọn trong số C_{1-6} alkyl, heteroalkyl có từ 2 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{4-16} xycloalkylalkyl, C_{6-10} aryl, C_{7-16} arylalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 12 cạnh, heteroarylalkyl có từ 6 đến 18 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 14 cạnh và heteroxycloalkylalkyl có từ 4 đến 14 cạnh, trong đó R^s cùng với R^{s1} và/hoặc R^{s2} và/hoặc R^{s3} và/hoặc R^t có thể tạo thành gốc heteroxyclalkyl có từ 3 đến 8 cạnh thông qua nguyên tử C-, N- O- hoặc S- chung, R^s , R^{s1} , R^{s2} , R^{s3} và R^{s4} tùy ý độc lập được thế bởi một hoặc nhiều R^{t2} giống hoặc khác nhau; và mỗi R^t , R^{t1} và R^{t2} được chọn độc lập với nhau trong số hydro, C_{1-6} alkyl, heteroalkyl có

từ 2 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{4-16} xycloalkylalkyl, C_{6-10} aryl, C_{7-16} arylalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 12 cạnh, heteroarylalkyl có từ 6 đến 18 cạnh, heteroxyccloalkyl có từ 3 đến 14 cạnh và heteroxyccloalkylalkyl có từ 4 đến 14 cạnh, trong đó R^t cùng với R^{t1} có thể tạo thành gốc heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh thông qua nguyên tử C-, N-, O- hoặc S- chung, và

mỗi R^v và R^{v1} độc lập với nhau được chọn trong số hydro, C_{1-6} alkyl, heteroalkyl có từ 2 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, trong đó R^v cùng với R^{v1} có thể tạo thành gốc heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh thông qua nguyên tử C-, N-, O- hoặc S- chung, tùy ý dưới dạng tiền chất thuốc, tautome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, các tiền chất thuốc và hỗn hợp của chúng, và tùy ý các muối được dùng của chúng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một phương án thực hiện được ưu tiên R^2 là nhóm được chọn trong số C_3 - α xyccloalkyl, heteroalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxyccloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, $-OR^v$, $-NR^vR^{v1}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$ và $-NO_2$.

Theo một phương án thực hiện khác R^2 là $-C_{1-4}$ alkyl.

Theo một phương án thực hiện khác R^2 là $-CH_3$ hoặc $-C_2H_5$.

Theo một phương án thực hiện khác R^1 là phenyl hoặc pyridyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 giống hoặc khác nhau.

Theo một phương án thực hiện khác R^5 là nhóm được chọn trong số R^m , R^n ; và mỗi R^m độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm được chọn trong số C_{1-4} alkyl, C_4 - α xyccloalkyl, metoxyetyl, xyclopropylmetyl, phenyl, naphtyl, benzyl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, heteroxyccloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh, trong đó R^m tùy ý độc lập được thế bởi một hoặc nhiều R^n giống hoặc khác nhau và/hoặc R^{o4} , và mỗi R^n là một nhóm thích hợp và độc lập với nhau được chọn trong số $=O$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-SCH_3$, $=NOH$, $=NOCH_3$, $-NR^oR^{o1}$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)R^o$, $-S(O)_2R^o$, $-C(O)R^o$, $-C(O)OR^o$, $-C(O)NR^oR^{o1}$, $-OC(O)R^o$, $-OC(O)OR^o$, $-OC(O)NR^oR^{o1}$, $-N(R^s)C(O)R^o$, $-N(R^s)S(O)R^o$, $-N(R^s)S(O)_2R^o$, $-N(R^s)S(O)_2NR^oR^{o1}$, $-N(R^s)C(O)OR^o$, $-N(R^s)C(O)NR^oR^{o1}$, và mỗi R^o , R^{o1} và R^{o4} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm được chọn trong số C_{1-4} alkyl, heteroalkyl có từ 2 đến 6 cạnh, C_{3-6} xyccloalkyl, C_{4-10} xyccloalkylalkyl, phenyl, benzyl,

heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C₄₋₆heteroxycloalkyl, trong đó R⁰ cùng với R⁰¹ hoặc R^s có thể tạo thành gốc heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh thông qua nguyên tử C-, N-, O- hoặc S- chung, trong đó R⁰, R⁰¹ và R⁰⁴ tùy ý độc lập được thể bởi một hoặc nhiều R^p giống hoặc khác nhau và/hoặc R^{q4}, và

mỗi R^p là một nhóm thích hợp độc lập với nhau được chọn trong số =O, -OH, metoxy, etoxy, isopropoxy, -OCF₃, -OCHF₂, -SCH₃, amino, metylamino, dimethylamino, etylamino, isopropylamino, morpholin, piperidin, pyrrolidin, piperazin, N-methylpiperazin, axetyl, metylsulfonyl, etylsulfonyl, isopropylsulfonyl, metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -CN, -S(O)₂C₂H₅, -S(O)₂CH₃, và

mỗi R^{q4} là một nhóm thích hợp và độc lập với nhau được chọn trong số C₁₋₄alkyl, heteroalkyl có từ 4 đến 6 cạnh, C₄₋₆xcycloalkyl, C₄₋₇xcycloalkylalkyl, phenyl, benzyl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, heteroarylalkyl có từ 6 đến 8 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh và heteroxycloalkylalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, và

mỗi R^s độc lập với nhau là hydro hoặc một nhóm được chọn trong số C₁₋₄alkyl, heteroalkyl có từ 2 đến 6 cạnh, C₃₋₈xcycloalkyl, C₄₋₁₀xcycloalkylalkyl, phenyl, benzyl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, heteroarylalkyl có từ 6 đến 12 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh và heteroxycloalkylalkyl có từ 4 đến 10 cạnh.

Theo một phương án thực hiện khác R^{q4} là nhóm thích hợp và độc lập với nhau được chọn trong số metyl, etyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, tert-butyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclopropylmetyl, metoxyetyl, phenyl, benzyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl.

Theo một phương án thực hiện khác R⁵ là nhóm được chọn trong số Rⁿ, và mỗi Rⁿ là nhóm thích hợp và độc lập với nhau được chọn trong số metoxy, etoxy, -F, -Cl, -C(O)R⁰, -C(O)NR⁰R⁰¹, và

mỗi R⁰ và R⁰¹ độc lập với nhau là hydro hoặc một nhóm được chọn trong số metyl, etyl, prop-2-yl, prop-1-yl, metoxyetyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclopropylmetyl, morpholin, piperidin, pyrrolidin, piperazin, hoặc trong số R⁰ và R⁰¹ tạo thành amin vòng, được chọn từ nhóm bao gồm morpholin, piperazin, homomorpholin, homopiperazin, piperidin, pyrrolidin, trong đó R⁰ và R⁰¹ tùy ý độc lập được thể bởi một hoặc nhiều R^p và/hoặc R^{q4} giống hoặc khác nhau, và mỗi R^p là nhóm thích hợp và độc lập với nhau được chọn trong số =O, -OH, metoxy, etoxy,

isopropoxy, amino, metylamino, dimetylamino, etylamino, isopropylamino, axetyl, metylsulfonyl, etylsulfonyl, isopropylsulfonyl, metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, -F, -Cl, -Br, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, và

mỗi R^{q4} là nhóm thích hợp và độc lập với nhau được chọn trong số metyl, etyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, tert-butyl, morpholiny, piperidiny, pyrrolidiny, piperaziny, N-metylpiperaziny, oxetany, tetrahydrofurany, tetrahydropyrany, tetrahydrothiopheny, 1,1-dioxo-tetrahydrothiopheny, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclopropylmetyl, metoxyetyl, phenyl, benzyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl.

Theo một phương án thực hiện khác R^1 là pyridyl, và trong đó R^5 và R^5 được chọn trong số metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, xyclopropyl, metoxy, $-\text{CF}_3$.

Theo một phương án thực hiện khác R^1 là phenyl, và trong đó R^5 trong đó R^5 được chọn trong số R^{n} , và

mỗi R^{n} là nhóm thích hợp và độc lập với nhau được chọn trong số metyl, metoxy, etoxy, -F, -Cl, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{o}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{o}}\text{R}^{\text{o1}}$, và

mỗi R^{o} và R^{o1} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{p} và/hoặc R^{q4} giống hoặc khác nhau, được chọn trong số metyl, etyl, prop-2-yl, prop-1-yl, metoxyetyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclopropylmetyl, morpholin, piperidin, pyrrolidin, piperazin, hoặc trong đó R^{o} và R^{o1} tạo thành amin vòng, được chọn trong số morpholin, piperazin, homomorpholin, homopiperazin, piperidin, pyrrolidin, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{p} và/hoặc R^{q4} giống hoặc khác nhau, và

mỗi R^{p} là một nhóm thích hợp và độc lập với nhau được chọn trong số $=\text{O}$, $-\text{OH}$, metoxy, etoxy, isopropoxy, amino, metylamino, dimetylamino, etylamino, isopropylamino, axetyl, metylsulfonyl, etylsulfonyl, isopropylsulfonyl, metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, -F, -Cl, -Br, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, và mỗi R^{q4} là nhóm thích hợp và độc lập với nhau được chọn trong số metyl, etyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, tert-butyl, morpholiny, piperidiny, pyrrolidiny, piperaziny, N-metylpiperaziny, oxetany, tetrahydrofurany, tetrahydropyrany, tetrahydrothiopheny, 1,1-dioxo-tetrahydrothiopheny, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclopropylmetyl, metoxyetyl, phenyl, benzyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl.

Theo một phương án thực hiện khác R^3 là phenyl hoặc pyridyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 giống hoặc khác nhau.

Theo một phương án thực hiện khác R^4 là nhóm được chọn trong số R^a , R^b và R^c được thế bởi một hoặc nhiều R^b và/hoặc R^c giống hoặc khác nhau; và mỗi R^a độc lập với nhau được chọn trong số hydro, metyl, etyl, và mỗi R^b là nhóm thích hợp và độc lập với nhau được chọn trong số $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHC_2H_5$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CF_3$, $-CN$.

Theo một phương án thực hiện khác R^3 là pyridyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 giống hoặc khác nhau.

Theo một phương án thực hiện khác R^3 là pyridyl và trong đó R^4 và R^4 được chọn trong số metyl, etyl, amino, metylamino, etylamino. Các hợp chất, hoặc các muối được dụng của nó, theo sáng chế có thể được sử dụng làm thuốc chữa bệnh.

Các hợp chất, hoặc các muối được dụng của nó, theo sáng chế có thể được sử dụng để điều chế thuốc có hoạt tính chống tăng sinh.

Sáng chế cũng đề cập đến các dược phẩm, chứa dưới dạng hoạt chất một hoặc nhiều hợp chất có công thức chung (1) theo sáng chế hoặc các muối được dụng của nó, tùy ý kết hợp với các tá dược và/hoặc chất mang thông thường.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất theo công thức (1) sử dụng trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư, bệnh nhiễm trùng, bệnh viêm và bệnh tự miễn.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng các hợp chất có công thức chung (1) theo sáng chế để điều chế thuốc điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư, bệnh nhiễm trùng, bệnh viêm và bệnh tự miễn.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức chung (1) theo sáng chế và ít nhất một hoạt chất kim tế bào hoặc gây độc tế bào, khác với công thức (1), tùy ý ở dạng tautome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang và các hỗn hợp của chúng, cũng như tùy ý là các muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng.

Các định nghĩa

Như được sử dụng trong bản mô tả các định nghĩa sau đây được sử dụng, trừ khi được chỉ ra theo cách khác.

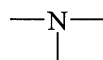
Các phần tử thế alkyl trong mỗi trường hợp có nghĩa là các nhóm hydrocacbon (nhóm alkyl) mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no, không no và phần tử này gồm cả hai

nhóm alkyl no và alkenyl không no và nhóm alkynyl. Các phần tử thể alkenyl trong mỗi trường hợp là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm alkyl không no, có ít nhất một liên kết đôi. Các phần tử thể alkynyl trong mỗi trường hợp có nghĩa là các nhóm alkyl không no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có ít nhất một liên kết ba.

Thuật ngữ heteroalkyl đề cập đến nhóm có thể có nguồn gốc từ alkyl như được xác định ở trên theo nghĩa rộng nhất của nó bằng cách thay thế một hoặc nhiều nhóm CH_3 trong các mạch hydrocarbon độc lập với nhau bởi các nhóm $-\text{OH}$, $-\text{SH}$ hoặc $-\text{NH}_2$, một hoặc nhiều nhóm $-\text{CH}_2-$ độc lập với nhau bởi các nhóm $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ hoặc $-\text{NH}-$, một hoặc nhiều nhóm



bởi nhóm



một hoặc nhiều nhóm $=\text{CH}-$ bởi nhóm $=\text{N}-$, một hoặc nhiều nhóm $=\text{CH}_2$ bởi nhóm $=\text{NH}$ hoặc một hoặc nhiều nhóm $\equiv\text{CH}$ bởi nhóm $\equiv\text{N}$, trong khi tất cả chỉ là tối đa ba nguyên tử khác loại có thể có trong heteroalkyl, ít nhất phải là nguyên tử cacbon trong số hai oxy và giữa hai nguyên tử lưu huỳnh và giữa một oxy và một nguyên tử lưu huỳnh và nhóm đầy đủ phải có độ ổn định hóa học.

Nếu xuất phát từ định nghĩa/dẫn xuất từ alkyl mà heteroalkyl tạo thành các nhóm phụ trong các mạch hydrocarbon no với (các) nguyên tử khác loại, heteroalkenyl và heteroalkynyl, trong khi chia nhỏ ra thành mạch thẳng (không phải mạch nhánh) và mạch nhánh có thể được tiến hành. Nếu heteroalkyl được cho là được thế, phản ứng thế có thể diễn ra độc lập với nhau, trong mỗi trường hợp được thế một hoặc nhiều lần, tại tất cả các nguyên tử oxy mang hydro, lưu huỳnh, nitơ và/hoặc cacbon. Bản thân heteroalkyl có thể được liên kết với phân tử là phần tử thế cả hai thông qua nguyên tử cacbon và thông qua nguyên tử khác loại.

Bằng cách ví dụ, các hợp chất điển hình sau đây được liệt kê: dimethylaminomethyl; dimethylaminoethyl (1-dimethylaminoethyl; 2-dimethyl-aminoethyl); dimethylaminopropyl (1-dimethylaminopropyl, 2-dimethylaminopropyl, 3-dimethylaminopropyl); diethylaminomethyl; diethylaminoethyl (1-diethylaminoethyl, 2-diethylaminoethyl); diethylaminopropyl (1-diethylaminopropyl, 2-diethylamino-propyl, 3-

diethylaminopropyl); diisopropylaminoethyl (1-diisopropylaminoethyl, 2-diisopropylaminoethyl); bis-2-metoxyletylamino; [2-(dimethylamino-etyl)-etyl-amino]-metyl; 3-[2-(dimethylamino-etyl)-etyl-amino]-propyl; hydroxymetyl; 2-hydroxy-etyl; 3-hydroxypropyl; metoxy; etoxy; propoxy; metoxymetyl; 2-metoxyletyl v.v..

Haloalkyl đề cập đến các nhóm alkyl, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bởi nguyên tử halogen. Haloalkyl gồm cả hai nhóm alkyl no và các nhóm alkenyl và alkynyl không no, như ví dụ $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CHFCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHFCH}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}=\text{CF}_2$, $-\text{CCl}=\text{CH}_2$, $-\text{CBr}=\text{CH}_2$, $-\text{CI}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$ và $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$.

Halogen đề cập đến các nguyên tử flo, clo, brom và/hoặc iot.

C_{1-3} haloalkoxy có nghĩa là C_{1-3} haloalkyl-O-.

Xycloalkyl có nghĩa là vòng đơn, vòng đôi hoặc vòng xoắn, trong khi hệ vòng có thể là vòng no hoặc, tùy nhiên, vòng không thơm, không no, tùy ý có thể chứa các liên kết đôi, như ví dụ xyclopropyl, xyclopropenyl, xyclobutyl, xyclobutenyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, norbornyl và norbornenyl.

Xycloalkylalkyl gồm nhóm alkyl không vòng trong đó nhóm hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường với nguyên tử C cuối cùng, được thay thế bởi nhóm xycloalkyl.

Aryl đề cập đến các vòng thơm một vòng hoặc hai vòng có từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon như phenyl và naphtyl, ví dụ.

Arylalkyl gồm nhóm alkyl không vòng trong đó nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là với nguyên tử C cuối cùng, được thay thế bởi một nhóm aryl.

Heteroaryl có nghĩa là vòng thơm một vòng hoặc hai vòng, thay cho một hoặc nhiều nguyên tử cacbon chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, giống hoặc khác nhau, như ví dụ nito, lưu huỳnh hoặc nguyên tử oxy. Các ví dụ gồm furyl, thienyl, pyrolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl và triazinyl. Các ví dụ về các nhóm heteroaryl hai vòng là indolyl, isoindolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzimidazolyl, benzopyrazolyl, indazolyl, isoquinoliny, quinoliny, quinoxaliny, xinoliny, phtalazinyl, quinazoliny và benzotriazinyl, indoliziny, oxazolopyridyl,

imidazopyridyl, naphthyridinyl, indolinyl, isochromanyl, chromanyl, tetrahydroisoquinolinyl, isoindolinyl, isobenzotetrahydrofuryl, isobenzotetrahydrothienyl, isobenzothienyl, benzoxazolyl, pyridopyridyl, benzotetrahydrofuryl, benzotetrahydrothienyl, purinyl, benzodioxolyl, triazinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridyl, imidazothiazolyl, dihydrobenzisoxazinyl, benzisoxazinyl, benzoxazinyl, dihydrobenzothiazinyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl, coumarinyl, isocoumarinyl, chromonyl, chromanonyl, pyridyl-*N*-oxit tetrahydroquinolinyl, dihydroquinolinyl, dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydrocoumarinyl, dihydroisocoumarinyl, isoindolinonyl, benzodioxanyl, benzoxazolinonyl, pyrolyl-*N*-oxit, pyrimidinyl-*N*-oxit, pyridazinyl-*N*-oxit, pyrazinyl-*N*-oxit, quinolinyl-*N*-oxit, indolyl-*N*-oxit, indolinyl-*N*-oxit, isoquinolyl-*N*-oxit, quinazolinyl-*N*-oxit, quinoxalinyl-*N*-oxit, phtalazinyl-*N*-oxit, imidazolyl-*N*-oxit, isoxazolyl-*N*-oxit, oxazolyl-*N*-oxit, thiazolyl-*N*-oxit, indolizinyl-*N*-oxit, indazolyl-*N*-oxit, benzothiazolyl-*N*-oxit, benzimidazolyl-*N*-oxit, pyrolyl-*N*-oxit, oxadiazolyl-*N*-oxit, thiadiazolyl-*N*-oxit, triazolyl-*N*-oxit, tetrazolyl-*N*-oxit, benzothiopyranyl-*S*-oxit và benzothiopyranyl-*S,S*-dioxit.

Heteroarylalkyl bao gồm nhóm alkyl không vòng trong đó nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là với nguyên tử C cuối cùng, được thay thế bởi nhóm heteroaryl.

Heteroxycloalkyl đề cập đến các vòng hai vòng được liên kết cầu hoặc vòng xoắn, hai vòng, một vòng không thơm, no hoặc không no bao gồm 3 đến 14 nguyên tử cacbon, thay vì một hoặc nhiều nguyên tử cacbon mang các nguyên tử khác loại, như nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh. Các ví dụ về các nhóm heteroxycloalkyl này là tetrahydrofuryl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, piperidinyl, piperazinyl, indolinyl, isoindolinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, homomorpholinyl, homopiperidinyl, homopiperazinyl, homothiomorpholinyl, thiomorpholinyl-*S*-oxit, thiomorpholinyl-*S,S*-dioxit, tetrahydropyranyl, tetrahydrothienyl, homothiomorpholinyl-*S,S*-dioxit, oxazolidinonyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrolyl, dihydropyrazinyl, dihydropyridyl, dihydropyrimidinyl, dihydrofuryl, dihydropyranyl, tetrahydrothienyl-*S*-oxit, tetrahydrothienyl-*S,S*-dioxit, homothiomorpholinyl-*S*-oxit, 2-oxa-5-

azabixyclo[2,2,1]heptan, 8-oxa-3-aza-bixyclo[3.2.1]octan,
 3.8-diaza-bixyclo[3.2.1]octan, 2,5-diaza-bixyclo[2.2.1]heptan,
 3.8-diaza-bixyclo[3.2.1]octan, 3.9-diaza-bixyclo[4.2.1]nonan và 2.6-diaza-
 bixyclo[3.2.2]nonan, 3,9-diaza-spiro[5.5]undecan, 2,9-diaza-spiro[5.5]undecan,
 2,8-diaza-spiro[4.5]decan, 1,8-diaza-spiro[4.5]decan, 3-aza-spiro[5.5]undecan,
 1,5-dioxa-9-aza-spiro[5.5]undecan, 2-oxa-9-aza-spiro[5.5]undecan, 3-oxa-9-aza-
 spiro[5.5]undecan, 8-aza-spiro[4.5]decan, 2-oxa-8-aza-spiro[4.5]decan, 1,4-dioxa-8-
 aza-spiro[4.5]decan, 3-aza-spiro[5.6]dodecan, 3,9-diaza-spiro[5.6]dodecan, 9-oxa-3-
 aza-spiro[5.6]dodecan và 1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan.

Heteroxycloalkylalkyl đề cập đến nhóm alkyl không vòng trong đó nguyên tử hydro được liên kết với nguyên tử cacbon, thường là với nguyên tử C cuối cùng, được thay thế bởi nhóm heteroxycloalkyl.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây minh họa cho sáng chế mà không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Quy trình chung 1 (GP1): Iot hóa các Pyrimidin hoặc Pyridin

Dung dịch chứa pyrimidin hoặc pyridin (1,0 đương lượng) trong axit axetic được làm mát đến nhiệt độ 0°C và NIS (1,0 đương lượng) được bổ sung theo một phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT cho đến khi biến đổi được hoàn toàn nguyên liệu (từ 2 đến 6 giờ). Hỗn hợp được đổ vào nước được làm mát bằng đá và được xử lý bằng hỗn hợp chứa Na₂S₂O₃ 5% và NaHCO₃ 10%. Lọc kết tủa ra, rửa sạch với nước và được làm khô dưới chân không ở nhiệt độ 40°C. Sản phẩm thô có thể được sử dụng mà không cần tinh chế thêm hoặc được tinh chế thêm bằng phương pháp sắc ký trên silicagel sử dụng gradien CH₂Cl₂/MeOH.

Phương pháp chung 2 (GP2): Phản ứng Sonogashira

Phương pháp 1:

Halogen (1,0 đương lượng) được hòa tan trong DMF hoặc THF và 0,1 đương lượng chất xúc tác Pd (ví dụ PdCl₂(PPh₃)₂ hoặc Pd(PPh₃)₄) và CuI (0,1 đương lượng) được bổ sung vào. Sau đó, triethylamin (10,0 đương lượng) và cuối cùng là alkyn (1,5 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 65°C. Phản ứng được kiểm tra bởi LC-MS. Nếu iodua không được chuyển hóa hoàn toàn sau

khoảng thời gian 4 giờ, thì lượng alkyne bổ sung vào được bổ sung theo các phần nhỏ. Sản phẩm kết tủa từ hỗn hợp phản ứng (và được lọc ra và nếu cần được kết tinh lại) và/hoặc, sau khi loại bỏ dung môi, được tinh chế bằng RP-HPLC điều chế hoặc phương pháp sắc ký trên silicagel.

Phương pháp 2:

Halogenua (1,0 đương lượng) được hòa tan trong DMSO và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 đương lượng) và CuI (0,1 đương lượng) được bổ sung vào. Sau đó, diisopropylamin (0,9 đương lượng) và cuối cùng là alkyne (1,2 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được đặt trên tấm nóng được gia nhiệt và được khuấy ở nhiệt độ 80°C . Phản ứng được kiểm tra bằng LC-MS. Nếu halogen không được biến đổi hoàn toàn sau khoảng thời gian 4 giờ, các lượng alkyne bổ sung vào được bổ sung theo các phần nhỏ. Sản phẩm kết tủa từ hỗn hợp phản ứng (và được lọc ra và nếu cần được kết tinh lại) và/hoặc, sau đó loại bỏ dung môi, được tinh chế bằng RP-HPLC điều chế hoặc phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel.

Phương pháp chung 3 (GP3): Khử silyl hóa các Alkyne

TMS-alkyne (1,0 đương lượng) được hòa tan trong MeOH, K_2CO_3 (0,5 đương lượng) được bổ sung theo một phần và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn (trong khoảng thời gian từ 3 đến 16 giờ). Dung môi được loại bỏ *trong chân không*, sản phẩm thô được hòa tan trong etyl axetat và pha hữu cơ được chiết với nước. Pha hữu cơ được làm khô, lọc ra và dung môi được loại bỏ *trong chân không*. Sản phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế thêm hoặc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel sử dụng DCM/MeOH hoặc (xyclo-)hexan/etyl axetat.

Quy trình chung 4 (GP4): Phản ứng liên hợp Suzuki

4-clopyrimidin (1,0 đương lượng) được hòa tan trong DME/nước (20:1 thể tích/thể tích), axit bonic (1,3 đương lượng), K_2CO_3 (2,0 đương lượng) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,2 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 4 giờ dưới nhiệt độ hồi lưu. Trong trường hợp sự biến đổi nguyên liệu là không hoàn toàn, các lượng bổ sung của axit bonic và chất xúc tác Pd được bổ sung và phản ứng được tiến hành qua đêm dưới nhiệt độ hồi lưu. Sau khi làm mát đến RT bổ sung nước vào. Kết tủa được lọc ra. Trong các trường hợp trong đó sản phẩm không bị kết tủa được chiết với diethylene, pha hữu cơ được làm khô, lọc ra, và dung môi được

loại bỏ dưới áp suất quy đổi. Sản phẩm thu được có thể được sử dụng mà không cần tinh chế thêm hoặc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký.

Quy trình chung 8 (GP8): Xà phòng hóa các Este

Este được hấp thụ trong THF hoặc dioxan, từ 1,1 đến 1,5 đương lượng của NaOH 1N được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt dưới nhiệt độ hồi lưu cho đến khi phản ứng đối chứng chỉ ra sự biến đổi hoàn toàn của nguyên liệu. Sản phẩm kết tủa từ hỗn hợp phản ứng và được sử dụng mà không cần các bước tinh chế thêm hoặc có thể được tinh chế thêm bằng phương pháp sắc ký.

Quy trình chung 9 (GP9): Tạo thành amit với amin

Hỗn hợp của 0,21mmol nguyên liệu, 0,31mmol TBTU hoặc HATU và 0,42mmol bazơ của Huenig trong 2mL DMSO được khuấy trong khoảng thời gian 5 phút. Sau đó bổ sung 0,31mmol amin và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở RT qua đêm. Sự tinh chế được tiến hành thông qua RP-HPLC điều chế thu được sau khi bay hơi dung môi sản phẩm mong muốn.

Quy trình chung 10 (GP10) Tạo thành amit với axit Clorua

Bổ sung axit clorua 0,26mmol vào hỗn hợp chứa 0,13mmol nguyên liệu và 67 μ L bazơ Huenig trong 2mL THF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở RT. Dung môi được bay hơi và cặn được hấp thụ trong 1mL DMSO. Vật liệu không hòa tan được lọc ra và dung dịch tạo thành được tinh chế thông qua RP-HPLC điều chế thu được sau khi bay hơi dung môi sản phẩm mong muốn.

Quy trình chung 11 (GP11): Tạo thành ure với Isoxyanat

Bổ sung 0,49mmol isoxyanat vào hỗn hợp chứa 0,16mmol nguyên liệu và 64,4 μ L bazơ Huenig trong 2mL THF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở RT. Dung môi được bay hơi và cặn được hấp thụ trong 1mL DMSO. Vật liệu không hòa tan được lọc ra và dung dịch tạo thành được tinh chế thông qua RP-HPLC điều chế thu được sau khi bay hơi dung môi sản phẩm mong muốn.

Quy trình chung 12 (GP12): Tạo thành ure thông qua sự hoạt hóa sơ bộ amin.

Hỗn hợp chứa 0,34mmol amin và 0,34mmol *N,N'*-cacbonyldiimidazol và 0,34mmol 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en được khuấy trong khoảng thời gian 10 phút ở RT. Sau đó 0,32mmol nguyên liệu được bổ sung theo một phần. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong khoảng thời gian 1 giờ trong lò vi sóng. Dung môi được bay hơi và cặn được hấp thụ trong 1mL DMSO. Vật liệu không hòa

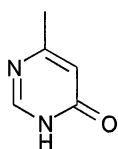
tan được lọc ra và dung dịch tạo thành được tinh chế thông qua RP-HPLC điều chế thu được sản phẩm mong muốn.

Quy trình chung 13 (GP13): Tạo thành amit với axit cacbonic

Hỗn hợp chứa 0,62mmol axit cacbonic, 0,93mmol TBTU và 1,2mmol bazơ Huenig trong 2mL DMSO được khuấy trong khoảng thời gian 5 phút. Sau đó 0,31mmol nguyên liệu được bổ sung vào và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ RT qua đêm. Sự tinh chế được tiến hành thông qua RP-HPLC điều chế thu được sự bay hơi dung môi sản phẩm mong muốn.

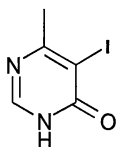
Các chất trung gian A

A-1a) 6-Metyl-3*H*-pyrimidin-4-on



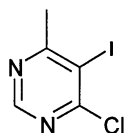
100g (0,70mol) 4-Hydroxy-2-mercapto-6-metyl pyrimidin và 300g Raney-Niken được tạo huyền phù trong nước (1000mL) và huyền phù được gia nhiệt và được khuấy dưới nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Sự chuyển hóa hoàn toàn được phát hiện bởi TLC (MeOH 10% trong DCM). Chất xúc tác được lọc ra trên xelit và phần lọc được bay hơi để tạo ra sản phẩm thô có dạng chất rắn màu xanh nhạt. Sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

A-1b) 5-Iodo-6-metyl-3*H*-pyrimidin-4-on



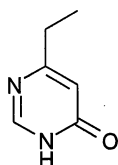
Bổ sung từng phần 127g (0,56mol) NIS vào dung dịch khuấy chứa 70g (0,64mol) 4-hydroxy-6-metyl pyrimidin trong axit axetic ở RT trong khoảng thời gian 15 phút. Phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 30 giờ ở RT cho đến khi nguyên liệu được sử dụng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và sản phẩm rắn được lọc ra và rửa với dung dịch natri thiosulfat để loại bỏ iot dư. Sau khi làm khô, sản phẩm mong muốn thu được có dạng chất rắn màu nâu nhạt (90g; 60%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

A-1) 4-Clo-5-iodo-6-metyl-pyrimidin



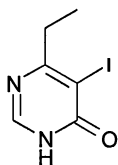
Huyền phù chứa 90g (0,38mol) 4-hydroxy-5-iodo-6-metyl pyrimidin trong 600mL POCl₃ được gia nhiệt trong khoảng thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 90°C. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất quy đổi và cặn được đổ vào đá được nghiền. Chất rắn kết tủa thu được bằng cách lọc và rửa với nước. Sau khi làm khô, sản phẩm mong muốn thu được có dạng chất rắn (90g; 93%).

A-2a) 6-Etyl-3H-pyrimidin-4-on



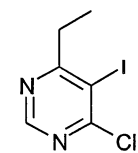
90g (0,58mol) 4-Hydroxy-2-mercapto-6-etyl pyrimidin và 270g Raney-Nickel được tạo huyền phù trong nước (1000mL). Huyền phù được gia nhiệt và được khuấy dưới nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Sự biến đổi hoàn toàn được phát hiện bằng TLC (10% MeOH trong DCM). Chất xúc tác được lọc ra trên xelit và phần lọc được bay hơi để thu được sản phẩm thô có dạng chất rắn màu xanh nhạt (70,0g; 98%). Sản phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

A-2b) 6-Etyl-5-iodo-3H-pyrimidin-4-on



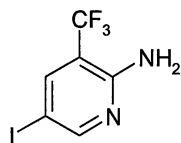
Dung dịch khuấy chứa 70g (0,56mol) 4-hydroxy-6-etyl pyrimidin trong axit axetic được bổ sung từng phần 127g (0,56mol) NIS ở RT trong khoảng thời gian 15 phút. Phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 30 phút ở RT cho đến khi tất cả các nguyên liệu được sử dụng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và sản phẩm rắn được lọc ra và rửa với dung dịch natri thiosulfat để loại bỏ iot dư. Sau khi làm khô, sản phẩm mong muốn thu được dưới dạng chất rắn (90g; 64%) được sử dụng mà không cần tinh chế.

A-2c) 4-Chloro-5-iodo-6-ethyl-pyrimidin



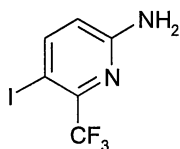
Huyền phù chứa 90g (0,36mol) 4-hydroxy-5-iodo-6-ethyl pyrimidin trong 600mL POCl₃ được gia nhiệt trong khoảng thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 90°C. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất quy đổi và cặn được đổ vào đá được nghiền. Chất rắn kết tủa được thu bằng cách lọc và rửa với nước. Sau khi làm khô, sản phẩm mong muốn thu được có dạng chất rắn (65g; 67%).

A-2) 5-Iodo-3-triflometyl-pyridin-2-ylamin



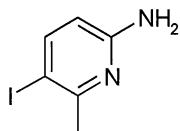
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP1 bắt đầu từ 5,0g (31mmol) 3-triflo-pyridin-2-ylamin và 6,9g (31mmol) NIS. Hiệu suất sau khi kết tủa từ hỗn hợp phản ứng: 6,78g (76%).

A-3) 6-Triflometyl-5-iodo-pyridin-2-ylamin



Hỗn hợp nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP1 bắt đầu từ 4,8g (30mmol) 6-triflometylhl-pyridin-2ylamin và 6,7g (30mmol) NIS. Hiệu suất sau khi kết tủa hỗn hợp phản ứng và phân lập sản phẩm bổ sung từ dung dịch gốc bằng phương pháp sắc ký trên silicagel: 5,73g (67%).

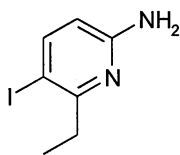
A-4) 5-Iodo-6-metyl-pyridin-2-ylamin



Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP1 bắt nguồn từ 2,7g (25mmol) 6-metyl-pyridin-2-ylamin và 5,6g (25mmol) NIS. Các lượng nhỏ bis-iodopyridin tương ứng được tạo thành trong phản ứng (LC-MS). Hỗn hợp phản ứng

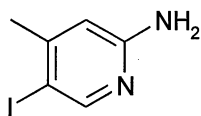
được đổ vào đá ở trên sản phẩm bis-iodo được kết tủa. Chất lỏng gốc được xử lý với hỗn hợp chứa $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 5% và NaHCO_3 10% và sau đó được trung hòa bằng cách bổ sung NaOH 4N. Sản phẩm kết tủa được thu bằng cách lọc và rửa với nước. Hiệu suất: 4,95g (85%).

A-5) 6-Etyl-5-iodo-pyridin-2-ylamin



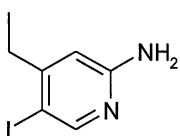
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP1 bắt đầu từ 10,0g (83mmol) 6-etyl-pyridin-2-ylamin và 18,4g (83mmol) NIS. Hiệu suất sau khi kết tủa hỗn hợp phản ứng: 18,0g (89%).

A-6) 5-Iodo-4-metyl-pyridin-2-ylamin



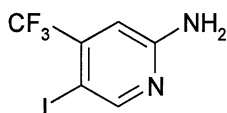
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP1 bắt đầu từ 2,0g (18mmol) 4-metyl-pyridin-2-ylamin và 4,2g (18mmol) NIS. Hiệu suất sau khi kết tủa hỗn hợp phản ứng: 3,6g (83%).

A-7) 4-Etyl-5-iodo-pyridin-2-ylamin



Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP1 bắt đầu từ 5,0g (41mmol) 4-etyl-pyridin-2-ylamin và 9,2g (41mmol) NIS. Hiệu suất sau khi kết tủa hỗn hợp phản ứng và sự phân lập sản phẩm bổ sung từ chất lỏng gốc bằng phương pháp sắc ký sử dụng silicagel: 10,3g (100%).

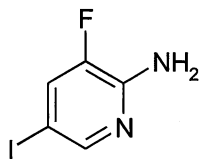
A-8) 4-Triflometyl-5-iodo-pyridin-2-ylamin



Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP1 bắt đầu từ 20,0g (123mmol) 4-triflometyl-pyridin-2-ylamin và 27,8g (123mmol) NIS. Hiệu suất

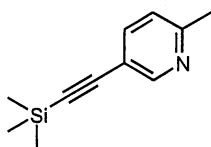
sau khi kết tủa hỗn hợp phản ứng và sự phân lập sản phẩm bổ sung từ chất lỏng mẹ bằng phương pháp sắc ký trên silicagel: 20,3g (57%).

A-9) 3-Flo-5-iodo-pyridin-2-ylamin



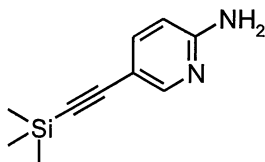
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP1 bắt đầu từ 200mg (1,78mmol) 3-flo-pyridin-2-ylamin và 401mg (1,78mmol) NIS. Hiệu suất sau khi kết tủa hỗn hợp phản ứng: 380mg (90%).

A-10) 2-Metyl-5-trimetylsilanyletynyl-pyridin



Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP2 bắt đầu từ 2,0g (11,6mmol) 5-bromo-pyridin-2-ylamin và 2,3mL (16,3mmol) 1-trimetylsilyl-etyln sử dụng 68mg (0,36mmol) CuI, 305mg (1,2mmol) triphenylphosphin, 213mg (0,30mmol) PdCl₂(PPh₃)₂ và 18mL (127mmol) trietylamin trong 18mL THF khô. Trong quy trình tinh chế hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, pha hữu cơ được chiết với nước và nước muối. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel sử dụng gradien hexan/etyl axetat. Hiệu suất: 1,5g (68%).

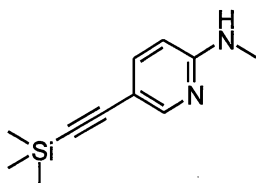
A-11) 5-Trimetylsilanyletynyl-pyridin-2-ylamin



Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP2 bắt đầu từ 5,0g (28,9mmol) 5-bromo-pyridin-2-ylamin và 5,7mL (40,5mmol) 1-trimetylsilyl-etyln sử dụng 168mg (0,88mmol) CuI, 758mg (2,9mmol) triphenylphosphin, 533mg (0,76mmol) PdCl₂(PPh₃)₂ và 40mL (288mmol) trietylamin trong 40mL THF khô. Trong quy trình tinh chế hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat và các lượng nhỏ xyclohexan, pha hữu cơ được chiết với nước và nước muối. Sản phẩm được

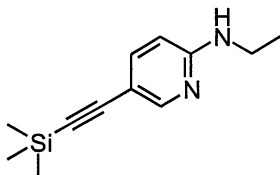
tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel sử dụng hexan/etyl axetat (10/1 thể tích/thể tích). Hiệu suất: 5,0g (91%).

A-12) Metyl-(5-trimetylsilanyletynyl-pyridin-2-yl)-amin



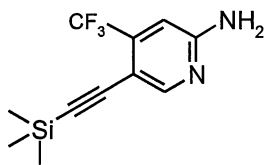
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP2 bắt đầu từ 4,3g (23,0mmol) 5-bromo-2-methylamino-pyridin và 4,5mL (32,2mmol) 1-trimetylsilyl-etyn sử dụng 134mg (0,71mmol) CuI, 601mg (2,3mmol) triphenylphosphin, 420mg (0,60mmol) PdCl₂(PPh₃)₂ và 32mL (101mmol) trietylamin trong 40mL THF khô. Trong quy trình tinh chế hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat và các lượng nhỏ xyclohexan, pha hữu cơ được chiết với nước và nước muối. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel sử dụng gradien hexan/etyl axetat. Hiệu suất: 4,0g (85%).

A-13) Etyl-(5-trimetylsilanyletynyl-pyridin-2-yl)-amin



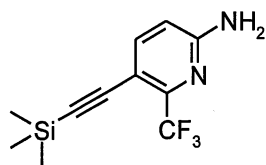
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP2 bắt đầu từ 909mg (4,5mmol) 5-bromo-2-ethylamino-pyridin và 0,89mL (6,3mmol) 1-trimetylsilyl-etyn sử dụng 26mg (0,13mmol) CuI, 118mg (0,45mmol) triphenylphosphin, 82mg (0,12mmol) PdCl₂(PPh₃)₂ và 6,3mL (45,0mmol) trietylamin trong 7mL THF khô. Trong quy trình tinh chế hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat và các lượng nhỏ xyclohexan, pha hữu cơ được chiết với nước và nước muối. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel sử dụng gradien hexan/etyl axetat. Hiệu suất: 980mg (99%).

A-14) 4-Triflometyl-5-trimetylsilanyletynyl-pyridin-2-ylamin



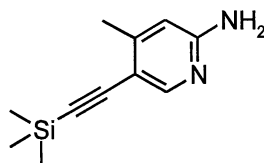
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP2 bắt đầu từ 12,8g (44mmol) 4-triflometyl-5-iodo-pyridin-2-ylamin và 8,8mL (62mmol) 1-trimetyl-silyl-etyn sử dụng 844mg (4,4mmol) CuI, 3,1g (4,4mmol) PdCl₂(PPh₃)₂ và 62mL (443mmol) trietylamin trong 80mL THF khô. Trong quy trình tinh chế dung môi được loại bỏ dưới áp suất quy đổi, sản phẩm thô được hấp thụ trong etyl axetat và pha hữu cơ được chiết với nước. Sản phẩm được tinh chế hai lần bằng phương pháp sắc ký trên silicagel sử dụng gradien DCM/MeOH. Hiệu suất: 5,85g (51%).

A-15) 6-Triflometyl-5-trimetylsilanyletynyl-pyridin-2-ylamin



Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP2 bắt đầu từ 5,7g (20mmol) 6-triflometyl-5-iodo-pyridin-2-ylamin và 3,9mL (28mmol) 1-trimetyl-silyl-etyn sử dụng 379mg (2,0mmol) CuI, 1,4g (2,0mmol) PdCl₂(PPh₃)₂ và 28mL (199mmol) trietylamin trong 30mL THF khô. Trong quy trình tinh chế dung môi được loại bỏ dưới áp suất quy đổi, sản phẩm thô được hấp thụ trong etyl axetat và pha hữu cơ được chiết với nước. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel sử dụng gradien DCM/MeOH. Hiệu suất: 2,83g (55%).

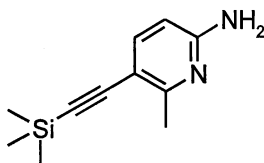
A-16) 4-Metyl-5-trimetylsilanyletynyl-pyridin-2-ylamin



Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP2 bắt đầu từ 3,3g (14,1mmol) 4-metyl-5-iodo-pyridin-2-ylamin và 2,8mL (19,7mmol) 1-trimetyl-silyl-etyn sử dụng 81mg (1,4mmol) CuI, 296mg (0,42mmol) PdCl₂(PPh₃)₂, 370mg (1,4mmol) triphenylphosphin và 20mL (141mmol) trietylamin trong 25mL THF khô. Sau khi làm mát đến RT, hỗn hợp được lọc và sản phẩm được tách riêng từ phần lọc

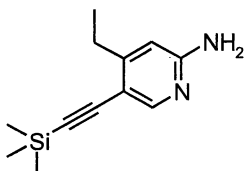
bằng phương pháp sắc ký trên silicagel sử dụng gradien DCM/MeOH. Hiệu suất: 2,75g (95%).

A-17) 6-Metyl-5-trimetylsilanyletynyl-pyridin-2-ylamin



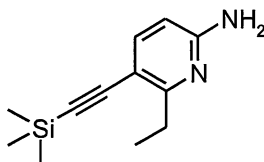
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP2 bắt đầu từ 5,0g (21,4mmol) 6-metyl-5-iodo-pyridin-2-ylamin và 4,5mL (32mmol) 1-trimetylsilyl-etyn sử dụng 407mg (2,1mmol) CuI, 2,0g (2,1mmol) Pd(PPh₃)₄ và 30mL (214mmol) trietylamin trong 40mL DMF khô. Trong quá trình tinh chế dung môi được loại bỏ dưới áp suất quy đổi và sản phẩm được tinh chế hai lần bằng phương pháp sắc ký trên silicagel sử dụng gradien DCM/MeOH gradien. Hiệu suất: 4,2g (96%).

A-18) 4-Etyl-5-trimetylsilanyletynyl-pyridin-2-ylamin



Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP2 bắt đầu từ 10,3g (41,6mmol) 4-etyl-5-iodo-pyridin-2-ylamin và 8,2mL (58,2mmol) 1-trimetylsilyl-etyn sử dụng 792mg (4,2mmol) CuI, 2,9g (4,2mmol) PdCl₂(PPh₃)₂ và 58mL (416mmol) trietylamin trong 140mL THF khô. Trong quá trình tinh chế dung môi được loại bỏ dưới áp suất quy đổi, sản phẩm thô được hấp thụ trong etyl axetat và pha hữu cơ được chiết với nước. Sản phẩm được tinh chế hai lần bằng phương pháp sắc ký trên silicagel sử dụng gradien xyclohexan/etyl axetat. Hiệu suất: 9,08g (100%).

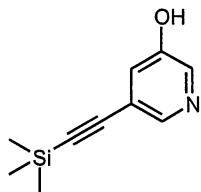
A-19) 6-Etyl-5-trimetylsilanyletynyl-pyridin-2-ylamin



Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP2 bắt đầu từ 18g (72,6mmol) 6-etyl-5-iodo-pyridin-2-ylamin và 14,4mL (102mmol) 1-trimetylsilyl-etyn sử dụng 1,38g (7,3mmol) CuI, 5,1g (7,3mmol) PdCl₂(PPh₃)₂ và 101mL (726mmol) trietylamin trong 100mL THF khô. Trong quá trình tinh chế dung môi

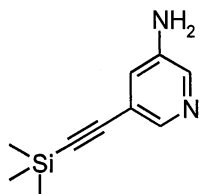
được loại bỏ dưới áp suất quy đổi, sản phẩm thô được hấp thụ trong etyl axetat và pha hữu cơ được chiết với nước. Sản phẩm được tinh chế hai lần bằng phương pháp sắc ký trên silicagel sử dụng gradien xyclohexane/etyl axetat. Hiệu suất: 12,73g (80%).

A-20) 5-Trimetylsilanyletynyl-pyridin-3-ol



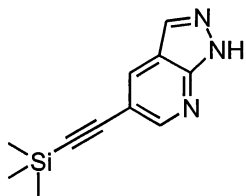
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP2 bắt đầu từ 2,0g (11,6mmol) 5-bromo-3-hydroxy-pyridin và 2,3mL (16,2mmol) 1-trimetylsilyl-etyln sử dụng 66mg (0,3mmol) CuI, 303mg (1,2mmol) triphenylphosphin, 243mg (0,3mmol) PdCl₂(PPh₃)₂ và 19mL (139mmol) trietylamin trong 20mL THF khô. Trong quy trình tinh chế hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat và các lượng nhỏ xyclohexan, pha hữu cơ được chiết với nước và nước muối. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel sử dụng gradien DCM/MeOH. Hiệu suất: 2,0g (91%).

A-21) 5-Trimetylsilanyletynyl-pyridin-3-ylamin



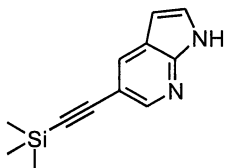
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP2 bắt đầu từ 2,0g (11,6mmol) 5-bromo- pyridin-3-ylamin và 2,3mL (16,2mmol) 1-trimetylsilyl-etyln sử dụng 66mg (0,3mmol) CuI, 303mg (1,2mmol) triphenylphosphin, 243mg (0,3mmol) PdCl₂(PPh₃)₂ và 19mL (139mmol) trietylamin trong 20mL THF khô. Trong quy trình tinh chế hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat và các lượng nhỏ xyclohexan, pha hữu cơ được chiết với nước và nước muối. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel sử dụng gradien DCM/MeOH. Sản phẩm được kết tủa trên cột và sau đó được chiết từ silicagel với MeOH tinh khiết. Hiệu suất: 2,0g (91%).

A-22) 5-Trimetylsilanyletynyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin



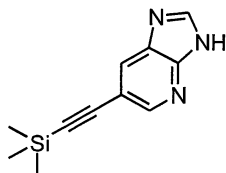
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP2 bắt đầu từ 1,0g (5,1mmol) 5-bromo-1H-pyrazolo[4,5-b]pyridin và 1,0mL (7,1mmol) 1-trimetylsilyl-etyn sử dụng 29mg (0,15mmol) CuI, 133mg (0,51mmol) triphenylphosphin, 106mg (0,15mmol) PdCl₂(PPh₃)₂ và 8,4mL (60,6mmol) trietylamin trong 8mL THF khô. Kết tủa được lọc ra và sản phẩm được tinh chế bằng RP-HPLC sử dụng gradien ACN/H₂O. Hiệu suất: 542mg (50%).

A-23) 5-Trimetylsilanyletynyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin



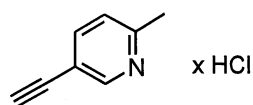
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP2 bắt đầu từ 3,0g (15,2mmol) 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-B]pyridin và 3,0mL (21,3mmol) 1-trimetylsilyl-etyn sử dụng 87mg (0,46mmol) CuI, 400mg (1,5mmol) triphenylphosphin, 312mg (0,46mmol) PdCl₂(PPh₃)₂ và 25,4mL (182mmol) trietylamin trong 25mL THF khô. Kết tủa tạo thành được lọc ra và sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel sử dụng gradien DCM/MeOH. Hiệu suất: 3,05g (94%).

A-24) 6-Trimetylsilanyletynyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin



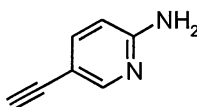
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP2 bắt đầu từ 1,2g (6,1mmol) 5-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin và 1,2mL (8,4mmol) 1-trimetylsilyl-etyn sử dụng 34mg (0,18mmol) CuI, 159mg (0,61mmol) triphenylphosphin, 128mg (0,18mmol) PdCl₂(PPh₃)₂ và 10,1mL (72,7mmol) trietylamin trong 10mL THF khô. Kết tủa tạo thành được lọc ra và sản phẩm được tinh chế bằng RP-HPLC sử dụng gradien ACN/H₂O. Hiệu suất: 606mg (46%).

A-25) 5-Etynyl-2-metyl-pyridin



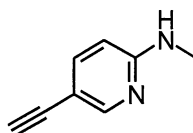
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP3 bắt đầu từ 2,2g (12mmol) 2-metyl-5-trimetylsilanyletynyl-pyridin và 0,80g (5,8mmol) K_2CO_3 trong 13mL MeOH. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel sử dụng gradien xyclohexan/etyl axetat. Sản phẩm được chiết từ pha hữu cơ với HCl 1N và được tách riêng dưới dạng hydroclorua sau khi làm khô lạnh. Hiệu suất: 1,3g (73%).

A-26) 5-Etynyl-pyridin-2-ylamin



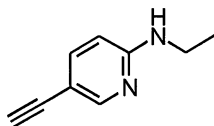
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP3 bắt đầu từ 5,5g (29mmol) 5-trimetylsilanyletynyl-pyridin-2-ylamin và 2,0g (14mmol) K_2CO_3 trong 30mL MeOH. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel sử dụng gradien hexan/etyl axetat. Hiệu suất: 2,9g (85%).

A-27) (5-Etynyl-pyridin-2-yl)-metyl-amin



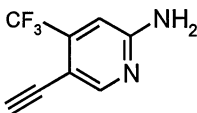
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP3 bắt đầu từ 1,5g (7,3mmol) metyl-(5-trimetylsilanyletynyl-pyridin-2-yl)-amin và 507mg (3,7mmol) K_2CO_3 trong 10mL MeOH. Hiệu suất: 698mg (56%) sau khi phương pháp sắc ký trên silicagel.

A-28) (5-Etynyl-pyridin-2-yl)-etyl-amin



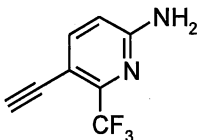
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP3 bắt đầu từ 980mg (4,5mmol) TMS-alkyn và 310mg (2,3mmol) K_2CO_3 trong 6mL MeOH. Hiệu suất: 388mg (59%) sau phương pháp sắc ký trên silicagel.

A-29) 5-Etynyl-4-triflometyl-pyridin-2-ylamin



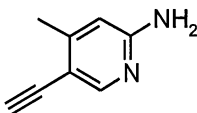
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP3 bắt đầu từ 5,9g (22,6mmol) 4-trifluoromethyl-5-ethynylpyridin-2-ylamin và 1,56g (11,3mmol) K_2CO_3 trong 50mL MeOH. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel sử dụng gradien DCM/MeOH. Hiệu suất: 2,97g (71%).

A-30) 5-Etynyl-6-trifluoromethyl-pyridin-2-ylamin



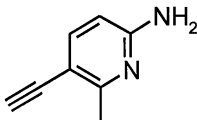
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP3 bắt đầu từ 2,82g (11,0mmol) 6-trifluoromethyl-5-ethynylpyridin-2-ylamin và 757mg (5,5mmol) K_2CO_3 trong 25mL MeOH. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel sử dụng gradien xyclohexan/etyl axetat. Hiệu suất: 0,9g (44%).

A-31) 5-Etynyl-4-methyl-pyridin-2-ylamin



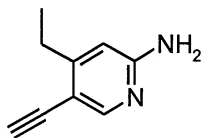
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP3 bắt đầu từ 1,8g (8,8mmol) 4-methyl-5-ethynylpyridin-2-ylamin và 609mg (4,4mmol) K_2CO_3 trong 315mL MeOH. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel sử dụng gradien DCM/MeOH. Hiệu suất: 1,0g (86%).

A-32) 5-Etynyl-6-methyl-pyridin-2-ylamin



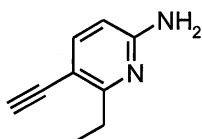
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP3 bắt đầu từ 4,3g (21,0mmol) 6-methyl-5-ethynylpyridin-2-ylamin và 1,5g (10,5mmol) K_2CO_3 trong 30mL MeOH. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel sử dụng gradien DCM/MeOH. Hiệu suất: 3,6g.

A-33) 4-Etyl-5-etylnyl-pyridin-2-ylamin



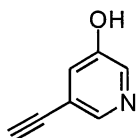
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP3 bắt đầu từ 3,3g (15mmol) 4-ethyl-5-trimetylsilanyletynyl-pyridin-2-ylamin và 1,04g (7,5mmol) K_2CO_3 trong 30mL MeOH. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel sử dụng gradien DCM/MeOH. Hiệu suất: 1,78g (81%).

A-34) 6-Etyl-5-etylnyl-pyridin-2-ylamin



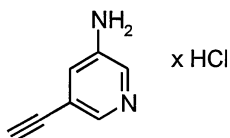
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP3 bắt đầu từ 12,23g (56mmol) 6-etyl-5-trimetylsilanyletynyl-pyridin-2-ylamin và 3,87g (28mmol) K_2CO_3 trong 120mL MeOH. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel sử dụng gradien DCM/MeOH. Hiệu suất: 4,5g (85%).

A-35) 5-Etynyl-pyridin-3-ol



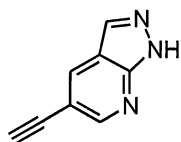
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP3 bắt đầu từ 2,0g (10,5mmol) TMS-alkyn và 722mg (5,2mmol) K_2CO_3 trong 10mL MeOH. Hiệu suất: 804mg (49%) sau phương pháp sắc ký trên silicagel.

A-36) 5-Etynyl-pyridin-3-ylamin



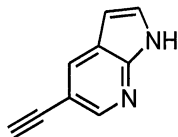
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP3 bắt đầu từ 2,0g (11mmol) TMS-alkyn và 722mg (5,2mmol) K_2CO_3 trong 10mL MeOH. Hiệu suất: 1,2g (74%) sau phương pháp sắc ký trên silicagel và kết tủa từ dioxan/HCl.

A-37) 5-Etynyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin



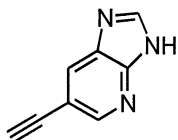
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP3 bắt đầu từ 542mg (2,5mmol) TMS-alkyn và 174mg (1,3mmol) K_2CO_3 trong 6mL MeOH. Hiệu suất: 330mg (92%) sau khi chiết.

