



(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)



1-0030171

(51)⁷ C07D 403/12; C07D 487/04; A61P 3/00; (13) B
A61P 37/00; A61P 39/00; C07D 401/14;
C07D 403/04; C07D 405/14; C07D
409/12; C07D 409/14; C07D 413/04;
C07D 413/14; C07D 417/14; C07D
471/10; A61K 31/506; A61K 31/519

(21) 1-2017-00622

(22) 31/07/2015

(86) PCT/EP2015/067692 31/07/2015

(87) WO 2016/020288 11/02/2016

(30) 1450920-2 04/08/2014 SE; 1451406-1 21/11/2014 SE

(45) 25/11/2021 404

(43) 25/09/2017 354A

(73) NUEVOLUTION A/S (DK)

Rønnegade 8, 2100 Copenhagen, Denmark

(72) SCHRØDER GLAD, Sanne (DK); GRØN NØRAGER, Niels (DK); SARVARY, Ian (SE); HAAHR GOULIAEV, Alex (DK); TEUBER, Lene (DK); STASI, Luigi, Piero (IT).

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

(54) HỢP CHẤT PYRIMIDIN ĐƯỢC THỂ HETEROXYCLYL TÙY Ý ĐƯỢC NGỪNG TỰ HỮU DỤNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH VIÊM, CHUYỂN HÓA, UNG THƯ VÀ TỰ MIỄN

(57) Sáng chế đề cập tới hợp chất hoạt động hướng đến thụ thể hạt nhân, các chế phẩm được chứa các hợp chất và mô tả việc sử dụng các hợp chất trong liệu pháp chữa bệnh.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất hoạt động hướng đến thụ thể hạt nhân, các chế phẩm dược chứa các hợp chất, và mô tả phương pháp điều trị các bệnh hoặc rối loạn viêm, chuyển hóa, ung thư và tự miễn sử dụng các hợp chất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thụ thể hạt nhân là họ các nhân tố phiên mã tham gia vào việc điều chỉnh các chức năng sinh lý học, như biệt hóa tế bào, phát triển phôi, và sinh lý học cơ quan. Các thụ thể hạt nhân còn được coi là yếu tố điều chỉnh bệnh lý quan trọng ở các bệnh như ung thư, bệnh đái tháo đường, và các rối loạn tự miễn.

Các ví dụ của các thụ thể hạt nhân bao gồm thụ thể độc thân liên quan đến thụ thể axit retinoic hạt nhân (RORs). RORs gồm bốn vùng chính: vùng A/B đầu tận cùng N, vùng liên kết ADN, vùng bản lề và vùng liên kết phối tử. Liên kết phối tử vào vùng liên kết phối tử được biết là tạo ra các thay đổi hình thái trong vùng tạo ra tác động xuôi dòng. Các isoform khác nhau tồn tại và các isoform này khác nhau chỉ trong vùng A/B đầu tận cùng N của chúng.

RORs gồm ba thành phần, cụ thể là ROR alpha ($ROR\alpha$), ROR beta ($ROR\beta$) và ROR gamma ($ROR\gamma$ hoặc $RORc$).

$ROR\alpha$ được biểu hiện trong nhiều mô như tế bào Purkinje tiểu não, mô gan, tuyến ức, cơ vân, da, phổi, mỡ động vật và thận.

$ROR\gamma$ cũng có mẫu biểu hiện rộng và gần đây nhất đã được phát hiện có ba thành phần. Đến nay, năm biến thể ghép đã được ghi nhận để mã hóa $ROR\gamma$ cho hai isoform của protein khác nhau: $ROR\gamma1$ và $ROR\gamma2$ ($ROR\gamma2$ còn được biết là $ROR\gamma t$). Thông thường $ROR\gamma$ được sử dụng để mô tả $ROR\gamma1$ và/hoặc $ROR\gamma t$. $ROR\gamma1$ được biểu hiện trong nhiều mô và chủ yếu được biểu hiện ở thận, gan, và cơ vân. Ngược lại, biểu hiện của $ROR\gamma t$ được giới hạn ở các cơ quan lympho như tuyến ức. $ROR\gamma t$ được xác định là yếu tố điều chỉnh

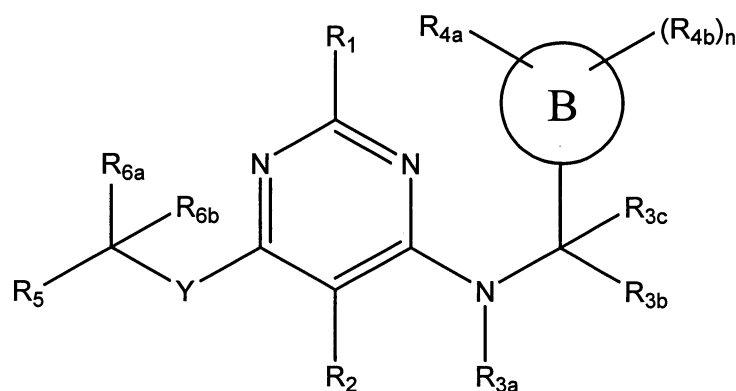
chính của biệt hóa tế bào Th17. Tế bào Th17 are nhóm phụ của các tế bào T hỗ trợ mà ưu tiên là tạo ra các cytokin IL-17A, IL-17F, IL-21 và IL-22. Tế bào Th17 và sản phẩm của chúng được thể hiện là được kết hợp với bệnh lý của nhiều các rối loạn viêm và tự miễn ở người.

Do đó có bằng chứng là $ROR\alpha$ và $ROR\gamma$ đóng vai trò trong sự phát sinh bệnh của các bệnh.

Cần mong muốn đề xuất các hợp chất mà điều biến hoạt tính của $ROR\alpha$ và/hoặc $ROR\gamma$ để dùng trong điều trị các bệnh viêm, chuyển hóa và tự miễn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



công thức (I)

hoặc muối được dụng, hydrat, solvat, dạng đa hình, và chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó:

Y là NR hoặc O;

R là hydro hoặc C_{1-4} alkyl được thế hoặc không được thế;

R_1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, halogen, C_{1-4} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-4} alkoxy được thế hoặc không được thế, và C_{2-4} alkenyl được thế hoặc không được thế;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_{1-4} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-4} alkoxy được thế hoặc không được thế, -CN, và -OH;

hoặc R và R_2 được kết hợp để tạo thành vòng dung hợp được thế hoặc không được thế; hoặc R_2 và R_{3a} được kết hợp để tạo thành vòng dung hợp được thế hoặc không được thế;

R_{4a} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -OH, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_1-C_6 alkoxy được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkenyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, aryl- C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_3-C_6 xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl- C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế;

R_{4b} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, oxo, halogen, -OH, C_{1-4} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-4} alkoxy được thế hoặc không được thế, và $-C(=O)R_{10}$;

R_5 được chọn từ nhóm bao gồm $-(CR_8R_9)_pOR_{12}$, $-(CR_8R_9)_p-CR_{13}R_{14}R_{15}$, $-(CR_8R_9)_p-C(=O)OR_7$, và $-(CR_8R_9)_p-C(=O)NR_8R_9$;

n và p là các số nguyên độc lập được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, 2, 3 và 4;

R_{6a} , R_{6b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_{2-6} alkynyl được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkoxy được thế hoặc không được thế, C_{1-6} heteroalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_{2-9} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế, hoặc R_{6a} và R_{6b} được lấy cùng nhau để tạo thành nhóm oxo hoặc hệ vòng được chọn từ C_{1-6} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{2-9} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế, hoặc R_{6a} và R_{13} được lấy cùng nhau để tạo thành hệ vòng được chọn từ C_{3-6} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, và C_{2-5} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế;

R_7 , R_8 , R_9 , và R_{12} , độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-6} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, và C_{2-9} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế;

R_{10} được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, -OH, -NH₂, -NH(C_{1-6} alkyl), -N(C_{1-6} alkyl)₂, and C_{3-7} xycloalkyl;

R_{13} không có mặt, hoặc được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -CN, -OH, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkoxy được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, và -(CR₈R₉)_p-C(=O)OR₇, -(CR₈R₉)_p-SO₂R₇, và -(CR₈R₉)_p-C(=O)NR₈R₉;

R_{14} và R_{15} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, và C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-6} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, và C_{2-9} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế; hoặc

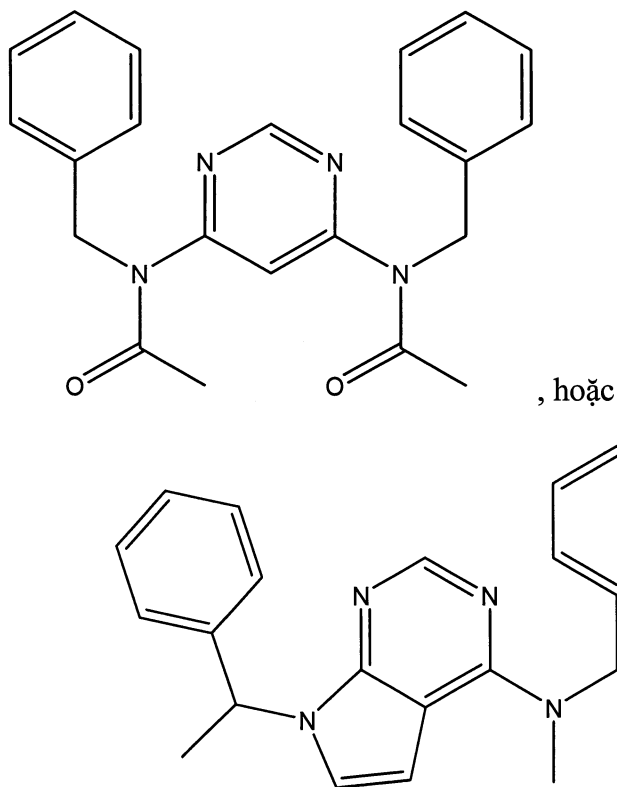
R_{14} và R_{15} được kết hợp để tạo thành hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_{2-9} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế;

B là hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, và, C_2 - C_9 heteroalixyclyl;

R_{3a} được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkoxy được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, và C_{2-9} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế;

R_{3b} và R_{3c} , độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -CN, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkoxy được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_{2-9} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế, -(CR₈R₉)_p-C(=O)OR₇, và -(CR₈R₉)_p-C(=O)NR₈R₉, hoặc R_{3b} và R_{3c} được kết hợp để tạo thành nhóm oxo hoặc hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_{2-9} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế; hoặc

R_{3b} và R_{4a} hoặc R_{4b} được kết hợp để tạo thành vòng dung hợp, và trong đó mỗi khi R_2 là hydro R_1 không thể là chloro, và với điều kiện là hợp chất không phải là



Theo khía cạnh khác, R và R_2 hoặc R_2 và R_{3a} được kết hợp để tạo thành vòng dung hợp. Theo một khía cạnh khác, R_5 là $-(CR_8R_9)_p-C(=O)OR_7$, hoặc $-(CR_8R_9)_p-C(=O)NR_8R_9$. Tuy ý, R_5 is $-(CR_8R_9)_p-CR_{13}R_{14}R_{15}$ trong đó R_{14} và R_{15} được kết hợp để tạo thành hệ vòng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm dược chứa hợp chất thuộc loại được mô tả trên đây và ít nhất một tá dược dược dụng.

Theo một khía cạnh khác nữa, hợp chất hoặc chế phẩm dược mô tả trên đây để dùng trong liệu pháp chữa bệnh.

Theo một khía cạnh khác, hợp chất hoặc chế phẩm dược mô tả trên đây để dùng trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn viêm, chuyển hóa và tự miễn.

Theo một khía cạnh khác, hợp chất hoặc chế phẩm dược mô tả trên đây để điều biến hoạt tính của thụ thể độc thân liên quan đến thụ thể axit retinoic (ROR).

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 minh họa mẫu thử được đánh dấu TAMRA.

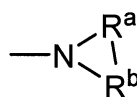
Hình 2 minh họa các đặc điểm của thử nghiệm phân cực huỳnh quang (FP) với mẫu thử được đánh dấu TAMRA được sử dụng trong thử nghiệm FP

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có cùng nghĩa như thường được hiểu bởi chuyên gia trong lĩnh vực. Tất cả các sáng chế, đơn, đơn đã công bố và các công bố khác được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ. Trong trường hợp mà có nhiều định nghĩa cho thuật ngữ ở đây, các định nghĩa trong phần này được sử dụng trừ khi có quy định khác.

Như được sử dụng ở đây, bất kỳ (các) nhóm "R" như, không giới hạn, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₈, R₉, và R₁₀, thể hiện các phần tử thế mà có thể được gắn vào nguyên tử xác định. Danh sách không giới hạn của các nhóm R bao gồm nhưng không giới hạn ở hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, và heteroalixyclyl. Nếu hai nhóm "R" được liên kết cộng hóa trị với cùng nguyên tử hoặc với nguyên tử liền kề, sau đó chúng có thể "được lấy cùng nhau" hoặc "được kết hợp" như được xác định ở đây để tạo thành nhóm xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroalixyclyl. Ví dụ, không giới hạn, nếu R_a và R_b của nhóm NR_aR_b được xác định là "được lấy cùng nhau" hoặc "được kết hợp", có nghĩa là chúng được liên kết cộng hóa trị với nhóm khác ở các nguyên tử tận cùng của chúng để tạo thành vòng mà bao gồm nitơ:



Như đã được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, bất kỳ nhóm được cho được bộc lộ ở đây có thể bao gồm (các) hydro khác ngoài (các) nhóm được cho bởi nhóm R, là hydro, gắn vào nhóm.

Bất cứ khi nào nhóm được mô tả là "được thế hoặc không được thế," nếu được thế, (các) phần tử thế (mà có thể có mặt một hoặc nhiều lần, như 1, 2, 3 hoặc 4 lần) độc lập được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, heteroalixyclyl, aralkyl, heteroaralkyl, (heteroalixyclyl)alkyl, hydroxy, oxo, alkoxy, aryloxy,

axyl, este, O-carboxy, mercapto, alkylthio, arylthio, xyano, halogen, cacbonyl, thiocacbonyl, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, nitro, silyl, sulfenyl, sulfinyl, sulfonyl, haloalkyl, haloalkoxy, trihalometansulfonyl, trihalometansulfonamido, và amino, bao gồm các nhóm amino được thế đơn và đôi, và các dẫn xuất được bảo vệ của chúng.

Khi phần tử thế trên nhóm được cho là "được thế," chính phần tử thế được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được nêu. Khi phần tử thế được viện dẫn được thế, nghĩa là một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên phần tử thế được viện dẫn có thể được thay thế bằng (các) nhóm riêng lẻ và độc lập được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, heteroalixyclyl, aralkyl, heteroaralkyl, (heteroalixyclyl)alkyl, hydroxy, oxo, alkoxy, aryloxy, axyl, este, O-carboxy, mercapto, alkylthio, arylthio, xyano, halogen, cacbonyl, thiocacbonyl, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, nitro, silyl, sulfenyl, sulfinyl, sulfonyl, haloalkyl, haloalkoxy, trihalometansulfonyl, trihalometansulfonamido, và amino, bao gồm các nhóm amino được thế đơn và đôi, và các dẫn xuất được bảo vệ của chúng. Nhóm bảo vệ mà có thể tạo thành các dẫn xuất bảo vệ của các phần tử thế trên là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực và có thể được tìm thấy trong các tài liệu Greene và Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Tái bản lần thứ 3, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, mà được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Như được sử dụng ở đây, " C_m đến C_n ," " C_m-C_n " hoặc " C_{m-n} " trong đó " m " và " n " là các số nguyên đề cập đến số nguyên tử cacbon trong nhóm liên quan. Nghĩa là, nhóm có thể chứa từ " m " đến " n ", bao gồm, nguyên tử cacbon. Do đó, ví dụ, nhóm " C_1 đến C_6 alkyl" đề cập đến tất cả các nhóm alkyl có từ 1 đến 6 cacbon, tức là, CH_3- , CH_3CH_2- , $CH_3CH_2CH_2-$, $(CH_3)_2CH-$, $CH_3CH_2CH_2CH_2-$, $CH_3CH_2CH(CH_3)-$, $CH_3CH(CH_3)_2-$, $CH_3CH(CH_3)CH_2-$ và $(CH_3)_3C-$. Nếu không có " m " và " n " được chỉ định liên quan đến nhóm, khoảng rộng nhất được mô tả trong các định nghĩa này được giả định.

Như được sử dụng ở đây, "alkyl" đề cập đến nhóm mạch hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh mà bão hòa hoàn toàn (không có liên kết đôi hoặc ba). Nhóm alkyl có thể có 1 đến 20 nguyên tử cacbon (bất cứ khi nào xuất hiện ở đây, khoảng số như "1 đến 20" đề cập đến mỗi số nguyên trong khoảng được cho; ví dụ, "1 đến 20 nguyên tử cacbon" nghĩa là nhóm alkyl có thể gồm 1 nguyên tử cacbon, 2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon, v.v.,

đến và bao gồm 20 nguyên tử cacbon, mặc dù định nghĩa này còn bao gồm sự xuất hiện của thuật ngữ "alkyl" khi không có khoảng số được chỉ ra). Nhóm alkyl có thể cũng là alkyl kích thước trung bình có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, như "C₁₋₆". Nhóm alkyl còn có thể là alkyl thấp hơn có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Nhóm alkyl của các hợp chất có thể được xác định là "C₁-C₄ alkyl," "C₁₋₄ alkyl" hoặc xác định tương tự. Chỉ nhằm mục đích ví dụ, "C₁-C₄ alkyl" hoặc "C₁₋₄ alkyl" chỉ ra rằng có một đến bốn nguyên tử cacbon trong mạch alkyl, cụ thể là, mạch alkyl được chọn từ nhóm bao gồm methyl, ethyl, propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, và t-butyl. Các nhóm alkyl chính bao gồm, nhưng là không bị giới hạn ở, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tertiary butyl, pentyl, hexyl, và tương tự. Khi được thể, (các) nhóm thể là một hoặc nhiều nhóm riêng lẻ và độc lập được chọn từ alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, heteroalixyclyl, aralkyl, heteroaralkyl, (heteroalixyclyl)alkyl, hydroxy, oxo, alkoxy, aryloxy, axyl, este, O-carboxy, mercapto, alkylthio, arylthio, xyano, halogen, cacbonyl, thiocacbonyl, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, nitro, silyl, sulfenyl, sulfinyl, sulfonyl, haloalkyl, haloalkoxy, trihalometansulfonyl, trihalometansulfonamido, và amino, bao gồm các nhóm amino được thể đơn và đôi, và các dẫn xuất được bảo vệ của chúng.

Như được sử dụng ở đây, "alkenyl" đề cập đến nhóm alkyl mà chứa trong mạch hydrocacbon thẳng hoặc nhánh một hoặc nhiều liên kết đôi. Nếu hơn một liên kết đôi có mặt, các liên kết đôi có thể được liên hợp hoặc không được liên hợp. Nhóm alkenyl có thể có 2 đến 20 nguyên tử cacbon (bất cứ khi nào xuất hiện ở đây, khoảng số như "2 đến 20" đề cập đến mỗi số nguyên trong khoảng được cho; ví dụ, "2 đến 20 nguyên tử cacbon" nghĩa là nhóm alkenyl có thể chứa 2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon, 4 nguyên tử cacbon, v.v., đến và bao gồm 20 nguyên tử cacbon, mặc dù định nghĩa này còn bao gồm sự xuất hiện của thuật ngữ "alkenyl" khi không có khoảng số được xác định). Khi được thể, (các) nhóm thể là một hoặc nhiều nhóm riêng lẻ và độc lập được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, heteroalixyclyl, aralkyl, heteroaralkyl, (heteroalixyclyl)alkyl, hydroxy, oxo, alkoxy, mercapto, alkylthio, xyano, halogen, nitro, haloalkyl, haloalkoxy, và amino, bao gồm các nhóm amino được thể đơn và đôi, và các dẫn xuất được bảo vệ của chúng.

Như được sử dụng ở đây, "alkynyl" đề cập đến nhóm alkyl mà chứa trong mạch hydrocacbon thẳng hoặc nhánh một hoặc nhiều liên kết ba. Nhóm alkynyl có thể có 2 đến 20 nguyên tử cacbon (bất cứ khi nào xuất hiện ở đây, khoảng số như "2 đến 20" đề cập đến mỗi số nguyên trong khoảng được cho; ví dụ, "2 đến 20 nguyên tử cacbon" nghĩa là nhóm alkynyl có thể chứa 2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon, 4 nguyên tử cacbon, v.v., đến và bao gồm 20 nguyên tử cacbon, mặc dù định nghĩa này còn bao gồm sự xuất hiện của thuật ngữ "alkynyl" khi không có khoảng số được xác định). Nhóm alkynyl có thể được thế hoặc không được thế. Khi được thế, (các) phần tử thế có thể được chọn từ cùng nhóm được bộc lộ ở trên liên quan đến việc thế nhóm alkenyl.

Như được sử dụng ở đây, "khác loại" có thể được gắn vào nhóm và đề cập đến một hoặc nhiều nguyên tử (các) cacbon và (các) nguyên tử hydro liên kết trong nhóm gắn vào được thay thế độc lập bằng các dị nguyên tử giống hoặc khác được chọn từ nitơ, oxy, photpho và lưu huỳnh.

Như được sử dụng ở đây, "heteroalkyl," bởi chính nó hoặc kết hợp với thuật ngữ khác, đề cập đến nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa số xác định nguyên tử cacbon, khi một hoặc nhiều nguyên tử cacbon, như 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon, và (các) nguyên tử hydro liên quan được thay thế độc lập bằng các dị nguyên tử giống hoặc khác được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. (Các) nguyên tử cacbon được thay thế có thể ở giữa hoặc ở cuối của nhóm alkyl. Các ví dụ của heteroalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, -S-alkyl, -O-alkyl, -NH-alkyl, -alkylen-O-alkyl, v.v.