A-38) 5-Etynyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin



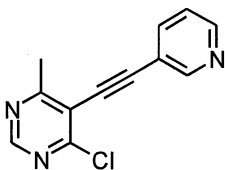
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP3 bắt đầu từ 3,1g (14mmol) TMS-alkyn và 983mg (7,1mmol) K_2CO_3 trong 15mL MeOH. Hiệu suất: 1,2g (61%) sau phương pháp sắc ký trên silicagel.

A-39) 6-Etynyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin



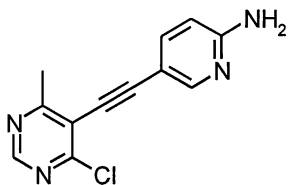
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP3 bắt đầu từ 706mg (3,3mmol) TMS-alkyn và 227mg (1,6mmol) K_2CO_3 trong 6mL MeOH. Hiệu suất: 491mg (94%) sau khi chiết.

A-40) 4-Clo-6-metyl-5-pyridin-3-yletynyl-pyrimidin



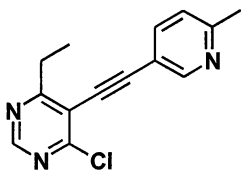
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP2 bắt đầu từ 250mg (1,0mmol) 4-clo-5-iodo-6-metyl-pyrimidin sử dụng 123mg (1,2mmol) 3-etylnyl-pyridin, 18mg (0,10mmol) CuI , 34mg (0,05mmol) bis-(triphenylphoshin)paladi(II) clorua, 0,5mL trietylamin trong 2mL DMF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 60°C. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất quy đổi, sản phẩm được tinh chế bằng PR-HPLC. Hiệu suất: 25mg (11%).

A-41) 5-(6-Amino-pyridin-3-yletynyl)-4-clo-6-metyl-pyrimidin



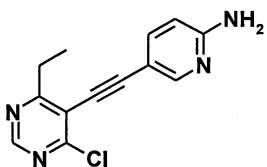
Hợp chất nêu ở đề mục này có thể được tổng hợp theo quy trình chung GP2 bắt đầu từ 30g (0,11mol) 4-clo-5-iodo-6-metyl-pyrimidin (A-1) và 26,4g (0,22mol) 5-etylnyl-pyridin-2-ylamie (A-36) sử dụng 2,1g (11mmol) đồng iodua và 7,9g (11mmol) bis(triphenylphosphin)paladi clorua và trietylamin trong 600mL THF. Sau khi tinh chế và chạy sắc ký (silic dioxit, rửa giải MeOH 5% trong DCM) 13g (45%) sản phẩm mong muốn thu được.

A-42) 4-clo-6-etyl-5-(6-metyl-pyridin-3-yletynyl)-pyrimidin



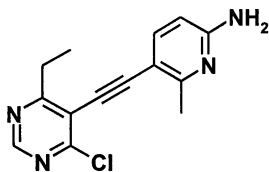
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP2 bắt đầu từ 250mg (1,0mmol) 4-clo-6-etyl-5-iodo-pyrimidin sử dụng 121,5mg (1,2mmol) 5-etylnyl-2-metyl-pyridin, 18mg (0,10mmol) CuI, 34mg (0,05mmol) bis-(triphenylphoshin)paladi(II) clorua, 0,5mL trietylamin trong 2mL DMF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 60°C. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất quy đổi, sản phẩm được tinh chế bằng PR-HPLC. Hiệu suất: 25mg (11%).

A-43) 5-(6-Amino-pyridin-3-yletynyl)-4-clo-6-etyl-pyrimidin



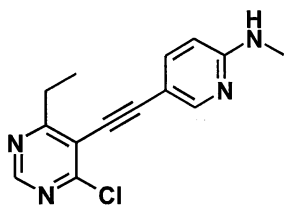
Bổ sung 4,2g (22mmol) CuI và 15,7g (22mmol) bis(triphenylphosphin)paladi clorua vào dung dịch khuấy chứa 60g (0,22mol) 4-clo-5-iodo-6-etyl-pyrimidin (A-2) trong 1200mL THF dưới argon. Hỗn hợp phản ứng được làm sạch với argon trong khoảng thời gian 30 phút. 15,7g (0,22mol) 5-etylnyl-pyridin-2-ylamie (A-36) và trietylamin được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong khoảng thời gian 4 giờ. Sau khi tinh chế và chạy sắc ký (silic dioxit, rửa giải với MeOH 5% trong DCM) 26g (45%) sản phẩm mong muốn thu được.

A-44) 5-(6-Amino-2-methyl-pyridin-3-yletynyl)-4-clo-6-etyl-pyrimidin



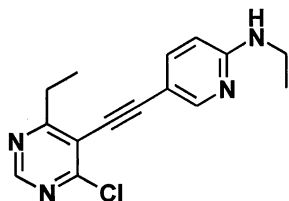
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP2 bắt đầu từ 6,0g (22,3mmol) 4-clo-6-etyl-5-iodo-pyrimidin sử dụng 3,5g (26,8mmol) 5-etylnyl-6-methyl-pyridin-2-ylamin, 213mg (1,1mmol) CuI, 1,57g (2,2mmol) bis-(triphenyl-phoshin)paladi(II) clorua, 15mL (112mmol) trietylamin trong 100mL DME. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở RT. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất quy đổi, cặn được hấp thụ trong nước và etylaxetat và pha chứa nước được chiết hai lần với etylaxetat. Các pha hữu cơ liên kết được làm khô trên MgSO₄, lọc trên silic dioxid và dung môi được loại bỏ dưới áp suất quy đổi. Hiệu suất: 2,9g (64%)

A-45) [5-(4-clo-6-etyl-pyrimidin-5-yletynyl)-pyridin-2-yl]-metyl-amin



Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP2 bắt đầu từ 0,89g (2,6mmol) 4-clo-6-etyl-5-iodo-pyrimidin sử dụng 0,48g (3,65mmol) (5-Etynyl-pyridin-2-yl)-metyl-amin, 40mg (0,21mmol) CuI, 180mg (0,26mmol) bis-(triphenyl-phoshin)paladi(II) clorua, 3,6mL (26,1mmol) trietylamin trong 5,5mL THF. Hỗn hợp phản ứng được làm khô qua đêm ở nhiệt độ 65°C. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất quy đổi, cặn được hấp thụ trong nước và etylaxetat và pha chứa nước được chiết hai lần với etylaxetat. Các pha hữu cơ liên kết được làm khô trên MgSO₄, lọc trên silic dioxid và dung môi được loại bỏ dưới áp suất quy đổi. Hiệu suất: 320mg (46%).

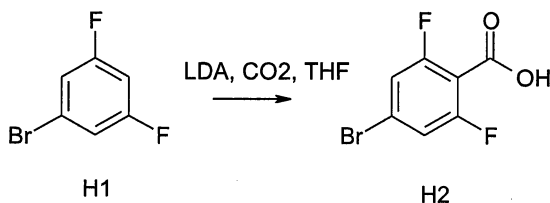
A-46) [5-(4-clo-6-etyl-pyrimidin-5-yletynyl)-pyridin-2-yl]-etyl-amin



Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP2 bắt đầu từ 4-

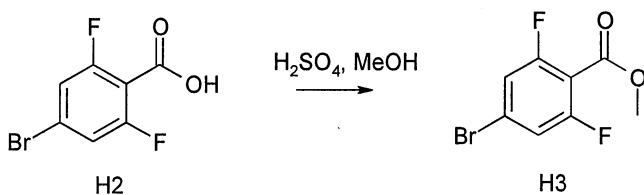
clo-6-etyl-5-iodo-pyrimidin sử dụng 5-Etynyl-pyridin-2-yl)- etyl-amin (A-28), CuI, bis-(triphenyl-phoshin)paladi(II) clorua, trietylamin trong THF. Sau quy trình tinh chế hợp chất mong muốn thu được với hiệu suất cao và độ tinh khiết có thể chấp nhận được.

H2) Axit 4-Bromo-2,6-diflobenzoic



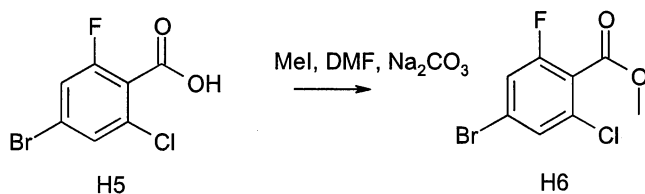
Dung dịch chứa diisopropylamin (32g, 0,31mol) trong THF (170ml) được bổ sung từng giọt vào n-BuLi (116ml, 0,30mol), trong khi giữ nhiệt độ bên trong thấp hơn -65°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -50°C trong khoảng thời gian 1 giờ để thu được dung dịch LDA. LDA được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất H1 (50g, 0,26mol) trong THF (170mL), trong khi giữ nhiệt độ bên trong thấp hơn -65°C, sau đó khuấy trong khoảng thời gian 1,5 giờ và CO₂ được bổ sung ở nhiệt độ -65°C, sau đó điều chỉnh pH đến 2~3 bằng HCl 1N, và chiết với EtOAc (3×500ml). Lớp hữu cơ được làm khô bởi Na₂SO₄, cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất H2 (39,0g, 63,4%).

H3) metyl este của axit 4-Bromo-2,6-diflobenzoic



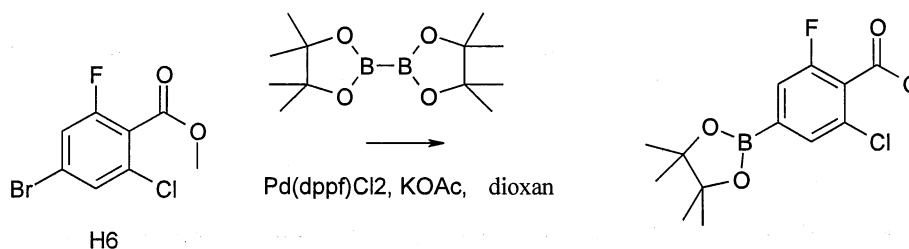
Bổ sung từ từ H₂SO₄ (98%) vào huyền phù chứa hợp chất H2 (52,5g, 0,23mol) trong MeOH (320mL). Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu cho đến khi TLC cho thấy nguyên liệu không được sử dụng hoàn toàn. Dung môi được loại bỏ và cặn tạo thành được phân chia giữa NaHCO₃ và EtOAc được bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô đặc dưới chân không thu được sản phẩm H3 (50,0g, 90,0%).

A-47) Metyl este của axit 2,6-Diflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzoic



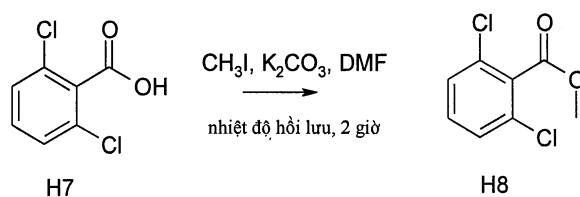
Bổ sung metyl iodua (23g, 160mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất H5 (20g, 80mmol) và K_2CO_3 (13,2g, 96mmol) trong DMF (200mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng thời gian 2 giờ, đổ vào nước (600mL) và chiết với DCM (2×200mL). Các lớp hữu cơ liên kết được rửa với nước, nước muối, được làm khô, và cô đặc dưới áp suất quy đổi để tạo ra dầu màu nâu, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (PE : EtOAc = 100:1) thu được hợp chất H6 (chất đồng phân, 8g, 49% trong 2 bước) có dạng dầu màu sáng.

A-48) Metyl este của axit 2-Clo 6-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzoic



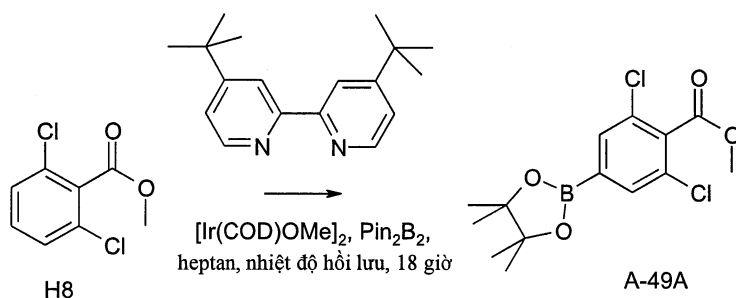
Hỗn hợp của hợp chất H6 (18g, 68mmol), bis(pinacolato)dibo (17,3g, 68mmol), Pd(dppf)Cl_2 (2,5g, 3,4mmol) và KOAc (20g, 0,2mol) trong dioxan (300mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 2 giờ, và được cô đặc đến khô dưới áp suất quy đổi. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (PE: EtOAc = 150:1) thu được sản phẩm thô có dạng dầu trong, sau đó kết tinh lại với hexan thu được A-48 (5,5g, 35,7%) có dạng chất rắn màu trắng.

H8) Metyl este của axit 2,6-Diclo-benzoic



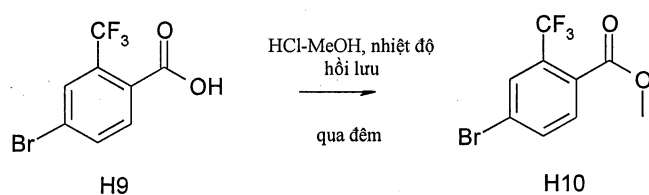
Bổ sung methyl iodua (75,9g, 0,52mmol) vào dung dịch chứa hợp chất H7 (50g, 0,26mmol) và K_2CO_3 (53,8g, 0,39mmol) trong DMF (200mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng thời gian 2 giờ, được đổ vào nước (500mL) và được chiết với etylaxetat (2×500mL). Các lớp ete liên kết được rửa với nước, nước muối, được làm khô, lọc, và cô đặc dưới áp suất quy đổi để tạo ra hợp chất H8 (45g, 83%) có dạng dầu màu vàng, $R_f = 0,8$ (petrole: etylaxetat = 10:1).

A-49A) Metyl este của axit 2,6-Diclo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzoic



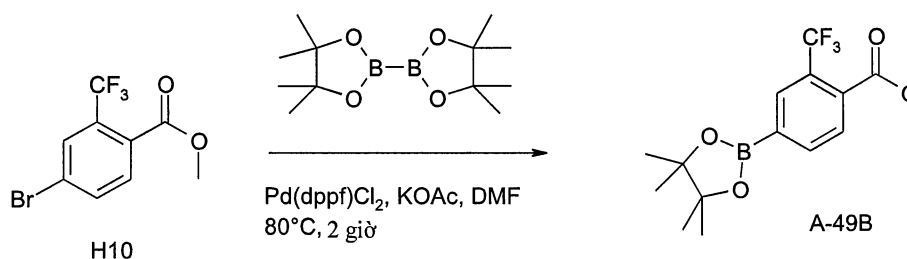
Bis(pinacolato)dibo $[Pin_2B_2]$ (44,8g, 176mmol), 4,4'-Di-tert-butyl-[2,2']bipyridinyl (120mg, 0,44mmol), và $[Ir(COD)(OMe)]_2$ (147mg, 0,22mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất H8 (45g, 0,22mol) trong heptan (500mL). Hỗn hợp phản ứng được chuyển từ màu vàng sang màu xanh lá cây đến màu gạch trong khoảng thời gian phút đầu. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong khoảng thời gian 18 giờ và sau đó được phân chia giữa etyl axetat và nước. Các dịch chiết hữu cơ được liên kết, làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc dưới áp suất quy đổi. Cặn rắn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (PE: EtOAc = 50:1, được phát hiện bởi chất chỉ thị boric) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (A-49A) có dạng chất rắn màu trắng (41,0g, 53%). $R_f = 0,4$ (petrole: etylaxetat = 20:1).

H10) Metyl este của axit 4-Bromo-2-triflometyl-benzoic



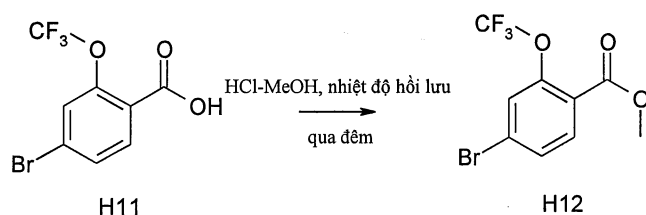
Dung dịch chứa hợp chất H9 (25,0g, 94mmol) trong HCl-MeOH (250mL) được hồi lưu qua đêm. TLC chỉ ra nguyên liệu được sử dụng hoàn toàn. MeOH được bay hơi trong chân không. Và cặn tạo thành được phân chia giữa NaHCO₃ bão hòa và EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô đặc dưới chân không thu được sản phẩm H10 (23,5g; 90,0%).

A-49B) Metyl este của axit 2-Triflometyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzoic



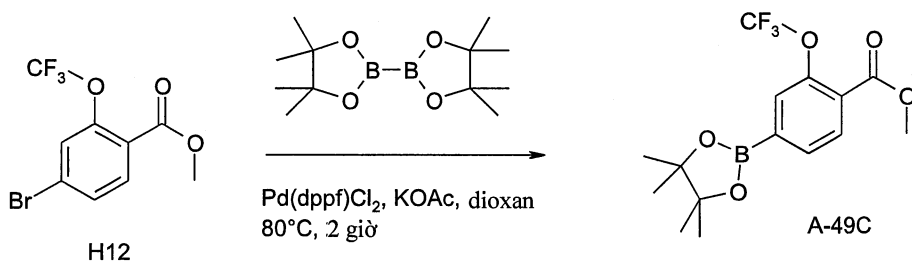
Huyền phù chứa hợp chất H10 (23,5g, 83,3mmol), Bis(pinacolato)dibo (21g, 83,3mmol), Pd(dppf)Cl₂ (6g, 8,3mmol) và KOAc (24g, 25mmol) trong DMF (400mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C nhanh trong khoảng thời gian 2 giờ. Dung môi được bay hơi trong chân không. Cặn tạo thành được hòa tan trong PE, lọc và phần lọc được thu. Phần lọc tạo thành được cô đặc trong chân không thu được sản phẩm thô, được kết tinh trong petrolete thu được A-49B (10,8g; 40%).

H12) Metyl este của axit 4-Bromo-2-trifluorometoxy-benzoic



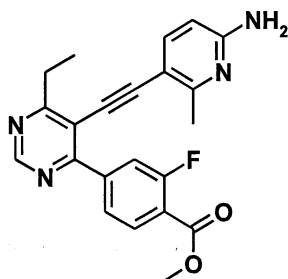
Huyền phù chứa hợp chất H11 (30,0g, 0,11mol) trong MeOH-HCl 4M (500mL) được hồi lưu qua đêm. MeOH được bay hơi trong chân không. Và cặn tạo thành được phân chia giữa Na₂CO₃ bão hòa và EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô đặc dưới chân không tạo ra sản phẩm H12 (24,0g; 77%).

A-49C) Metyl este của axit 2-Triflometoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzoic



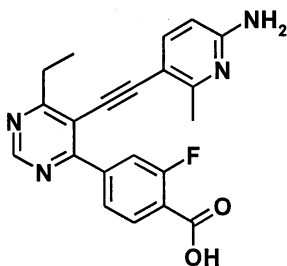
Huyền phù chứa hợp chất H12 (24g, 0,08mol), Bis(pinacolato)dibo (20,4g, 0,08mol) Pd(dppf)Cl₂ (1,0g) và KOAc (15,68g, 0,16mol) trong dioxan (400mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C nhanh trong khoảng thời gian 2 giờ. Dung môi được bay hơi trong chân không và cặn tạo thành được hòa tan trong petroleate, được lọc và phân lọc được thu. Phần lọc tạo thành được cô đặc trong chân không thu được sản phẩm thô, được kết tinh trong petroleate thu được A-49C (15,0g; 63,2%).

A-50) Metyl este của axit 4-[5-(6-Amino-2-metyl-pyridin-3-yletynyl)-6-etyl-pyrimidin-4-yl]-2-flo-benzoic



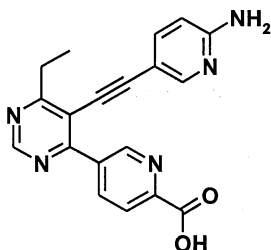
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp tương tự với quy trình chung GP4 bắt đầu từ 3,9g (14,3mmol) 5-(6-Amino-2-metyl-pyridin-3-yletynyl)-4-clo-6-etyl-pyrimidin sử dụng 3,7g (18,6mmol) axit 3-flo-4-metoxycacbonylphenyl bonic, 502g (0,71mmol) bis-(triphenylphoshin)paladi(II) clorua, 10,7mL (21,5mmol) Cs₂CO₃ chứa nước 2M và 10mL EtOH trong 100mL DME. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên xelit và dung môi được loại bỏ dưới áp suất quy đổi. Sản phẩm thô được nghiền nhỏ với nước và etylaxetat. Các pha được tách ra và pha chứa nước được chiết hai lần với etylaxetat. Các lớp hữu cơ liên kết được làm khô trên MgSO₄ và dung môi được bay hơi dưới áp suất quy đổi. Phần thô được khuấy với xyclohexan và được lọc ra. Sau khi làm khô 4,0g (72%) sản phẩm mong muốn thu được có dạng vật liệu rắn, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

A-51) Axit 4-[5-(6-Amino-2-metyl-pyridin-3-yletynyl)-6-etyl-pyrimidin-4-yl]-2-flo-benzoic



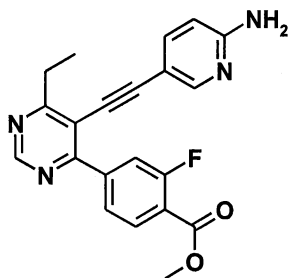
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP8 bắt đầu từ 4,0g (10,3mmol) metyl este của axit 4-[5-(6-Amino-2-metyl-pyridin-3-yletynyl)-6-etyl-pyrimidin-4-yl]-2-flo-benzoic sử dụng 1,29g (30,7mmol) LiOH trong 40mL nước và 200mL THF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 50°C. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất quy đổi và cặn được hấp thụ trong nước. HCl 1M chứa nước được bổ sung cho đến khi tiến tới pH=5. Sản phẩm kết tủa được lọc ra và rửa với ACN. Sau khi làm khô 1,3g (32%) sản phẩm mong muốn được thu dưới dạng vật liệu rắn.

A-52) Axit 5-[5-(6-Amino-pyridin-3-yletynyl)-6-etyl-pyrimidin-4-yl]-pyridin-2-carboxylic



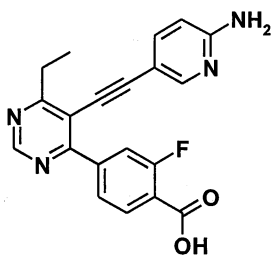
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp tương tự với quy trình chung GP4 bắt đầu từ 1,2g (4,63mmol) 4-clo-6-etyl-5-(6-amino-pyridin-3-yletynyl)-pyrimidin sử dụng 1,0g (5,6mmol) axit 4-metoxycarbonyl-3-pyridyl bonic, 163mg (0,23mmol) bis-(triphenylphoshin)paladi(II) clorua, 7,0mL (13,9mmol) Cs₂CO₃ 2M chứa nước và 2mL MeOH trong 10mL DME. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước và rửa với DCM. HCl 1M chứa nước được bổ sung vào pha chứa nước cho đến khi tiến tới pH=5. Sản phẩm kết tủa được lọc ra và rửa với nước và methanol. Sau khi làm khô 290mg (13%) sản phẩm mong muốn thu được có dạng vật liệu rắn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

A-72) Metyl este của axit 4-[5-(6-Amino-pyridin-3-yletynyl)-6-etyl-pyrimidin-4-yl]-2-flo-benzoic



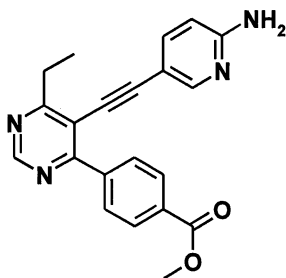
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp tương tự với quy trình chung GP4 bắt đầu từ 15g (58,06mmol) 4-clo-6-etyl-5-(6-amino-pyridin-3-yletynyl)-pyrimidin sử dụng 13,8g (69,6mmol) axit 3-flo-4-metoxycarbonylphenyl bonic, 1,51g (2,15mmol) bis-(triphenylphoshin)paladi(II) clorua, 43,5mL (87,0mmol) Cs₂CO₃ 2M chứa nước và 20mL EtOH trong 200mL DME. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên xelit và dung môi được loại bỏ dưới áp suất quy đổi. Sản phẩm thô được nghiền nhỏ với nước và được hòa tan bằng sóng siêu âm trong khoảng thời gian 30 phút. Sản phẩm kết tủa được lọc ra, rửa với ACN và một lượng nhỏ MeOH. Sau khi làm khô 14,8g (68%) sản phẩm mong muốn thu được có dạng vật liệu rắn.

A-73) Axit 4-[5-(6-Amino-pyridin-3-yletynyl)-6-etyl-pyrimidin-4-yl]-2-flo-benzoic



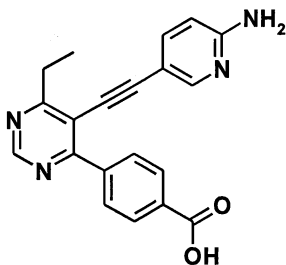
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP8 bắt đầu từ 17,8g (47,3mmol) metyl este của axit 4-[5-(6-amino-pyridin-3-yletynyl)-6-etyl-pyrimidin-4-yl]-2-flo-benzoic sử dụng 3,97g (94,6mmol) LiOH trong 30mL nước và 300mL THF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở RT. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất quy đổi và cặn được hấp thụ trong nước. HCl 1M chứa nước được bổ sung vào cho đến khi tiến đến pH=5. Sản phẩm kết tủa được lọc ra và rửa với ACN. Sau khi làm khô 17,1g (85%) sản phẩm mong muốn thu được có dạng vật liệu rắn.

A-74) Metyl este của axit 4-[5-(6-Amino-pyridin-3-yletynyl)-6-etyl-pyrimidin-4-yl]-benzoic



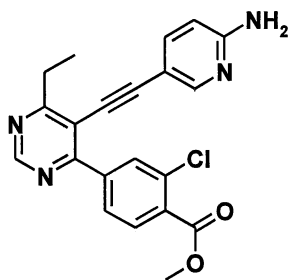
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP4 bắt đầu từ 2,0g (7,73mmol) 4-clo-6-etyl-5-(6-amino-pyridin-3-yletynyl)-pyrimidin sử dụng 2,1g (11,6mmol) axit 4-metoxycacbonylphenyl bonic, 271,3mg (0,39mmol) bis-(triphenylphoshin)paladi(II) clorua, 5,7mL (11,5mmol) dung dịch Cs_2CO_3 trong nước và 2mL EtOH trong 5mL DME. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 130°C trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được tạo huyền phù trong MeOH và sản phẩm kết tủa được lọc ra và rửa với MeOH. Sau khi làm khô 2,25g (81%) sản phẩm mong muốn thu được có dạng vật liệu rắn.

A-75) Axit 4-[5-(6-Amino-pyridin-3-yletynyl)-6-etyl-pyrimidin-4-yl]-benzoic



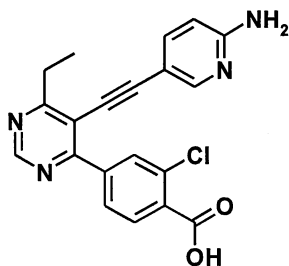
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP8 bắt đầu từ 2,25g (6,28mmol) metyl ester của axit 4-[5-(6-amino-pyridin-3-yletynyl)-6-etyl-pyrimidin-4-yl]-benzoic sử dụng 1,32g (31,4mmol) LiOH trong 5mL nước và 50mL THF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 50°C . Dung môi được loại bỏ dưới áp suất quy đổi và cặn được hấp thụ trong nước. HCl 1M chứa nước được bổ sung vào cho đến khi tiến đến pH=5. Sản phẩm kết tủa được lọc ra và được hấp thụ trong nước. Sau khi làm khô bằng kết đông 2,3g sản phẩm thô thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

A-76) Metyl este của axit 4-[5-(6-Amino-pyridin-3-yletynyl)-6-etyl-pyrimidin-4-yl]-2-clo-benzoic



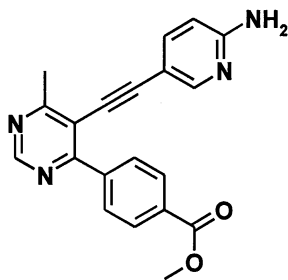
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP4 bắt đầu từ 4,0g (15,5mmol) 4-clo-6-etyl-5-(6-amino-pyridin-3-yletynyl)-pyrimidin sử dụng 4,3g (20,1mmol) axit 3-clo-4-metoxycacbonylphenyl bonic, 543mg (0,77mmol) bis-(triphenylphoshin)paladi(II) clorua, 11,6mL (23,2mmol) Cs_2CO_3 2M chứa nước và 10mL EtOH trong 100mL DME. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C . Dung môi được loại bỏ dưới áp suất quy đổi và cặn được hấp thụ trong nước và etylaxetat. Pha chứa nước được chiết hai lần với etylaxetat. Các lớp hữu cơ liên kết được làm khô trên MgSO_4 được lọc trên xelit và dung môi được loại bỏ dưới áp suất quy đổi. Sau khi làm khô 3,3g (54%) sản phẩm mong muốn thu được.

A-77) Axit 4-[5-(6-Amino-pyridin-3-yletynyl)-6-etyl-pyrimidin-4-yl]-2-clo-benzoic



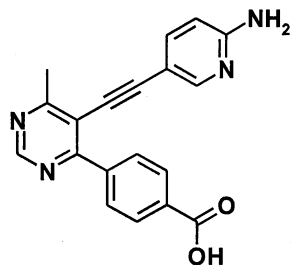
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP8 bắt đầu từ 3,3g (8,4mmol) metyl este của axit 4-[5-(6-amino-pyridin-3-yletynyl)-6-etyl-pyrimidin-4-yl]-2-clo-benzoic sử dụng 1,06g (25,2mmol) LiOH trong 20mL nước và 100mL THF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 50°C . Dung môi được loại bỏ dưới áp suất quy đổi và được hấp thụ trong nước. HCl 1M chứa nước được bổ sung cho đến khi tiến đến pH= từ 5 đến 6. Sản phẩm kết tủa được lọc và rửa với rửa với nước và MeOH. Sau khi làm khô 2,5g (89%) sản phẩm mong muốn thu được có dạng vật liệu rắn.

A-78) metyl este của axit 4-[5-(6-Amino-pyridin-3-yletynyl)-6-metyl-pyrimidin-4-yl]-benzoic



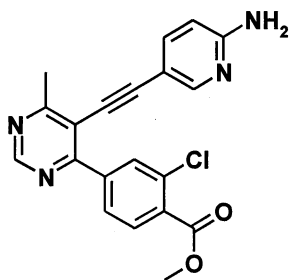
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP4 bắt đầu từ 2,0g (8,2mmol) 4-clo-6-metyl-5-(6-amino-pyridin-3-yletynyl)-pyrimidin sử dụng 2,2g (12,3mmol) axit 4-metoxycacbonylphenyl bonic, 240mg (1,5mmol) 287mg (0,41mmol) bis-(triphenylphoshin)paladi(II) clorua, 6,1mL (12,3mmol) Cs_2CO_3 2M chứa nước và 2mL EtOH trong 5mL DME. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 130°C trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được tạo huyền phù trong MeOH và sản phẩm kết tủa được lọc ra và rửa với MeOH. Sau khi làm khô 2,2g (77 %) sản phẩm mong muốn thu được có dạng vật liệu rắn.

A-79) Axit 4-[5-(6-Amino-pyridin-3-yletynyl)-6-metyl-pyrimidin-4-yl]-benzoic



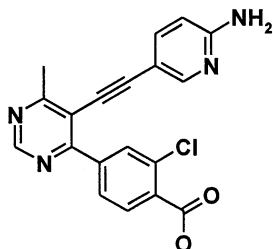
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP8 bắt đầu từ 2,2g (6,3mmol) metyl este của axit 4-[5-(6-amino-pyridin-3-yletynyl)-6-metyl-pyrimidin-4-yl]-benzoic sử dụng 1,33g (31,6mmol) LiOH trong 5mL nước và 50mL THF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 50°C . Dung môi được loại bỏ dưới áp suất quy đổi và cặn được hấp thụ trong nước. HCl 1M chứa nước được bổ sung vào cho đến khi tiến đến pH=5. Sản phẩm kết tủa được lọc ra và được hấp thụ trong nước. Sau khi làm khô lạnh 2,7g sản phẩm thô thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

A-80) Metyl este của axit 4-[5-(6-Amino-pyridin-3-yletynyl)-6-metyl-pyrimidin-4-yl]-2-clo benzoic



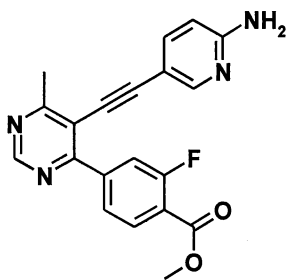
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP4 bắt đầu từ 10g (40,9mmol) 4-clo-6-metyl-5-(6-amino-pyridin-3-yletynyl)-pyrimidin sử dụng 10,5g (49,0mmol) axit 2-clo-4-metoxycacbonylphenyl bonic, 1,43g (2,04mmol) bis-(triphenylphosphin)paladi(II) clorua, 61,3mL (122mmol) dung dịch Cs_2CO_3 2M trong nước và 50mL EtOH trong 500mL DME. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 80°C . Hỗn hợp phản ứng được lọc trên xelit và dung môi được loại bỏ dưới áp suất quy đổi. Nước được bổ sung và sản phẩm kết tủa được lọc ra và rửa với ACN và MeOH. Sau khi làm khô 13,8g sản phẩm thô thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

A-81) Axit 4-[5-(6-Amino-pyridin-3-yletynyl)-6-metyl-pyrimidin-4-yl]-2-clo benzoic



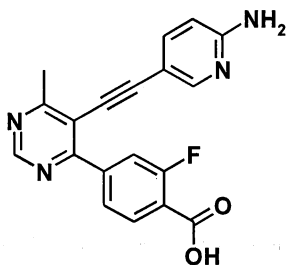
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP8 bắt đầu từ 13,8g (36,4mmol) metyl este của axit 4-[5-(6-amino-pyridin-3-yletynyl)-6-metyl-pyrimidin-4-yl]-2clo-benzoic sử dụng 7,64g (182mmol) LiOH trong 200mL nước và 400mL THF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 50°C . Dung môi được loại bỏ dưới áp suất quy đổi và cặn được hấp thụ trong nước. HCl 1M chứa nước được bổ sung cho đến khi tiến đến pH nằm trong khoảng từ 5 đến 6. Sản phẩm kết tủa được lọc ra và rửa với nước và MeOH. Sau khi làm khô 12,1g sản phẩm mong muốn thu được, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

A-82) Metyl este của axit 4-[5-(6-amino-pyridin-3-yletynyl)-6-metyl-pyrimidin-4-yl]-2-flo benzoic (C-45)



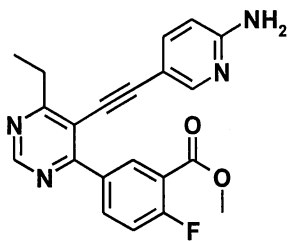
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP4 bắt đầu từ 2,0g (8,2mmol) 4-clo-6-metyl-5-(6-amino-pyridin-3-yletynyl)-pyrimidin sử dụng 2,9g (14,7mmol) axit 2-flo-4-metoxycacbonylphenyl bonic, 287mg (0,41mmol) bis-(triphenylphoshin)paladi(II) clorua, 6,1mL (12,3mmol) dung dịch Cs_2CO_3 2M trong nước và 2mL EtOH trong 5mL DME. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 130°C trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được tạo huyền phù trong MeOH và sản phẩm kết tủa được lọc ra và rửa với MeOH. Sau khi làm khô, 2,3g (77%) sản phẩm mong muốn thu được có dạng vật liệu rắn.

A-83) Axit 4-[5-(6-Amino-pyridin-3-yletynyl)-6-metyl-pyrimidin-4-yl]-2-flo benzoic



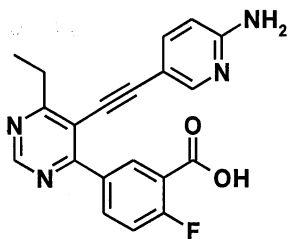
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP8 bắt đầu từ 2,28g (6,29mmol) methyl este của axit 4-[5-(6-amino-pyridin-3-yletynyl)-6-metyl-pyrimidin-4-yl]-2-flo benzoic sử dụng 1,32g (31,5mmol) LiOH trong 5mL nước và 50mL THF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 50°C . Dung môi được loại bỏ dưới áp suất quy đổi và cặn được hấp thụ trong nước. HCl 1M chứa nước được bổ sung cho đến khi tiến đến pH=5. Sản phẩm kết tủa được lọc ra và được hấp thụ trong nước. Sau khi làm khô lạnh 2,7g sản phẩm thô thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

A-84) Metyl este của axit 5-[5-(6-Amino-pyridin-3-yletynyl)-6-etyl-pyrimidin-4-yl]-2-flo-benzoic



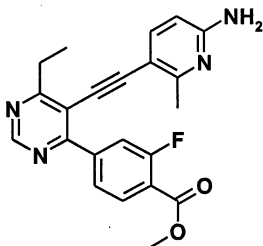
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP4 bắt đầu từ 1,5g (5,8mmol) 4-clo-6-etyl-5-(6-amino-pyridin-3-yletynyl)-pyrimidin sử dụng 1,7g (8,7mmol) axit (4-flo-3-metoxycacbonyl)phenyl bonic, 203mg (0,29mmol) bis-(triphenylphoshin)paladi(II) clorua, 1,94g (13,9mmol) K_2CO_3 trong 18mL DME/ H_2O /EtOH (10:5:1 thể tích/thể tích/thể tích). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp được lọc trên xelit và dung môi được loại bỏ dưới áp suất quy đổi. Nước được bổ sung vào và sản phẩm kết tủa được lọc ra và rửa với ACN và MeOH. Sau khi làm khô 1,5g (68%) sản phẩm thô thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

A-85) Axit 5-[5-(6-Amino-pyridin-3-yletynyl)-6-etyl-pyrimidin-4-yl]-2-flo-benzoic



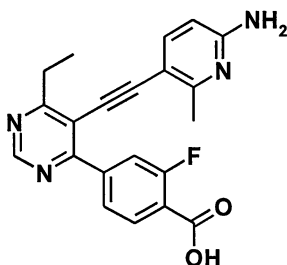
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP8 bắt đầu từ 1,5g (3,98mmol) metyl este của axit 5-[5-(6-amino-pyridin-3-yletynyl)-6-etyl-pyrimidin-4-yl]-2-flo-benzoic sử dụng 334mg (7,97mmol) LiOH trong 20mL THF và 5mL nước. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 50°C. HCl 1M chứa nước được bổ sung cho đến khi tiến đến pH=5. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất quy đổi và cặn được khuấy trong MeOH. Sau khi làm khô sản phẩm thô (0,8g) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

A-86) metyl este của axit 4-[5-(6-Amino-2-metyl-pyridin-3-yletynyl)-6-etyl-pyrimidin-4-yl]-2-flo-benzoic



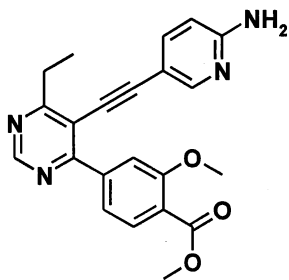
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP4 bắt đầu từ 3,90g (14,3mmol) 4-clo-6-etyl-5-(6-amino-2-metyl-pyridin-3-yletynyl)-pyrimidin sử dụng 3,38g (18,6mmol) axit 3-flo-4-metoxycacbonylphenyl bonic, 502mg (0,71mmol) bis-(triphenylphoshin)paladi(II) clorua, 10,7mL (21,5mmol) dung dịch Cs_2CO_3 2M trong nước và 10mL EtOH trong 100mL DME. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C . Dung môi được loại bỏ dưới áp suất quy đổi và cặn được hấp thụ trong nước và etylaxetat. Pha chứa nước được chiết hai lần với etylaxetat. Các lớp hữu cơ liên kết được làm khô trên MgSO_4 được lọc trên xelit và dung môi được loại bỏ dưới áp suất quy đổi. Sau khi làm khô 4,0g (72%) sản phẩm mong muốn thu được.

A-87) Axit 4-[5-(6-Amino-2-metyl-pyridin-3-yletynyl)-6-etyl-pyrimidin-4-yl]-2-flo-benzoic



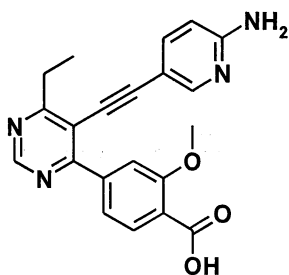
Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP8 bắt đầu từ 4,0g (10,2mmol) metyl este của axit 4-[5-(6-amino-2-metyl-pyridin-3-yletynyl)-6-etyl-pyrimidin-4-yl]-2-flo-benzoic sử dụng 1,29g (30,7mmol) LiOH trong 40mL nước và 200mL THF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 50°C . THF được loại bỏ dưới áp suất quy đổi và cặn được hấp thụ trong nước. HCl 1M chứa nước được bổ sung cho đến khi tiến đến pH= từ 5 đến 6. Sản phẩm kết tủa được lọc ra và rửa với nước và MeOH. Sau khi làm khô 1,25g (32%) sản phẩm mong muốn thu được vật liệu rắn.

A-92) Metyl este của axit 4-[5-(6-Amino-pyridin-3-yletynyl)-6-etyl-pyrimidin-4-yl]-2-metoxi-benzoic



Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP4 bắt đầu từ 2,5g (9,7mmol) 4-clo-6-etyl-5-(6-amino-pyridin-3-yletynyl)-pyrimidin sử dụng 2,4g (11,6mmol) axit 3-metoxi-4-metoxycacbonylphenyl bonic, 339mg (0,48mmol) bis-(triphenylphoshin)paladi(II) clorua, 14mL (28,2mmol) Cs_2CO_3 2M chứa nước và 5mL MeOH trong 50mL DME. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 90°C . Dung môi được loại bỏ dưới áp suất quy đổi và cặn được hấp thụ trong nước và etylaxetat. Pha chứa nước được chiết hai lần với etylaxetat. Các lớp hữu cơ liên kết được làm khô trên MgSO_4 được lọc trên xelit và dung môi được loại bỏ dưới áp suất quy đổi. Sau khi làm khô 3,3g (89%) sản phẩm mong muốn thu được.

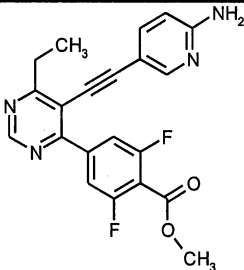
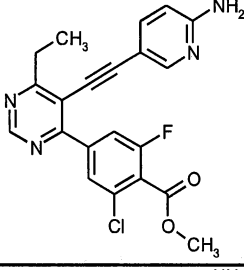
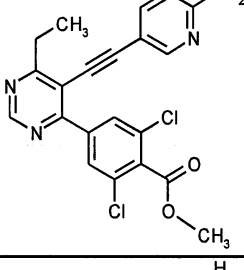
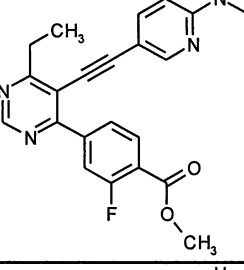
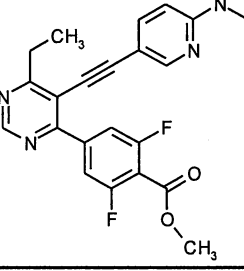
A-93) Axit 4-[5-(6-Amino-pyridin-3-yletynyl)-6-etyl-pyrimidin-4-yl]-2-metoxibenzoic

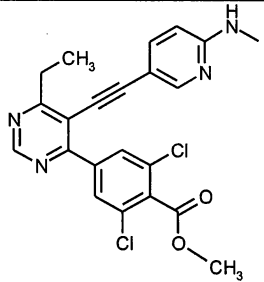
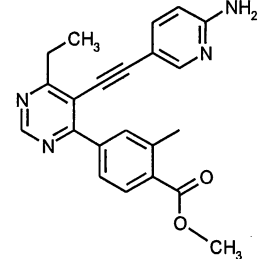
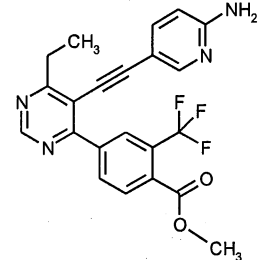
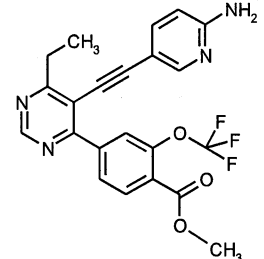
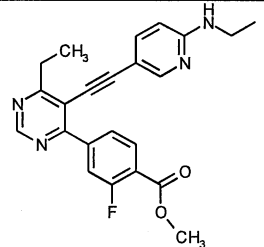


Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung GP8 bắt đầu từ 7,5g (19,3mmol) methyl este của axit 4-[5-(6-amino-pyridin-3-yletynyl)-6-etyl-pyrimidin-4-yl]-2-metoxibenzoic sử dụng 4,05g (96,5mmol) LiOH trong 100mL nước và 200mL THF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất quy đổi và cặn được hấp thụ trong nước. HCl 1M chứa nước được bổ sung cho đến khi tiến đến pH nằm trong khoảng từ 5 đến 6. Sản phẩm kết tủa được lọc ra và rửa với nước và Axetonitril. Sau khi làm khô 6,5g (89%) sản phẩm mong muốn thu được có dạng vật liệu rắn.

Các chất trung gian từ A-94 đến A-96G có thể được tổng hợp theo quy trình chung GP4 (phản ứng Suzuki) được phác thảo ở trên. Các halogen thích hợp cần cho sự tổng hợp có thể đưa ra từ bảng các ví dụ dưới đây.

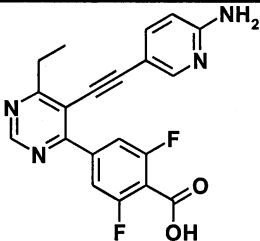
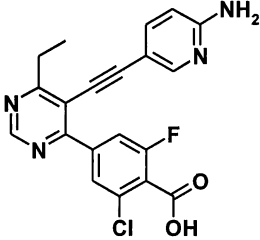
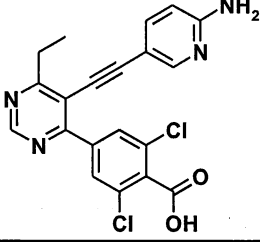
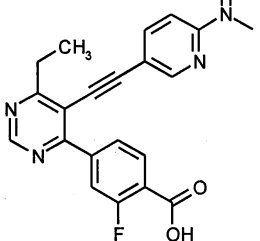
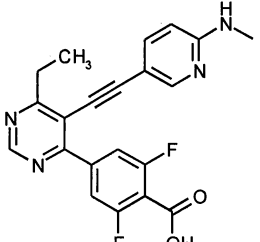
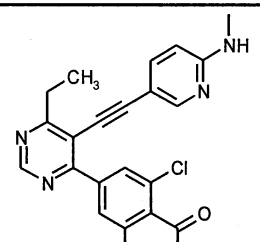
Bảng 1A: Các ví dụ A-94 – A-96G

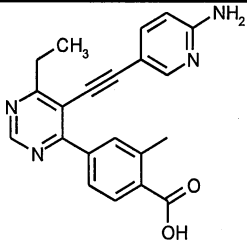
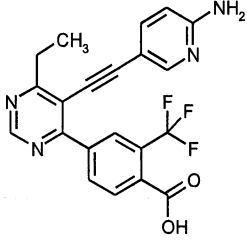
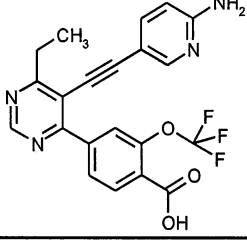
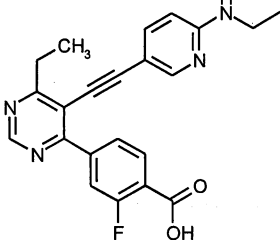
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian 1	Chất trung gian 2	MW	MW [M+H]
A-94		A-43	A-47	394,38	395
A-95		A-43	A-48	410,84	412
A-96		A-43	Axit 3,5-dicloro-4-metoxycarbon ylphenyl bonic	427,29	428
A-96A		A-45	A-49A	390,42	392
A-96B		A-45	A-47	408,40	410

Tên	Cấu tạo	Chất trung gian 1	Chất trung gian 2	MW	MW [M+H]
A-96C		A-45	A-49A	441,32	443
A-96D		A-43	Axit 3-metyl-4-metoxycarbon ylphenyl bonic	372,43	374
A-96E		A-43	A-49B	426,40	428
A-96F		A-43	A-49C	442,40	
A-96G		A-46	Axit 3-flo-4-metoxycarbon ylphenyl bonic	404,45	406

Các chất trung gian A-100 to A-109 có thể được tổng hợp theo quy trình chung GP8 được phác thảo ở trên. Các metyleste thích hợp cần cho sự tổng hợp có thể được đưa ra từ bảng các ví dụ.

Bảng 1B: Các ví dụ A-100– A-109

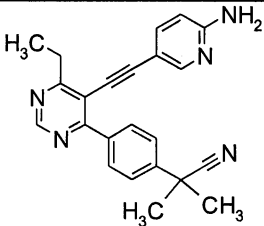
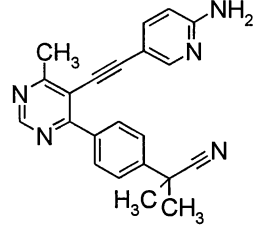
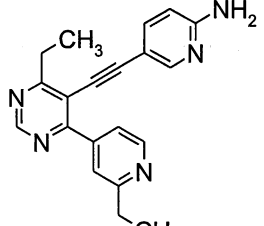
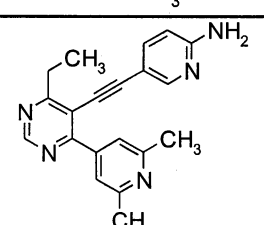
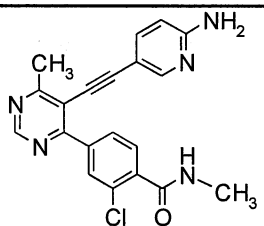
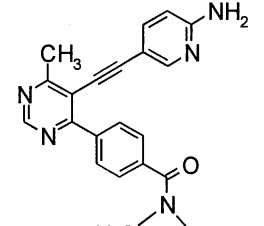
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian 1	MW	MW [M+H]
A-100		A-94	380,36	382
A-101		A-95	396,81	398
A-102		A-96	413,27	415
A-103		A-96A	376,39	378
A-104		A-96B	394,38	396
A-105		A-96C	427,29	429

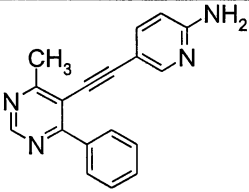
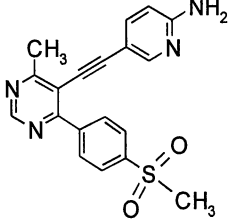
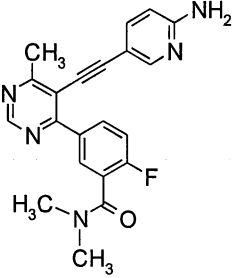
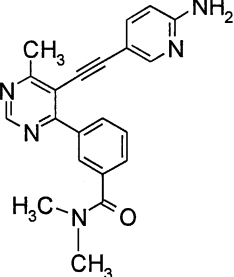
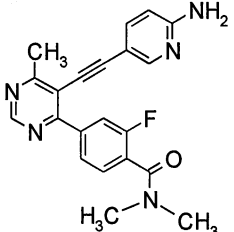
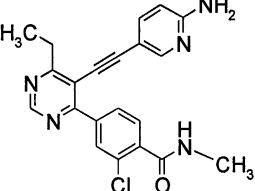
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian 1	MW	MW [M+H]
A-106		A-96D	358,40	360
A-107		A-96E	412,37	414
A-108		A-96F	428,37	430
A-109		A-96G	390,42	392

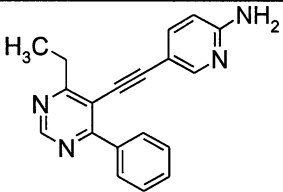
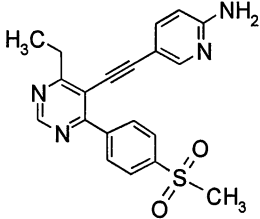
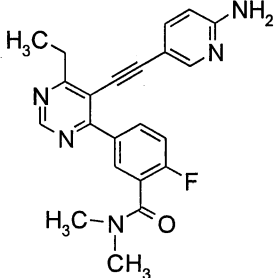
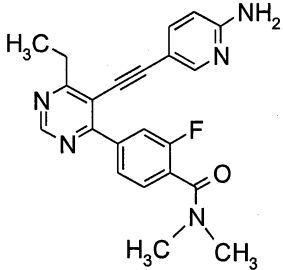
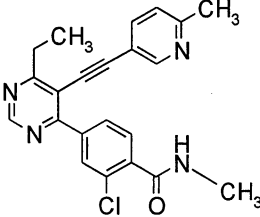
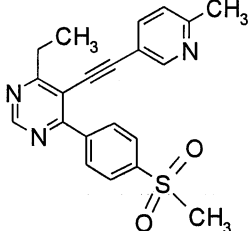
Các ví dụ C

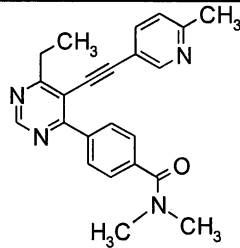
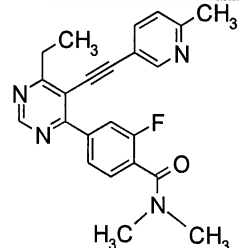
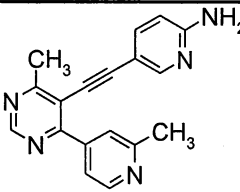
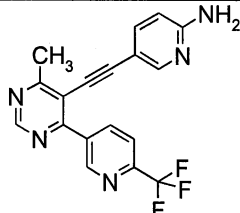
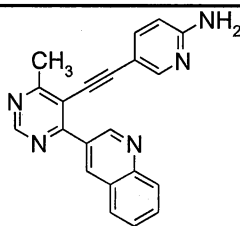
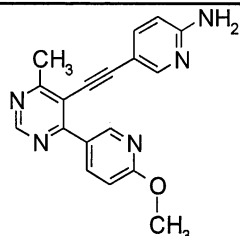
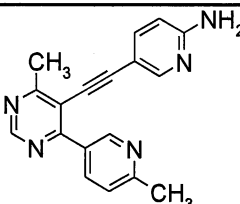
Các ví dụ từ C-1 đến C-50 có thể được tổng hợp theo các quy trình chung GP4 (Suzuki reaction) được phác thảo ở trên. Các halogen thích hợp để tổng hợp có thể được đưa ra từ bảng các ví dụ.