Như được sử dụng ở đây, "aryl" đề cập đến vòng carboxyclic (toàn bộ cacbon) hoặc hai hoặc nhiều vòng dung hợp (vòng mà có chung hai nguyên tử cacbon liền kề) mà có hệ pi-điện tử được chuyển vị hoàn toàn. Các ví dụ của các nhóm aryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, benzen, naphthalen và azulen. Nhóm aryl có thể được thế. Khi được thế, nguyên tử hydro được thay thế bởi (các) nhóm thế mà là một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, heteroalixyclyl, aralkyl, heteroaralkyl, (heteroalixyclyl)alkyl, hydroxy, oxo, alkoxy, aryloxy, axyl, este, O-carboxy, mercapto, alkylthio, arylthio, xyano, halogen, cacbonyl, thiocarbonyl, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, nitro, silyl, sulfenyl, sulfinyl, sulfonyl, haloalkyl, haloalkoxy, trihalometansulfonyl, trihalometansulfonamido, và amino, bao gồm

các nhóm amino được thế đơn và đôi, và các dẫn xuất được bảo vệ của chúng. Khi được thế, các phần tử thế trên nhóm aryl có thể tạo thành vòng không thơm được dung hợp vào nhóm aryl, bao gồm xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, và heteroxyclyl.

Như được sử dụng ở đây, "heteroaryl" đề cập đến hệ vòng thơm đơn vòng hoặc đa vòng (hệ vòng với hệ pi-điện tử được chuyển vị hoàn toàn), trong đó ít nhất một trong các nguyên tử trong hệ vòng là dị nguyên tử, tức là, yếu tố không phải là cacbon, bao gồm nhưng không giới hạn ở, nitơ, oxy và lưu huỳnh. Các ví dụ của "heteroaryl" đơn vòng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, furan, thiophen, phthalazin, pyrol, oxazol, thiazol, imidazol, pyrazol, isoxazol, isothiazol, triazol, thiadiazol, pyridin, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, tetrazol, và triazin. Các ví dụ của "heteroaryl" đa vòng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, quinolin, isoquinolin, quinazolin, quinoxalin, indol, purin, benzofuran, benzothiophen, benzopyranon (ví dụ coumarin, chromon, và isocoumarin). Heteroaryl có thể được thế. Khi được thế, nguyên tử hydro được thay thế bởi (các) nhóm thế mà là một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, heteroalixyclyl, aralkyl, heteroaralkyl, (heteroalixyclyl)alkyl, hydroxy, oxo, alkoxy, aryloxy, axyl, este, O-carboxy, mercapto, alkylthio, arylthio, xyano, halogen, cacbonyl, thiocacbonyl, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, nitro, silyl, sulfenyl, sulfinyl, sulfonyl, haloalkyl, haloalkoxy, trihalometansulfonyl, trihalometansulfonamido, và amino, bao gồm các nhóm amino được thế đơn và đôi, và các dẫn xuất được bảo vệ của chúng. Khi được thế, các phần tử thế trên nhóm heteroaryl có thể tạo thành vòng không thơm được dung hợp vào nhóm aryl, bao gồm xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, và heteroxyclyl.

"Aralkyl" hoặc "arylalkyl" là nhóm aryl được nối, làm phần tử thế, qua nhóm alkylen. Nhóm alkylen và aryl của aralkyl có thể được thế. Các ví dụ bao gồm nhưng không giới hạn ở benzyl, benzyl được thế, 2-phenyletyl, 3-phenylpropyl, và naphthylalkyl. Trong một số trường hợp, nhóm alkylen là nhóm alkylen thấp hơn.

"Heteroaralkyl" hoặc "heteroarylalkyl" là nhóm heteroaryl được nối, làm phần tử thế, qua nhóm alkylen. Nhóm alkylen và heteroaryl của heteroaralkyl có thể được thế. Các ví dụ bao gồm nhưng không giới hạn ở 2-thienylmetyl, 3-thienylmetyl, furylmetyl, thienyletyl, pyrolylalkyl, pyridylalkyl, isoxazolylalkyl, pyrazolylalkyl và imidazolylalkyl, và các chất

tương tự được thể cũng như được dung hợp benzo của chúng. Trong một số trường hợp, nhóm alkylen là nhóm alkylen thấp hơn.

"Alkylen" là nhóm thất mạch thẳng, tạo thành các liên kết để nối các đoạn phân tử qua nguyên tử cacbon tận cùng của chúng. Alkylen có thể có 1 đến 20 nguyên tử cacbon. Alkylen còn có thể là alkylen kích thước trung bình có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, như "C₁₋₆" Alkylen còn có thể là alkylen thấp hơn có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Alkylen có thể được xác định là "C₁-C₄ alkylen", "C₁₋₄ alkylen" hoặc xác định tương tự. Các ví dụ không giới hạn bao gồm, các nhóm metylen (-CH₂-), etylen (-CH₂CH₂-), propylen (-CH₂CH₂CH₂-), và butylen (-(CH₂)₄-). Trong trường hợp là metylen, hai đoạn nối được nối với cùng nguyên tử cacbon. Nhóm alkylen thấp hơn có thể được thể.

Như được sử dụng ở đây, "heteroalkylen" bởi chính nó hoặc kết hợp với thuật ngữ khác đề cập đến nhóm alkylen chứa số xác định nguyên tử cacbon trong đó một hoặc nhiều trong các nguyên tử cacbon, như 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon, độc lập được thể bằng các dị nguyên tử giống hoặc khác được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ. Các ví dụ của heteroalkylen bao gồm, nhưng không giới hạn ở -CH₂-O-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-NH-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, và tương tự.

Như được sử dụng ở đây, "alkyliden" đề cập đến nhóm hóa trị hai, như =CR'R", mà được gắn vào một cacbon của nhóm khác, tạo thành liên kết đôi. Nhóm alkyliden bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyliden (=CH₂) và etyliden (=CHCH₃). Như được sử dụng ở đây, "arylalkyliden" đề cập đến nhóm alkyliden trong đó hoặc là R' hoặc R" là nhóm aryl. Nhóm alkyliden có thể được thể.

Như được sử dụng ở đây, "alkoxy" đề cập đến nhóm -OR trong đó R là alkyl, ví dụ metoxy, etoxy, n-propoxy, xyclopropoxy, 1-metyletoxy (isopropoxy), n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, amoxy, tert-amoxy và tương tự. Alkoxo có thể được thể.

Như được sử dụng ở đây, "alkylthio" đề cập đến Công thức -SR trong đó R là alkyl được xác định ở trên, ví dụ methylmercapto, etylmercapto, n-propylmercapto, 1-metyletylmercapto (isopropylmercapto), n-butylmercapto, iso-butylmercapto, sec-butylmercapto, tert-butylmercapto, và tương tự. Alkylthio có thể được thể.

Như được sử dụng ở đây, "aryloxy" và "arylthio" đề cập đến RO- và RS-, trong đó R là aryl như được xác định ở trên, ví dụ, phenoxy, naphthalenyloxy, azulenyloxy, anthracenyloxy, naphthalenylthio, phenylthio và tương tự. Cả aryloxy và arylthio đều có thể được thế.

Như được sử dụng ở đây, "alkenyloxy" đề cập đến Công thức -OR trong đó R là alkenyl như được xác định ở trên, ví dụ, vinyloxy, propenyloxy, n-butenyloxy, isobutenyloxy, sec-pentyloxy, tert-pentyloxy, và tương tự. Alkenyloxy có thể được thế.

Như được sử dụng ở đây, "axyl" đề cập đến hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, hoặc aryl được nối, làm phần tử thế, thông qua nhóm cacbonyl. Các ví dụ bao gồm formyl, axetyl, propanoyl, benzoyl, và acryl. Axyl có thể được thế.

Như được sử dụng ở đây, "xycloalkyl" đề cập đến (không có liên kết đôi) hệ vòng hydrocacbon đơn hoặc đa vòng bão hòa toàn bộ. Khi gồm hai hoặc nhiều vòng, các vòng có thể nối với nhau bằng cách dung hợp, bắc cầu hoặc spiro. Các nhóm xycloalkyl có thể nằm trong khoảng từ C₃ đến C₁₀, như từ C₃ đến C₆. Nhóm xycloalkyl có thể được thế hoặc không được thế. Các nhóm xycloalkyl chính bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và tương tự. Nếu được thế, (các) phần tử thế có thể là alkyl hoặc được chọn từ các nhóm được chỉ ra ở trên liên quan đến việc thế của nhóm alkyl trừ khi có chỉ định khác. Khi được thế, các phần tử thế trên nhóm xycloalkyl có thể tạo thành vòng thơm được dung hợp vào nhóm xycloalkyl, bao gồm aryl và heteroaryl.

Như được sử dụng ở đây, "xycloalkenyl" đề cập đến nhóm xycloalkyl mà chứa một hoặc nhiều liên kết đôi trong vòng mặc dù, nếu có nhiều hơn một, chúng không thể tạo thành hệ pi-điện tử được chuyển vị hoàn toàn trong vòng (nếu không nhóm có thể là "aryl," được xác định ở đây). Khi bao gồm hai hoặc nhiều vòng, các vòng có thể được nối với nhau theo cách dung hợp, bắc cầu hoặc nối xoắn. Nhóm xycloalkenyl có thể nằm trong khoảng từ C₃ đến C₁₀, như từ C₃ đến C₈ hoặc từ C₅ đến C₁₀. Ví dụ, C₃₋₈ xycloalkenyl bao gồm C₄₋₈ xycloalkenyl, C₅₋₈ xycloalkenyl hoặc C₆₋₈ xycloalkenyl. Nhóm xycloalkenyl có thể được thế hoặc không được thế. Khi được thế, (các) phần tử thế có thể là alkyl hoặc được chọn từ nhóm được bộc lộ ở trên liên quan đến việc thế nhóm alkyl trừ khi có chỉ định khác. Khi

được thế, các phần tử thế trên nhóm xycloalkenyl có thể tạo thành vòng thom được dung hợp vào nhóm xycloalkenyl, bao gồm aryl và heteroaryl.

Như được sử dụng ở đây, "xycloalkynyl" đề cập đến nhóm xycloalkyl mà chứa một hoặc nhiều liên kết ba trong vòng. Khi gồm hai hoặc nhiều vòng, các vòng có thể nối với nhau bằng cách dung hợp, bắc cầu hoặc spiro. Các nhóm xycloalkynyl có thể nằm trong khoảng từ C₈ đến C₁₂. Nhóm xycloalkynyl có thể được thế hoặc không được thế. Khi được thế, (các) phần tử thế có thể là alkyl hoặc được chọn từ nhóm được bộc lộ ở trên liên quan đến việc thế nhóm alkyl trừ khi có chỉ định khác. Khi được thế, các phần tử thế trên nhóm xycloalkynyl có thể tạo thành vòng thom được dung hợp vào nhóm xycloalkynyl, bao gồm aryl và heteroaryl.