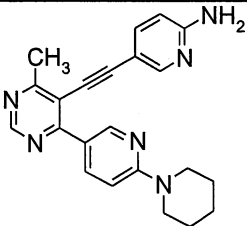
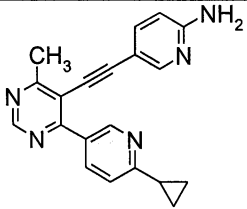
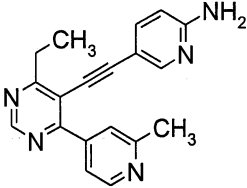
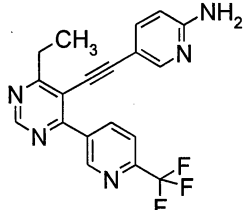
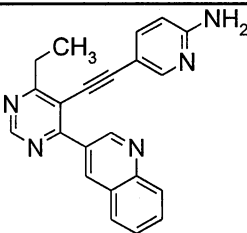
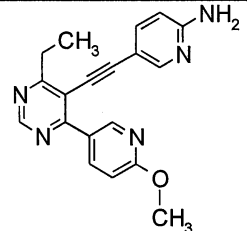
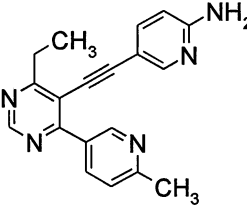
Bảng 2: Các ví dụ từ C-1 đến C-53

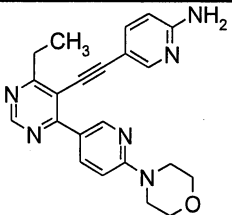
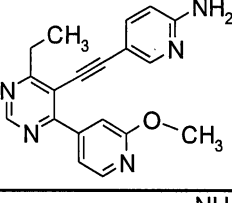
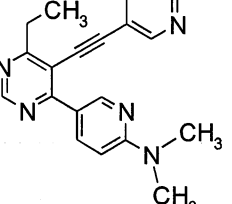
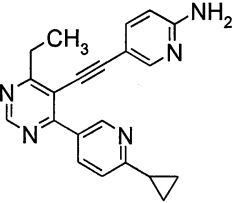
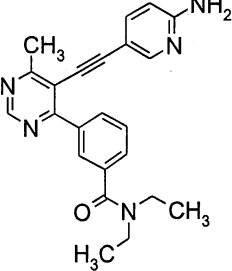
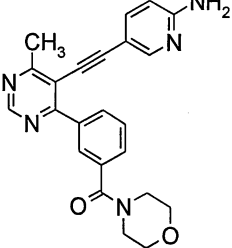
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	t _R [phút]	EC ₅₀ PC3 [nM]
C-1		A-43	367,45	368	1,78	49
C-2		A-41	353,43	354	1,65	85
C-3		A-43	329,41	330	1.57	78
C-4		A-43	329,41	330	1.54	60
C-5		A-41	377,83	378	1.32	50
C-6		A-41	357,42	358	1.34	77

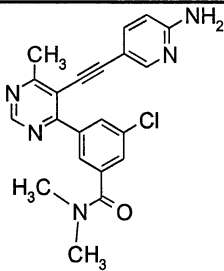
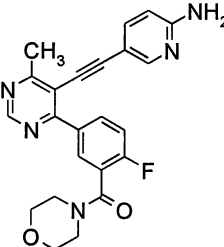
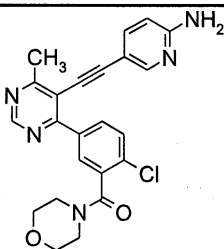
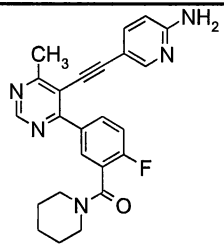
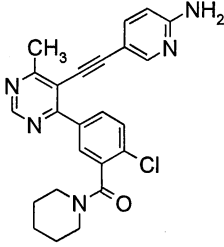
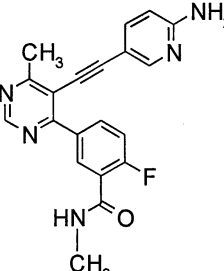
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	t _R [phút]	EC ₅₀ PC3 [nM]
C-7		A-41	286,34	287	1.47	163
C-8		A-41	364,43	365	1.3	173
C-9		A-41	375,41	376	1,39	275
C-10		A-41	357,42	358	1.35	134
C-11		A-41	375,41	376	1.38	67
C-12		A-43	391,86	392	1,45	46

Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	t _R [phút]	EC ₅₀ PC3 [nM]
C-13		A-43	300,36	301	1,63	170
C-14		A-43	378,45	379	1,47	100
C-15		A-43	389,43	390	1,53	142
C-15A		A-43	389,43	390	1,55	74
C-16		A-42	390,87	391/393	1,64	627
C-17		A-42	377,47	378	1,63	603

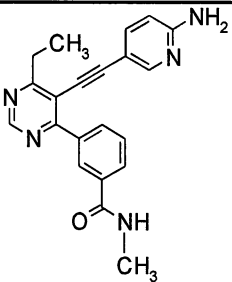
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	t _R [phút]	EC ₅₀ PC3 [nM]
C-18		A-42	370,45	371	1,64	612
C-19		A-42	388,44	289	1,71	506
C-20		A-41	301,35	302	1,33	191
C-21		A-41	355,32	356 (564)	1,60 (1,70)	265
C-22		A-41	337,38	338	1,50	163
C-23		A-41	317,35	318	1,45	245
C-24		A-41	301,35	302	1,34	153

Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	t _R [phút]	EC ₅₀ PC3 [nM]
C-25		A-41	370,46	371	1,62	407
C-26		A-41	327,39	328	1,53	170
C-27		A-43	315,38	316	1,47	138
C-28		A-43	369,35	370	1,74	139
C-29		A-43	351,41	352	1,63	123
C-30		A-43	331,38	332	1,59	178
C-31		A-43	315,38	316	1,46	133

Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	t _R [phút]	EC ₅₀ PC3 [nM]
C-32		A-43	386,46	387	1,56	95
C-33		A-43	331,38	332	1,59	106
C-34		A-43	344,42	345	1,58	78
C-35		A-43	341,42	342	1,65	131
C-36		A-41	385,47	386	1,53	590
C-37		A-41	399,45	400	1,34	644

Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	t _R [phút]	EC ₅₀ PC3 [nM]
C-38		A-41	391,86	392	1,53	245
C-39		A-41	417,44	418	1,23	255
C-40		A-41	433,90	434 (623)	1,29 (1,38)	348
C-41		A-41	415,47	416	1,46	679
C-42		A-41	431,92	430	1,69	503
C-43		A-41	361,38	362	1,30	463

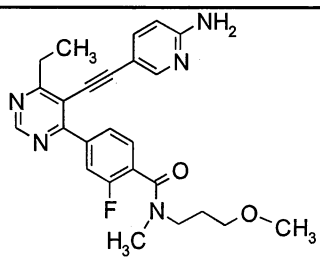
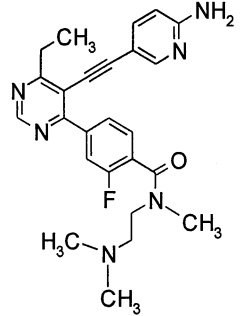
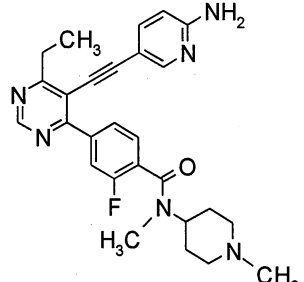
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	t _R [phút]	EC ₅₀ PC3 [nM]
C-44		A-43	399,50	400	1,64	543
C-45		A-43	405,89	406	1,47	90
C-46		A-43	431,47	432	1,51	228
C-47		A-43	433,94	434	1,66	517
C-48		A-43	445,95	446	1,69	747
C-49		A-43	391,86	392	1,46	506

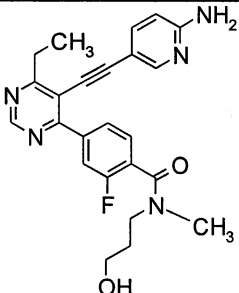
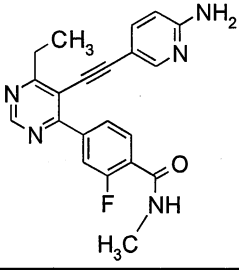
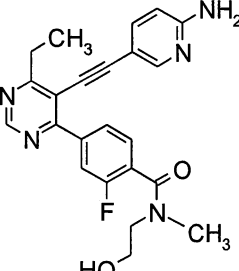
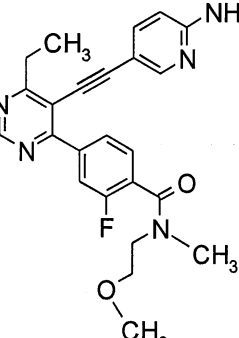
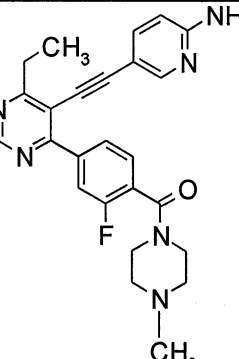
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	t _R [phút]	EC ₅₀ PC3 [nM]
C-50		A-43	357,42	358	1,38	212

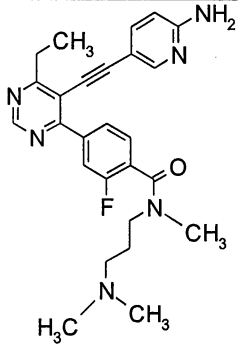
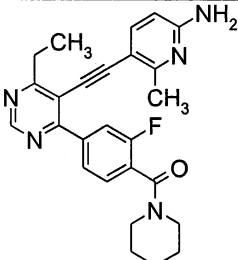
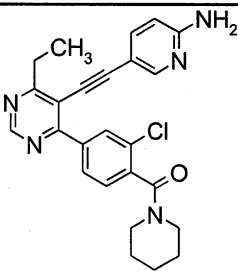
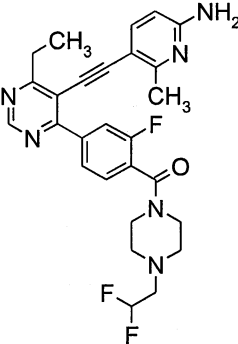
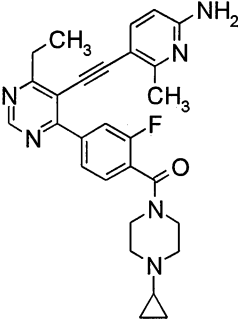
Các ví dụ D

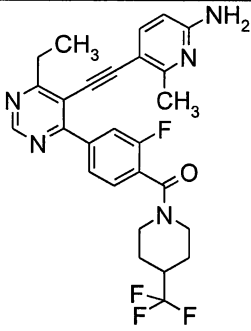
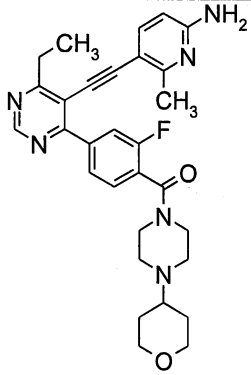
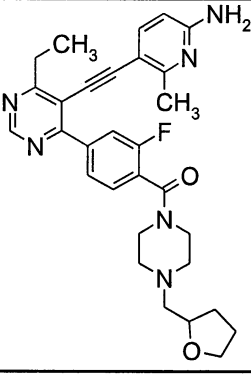
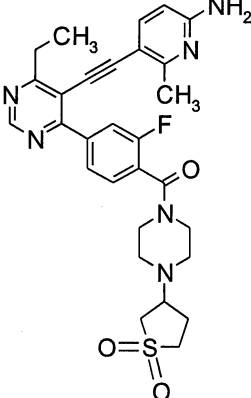
Các ví dụ từ D-1 đến D-240 có thể được tổng hợp theo các quy trình chung GP9 (sự tạo thành amit) được phác thảo ở trên. Các chất trung gian thích hợp cần để tổng hợp có thể được đưa ra từ bảng các ví dụ.

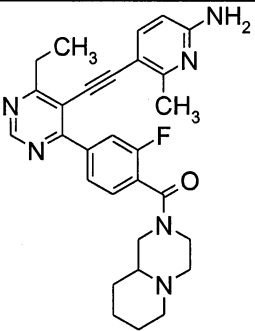
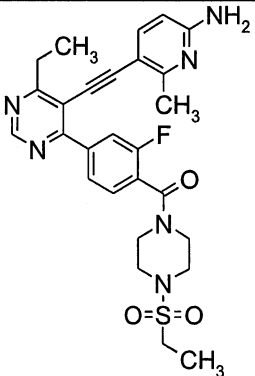
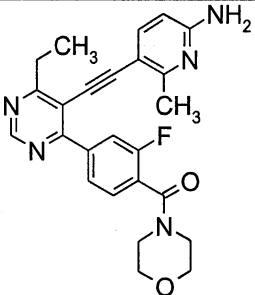
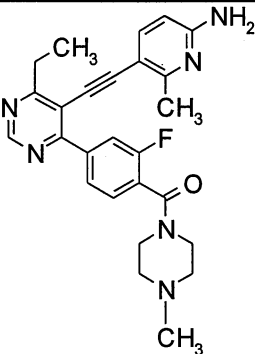
Bảng 3: Các ví dụ từ D-1 đến D240

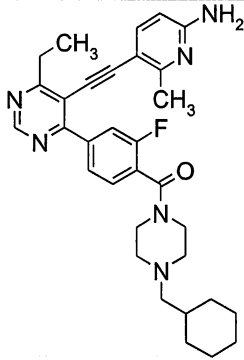
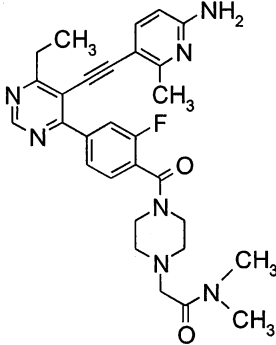
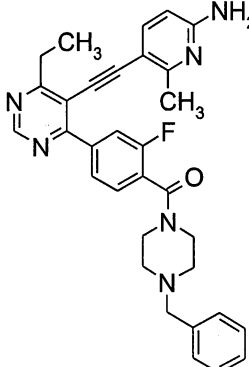
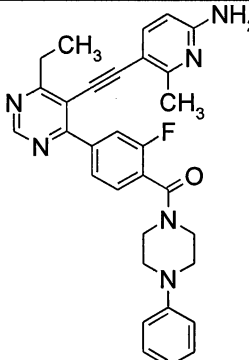
Tên	Công thức cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	t _R [phút]	EC ₅₀ PC3 [nM]
D-1		A-73	447,51	448	1,66	77
D-2		A-73	446,53	447	1,62	148
D-3		A-73	472,57	473	1,63	217

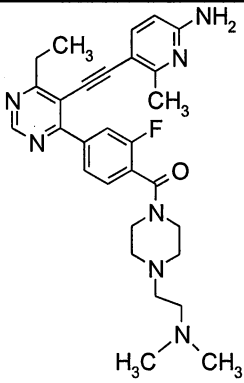
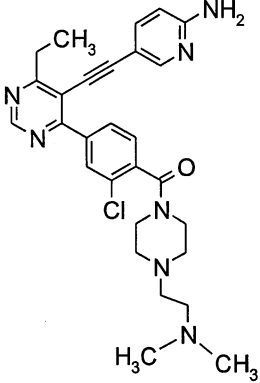
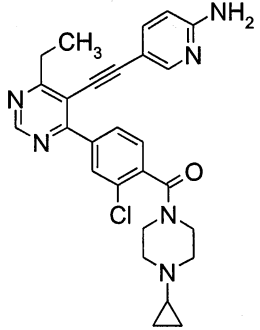
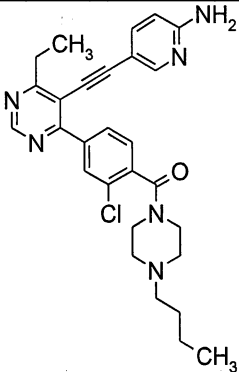
D-4		A-73	433,48	434	1,49	33
D-5		A-73	375,41	376	1,50	125
D-6		A-73	419,46	420	1,45	32
D-7		A-73	433,48	434	1,63	24
D-8		A-73	444,51	445	1,57	49

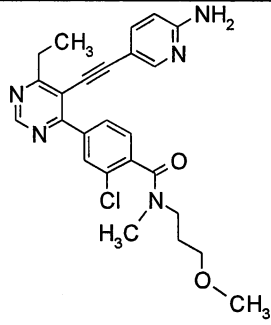
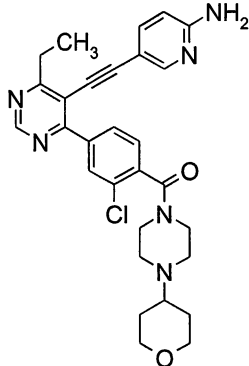
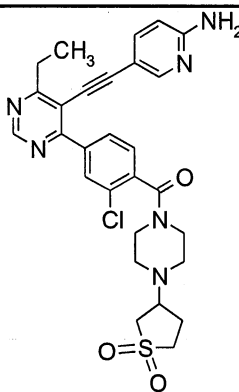
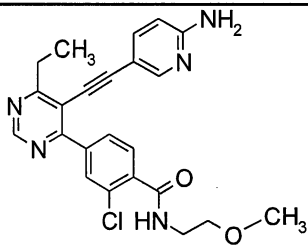
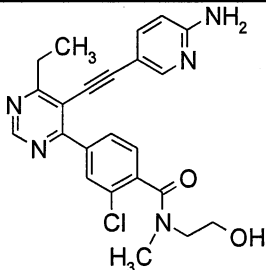
D-9		A-73	460,55	461	1,68	140
D-10		A-87	443,52	444	1,78	42
D-11		A-77	445,95	446	1,80	51
D-12		A-87	508,55	509	1,74	45
D-13		A-87	484,58	485	1,77	53

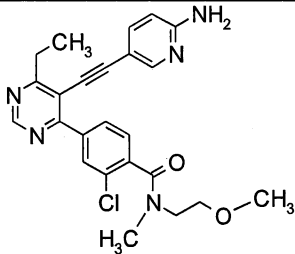
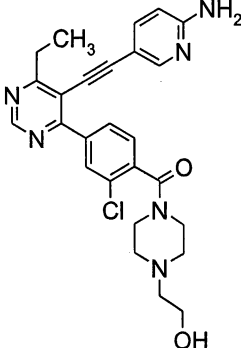
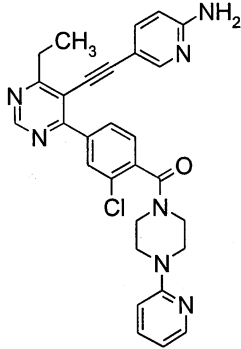
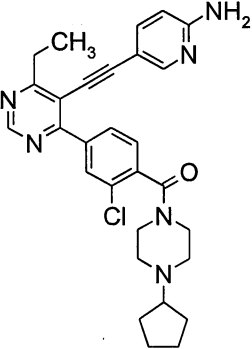
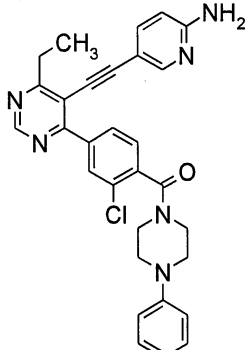
D-14		A-87	511,52	512	1,91	72
D-15		A-87	528,63	529	1,61	51
D-16		A-87	528,63	529	1,72	67
D-17		A-87	562,67	563	1,53	76

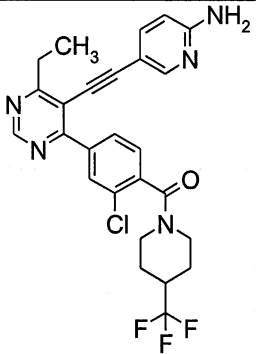
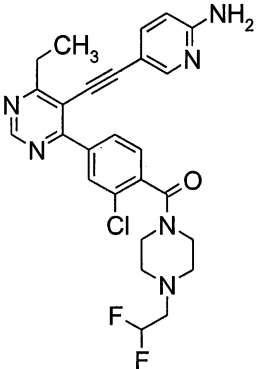
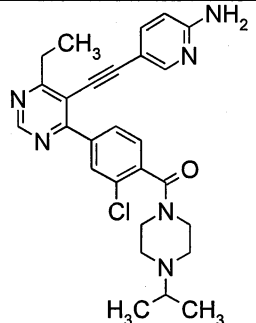
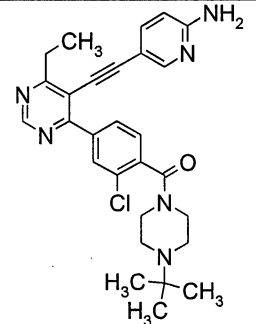
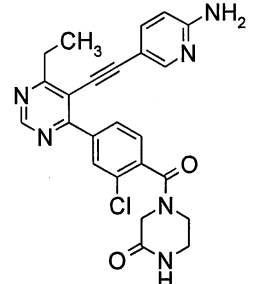
D-18		A-87	498,60	499	1,75	41
D-19		A-87	536,63	537	1,64	30
D-20		A-87	445,50	446	1,57	14
D-21		A-87	458,54	459	1,57	27

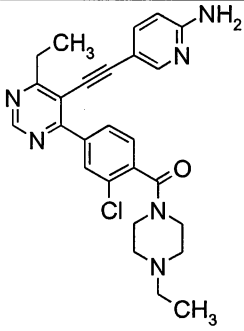
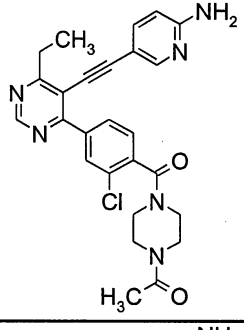
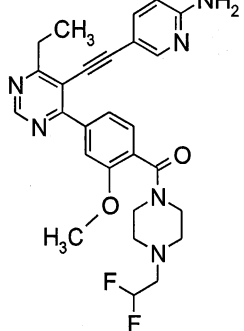
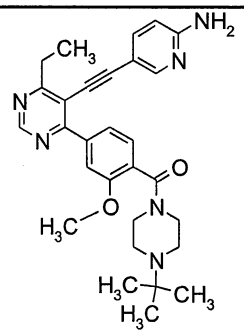
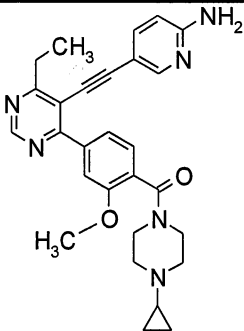
D-22		A-87	540,68	541	2,23	355
D-23		A-87	529,62	530	1,55	41
D-24		A-87	534,64	535	1,96	52
D-25		A-87	520,61	521	1,96	55

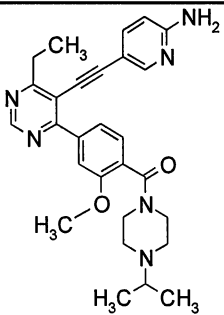
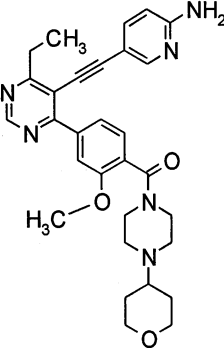
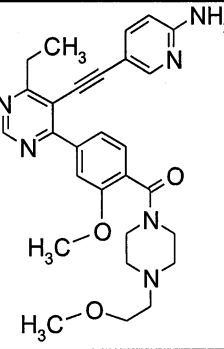
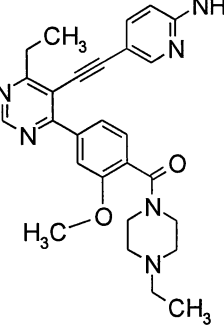
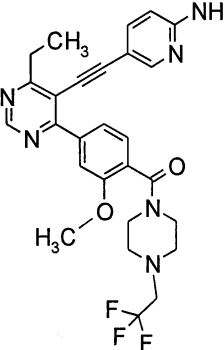
D-26		A-87	515,63	516	1,63	140
D-27		A-77	518,06	518	1,63	96
D-28		A-77	487,00	487/48 9	1,78	9
D-29		A-77	503,05	503	1,93	56

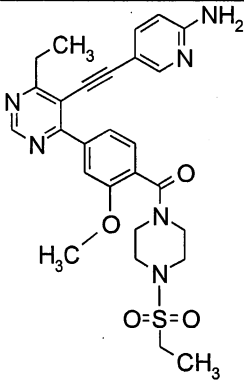
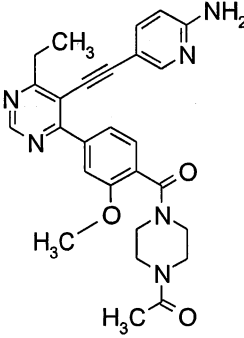
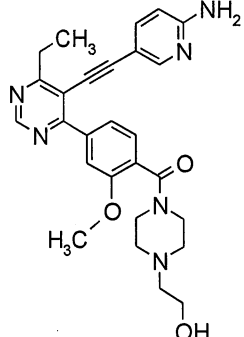
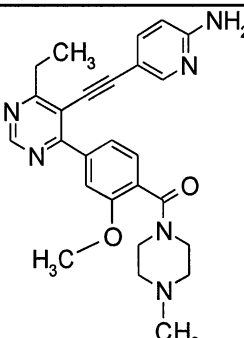
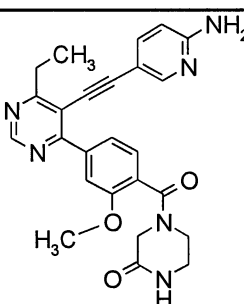
D-30		A-77	463,97	464/46 6	1,68	71
D-31		A-77	531,06	531/53 3	1,62	23
D-32		A-77	565,10	565	1,53	38
D-33		A-77	435,91	436/43 8	1,53	45
D-34		A-77	435,91	436	1,45	36

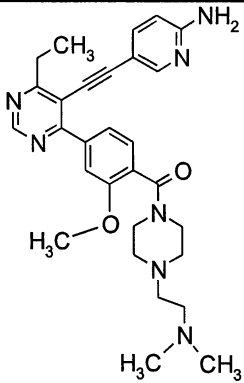
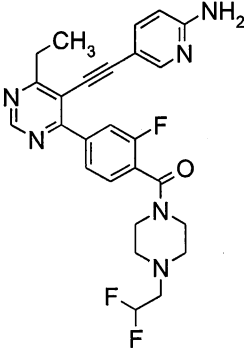
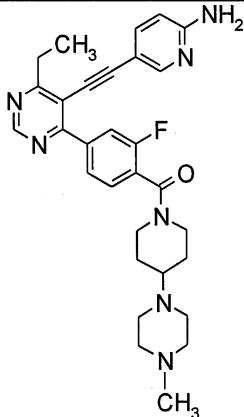
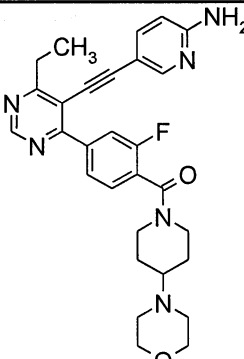
D-35		A-77	449,94	450/45 2	1,64	35
D-36		A-77	490,99	491/49 3	1,47	41
D-37		A-77	524,03	524	1,82	38
D-38		A-77	515,06	515	1,90	65
D-39		A-77	523,04	523	1,97	67

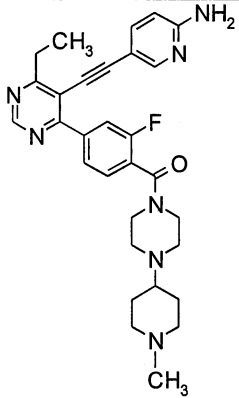
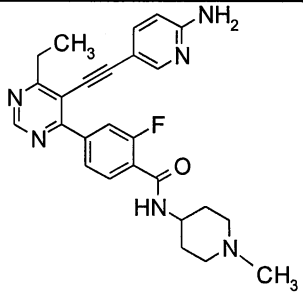
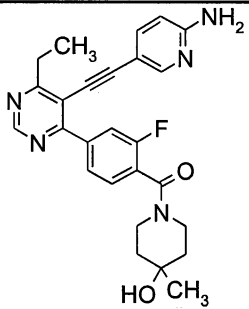
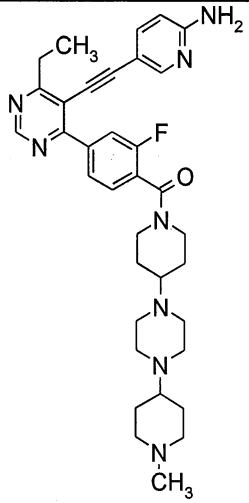
D-40		A-77	513,95	514	1,93	130
D-41		A-77	510,97	511	1,75	28
D-42		A-77	489,02	487	1,78	16
D-43		A-77	503,05	503	1,86	28
D-44		A-77	460,92	461	1,43	56

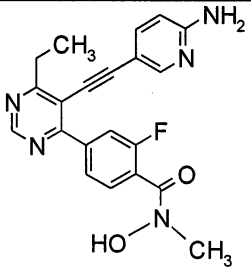
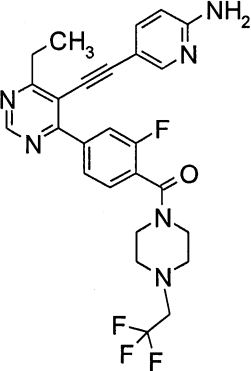
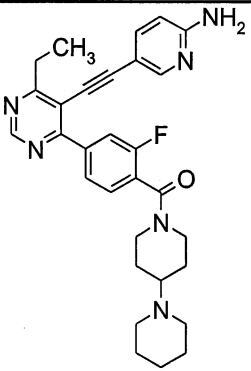
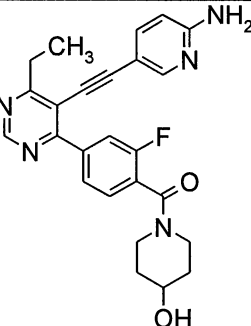
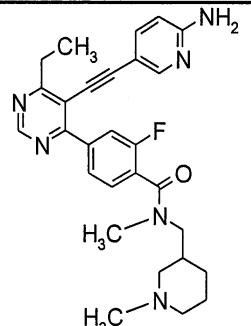
D-45		A-77	474,99	475	1,68	54
D-46		A-77	488,98	489	1,51	74
D-47		A-93	506,55	507	1,64	58
D-48		A-93	498,63	499	1,76	58
D-49		A-93	482,59	483	1,66	43

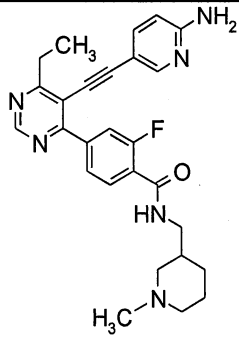
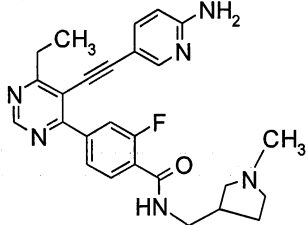
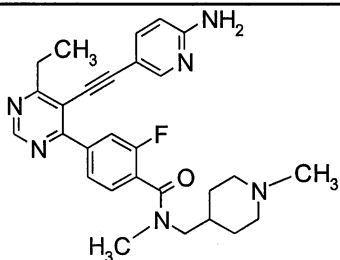
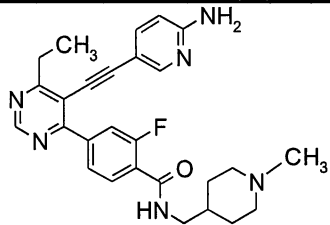
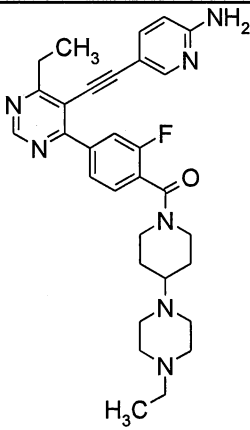
D-50		A-93	484,60	485	1,65	80
D-51		A-93	526,64	527	1,52	30
D-52		A-93	500,60	501	1,53	71
D-53		A-93	470,57	471	1,57	67
D-54		A-93	524,54	525	1,77	38

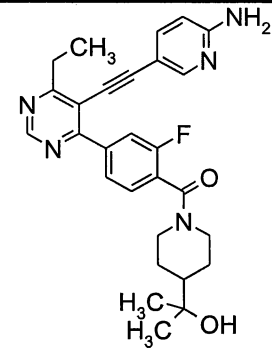
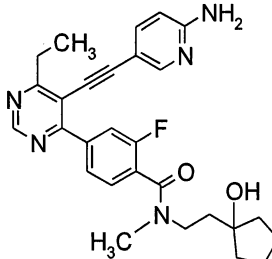
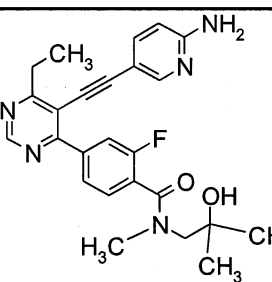
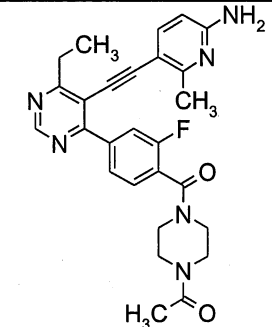
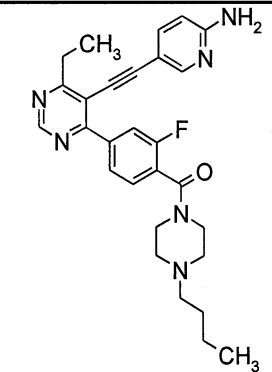
D-55		A-93	534,64	535	1,57	36
D-56		A-93	484,56	485	1,42	115
D-57		A-93	486,57	487	1,39	357
D-58		A-93	456,55	457	1,47	49
D-59		A-93	456,50	457	1,34	248

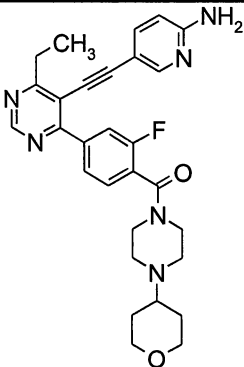
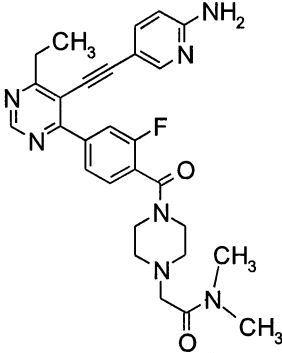
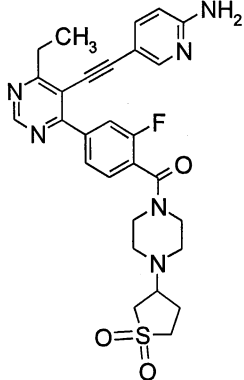
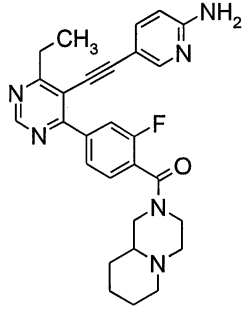
D-60		A-93	513,64	514	1,56	480
D-61		A-73	494,52	495	1,73	22
D-62		A-73	527,64	528	1,57	56
D-63		A-73	514,60	515	1,62	30

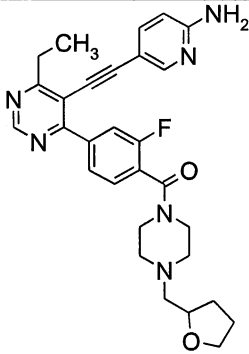
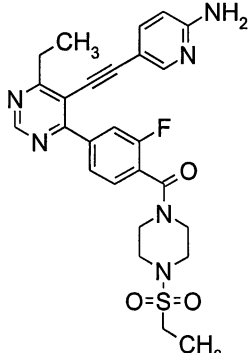
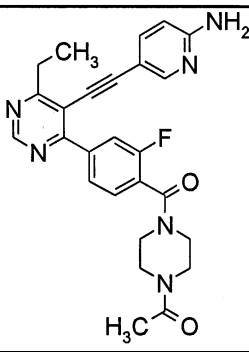
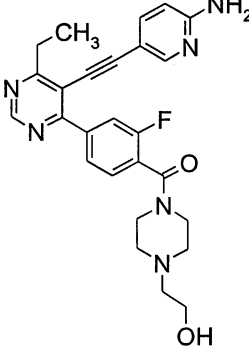
D-64		A-73	527,64	528	1,68	71
D-65		A-73	458,54	459	1,59	156
D-66		A-73	459,52	460	1,54	46
D-67		A-73	610,78	611	1,67	105

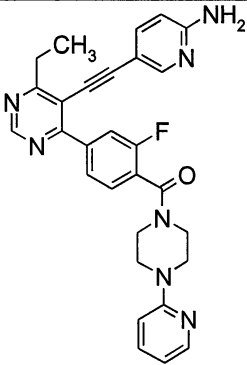
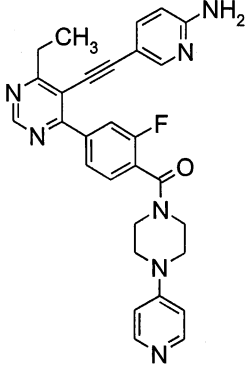
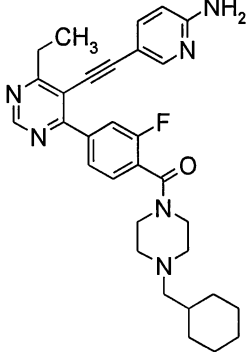
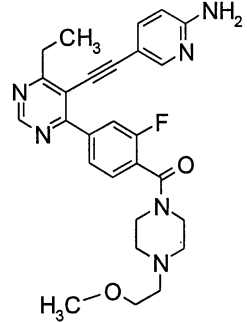
D-68		A-73	391,40	392	1,11	24
D-69		A-73	512,51	513 (775)	1,84 (1,89)	51
D-70		A-73	512,63	513	1,88	80
D-71		A-73	445,50	446	1,45	32
D-73		A-73	486,59	487	1,74	179

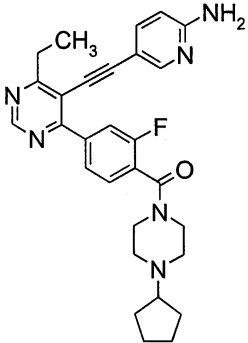
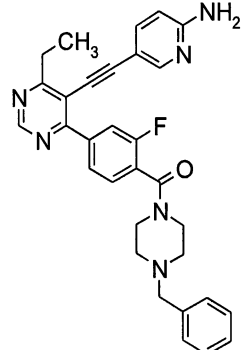
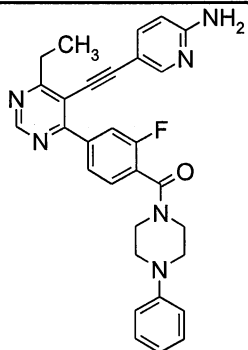
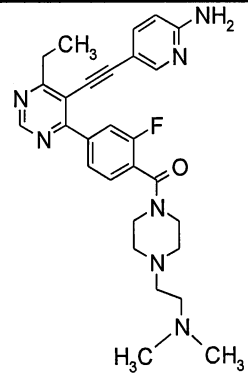
D-74		A-73	472,57	473	1,69	128
D-75		A-73	458,54	459	1,68	147
D-76		A-73	486,59	487	1,74	93
D-77		A-73	472,57	473	1,70	80
D-78		A-73	541,67	542	1,63	53

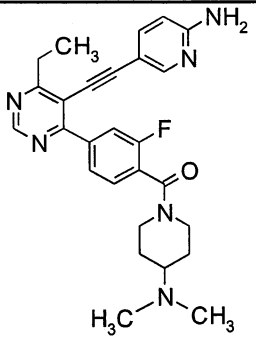
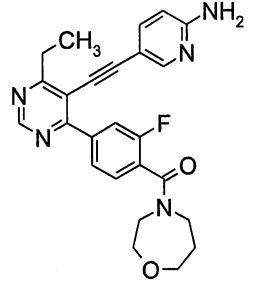
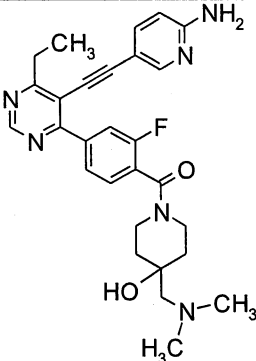
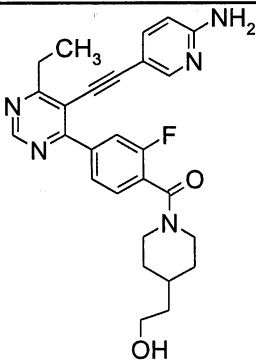
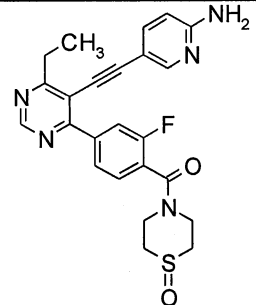
D-79		A-73	487,58	488	1,64	33
D-80		A-73	487,58	488	1,70	53
D-81		A-73	447,51	448	1,55	72
D-82		A-41	486,55	487	1,52	50
D-83		A-73	486,59	487	1,90	36

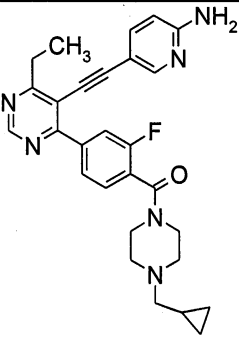
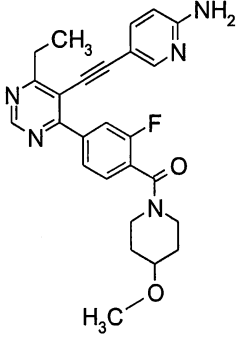
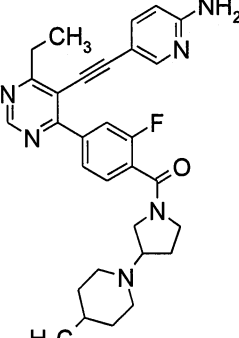
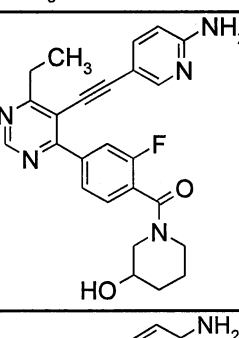
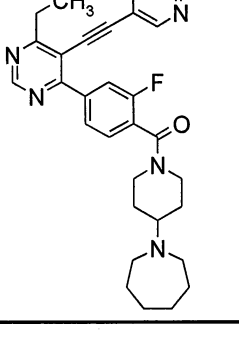
D-84		A-73	514,60	515	1,60	17
D-85		A-73	515,59	516	1,54	56
D-86		A-73	548,64	549	1,51	39
D-87		A-73	484,58	485	1,73	54

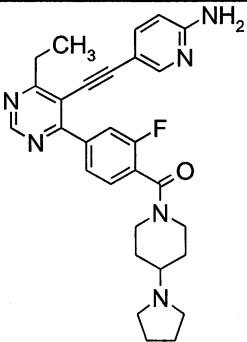
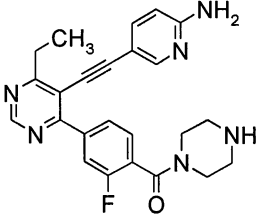
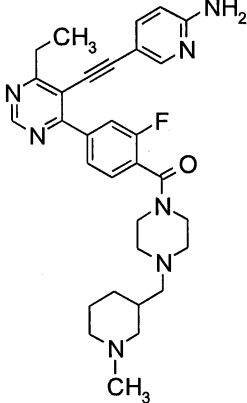
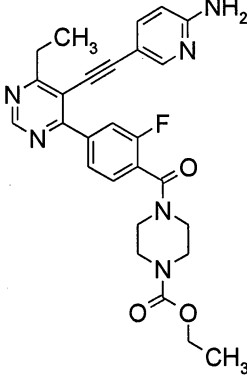
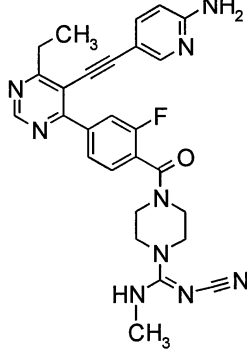
D-88		A-73	514,60	515	1,70	68
D-89		A-73	522,60	523	1,62	42
D-90		A-73	472,52	473	1,47	48
D-91		A-73	474,54	475	1,45	44

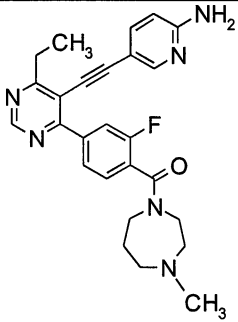
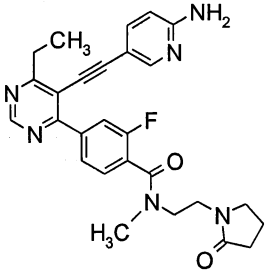
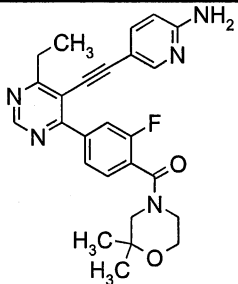
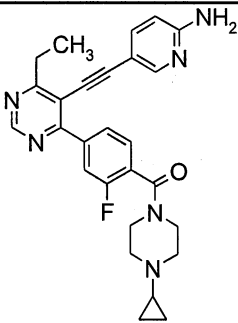
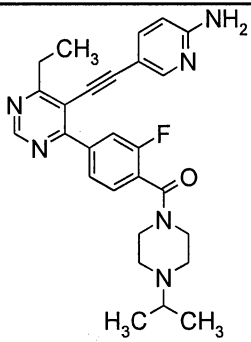
D-92		A-73	507,57	508	1,8	76
D-93		A-73	507,57	508	1,62	76
D-94		A-73	526,66	527	2,22	602
D-95		A-73	488,56	489	1,6	40

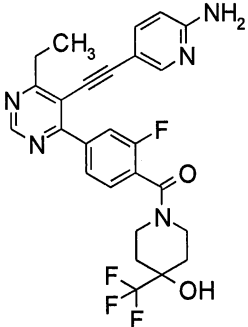
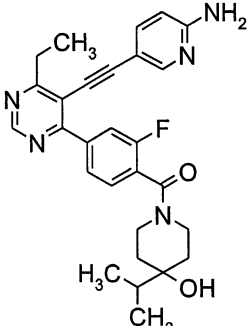
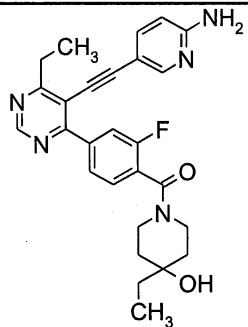
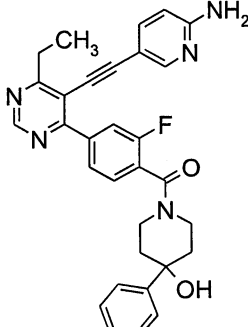
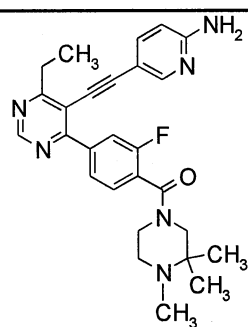
D-96		A-73	498,60	499	1,87	63
D-97		A-73	520,61	521	1,95	151
D-98		A-73	506,58	507	1,95	78
D-99		A-73	501,61	502	1,62	78

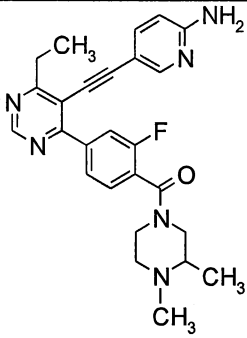
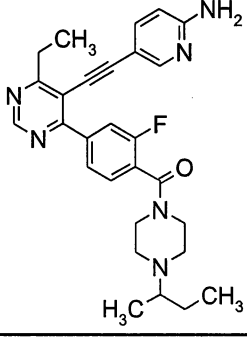
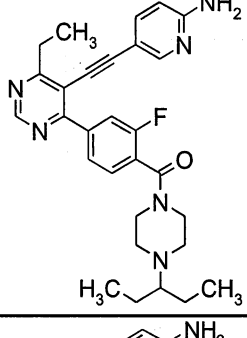
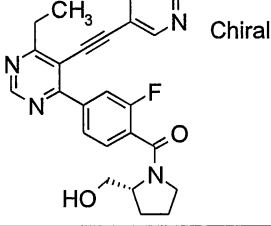
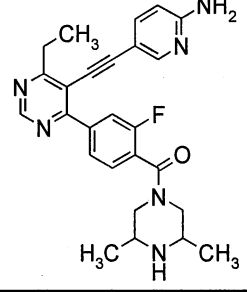
D-100		A-73	472,57	473	1,63	44
D-101		A-73	445,50	446	1,56	12
D-103		A-73	502,59	503	1,62	58
D-104		A-73	473,55	474	1,57	62
D-105		A-73	463,53	462	1,39	50

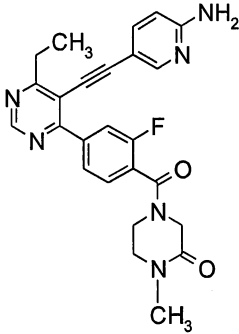
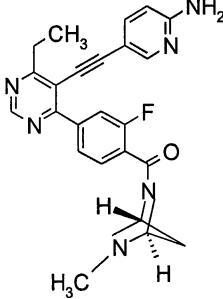
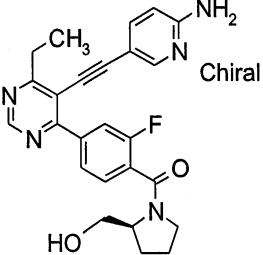
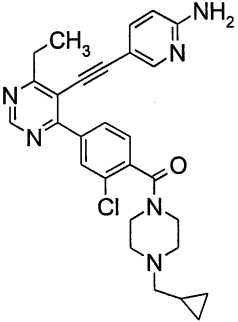
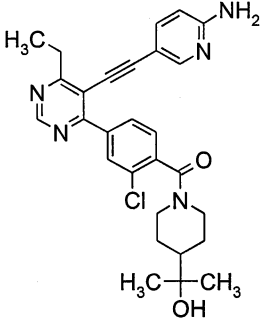
D-106		A-73	484,58	485	1,77	42
D-107		A-73	459,52	460	1,66	25
D-108		A-73	512,63	513	1,90	41
D-110		A-73	445,50	446	1,51	30
D-111		A-73	526,66	527	2,05	87

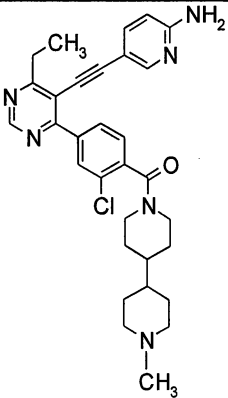
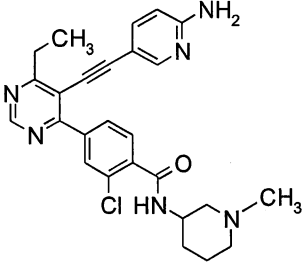
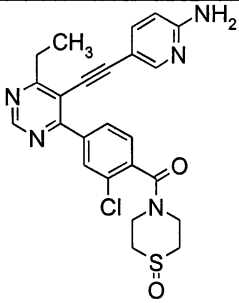
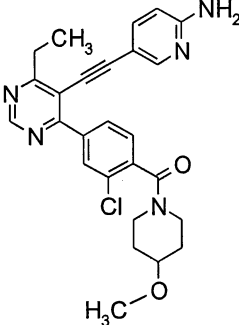
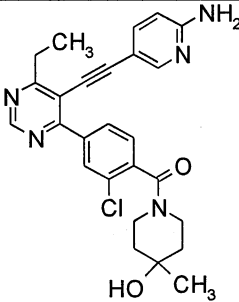
D-112		A-73	498,60	499	1,77	61
D-113		A-73	430,48	431	1,42	80
D-114		A-73	541,67	542	1,85	39
D-116		A-73	502,55	503	1,72	22
D-117		A-73	511,56	512	1,48	244

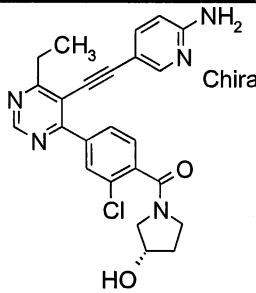
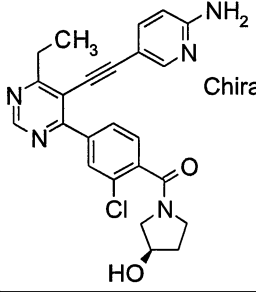
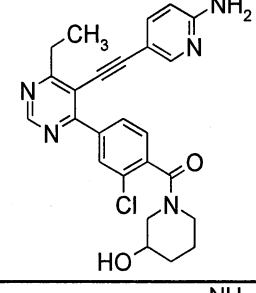
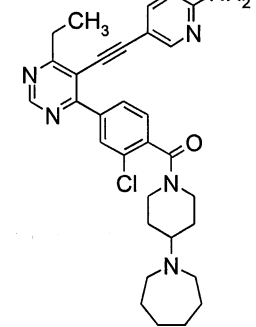
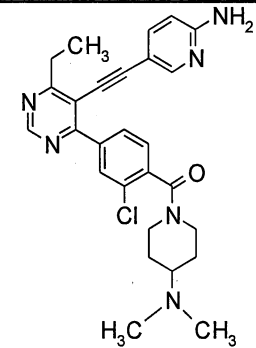
D-118		A-73	458,54	459	1,57	48
D-119		A-73	486,55	487	1,49	114
D-120		A-73	459,52	458	1,69	199
D-121		A-73	470,55	471	1,59	17
D-122		A-73	472,57	473	1,58	15

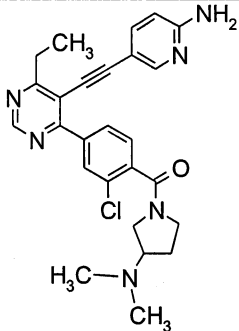
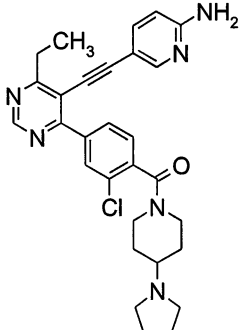
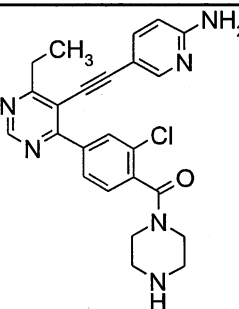
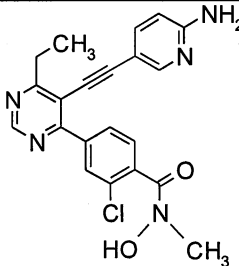
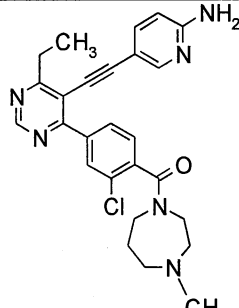
D-123		A-73	513,49	514	1,56	76
D-124		A-73	487,58	488	1,58	43
D-125		A-73	473,55	474	1,48	93
D-126		A-73	521,59	522	1,63	144
D-127		A-73	472,57	473	1,48	80

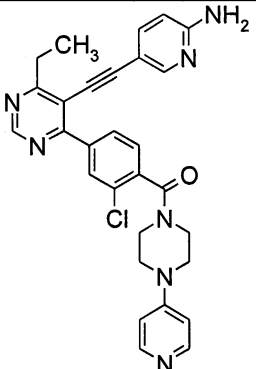
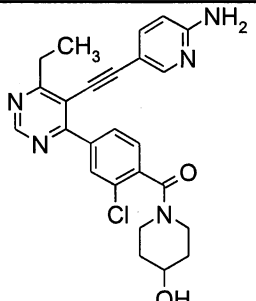
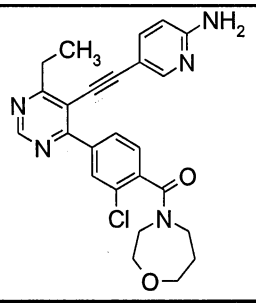
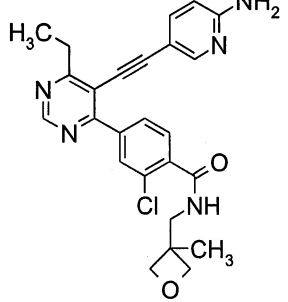
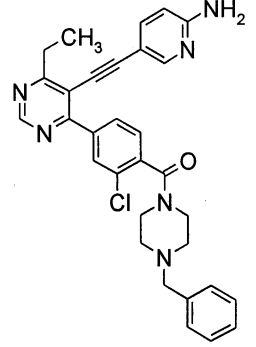
D-128		A-73	458,54	459	1,43	65
D-129		A-73	486,59	487	1,74	30
D-130		A-73	500,62	501	1,96	45
D-131		A-73	445,50	446	1,37	57
D-132		A-73	458,54	459	1,38	98

D-133		A-73	458,49	459	1,29	27
D-134		A-73	456,52	455	1,51	316
D-135		A-73	445,50	446	1,55	122
D-136		A-77	501,03	499/50 1	1,83	106
D-138		A-77	504,03	504	1,69	95

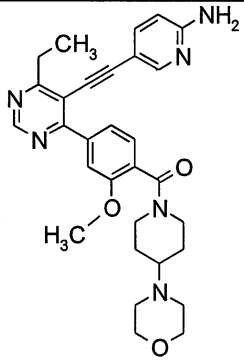
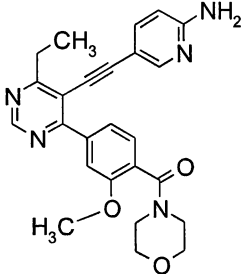
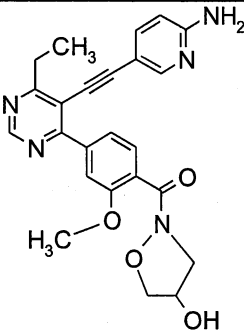
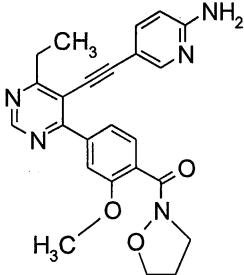
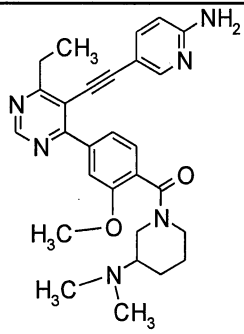
D-139		A-77	543,11	543/54 5	1,96	146
D-140		A-77	474,99	475/47 7	1,68	221
D-141		A-77	479,99	478	1,44	39
D-142		A-77	475,98	476/47 8	1,72	80
D-143		A-77	475,98	474/47 6	1,6	76

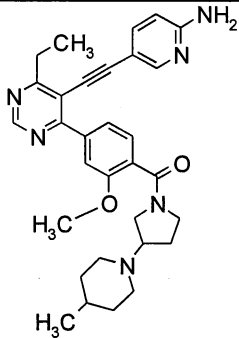
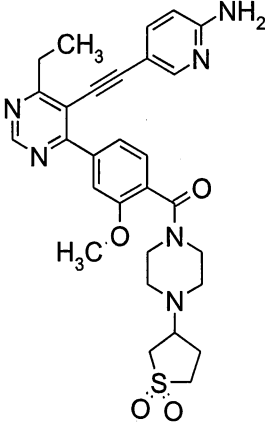
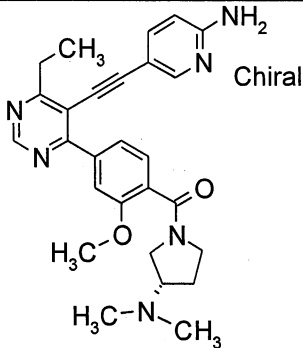
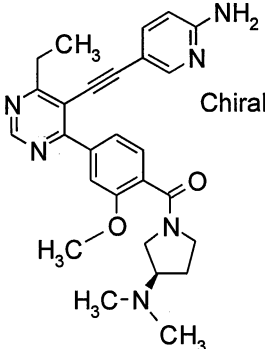
D-145		A-77	447,92	448/45 0	1,49	76
D-146		A-77	447,92	448	1,49	79
D-147		A-77	461,95	460/46 2	1,57	33
D-148		A-77	543,11	543	2,08	115
D-149		A-77	489,02	487/48 9	1,69	105

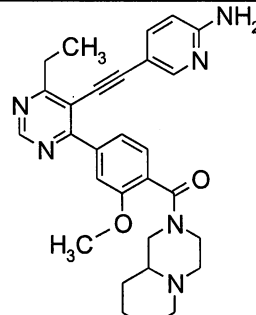
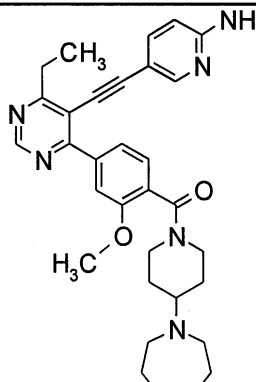
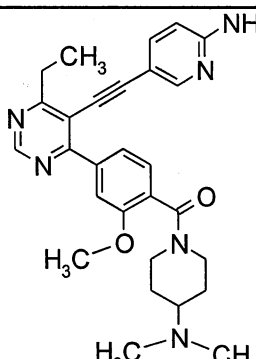
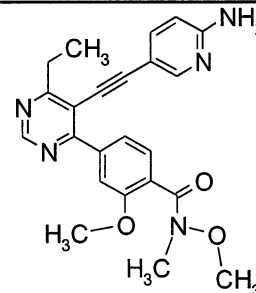
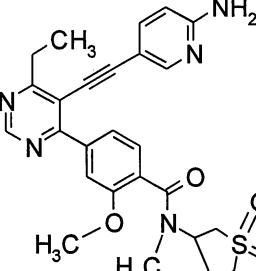
D-150		A-77	474,99	475/47 7	1,64	88
D-151		A-77	515,06	515/51 7	1,84	83
D-152		A-77	446,94	447	1,48	73
D-153		A-77	407,86	408	1,11	55
D-154		A-77	474,99	475/47 7	1,64	122

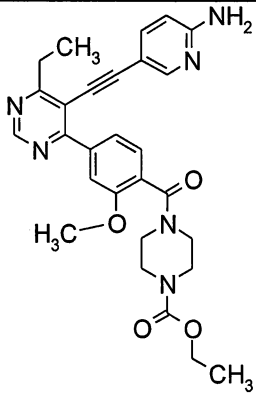
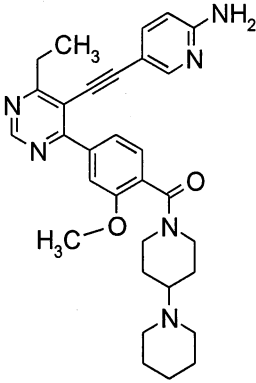
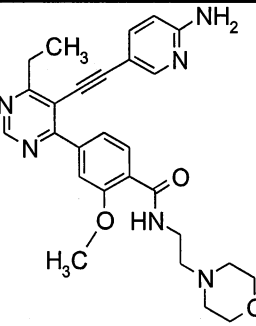
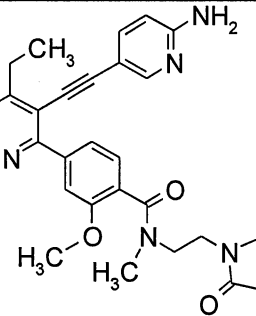
D-155		A-77	524,03	524	1,68	64
D-156		A-77	461,95	462/46 4	1,52	40
D-157		A-77	461,95	462/46 4	1,63	43
D-159		A-77	461,95	462	1,58	38
D-160		A-77	537,06	M+H=5 37/539	2,10	133

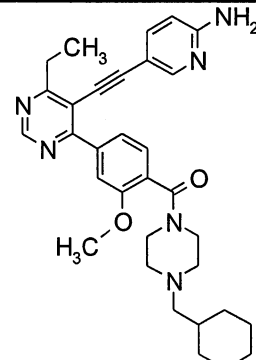
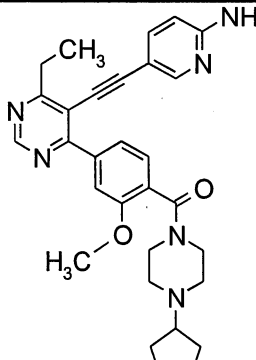
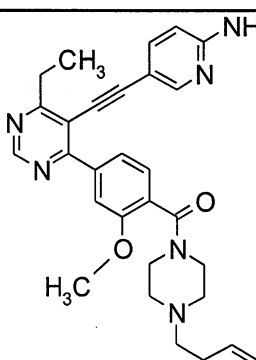
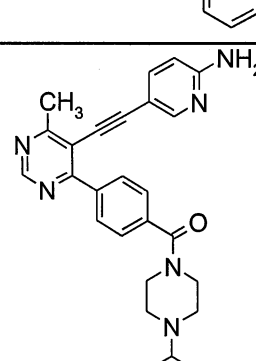
D-161		A-93	498,63	499	1,66	156
D-162		A-93	499,61	500	1,41	124
D-163		A-93	539,68	540	1,33	293
D-164		A-93	457,53	458	1,29	91

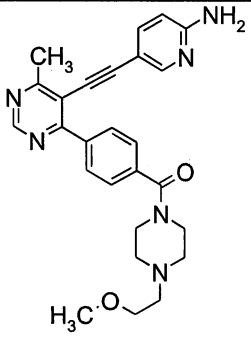
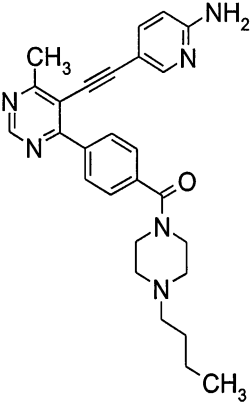
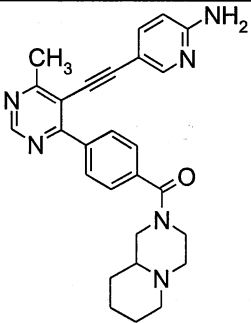
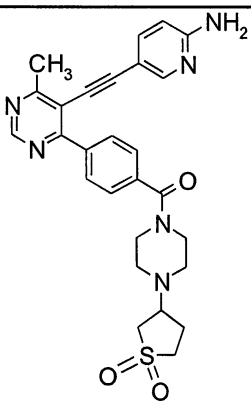
D-165		A-93	526,64	527	1,35	167
D-166		A-93	443,50	444	1,32	116
D-167		A-93	445,48	446	1,21	383
D-168		A-93	429,48	430	1,31	105
D-169		A-93	484,60	485	1,41	Nd

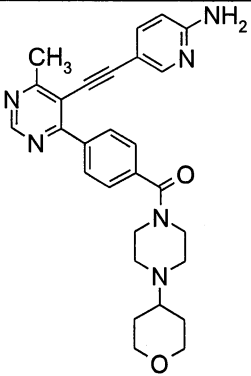
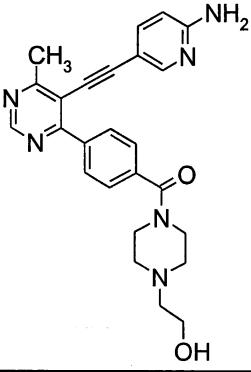
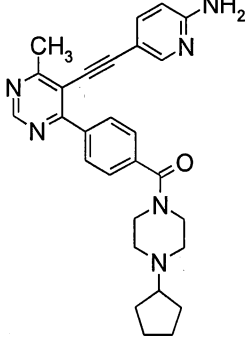
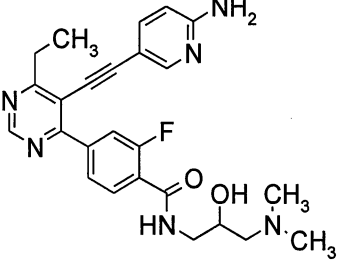
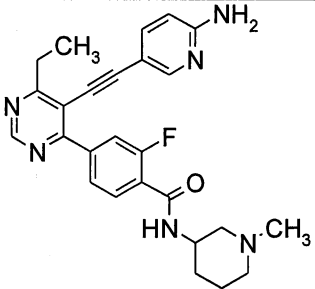
D-170		A-93	524,67	525	1,84	Nd
D-172		A-93	560,68	561	1,47	392
D-173		A-93	470,57	471	1,53	Nd
D-174		A-93	470,57	469	1,53	282

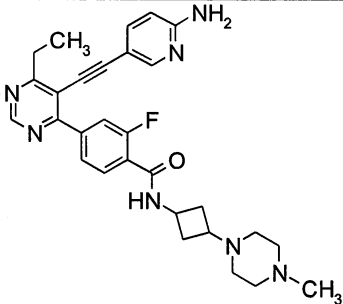
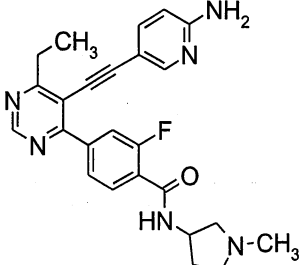
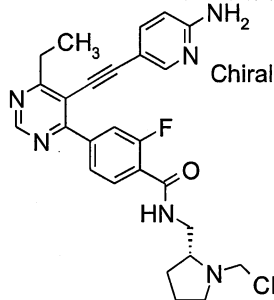
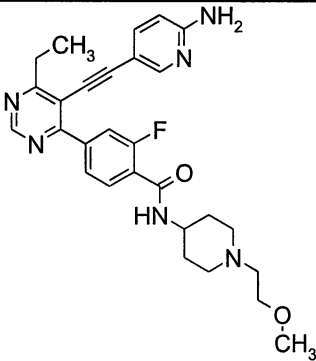
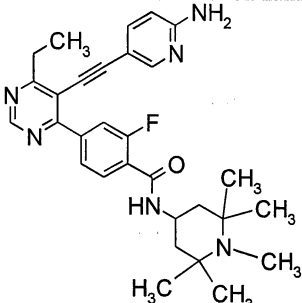
D-175		A-93	496,61	497	1,66	95
D-176		A-93	538,69	539	1,95	384
D-177		A-93	484,60	485	1,58	280
D-178		A-93	417,47	418	1,36	85
D-179		A-93	505,60	506	1,31	134

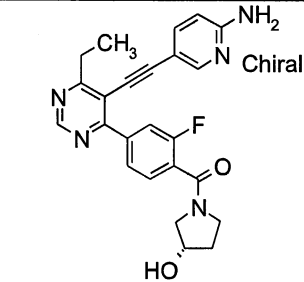
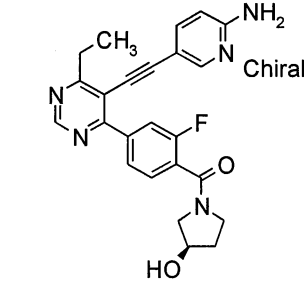
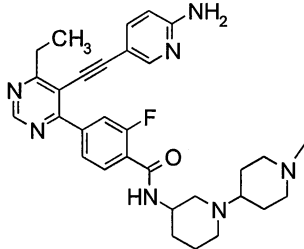
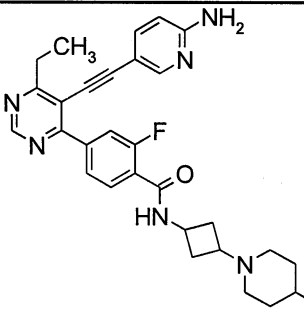
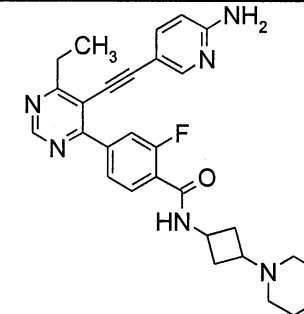
D-180		A-93	514,58	515	1,67	121
D-181		A-93	524,67	523	1,81	205
D-182		A-93	486,57	487	1,30	180
D-183		A-93	498,58	499	1,20	218

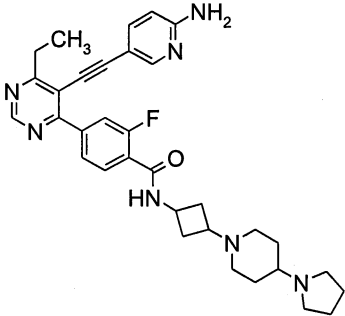
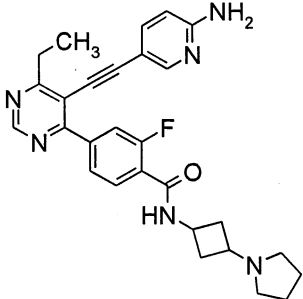
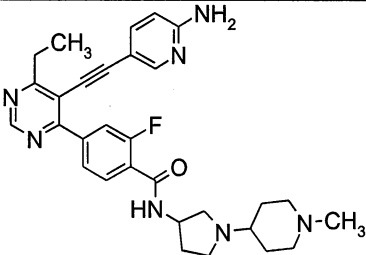
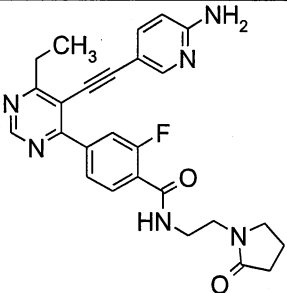
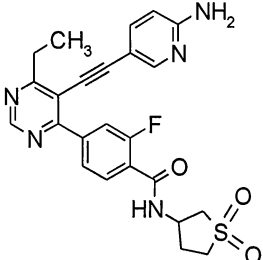
D-185		A-93	538,69	539 (762)	1,94 (2,03)	1140
D-186		A-93	510,64	511	1,62	190
D-187		A-93	532,64	533	1,71	296
D-188		A-79	474,57	475	1,74	62

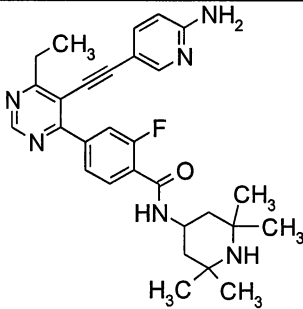
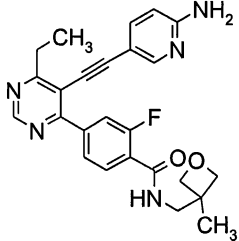
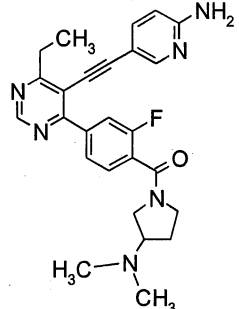
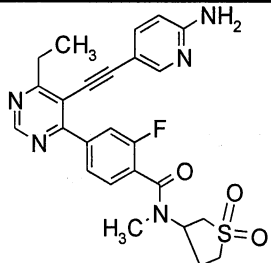
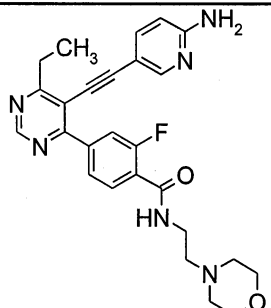
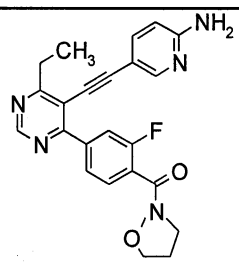
D-189		A-79	456,55	457	1,43	63
D-190		A-79	454,58	455	1,72	62
D-191		A-79	452,56	453	1,54	55
D-192		A-79	516,62	517	1,34	140

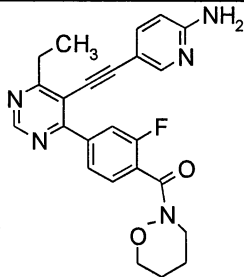
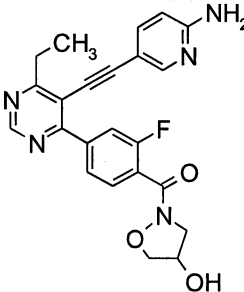
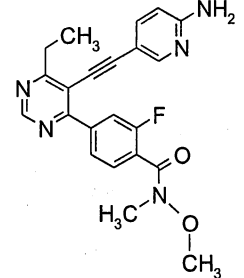
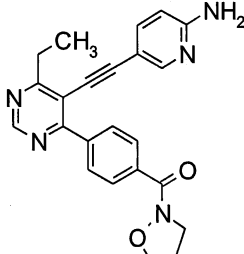
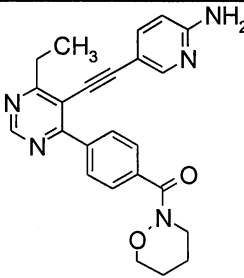
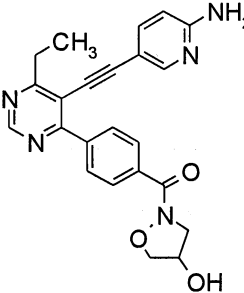
D-193		A-79	482,59	483	1,42	69
D-194		A-79	442,52	443	1,29	134
D-195		A-79	466,59	467	1,68	51
D-196		A-73	462,53	463	1,52	144
D-197		A-73	458,54	459; tR=1,68	1,68	122

D-198		A-73	513,62	514	1,52	55
D-199		A-73	444,51	445	1,57	127
D-200		A-73	472,57	473	1,81	451
D-201		A-73	502,59	503	1,60	90
D-202		A-73	514,65	515	1,90	200

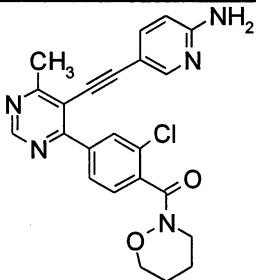
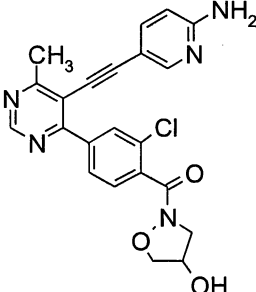
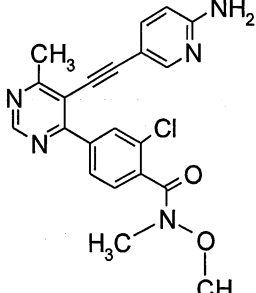
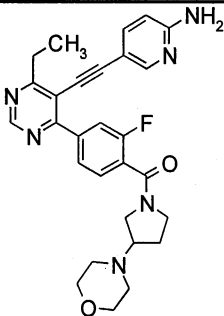
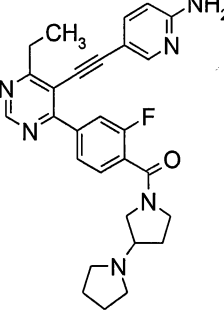
D-203		A-73	431,47	432	1,43	58
D-204		A-73	431,47	432	1,42	53
D-205		A-73	541,67	542	1,80	308
D-206		A-73	514,60	515	1,50	154
D-207		A-73	498,60	499	1,80	71

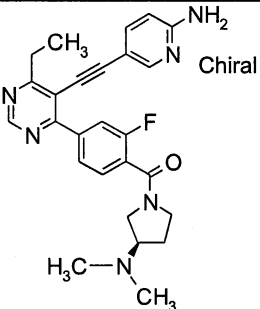
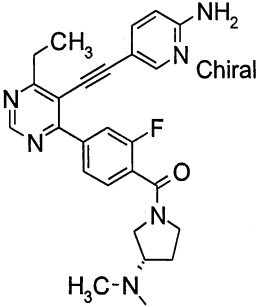
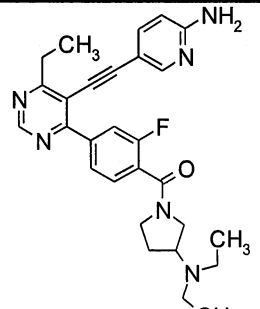
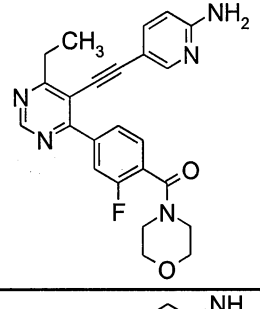
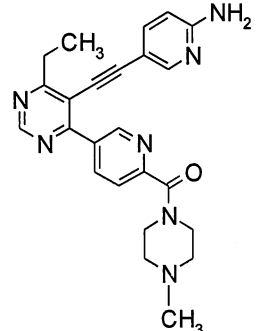
D-208		A-73	567,71	568	1,88	118
D-209		A-73	484,58	485	1,75	77
D-210		A-73	527,64	528	1,68	172
D-211		A-73	472,52	473	1,47	141
D-212		A-73	479,53	480	1,49	75

D-213		A-73	500,62	501	1,76	132
D-214		A-73	445,50	446	1,55	45
D-215		A-73	458,54	459	1,57	64
D-216		A-73	493,56	494	1,52	42
D-217		A-73	474,54	475	1,55	97
D-218		A-73	417,44	418	1,56	57

D-219		A-73	431,47	432	1,68	58
D-220		A-73	433,44	433	1,41	65
D-221		A-73	405,43	406	1,60	35
D-222		A-75	399,45	400	1,52	63
D-223		A-75	413,48	414	1,62	85
D-224		A-75	415,45	416	1,39	106

D-225		A-75	387,44	388	1,54	66
D-226		A-83	403,42	404	1,44	49
D-227		A-83	417,44	418 (363)	1,55 (1,63)	100
D-228		A-83	419,41	420	1,30	82
D-229		A-83	391,40	392	1,47	64
D-230		A-81	419,87	420/42 2	1,47	62

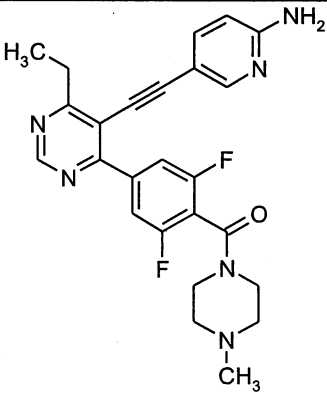
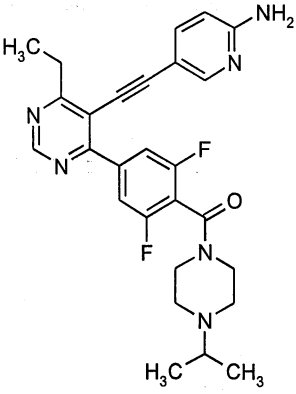
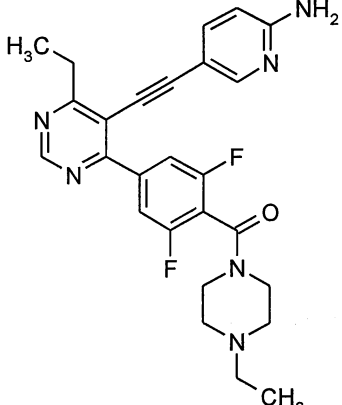
D-231		A-81	433,90	434/43 6	1,59	78
D-232		A-81	435,87	436/43 8	1,34	101
D-233		A-81	407,86	408/41 0	1,52	61
D-234		A-73	500,58	501	1,36	73
D-235		A-73	484,58	485	1,52	78

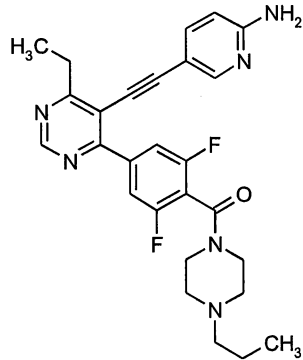
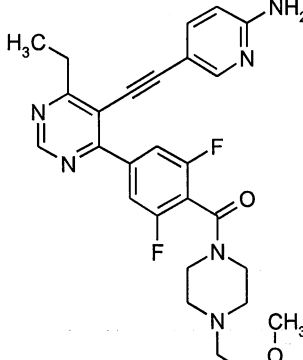
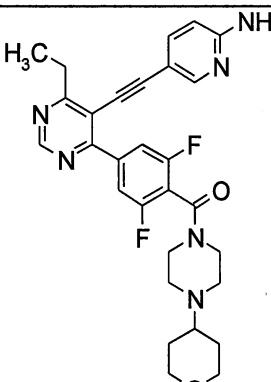
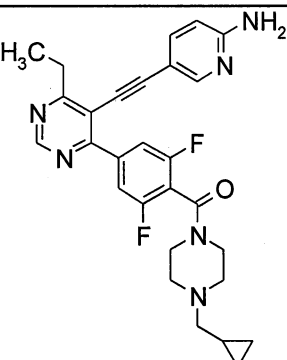
D-236		A-73	458,54	459	1,40	49
D-237		A-73	458,54	459	1,40	77
D-238		A-73	486,59	487	1,58	71
D-239		A-73	431,47	432	1,38	53
D-240		A-52	427,51	428	1,41	248

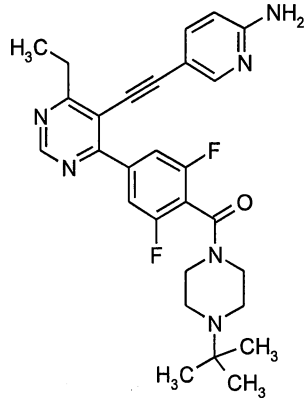
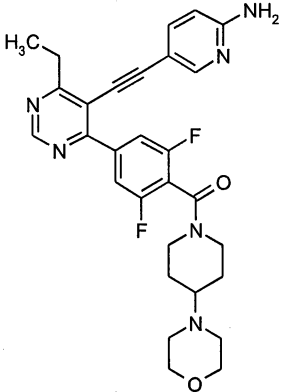
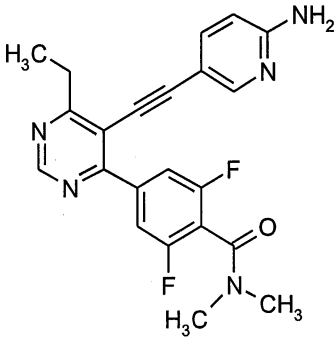
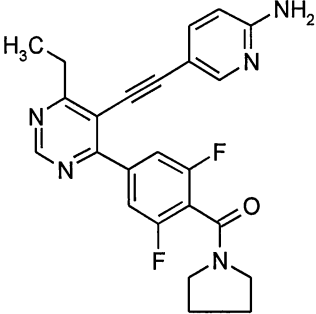
Các ví dụ E

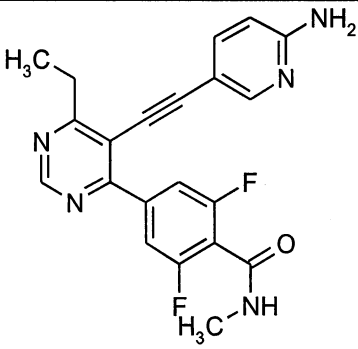
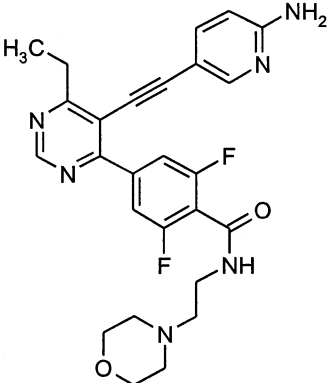
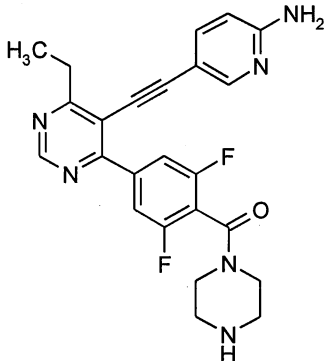
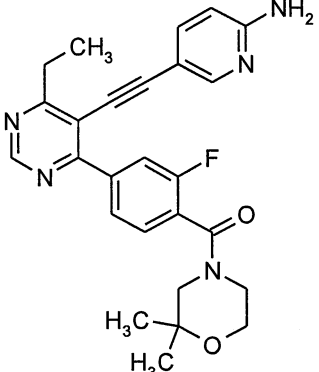
Các ví dụ từ E-1 đến E-349 có thể được tổng hợp theo quy trình chung GP9 (sự tạo thành Amit) được phác thảo ở trên. Các chất trung gian thích hợp để tổng hợp có thể được đưa ra từ bảng các ví dụ.

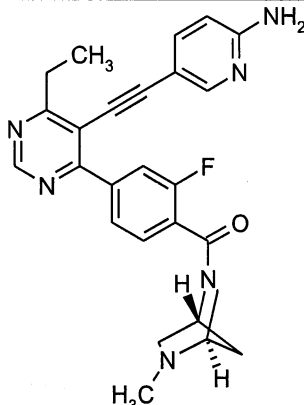
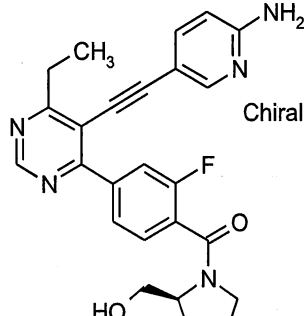
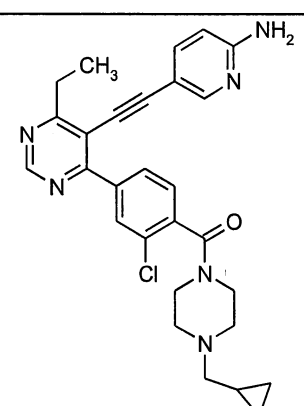
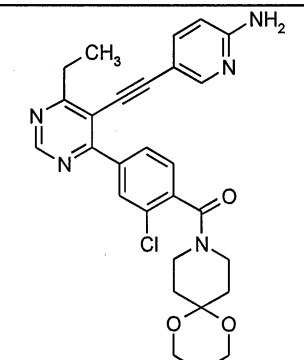
Bảng 4: Các ví dụ từ E-1 đến E-349

Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-1		A-100	462,5	463	1,63
E-2		A-100	490,56	491	1,82
E-3		A-100	476,53	477	1,72

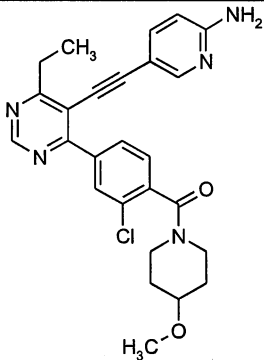
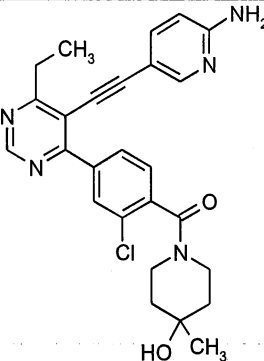
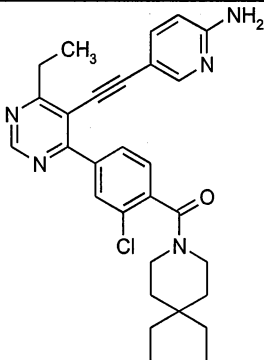
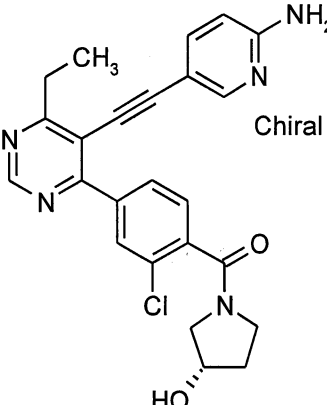
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-4		A-100	490,56	491	1,86
E-5		A-100	506,55	507	1,68
E-6		A-100	532,59	533	1,68
E-7		A-100	502,57	503	1,86

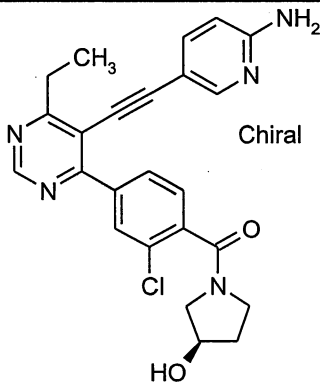
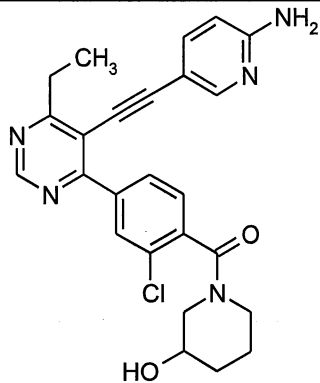
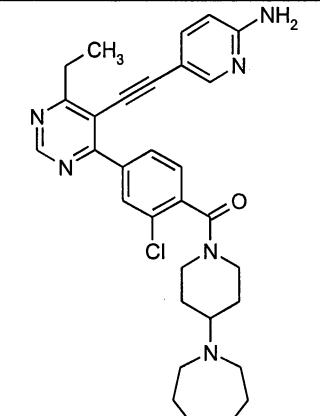
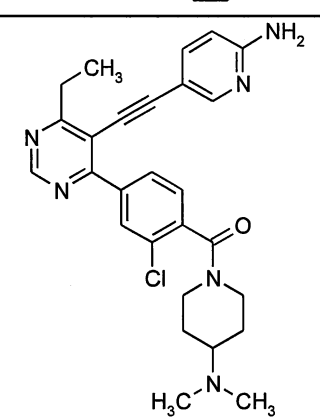
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-8		A-100	504,58	505	1,94
E-9		A-100	532,59	533	1,65
E-10		A-100	407,42	408	1,63
E-11		A-100	433,46	434	1,73

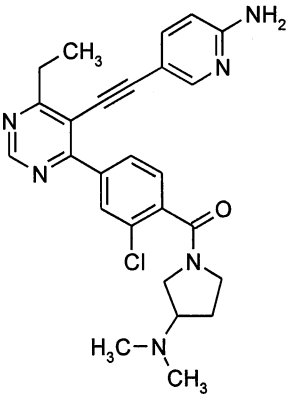
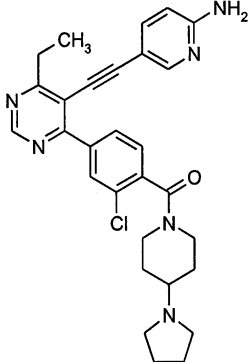
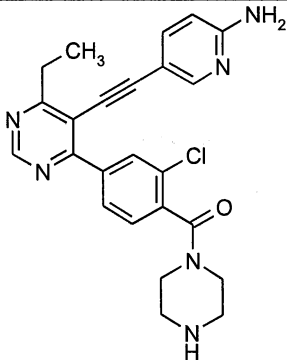
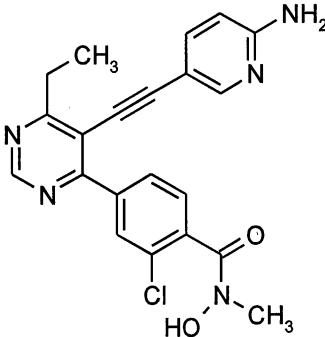
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-12		A-100	393,4	394	1,5
E-13		A-100	492,53	493	1,55
E-14		A-100	448,47	449	1,50
E-15		A-73	459,52	458	1,69

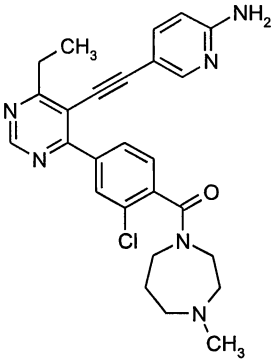
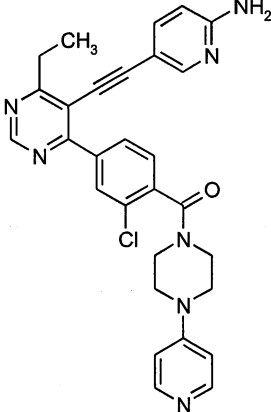
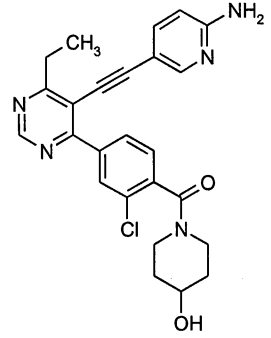
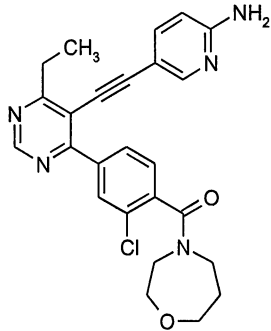
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-16		A-73	456,52	455	1,51
E-17		A-73	445,5	446	1,55
E-18		A-77	501,03	499/501	1,83
E-19		A-77	518,01	518/520	1,74

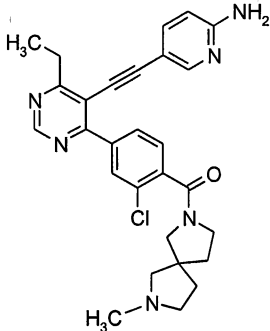
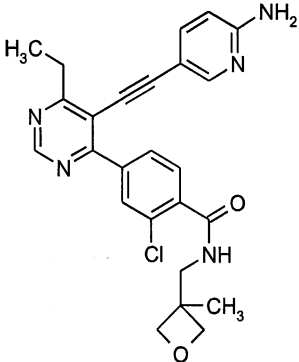
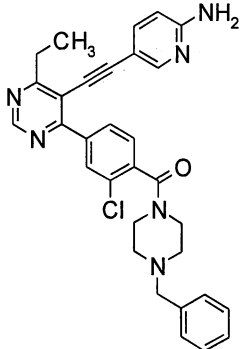
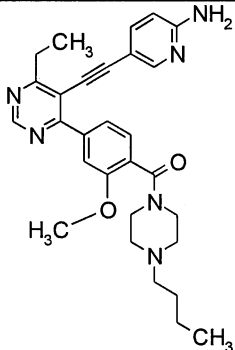
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-20		A-77	504,03	504	1,69
E-21		A-77	543,11	543/545	1,96
E-22		A-77	474,99	475/477	1,68
E-23		A-77	479,99	478	1,44

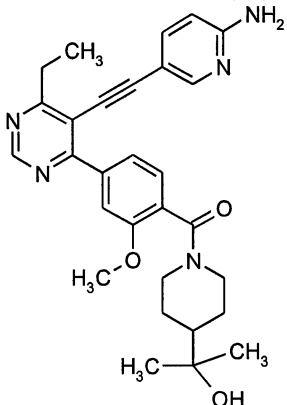
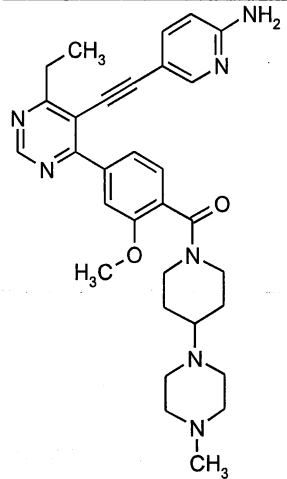
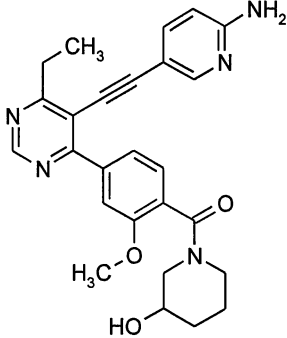
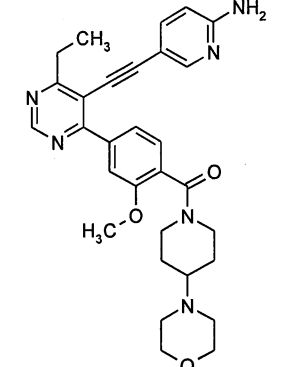
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-24		A-77	475,98	476/478	1,72
E-25		A-77	475,98	474/476	1,6
E-26		A-77	529,08	529/531	1,81
E-27	 Chiral	A-77	447,92	448/450	1,49

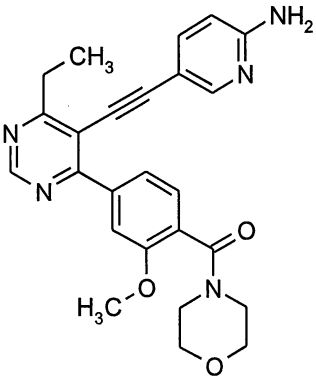
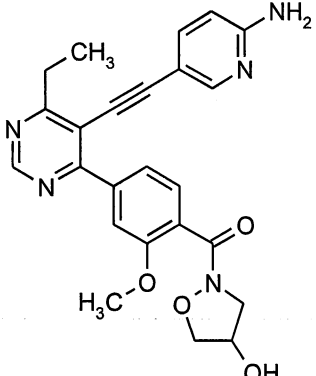
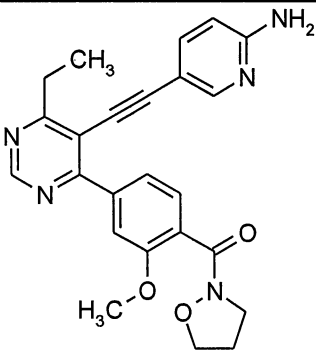
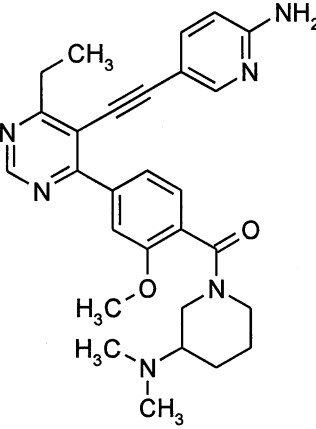
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-28	 Chiral	A-77	447,92	448	1,49
E-29		A-77	461,95	460/462	1,57
E-30		A-77	543,11	543	2,08
E-31		A-77	489,02	487/489	1,69

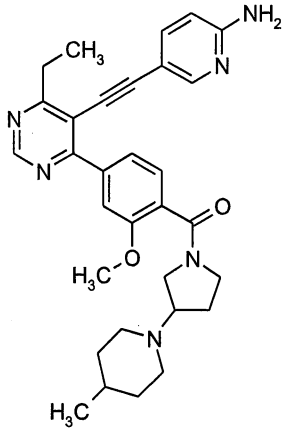
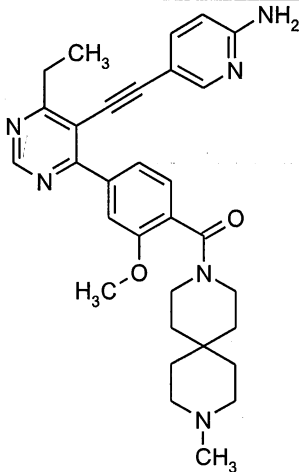
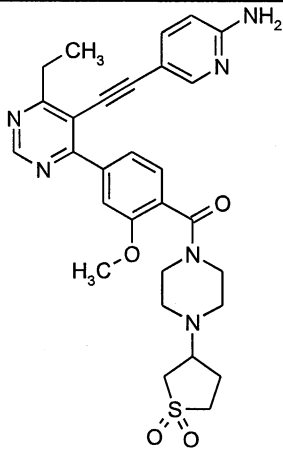
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-32		A-77	474,99	475/477	1,64
E-33		A-77	515,06	515/517	1,84
E-34		A-77	446,94	447	1,48
E-35		A-77	407,86	408	1,11

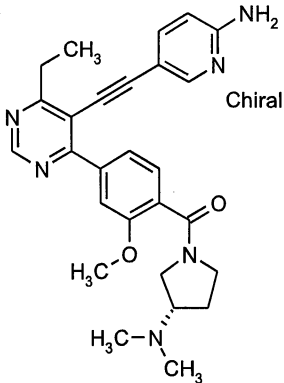
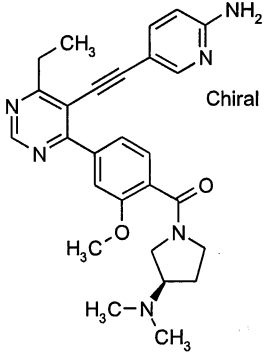
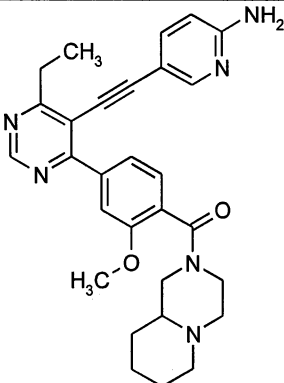
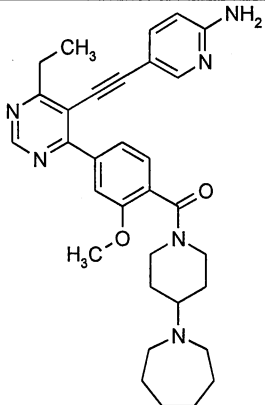
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-36		A-77	474,99	475/477	1,64
E-37		A-77	524,03	524	1,68
E-38		A-77	461,95	462/464	1,52
E-39		A-77	461,95	462/464	1,63

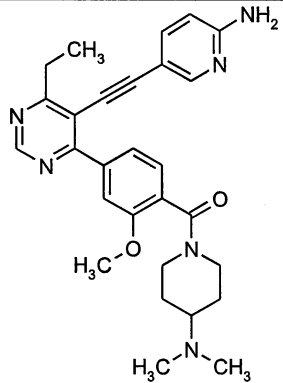
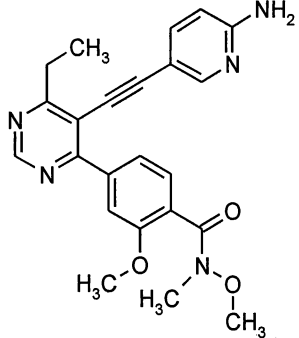
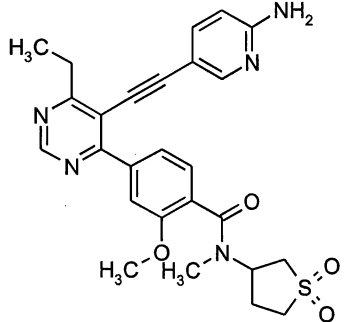
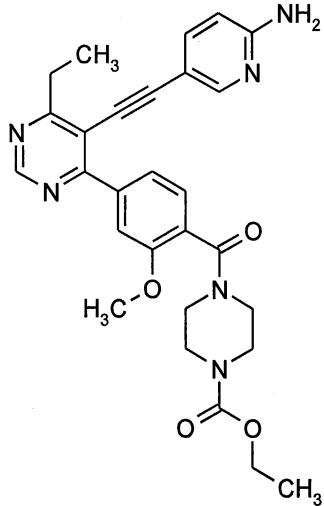
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-40		A-77	501,03	501	1,72
E-41		A-77	461,95	462	1,58
E-42		A-77	537,06	537/539	2,1
E-43		A-93	498,63	499	1,66

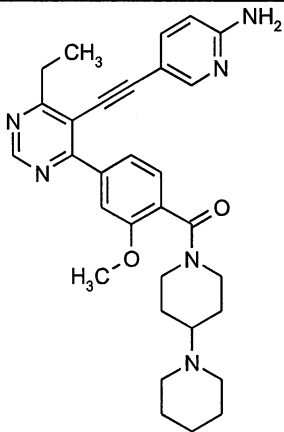
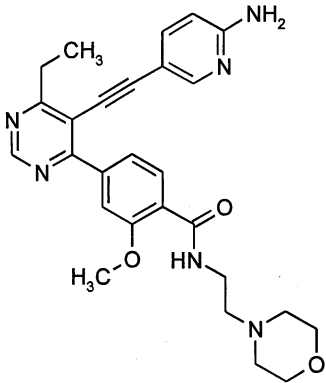
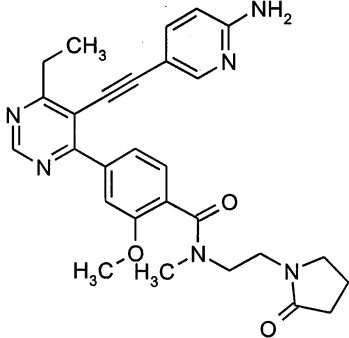
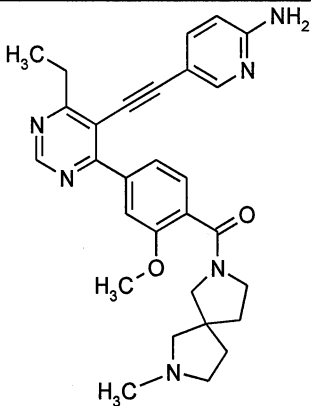
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-44		A-93	499,61	500	1,41
E-45		A-93	539,68	540	1,33
E-46		A-93	457,53	458	1,29
E-47		A-93	526,64	527	1,35

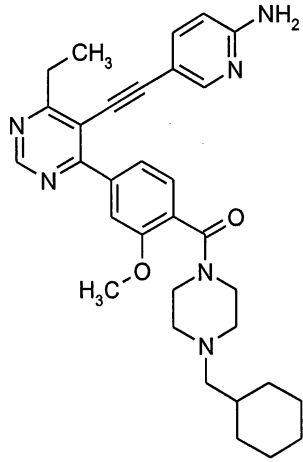
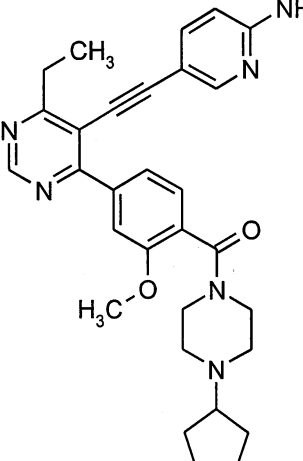
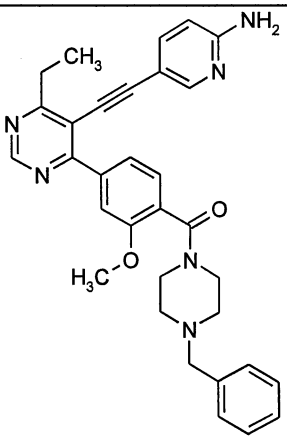
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-48		A-93	443,5	444	1,32
E-49		A-93	445,48	446	1,21
E-50		A-93	429,48	430	1,31
E-51		A-93	484,6	485	1,41

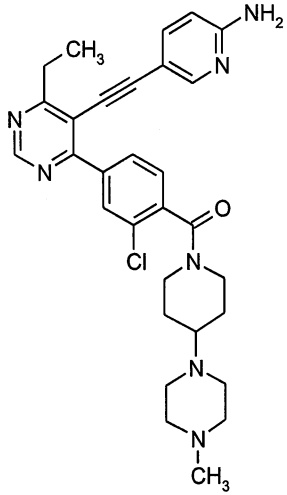
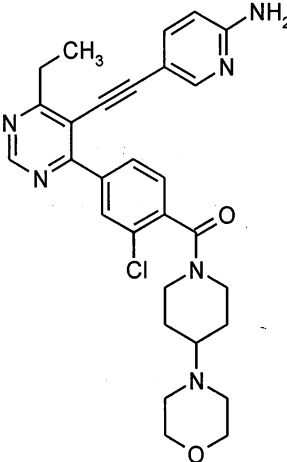
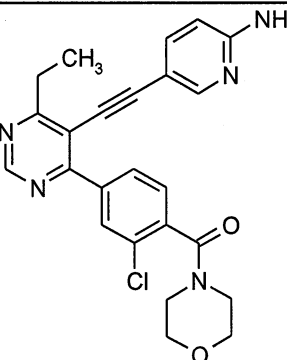
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-52		A-93	524,67	525	1,84
E-53		A-93	524,67	525	1,56
E-54		A-93	560,68	561	1,47

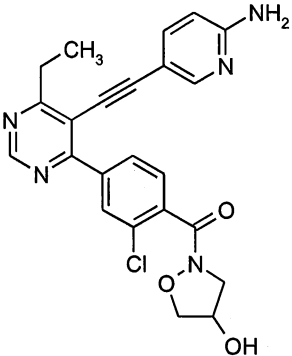
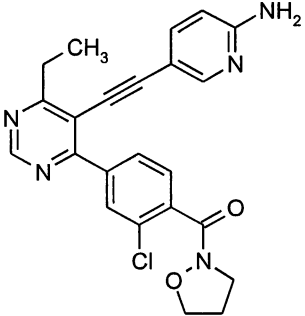
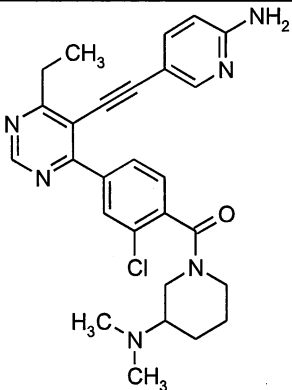
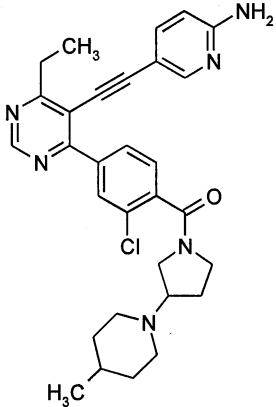
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-55		A-93	470,57	471	1,53
E-56		A-93	470,57	469	1,53
E-57		A-93	496,61	497	1,66
E-58		A-93	538,69	539	1,95

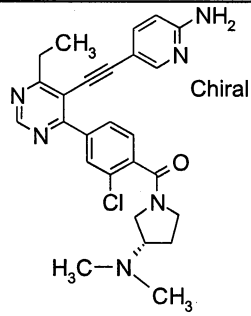
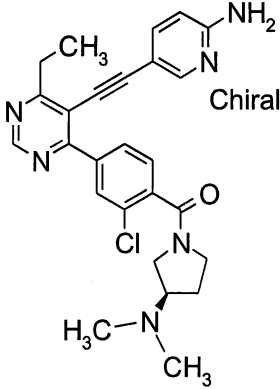
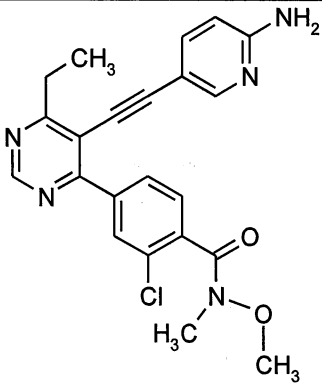
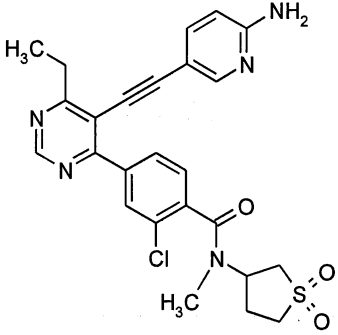
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-59		A-93	484,6	485	1,58
E-60		A-93	417,47	418	1,36
E-61		A-93	505,6	506	1,31
E-62		A-93	514,58	515	1,67