Như được sử dụng ở đây, "heteroalixyclic" hoặc "heteroalixyclyl" đề cập đến vòng có 3 đến 18 cạnh mà gồm nguyên tử cacbon và từ một đến năm dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh. Các nhóm heteroalixyclic hoặc heteroalixyclyl có thể nằm trong khoảng từ C₂ đến C₁₀, theo một số phương án nó có thể nằm trong khoảng từ C₂ đến C₉, và theo các phương án khác nó có thể nằm trong khoảng từ C₂ đến C₈. "Heteroalixyclic" hoặc "heteroalixyclyl" có thể là hệ vòng đơn vòng, hai vòng, ba vòng, hoặc bốn vòng, mà có thể được nối với nhau bằng cách dung hợp, bắc cầu hoặc spiro; và các nguyên tử nitơ, cacbon và lưu huỳnh trong "heteroalixyclic" hoặc "heteroalixyclyl" có thể được oxy hóa; nitơ có thể là bậc bốn; và các vòng còn có thể chứa một hoặc nhiều liên kết đôi với điều kiện rằng chúng không tạo thành hệ pi-điện tử được chuyển vị hoàn toàn trong toàn bộ các vòng, các ví dụ là 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on, 3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin, 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin, 2,3-dihydrobenzo[d]oxazol, 2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol, indolin, và 1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on, và benzo[d]oxazol-2(3H)-on. Các nhóm heteroalixyclyl có thể được thế hoặc không được thế. Khi được thế, (các) phần tử thế có thể là một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, heteroalixyclyl, aralkyl, heteroaralkyl, (heteroalixyclyl)alkyl, hydroxy, oxo, alkoxy, aryloxy, axyl, este, O-carboxy, mercapto, alkylthio, arylthio, xyano, halogen, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, isocyanato, thiocyanato, isothiocyanato, nitro, silyl, haloalkyl, haloalkoxy, trihalometansulfonyl,

trihalometansulfonamido, và amino, bao gồm các nhóm amino được thế đơn và đôi, và các dẫn xuất được bảo vệ của chúng. Các ví dụ của "heteroalixyclic" hoặc "heteroalixyclyl" này bao gồm nhưng không giới hạn ở, azepinyl, dioxolanyl, imidazoliny, morpholiny, oxetanyl, oxiranyl, piperidinyl N-Oxit, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, pyranly, 4-piperidonyl, pyrazolidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, thiamorpholiny, thiamorpholiny sulfoxit, và thiamorpholiny sulfon. Khi được thế, các phần tử thế trên nhóm heteroalixyclyl có thể tạo thành vòng thơm được dung hợp vào nhóm heteroalixyclyl, bao gồm aryl và heteroaryl.

"(Xycloalkyl)alkyl" là nhóm xycloalkyl được nối, làm phần tử thế, thông qua nhóm alkylen. Alkylen và xycloalkyl của (xycloalkyl)alkyl có thể được thế. Các ví dụ bao gồm nhưng không giới hạn ở xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, xyclopropyletyl, xyclopropylbutyl, xyclobutyletyl, xyclopropylisopropyl, xyclopentylmetyl, xyclopentyletyl, xyclohexylmetyl, xyclohexyletyl, xycloheptylmetyl, và tương tự. Trong một số trường hợp, nhóm alkylen là nhóm alkylen thấp hơn.

"(Xycloalkenyl)alkyl" là nhóm xycloalkenyl được nối, làm phần tử thế, thông qua nhóm alkylen. Alkylen và xycloalkenyl của (xycloalkenyl)alkyl có thể được thế. Trong một số trường hợp, nhóm alkylen là nhóm alkylen thấp hơn.

"(Xycloalkynyl)alkyl" là nhóm xycloalkynyl được nối, làm phần tử thế, thông qua nhóm alkylen. Alkylen và xycloalkynyl của (xycloalkynyl)alkyl có thể được thế. Trong một số trường hợp, nhóm alkylen là nhóm alkylen thấp hơn.

Như được sử dụng ở đây, "halo" hoặc "halogen" đề cập đến F (fluoro), Cl (chloro), Br (bromo) hoặc I (iodo).

Như được sử dụng ở đây, "haloalkyl" đề cập đến nhóm alkyl trong đó một hoặc nhiều trong các nguyên tử hydro được thay thế bởi halogen. Các nhóm này bao gồm nhưng không giới hạn ở, chlorometyl, fluorometyl, difluorometyl, trifluorometyl và 1-chloro-2-fluorometyl, 2-fluoroisobutyl. Haloalkyl có thể được thế.

Như được sử dụng ở đây, "haloalkoxy" đề cập đến nhóm RO trong đó R là nhóm haloalkyl. Các nhóm này bao gồm nhưng không giới hạn ở, chlorometoxy, fluorometoxy,

difluorometoxy, trifluorometoxy và 1-chloro-2-fluorometoxy, 2-fluoroisobutyoxy. Haloalkoxy có thể được thế.

Nhóm "O-carboxy" đề cập đến nhóm " RC(=O)O- " trong đó R có thể là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, heteroalixyclyl, aralkyl, hoặc (heteroalixyclyl)alkyl, được xác định ở đây. O-carboxy có thể được thế.

Nhóm "C-carboxy" đề cập đến nhóm " -C(=O)OR " trong đó R có thể là giống như được xác định liên quan đến O-carboxy. Nhóm C-carboxy có thể được thế.

Nhóm "trihalometansulfonyl" đề cập đến nhóm " $\text{X}_3\text{CSO}_2\text{-}$ " trong đó X là halogen.

Liên kết dạng nét đứt, ----- , thể hiện sự không bão hòa tùy ý giữa các nguyên tử tạo thành liên kết. Liên kết này có thể là không bão hòa (ví dụ C=C , C=N , C=O) hoặc bão hòa (ví dụ C-C , C-N , C-O). Khi liên kết đứt có mặt trong hệ vòng nó có thể tạo thành một phần của hệ vòng thơm.

Nhóm "nitro" đề cập đến nhóm " -NO_2 ".

Nhóm "xyano" đề cập đến nhóm " -CN ".

Nhóm "cyanato" đề cập đến nhóm " -OCN ".

Nhóm "isocyanato" đề cập đến nhóm " -NCO ".

Nhóm "thiocyanato" đề cập đến nhóm " -SCN ".

Nhóm "cacbonyl" đề cập đến nhóm " -C(=O)- ".

Nhóm "thiocacbonyl" đề cập đến nhóm " -C(=S)- ".

Nhóm "oxo" đề cập đến nhóm " =O ".

Nhóm "hydroxy" hoặc nhóm "hydroxyl" đề cập đến nhóm " -OH ".

Nhóm "isothiocyanato" đề cập đến nhóm " -NCS ".

Nhóm "sulfinyl" đề cập đến nhóm " -S(=O)-R " trong đó R có thể là giống như được xác định liên quan đến O-carboxy. Sulfinyl có thể được thế.

Nhóm "sulfonyl" đề cập đến nhóm " SO_2R " trong đó R có thể là giống như được xác định liên quan đến O-carboxy. Sulfonyl có thể được thế.

Nhóm "S-sulfonamido" đề cập đến nhóm " $-\text{SO}_2\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ " trong đó R_A và R_B độc lập với nhau có thể là giống như được xác định liên quan đến nhóm R như được xác định cho O-carboxy, hoặc được kết hợp để tạo thành hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế. S-sulfonamido có thể được thế.

Nhóm "N-sulfonamido" đề cập đến nhóm " $\text{RSO}_2\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ " trong đó R và R_A độc lập với nhau có thể là giống như được xác định liên quan đến nhóm R như được xác định cho O-carboxy. N-sulfonamido có thể được thế.

Nhóm "trihalometansulfonamido" đề cập đến nhóm " $\text{X}_3\text{CSO}_2\text{N}(\text{R})-$ " với X là halogen và R có thể là giống như được xác định liên quan đến O-carboxy. Trihalometansulfonamido có thể được thế.

Nhóm "C-amido" đề cập đến nhóm " $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ " trong đó R_A và R_B độc lập với nhau có thể là giống như được xác định liên quan đến nhóm R như được xác định cho O-carboxy, hoặc được kết hợp để tạo thành hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế. A C-amido có thể được thế.

Nhóm "N-amido" đề cập đến nhóm " $\text{RC}(=\text{O})\text{NR}_\text{A}-$ " trong đó R và R_A độc lập với nhau có thể là giống như được xác định liên quan đến nhóm R như được xác định cho O-carboxy. N-amido có thể được thế.

"Este" đề cập đến nhóm " $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ " trong đó R có thể là giống như được xác định liên quan đến O-carboxy. Este có thể được thế.

Alkoxyalkyl thấp hơn đề cập đến nhóm alkoxy được nối thông qua nhóm alkylen thấp hơn. Alkoxyalkyl thấp hơn có thể được thế.

"Amin" hoặc "amino" đề cập đến " RNH_2 " (amin bậc nhất), " R_2NH " (amin bậc hai), " R_3N " (amin bậc ba). Nhóm amino có thể được thế.

Aminoalkyl thấp hơn đề cập đến nhóm amino được nối thông qua nhóm alkylen thấp hơn. Aminoalkyl thấp hơn có thể được thể.

Bất kỳ nhóm amin không được thể hoặc có một phần tử thể trên hợp chất ở đây có thể có thể được chuyển đổi thành nhóm amit, bất kỳ nhóm hydroxyl có thể có thể được chuyển đổi thành este và bất kỳ nhóm carboxyl có thể có thể được chuyển đổi thành hoặc là amit hoặc este sử dụng các kỹ thuật đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực (tham khảo, ví dụ, Greene và Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Tái bản lần thứ 3, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999).

Như được sử dụng ở đây, các chữ viết tắt cho các nhóm bảo vệ, axit amin và các hợp chất khác, là, trừ khi được quy định khác đi, theo việc sử dụng thông thường của chúng, các chữ viết tắt đã được công nhận, hoặc quy tắc gọi tên IUPAC-IUB về danh pháp sinh hóa (Tham khảo, *Biochem.* 11:942-944 (1972)).

Như được dùng ở đây, các thuật ngữ sau có nghĩa được chấp nhận của chúng trong các tài liệu hóa học.

CDCl ₃	chloroform đơ tơ ri hóa
DCM	dichlorometan hoặc CH ₂ Cl ₂
DIPEA	N,N-diisopropyletylamin
DMF	N,N-dimetylformamit
DMSO	dimetyl sulfoxit
EtOAc	etyl axetat
h	(các) giờ
MeOH	metanol
TFA	trifluoroaxetic axit

Cần hiểu rằng, trong bất kỳ hợp chất được bộc lộ ở đây có một hoặc nhiều tâm không đối xứng, nếu hóa học lập thể tuyệt đối không được quy định rõ ràng, thì mỗi tâm có thể độc lập là cấu hình R hoặc cấu hình S hoặc hỗn hợp của chúng. Do đó, các hợp chất được đề cập ở đây có thể chỉ là đối hình hoặc là hỗn hợp chất đồng phân lập thể. Ngoài ra, các hợp chất

được đề xuất ở đây có thể là hỗn hợp chia bậc. Ngoài ra, cần hiểu rằng trong bất kỳ có một hoặc nhiều liên kết đôi tạo ra các chất đồng phân hình học mà có thể được xác định là E hoặc Z mỗi liên kết đôi có thể độc lập là E hoặc Z hoặc hỗn hợp của chúng. Tương tự, tất cả các dạng hồ biến đều được bao gồm.

Như được sử dụng ở đây, "chất hồ biến" và "dạng hồ biến" đề cập đến các dạng hợp chất thay thế được bộc lộ ở đây mà khác về vị trí của proton. Các ví dụ không giới hạn bao gồm các chất hồ biến enol-keto và imin-enamin, hoặc các dạng hồ biến của nhóm heteroaryl chứa nguyên tử trên vòng được gắn vào cả gốc -NH- trên vòng và gốc =N- trên vòng như pyrazol, imidazol, benzimidazol, triazol, và tetrazol.