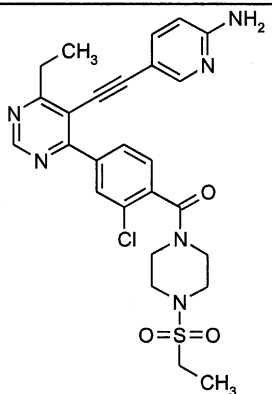
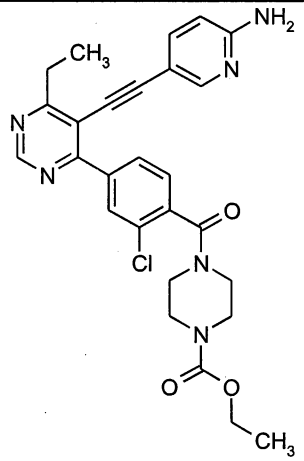
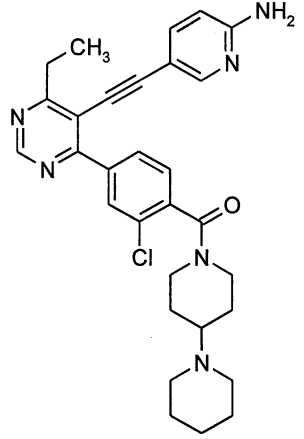
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-63		A-93	524,67	523	1,81
E-64		A-93	486,57	487	1,3
E-65		A-93	498,58	499	1,2
E-66		A-93	496,61	497	1,45

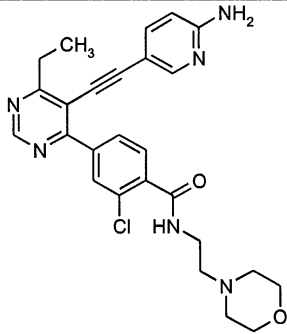
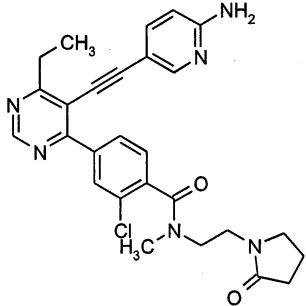
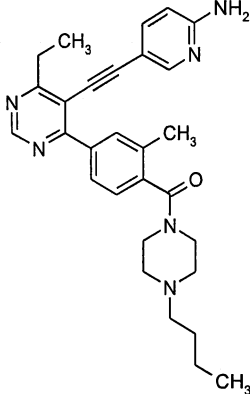
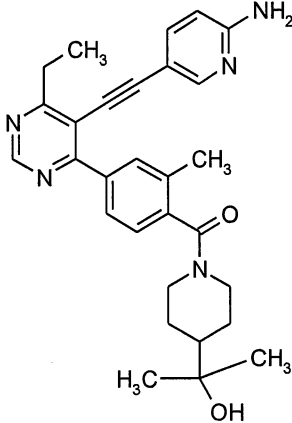
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-67		A-93	538,69	539	1,94
E-68		A-93	510,64	511	1,62
E-69		A-93	532,64	533	1,71

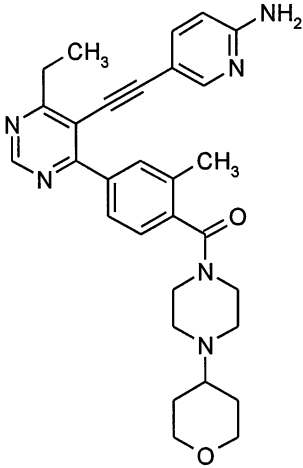
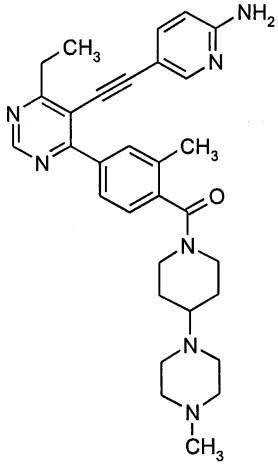
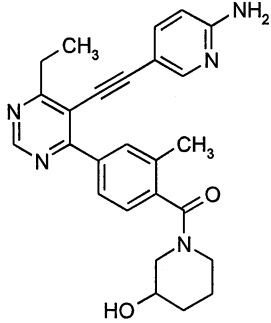
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-70		A-77	544,1	542/544	1,59
E-71		A-77	531,06	531	1,62
E-72		A-77	447,92	446/448	1,59

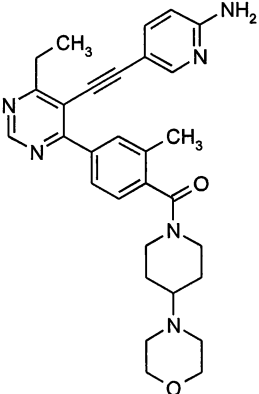
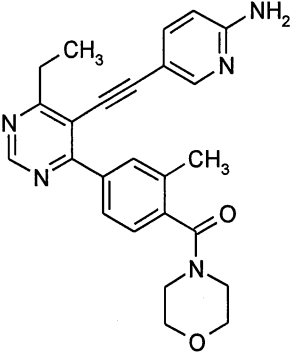
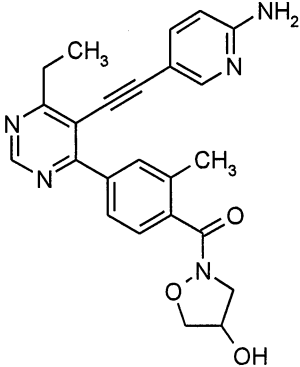
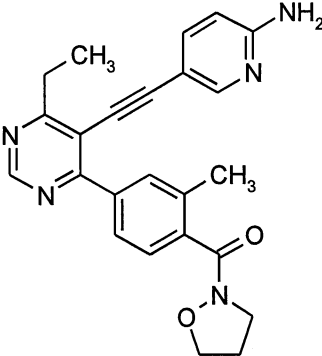
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-73		A-77	449,9	448/450	1,46
E-74		A-77	433,9	432/434	1,59
E-75		A-77	489,02	487/489	1,68
E-76		A-77	529,08	527/529	1,95

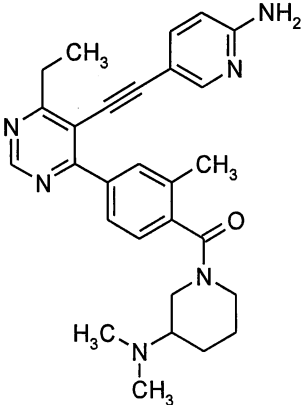
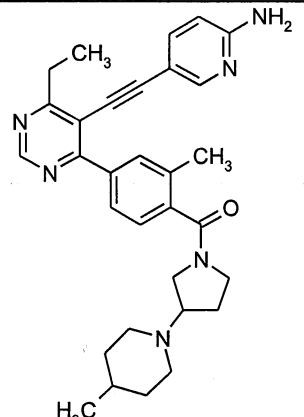
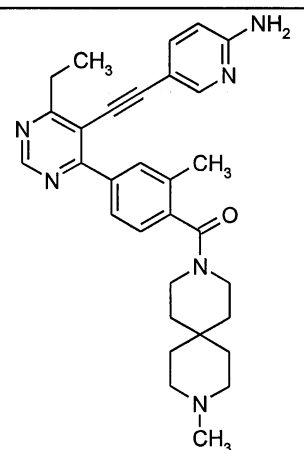
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-77		A-77	474,99	473/475	1,62
E-78		A-77	474,99	473/475	1,61
E-79		A-77	421,89	422	1,64
E-80		A-77	510,02	510/512	1,57

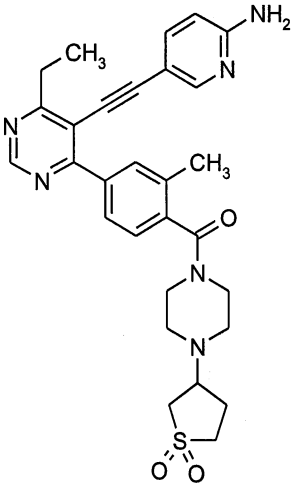
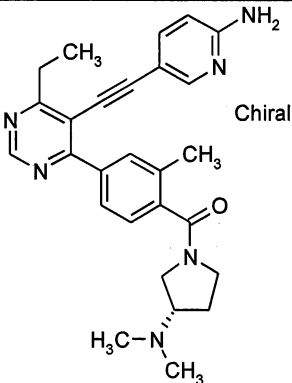
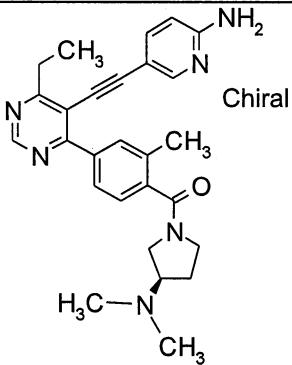
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-81		A-77	539,06	539	1,66
E-82		A-77	519	517/519	1,76
E-83		A-77	529,08	529	1,91

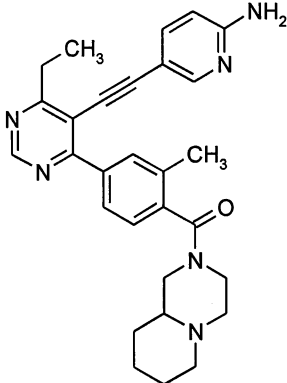
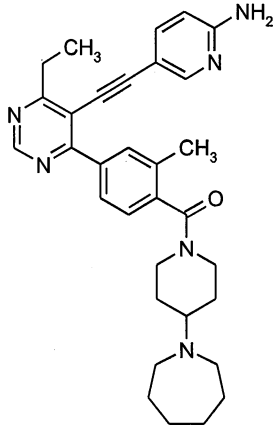
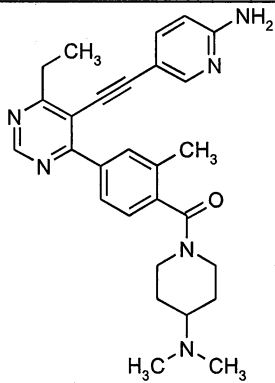
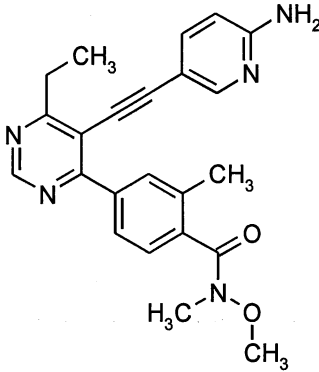
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-84		A-77	490,99	491	1,54
E-85		A-77	503	503	1,54
E-86		A-106	482,63	483	1,87
E-87		A-106	483,61	484	1,62

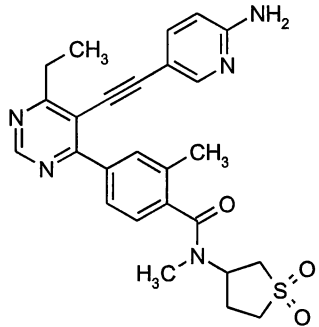
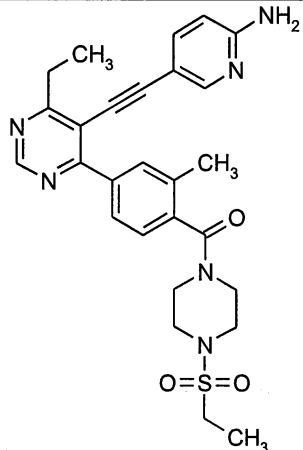
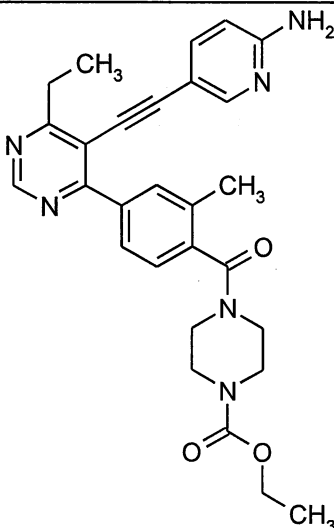
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-88		A-106	510,64	511	1,57
E-89		A-106	523,68	522	1,54
E-90		A-106	441,53	440	1,5

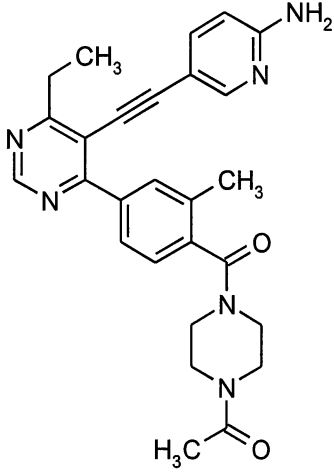
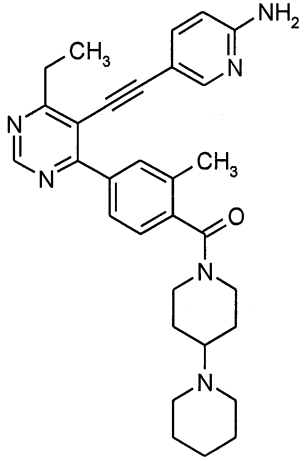
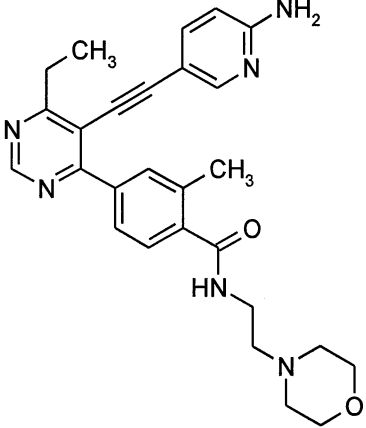
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-91		A-106	510,64	511	1,56
E-92		A-106	427,51	428	1,52
E-93		A-106	429,48	430	1,41
E-94		A-106	413,48	414	1,53

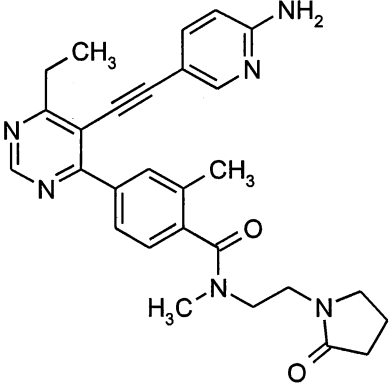
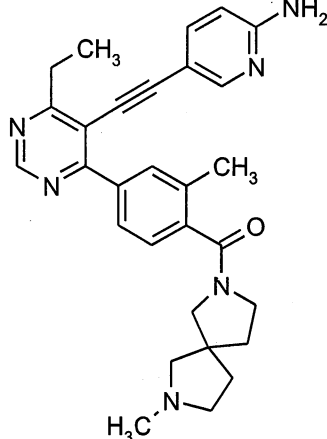
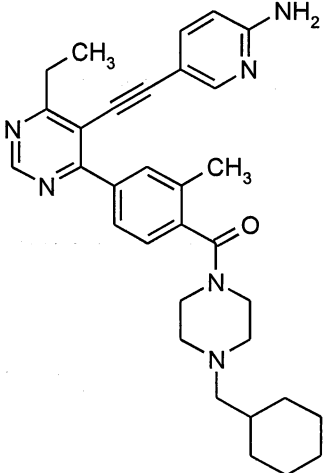
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-95		A-106	468,6	467	1,62
E-96		A-106	508,67	507	1,88
E-97		A-106	508,67	509	1,74

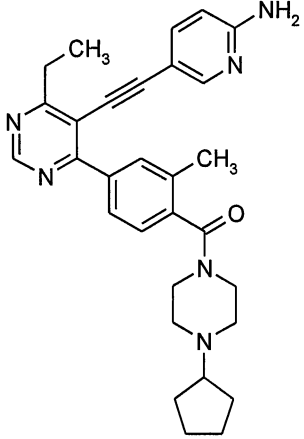
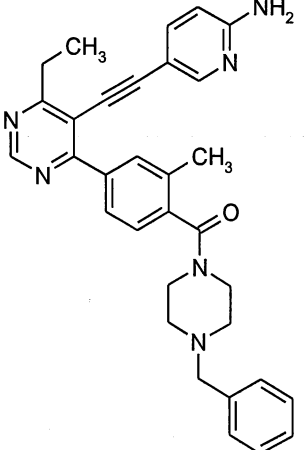
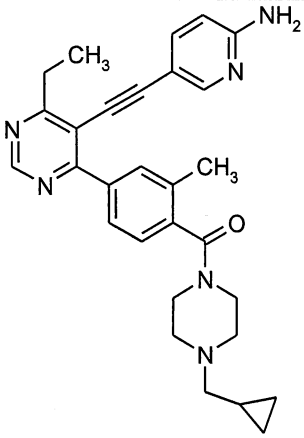
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-98		A-106	544,68	545	1,49
E-99		A-106	454,58	453	1,56
E-100		A-106	454,58	453	1,55

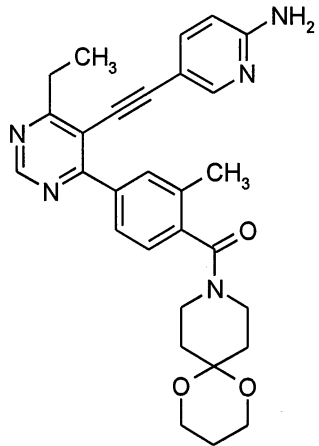
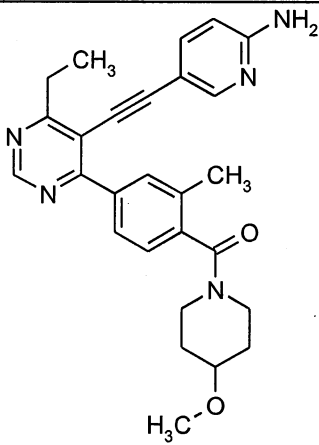
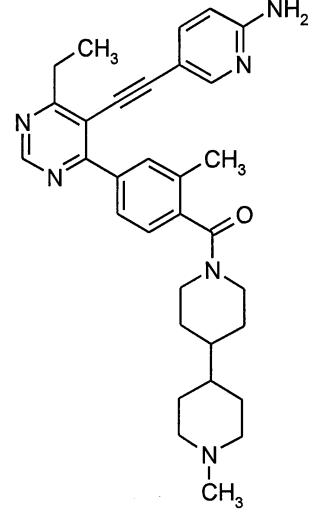
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-101		A-106	480,61	479	1,7
E-102		A-106	522,69	523	1,99
E-103		A-106	468,6	467	1,61
E-104		A-106	401,47	402	1,57

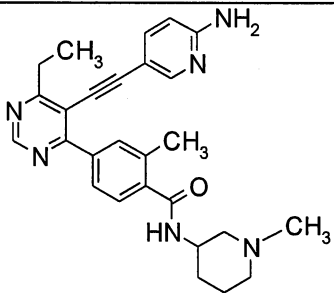
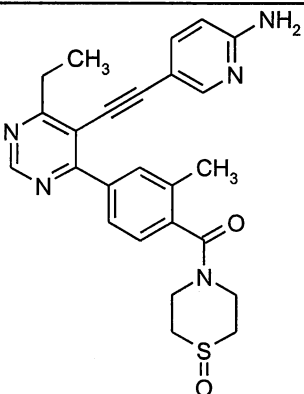
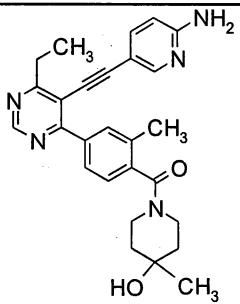
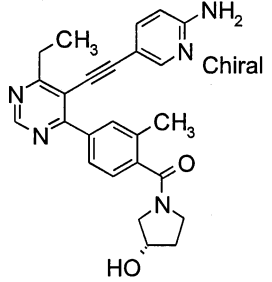
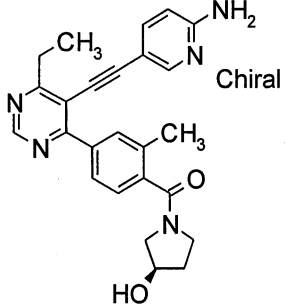
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-105		A-106	489,6	490	1,51
E-106		A-106	518,64	517	1,61
E-107		A-106	498,58	499	1,69

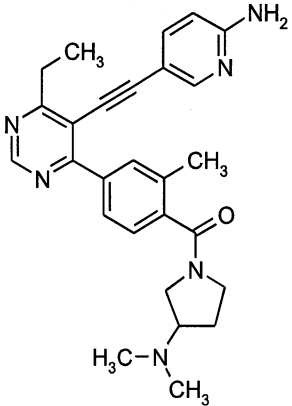
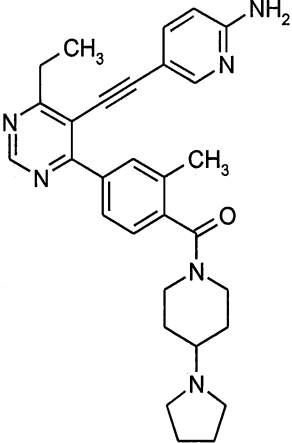
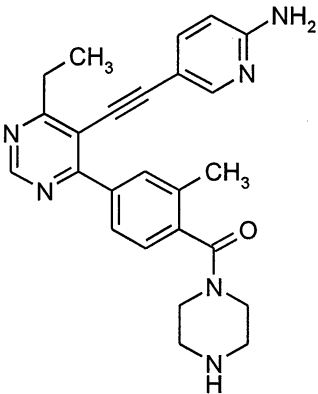
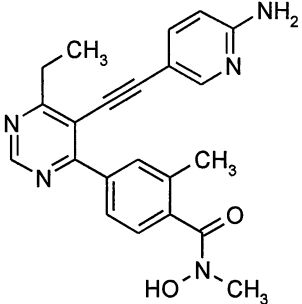
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-108		A-106	468,56	469	1,46
E-109		A-106	508,67	509	1,84
E-110		A-106	470,57	469	1,5

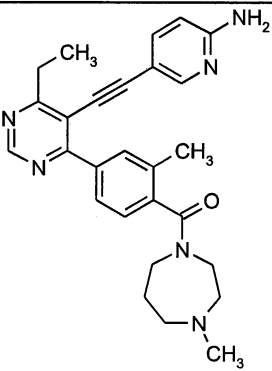
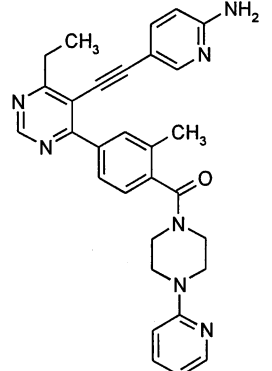
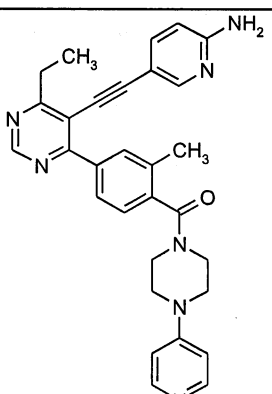
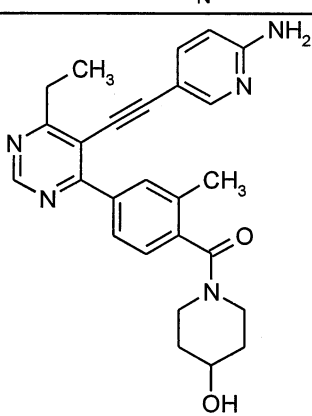
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-111		A-106	482,58	481	1,48
E-112		A-106	480,61	481	1,64
E-113		A-106	522,69	523	2,19

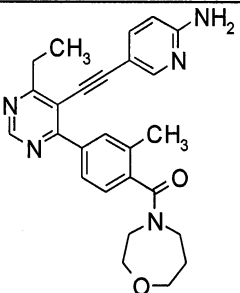
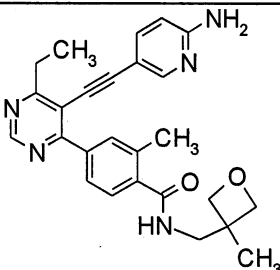
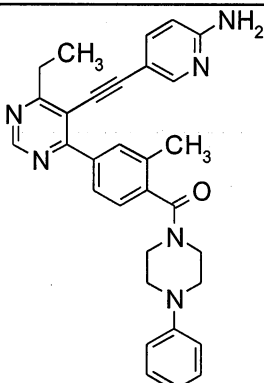
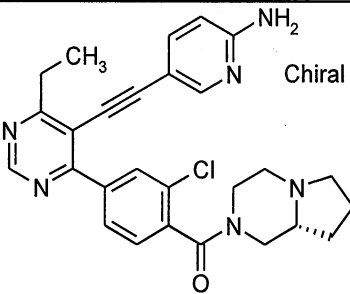
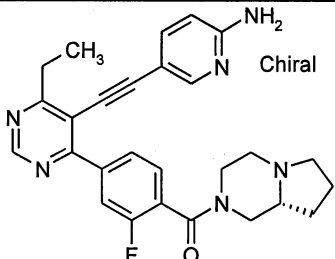
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-114		A-106	494,64	493	1,84
E-115		A-106	516,65	517	1,92
E-116		A-106	480,61	481	1,82

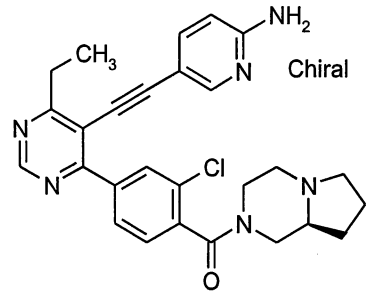
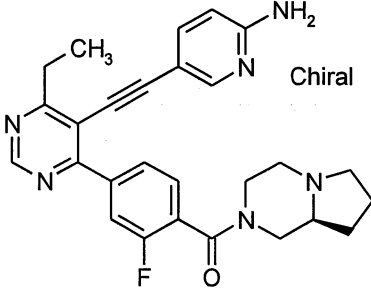
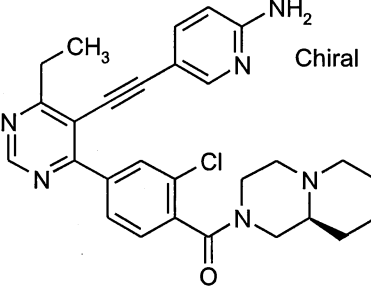
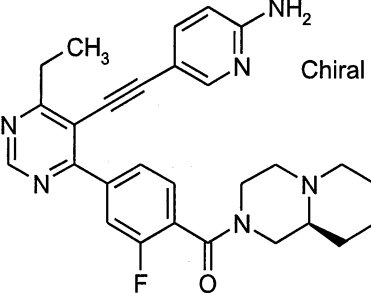
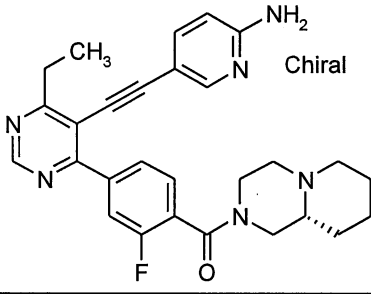
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-117		A-106	497,6	498	1,71
E-118		A-106	455,56	454	1,68
E-119		A-106	522,69	523	2,03

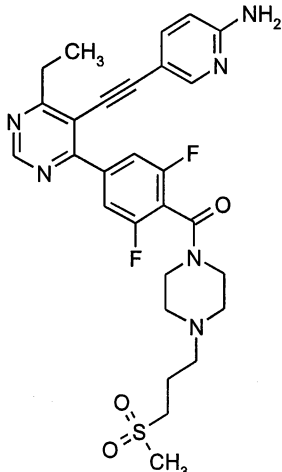
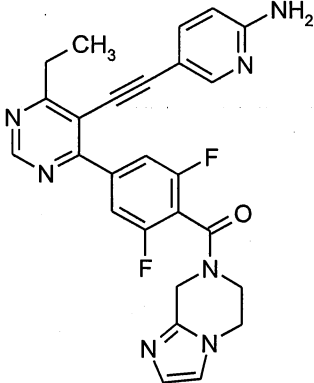
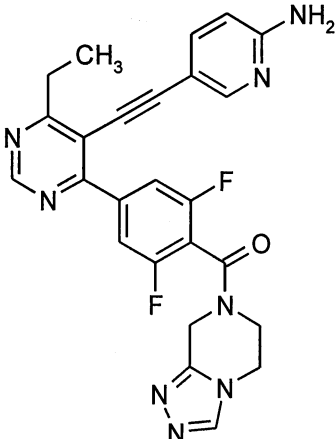
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-120		A-106	454,58	455	1,65
E-121		A-106	459,57	460	1,41
E-122		A-106	455,56	456	1,56
E-123		A-106	427,51	428	1,45
E-124		A-106	427,51	428	1,45

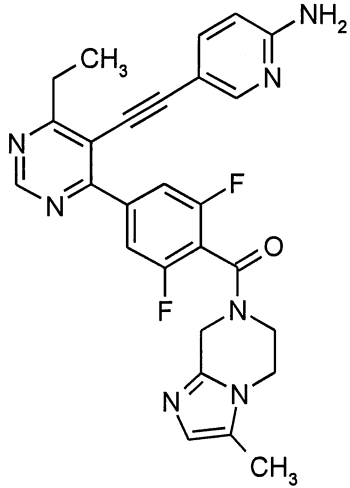
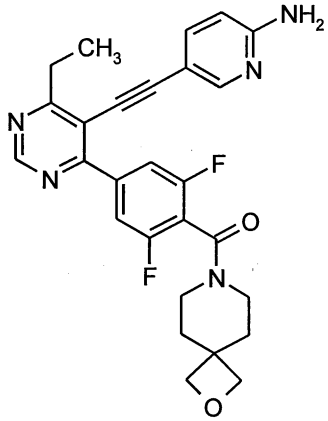
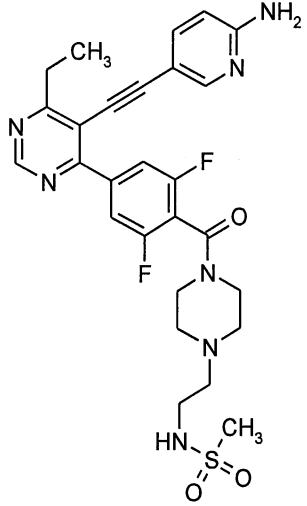
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-125		A-106	454,58	455	1,60
E-126		A-106	494,64	495	1,83
E-127		A-106	426,52	427	1,46
E-128		A-106	387,44	388	1,25

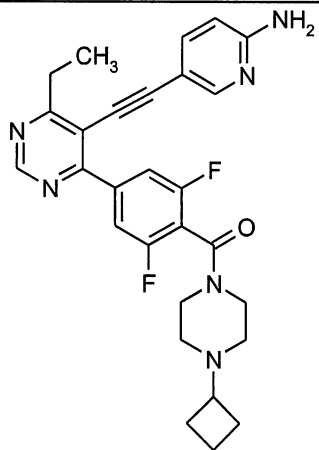
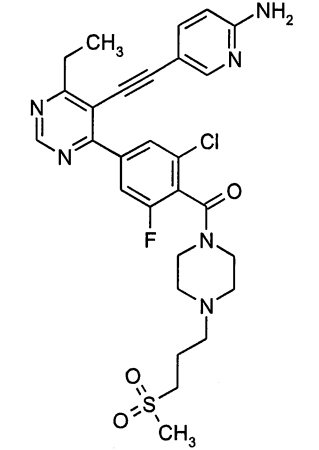
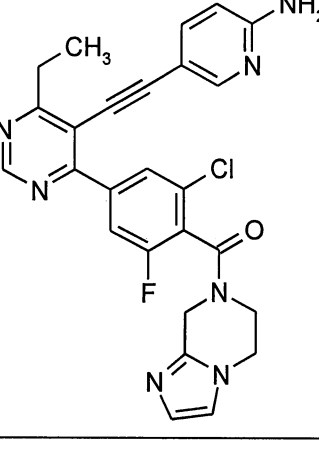
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-129		A-106	454,58	455	1,61
E-130		A-106	503,61	504	1,81
E-131		A-106	503,61	504	1,64
E-132		A-106	441,53	442	1,47

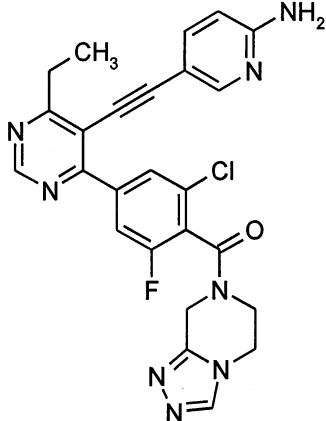
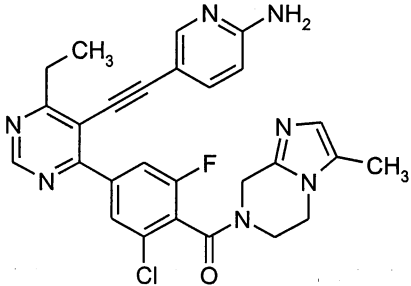
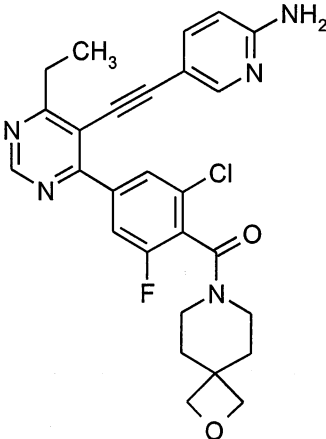
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-133		A-106	441,53	442	1,58
E-134		A-106	441,53	442	1,54
E-135		A-106	502,62	503	1,95
E-139		A-77	487	487/489	1,71
E-140		A-73	470,55	471	1,67

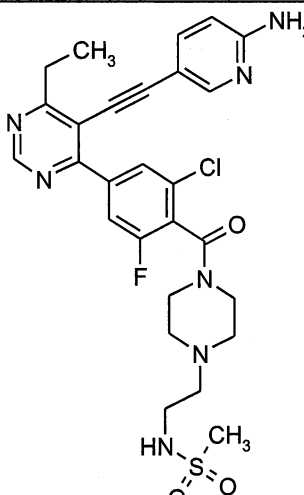
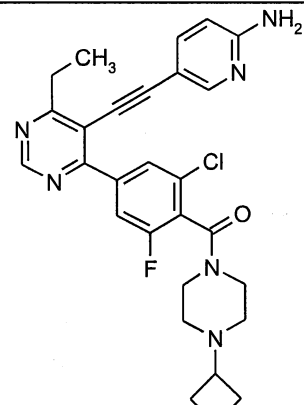
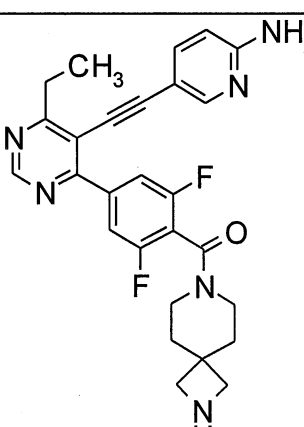
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-141		A-77	487	487/488	1,71
E-142		A-73	470,55	471	1,67
E-143		A-77	501,03	501/503	1,74
E-144		A-73	484,58	485	1,7
E-145		A-73	484,58	485	1,56

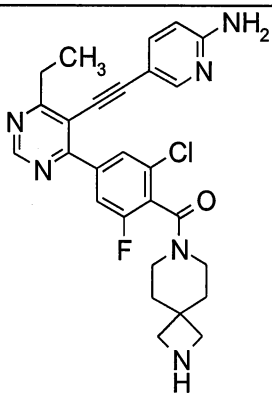
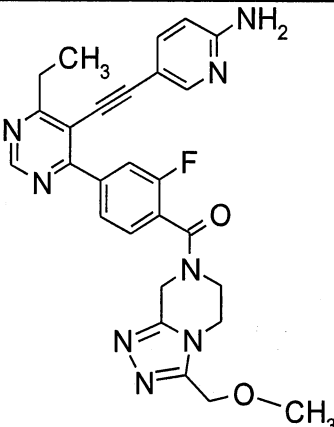
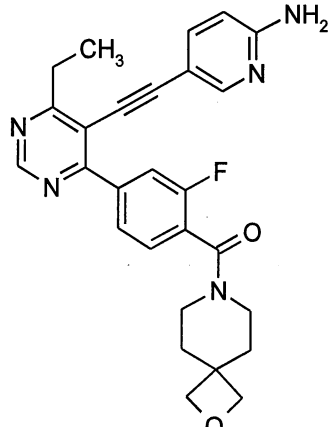
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-146		A-100	568,65	569	1,28
E-147		A-100	485,5	486	1,25
E-148		A-100	486,48	487	1,17

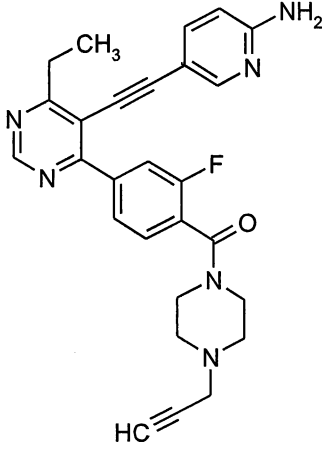
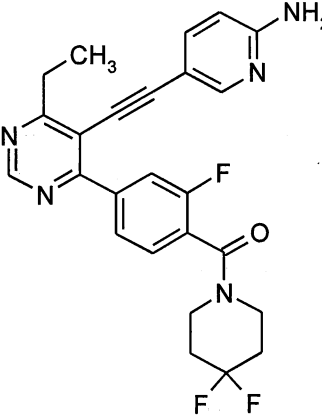
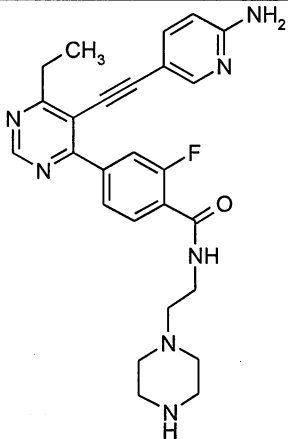
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-149		A-100	499,52	500	1,30
E-150		A-100	489,52	490	1,33
E-152		A-100	569,63	570	1,28

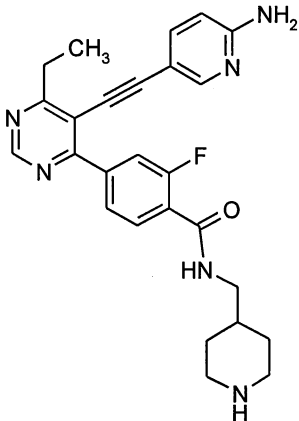
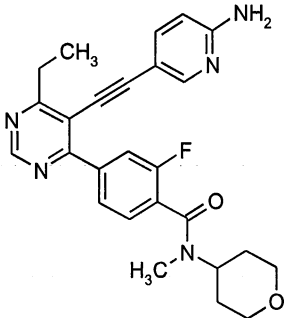
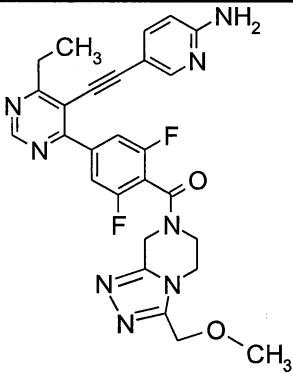
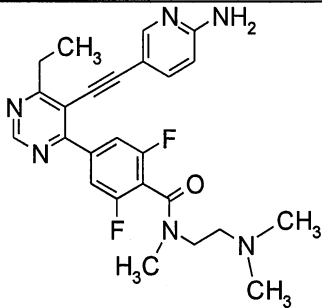
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-153		A-100	502,57	503	1,50
E-154		A-101	585,1	585/587	1,31
E-155		A-101	501,95	502/504	1,29

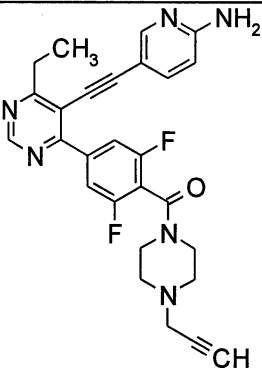
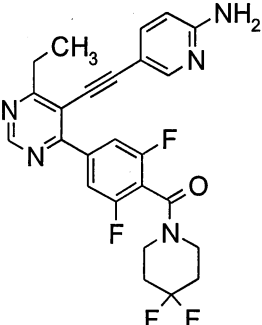
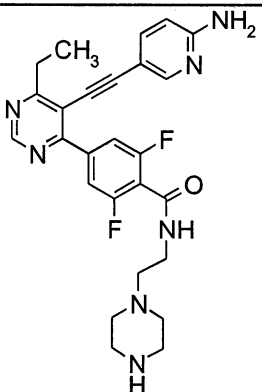
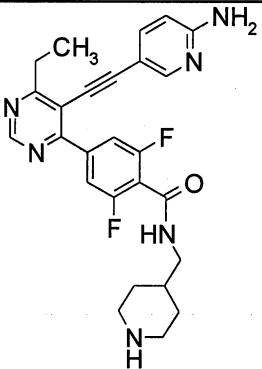
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-156		A-101	502,94	503/505	1,2
E-157		A-101	515,98	516	1,34
E-158		A-101	505,98	506	1,37

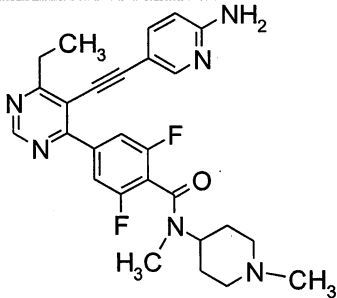
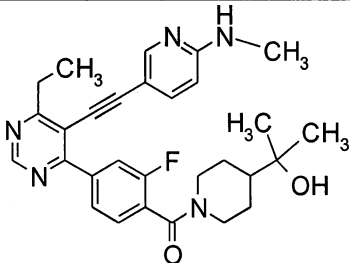
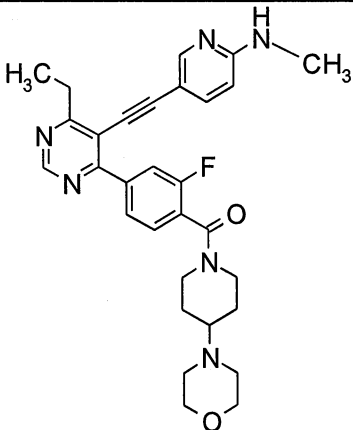
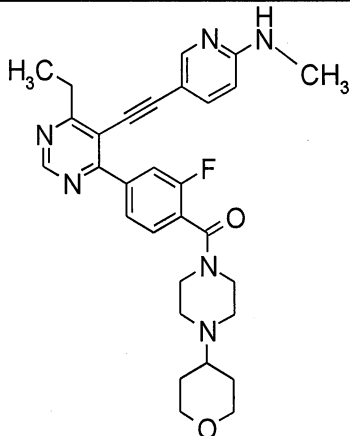
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-159		A-101	586,09	586	1,31
E-160		A-101	519,02	519	1,54
E-161		A-100	488,54	489	1,23

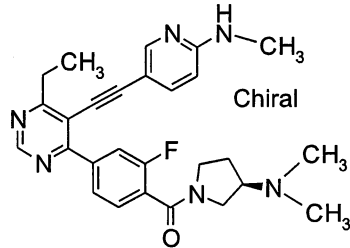
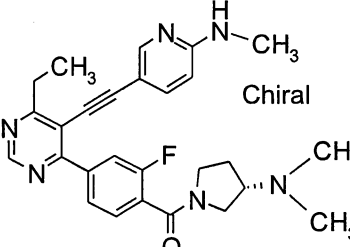
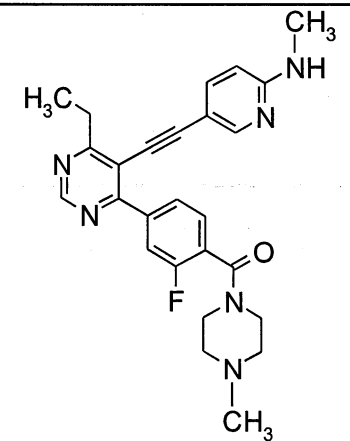
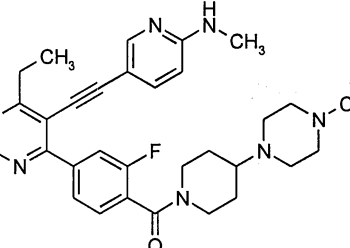
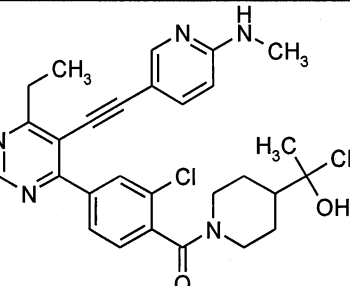
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-162		A-101	504,99	505/507	1,26
E-163		A-73	512,55	513	1,25
E-164		A-73	471,53	472	1,42

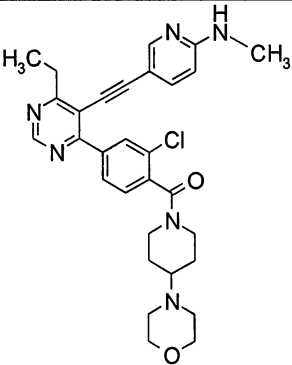
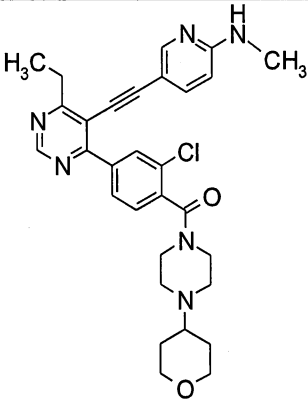
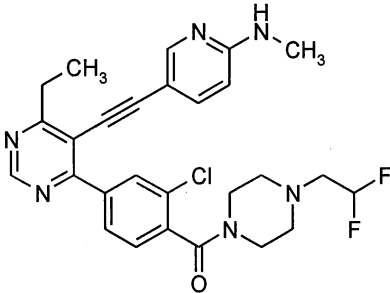
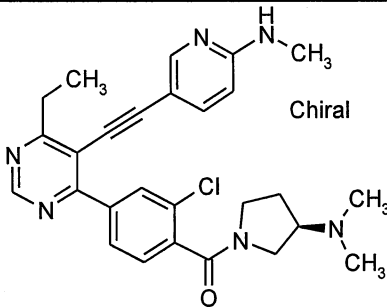
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-165		A-73	468,53	469	1,48
E-166		A-73	465,48	466	1,62
E-167		A-73	473,55	474	1,49

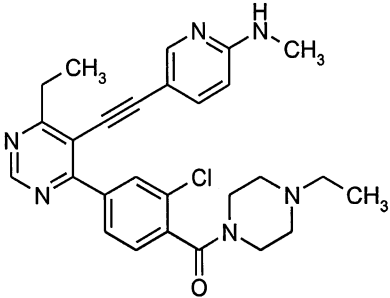
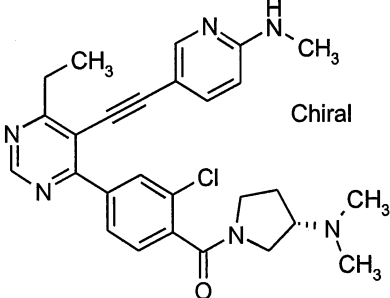
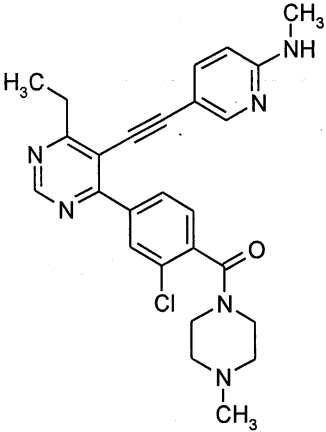
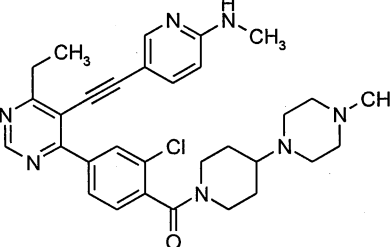
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-168		A-73	458,54	459	1,32
E-169		A-73	459,52	460	1,24
E-170		A-100	530,54	531	1,16
E-171		A-100	464,52	465	1,28

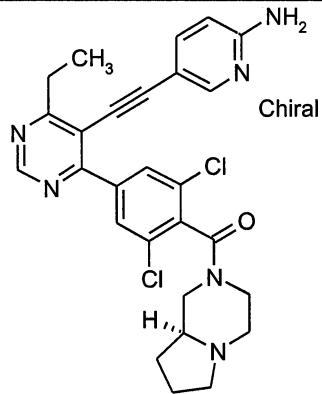
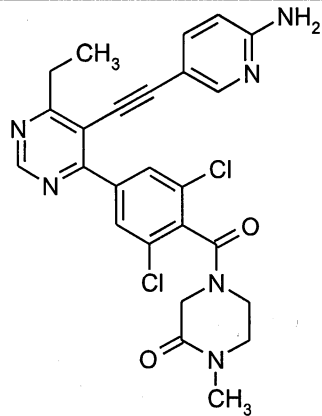
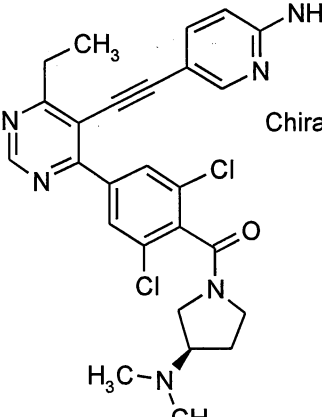
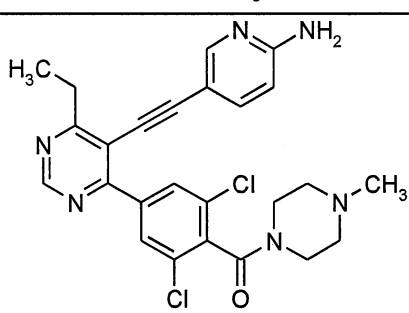
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-172		A-100	486,52	487	1,31
E-173		A-100	483,47	484	1,41
E-174		A-100	491,54	492	1,14
E-175		A-100	476,53	477	1,3

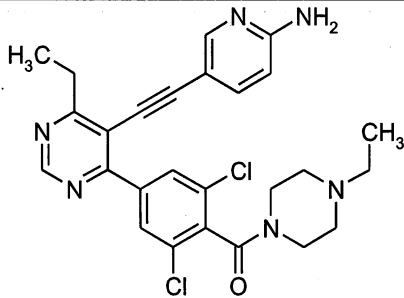
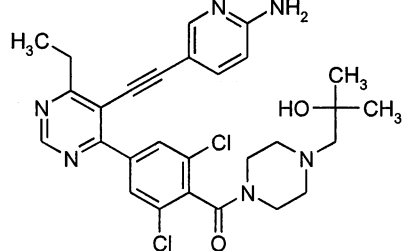
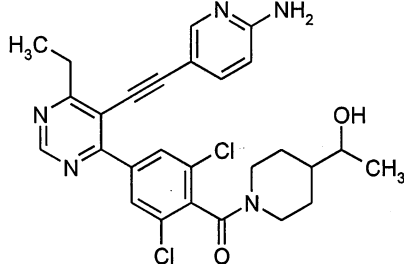
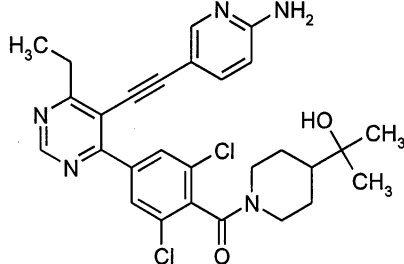
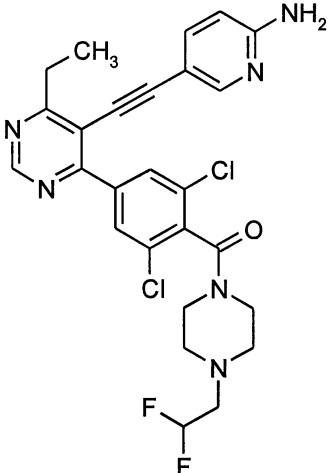
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-176		A-100	490,56	491	1,28
E-177		A-103	501,6	502	1,75
E-178		A-103	528,63	529	1,69
E-179		A-103	528,63	529	1,71

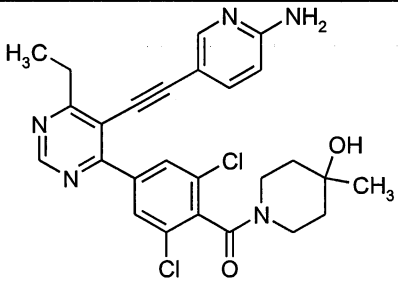
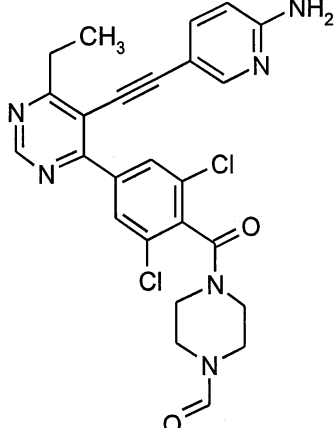
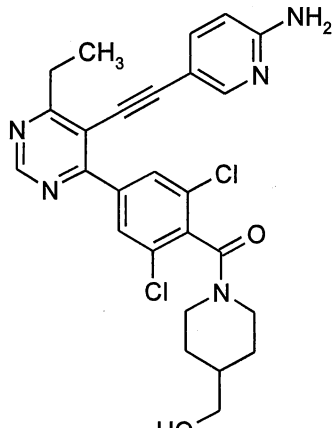
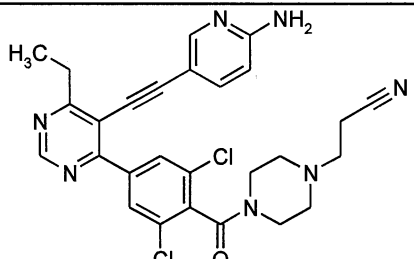
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-180		A-103	472,57	473	1,68
E-181		A-103	472,57	473	1,68
E-182		A-103	458,54	459	1,66
E-183		A-103	541,67	542	1,65
E-184		A-105	518,06	518	1,80

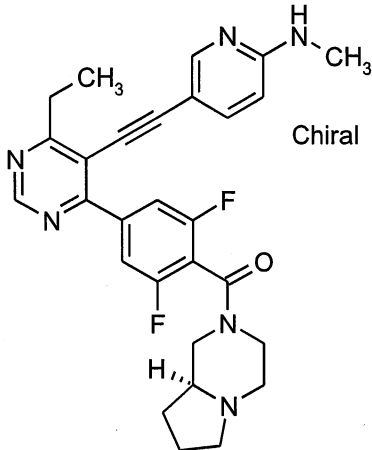
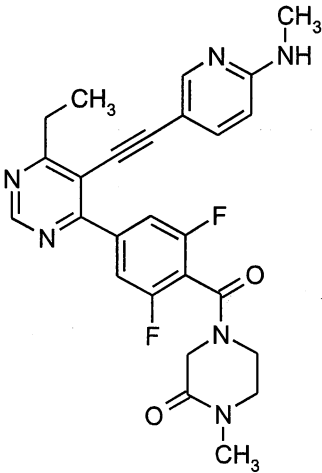
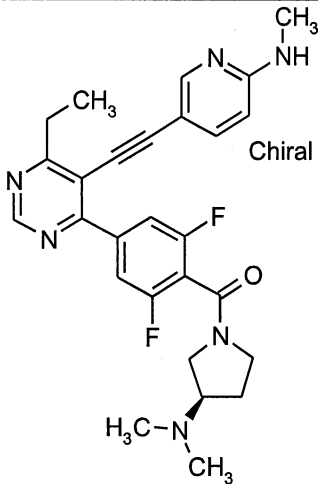
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-185		A-105	545,08	545	1,73
E-186		A-105	545,08	545	1,75
E-187		A-105	525	525	1,88
E-188		A-105	489,02	489	1,73