Cần hiểu rằng các chất đồng vị có thể có mặt trong các hợp chất được mô tả ở đây. Mỗi nguyên tố hóa học như được thể hiện trong cấu trúc hợp chất có thể bao gồm chất đồng vị bất kỳ của nguyên tố này. Ví dụ, trong hợp chất được mô tả ở đây nguyên tử hydro có thể là chất đồng vị bất kỳ của hydro, bao gồm nhưng không giới hạn ở hydro-1 (proti) và hydro-2 (đơ-tơ-ri). Do đó, viện dẫn đến hợp chất ở đây bao gồm tất cả các dạng đồng vị tiềm năng trừ khi có quy định rõ ràng khác.

Như được sử dụng ở đây, "muối được dụng" đề cập đến muối của hợp chất mà không phá bỏ hoạt tính sinh học và các đặc tính của hợp chất. Muối được có thể thu được bằng phản ứng của hợp chất được bộc lộ ở đây bằng axit hoặc bazơ. Các muối tạo bazơ bao gồm, không giới hạn, muối amoni (NH_4^+); kim loại kiềm, như, không giới hạn, các muối natri hoặc kali; kim loại kiềm thổ, như, không giới hạn, các muối canxi hoặc magiê; các muối của bazơ hữu cơ như, không giới hạn, dicyclohexylamin, piperidin, piperazin, metylpiperazin, N-metyl-D-gluxamin, dietylamín, etylendiamin, tris(hydroxymetyl)metylamin; và các muối với nhóm amino của axit amin như, không giới hạn, arginin và lysin. Các muối trên cơ sở axit hữu ích bao gồm, không giới hạn, axetat, adipat, aspartat, ascorbat, benzoat, butyrat, caparat, caproat, caprylat, camsylat, citrat, decanoat, format, fumarat, gluconat, glutarat, glycolat, hexanoat, laurat, lactat, maleat, nitrat, oleat, oxalat, octanoat, propanoat, palmitat, phosphat, sebacat, succinat, stearat, sulfat, sulfonat, như metansulfonat, etansulfonat, p-toluensulfonat, salixylat, tartrat, và tosylat.

Solvat và hydrat được dùng là các phức của hợp chất với một hoặc nhiều dung môi của phân tử nước, hoặc 1 đến khoảng 100, hoặc 1 đến khoảng 10, hoặc một đến khoảng 2, 3 hoặc 4, dung môi hoặc phân tử nước.

Như được sử dụng ở đây, "tiền chất thuốc" đề cập đến hợp chất mà có thể là không có hoạt tính dược nhưng được chuyển đổi thành thuốc hoạt tính khi cho dùng trong cơ thể. Tiền chất thuốc có thể được thiết kế để thay đổi tính ổn định chuyển hóa hoặc các đặc tính vận chuyển của thuốc, để che giấu các tác động xấu hoặc độc tốt, để cải thiện mùi vị của thuốc hoặc thay đổi các đặc điểm hoặc đặc tính của thuốc. Các tiền chất thuốc thường hữu dụng do chúng dễ cho dùng hơn thuốc gốc. Chúng có thể, ví dụ, sinh khả dụng bằng cách cho dùng qua đường miệng trong khi thuốc gốc không thể. Tiền chất thuốc còn có thể có tính tan tốt hơn thuốc gốc hoạt tính trong các chế phẩm dược. Ví dụ, không giới hạn, của tiền chất thuốc có thể là hợp chất được bộc lộ ở đây, mà được cho dùng là este ("tiền chất thuốc") để giúp hấp thụ qua màng tế bào khi tính tan trong nước gây hại cho tính linh động nhưng sau đó được thủy phân chuyển hóa thành carboxylic axit (toàn bộ hoạt tính) khi ở bên trong tế bào khi tính tan trong nước có lợi. Ví dụ khác của tiền chất thuốc có thể là peptit ngắn (polyaminoaxit) được gắn vào nhóm axit khi peptit được chuyển hóa trong cơ thể để giải phóng hợp chất gốc hoạt tính. Bằng hiểu biết về các quy trình nghiên cứu tác dụng của thuốc đối với cơ thể và chuyển hóa thuốc trong cơ thể, chuyên gia trong lĩnh vực, khi hợp chất hoạt tính được là đã biết, có thể thiết kế tiền chất thuốc của hợp chất (xem, ví dụ. Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, trang 388-392).

"Chất kháng thuốc" đề cập đến hợp chất hoặc chế phẩm hoạt tính chống lại hoặc phản đối các loại thuốc lậu hoặc sử dụng chúng. Các hợp chất có áp dụng này có thể hoạt động như chất kháng thuốc.

Như được sử dụng ở đây, "điều biến" hoạt tính của thụ thể có nghĩa hoặc là hoạt hóa nó, cụ thể là, làm tăng chức năng tế bào trên mức cơ bản đo được ở môi trường cụ thể mà nó được tìm thấy trong đó, hoặc bất hoạt nó, cụ thể là, làm giảm chức năng tế bào của nó xuống nhỏ hơn mức cơ bản đo được ở môi trường mà nó được tìm thấy trong đó và/hoặc làm nó hoàn toàn không thể thực hiện chức năng tế bào của nó, thậm chí với sự có mặt của

đối tác liên kết tự nhiên. Đối tác liên kết tự nhiên là phân tử nội sinh mà là chất chủ vận cho thụ thể.

"Chất chủ vận" được xác định là hợp chất mà làm tăng hoạt tính cơ sở của thụ thể (cụ thể là truyền nạp tín hiệu trung gian bởi thụ thể).

Như được sử dụng ở đây, "chất chủ vận một phần" đề cập đến hợp chất mà có ái lực đối với thụ thể nhưng, không giống như chất chủ vận, khi liên kết với thụ thể nó chỉ tạo ra mức phân đoạn đáp ứng được lý thường kết hợp với thụ thể ngay cả khi số lượng lớn các thụ thể bị chiếm giữ bởi hợp chất.

"Chất chủ vận đảo" được xác định là hợp chất, mà làm giảm, hoặc chặn hoạt tính cơ sở của thụ thể, như hợp chất không phải chất đối vận về mặt kỹ thuật nhưng, đúng hơn, là chất chủ vận với các hoạt tính bên trong âm.

Như được sử dụng ở đây, "chất đối vận" đề cập đến hợp chất mà liên kết với thụ thể để tạo thành phức mà không tạo ra sự tăng đáp ứng bất kỳ, bất kể thụ thể không bị chiếm giữ. Chất đối vận làm yếu đi tác động của chất chủ vận lên thụ thể. Chất đối vận có thể liên kết có thể đảo ngược hoặc không thể đảo ngược, loại bỏ hiệu quả hoạt tính của thụ thể ột cash vĩnh viễn hoặc ít nhất để khi chất đối vận được chuyển hóa hoặc phân tách hoặc loại bỏ khác bởi quy trình vật lý hoặc sinh học.

Như được sử dụng ở đây, "đối tượng" đề cập đến động vật mà là đối tượng của xử lý, theo dõi hoặc thử nghiệm. "Động vật" bao gồm động vật có xương sống máu lạnh và máu nóng và động vật không xương sống như chim, cá, tôm cua, loài bò sát và, đặc biệt là, động vật có vú. "Động vật có vú" bao gồm, không giới hạn, chuột; chuột cống; thỏ; chuột lang; chó; mèo; cừu; dê; bò; ngựa; động vật linh trưởng, như khỉ, tinh tinh, và khỉ hinh người, và, đặc biệt là, người.

Như được sử dụng ở đây, "người bệnh" đề cập đến đối tượng mà được điều trị bởi nghề y như M.D. hoặc D.V.M. nhằm cố gắng để chữa, hoặc ít nhất cải thiện các tác động của, bệnh hoặc rối loạn cụ thể hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn không xảy ra từ đầu.

Như được sử dụng ở đây, "chất mang" đề cập đến hợp chất giúp sát nhập hợp chất vào các tế bào hoặc mô. Ví dụ, không giới hạn, dimetyl sulfoxit (DMSO) là chất mang

thường dùng giúp hấp thụ nhiều các hợp chất hữu cơ vào trong tế bào hoặc mô của đối tượng.

Như được sử dụng ở đây, "chất pha loãng" đề cập đến thành phần trong chế phẩm được mà không có hoạt tính dược lý nhưng có thể là cần thiết hoặc mong muốn về mặt dược phẩm. Ví dụ, chất pha loãng có thể được sử dụng để làm tăng khối thuốc có hiệu lực là khối lượng của nó quá nhỏ để sản xuất hoặc cho dùng. Nó còn có thể là chất lỏng để hòa tan thuốc để cho dùng bằng cách tiêm, ăn vào bụng hoặc hít. Dạng thông thường của chất pha loãng trong lĩnh vực là dung dịch nước được đệm như, không giới hạn, dung dịch muối được đệm phosphat mà giống hệt chế phẩm máu người.

Như được sử dụng ở đây, "tá dược" đề cập đến chất trợ được thêm vào chế phẩm được để tạo ra, không giới hạn, khối, tính đồng nhất, tính ổn định, khả năng liên kết, bôi trơn, khả năng phân rã v.v., cho chế phẩm. "Chất pha loãng" là một loại tá dược.

"Thụ thể" nhằm bao gồm bất kỳ phân tử có mặt bên trong hoặc trên bề mặt của tế bào mà ảnh hưởng đến sinh lý học tế bào khi nó bị ức chế hoặc kích thích bởi phối tử Thông thường, thụ thể chứa vùng ngoại bào với đặc tính liên kết phối tử, vùng xuyên màng mà giữ thụ thể trên màng tế bào, và vùng tế bào chất mà tạo ra tín hiệu tế bào đáp ứng lại liên kết phối tử ("chuyển nạp tín hiệu"). Thụ thể còn bao gồm phân tử nội bào bất kỳ đáp ứng xoắn tạo ra tín hiệu. Thụ thể còn bao gồm phân tử bất kỳ có cấu trúc đặc trưng của thụ thể, nhưng với không phối tử nhận dạng được. Ngoài ra, thụ thể bao gồm thụ thể cắt cụt, cải biến, biến đổi, hoặc phân tử bất kỳ chứa một phần hoặc toàn bộ các trình tự của thụ thể.

"Phối tử" nhằm bao gồm chất bất kỳ mà tương tác với thụ thể.

"Chọn lọc" hoặc "tính chọn lọc" được xác định là khả năng của hợp chất để tạo ra đáp ứng mong muốn từ kiểu, kiểu phụ, nhóm hoặc phân nhóm thụ thể cụ thể trong khi tạo ra đáp ứng ít hơn hoặc nhỏ từ các kiểu thụ thể khác. "Có chọn lọc" hoặc "tính chọn lọc" của một hoặc nhiều nhóm phụ cụ thể của hợp chất nghĩa là khả năng của hợp chất để làm tăng hoạt tính của nhóm phụ trong khi tạo ra ít hơn, ít hoặc không tăng hoạt tính của các nhóm phụ khác.

Như được sử dụng ở đây, "cho dùng đồng thời" các hợp chất để hoạt tính dược lý cập đến việc phân phối của hai hoặc nhiều thể hóa học riêng, bất kể trong ống nghiệm hoặc

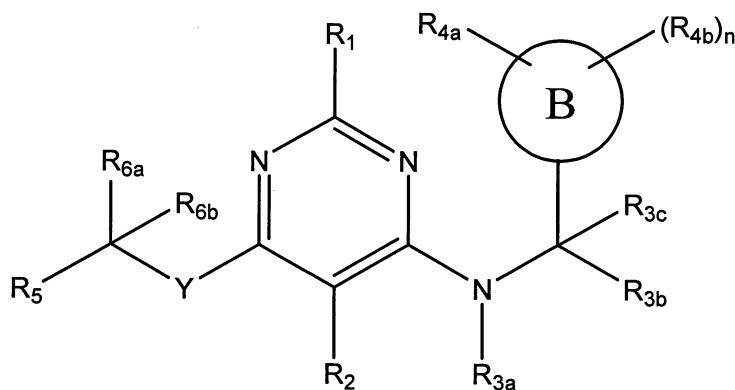
trong cơ thể. Cho dùng đồng thời nghĩa là sự phân phối đồng thời các chất riêng; phân phối đồng thời hỗn hợp của các chất; cũng như phân phối một chất sau đó phân phối chất thứ hai hoặc chất bổ sung. Các chất mà được cho dùng đồng thời thường nhằm để hoạt động phối hợp với chất còn lại.

Thuật ngữ "lượng có hiệu quả" như được sử dụng ở đây nghĩa là lượng hợp chất hoạt tính hoặc chất được mà tạo ra đáp ứng sinh học hoặc thuốc trong mô, hệ, động vật hoặc người đang được tìm kiếm bởi nhà nghiên cứu, thầy thuốc thú y, y bác sỹ hoặc thầy thuốc lâm sàng khác, mà bao gồm sự giảm bớt hoặc nhẹ bớt triệu chứng của bệnh được điều trị.

Khi được sử dụng ở đây, "phòng ngừa/sự phòng ngừa" không phải hàm ý có nghĩa là tình trạng và/hoặc bệnh chưa bao giờ xuất hiện lại sau khi sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm được theo các phương án được bộc lộ ở đây để đạt được sự phòng bệnh. Hơn nữa thuật ngữ hàm ý để có nghĩa là tình trạng chưa xảy ra, ít nhất ở mức độ nào đó, sau sử dụng này để phòng ngừa tình trạng. Đúng hơn, "phòng ngừa/sự phòng ngừa" có nghĩa là tình trạng được phòng ngừa, nếu xảy ra bất kể việc sử dụng này, sẽ bớt trầm trọng hơn nếu không có việc sử dụng này.

Các hợp chất

Theo một khía cạnh các hợp chất có công thức (I):



công thức (I)

hoặc muối được dụng, hydrat, solvat, dạng đa hình, và chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó:

Y là NR hoặc O;

R là hydro hoặc C₁₋₄ alkyl được thế hoặc không được thế;

R₁ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, halogen, C₁₋₄ alkyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₄ alkoxy được thế hoặc không được thế, và C₂₋₄ alkenyl được thế hoặc không được thế;

R₂ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C₁₋₄ alkyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₄ alkoxy được thế hoặc không được thế, -CN, và -OH;

hoặc R và R₂ được kết hợp để tạo thành vòng dung hợp được thế hoặc không được thế; hoặc R₂ và R_{3a} được kết hợp để tạo thành vòng dung hợp được thế hoặc không được thế;

R_{4a} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -OH, C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ alkoxy được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ alkenyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₆ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, aryl-C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl-C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế;

R_{4b} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -OH, C₁₋₄ alkyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₄ alkoxy được thế hoặc không được thế, -C(=O)R₁₀;

R₅ được chọn từ nhóm bao gồm -(CR₈R₉)pOR₁₂, -(CR₈R₉)p-CR₁₃R₁₄R₁₅, -(CR₈R₉)p-C(=O)OR₇, và -(CR₈R₉)p-C(=O)NR₈R₉;

n, và p là các số nguyên độc lập được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, 2, 3 và 4;

R_{6a}, R_{6b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ alkenyl được thế hoặc không được thế, C₂₋₆ alkynyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ alkoxy được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ heteroalkyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C₂₋₉ heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế, hoặc R_{6a} và R_{6b} được lấy cùng nhau để tạo thành nhóm oxo hoặc hệ vòng được chọn từ C₃₋₆ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₂₋₉ heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế, hoặc R_{6a} và R₁₃ được

lấy cùng nhau để tạo thành hệ vòng được chọn từ C₃₋₆ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, và C₂₋₉ heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế;

R₇, R₈, R₉, và R₁₂, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₆ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, và C₂₋₉ heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế;

R₁₀ được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₆ alkyl), -N(C₁₋₆ alkyl)₂, and C₃₋₇ xycloalkyl;

R₁₃, nếu không được lấy cùng với R_{6a}, không có mặt, hoặc được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -CN, -OH, C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ alkenyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ alkoxy được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, và -(CR₈R₉)_p-C(=O)OR₇, -(CR₈R₉)_p-SO₂R₇, và -(CR₈R₉)_p-C(=O)NR₈R₉;

R₁₄ và R₁₅ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, và C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₆ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, và C₂₋₉ heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế; hoặc

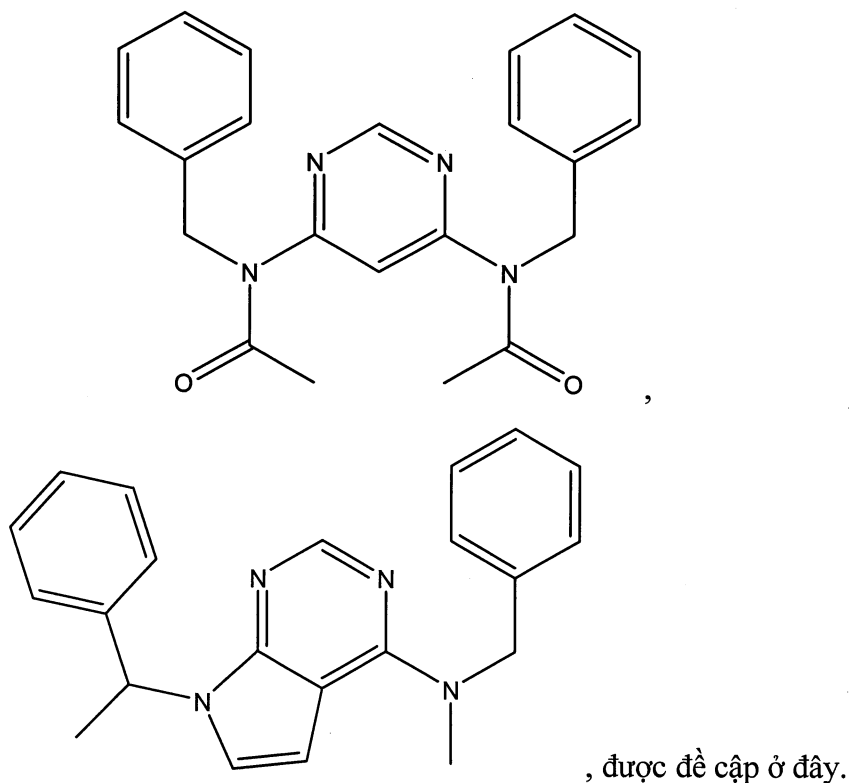
R₁₄ và R₁₅ được kết hợp để tạo thành hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm C₃₋₈ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C₂₋₉ heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế;

B là hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, và C₂₋₉ heteroalixyclyl;

R_{3a} được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ alkoxy được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, và C₂₋₉ heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế;

R_{3b} và R_{3c}, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -CN, C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ alkoxy được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C₂₋₉ heteroalixyclyl được thế

hoặc không được thế, $-(CR_8R_9)_p-C(=O)OR_7$, và $-(CR_8R_9)_p-C(=O)NR_8R_9$, hoặc R_{3b} và R_{3c} được kết hợp để tạo thành nhóm oxo hoặc hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_{2-9} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế; hoặc R_{3b} và R_{4a} hoặc R_{4b} được kết hợp để tạo thành vòng dung hợp, và trong đó mỗi khi R_2 là hydro R_1 không thể là chloro, và với điều kiện là hợp chất không phải là



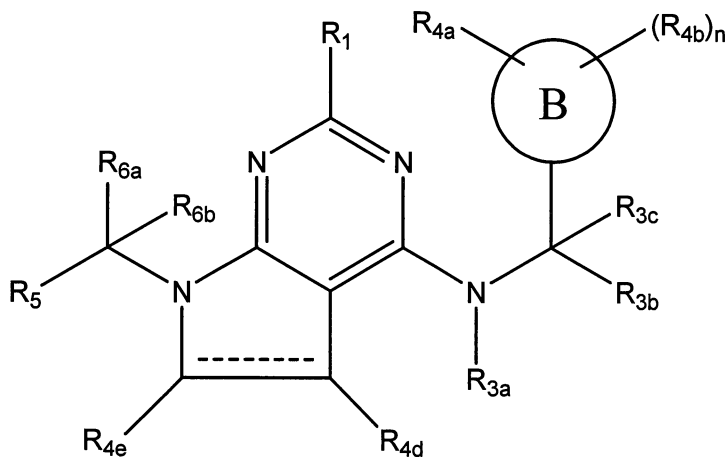
Do với nhóm bất kỳ trong số các hợp chất liên quan về cấu trúc mà có lợi ích cụ thể, một số phương án của các biến thể cả các hợp chất có Công thức (I) có thể có ích cụ thể trong việc áp dụng cuối cùng của chúng.

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức (I), R và R_2 kết hợp với vòng pyrimidin tạo thành hệ vòng được chọn từ pyrolo[2,3-d]pyrimidin, hoặc 6,7-dihydro-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin. Hệ vòng có thể là pyrolo[2,3-d]pyrimidin.

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức (I), R và R_2 kết hợp với vòng pyrimidin tạo thành hệ vòng được chọn từ pyrolo[2,3-d]pyrimidin hoặc 6,7-dihydro-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin hoặc R_2 và R_{3a} kết hợp với vòng pyrimidin có công thức (I) tạo

thành hệ vòng được chọn từ pyrolo[2,3-d]pyrimidin hoặc 6,7-dihydro-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin.

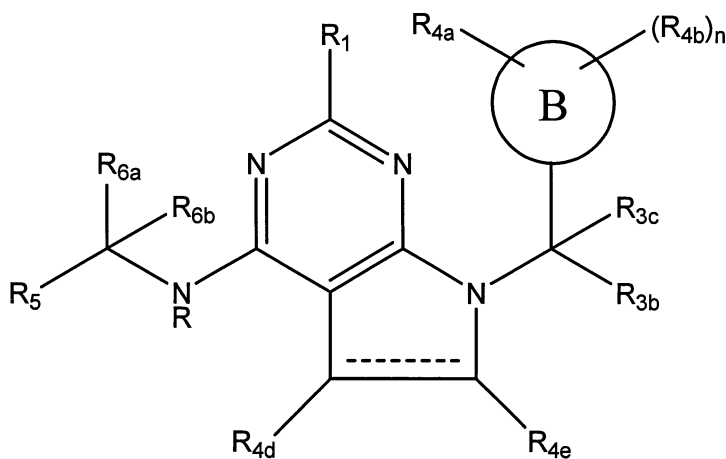
Các hợp chất có Công thức (I) còn có thể có Công thức (IIa):



Công thức (IIa)

trong đó R_{4e} và R_{4d} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_{1-4} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-4} alkoxy được thế hoặc không được thế, và -OH. Các ví dụ bổ sung của các hợp chất có công thức (IIa), R_{4e} và R_{4d} có thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, và flo.

Các hợp chất có công thức (I) còn có thể có Công thức (IIab):



Công thức (IIab)

trong đó R_{4e} và R_{4d} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_{1-4} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-4} alkoxy được thế hoặc không được thế, và -OH. Các ví dụ bổ sung của các hợp chất có công thức (IIa), R_{4e} và R_{4d} có thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, và flo.