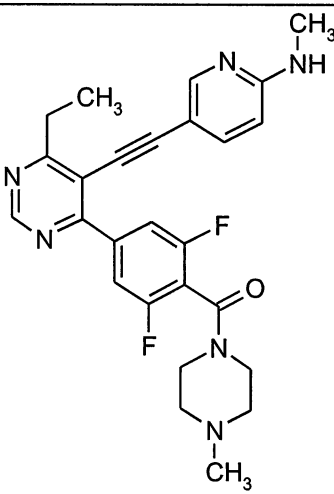
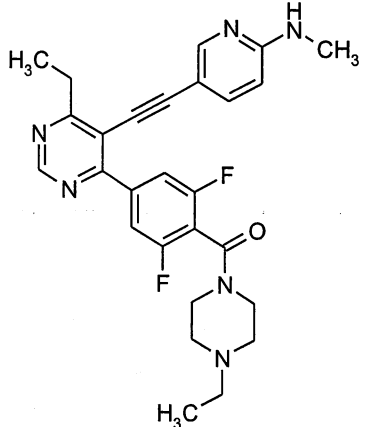
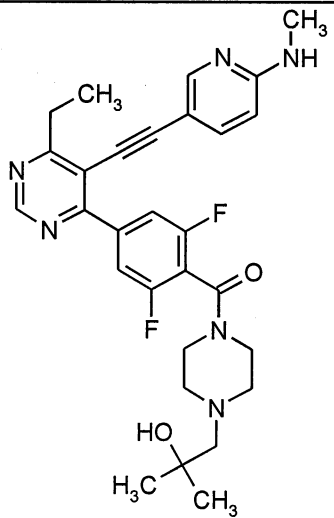
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-189		A-105	489,02	489	1,80
E-190		A-105	489,02	489	1,73
E-191		A-105	474,99	475	1,70
E-192		A-105	558,13	558	1,69

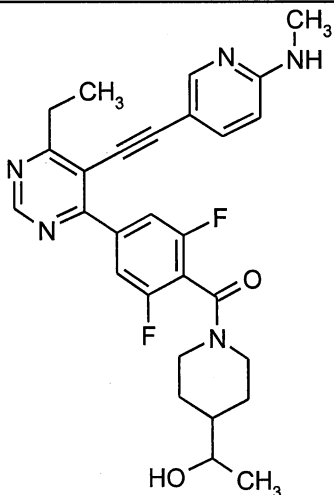
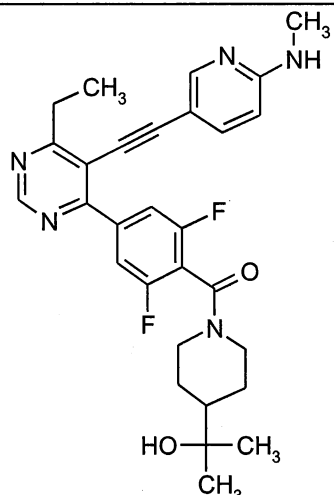
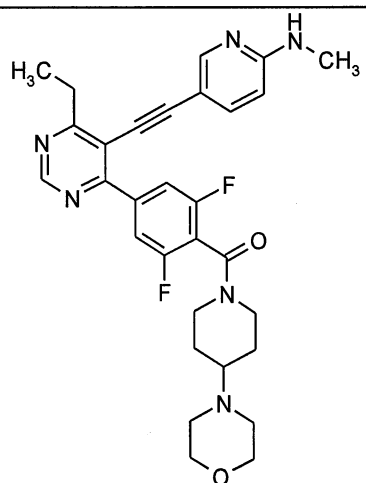
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-194		A-102	521,45	521/523/525	1,82
E-195		A-102	509,39	509	1,58
E-196		A-102	509,44	509/511/513	1,73
E-197		A-102	495,41	495	1,69

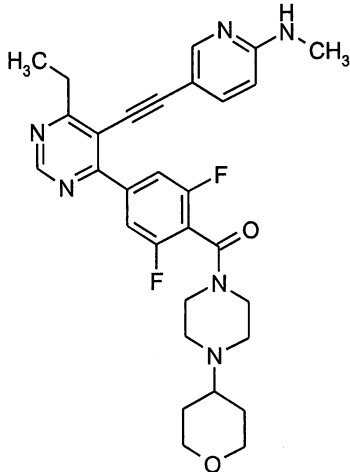
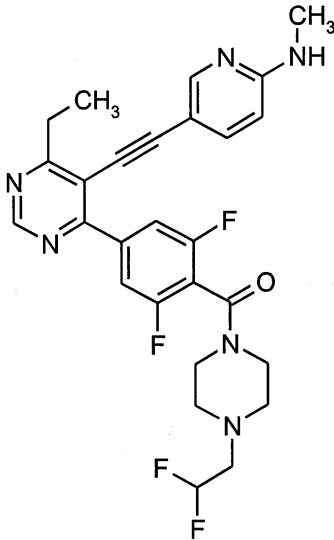
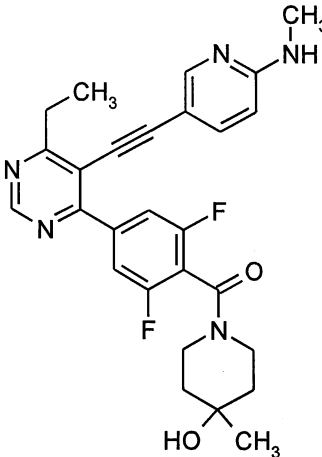
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-198		A-102	509,44	509/51 1/513	1,61
E-199		A-102	553,49	553/55/ 557	1,64
E-200		A-102	524,45	524	1,55
E-201		A-102	538,48	538	1,60
E-202		A-102	545,42	545/54 7/549	1,69

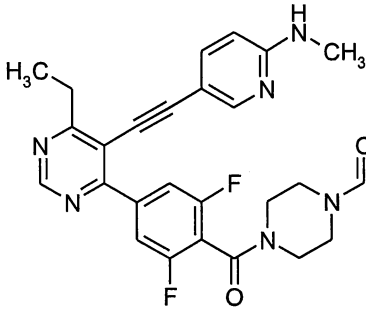
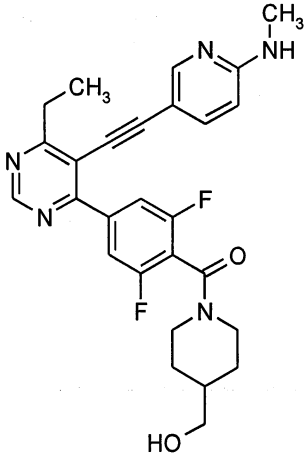
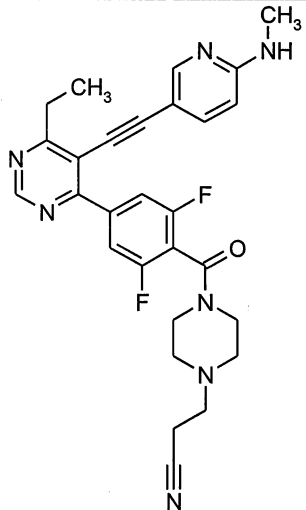
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-203		A-102	510,42	510	1,50
E-204		A-102	509,39	509	1,45
E-205		A-102	510,42	510/512/514	1,47
E-206		A-102	534,45	534	1,54

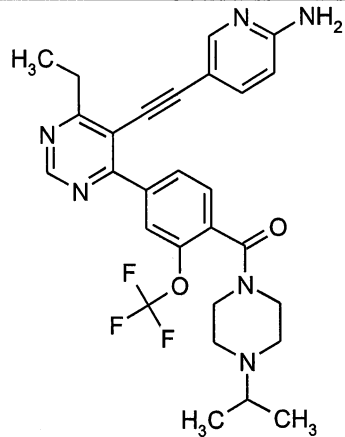
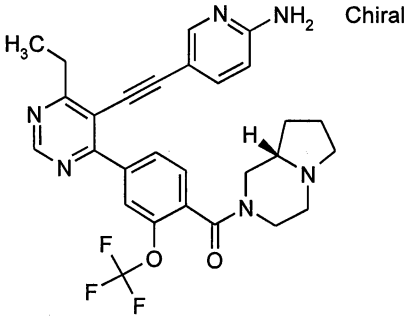
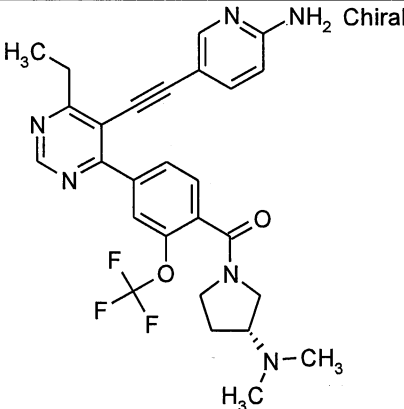
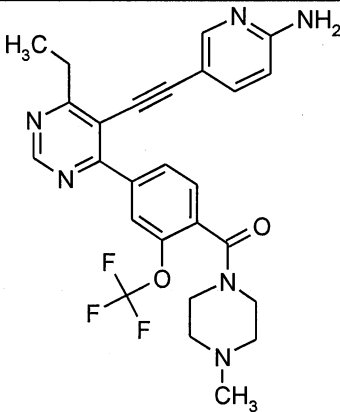
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-207	 Chiral	A-104	502,57	503	1,69
E-208	 Chiral	A-104	490,51	491	1,45
E-209	 Chiral	A-104	490,56	491	1,58

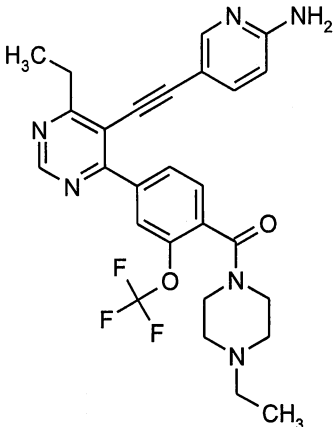
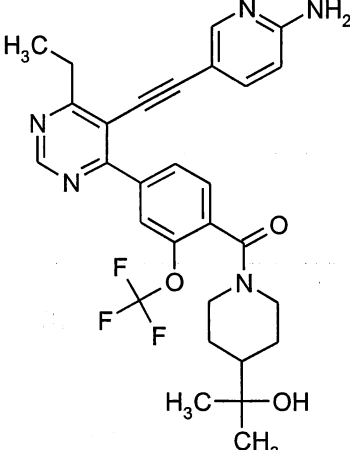
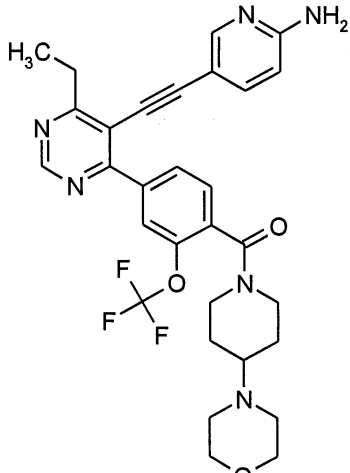
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-210		A-104	476,53	477	1,56
E-211		A-104	490,56	491	1,65
E-212		A-104	534,61	535	1,86

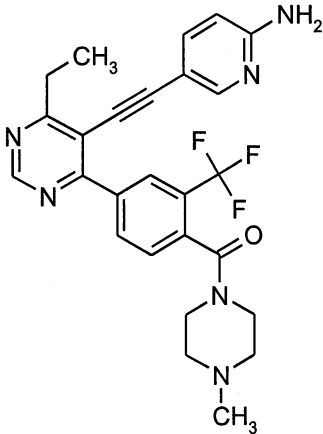
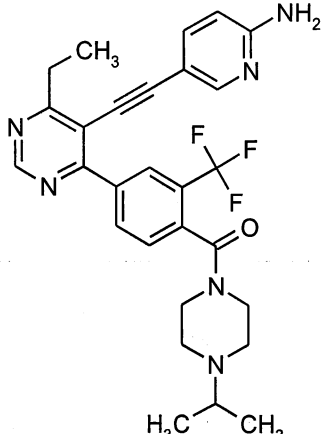
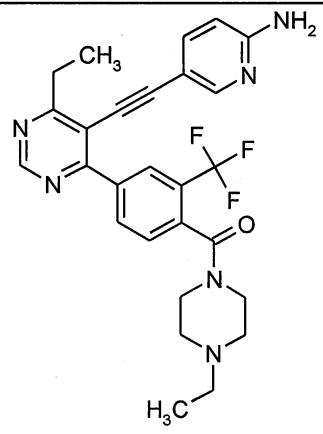
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-213		A-104	505,57	506	1,76
E-214		A-104	519,59	520	1,82
E-215		A-104	546,62	547	1,58

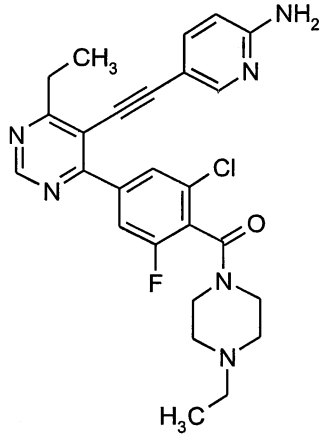
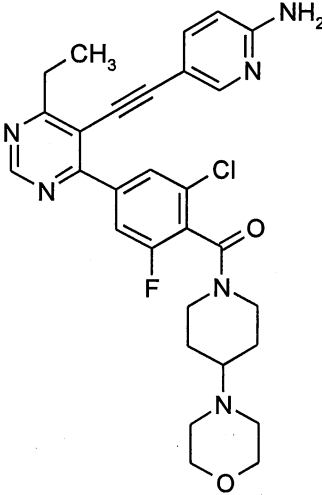
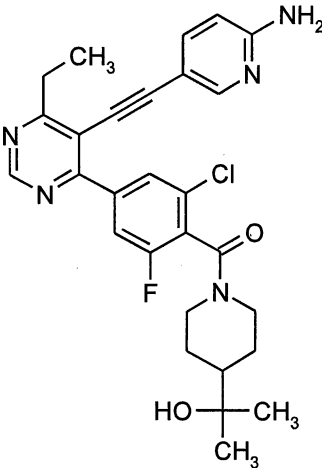
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-216		A-104	546,62	547	1,60
E-217		A-104	526,54	527	1,74
E-218		A-104	491,54	492	1,55

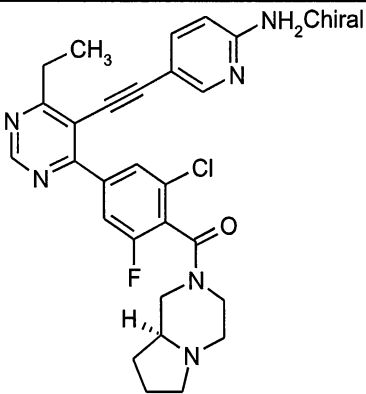
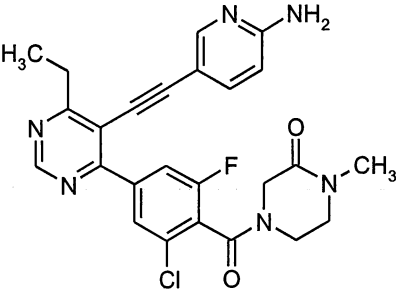
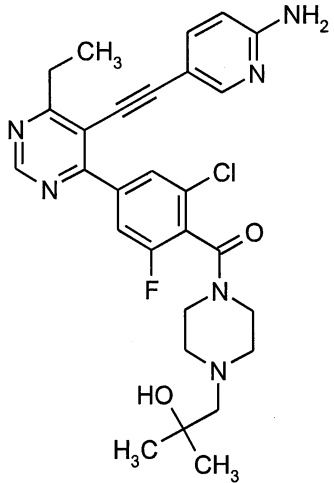
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-219		A-104	490,51	491	1,45
E-220		A-104	491,54	492	1,69
E-221		A-104	515,57	516	1,76

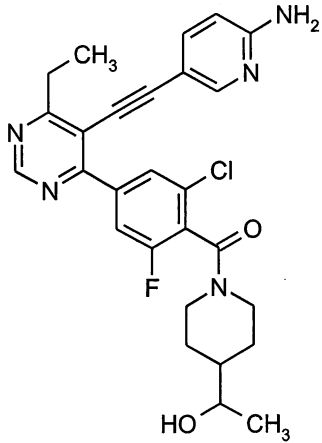
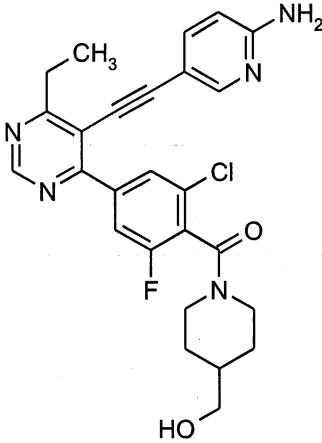
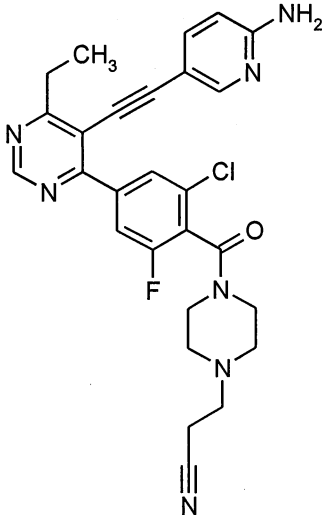
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-222		A-108	538,57	539	1,86
E-223		A-108	536,56	537	1,86
E-224		A-108	524,54	525	1,69
E-225		A-108	510,52	511	1,67

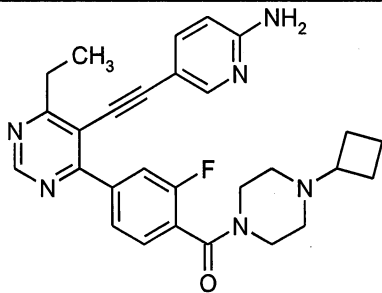
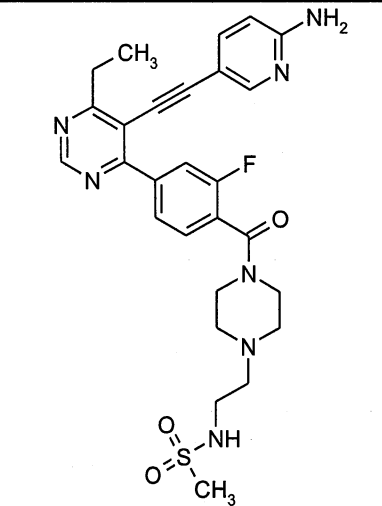
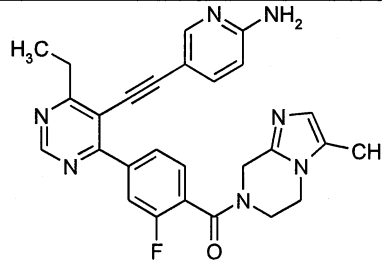
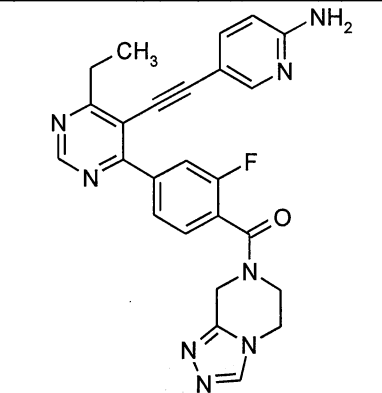
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-226		A-108	524,54	525	1,76
E-227		A-108	553,58	554	1,76
E-228		A-108	580,61	581	1,70

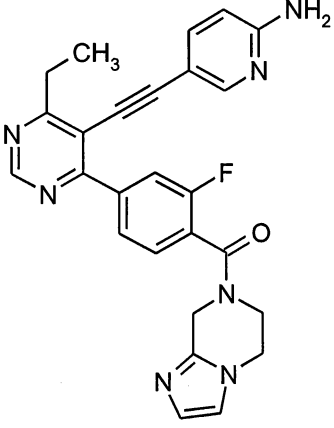
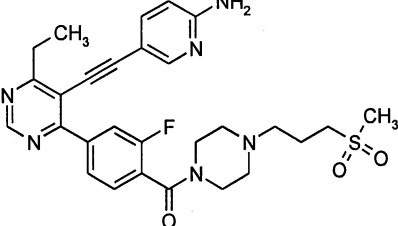
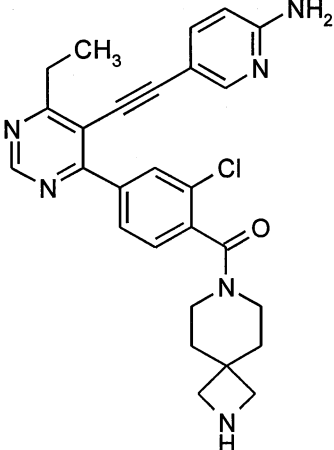
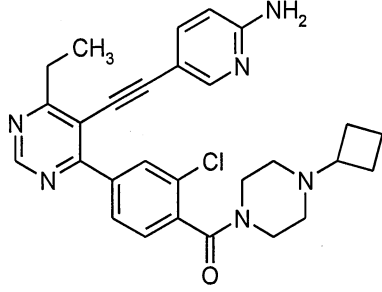
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-229		A-107	494,52	495	1,47
E-230		A-107	522,57	523	1,66
E-231		A-107	508,55	509	1,74

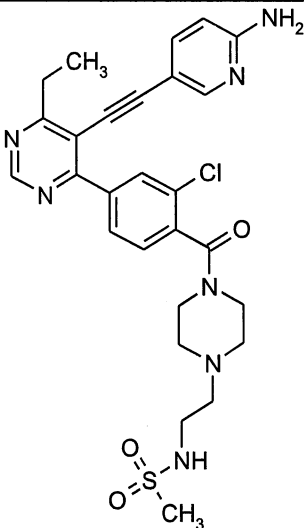
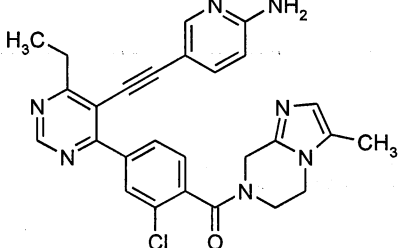
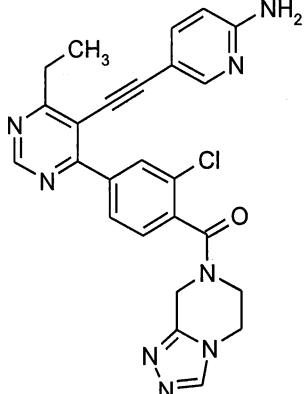
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-235		A-101	492,98	493	1,56
E-236		A-101	549,05	549	1,49
E-237		A-101	522,02	522	1,55

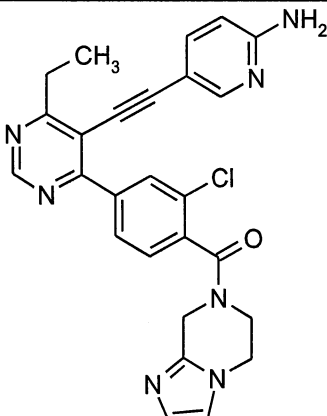
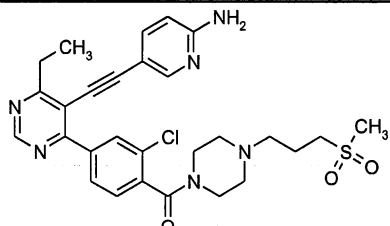
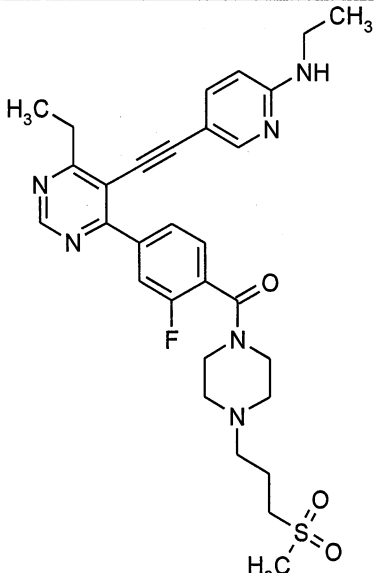
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-238		A-101	504,99	505/507	1,59
E-239		A-101	492,94	493	1,37
E-240		A-101	537,04	537/539	1,59

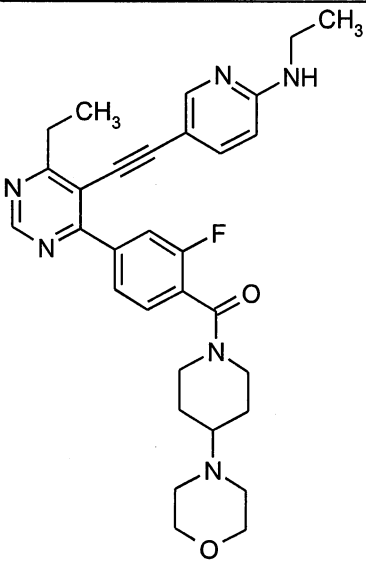
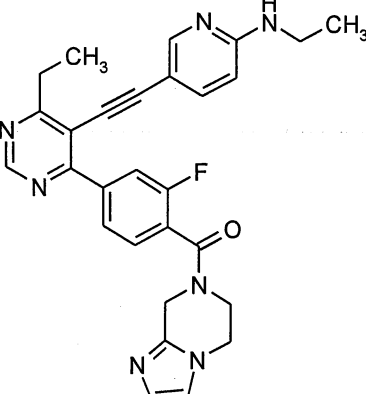
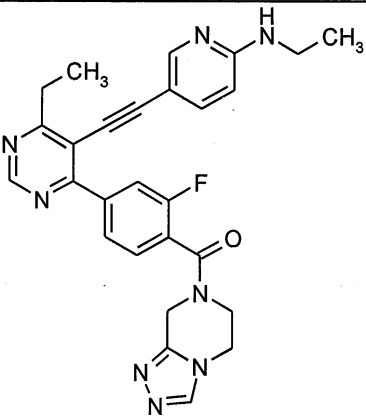
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-241		A-101	507,99	508/510	1,5
E-242		A-101	493,97	494	1,43
E-243		A-101	517,99	518	1,49

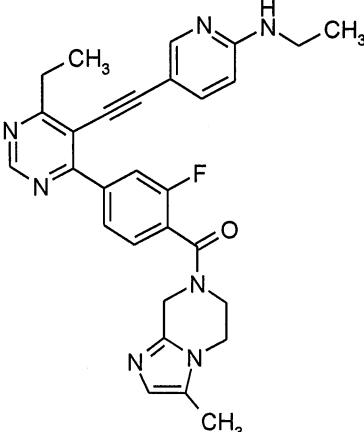
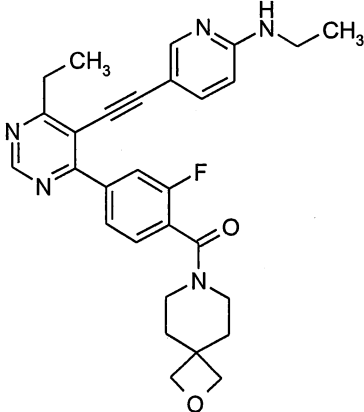
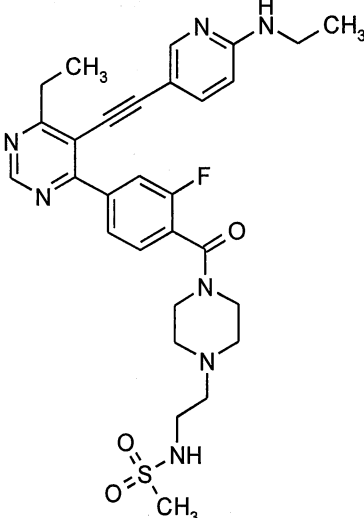
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-245		A-73	484,58	485	1,83
E-246		A-73	551,64	552	1,55
E-247		A-73	481,53	482	1,61
E-248		A-73	468,49	469	1,42

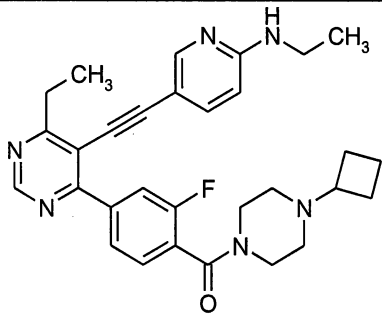
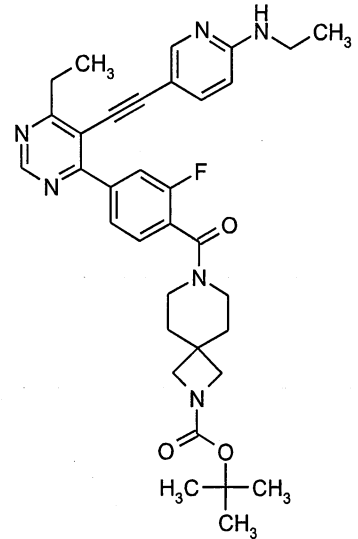
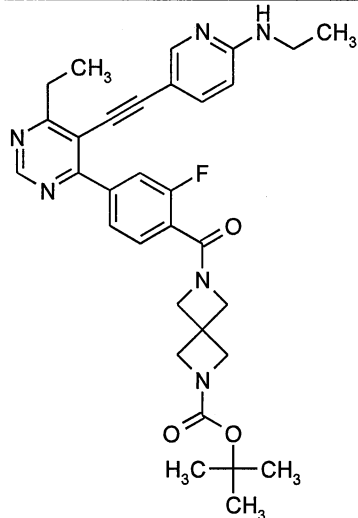
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-249		A-73	467,51	468	1,53
E-250		A-73	550,66	551	1,55
E-251		A-77	487	487	1,74
E-252		A-77	501,03	501	1,89

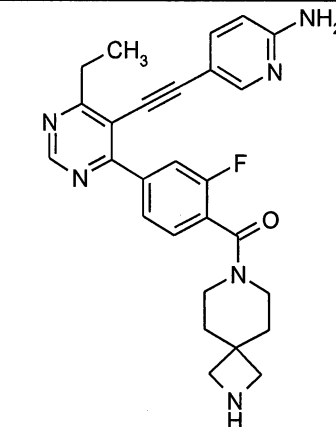
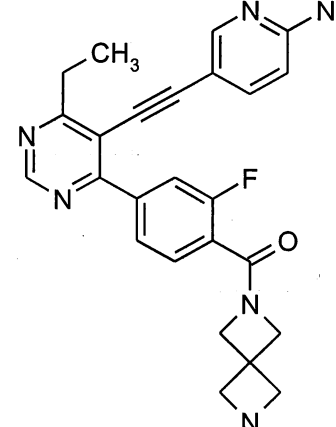
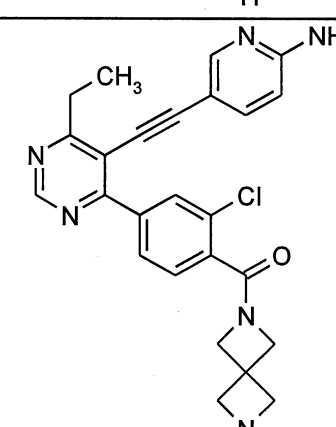
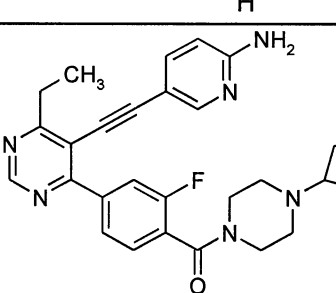
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-253		A-77	568,1	568	1,59
E-254		A-77	497,99	498	1,64
E-255		A-77	484,95	485	1,46

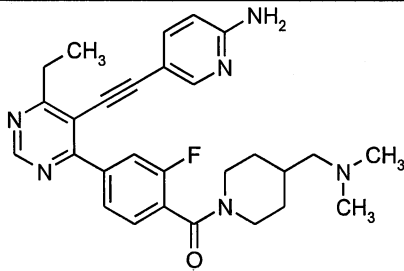
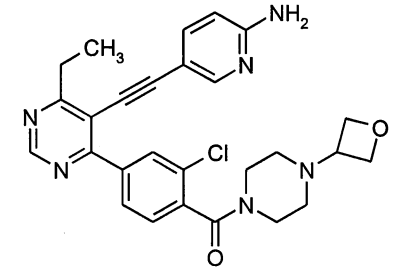
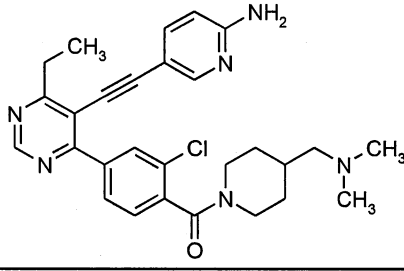
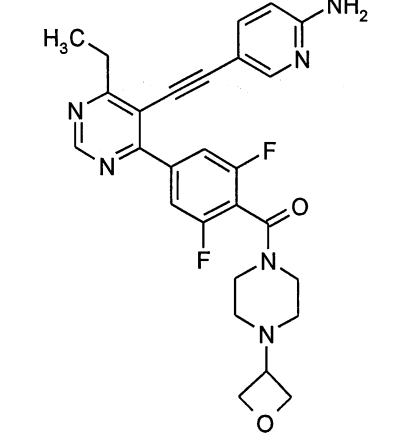
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-256		A-77	483,96	484	1,57
E-257		A-77	567,11	567	1,59
E-258		A-109	578,71	579	1,61

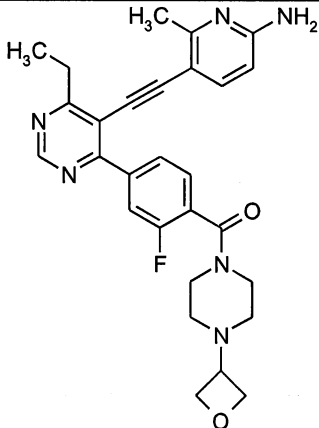
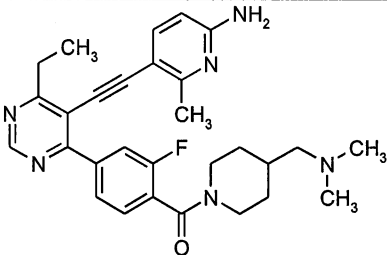
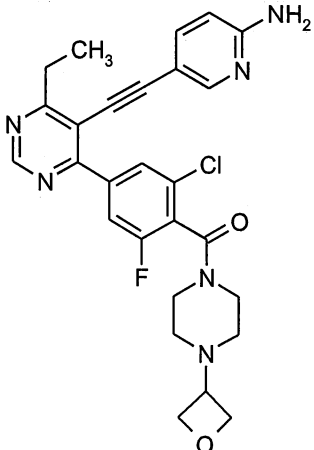
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-259		A-109	542,66	543	1,68
E-260		A-109	495,56	496	1,6
E-261		A-109	496,55	497	1,48

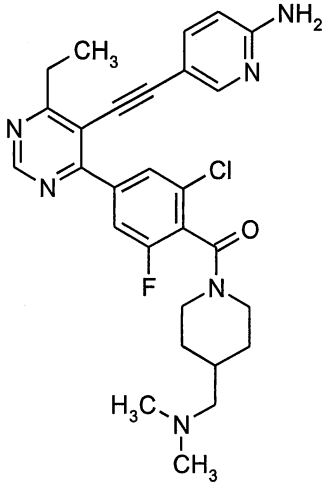
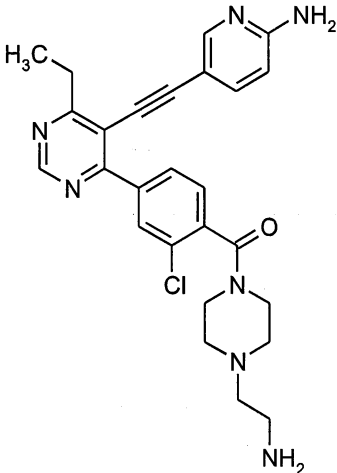
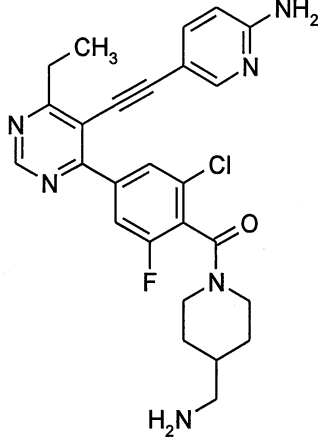
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-262		A-109	509,59	510	1,66
E-263		A-109	499,59	500	1,69
E-264		A-109	579,7	580	1,60

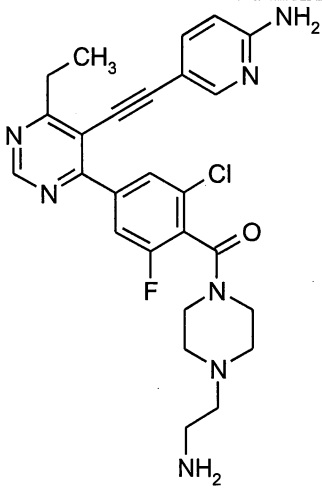
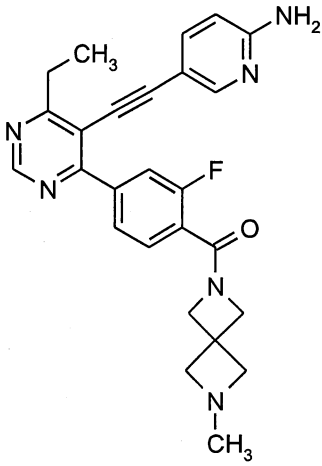
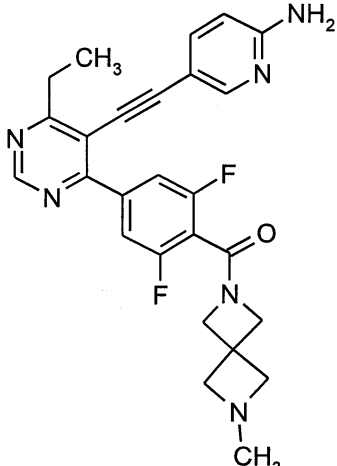
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-265		A-109	512,63	512	1,91
E-266		A-109	598,72	599	2,05
E-267		A-109	570,67	571	1,95

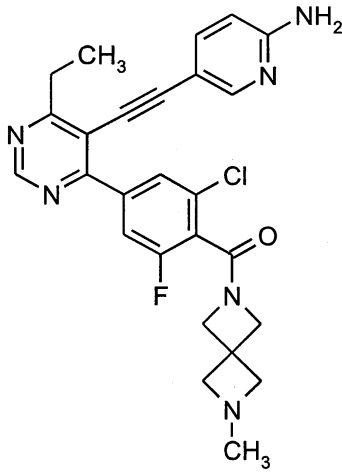
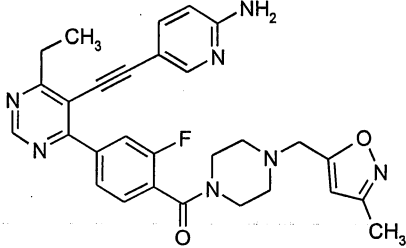
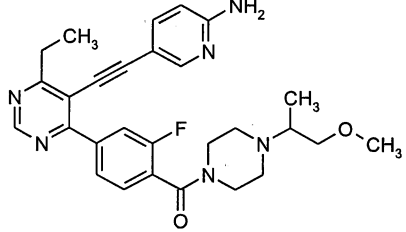
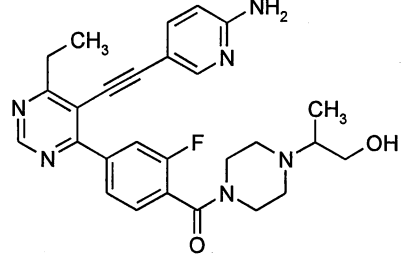
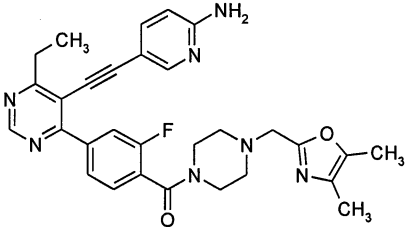
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-268		A-73	470,55	471	1,18
E-269		A-73	442,5	443	1,11
E-270		A-77	458,95	459	1,13
E-271		A-73	486,55	487	1,13

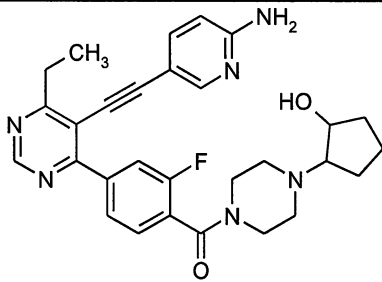
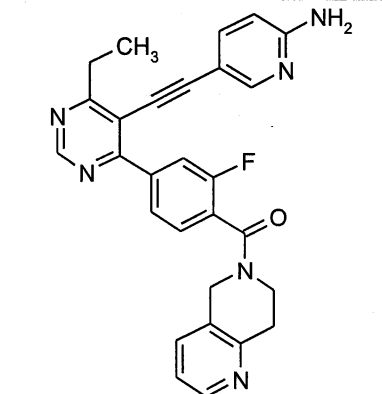
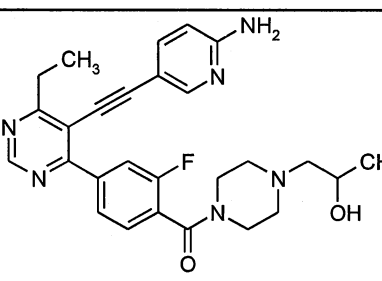
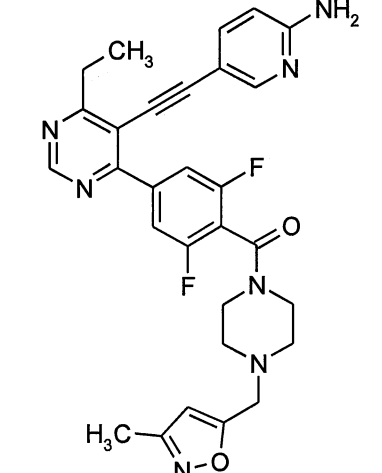
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-272		A-73	486,59	487	1,3
E-273		A-77	503	503	1,15
E-274		A-77	503,05	503	1,33
E-275		A-100	504,54	505	1,17

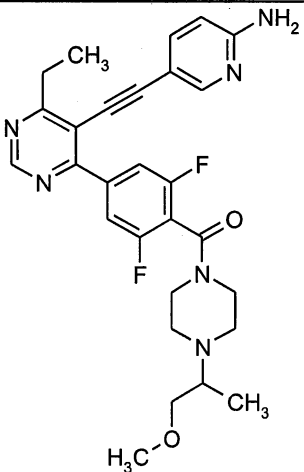
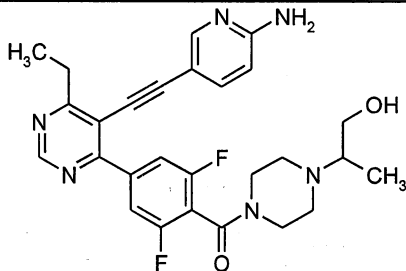
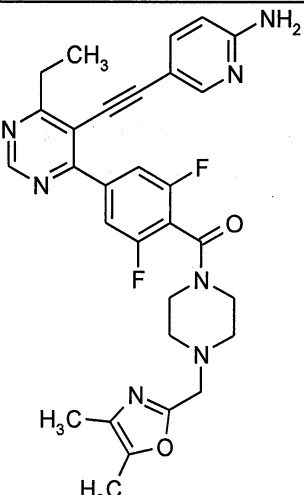
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-280		A-87	500,58	501	1,16
E-281		A-87	500,62	501	1,33
E-282		A-101	520,99	521	1,20

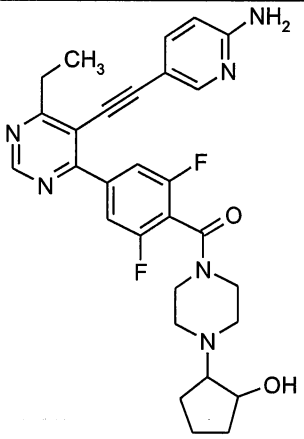
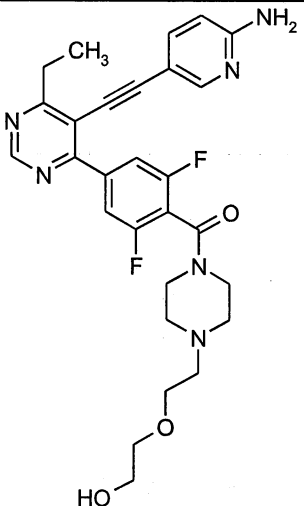
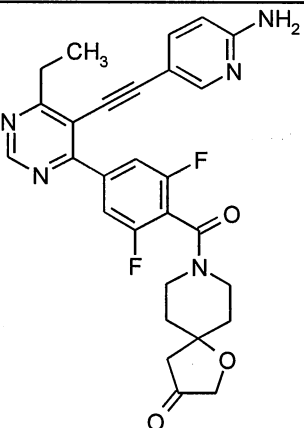
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-283		A-101	521,04	521	1,38
E-284		A-77	490,01	490/492	1,12
E-285		A-101	492,98	493	1,22

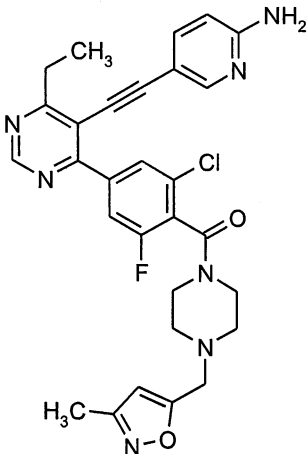
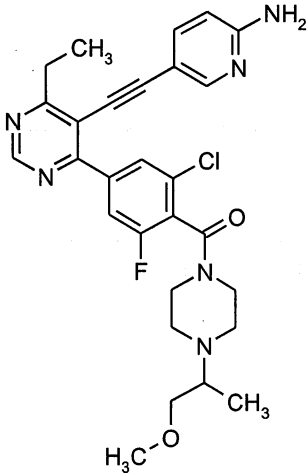
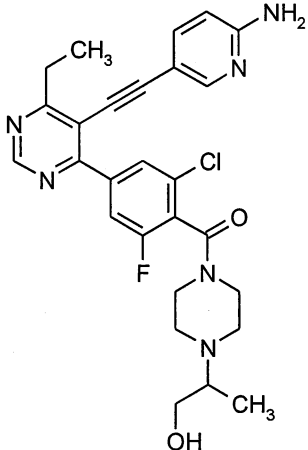
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-286		A-101	508	508	1,19
E-287		A-73	456,52	457	1,15
E-288		A-100	474,51	475	1,19

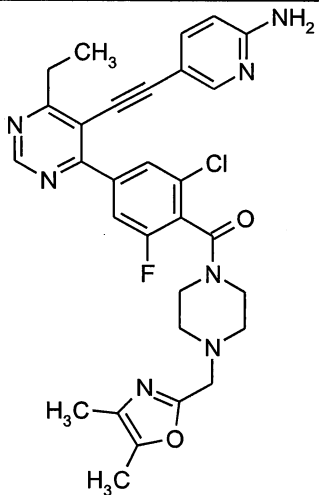
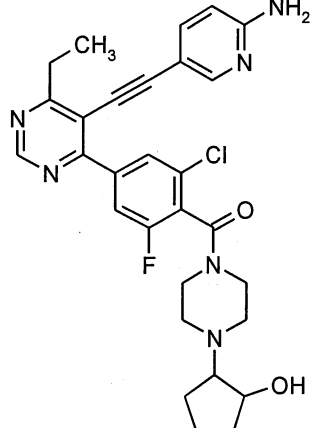
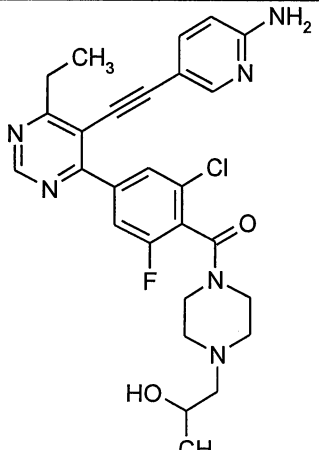
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-289		A-101	490,97	491	1,22
E-290		A-73	525,59	526	1,25
E-291		A-73	502,59	503	1,28
E-292		A-73	488,56	489	1,16
E-293		A-73	539,61	540	1,29

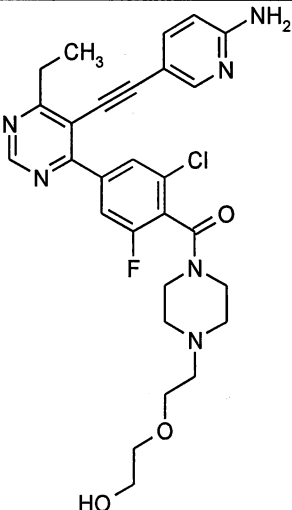
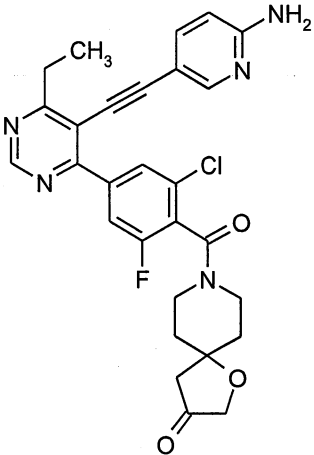
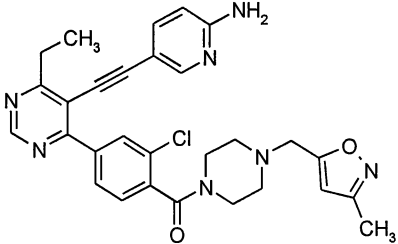
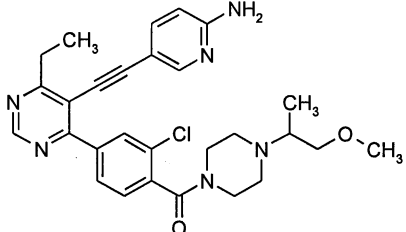
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-294		A-73	514,6	515	1,20
E-295		A-73	478,53	479	1,27
E-296		A-73	488,56	489	1,18
E-297		A-100	543,58	544	1,29

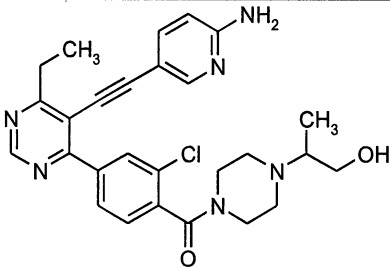
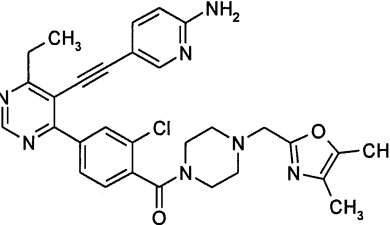
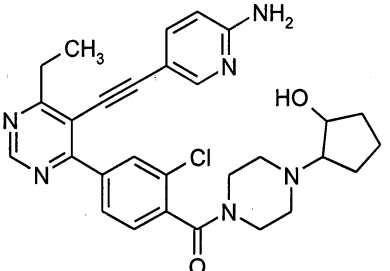
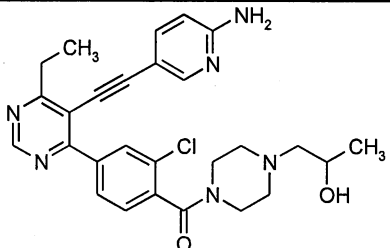
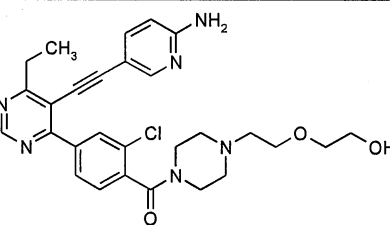
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-298		A-100	520,58	521	1,33
E-299		A-100	506,55	507	1,21
E-300		A-100	557,6	558	1,33

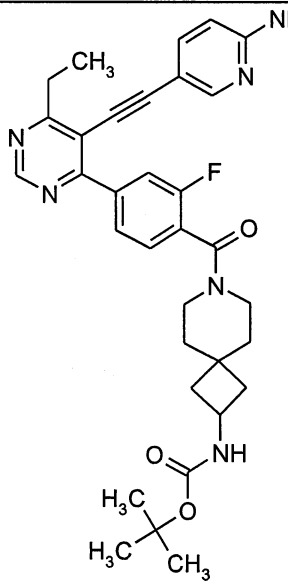
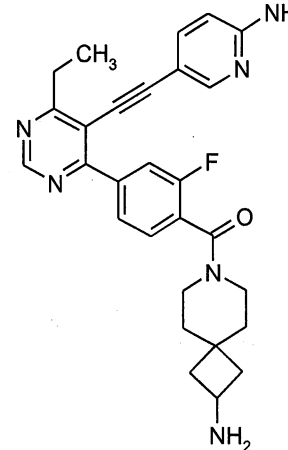
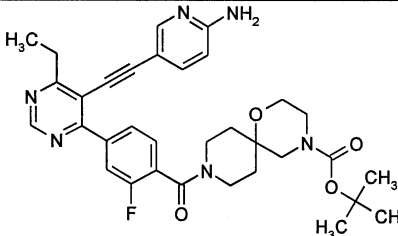
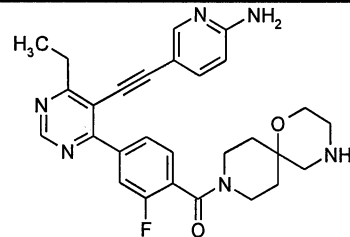
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-301		A-100	532,59	533	1,22
E-302		A-100	536,58	537	1,17
E-303		A-100	517,53	516	1,26

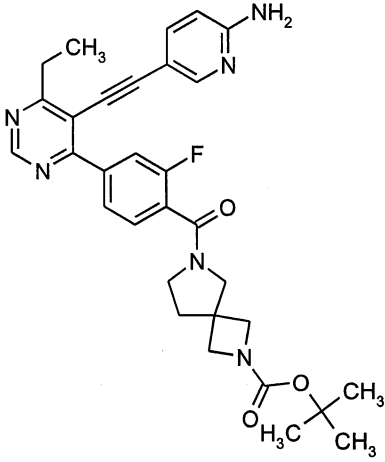
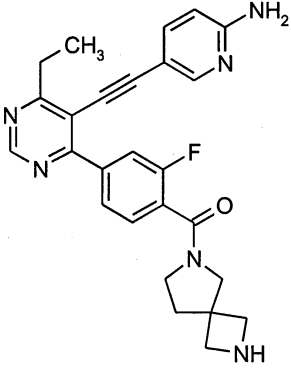
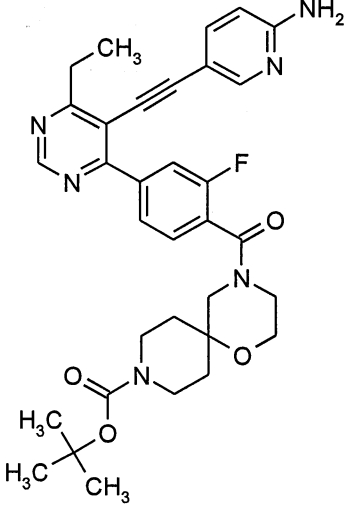
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-304		A-101	560,03	560	1,32
E-305		A-101	537,04	537	1,36
E-306		A-101	523,01	523	1,24

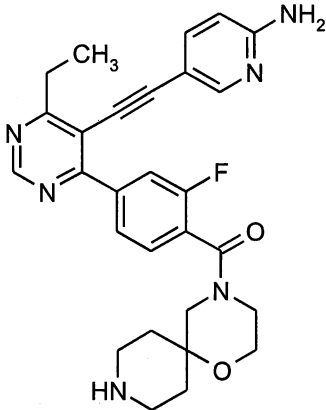
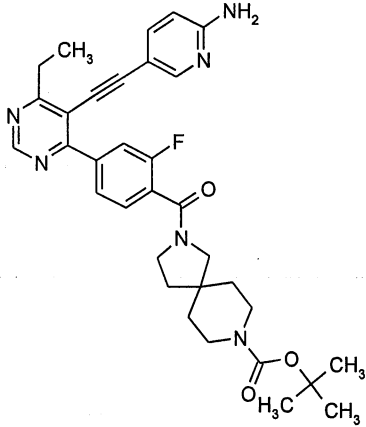
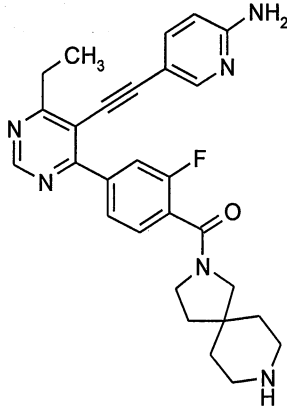
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-307		A-101	574,06	574	1,36
E-308		A-101	549,05	549	1,25
E-309		A-101	523,01	523	1,25