Phương án được bộc lộ dưới đây liên quan đến nhiều nhóm, vòng và phần tử thế khác nhau của các hợp chất có Công thức (I) là, như được quy định, có thể áp dụng tương đương cho các hợp chất có công thức bất kỳ trong số Công thức (IIa-IIf) được đề xuất dưới đây, với điều kiện rằng nhóm, số nguyên, vòng và/hoặc phần tử thế liên quan có mặt trong Công thức liên quan, là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức (I) hoặc các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (IIa-IIf) có R_5 là $-(CR_8R_9)_p-C(=O)OR_7$ hoặc $-(CR_8R_9)_p-C(=O)NR_8R_9$, trừ khi có quy định khác. Theo phương án tùy ý, các hợp chất có công thức (I) hoặc các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (IIa-IIf) có R_5 là $-(CR_8R_9)_pOR_{12}$, trừ khi có quy định khác. Theo các phương án này, R_7 , R_8 , R_9 , và R_{12} độc lập với nhau được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, aryl- C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế và aryl được thế hoặc không được thế. Các nhóm được ưu tiên của R_7 , R_8 , R_9 , và R_{12} được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, và aryl, trong khi các nhóm được ưu tiên hơn nữa được chọn từ hydro, metyl, etyl và tert-butyl. Số nguyên p tốt hơn là được chọn từ 0, 1 hoặc 2. Theo một số phương án, p là 0.

Theo phương án khác nữa, R_5 is $-(CR_8R_9)_p-CR_{13}R_{14}R_{15}$. Theo phương án này tốt hơn là R_{14} và R_{15} được kết hợp để tạo thành hệ vòng. Ngoài ra, số nguyên "p" có thể là 0 (không). Trong khi không nhằm mục đích rằng hệ vòng bị giới hạn cụ thể, các hệ vòng được ưu tiên được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-7} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_{2-6} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế. Ví dụ, R_{14} và R_{15} có thể được kết hợp để tạo thành hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, naphthyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, azetidiny, thietanyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrrolidiny, imidazolinyl, pyrazolidiny, thiazolidiny, isothiazolidiny, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, oxathianyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, triazinyl,

piperidinyl, piperazinyl, morpholiny, thiomorpholiny, dioxolany, dioxany, furyl, dihydrofuranyl, furazanyl, tetrahydrofuryl, pyranly, tetrahydropyranly, tetrahydrothiopyranly, dithiolany, dithianly, thiopyranly, thianly, thienly, oxetany, quinoly, isoquinoly, indoly, iso-indoly, và tetrahydrothienly, hợp chất bất kỳ trong số chúng có thể được thế hoặc không được thế. Tốt hơn là, R_{14} và R_{15} được kết hợp để tạo thành hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm xycloheptyl, xyclohexyl, xyclopentyl, dioxany, furyl, imidazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, morpholiny, oxazolyl, oxetany, oxathianly, phenyl, piperidinyl, pyranly, pyrazolidinyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrolidinyl, pyrolyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranly, tetrazolyl, thianly, thiazolyl, thienly, thiomorpholiny, thiopyryl, 1,4-oxathianly 4,4-dioxit, thianly-1,1-dioxit và triazolyl, tất cả trong số chúng có thể được thế hoặc không được thế. Một số phương án đề cập đến hệ vòng được tạo thành là phenyl, pyridyl, xyclopentyl, xyclohexyl, piperidyl, pyrolidinyl, và oxetany, và tetrahydropyranly, tất cả chúng có thể được thế bởi $(CH_2)_q(R_{5a})$ như xác định dưới đây. Một số phương án đề cập đến hệ vòng là phenyl, pyridyl, piperidinyl hoặc xyclohexyl. Theo các phương án trong đó hệ vòng được tạo thành bởi R_{14} và R_{15} là thom, R_{13} không có mặt

Theo phương án khác, hệ vòng được tạo thành bằng kết hợp của R_{14} và R_{15} được thế bởi một hoặc nhiều $-(CH_2)_q(R_{5a})$ trong đó R_{5a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm - CH_2COOR_{20} , $-CH_2CONR_{21}R_{22}$, $-CN$, C_{1-6} alkyl, $-CH_2$ -imidazolyl, $-CH_2-SO_2R_{20}$, oxo - $CH_2C(CH_3)_2(OR_{20})$, $-OR_{20}$, $-CH_2$ -triazolyl, $-CF_3$, imidazolyl-2,4-dion được thế dimetyl, - $CH_2-SO_2NR_{21}R_{22}$, morpholiny, $-C(=O)$ -morpholiny, piperidyl- CH_2OR_{20} , $-OCH_2$ -tetrahydrofuryl, piperazinonyl, piperidinyl- $CONR_{21}R_{22}$, $-OH$, $-COR_{20}$, $-CONR_{21}R_{22}$, - $CH(OR_{20})CH_3$, $-COOR_{20}$, $-CH_2$ -pyrolidyl, C_{1-6} alkylen-OH, xyclopentyl, pyrolidonyl, tetrazolyl, $-CH_2$ -tetrazolyl, $-CH_2OR_{20}$, axyl, , $-SOR_{20}$, $-SO_2R_{20}$, $-COR_{20}$, $-NR_{21}SO_2R_{20}$, - $SO_2NR_{21}R_{22}$, và halogen;

R_{20} , R_{21} , và R_{22} độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, $-CN$, C_{3-6} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{2-6} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế hoặc R_{21} và R_{22} được kết hợp để tạo thành C_{3-6} xycloalkyl; và

q là số nguyên được chọn từ 0, 1 hoặc 2.

Tất nhiên hệ vòng được tạo thành bởi sự kết hợp của R_{14} và R_{15} có thể, theo các phương án tùy ý, được thể bằng các nhóm không phải là $-(CH_2)_q(R_{5a})$.

Theo một số phương án, R_{13} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $-CN$, $-CH_3$, flo, $-OH$, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CO_2H$, $-CO_2-C_{1-4}$ -alkyl, $-CH_2-SO_2R_{20}$ và $-CONR_8R_9$ trong đó R_8 và R_9 độc lập với nhau được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} aminoalkyl hoặc R_8 và R_9 được kết hợp để tạo thành C_2-C_6 heteroalixyclyl, và R_{20} được chọn từ C_{1-6} alkyl. Một số phương án đề cập đến R_{13} được lấy cùng với R_{6a} để tạo thành hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-6} xycloalkyl được thể hoặc không được thể và C_{2-5} heteroalixyclyl được thể hoặc không được thể. Theo một số phương án, R_{13} không có mặt hoặc là hydro.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (I), Y là NR. Hơn nữa, trong khi R có thể được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} hydroxyalkyl. Theo một phương án R là hydro.

Theo một số phương án, R_1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_{1-4} alkyl được thể hoặc không được thể, và C_{1-4} alkoxy được thể hoặc không được thể. Do đó R_1 có thể bao gồm các nhóm C_{1-4} haloalkyl và C_{1-4} hydroxyalkyl. Theo một số phương án, R_1 là hydro.

Theo một số phương án, R_2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} hydroxyalkyl. Theo một phương án R_2 là halogen như flo.

Theo một số phương án R_{3a} được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylen- C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-4} alkylen- C_{3-6} heteroalixyclyl, C_{3-6} xycloalkyl, và C_{3-5} heteroalixyclyl, hợp chất bất kỳ trong số chúng có thể được thể hoặc không được thể. Các ví dụ không giới hạn là metyl, metylenxyclopropyl, tetrahydrofuran-3-yl, xyclopropyl, xyclobutyl, và metylen-tetrahydrofuran-3-yl. Một số phương án đề cập đến R_{3a} là metyl, etyl, propyl, butyl, isopropyl, t-butyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl, như R_{3a} là metyl, etyl, xyclopropyl, hoặc xyclobutyl. Trong một ví dụ, R_{3a} là xyclopropyl. Theo một số phương án, R_{3a} là xyclopropyl hoặc xyclobutyl được thể bởi một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm metyl, chloro, và fluoro. Khi nhiều hơn một phần tử thể có mặt chúng có thể gắn vào cùng hoặc (các) nguyên tử cacbon khác nhau.

Theo một số phương án R_{3b} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-4} alkyl được thế hoặc không được thế, $-(CH_2)_{1-4}C(=O)R_{10}$, C_{1-4} alkylen- C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-4} alkylen- C_{3-6} heteroalixyclyl, C_{3-6} xycloalkyl, và C_{3-6} heteroalixyclyl. Các ví dụ không giới hạn là metyl, $CH_2C(O)OMe$, xyclopropyl, và xyclobutyl. Các phần tử thế của các alkyl được thế là, theo một số phương án, được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, ví dụ flo, hydroxyl, NH_2 , $NH(C_{1-4} alkyl)$, $N(C_{1-4} alkyl)_2$, ví dụ NMe_2 , $NHC(O)C_{1-4} alkyl$, $NC_{1-4} alkylC(O)C_{1-4} alkyl$, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án R_{3c} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-4} alkyl, và C_{3-6} xycloalkyl.

Theo một số phương án R_{3b} là hydro, và R_{3c} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, xyclopropyl và xyclobutyl; hoặc R_{3b} và R_{3c} được kết hợp để tạo thành xyclopropyl.

Theo một số phương án R_{3a} được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl- C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-4} alkylen- C_{3-6} heteroalixyclyl, C_{3-6} xycloalkyl, và C_{3-5} heteroalixyclyl, R_{3b} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-4} alkyl được thế hoặc không được thế, $-(CH_2)_mC(=O)R_{10}$, C_{1-4} alkylen- C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-4} alkylen- C_{3-6} heteroalixyclyl, C_{3-6} xycloalkyl và C_{3-6} heteroalixyclyl, và R_{3c} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-4} alkyl, và C_{3-6} xycloalkyl.

Theo một số phương án R_{3a} được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylen- C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-4} alkylen- C_{3-6} heteroalixyclyl, C_{3-6} xycloalkyl, và C_{3-5} heteroalixyclyl, và R_{3b} và R_{3c} là hydro.

Theo một số phương án R_{3a} được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, propyl, butyl, isopropyl, t-butyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl, như từ metyl, etyl, xyclopropyl, và xyclobutyl, và R_{3b} là hydro và R_{3c} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, xyclopropyl và xyclobutyl; hoặc R_{3b} và R_{3c} được kết hợp để tạo thành xyclopropyl.

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức (I) hoặc các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (IIa-IIf), R_{4a} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, heteroaryl, và aryl. Theo một số phương án các nhóm R_{4a} được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, propyl, iso-propyl, tert-butyl, clo, brom, flo, metoxy, etoxy, C_{1-2} haloalkyl, C_{1-2}

haloalkoxy, triazolyl. Theo một số phương án nhóm R_{4a} là $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-OCF_2CF_3$, và $-OCHF_2$. Theo một số phương án R_{4a} được chọn từ nhóm bao gồm isopropyl, $-CN$, etoxy, $-CF_3$, $-OCF_3$, và triazolyl.

Theo một số phương án, trong đó hệ vòng B là aryl có 6 cạnh hoặc heteroaryl, R_{4a} được xếp ở vị trí para hoặc vị trí meta, so với cacbon mang R_{3b} và R_{3c} .