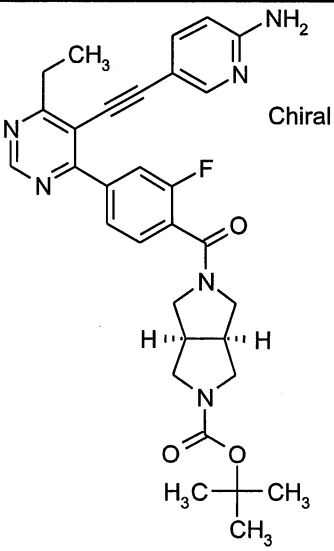
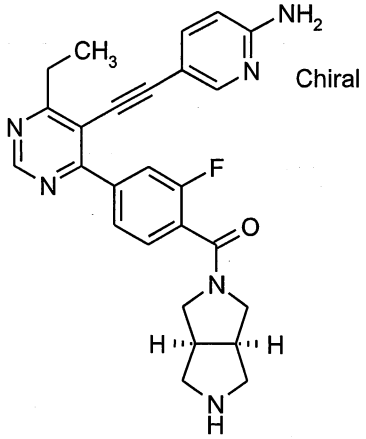
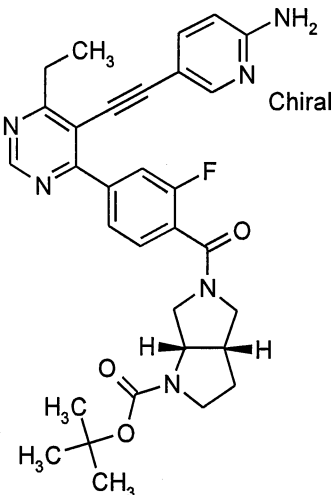
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-310		A-101	553,04	553	1,2
E-311		A-101	533,99	534/536	1,3
E-312		A-77	542,04	542/544	1,28
E-313		A-77	519,05	519	1,3

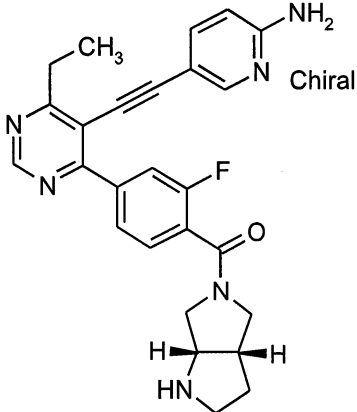
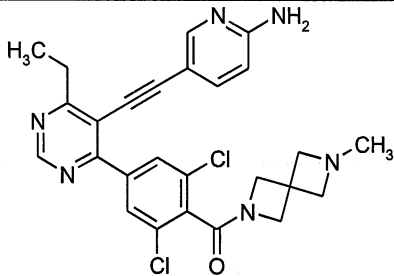
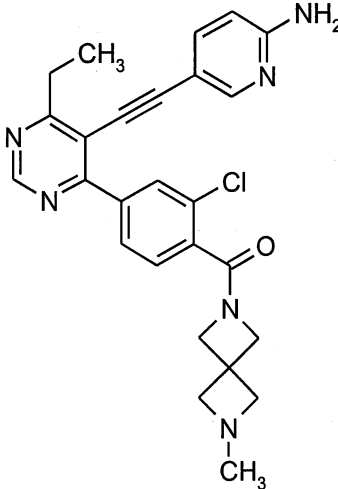
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-314		A-77	505,02	505	1,19
E-315		A-77	556,07	556/558	1,31
E-316		A-77	531,06	531/533	1,21
E-317		A-77	505,02	505	1,21
E-318		A-77	535,04	535/537	1,16

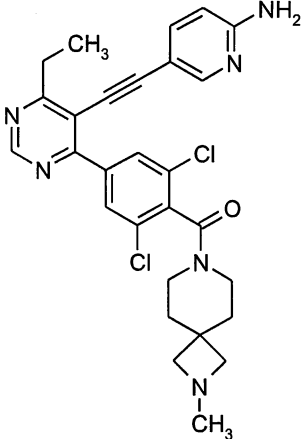
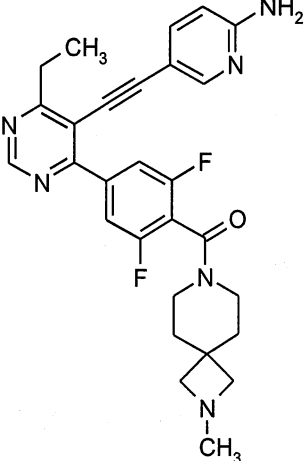
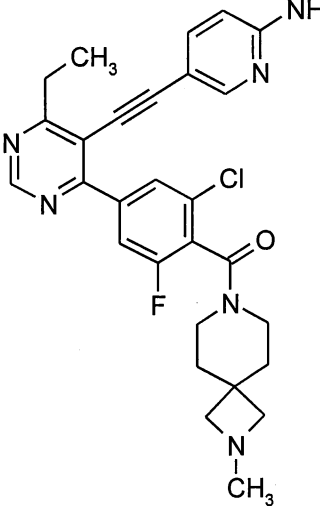
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-319		A-73	584,69	585	1,46
E-320		A-73	484,58	485	1,19
E-321		A-73	600,69	601	1,43
E-322		A-73	500,58	501	1,15

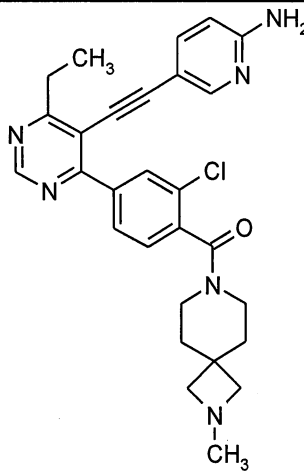
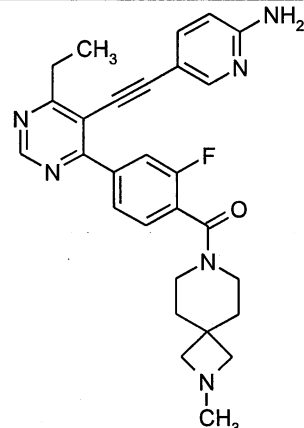
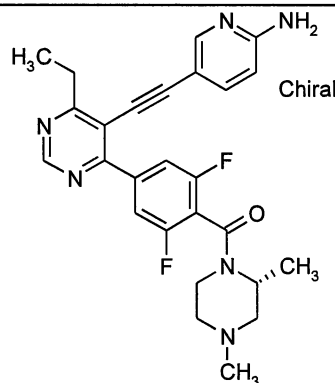
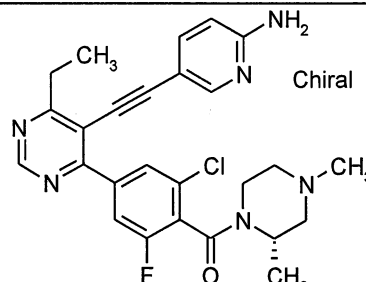
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-323		A-73	556,64	557	1,40
E-324		A-73	456,52	457	1,12
E-325		A-73	600,69	601	1,45

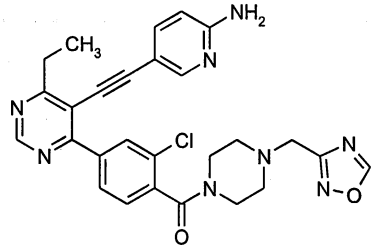
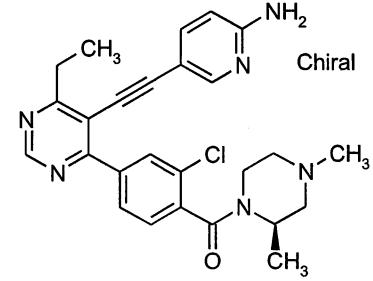
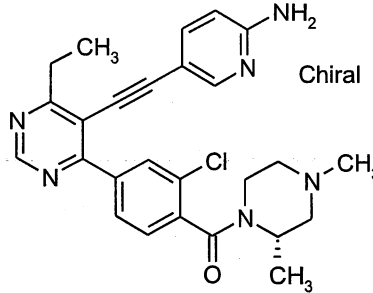
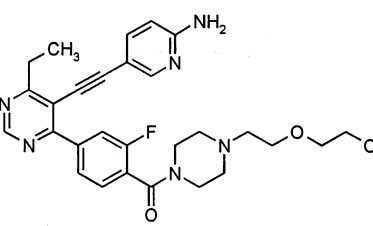
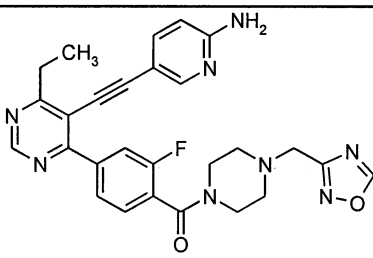
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-326		A-73	500,58	501	1,15
E-327		A-73	584,69	585	1,46
E-328		A-73	484,58	485	1,18

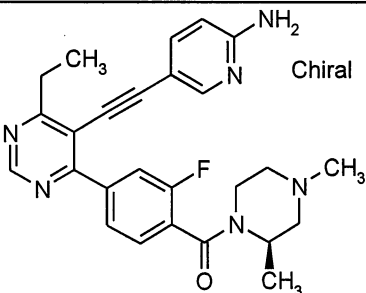
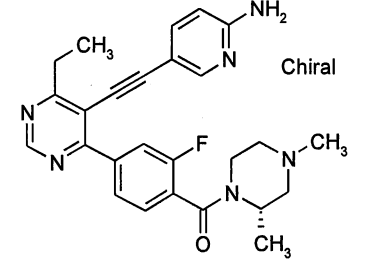
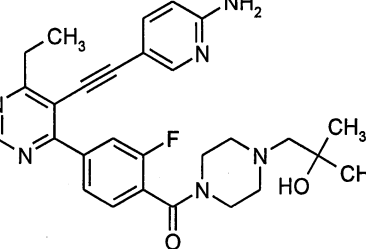
Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-329	 Chiral	A-73	556,64	557	1,38
E-330	 Chiral	A-73	456,52	457	1,12
E-331	 Chiral	A-73	556,64	557	1,38

Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-332		A-73	456,52	457	1,14
E-333		A-102	507,42	507/509/511	1,26
E-334		A-77	472,98	473/475	1,19

Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-335		A-102	535,48	535	1,35
E-336		A-100	502,57	503	1,28
E-337		A-101	519,02	519	1,32

Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-338		A-77	501,03	501/503	1,28
E-339		A-73	484,58	485	1,25
E-340		A-100	476,53	477	1,36
E-341		A-101	492,98	493/495	1,35

Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-342		A-77	529	529/531	1,24
E-343		A-77	474,99	475	1,28
E-344		A-77	474,99	475	1,28
E-345		A-73	518,59	519	1,15
E-346		A-73	512,55	513	1,20

Tên	Cấu tạo	Chất trung gian	MW	MW [M+H]	tR [phút]
E-347	 Chiral	A-73	458,54	459	1,25
E-348	 Chiral	A-73	458,54	459	1,25
E-349		A-73	502,59	503	1,27

Bảng 5: Dữ liệu sinh học trong Các ví dụ từ C-1 đến C-50

Tên	IC ₅₀ mTOR [nM]	IC ₅₀ PI3K [nM]
C-01	24	26
C-02	24	24
C-03	11	40
C-04	8	29
C-05	3	50
C-06	5	86
C-07	30	39
C-08	8	65
C-09	6	254
C-10	17	401
C-11	2	47

Tên	IC ₅₀ mTOR [nM]	IC ₅₀ PI3K [nM]
C-12	5	71
C-13	64	99
C-14	18	66
C-15	20	189
C-15A	2	57
C-16	18	236
C-17	69	99
C-18	29	137
C-19	19	222
C-20	40	58
C-21	44	99
C-22	76	30
C-23	63	78
C-24	34	59
C-25	163	64
C-26	57	43
C-27	20	57
C-28	50	58
C-29	34	24
C-30	51	40
C-31	22	30
C-32	41	32
C-33	34	61
C-34	79	37
C-35	32	29
C-36	82	308
C-37	90	224
C-38	24	68
C-39	13	380
C-40	4	459
C-41	14	539
C-42	13	309

Tên	IC ₅₀ mTOR [nM]	IC ₅₀ PI3K [nM]
C-43	32	184
C-44	109	188
C-45	4	194
C-46	31	226
C-47	17	541
C-48	28	596
C-49	31	67
C-50	44	72

Bảng 6: Dữ liệu sinh học trong Các ví dụ từ D1 đến D240

Tên	IC ₅₀ mTOR [nM]	IC ₅₀ PI3K [nM]
D-1	3	78
D-2	30	402
D-3	33	574
D-4	1	58
D-5	8	225
D-6	2	135
D-7	2	103
D-8	2	215
D-9	33	591
D-10	4	206
D-11	2	109
D-12	3	163
D-13	4	312
D-14	27	647
D-15	3	215
D-16	5	192
D-17	7	178
D-18	8	481
D-19	9	92
D-20	8	116

D-21	8	270
D-22	68	1269
D-23	2	123
D-24	9	1017
D-25	26	498
D-26	7	552
D-27	5	370
D-28	0,99	65
D-29	1	162
D-30	3	68
D-31	0,88	97
D-32	0,74	121
D-33	3	181
D-34	1	36
D-35	2	63
D-36	0,6	84
D-37	3	118
D-38	4	366
D-39	5	89
D-40	18	499
D-41	2	177
D-42	0,84	246
D-43	2	436
D-44	0,82	27
D-45	2	186
D-46	2	97
D-47	2	63
D-48	3	251
D-49	2	60
D-50	2	211
D-51	1	121
D-52	1	134
D-53	3	213

D-54	4	81
D-55	2	36
D-56	2	73
D-57	3	152
D-58	2	217
D-59	1	19
D-60	8	546
D-61	1	86
D-62	3	205
D-63	2	234
D-64	2	198
D-65	30	436
D-66	2	110
D-67	2	244
D-68	4	42
D-69	3	133
D-70	5	490
D-71	1	85
D-73	24	324
D-74	33	630
D-75	33	335
D-76	13	339
D-77	28	303
D-78	5	305
D-79	1	170
D-80	5	68
D-81	4	84
D-82	4	146
D-83	4	219
D-84	3	127
D-85	7	115
D-86	4	95
D-87	7	233

D-88	4	118
D-89	5	52
D-90	6	62
D-91	4	109
D-92	7	124
D-93	7	266
D-94	39	1825
D-95	6	145
D-96	6	151
D-97	12	476
D-98	10	199
D-99	16	452
D-100	16	347
D-101	2	49
D-103	28	470
D-104	6	125
D-105	3	46
D-106	5	249
D-107	9	82
D-108	13	313
D-110	6	64
D-111	24	359
D-112	17	323
D-113	13	57
D-114	12	188
D-116	16	129
D-117	8	27
D-118	17	404
D-119	14	55
D-120	9	108
D-121	3	127
D-122	6	198
D-123	17	324

D-124	7	228
D-125	4	269
D-126	8	142
D-127	13	344
D-128	8	157
D-129	10	392
D-130	16	384
D-131	5	119
D-132	26	184
D-133	2	115
D-134	21	333
D-135	3	136
D-136	5	228
D-138	5	101
D-139	7	374
D-140	57	510
D-141	3	64
D-142	6	94
D-143	6	77
D-145	2	58
D-146	4	66
D-147	3	65
D-148	43	420
D-149	30	433
D-150	20	177
D-151	10	467
D-152	8	164
D-153	17	67
D-154	22	405
D-155	10	209
D-156	3	53
D-157	5	65
D-159	7	66

D-160	29	658
D-161	7	
D-162	7	
D-163	12	
D-164	12	
D-165	12	
D-166	6	
D-167	7	
D-168	9	
D-169	88	
D-170	75	
D-172	7	
D-173	62	
D-174	34	
D-175	21	
D-176	50	
D-177	33	
D-178	6	
D-179	5	
D-180	20	
D-181	32	
D-182	22	
D-183	16	
D-185	16	
D-186	7	
D-187	7	
D-188	4	67
D-189	3	118
D-190	8	153
D-191	17	81
D-192	4	134
D-193	3	65
D-194	3	106

D-195	4	125
D-196	19	292
D-197	31	280
D-198	3	203
D-199	15	347
D-200	46	566
D-201	11	134
D-202	16	413
D-203	1	57
D-204	2	69
D-205	28	335
D-206	13	351
D-207	10	436
D-208	8	308
D-209	11	158
D-210	7	370
D-211	5	46
D-212	5	79
D-213	18	272
D-214	1	72
D-215	2	227
D-216	1	59
D-217	4	44
D-218	5	80
D-219	11	105
D-220	7	64
D-221	7	63
D-222	10	42
D-223	13	77
D-224	12	39
D-225	16	66
D-226	10	48
D-227	17	47

D-228	8	52
D-229	12	65
D-230	15	37
D-231	22	46
D-232	9	38
D-233	17	45
D-234	8	156
D-235	17	226
D-236	8	269
D-237	18	161
D-238	25	382
D-239	3	55
D-240	24	214

Bảng 7: Dữ liệu sinh học trong Các ví dụ từ E-1 đến E-349

Tên	IC ₅₀ mTOR [nM]	IC ₅₀ PI3K [nM]	EC ₅₀ BT474 [nM]	EC ₅₀ U87MG [nM]
E-1	1,29	132,4	18,19	46,87
E-2	2,18	237,3		45,25
E-3	2,24	275,8	14,67	47,13
E-4	2,14	133,4	27,34	75,29
E-5	2,15	78,8	27,46	49,43
E-6	0,35	123,8		24,89
E-7	0,94	189,1	16,41	131,1
E-8	7,52	1325		84,01
E-9	0,4	199,4	9,76	13,03
E-10	2,49	49,06		48,69
E-11	0,94	124,8		79,82
E-12	3,42	65		89,94
E-13	3,79	154,1		85,29
E-14	1,02	352,7	16,58	58,69
E-15	8,89	108,2		64,15
E-16	20,91	333,2		124,9

Tên	IC ₅₀ mTOR [nM]	IC ₅₀ PI3K [nM]	EC ₅₀ BT474 [nM]	EC ₅₀ U87MG [nM]
E-17	3,4	135,9		96,53
E-18	5,41	228,2		42,04
E-19	8,74	90,45	30,32	30,31
E-20	4,5	100,6		55,29
E-21	6,99	374,3		77,58
E-22	56,51	509,7		224,9
E-23	2,5	63,59		42,97
E-24	6,2	93,52		57,8
E-25	5,9	76,79		57,33
E-26	32,11	497,6		338,1
E-27	1,99	58,28		148,9
E-28	3,94	65,6		229,1
E-29	3,14	65,05		69,6
E-30	42,96	420,1		186,1
E-31	29,7	432,9		243,6
E-32	19,76	176,5		231,5
E-33	18,68	467,3		202,3
E-34	7,85	163,5		174
E-35	16,87	67,44		134,5
E-36	22,18	405,2		254,8
E-37	9,65	208,8		117,2
E-38	2,8	52,89		137,2
E-39	4,57	65,32		75,62
E-40	40,09	513,8		373
E-41	6,99	66		77,98
E-42	29,33	658		247,8
E-43	4,52	501,7		206,6
E-44	11,35	232,2		199,7
E-45	10,2	96,86		448
E-46	11,86	104,2		186,1
E-47	12,48	146,4		192,2
E-48	6,34	100,3		159,6

Tên	IC ₅₀ mTOR [nM]	IC ₅₀ PI3K [nM]	EC ₅₀ BT474 [nM]	EC ₅₀ U87MG [nM]
E-49	6,64	74,54		1063
E-50	8,86	156,9		148,6
E-51	88,48	205,4		
E-52	75,07	578,1		
E-53	51,12	460,3		794,7
E-54	7,24	165		514,6
E-55	61,95	148,4		
E-56	33,76	357		451,6
E-57	20,94	279,5		201,5
E-58	50,49	253,2		449,6
E-59	33,19	294,4		481
E-60	6,43	69,38		124,3
E-61	4,84	102,7		243,5
E-62	19,5	246,1		268,7
E-63	32,4	342,9		352,9
E-64	21,85	118,4		225,6
E-65	15,76	88		444,4
E-66	53,75	661,6		715,5
E-67	15,89	3052		3296
E-68	6,82	411,5		151
E-69	4,95	415,3		531,5
E-70	1,18	136,6	28,55	74,86
E-71	1,09	99,86		35,36
E-72	0,46	66,47		102,1
E-73	0,8	88,29		242,9
E-74	0,27	53,88		102
E-75	12,36	274,8		299,4
E-76	1,78	232,8		100,2
E-77	2,87	129,2		115,6
E-78	3,38	232		167,2
E-79	1,37	49,97		77,94
E-80	2,64	48,19		112,8

Tên	IC ₅₀ mTOR [nM]	IC ₅₀ PI3K [nM]	EC ₅₀ BT474 [nM]	EC ₅₀ U87MG [nM]
E-81	0,36	39,47		34,32
E-82	3,59	81,71		107,8
E-83	6	465,5		64,41
E-84	3,8	113,4		68,43
E-85	4,4	56,4		280,3
E-86	1,52	147		90,18
E-87	3,64	78,85		146,9
E-88	1,57	84,39		47,65
E-89	4,84	307		222
E-90	2,69	52,47		164,9
E-91	3,43	178,6		132,4
E-92	2,79	59,45		122,6
E-93	1,82	106,9		152
E-94	2,42	145,6		119,3
E-95	12,84	173,1		267,4
E-96	10,41	199,8		124,8
E-97	14,54	366,8		289,8
E-98	1,41	160,2		121,1
E-99	11,05	190,5		270,3
E-101	1,78	114,6		81,85
E-102	7,8	289,2		108,8
E-103	11,54	232,1		209,8
E-104	3,23	71,94		104,3
E-105	2,87	51,68		144,6
E-106	0,92	36,82		44,26
E-107	2,48	62,89		117
E-108	2,68	71,52		143,1
E-109	9,66	259		82,8
E-110	3,5	82,31		140,6
E-111	5,98	31,84		266,8
E-112	15,32	248,6		336,2
E-113	4,51	413,5		356,4

Tên	IC ₅₀ mTOR [nM]	IC ₅₀ PI3K [nM]	EC ₅₀ BT474 [nM]	EC ₅₀ U87MG [nM]
E-114	1,23	90,69		47,43
E-115	1,83	153,6		152,9
E-116	6,82	110		18,58
E-117	11,03	73,48		26,69
E-118	5,09	67,85		30,89
E-119	10,94	281,1		44,96
E-120	73,02	349,3		
E-121	3,43	63,89		53,62
E-122	5,86	62,81		55,69
E-123	6,62	46,61		114,5
E-124	8,91	53,3		141
E-125	28,7	160,8		101,2
E-126	24,16	194,7		88,96
E-127	11,91	158,3		67,76
E-128	13,88	37,16		55,15
E-129	27,44	237,1		86,45
E-130	14,3	69,07		33,32
E-131	17,09	158,3		82,7
E-132	9,55	45,55		69,67
E-133	6,85	77,85		43,11
E-134	4,16	44,88		34,75
E-135	16,74	149,1		59,12
E-139	3,15	160,2		74,2
E-140	0,99	198,5	13,72	39,16
E-141	1,69	259,8		33,14
E-142	1,5	107,4	16,14	18,79
E-143	1,15	126,7	22,39	
E-144	2,98	169,2	17,58	
E-145	5,45	358,3	48,31	
E-146	0,73	45,78	11,91	
E-147	0,54	55,7	13,79	
E-148	1,36	70,64	33,5	

Tên	IC ₅₀ mTOR [nM]	IC ₅₀ PI3K [nM]	EC ₅₀ BT474 [nM]	EC ₅₀ U87MG [nM]
E-149	0,89	85,79	32,81	
E-150	1,75	120,1	20,22	
E-152	0,88	67,85	17,75	
E-153	0,89	212,7	14,25	
E-154	0,7	30,2	18,68	
E-155	0,71	15,47	23,72	
E-156	0,51	18,28	12,09	
E-157	0,59	37,51	18,28	
E-158	2,22	122,3	22,58	
E-159	0,53	25,82	19,68	
E-160	1,88	114,7	114	
E-161	13,63	924,7	236,6	
E-162	10,4	539,9	208,4	
E-163	1,71	50,82		
E-164	2,22	154,2	22,17	
E-165	1,47	178,3	18,59	
E-166	2,49	153,8	28,84	
E-167	21,06	156,8		
E-168	66,44	373,2		
E-169	6,8	69,98		
E-170	1,56	96,52	25,69	
E-171	23,12	358,1		
E-172	2,11	268,3	32,11	
E-173	8,6	163,9	39,71	
E-174	18,75	164,7	141,5	
E-175	17,16	163,3	575,9	
E-176	39,16	490,6		
E-177	4,63	337,4	57,04	
E-178	5,19	335	47,1	
E-179	3,11	275,9	28,72	
E-180	5,43	357,4	67,05	
E-181	8,83	275,3	93,82	

Tên	IC ₅₀ mTOR [nM]	IC ₅₀ PI3K [nM]	EC ₅₀ BT474 [nM]	EC ₅₀ U87MG [nM]
E-182	2,44	246,7	54,51	
E-183	4,7	308,1	104,2	
E-184	2,81	399,4	39,78	
E-185	3,43	201,5	25,91	
E-186	0,68	325,3	22,36	
E-187	1,93	161,5	29,84	
E-188	4,69	355,6	77,53	
E-189	1,6	186,4	44,78	
E-190	19,97	175,4	82,41	
E-191	5,16	141,5	45,04	
E-192	2,86	333,7	52,68	
E-193	276,6	183,8		
E-194	0,87	129,3	25,06	
E-195	1,99	20,33		
E-196	5,28	234,7	45,59	
E-197	3,78	122,8	16,37	
E-198	1,4	90,89	9,84	
E-199	1,34	74,6	9,81	
E-200	1,11	58,79	9,82	
E-201	1,62	98,1	9,77	
E-202	2,27	85,82	14,19	
E-203	3,29	95,16	14,93	
E-204	3,92	138,2	54,62	
E-205	0,59	48,89	20,15	
E-206	1,38	71,77	12,14	
E-207	2,51	581,2	58,69	
E-208	2,87	175,6	40,36	
E-209	5,71	545,6	80,73	
E-210	2,84	388,1	59,39	
E-211	3,58	472,3	96,74	
E-212	2,3	645	72,36	
E-213	1,51	465,1	55,13	

Tên	IC ₅₀ mTOR [nM]	IC ₅₀ PI3K [nM]	EC ₅₀ BT474 [nM]	EC ₅₀ U87MG [nM]
E-214	3,49	599,9	84,08	
E-215	1,96	423,3	48	
E-216	2,14	465,9	38,33	
E-217	7,56	326,6	47,96	
E-218	4,69	361,8	57,39	
E-219	3,2	163	37,33	
E-220	4,33	292,6	33,86	
E-221	2,21	212,8	33,7	
E-222	21,17	530,1		
E-223	9,33	157	66,44	
E-224	55,47	401,8		
E-225	14,07	223,7		
E-226	14,41	195,6		
E-227	13,28	267,2		
E-228	27,93	356,5		
E-229	8,85	173,8	48,64	
E-230	2,72	278,9	45,26	
E-231	13,62	184,7		
E-232	11,52	142,4		
E-233	1	89,79	23,04	
E-234	0,67	263,2	21,66	
E-235	1,24	178,2	19,16	
E-236	0,64	141,3	18,75	
E-237	0,96	120,7	20,61	
E-238	0,07	174,6	19,07	
E-239	0,26	46,18	15,16	
E-240	0,29	115,4	16,84	
E-241	0,25	91,52	16,6	
E-242	0,2	120,1	18,37	
E-243	0,73	109,7	29,82	
E-245	0,47	288,2	21,05	
E-246	1,13	81,31	61,41	

Tên	IC ₅₀ mTOR [nM]	IC ₅₀ PI3K [nM]	EC ₅₀ BT474 [nM]	EC ₅₀ U87MG [nM]
E-247	0,8	95,37	19,59	
E-248	1,18	50,79	56,1	
E-249	1,75	60,47	22,83	
E-250	4,36	92,16	37,88	
E-251	7,99	90,72	588,1	
E-252	0,57	48,24	15,22	
E-253	1,47	30,6	64,56	
E-254	0,97	31,55	16,6	
E-255	0,46	4,83	43,05	
E-256	0,67	22,96	27,94	
E-257	2,7	58,26	43,95	
E-258	1,55	110,2	13,1	
E-259	1,61	209,2	13,93	
E-260	0,81	63,84	22,95	
E-261	1,46	44,34	11,44	
E-262	1,63	133,7	18,79	
E-263	2,09	204,4	22,85	
E-264	1,39	61,64	32,3	
E-265	1,64	205,6	24,34	
E-266	11,46	560,2	273,2	
E-267	9,26	420,9	168,9	
E-268	10,44	242,1	437,7	
E-269	15,21	251,8	59,7	
E-270	13,23	328,4	213	
E-271	2,75	113,1	10,3	
E-272	24,53	475,3	107	
E-273	4,24	119,3	14,14	
E-274	39,77	444,9		
E-275	3,07	140,8	15,5	
E-280	16,96	153,4	36,65	
E-281	144,8	679		
E-282	3,83	173,4	8,61	

Tên	IC ₅₀ mTOR [nM]	IC ₅₀ PI3K [nM]	EC ₅₀ BT474 [nM]	EC ₅₀ U87MG [nM]
E-283	40,26	446,5		
E-284	8,45	180,8	77,83	
E-285	13,91	646,9	12,42	
E-286	6,76	526,7	29,35	
E-287	9,81	288,4	523	
E-288	3,8	342,9	115,5	
E-289	5,54	297,9	71,42	
E-290	1,51	200,4	14,86	
E-291	2,7	219,8	18,17	
E-292	1,26	212	20,26	
E-293	1,53	168,1	31,3	
E-294	0,68	137,2	11,15	
E-295	1,09	109,4	15,1	
E-296	1,56	121,5	18,51	
E-297	0,21	208,16		
E-298	0,56	187		
E-299	0,58	159,65		
E-300	0,49	783,3		
E-301	0,28	106,03		
E-302	1,66	112,89		
E-303	2,11	144,41		
E-304	1,26	108,17		
E-305	0,68	110,06		
E-306	1,01	108,46		
E-307	0,45	192,99		
E-308	0,32	63,43		
E-309	0,56	239,33		
E-310	0,76	86,05		
E-311	0,52	69,07		
E-312	0,39	110,31		
E-313	0,92	121,81		
E-314	1,68	76,12		

Tên	IC ₅₀ mTOR [nM]	IC ₅₀ PI3K [nM]	EC ₅₀ BT474 [nM]	EC ₅₀ U87MG [nM]
E-315	1,5	126,66		
E-316	1,29	57,12		
E-317	2,23	92,8		
E-318	1,28	107,46		
E-319	9,74	359,57		
E-320	5,95	1301,49		
E-321	8,92	412,25		
E-322	6,48	390,88		
E-323	9,67	841,74		
E-324	13,61	935,07		
E-325	67,77	1175,43		
E-326	11,42	367,08		
E-327	7,08	1356,31		
E-328	25,52	585,88		
E-329	4,43	237,84		
E-330	32,58	600,97		
E-331	5	150,52		
E-332	26,53	655,45		
E-333	9,74	599,13		
E-334	6,07	966		
E-335	10,6	2212,26		
E-336	5,21	773,45		
E-337	10,07	862,37		
E-338	4,85	634,33		
E-339	7,04	330,81		
E-340	5,86	364,04		
E-341	4,36	281,99		
E-342	0,66	137,31		
E-343	5,62	148,58		
E-344	2,84	149,4		
E-345	1,15	109,07		
E-346	0,45	167,33		

Tên	IC ₅₀ mTOR [nM]	IC ₅₀ PI3K [nM]	EC ₅₀ BT474 [nM]	EC ₅₀ U87MG [nM]
E-347	3,42	205,14		
E-348	5,46	143,82		
E-349	1,03	175,45		

Phương pháp phân tích 1

HPLC: Agilent 1100 Series

MS: Agilent LC/MSD SL

cột: Phenomenex, Mercury Gemini C18, 3 μ m, 2,0x20mm,
Phần số 00M-4439-B0-CE

dung môi A: 5mM NH₄HCO₃/ 20mM NH₃
B: mức axetonitril HPLC

Phát hiện: MS: Dương và âm
khối rung: 120 - 700m/z
năng lượng ion hóa: 70
EMV thu được: 1
ngưỡng: 0,25
UV: 315nm
chiều rộng dải bước sóng: 170nm
sự tham chiếu: tắt
khoảng: 210 - 400nm
bước khoảng: 2,00nm
chiều rộng đỉnh: < 0,01 phút
khe hở: 2nm

phun: 5 μ L

lưu lượng: 1,00mL/phút

nhiệt độ cột: 40°C

gradien:	0,00	phút	5% B
	0,00 – 2,50	phút	5% -> 95% B
	2,50 – 2,80	phút	95% B
	2,81 – 3,10	phút	95% -> 5% B

Phương pháp phân tích 2

Thiết bị: Agilent 1100-SL: incl. ELSD / DAD / MSD

Phương pháp sắc ký:

Cột: Phenomenex Gemini® C18, 50×2,0mm, 3μ

Phương pháp “Axit”

Dung môi rửa giải A: axit formic 0,1% trong axetonitril

Dung môi rửa giải B: axit formic 0,1% trong Nước

Chương trình Gradient tuyến tính: $t_0 = 2\% \text{ A}$, $t_{3,5\text{phút}} = 98\% \text{ A}$, $t_{6\text{phút}} = 98\% \text{ A}$

Lưu lượng: 1mL/phút

Nhiệt độ lò trong cột: 35°C

Phương pháp “Bazo”

Dung môi rửa giải A: 10mM amoniac trong axetonitril

Dung môi rửa giải B: 10mM amoniac trong nước

Chương trình Gradient tuyến tính: $t_0 = 2\% \text{ A}$, $t_{3,5\text{phút}} = 98\% \text{ A}$, $t_{6\text{phút}} = 98\% \text{ A}$

Lưu lượng: 1mL/phút

Nhiệt độ lò ủ cột: 35°C

Máy dò quét sáng làm bay hơi (ELSD):

Trong thiết bị: Các buồng Polyme PL-ELS 2100

Lưu lượng khí ống phun: 1,1L/phút N₂

Nhiệt độ ống phun: 50°C

Nhiệt độ bay hơi: 80°C

Đèn: LED xanh 480nm

Bộ dò mảng đi-ốt (DAD):

Thiết bị: Agilent G1316A

Chiều rộng bước sóng của mẫu: 220-320nm

Chiều rộng bước sóng tham chiếu: không còn

Phổ khối (MSD):

Thiết bị: Agilent LC/MSD-SL

Sự ion hóa: ESI (Dương & Âm)

Khoảng khối lượng: 100-800

Các chữ viết tắt được sử dụng

ACN	axetonitril	min	(nhiều) phút
bu	butyl	mL	mililit
CDI	cacbonyl diimidazol	MS	phổ khối
d	(nhiều) ngày	N	lượng trung bình
DC	phương pháp sắc ký lớp mỏng	NIS	<i>N</i> -iodosuccinimit
DCM	diclometan	NMP	<i>N</i> -metylpyrolindinon
DIPEA	diisopropyletyl amin	NMR	phổ cộng hưởng hạt nhân
DME	dimetylete	NP	pha thông thường
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamit	ppm	phần triệu
DMSO	dimetylsulphoxit	R _f	yếu tố lưu giữ
eq.	đương lượng	RP	pha đảo
EtOH	etanol	prep	điều chế
h	(nhiều) giờ	RT	nhiệt độ trong phòng
HPLC	phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao	<i>tert</i>	bậc ba
LC	phương pháp sắc ký lỏng	t _R	thời gian lưu giữ
M	mol	THF	tetrahydrofuran
MeOH	methanol	TMS	Tetrametylsilanyl
Int.	Chất trung gian	PI3Ka	PI3Kalpha hoặc PI3K α
LDA	Lithidiisopropylamin	DIA	Diisopropylamin
PE	Petrolete	TLC	Phương pháp sắc ký lớp mỏng
EtOAc	Etylaxetat	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)]
[Ir(COD)(OMe)] ₂	(1,5-Xyclooctadien)(metoxy)iridi(I) dime	Pin2B2	Bis(pinacolato)dibo

Các ví dụ sau đây mô tả hoạt tính sinh học của các hợp chất theo sáng chế mà không giới hạn sáng chế bởi các ví dụ này. Tất cả các giá trị EC₅₀ và IC₅₀ được liệt kê trong bản mô tả được chỉ ra theo nM (nanomol).

Thử nghiệm hoạt tính mTOR Kinaza

(Tình trạng phosphoryl hóa của cơ chất mTOR 4E-BP1; TR-FRET)

Thử nghiệm mTOR được mô tả đề xuất các giá trị IC₅₀ chỉ ra hoạt tính của các hợp chất ức chế hoạt tính của mTOR. Sự ức chế mTOR được mong đợi chỉ ra hoạt tính trong các điều kiện xử lý sự tăng sinh tế bào quá mức hoặc bất thường như bệnh ung thư.

Nguyên tắc thử nghiệm:

Thử nghiệm mTOR kinaza TR-FRET sử dụng cơ chất protein có tương quan về sinh lý học với mTOR (4E-BP1, được đánh dấu bởi thụ thể flophore (Protein huỳnh quang xanh) và được bắt cặp với kháng thể đặc hiệu phospho được đánh dấu Tb tương ứng.

Bản thân thử nghiệm có thể tham gia vào hai giai đoạn: giai đoạn phản ứng và giai đoạn dò. Trong giai đoạn phản ứng, tất cả các thành phần cần thiết cho phản ứng kinaza được bổ sung vào giếng, gồm các cơ chất protein được đánh dấu. Phản ứng được cho phép ủ trong khoảng thời gian 60 phút. Sau khoảng thời gian phản ứng, EDTA được bổ sung vào để làm ngừng phản ứng kinaza, và kháng thể được đánh dấu tecbi được bổ sung để liên kết với sản phẩm được phosphoryl hóa. Do tecbi chelat có thể ổn định ở các nồng độ EDTA được sử dụng để làm ngừng thử nghiệm kinaza, kháng thể và EDTA có thể được trộn sơ bộ trước khi bổ sung để làm giảm bớt các bước sử dụng pipet. Liên kết của kháng thể được đánh dấu tecbi với sản phẩm được phosphoryl hóa được đánh dấu flophore đưa tecbi và GFP vào vị trí gần, dẫn đến sự tăng TR-FRET. Với sự có mặt của chất ức chế, sự tạo thành sản phẩm được phosphoryl hóa bị giảm, và giá trị TR-FRET bị giảm.

Các vật liệu:

-Cơ chất GFP-4E-BP1; Invitrogen order no. PV4759

-Kit kháng thể Lanthascreen Tb-anti-p4E-BP1 (pThr46) Antibody Kit; Invitrogen order no. PV4758

-FRAP1 (mTOR) kinaza; Invitrogen order no. PV4753

-ATP 10mM

-Đệm thử nghiệm 5x (250mM HEPES pH=7,5, 0,05% Polysorbat 20, 5mM EGTA, 50mM MnCl₂)

-EDTA 500mM

Xác định các giá trị IC_{50} của các hợp chất thử nghiệm:

Các điều kiện phản ứng kinaza

400nM GFP-4E-BP1, 8 μ M ATP, ~150ng/mL mTOR, 50mM HEPES

pH=7,5, 0,01% Polysorbat 20, 1mM EGTA, 10mM $MnCl_2$, và các lượng biến thiên của các hợp chất thử nghiệm.

Điều chế các chất phản ứng

Lưu ý: Làm tan và giữ lại mTOR, cơ chất, ATP, và kháng thể trên đá trước khi tiến hành pha loãng. Tiến hành các lần pha loãng các thành phần này có thể được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian ngắn trong ngày sử dụng.

1. Bổ sung 2ml Đệm thử nghiệm 5X vào 8ml nước để điều chế 10ml Đệm thử nghiệm 1X, trong đó nồng độ của Đệm thử nghiệm 1X là 50mM HEPES pH=7,5, 0,01% Polysorbat 20, 1mM EGTA, và 10mM $MnCl_2$.
2. Điều chế Kháng thể/dung dịch EDTA bằng cách bổ sung đầu tiên 2,75 μ l Kháng thể p4E-BP1 kháng Tb vào 2397 μ l Đệm pha loãng LanthaScreenTM TR-FRET. Sau đó, bổ sung 100 μ l EDTA 0,5M.
3. Điều chế Cơ chất 4X/Dung dịch enzym bằng cách bổ sung ban đầu 72 μ l GFP-4E-BP1 (22 μ M) vào 926 μ l Đệm thử nghiệm 1X. Sau đó, bổ sung 1,6 μ l mTOR (0,45mg/mL).
4. Điều chế Dung dịch ATP bằng cách bổ sung 3,2 μ l ATP 10mM vào 1997 μ l đệm thử nghiệm 1X.

Pha loãng theo thứ tự các chất ức chế (16 đường cong điểm)

Các chất ức chế được pha loãng theo thứ tự trong DMSO, sau đó được pha loãng đến nồng độ làm việc 4X với đệm thử nghiệm 1X.

1. Phân phối 40 μ l DMSO vào hai cột liên kế trong đĩa 96 giếng đối với mỗi hợp chất (ví dụ các cột 1 và 2).
2. Bổ sung 10 μ l nguyên liệu chất ức chế (10mM) vào giếng thứ nhất của cột thứ nhất (A1) và trộn.
3. Loại bỏ 10 μ l khỏi A1 và chuyển vào giếng liên kế trong cột tiếp theo (B1) và trộn.
4. Loại bỏ 10 μ l khỏi B1 và chuyển giếng tiếp theo trong cột thứ nhất (B2) và trộn.

5. Lắp lại kiểu pha loãng qua giếng H1 và để lại giếng cuối cùng (H2) chỉ là DMSO.
6. Loại bỏ 4µl các hợp chất được pha loãng và bổ sung vào 96µl Đệm thử nghiệm 1X trong đĩa 96-giếng tiến hành các lần pha loãng hợp chất 4X.

Phản ứng kinaza

1. Bổ sung 2,5µl các lần pha loãng hợp chất 4X vào đĩa 384-giếng.
2. Bổ sung 2,5µl 4X Enzym/Dung dịch cơ chất.
4. Ủ trước trong khoảng thời gian 30 phút ở RT (máy lắc).
5. Bổ sung 5µl dung dịch ATP vào tất cả các giếng để bắt đầu phản ứng.
6. Lắc đĩa thử nghiệm trên máy lắc đĩa trong khoảng thời gian 30 giây.
7. Ủ đĩa thử nghiệm trong khoảng thời gian một giờ ở nhiệt độ trong phòng (từ 20 đến 25°C).

Ngừng bước phản ứng và phát hiện bằng huỳnh quang

1. Bổ sung 10µl Kháng thể/Dung dịch EDTA vào mỗi giếng trong các cột từ 1 đến 9.
2. Lắc đĩa thử nghiệm trên máy lắc trong khoảng thời gian 30 giây.
3. Ủ đĩa thử nghiệm trong khoảng thời gian một giờ ở nhiệt độ trong phòng (từ 20 đến 25°C).
4. Đo các tín hiệu phát xạ GFP (FRET) và tecbi (tham chiếu) trên máy đọc đĩa huỳnh quang (ví dụ Perkin Elmer Envision).

Phân tích dữ liệu

1. Tính tỷ lệ phát xạ của mỗi mẫu bằng cách chia tín hiệu GFP (FRET) bởi tín hiệu tecbi (tham chiếu).
2. Vẽ đồ thị nồng độ của mỗi hợp chất đối với tỷ lệ phát xạ. Xác định nồng độ của hợp chất cần để đạt đến 50% tín hiệu tối đa (IC₅₀). Sự xác định các giá trị IC₅₀ có thể thu được bằng sự điều chỉnh đường cong (đáp ứng liều dùng theo sigmoid, đường dốc biến thiên) sử dụng phần mềm Prism từ GraphPad).

Sự ức chế sự phosphoryl hóa PIP-2 do PI3Kalpha gây ra

Thử nghiệm PI3Kalpha được mô tả trong bản mô tả đề xuất các giá trị IC₅₀ chỉ ra hoạt tính của các hợp chất ức chế hoạt tính của PI3 kinaza alpha. Sự ức chế PI3 kinaza được mong đợi chỉ ra hoạt tính trong các điều kiện xử lý sự tăng sinh tế bào quá mức hoặc bất thường, như bệnh ung thư. Tham khảo J. A. Engelman, Nature Reviews Cancer, 2009, 9, 550-562; A. Carnero, Expert Opin. Investig. Drugs, 2009, 18, 1265-

1277 và P. Liu et al., Nature Reviews Drug Discovery, 2009, 8, 627-64.

Loại phương pháp: Thử nghiệm-Liên kết-Bộ lọc

1. Vật liệu

Đệm thử nghiệm: 40mM HEPES pH=7,5 SIGMA H-3375

100mM NaCl Merck 1.064.041.000

1mM EGTA SIGMA E-4378

1mM β -Glyxerophosphat SIGMA G-6253

7mM MgCl₂ Merck 58.331.000

1mM DTT SIGMA D-0632

(BSA 0,1% chỉ trong khi điều chế hỗn hợp lipit sau khi siêu âm)

Hỗn hợp pha trộn phospholipit (= cơ chất) từ các lipit phân cực Avanti (#790770):

Phosphatidylinositol-4,5-biphosphat (# 840046) 3,665%

Phosphatidyletanolamin (# 83022) 39,26%

Phosphatidylserin (# 830032) 36,66%

Sphingomyelin (# 860062) 3,665%

Phosphatidylcholin (# 830053) 16,75%

Với mỗi phân ước lipit (16,6mg): 26ml đệm thử nghiệm + 520 μ l BSA (5%)

PI3 Kinaza alpha được biểu hiện trong các tế bào côn trùng SF9, được đồng nhiễm các virus mã hóa p85alpha và His-p110alpha, được tinh chế bằng ái lực Ni được liên kết và phương pháp sắc ký trao đổi anion). Được phân ước theo các lượng mong muốn và được bảo quản ở nhiệt độ -80°C. Nồng độ thử nghiệm cuối cùng 25ng/giếng

Phosphotyrosin PDGFRbeta-peptit H-CGG-pY-MDMSKDESVD-pY-VPMLDM-NH₂ được tổng hợp bởi Các công nghệ Jerini Peptit (JPT) và được sử dụng trong nồng độ cuối cùng bằng 1,7 μ M (nguyên liệu 100 μ M được điều chế trong đệm thử nghiệm với DTT, được phân ước theo các lượng mong muốn và được bảo quản ở nhiệt độ -80°C)

ATP lạnh (từ Sigma; A-7699), 100 μ M dung dịch gốc trong H₂O, sử dụng 1 μ M nồng độ cuối cùng trong thử nghiệm

[³³P]-ATP, 370 MBq/ml từ Amersham (#AH9968), sử dụng 0,5 μ Ci/giếng (10mCi/ml)

Các đĩa 96-giếng sạch từ Greiner (# 655 162)

Các đĩa lọc: Perkin Elmer UniFilter GF/B # 6005177

Microscint 0 (từ Perkin Elmer, #6013611)

2. Quy trình thử nghiệm

Các bột khí lipit chứa cơ chất được hòa tan đến nồng độ 0,637mg hỗn hợp pha trộn lipit/ml đệm thử nghiệm (với BSA, được bổ sung mới) trong 50ml Falcon -> giữ trên đá, sau đó bằng siêu âm (dao động trong khoảng thời gian 15 giây sau đó ngừng một nhịp 10 giây, 4 lần).

Các hợp chất được pha loãng tuần tự trong đệm thử nghiệm + 6% DMSO và 10µl mỗi lần pha loãng được bổ sung vào mỗi giếng của đĩa 96-giếng (các hợp chất được thử nghiệm gấp đôi) và được trộn với 30µl bột khí lipit chứa PDGFR-Peptit (cuối cùng là 0,5µM) và PI3K alpha (cuối cùng 25ng/giếng). Hỗn hợp sau đó được ủ trong khoảng thời gian 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, 20µl đệm thử nghiệm chứa 3µM ATP lạnh và 0,5µCi/20µl 33P-ATP được bổ sung vào. Các đĩa sau đó được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 120 phút (lắc với tốc độ 300 vòng/phút).

Hỗn hợp phản ứng được chuyển lên trên các đĩa lọc sử dụng "Bộ thu phần lọc" từ Packard: các đĩa lọc được rửa với PBS, sau đó hỗn hợp phản ứng được lọc trên đĩa lọc, rửa 5 lần với PBS và được để khô trong khoảng thời gian từ 30 đến 60 phút ở nhiệt độ 50°C.

Phần đáy của đĩa được bịt kín bởi lá kim loại dính trắng Perkin Elmer và 25µl/giếng Microscint0 được bổ sung vào, dính được phủ bởi lá kim loại dính trong suốt và đĩa được đo bởi máy đếm Wallac Trilux 1450 Microbeta Counter.

Đối chứng dương phù hợp với các giếng chứa các đối chứng chất mang (DMSO 1% trong đệm thử nghiệm), chỉ ra hoạt tính kinase không bị ức chế (các giá trị cao). Các giếng chứa đệm thử nghiệm thay vì enzym có thể thích hợp làm đối chứng cho hoạt tính chính (các giá trị thấp).

3. Đánh giá

Tính toán các giá trị IC₅₀ sử dụng chương trình Smiley (dựa trên GrapPad Prism)

Thử nghiệm tăng sinh PC3

Thử nghiệm dựa trên phép đo hàm lượng ADN trong tế bào thông qua liên kết thuốc nhuộm huỳnh quang. Do hàm lượng ADN trong tế bào được điều hòa ở mức độ cao, nó gần tương ứng với số lượng tế bào. Mức độ tăng sinh được xác định bằng cách so sánh tổng số tế bào đếm được với các mẫu được xử lý bằng thuốc với các đối chứng không được xử lý.

Các tế bào PC3 (dòng tế bào ung thư biểu mô tuyến tiền liệt ở người) được gieo trong các đĩa vi chuẩn độ và được ủ qua đêm trong môi trường nuôi cấy ở nhiệt độ 37°C và 5% CO₂. Các cơ chất thử nghiệm được pha loãng từng bước và được bổ sung vào các tế bào để thể tích tổng bằng 200µL/giếng. Các tế bào pha loãng, nhưng không phải cơ chất, được bổ sung thích hợp làm đối chứng. Sau khoảng thời gian ủ trong 3 ngày, môi trường được thay thế bởi 100µL/giếng dung dịch liên kết-thuốc nhuộm và các tế bào được ủ ở nhiệt độ 37°C trong tối trong khoảng thời gian 60 phút nữa. Để đo sự phát huỳnh quang, sự kích thích diễn ra tại bước sóng bằng 485nm và sự phát xạ được đo tại 530nm. Các giá trị EC₅₀ được tính bằng cách sử dụng chương trình GraphPad Prism.

Thử nghiệm AlamarBlue trong các tế bào AN3 CA

Thử nghiệm tế bào alamarBlue đề xuất các giá trị EC₅₀ chỉ ra các hiệu quả chống tăng sinh hoặc gây độc tế bào của các hợp chất đối với dòng tế bào ung thư màng trong tử cung ở người AN3 CA.

1. Mô tả

alamarBlue® được thiết kế để tạo ra phép đo nhanh và nhạy sự tăng sinh và sự gây độc tế bào trong các dòng tế bào ở người và động vật khác nhau. Thử nghiệm dựa trên sự khử alamarBlue trong môi trường giảm của các tế bào sống (hoạt tính trao đổi chất). Với sự có mặt của các hợp chất chống tăng sinh hoặc gây độc tế bào được bổ sung, hoạt tính trao đổi chất bẩm sinh ngừng lại.

AlamarBlue hòa tan và ổn định trong môi trường nuôi cấy. Các phép đo được tiến hành theo cách xác định hàm lượng clo bằng cách kích thích tại từ 530 đến 560nm và đo sự phát xạ tại 590nm. Theo báo cáo về phần trăm giảm alamarBlue bằng cách kiểm tra sự phát huỳnh quang, dữ liệu được biểu hiện dưới dạng các đơn vị cường độ phát xạ huỳnh quang là một hàm thời gian ủ.

2. Các tế bào và chất phản ứng

Các tế bào AN3 CA	Các tế bào ung thư màng trong tử cung ở người (ATCC HTB-111)
alamarBlue	Serotec Ltd
PBS (w/o Ca, Mg)	Life Technologies, Gibco BRL (Cat. No. 4190-094)
Môi trường DMEM	Lonza (Cat.No. BE-12-604F)

Huyết thanh bào thai bê Life Technologies, Gibco BRL (Cat. No. 10270-106)

3. Thiết bị

Các đĩa 96-giếng, đáy phẳng (Falcon, Cat. No.: 353072)

Các đĩa 96-giếng, dạng chữ U (Costar, Cat. No.: 3799)

CO₂-Tủ ủ

Máy đọc vi đĩa, Spectramax Plus, Các thiết bị phân tử

4. Quy trình diễn hình

Ngày 0: Gieo giống các tế bào 3000 AN3 CA (DMEM/10% FCS) trong 180µl môi trường vào đĩa 96-giếng, đáy phẳng (gồm môi trường trống). Ủ các đĩa ở nhiệt độ 37°C trong tủ ủ CO₂ qua đêm.

Ngày 1: Pha loãng các hợp chất đến nồng độ 100µM -> 1:5, 10 bước pha loãng, trong các đĩa 96-giếng.

Bổ sung 20µl mỗi giếng trong mỗi lần pha loãng vào các tế bào (thể tích tổng trên mỗi giếng 200µl;

Nồng độ cuối cùng của các hợp chất: 10µM -> 1:5; 0,5% DMSO cuối cùng). Nếu cần, thử nghiệm pha loãng thêm.

Tất cả các nồng độ được thử nghiệm gấp đôi.

Đối chứng: Các tế bào không được xử lý bằng hợp chất (+ 20µl môi trường/DMSO).

Các tế bào được ủ với các hợp chất trong khoảng thời gian 3 ngày.

Ngày 4: Bổ sung 25µl dung dịch alamarBlue vào mỗi giếng và ủ trong khoảng thời gian từ 5 đến 8 giờ ở nhiệt độ 37°C. Đo sự phát huỳnh quang bằng cách phát xạ tại từ 530 đến 560nm và đo sự phát xạ tại 590nm.

5. Đánh giá

Tính EC₅₀ sử dụng GraphPad Prism (Năm mươi).

thử nghiệm alamarBlue® có thể được sử dụng để đo sự ức chế của mTOR cũng như PI3Kalpha in vitro.

Thử nghiệm CyQuant trong các tế bào U87MG

Thử nghiệm CyQuant đề xuất các giá trị EC₅₀ chỉ ra các hiệu quả chống tăng sinh hoặc gây độc tế bào của các hợp chất đối với dòng tế bào u nguyên bào đệm ở người U87MG.

1. Mô tả

Thử nghiệm dựa trên phép đo hàm lượng ADN trong tế bào thông qua liên kết thuốc nhuộm phát huỳnh quang. Do hàm lượng ADN trong tế bào được điều hòa ở mức độ cao, tương ứng gần với số lượng tế bào. Mức độ tăng sinh được xác định bằng cách so sánh tổng số các tế bào đếm được với các mẫu được xử lý bằng thuốc với các mẫu không được xử lý. Trong thử nghiệm, thuốc nhuộm liên kết DNA kết hợp với chất phản ứng thấm vào màng tế bào được sử dụng. Môi trường được hút ra, được thay thế bằng dung dịch liên kết thuốc nhuộm, các tế bào được ủ trong khoảng thời gian từ 30 đến 60 phút, sau đó sự phát huỳnh quang được đo (sự kích thích tại 485nm, sự dò phát xạ tại 530nm). Dữ liệu được biểu hiện dưới dạng các đơn vị cường độ phát xạ huỳnh quang là một hàm của thời gian ủ.

2. Các tế bào và chất phản ứng

Các tế bào U-87MG (ATCC HTB-14)	Các tế bào u nguyên bào đệm ở người
Thử nghiệm CyQuant NF	Invitrogen Cat.# C35006
PBS (w/o Ca, Mg)	Life Technologies, Gibco BRL (Cat. No. 4190-094)
Môi trường RPMI1640 61870-010)	Life Technologies, Gibco BRL (Cat. No. 61870-010)
Huyết thanh bào thai bê 10270-106)	Life Technologies, Gibco BRL (Cat. No. 10270-106)

3. Thiết bị

các đĩa 96 giếng, đáy phẳng (Falcon, Cat. No.: 353072)

các đĩa 96 giếng, dạng hình chữ U (Costar, Cat. No.: 3799)

CO₂-Tủ ủ

Máy đọc vi đĩa, Wallac Victor

4. Quy trình diễn hình

Ngày 0: Gieo các tế bào 3000 U-87MG (được nuôi cấy trong RPMI/10% FCS) trong môi trường 150µl vào đĩa 96-giếng, đáy phẳng (gồm môi trường trống). Ủ các đĩa ở nhiệt độ 37°C trong tủ ủ CO₂ qua đêm.

Ngày 1: Pha loãng các hợp chất đến nồng độ 80µM -> 1:5 trong môi trường, 7 bước pha loãng, trong các đĩa 96 giếng.

Bổ sung 50µl vào mỗi giếng trong mỗi lần pha loãng (thể tích tổng trên mỗi giếng là 200µl;

Nồng độ cuối cùng của các hợp chất: 20µM -> 1:5). Nếu cần, kiểm tra các lần pha loãng thêm.

Tất cả các nồng độ được thử nghiệm hai lần hoặc ba lần.

Đối chứng: Các tế bào không được xử lý bằng hợp chất (+ 50µl môi trường + DMSO).

Các tế bào được ủ với các hợp chất trong khoảng thời gian 3 ngày.

Ngày 4: Hút môi trường ra và thay thế bởi 100µl dung dịch liên kết thuốc nhuộm 1x (22µl chất phản ứng thuốc nhuộm CyQuant NF được bổ sung vào 11ml đệm HBSS 1x). Phủ vi đĩa và ủ trong khoảng thời gian từ 30 đến 60 phút, để làm cân bằng liên kết thuốc nhuộm-ADN. Đo cường độ phát huỳnh quang trong máy đọc vi đĩa (sự kích thích tại 485nm, sự dò phát xạ tại 530nm).

5. Đánh giá

Tính EC₅₀ sử dụng GraphPad Prism (Năm mươi)

Các cơ chất theo sáng chế là các chất ức chế con đường PI3 kinaza, cụ thể là serin/threonin kinaza mTOR và/hoặc các thành viên trong gia đình lipit kinaza Pi3K. Do các đặc tính sinh học của chúng, nên các hợp chất mới có công thức chung (1) và các chất đồng phân của chúng và các muối chống chịu sinh lý học thích hợp để điều trị

các bệnh được mô tả bởi sự tăng sinh tế bào quá mức hoặc bất thường. Các bệnh này gồm, ví dụ: sự nhiễm virus (ví dụ HIV và xacôm Kaposi); bệnh viêm và tự miễn (ví dụ viêm ruột kết, bệnh viêm khớp, bệnh Alzheimer, viêm cuộn tiểu cầu thận và chữa lành vết thương); bệnh nhiễm trùng vi khuẩn, nấm và/hoặc ký sinh trùng; bệnh bạch cầu, u lympho và các khối u rắn; bệnh về da (ví dụ bệnh vẩy nến); bệnh về xương; bệnh tim mạch (ví dụ sự tái phát hẹp và sự phình trương). Thêm vào đó, các hợp chất hữu ích để bảo vệ các tế bào tăng sinh (ví dụ các tế bào tóc, các tế bào ruột, các tế bào máu và tế bào nguyên bản) từ sự phá hủy ADN do sự bức xạ, sự xử lý UV và/hoặc xử lý kim tế bào (Davis et al., 2001).

Ví dụ, các bệnh ung thư sau đây được điều trị bằng cách hợp chất theo sáng chế, tuy nhiên, không giới hạn với: các khối u não, như u dây thần kinh thính giác, u bào hình sao như u bào hình sao piloit, u sao bào sợi, u tế bào đệm hình sao dạng nguyên sinh chất, u tế bào hình sao chất nguyên sinh, u sao bào mắt biệt hóa và u nguyên bào xốp, u lympho não, di căn não, khối u tuyến yên như khối u tuyến yên tiết prolactin, HGH (hormon sinh trưởng ở người) tạo ra khối u và khối u tạo ra ACTH-(hormon kích thích thượng thận), u sọ hầu, u nguyên bào tủy, u màng não và u thần kinh đệm ít nhánh; u dây thần kinh (khối u) như các khối u của hệ thần kinh sinh dưỡng như u nguyên bào thần kinh, u nguyên bào thần kinh giao cảm, u hạch thần kinh, u cận hạch (u tủy thượng thận và u tế bào ưa crôm) và u hạch cảnh, các khối u trong hệ thần kinh ngoại vi như u dây thần kinh cắt cụt, u xơ thần kinh, u thần kinh (u bào Schwann, u bào sợi thần kinh) và u bào sợi thần kinh ác tính, cũng như các khối u trong hệ thần kinh trung ương như khối u tủy sống và não; ung thư ruột như ung thư biểu mô trực tràng, ung thư biểu mô ruột kết, ung thư biểu mô hậu môn, các khối u ruột nhỏ và khối u tá tràng; khối u mí mắt như ung thư tế bào đáy hoặc 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 ung thư biểu mô cuống phổi tế bào nhỏ (ung thư biểu mô tế bào yến mạch) và ung thư biểu mô cuống phổi tế bào không nhỏ như ung thư biểu mô vảy, ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô cuống phổi tế bào lớn; ung thư vú như ung thư biểu mô vú, như ung thư biểu mô ống thâm nhiễm, ung thư biểu mô coloit, ung thư biểu mô tiểu thùy lan rộng, ung thư biểu mô ống, ung thư biểu mô nang hạch, và ung thư biểu mô hình nhú; u lympho không phải Hodgkin (NHL) như u lympho Burkitt, u lympho không phải Hodgkin

khối u ác tính nhỏ (NHL) và u sùi dạng nấm; ung thư tử cung hoặc ung thư biểu mô màng trong tử cung hoặc ung thư biểu mô thể; hội chứng CUP (ung thư sơ cấp chưa biết); ung thư buồng trứng hoặc ung thư biểu mô buồng trứng như ung thư huyết thanh, màng trong tử cung hoặc thể nhày; ung thư bàng quang túi mật; ung thư ống mật như ung thư Klatskin; ung thư tinh hoàn như u tinh và không phải u tinh; u lympho (xác mô lympho) như u lympho ác tính, bệnh Hodgkin, u lympho không phải Hodgkin (NHL) như bệnh bạch cầu bạch huyết mạn tính, bệnh bạch cầu tế bào tóc, u tế bào miễn dịch, u tương bào (đa u tủy), u nguyên bào thần kinh, u lympho Burkitt, U sùi dạng nấm vùng T, u nguyên bào lympho thoái biến tế bào lớn và u nguyên bào lympho; ung thư thanh quản như khối u dây thanh âm, trên thanh môn, thanh môn và các khối u và các khối u thanh quản dưới thanh môn; ung thư xương như u xương sụn, bướu sụn, u nguyên bào sụn, u xơ sụn dạng nhày, u xương, u xương-tựa xương, u nguyên bào xương, u hạt ưa eosin, ung thư tế bào lớn, xác mô sụn, xác mô xương, xác mô Ewing, xác mô lưới, u tương bào, loạn sản xơ, u nang xương mới sinh và u nang xương phình mạch; các khối u đầu/cổ như các khối u ở môi, lưỡi, bề mặt miệng, khoang miệng, lợi, palet, tuyến nước bọt, họng, lỗ mũi, xoang cạnh mũi, thanh quản và tai giữa; ung thư gan như ung thư biểu mô tế bào gan hoặc ung thư biểu mô thuộc tế bào gan (HCC); bệnh bạch cầu, như bệnh bạch cầu cấp tính, như bệnh bạch cầu bạch huyết cấp tính/nguyên bào lymphô (ALL), bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML); bệnh bạch cầu mạn tính như bệnh bạch cầu bạch huyết mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (CML); ung thư dạ dày hoặc ung thư biểu mô dạ dày như ung thư biểu mô tuyến hình nhú, hình ống và thể nhày, ung thư biểu mô tế bào dấu riêng, ung thư biểu mô tế bào vảy dạng tuyến, ung thư biểu mô tế bào nhỏ và ung thư biểu mô không biệt hóa; khối u ác tính như sự phân bố trên bề mặt, nốt ruồi ác tính dạng hạch và khối u ác tính lâm chẩm phía đầu; ung thư thận, như ung thư biểu mô tế bào thận hoặc u thận Grawitz hoặc khối u Grawitz; ung thư thực quản hoặc ung thư biểu mô thực quản; ung thư dương vật; ung thư tuyến tiền liệt; ung thư hầu hoặc ung thư biểu mô hầu như ung thư biểu mô mũi-hầu, ung thư biểu mô miệng-hầu và ung thư biểu mô tuyến yên; u nguyên bào võng mạc; ung thư âm đạo hoặc ung thư biểu mô âm đạo; biểu mô vảy ung thư biểu mô, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tại chỗ, xác mô và khối u ác tính; ung thư biểu mô tuyến giáp như ung thư biểu mô hình nhú, có nang và tuyến giáp tủy xương, và cả ung thư biểu mô tự ghép; ung thư biểu mô tế bào có

vảy, ung thư biểu mô tế bào gai biểu bì và ung thư biểu mô vảy của da; u tuyến ức, ung thư niệu đạo và ung thư âm hộ.

Các hợp chất mới có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị trong thời gian ngắn hoặc lâu dài các bệnh được đề cập ở trên gồm, trong đó thích hợp, kết hợp với các hợp chất mới nhất khác như các chất chống khối u khác, các chất gây độc tế bào, các chất ức chế sự tăng sinh tế bào, các chất chống hình thành mạch, steroid hoặc các kháng thể.

Các hợp chất có công thức chung (1) có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp với các hợp chất có hoạt tính khác theo sáng chế và, trong đó thích hợp, kết hợp với các hợp chất có hoạt tính dược lý khác. Các chất trị liệu hóa học có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế gồm, mà không giới hạn với, hormon, các chất tương tự hormon và kháng hormon (ví dụ tamoxifen, toremifen, raloxifen, fulvestrant, megestrol axetat, flutamit, nilutamit, bicalutamit, aminoglutethimit, xyproteron axetat, finasterit, buserelin axetat, fludrocortison, fluoxymesteron, medroxyprogesteron và octreotit), các chất ức chế aromataza (ví dụ anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestan và atamestan), các chất chủ vận LHRH và các chất đối kháng (ví dụ goserelin axetat và luprolit), các chất ức chế các yếu tố phát triển (các yếu tố phát triển như yếu tố phát triển có nguồn gốc từ tiểu huyết cầu và yếu tố phát triển tế bào gan, các ví dụ về các chất ức chế là các kháng thể yếu tố phát triển, các kháng thể thụ thể yếu tố phát triển và các chất ức chế tyrosin kinaza, như gefitinib, imatinib, lapatinib, Erbitux® và trastuzumab); các chất chống chuyển hóa (ví dụ các chất kháng folat như methotrexat và raltitrexed, các chất tương tự pyrimidin như 5-flouraxil, capecitabin và gemxitabin, purin và các chất tương tự adenosin như mercaptopurin, thioguanin, cladribin và pentostatin, xytarabin và fludarabin); thuốc kháng sinh chống khối u (ví dụ anthracyclin, như doxorubixin, daunorubixin, epirubixin và idarubixin, mitomycin C, bleomycin, dactinomycin, plicamycin và streptozoxin); các dẫn xuất của platin (ví dụ cisplatin, oxaliplatin và carboplatin); các chất alkyl hóa (ví dụ estramustin, meclorothamin, melphalan, clorambuxil, busulphan, dacarbazin, xyclophosphamit, ifosfamid và temozolomit, nitrosoure như carmustin và lomustin và thiotepa); các chất chống giãn phân (ví dụ vinca alkaloid như vinblastin, vindesin, vinorelbin và vincristin; và các taxan như paclitaxel và docetaxel); các chất ức chế topoisomeraza (ví dụ epipodophyllotoxin như etoposid và etopophos, teniposid, amsacrin, topotecan,

irinotecan và mitoxantron) và các chất hóa học trị liệu khác nhau như amifostin, anagrelit, clodronat, filgrastin, interferon alpha, leucovorin, rituximab, procarbazin, levamisol, mesna, mitotan, pamidronat và porfimer.

Các ví dụ về các dạng sử dụng thích hợp là viên nén, viên nang, thuốc đạn, dung dịch, cụ thể là các dung dịch để tiêm (dưới da, trong tĩnh mạch, trong bắp) và truyền, xi-rô, huyền phù hoặc bột có thể phân tán. Trong mỗi liên hệ này, phần (các) hợp chất có hoạt tính được trong mỗi trường hợp nên nằm trong khoảng từ 0,1 đến 90% về trọng lượng, tốt hơn là từ 0,5 đến 50% về trọng lượng, chế phẩm tổng số, với các lượng đủ để đạt được khoảng liều dùng được chỉ rõ dưới đây. Nếu cần, các liều dùng được đề cập có thể được đưa ra các lần khác nhau trong ngày.

Các viên nén thích hợp có thể thu được, ví dụ, bằng cách trộn (các) hợp chất có hoạt tính với các chất hỗ trợ đã biết, ví dụ các chất pha loãng, 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 bôi trơn, như magie stearat hoặc đá tan, và/hoặc các chất đạt được tác dụng kéo dài, như carboxymetyl xenluloza, xenluloza axetat phtalat hoặc polyvinyl axetat. Các viên nén cũng có thể chứa các lớp khác nhau.

Do đó, các viên nén bọc đường có thể được sản xuất bởi các lõi bọc, được điều chế tương tự với các viên nén, với các chất thường được sử dụng trong vỏ bọc đường, ví dụ colidon hoặc sen-lắc, gôm arabic, đá tan, titan dioxit hoặc đường. Lõi cũng có thể chứa các lớp khác nhau để đạt được tác dụng kéo dài hoặc để tránh tính không tương hợp. Theo cách tương tự, vỏ bọc đường cũng chứa các lớp khác nhau để đạt được tác dụng kéo dài, nó có thể sử dụng các chất hỗ trợ được đề cập ở trên trong trường hợp các viên nén.

Xi-rô chứa các hợp chất có hoạt tính hoặc các hỗn hợp hợp chất hoạt tính theo sáng chế có thể còn chứa chất tạo ngọt, như sacarin, xyclamat, glyxerol hoặc đường cũng như chất cải thiện vị, ví dụ các chất tạo hương như vanilin hoặc nước cam ép. Chúng cũng có thể chứa các chất hỗ trợ huyền phù hoặc chất cô đặc, như natri carboxymetyl xenluloza, chất làm ẩm, ví dụ các sản phẩm cô đặc của rượu béo và etylen oxit, hoặc các chất bảo vệ như p-hydroxybenzoat.

Các dung dịch tiêm và truyền được tạo ra theo cách thông thường, ví dụ trong khi bổ sung các chất đẳng trương, các chất bảo quản, như p-hydroxybenzoat, hoặc chất ổn

định, như các muối của kim loại kiềm của axit etylendiamintetraaxetic, trong đó thích hợp sử dụng các chất nhũ hóa và/hoặc chất phân tán, nó có thể, ví dụ, để sử dụng, trong đó thích hợp, các dung môi hữu cơ làm các chất hòa tan hoặc các dung môi hỗ trợ khi sử dụng nước làm chất pha loãng, và được tạo phân ước vào các bình phun hoặc ampun hoặc lọ truyền.

Các viên nang, chứa một hoặc nhiều hợp chất hoạt tính hoặc các tổ hợp hợp chất hoạt tính, có thể, ví dụ, được sản xuất bằng cách trộn các hợp chất hoạt tính với các chất mang trợ, như lactoza hoặc sorbitol, và bao gói hỗn hợp trong các viên nang gelatin. Các thuốc đạn thích hợp có thể được sản xuất, ví dụ, bằng cách trộn với các tá dược được dự tính cho mục đích này, như các chất béo trung tính hoặc polyetylen glycol, hoặc các dẫn xuất của chúng.

Các chất hỗ trợ có thể được đề cập đến bằng ví dụ là nước, các dung môi hữu cơ có thể được sử dụng trong dược phẩm, như parafin (ví dụ các phân chiết dầu mỏ), dầu có nguồn gốc thực vật (ví dụ dầu lạc hoặc dầu vừng), rượu đơn chức hoặc đa chức (ví dụ EtOH hoặc glyxerol), các chất mang như bột khoáng tự nhiên (ví dụ cao lanh, đất chứa sét, đá tan và đá phấn), bột tự nhiên tổng hợp (ví dụ axit silixic phân tán cao và silicat), đường (ví dụ mía, lactoza và đường nho), chất nhũ hóa (ví dụ lignin, rượu etylic từ hồ sulfit, metyl xenluloza, tinh bột và polyvinylpyrrolidon) và chất trượt (ví dụ magie stearat, đá tan, axit stearic và natri lauryl sulphat).

Việc sử dụng theo cách thông thường, ưu tiên qua đường miệng hoặc qua da, cụ thể là và tốt hơn là qua đường miệng. Trong trường hợp sử dụng qua miệng, các viên nén có thể vốn bao gồm, cộng thêm các chất mang được đề cập ở trên, các chất phụ gia như natri xitrat, canxi cacbonat và dicanxi phosphat cùng với các chất khác nhau như tinh bột, ưu tiên tinh bột khoai tây, gelatin và các loại tương tự. Hơn nữa cũng có thể sử dụng các chất trượt, như magie stearat, natri lauryl sulphat và đá tan, để ép viên. Trong trường hợp các huyền phù chứa nước, các chất cải thiện vị hoặc thuốc nhuộm khác nhau cũng có thể được bổ sung vào các hợp chất có hoạt tính cộng thêm các chất phụ gia được đề cập ở trên.

Để sử dụng ngoài ruột, có thể sử dụng các dung dịch chứa các hợp chất hoạt tính trong khi sử dụng các vật liệu chất mang lỏng thích hợp. Liều dùng để sử dụng trong tĩnh mạch nằm trong khoảng từ 1 đến 1000mg mỗi giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng 5

và 500mg mỗi giờ.

Mặc dù như vậy, nhưng nó có thể cần thiết, nếu thích hợp, để phân phối từ các lượng được đề cập ở trên, phụ thuộc vào thể trọng hoặc bản chất của đường dùng, dựa trên đáp ứng của cơ thể với thuốc, dựa trên bản chất công thức của nó và thời gian hoặc khoảng thời gian sử dụng bị ảnh hưởng. Do đó, nó có thể, trong một vài trường hợp, đủ để làm nó ít hơn lượng thấp nhất được đề cập ở trên trong khi, trong các trường hợp khác, giới hạn trên được đề cập ở trên phải được vượt qua. Khi các lượng tương đối lớn được sử dụng, nó có thể thích hợp để phân chia các lượng thành thành các liều dùng đơn khác nhau được đưa ra trong một ngày.

Các ví dụ chế phẩm sau đây minh họa sáng chế mà không, tuy nhiên, giới hạn phạm vi của nó:

Các ví dụ về dược phẩm

<u>A) Viên nén</u>	<u>mỗi viên nén</u>
Hợp chất có hoạt tính phù hợp với công thức (1)	100mg
Lactoza	140mg
Tinh bột ngô	240mg
Polyvinylpyrrolidon	15mg
Magie stearat	<u>5mg</u>
	500mg

Các hợp chất có hoạt tính được nghiền mịn, lactoza và một phần của tinh bột ngô được trộn với nhau. Hỗn hợp được sàng, sau đó được làm ẩm với dung dịch chứa polyvinylpyrrolidon trong nước, được nhào trộn, được kết hạt ẩm và làm khô. Vật liệu dạng hạt, phần còn lại của tinh bột ngô và magie stearat được sàng và được trộn với nhau. Hỗn hợp được ép thành viên nén có hình dạng và kích thước thích hợp.

<u>B) Viên nén</u>	<u>mỗi viên nén</u>
Hợp chất có hoạt tính phù hợp với công thức (1)	80mg
Lactoza	55mg
Tinh bột ngô	190mg
Microcrystalline xenluloza	35mg
Polyvinylpyrrolidon	15mg

Tinh bột natri carboxymetyl	23mg
Magie stearat	<u>2mg</u>
	400mg

Hợp chất có hoạt tính được nghiền mịn, một phần của tinh bột ngô, lactoza, xenluloza vi tinh thể và polyvinylpyrrolidon được trộn với nhau, sau đó hỗn hợp được sàng và được chế biến, cùng với phần còn lại của tinh bột ngô và nước, vào vật liệu dạng hạt, được làm khô và sàng. Tinh bột natri carboxymetyl và magie stearat sau đó được bổ sung vào vật liệu dạng hạt và được trộn với nó, và hỗn hợp được ép thành viên có kích thước thích hợp.

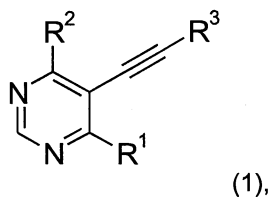
C) Dung dịch trong Ampun

Hợp chất có hoạt tính phù hợp với công thức (1)	50mg
Natri clorua	50mg
Nước để phun	5mL

Hợp chất có hoạt tính được hòa tan, tại pH bên trong hoặc, nếu thích hợp, tại pH nằm trong khoảng 5,5 đến 6,5, trong nước sau đó natri clorua được bổ sung dưới dạng chất đẳng trương. Dung dịch tạo thành được hoàn trả lại không chứa pyrogen bằng cách lọc và phần lọc được tạo phân ước, dưới các điều kiện vô trùng, vào các ampun, sau đó được vô trùng và được bịt kín bằng cách nấu chảy. Các ampun chứa 5mg, 25mg và 50mg hợp chất có hoạt tính.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (1):



trong đó:

R^3 là pyridyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều methyl, ethyl, amino, metylamino, etylamino giống hoặc khác nhau; và,

R^1 là phenyl hoặc pyridyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 giống hoặc khác nhau và,

R^2 là C_{1-4} alkyl, và,

mỗi R^5 là nhóm được chọn trong số R^m và R^n ; và,

mỗi R^m độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm được chọn trong số C_{1-6} alkyl, heteroalkyl có từ 2 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{4-16} xycloalkylalkyl, C_{6-10} aryl, C_{7-16} arylalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 12 cạnh, heteroarylalkyl có từ 6 đến 18 cạnh, heteroxyccloalkyl có từ 3 đến 14 cạnh và heteroxyccloalkylalkyl có từ 4 đến 14 cạnh, và R^m tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^n và/hoặc R^{o4} giống hoặc khác nhau,

mỗi R^n là nhóm thích hợp và độc lập được chọn trong số $=O$, $-OR^o$, C_{1-3} haloalkyloxy, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $=S$, $-SR^o$, $=NR^o$, $=NOR^o$, $=NNR^oR^{o1}$, $=NN(R^s)C(O)NR^oR^{o1}$, $-NR^oR^{o1}$, $-ONR^oR^{o1}$, $-N(OR^o)R^{o1}$, $-N(R^s)NR^oR^{o1}$, halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^o$, $-S(O)OR^o$, $-S(O)_2R^o$, $-S(O)_2OR^o$, $-S(O)NR^oR^{o1}$, $-S(O)_2NR^oR^{o1}$, $-OS(O)R^o$, $-OS(O)_2R^o$, $-OS(O)_2OR^o$, $-OS(O)NR^oR^{o1}$, $-OS(O)_2NR^oR^{o1}$, $-C(O)R^o$, $-C(O)OR^o$, $-C(O)SR^o$, $-C(O)NR^oR^{o1}$, $-C(O)N(R^s)NR^oR^{o1}$, $-C(O)N(R^s)OR^o$, $-C(NR^s)NR^oR^{o1}$, $-C(NOH)R^o$, $-C(NOH)NR^oR^{o1}$, $-OC(O)R^o$, $-OC(O)OR^o$, $-OC(O)SR^o$, $-OC(O)NR^oR^{o1}$, $-OC(NR^s)NR^oR^{o1}$, $-SC(O)R^o$, $-SC(O)OR^o$, $-SC(O)NR^oR^{o1}$, $-SC(NR^s)NR^oR^{o1}$, $-N(R^s)C(O)R^o$, $-N[C(O)R^o][C(O)R^{o1}]$, $-N(OR^s)C(O)R^o$, $-N(R^s)C(NR^{s1})R^o$, $-N(R^s)N(R^{s1})C(O)R^o$, $-N[C(O)R^{o2}]NR^oR^{o1}$, $-N(R^s)C(S)R^o$, $-N(R^s)S(O)R^o$, $-N(R^s)S(O)OR^o$, $-N(R^s)S(O)_2R^o$, $-N[S(O)_2R^o][S(O)_2R^{o1}]$, $-N(R^s)S(O)_2OR^o$, $-N(R^s)S(O)_2NR^oR^{o1}$, $-N(R^s)[S(O)_2]_2R^o$, $-N(R^s)C(O)OR^o$, $-N(R^s)C(O)SR^o$, $-N(R^s)C(O)NR^oR^{o1}$, $-N(R^s)C(O)NR^{s1}NR^oR^{o1}$, $-$

$N(R^s)N(R^{s1})C(O)NR^oR^{o1}$, $-N(R^s)C(S)NR^oR^{o1}$, $-[N(R^s)C(O)]_2R^o$, $-N(R^s)[C(O)]_2R^o$, $-$
 $N\{[C(O)]_2R^o\}\{[C(O)]_2R^{o1}\}$, $-N(R^s)[C(O)]_2OR^o$, $-N(R^s)[C(O)]_2NR^oR^{o1}$, $-$
 $N\{[C(O)]_2OR^o\}\{[C(O)]_2OR^{o1}\}$,
 $-N\{[C(O)]_2NR^oR^{o1}\}\{[C(O)]_2NR^{o2}R^{o3}\}$, $-[N(R^s)C(O)]_2OR^o$, $-N(R^s)C(NR^{s1})OR^o$,
 $-N(R^s)C(NOH)R^o$, $-N(R^s)C(NR^{s1})SR^o$, $-N(R^s)C(NR^{s1})NR^oR^{o1}$ và $-N=C(R^s)NR^oR^{o1}$ và
 mỗi R^o , R^{o1} , R^{o2} và R^{o3} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm được chọn trong số C_1 -
 alkyl, heteroalkyl có từ 2 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} cycloalkyl,
 C_{4-16} cycloalkylalkyl, C_{6-10} aryl, C_{7-16} arylalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 12 cạnh,
 heteroarylalkyl có từ 6 đến 18 cạnh, heterocycloalkyl có từ 3 đến 14 cạnh và
 heterocycloalkylalkyl có từ 4 đến 14 cạnh, trong đó R^o cùng với R^{o1} và/hoặc R^s
 và/hoặc R^{c1} và/hoặc R^{c2} và/hoặc R^{c3} hoặc R^{c2} cùng với R^{c3} có thể tạo thành gốc
 heterocyclalkyl một vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 8 cạnh thông qua nguyên tử C-,
 N-, O- hoặc S- chung, hoặc trong đó R^o cùng với R^{o1} có thể tạo thành gốc
 heterocyclalkyl vòng xoắn có từ 3 đến 14 cạnh thông qua nguyên tử C-, N-, O- hoặc S-
 chung và trong đó R^o , R^{o1} , R^{o2} và R^{o3} độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^p
 và/hoặc R^{q4} giống hoặc khác nhau, và,
 mỗi R^p là nhóm thích hợp và độc lập được chọn trong số $=O$, $-OR^q$, C_{1-3} haloalkyloxy,
 $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $=S$, $-SR^q$, $=NR^q$, $=NOR^q$, $=NNR^qR^{q1}$, $=NN(R^s)C(O)NR^qR^{q1}$, $-$
 NR^qR^{q1} , $-ONR^qR^{q1}$, $-N(R^s)NR^qR^{q1}$, halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-$
 NO_2 , $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^q$, $-S(O)OR^q$, $-S(O)_2R^q$, $-S(O)_2OR^q$, $-S(O)NR^qR^{q1}$, $-$
 $S(O)_2NR^qR^{q1}$, $-OS(O)R^q$, $-OS(O)_2R^q$, $-OS(O)_2OR^q$, $-OS(O)NR^qR^{q1}$, $-OS(O)_2NR^qR^{q1}$,
 $-C(O)R^q$, $-C(O)OR^q$, $-C(O)SR^q$, $-C(O)NR^qR^{q1}$, $-C(O)N(R^s)NR^qR^{q1}$, $-C(O)N(R^s)OR^q$,
 $-C(NR^s)NR^qR^{q1}$, $-C(NOH)R^q$, $-C(NOH)NR^qR^{q1}$, $-OC(O)R^q$, $-OC(O)OR^q$, $-$
 $OC(O)SR^q$, $-OC(O)NR^qR^{q1}$, $-OC(NR^s)NR^qR^{q1}$, $-SC(O)R^q$, $-SC(O)OR^q$,
 $-SC(O)NR^qR^{q1}$, $-SC(NR^s)NR^qR^{q1}$, $-N(R^s)C(O)R^q$, $-N[C(O)R^q][C(O)R^{q1}]$,
 $-N(OR^s)C(O)R^q$, $-N(R^s)C(R^{s1})R^q$, $-N(R^s)N(R^{s1})C(O)R^q$, $-N[C(O)R^{q2}]NR^qR^{q1}$,
 $-N(R^s)C(S)R^q$, $-N(R^s)S(O)R^q$, $-N(R^s)S(O)OR^q$, $-N(R^s)S(O)_2R^q$, $-$
 $N[S(O)_2R^q][S(O)_2R^{q1}]$, $-N(R^s)S(O)_2OR^q$, $-N(R^s)S(O)_2NR^qR^{q1}$, $-N(R^s)[S(O)_2]_2R^q$, $-$
 $N(R^s)C(O)OR^q$, $-N(R^s)C(O)SR^q$, $-N(R^s)C(O)NR^qR^{q1}$, $-N(R^s)C(O)NR^{s1}NR^qR^{q1}$,
 $-N(R^s)N(R^{s1})C(O)NR^qR^{q1}$, $-N(R^s)C(S)NR^{q1}$, $-[N(R^s)C(O)][N(R^{g1})C(O)]R^q$, $-$
 $N(R^s)[C(O)]_2R^q$, $-N\{[C(O)]_2R^q\}\{[C(O)]_2R^{q1}\}$, $-N(R^s)[C(O)]_2OR^q$, $-$
 $N(R^s)[C(O)]_2NR^qR^{q1}$,

$-N\{[C(O)]_2OR^q\}\{[C(O)]_2OR^{q1}\}$, $-N\{[C(O)]_2NR^qR^{q1}\}\{[C(O)]_2NR^{q2}R^{q3}\}$,
 $-[N(R^s)C(O)][N(R^{s1})C(O)]OR^q$, $-N(R^s)C(NR^{s1})OR^q$, $-N(R^s)C(NOH)R^q$,
 $-N(R^s)C(NR^{s1})SR^q$, $-N(R^s)C(NR^{s1})NR^qR^{q1}$, $-N(R^s)C(=N-CN)NR^qR^{q1}$ và
 $-N=C(R^s)NR^qR^{q1}$, và,
 mỗi R^q , R^{q1} , R^{q2} , R^{q3} và R^{q4} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm được chọn trong số
 $C_{1-6}alkyl$, heteroalkyl có từ 2 đến 6 cạnh, $C_{1-6}haloalkyl$, $C_{3-10}xycloalkyl$,
 $C_{4-16}xycloalkylalkyl$, $C_{6-10}aryl$, $C_{7-16}arylalkyl$, heteroaryl có từ 5 đến 12 cạnh,
 heteroarylalkyl có từ 6 đến 18 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 14 cạnh và
 heteroxycloalkylalkyl có từ 4 đến 14 cạnh, trong đó R^q cùng với R^{q1} và/hoặc R^{q2}
 và/hoặc R^{q3} và/hoặc R^s có thể tạo thành gốc heteroxyclalkyl có từ 3 đến 8 cạnh thông
 qua nguyên tử C-, N-, O- hoặc S- chung, trong đó R^q , R^{q1} , R^{q2} , R^{q3} và R^{q4} độc lập tùy
 ý được thế bằng một hoặc nhiều R^r và/hoặc R^{s4} giống hoặc khác nhau, và
 mỗi R^r là nhóm thích hợp và trong mỗi trường hợp độc lập được chọn trong số $=O$, $-$
 OR^s , $C_{1-3}haloalkyloxy$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $=S$, $-SR^s$, $=NR^s$, $=NOR^s$, $=NNR^sR^{s1}$,
 $=NN(R^t)C(O)NR^sR^{s1}$, $-NR^sR^{s1}$, $-ONR^sR^{s1}$, $-N(R^h)NR^sR^{s1}$, halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$,
 $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^s$, $-S(O)OR^s$, $-S(O)_2R^s$, $-S(O)_2OR^s$, $-$
 $S(O)NR^sR^{s1}$, $-S(O)_2NR^sR^{s1}$, $-OS(O)R^s$, $-OS(O)_2R^s$, $-OS(O)_2OR^s$, $-OS(O)NR^sR^{s1}$, $-$
 $OS(O)_2NR^sR^{s1}$, $-C(O)R^s$, $-C(O)OR^s$, $-C(O)SR^s$, $-C(O)NR^sR^{s1}$, $-C(O)N(R^t)NR^sR^{s1}$, $-$
 $C(O)N(R^t)OR^s$, $-C(NR^t)NR^sR^{s1}$, $-C(NOH)R^s$, $-C(NOH)NR^sR^{s1}$, $-OC(O)R^s$, $-$
 $OC(O)OR^s$, $-OC(O)SR^s$, $-OC(O)NR^sR^{s1}$, $-OC(NR^t)NR^sR^{s1}$, $-SC(O)R^s$, $-SC(O)OR^s$, $-$
 $SC(O)NR^sR^{s1}$, $-SC(NR^t)NR^sR^{s1}$, $-N(R^t)C(O)R^s$, $-N[C(O)R^s][C(O)R^{s1}]$,
 $-N(OR^t)C(O)R^s$, $-N(R^t)C(NR^{t1})R^s$, $-N(R^t)N(R^{t1})C(O)R^s$, $-N[C(O)R^{g2}][NR^sR^{s1}]$,
 $-N(R^t)C(S)R^s$, $-N(R^t)S(O)R^s$, $-N(R^t)S(O)OR^s$, $-N(R^t)S(O)_2R^s$, $-N[S(O)_2R^s][S(O)_2R^{s1}]$,
 $-N(R^t)S(O)_2OR^s$, $-N(R^t)S(O)_2NR^sR^{s1}$, $-N(R^t)[S(O)_2]_2R^s$, $-N(R^t)C(O)OR^s$,
 $-N(R^t)C(O)SR^s$, $-N(R^t)C(O)NR^sR^{s1}$, $-N(R^t)C(O)NR^{t1}NR^sR^{s1}$, $-$
 $N(R^t)N(R^{t1})C(O)NR^sR^{s1}$, $-N(R^t)C(S)NR^sR^{s1}$, $-[N(R^t)C(O)][N(R^{h1})C(O)]R^s$, $-$
 $N(R^t)[C(O)]_2R^s$, $-N\{[C(O)]_2R^s\}\{[C(O)]_2R^{s1}\}$, $-N(R^t)[C(O)]_2OR^s$, $-$
 $N(R^t)[C(O)]_2NR^sR^{s1}$, $-N\{[C(O)]_2OR^s\}\{[C(O)]_2OR^{s1}\}$, $-$
 $N\{[C(O)]_2NR^sR^{s1}\}\{[C(O)]_2NR^{s2}R^{s3}\}$, $-[N(R^t)C(O)][N(R^{t1})C(O)]OR^s$, $-$
 $N(R^t)C(NR^{t1})OR^s$, $-N(R^t)C(NOH)R^s$, $-N(R^t)C(NR^{t1})SR^s$, $-N(R^t)C(NR^{t1})NR^sR^{s1}$,
 $-N(R^t)C(=N-CN)NR^sR^{s1}$ và $-N=C(R^t)NR^sR^{s1}$; và
 mỗi R^s , R^{s1} , R^{s2} , R^{s3} và R^{s4} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm được chọn trong số

C₁₋₆alkyl, heteroalkyl có từ 2 đến 6 cạnh, C₁₋₆haloalkyl, C₃₋₁₀xycloalkyl, C₄₋₁₆xycloalkylalkyl, C₆₋₁₀aryl, C₇₋₁₆arylalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 12 cạnh, heteroarylalkyl có từ 6 đến 18 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 14 cạnh và heteroxycloalkylalkyl có từ 4 đến 14 cạnh, trong đó R^s cùng với R^{s1} và/hoặc R^{s2} và/hoặc R^{s3} và/hoặc R^t có thể tạo thành gốc heteroxyclalkyl có từ 3 đến 8 cạnh thông qua nguyên tử C-, N-, O- hoặc S- chung, R^s, R^{s1}, R^{s2}, R^{s3} và R^{s4} độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{t2} giống hoặc khác nhau; và mỗi R^t, R^{t1} và R^{t2} độc lập được chọn trong số hydro, C₁₋₆alkyl, heteroalkyl có từ 2 đến 6 cạnh, C₁₋₆haloalkyl, C₃₋₁₀xycloalkyl, C₄₋₁₆xycloalkylalkyl, C₆₋₁₀aryl, C₇₋₁₆arylalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 12 cạnh, heteroarylalkyl có từ 6 đến 18 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 14 cạnh và heteroxycloalkylalkyl có từ 4 đến 14 cạnh, trong đó R^t cùng với R^{t1} có thể tạo thành gốc heteroxyclalkyl có từ 3 đến 8 cạnh thông qua nguyên tử C-, N-, O- hoặc S- chung, tùy ý ở dạng tautome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các hỗn hợp của chúng, và tùy ý các muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R² là -CH₃ hoặc -C₂H₅.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R⁵ là nhóm được chọn trong số R^m, Rⁿ; và mỗi R^m độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm được chọn trong số C₁₋₄alkyl, C₄₋₆xycloalkyl, metoxyetyl, xyclopropylmetyl, phenyl, naphtyl, benzyl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh, trong đó R^m độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Rⁿ và/hoặc R^{o4} giống hoặc khác nhau, và, mỗi Rⁿ là nhóm thích hợp và độc lập được chọn trong số =O, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCF₃, -OCHF₂, -SCH₃, =NOH, =NOCH₃, -NR^oR^{o1}, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -CN, -NO₂, -N₃, -S(O)R^o, -S(O)₂R^o, -C(O)R^o, -C(O)OR^o, -C(O)NR^oR^{o1}, -OC(O)R^o, -OC(O)OR^o, -OC(O)NR^oR^{o1}, -N(R^s)C(O)R^o, -N(R^s)S(O)R^o, -N(R^s)S(O)₂R^o, -N(R^s)S(O)₂NR^oR^{o1}, -N(R^s)C(O)OR^o, -N(R^s)C(O)NR^oR^{o1}, và mỗi R^o, R^{o1} và R^{o4} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm được chọn trong số C₁₋₄alkyl, heteroalkyl có từ 2 đến 6 cạnh, C₃₋₆xycloalkyl, C₄₋₁₀xycloalkylalkyl, phenyl, benzyl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C₄₋₆heteroxycloalkyl, trong đó R^o cùng với R^{o1} và/hoặc R^s có thể tạo thành gốc heteroxyclalkyl có từ 3 đến 8 cạnh thông qua nguyên tử C-, N-

, O- hoặc S- chung, trong đó R^0 , R^{01} và R^{04} độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^P và/hoặc R^{q4} giống hoặc khác nhau, và

mỗi R^P là nhóm thích hợp và độc lập được chọn trong số =O, -OH, metoxy, etoxy, isopropoxy, -OCF₃, -OCHF₂, -SCH₃, amino, metylamino, dimetylamino, etylamino, isopropylamino, morpholin, piperidin, pyrrolidin, piperazin, N-metylpiperazin, axetyl, metylsulfonyl, etylsulfonyl, isopropylsulfonyl, metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -CN, -S(O)₂C₂H₅, -S(O)₂CH₃, và

mỗi R^{q4} là nhóm thích hợp và độc lập với nhau được chọn trong số C₁₋₄alkyl, heteroalkyl có từ 4 đến 6 cạnh, C₄₋₆xycloalkyl, C₄₋₇xycloalkylalkyl, phenyl, benzyl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, heteroarylalkyl có từ 6 đến 8 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh và heteroxycloalkylalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, và

mỗi R^S độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm được chọn trong số C₁₋₄alkyl, heteroalkyl có từ 2 đến 6 cạnh, C₃₋₈xycloalkyl, C₄₋₁₀xycloalkylalkyl, phenyl, benzyl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, heteroarylalkyl có từ 6 đến 12 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh và heteroxycloalkylalkyl có từ 4 đến 10 cạnh.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó mỗi R^{q4} là nhóm thích hợp và độc lập với nhau được chọn trong số metyl, etyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, tert-butyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclopropylmetyl, metoxyetyl, phenyl, benzyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^5 là nhóm được chọn trong số R^n , và mỗi R^n là nhóm thích hợp và độc lập được chọn trong số metoxy, etoxy, -F, -Cl, -C(O)R⁰, -C(O)NR⁰R⁰¹, và

mỗi R^0 và R^{01} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm được chọn trong số metyl, etyl, prop-2-yl, prop-1-yl, metoxyetyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclopropylmetyl, morpholin, piperidin, pyrrolidin, piperazin, hoặc trong đó R^0 và R^{01} tạo thành vòng amin, được chọn từ morpholin, piperazin, homomorpholin,

homopiperazin, piperidin, pyrrolidin, trong đó R^0 và R^{01} độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^P và/hoặc R^{q4} giống hoặc khác nhau, và

mỗi R^P là nhóm thích hợp và độc lập được chọn trong số =O, -OH, metoxy, etoxy, isopropoxy, amino, metylamino, dimetylamino, etylamino, isopropylamino, axetyl,

methylsulfonyl, etylsulfonyl, isopropylsulfonyl, metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -CN, và

mỗi R^{q4} là nhóm thích hợp và độc lập với nhau được chọn trong số methyl, etyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, tert-butyl, morpholinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, N-methylpiperazinyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiophenyl, 1,1-dioxo-tetrahydrothiophenyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclopropylmetyl, metoxyetyl, phenyl, benzyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R¹ là pyridyl, và trong đó R⁵ được chọn trong số methyl, etyl, n-propyl, isopropyl, xyclopropyl, metoxy, -CF₃.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R¹ là phenyl, và trong đó R⁵ được chọn trong số Rⁿ, và

mỗi Rⁿ là nhóm thích hợp và độc lập được chọn trong số methyl, metoxy, etoxy, -F, -Cl, -C(O)R^o, -C(O)NR^oR^{o1}, và

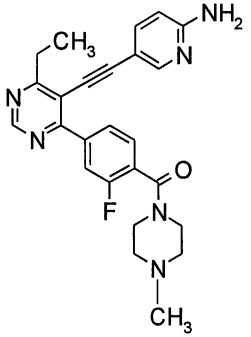
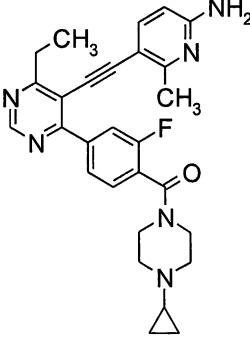
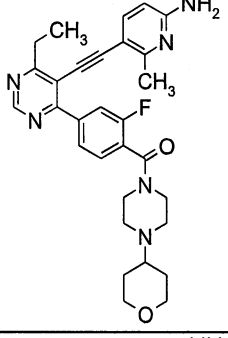
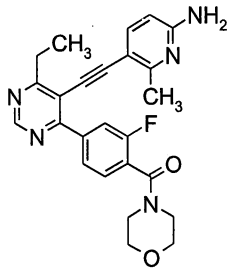
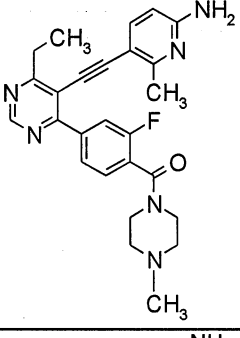
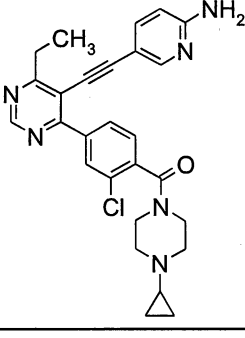
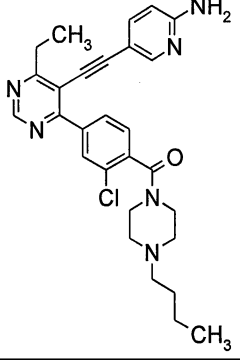
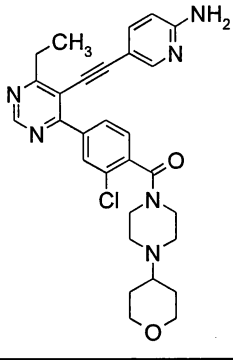
mỗi R^o và R^{o1} độc lập với nhau là hydro hoặc là nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^p và/hoặc R^{q4} giống hoặc khác nhau, được chọn trong số methyl, etyl, prop-2-yl, prop-1-yl, metoxyetyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclopropylmetyl, morpholin, piperidin, pyrrolidin, piperazin, hoặc trong đó R^o và R^{o1} tạo thành vòng amin, được chọn từ morpholin, piperazin, homomorpholin, homopiperazin, piperidin, pyrrolidin, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^p và/hoặc R^{q4} giống hoặc khác nhau, và

mỗi R^p là nhóm thích hợp và độc lập được chọn trong số =O, -OH, metoxy, etoxy, isopropoxy, amino, metylamino, dimethylamino, etylamino, isopropylamino, axetyl, methylsulfonyl, etylsulfonyl, isopropylsulfonyl, metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -CN, và

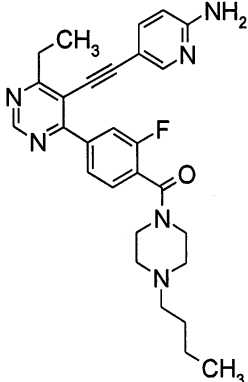
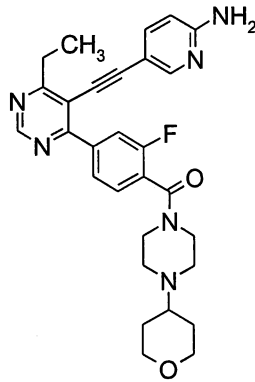
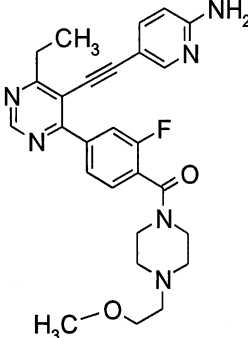
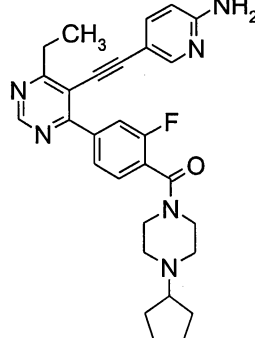
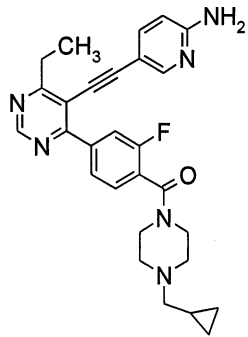
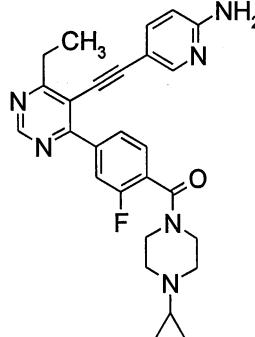
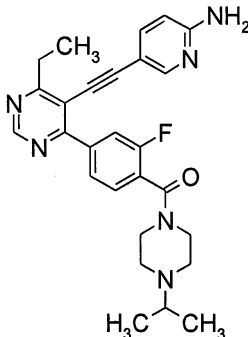
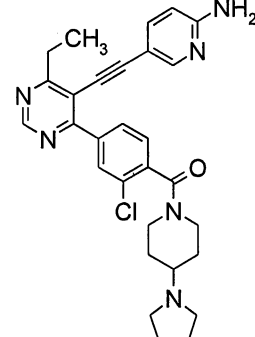
mỗi R^{q4} là nhóm thích hợp và độc lập với nhau được chọn trong số methyl, etyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, tert-butyl, morpholinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, N-methylpiperazinyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiophenyl, 1,1-dioxo-tetrahydrothiophenyl, xyclopropyl, xyclobutyl,

xyclopentyl, xyclohexyl, xyclopropylmetyl, metoxyetyl, phenyl, benzyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó hợp chất này được chọn từ:

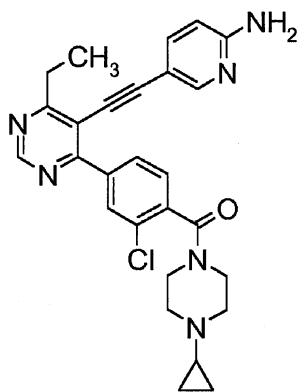
Số	Công thức cấu tạo	Số	Công thức cấu tạo
D-8		D-13	
D-15		D-20	
D-21		D-28	
D-29		D-31	

Số	Công thức cấu tạo	Số	Công thức cấu tạo
D-38		D-42	
D-45		D-58	
D-63		D-64	
D-70		D-78	

Số	Công thức cấu tạo	Số	Công thức cấu tạo
D-83		D-84	
D-95		D-96	
D-106		D-121	
D-122		D-151	

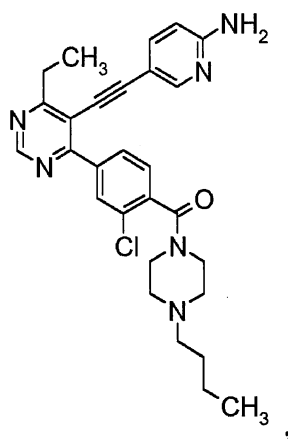
Số	Công thức cấu tạo	Số	Công thức cấu tạo
D-79		D-236	
D-237		D-239	

9. Hợp chất theo điểm 1 (D-28):



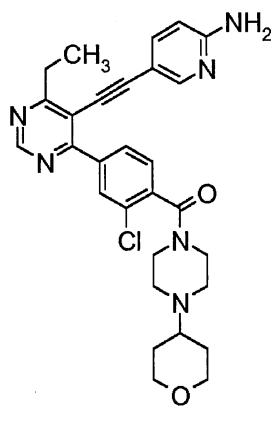
tùy ý ở dạng tautome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các hỗn hợp của chúng, và tùy ý các muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng.

10. Hợp chất theo điểm 1 (D-29):



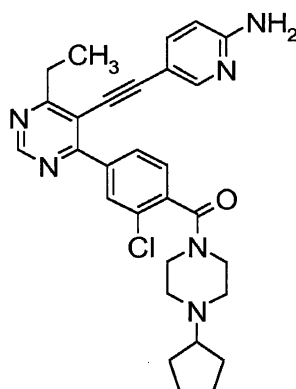
tùy ý ở dạng tautome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các hỗn hợp của chúng, và tùy ý các muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng.

11. Hợp chất theo điểm 1 (D-31):



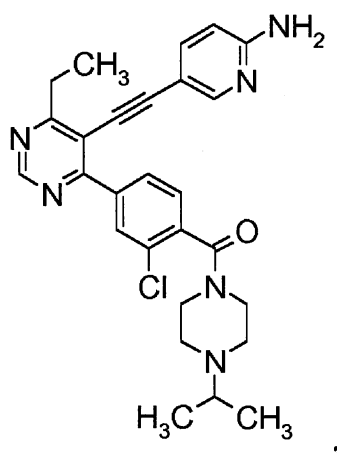
tùy ý ở dạng tautome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các hỗn hợp của chúng, và tùy ý các muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng.

12. Hợp chất theo điểm 1 (D-38):



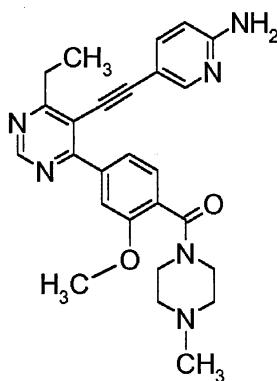
tùy ý ở dạng tautome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các hỗn hợp của chúng, và tùy ý các muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng.

13. Hợp chất theo điểm 1 (D-42):



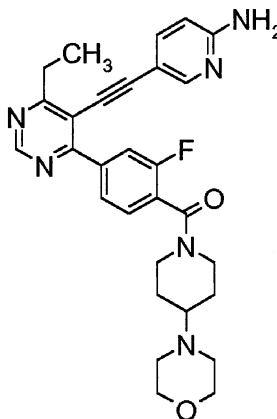
tùy ý ở dạng tautome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các hỗn hợp của chúng, và tùy ý các muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng.

14. Hợp chất theo điểm 1 (D-58):



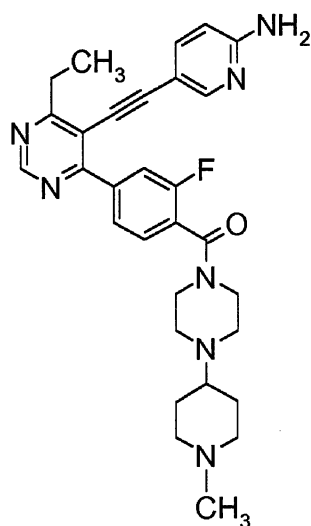
tùy ý ở dạng tautome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các hỗn hợp của chúng, và tùy ý các muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng.

15. Hợp chất theo điểm 1 (D-63):



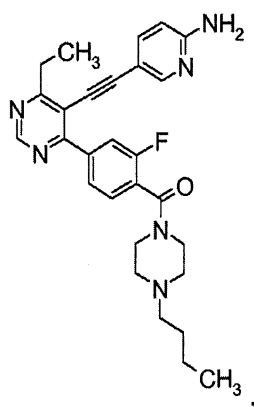
tùy ý ở dạng tautome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các hỗn hợp của chúng, và tùy ý các muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng.

16. Hợp chất theo điểm 1 (D-64):



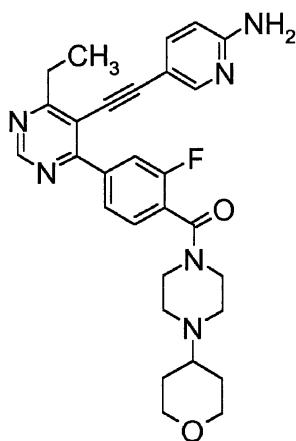
tùy ý ở dạng tautome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các hỗn hợp của chúng, và tùy ý các muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng.

17. Hợp chất theo điểm 1 (D-83):



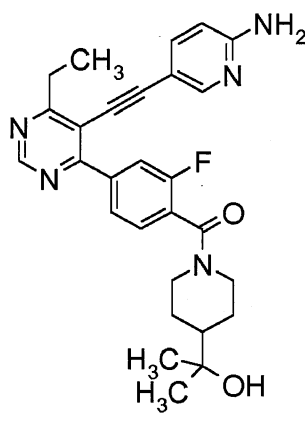
tùy ý ở dạng tautome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các hỗn hợp của chúng, và tùy ý các muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng.

18. Hợp chất theo điểm 1 (D-84):



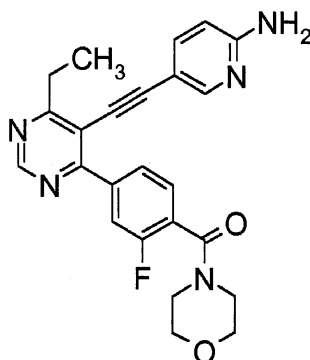
tùy ý ở dạng tautome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các hỗn hợp của chúng, và tùy ý các muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng.

19. Hợp chất theo điểm 1 (D-79):



tùy ý ở dạng tautome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các hỗn hợp của chúng, và tùy ý các muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng.

20. Hợp chất theo điểm 1 (D-239):



tùy ý ở dạng tautome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các hỗn hợp của chúng, và tùy ý các muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng.

21. Dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức (1) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20 hoặc các muối dược dụng của chúng dưới dạng hoạt chất, tùy ý kết hợp với các tá dược và/hoặc chất mang thông thường.

22. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức chung (1) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20 và ít nhất một hoạt chất kìm tế bào hoặc gây độc tế bào, khác với hợp chất có công thức (1), tùy ý ở dạng tautome, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang và các hỗn hợp của chúng, cũng như tùy ý các muối dược dụng của chúng.