Theo một số phương án, R_{4b} được chọn từ hydro, oxo, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy. Theo phương án này, R_{4b} có thể còn được chọn từ metyl, etyl, propyl, iso-propyl, tert-butyl, clo, brom, flo, metoxy, etoxy, $-OH$, C_{1-2} haloalkyl, và C_{1-2} haloalkoxy. Các ví dụ của nhóm R_{4b} bao gồm $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, và $-OCHF_2$. Theo một số phương án R_{4b} là hydro.

Một số phương án đề cập đến R_{4a} được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, propyl, iso-propyl, tert-butyl, clo, brom, flo, metoxy, etoxy, C_{1-2} haloalkyl, C_{1-2} haloalkoxy, và triazolyl được xếp ở vị trí para hoặc meta nêu trên, và R_{4b} là hydro.

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức (I) hoặc các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (IIa-IIf), R_{6a} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkoxy được thế hoặc không được thế, và aryl được thế hoặc không được thế, hoặc R_{6a} và R_{13} được lấy cùng nhau để tạo thành hệ vòng được chọn từ C_{3-6} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{2-9} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế. Các ví dụ khác của nhóm của R_{6a} được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, và aryl. Tuy nhiên, ưu tiên là R_{6a} là hydro.

Theo một số phương án, R_{6b} được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkoxy được thế hoặc không được thế, aryl- C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{2-9} heteroalixyclyl- C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, và aryl được thế hoặc không được thế trong các hợp chất có Công thức (I). Do đó, R_{6b} có thể là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl-, aryl- C_{1-6} alkyl-, C_{2-9} heteroalixyclyl- C_{1-4} alkyl-, C_{1-6} -alkoxy-aryl-, haloaryl, và aryl. Các ví dụ cụ thể là của các hợp chất có công thức (I), hoặc các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (IIa-IIf), có, trừ khi có quy định khác, nhóm R_{6b} được chọn từ hydro,

$-(CH_2)C(CH_3)_3$, $-(CH_2)CONH_2$, phenyl, phenyl được thế bởi từ 1 đến 3 halogen, $-CH(CH_3)OC(CH_3)_3$, $-CH_2$ -phenyl- OCH_3 , $-phenyl-OCH_3$, $-CH_2$ -pyridyl, CH_2 -xyclohexyl- CH_2CO_2H , $-CH_2$ -xyclohexyl- CH_2CONH_2 , CH_2 -xyclohexyl- CH_2 -tetrazolyl, $-CH_2$ -xyclohexyl- CH_2OH , $-CH_2$ -xyclohexyl- $NHSO_2CH_3$, CH_2 -xyclohexyl- $NHSO_2CH_2CF_3$, CH_2 -xyclohexyl- CH_2CN , $-CH_2$ -phenyl- CH_2CO_2H , $-CH_2$ -phenyl- CH_2CONH_2 , $-CH_2$ -phenyl- $CH_2CONH_2CH_3$, $-CH_2$ -phenyl- CH_2 -tetrazolyl, $-CH_2$ -phenyl- $CONH_2$, $-CH_2$ -phenyl- SO_2NH -xyclopropyl, $-CH_2$ -phenyl- SO_2CH_3 , $-CH_2$ -phenyl- $NHSO_2CF_3$, $-CH_2$ -phenyl- $NHSO_2CH_3$, $-CH_2$ -phenyl- $NHSO_2CHF_2$, $-CH_2$ -pyridyl- CH_3 , $-CH_2$ -pyridyl- SO_2CH_3 , $-CH_2$ -pyridyl- CH_2CONH_2 , $-CH_2$ -pyrimidyl- $NHSO_2CH_3$, $-CH_2$ -piperidyl- $COCH_3$, $-CH_2$ -piperidyl- SO_2CH_3 , $-CH_2$ -piperidyl- SO_2CF_3 , $-CH_2$ -thienyl- CH_2CO_2H , $-CH_2$ -xyclobutyl- CH_2CO_2H , $-CH_2$ -xyclobutyl- CH_2CONH_2 , $-CH_2$ -xyclobutyl- CO_2H , $-CH_2$ -xyclobutyl- $CONH_2$, $-CH_2$ -tetrahydrothiopyryl, $-CH_2$ -xyclopentyl, $-CH_2$ -xyclohexyl, $-CH_2$ -tetrahydrofuranyl, $-CH_2$ -tetrahydropyranyl, $-CH_2$ -oxetanyl, và $-CH_2$ -pyranyl.

Một số phương án đề cập đến R_{6a} và R_{6b} lấy cùng nhau để tạo thành hệ vòng được chọn từ C_{3-6} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{2-9} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế.

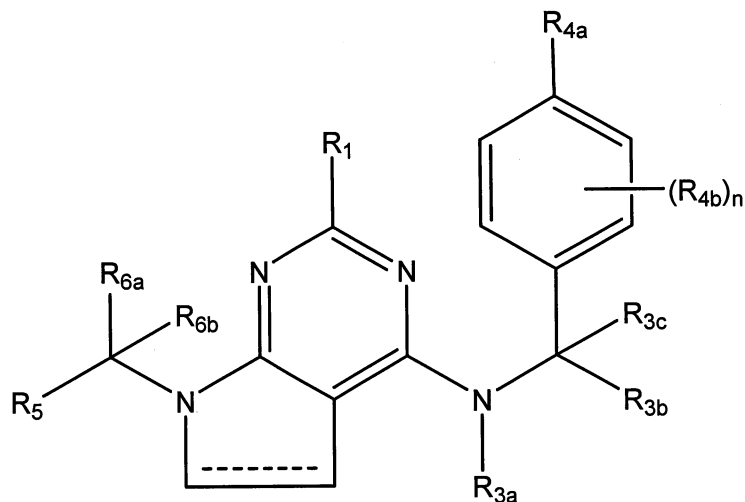
Hệ vòng B trong các hợp chất có công thức (I) hoặc các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (IIa-IIf) không nhằm để giới hạn cụ thể, trừ khi có quy định khác. Theo một số phương án, hệ vòng B là aryl đơn vòng hoặc hai vòng, heteroaryl đơn vòng hoặc hai vòng, hoặc heteroalixyclyl đơn vòng hoặc hai vòng. Hệ vòng B có thể, nhưng không cần thiết, được thế bằng ít nhất một trong số R_{4a} hoặc R_{4b} mà là phần tử thế không phải hydro. Các hợp chất có công thức (I) hoặc các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (IIa-IIf) có thể còn có hệ vòng B mà là aryl có 6 cạnh, đơn vòng hoặc heteroaryl được thế bởi R_{4a} . Theo một số phương án hệ vòng B được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, naphthyl và furanyl. Theo một số phương án hệ vòng B được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridyl và pyrimidinyl. Tùy ý, n có thể là 0 và R_{4a} hydro, tức là hệ vòng B không được thế.

Theo một số phương án, n là số nguyên được chọn từ 1, 2, 3 và 4. Tùy ý, n có thể là 0 nghĩa là R_{4a} sẽ là phần tử thế duy nhất trên hệ vòng B.

Theo một số phương án, vòng B là hệ vòng hai vòng, như aryl hai vòng, heteroaryl hai vòng, hoặc heteroalicyclic hai vòng hệ vòng, ví dụ benzazepin, benzazoxin, benzimidazol, benzimidazolin, benzodioxin, benzodioxol, benzofuran, benzoisothiazol, benzothiadiazin, benzothiadiazol, benzothiazepin, benzothiazin, benzothiazol, benzothiophen, benzotriazol, benzoxadiazol, benzoxathiol, benzoxazepin, benzoxazin, benzoxazol, benzisoxazol, benzodioxol, chroman, chromen, coumarin, xyclopentapyridin, xyclopentapyrimidin, diazanaphthalen, dioxolopyridin, dioxolopyrimidin, dihydrobenzodioxin, dihydrobenzooxathiin, furofuran, furopyridin, furopyrimidin, imidazopyridin, imidazopyrimidins, indan, indazol, inden, indol, indolin, indolizin, isobenzofuran, isochromens, isoindol, isoindolin, isoquinolin, naphthalen, naphthyridin, oxathiolopyridin, oxathiolopyrimidin, oxazolopyridin, oxazolopyrimidin, pteridin, purin, pyranopyridin, pyranopyrimidin, pyrazolodiazepins, pyrazolopyridin, pyrazolopyrimidin, pyridobenzthiazin, pyridodiazepin, pyridooxazin, pyridopyrazin, pyridopyrimidin, pyridothiazin, pyrimidooxazin, pyrimidopyrimidin, pyrimidothiazin, pyrolizin, pyroloimidazol, pyrolopyrazin, pyrolopyridin, pyrolopyrimidin, quinazolin, quinolin, quinolon, quinolizidi, quinoxalin, tetralin, thiazolopyridin, thiazolopyrimidin, thienodiazepin, thienopyridin, thienopyrimidin, thiochroman, thiochromen, thiopyranopyridin, thiopyranopyrimidin, triazolopyridazin, triazolopyridin hoặc triazolopyrimidin, tất cả trong số chúng có thể được thế hoặc không được thế.

Theo phương án khác nữa, các hợp chất có công thức (I) hoặc các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (IIa-IIf) có R_5 là $-(CR_8R_9)_p-C(=O)NR_8R_9$; R_8 và R_9 độc lập với nhau được chọn từ H và C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế; p là 0; và R_{6b} là hydro hoặc $-(CH_2)C(CH_3)_3$.

Các hợp chất được bộc lộ ở đây còn bao gồm các hợp chất có Công thức (IIb):



Công thức (IIb)

trong đó:

R₁ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C₁₋₄ alkyl được thế hoặc không được thế, và C₁₋₄ alkoxy được thế hoặc không được thế; một số hợp chất có Công thức (IIb) có R₁ mà là hydro hoặc -CF₃;

R_{3a} được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ alkoxy được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C₂₋₉ heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế;

R_{3b} và R_{3c}, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -CN, C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ alkoxy được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C₂₋₉ heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế, -(CR₈R₉)_p-C(=O)OR₇, và -(CR₈R₉)_p-C(=O)NR₈R₉, hoặc R_{3b} và R_{3c} được kết hợp để tạo thành nhóm oxo hoặc hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm C₃₋₈ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C₂₋₉ heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế; hoặc R_{3b} và R_{4b} được kết hợp để tạo thành vòng dung hợp;

R_{4a} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -OH, C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ alkoxy được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ alkenyl được thế hoặc

không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, aryl- C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl- C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế; một số hợp chất có Công thức (IIb) có R_{4a} mà được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $-CF_3$, $-OCF_3$, iso-propyl, tert-butyl, $-C_{1-6}$ alkoxy, C_{1-6} alkoxy được thế bằng một hoặc nhiều halogen, và phenyl;

R_{4b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, $-OH$, C_{1-4} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-4} alkoxy được thế hoặc không được thế, $-C(=O)R_{10}$;

R_5 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-7} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_{2-6} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế;

R_{6a} là R_{6b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế;

n là số nguyên độc lập được chọn từ nhóm bao gồm 1, 2, 3, và 4; và

p là số nguyên độc lập được chọn từ nhóm bao gồm 1, 2, 3, và 4.

Trong các hợp chất có Công thức (IIb), R_5 có thể được chọn từ nhóm bao gồm C_{4-7} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, aryl có cạnh C_{6-12} được thế hoặc không được thế, heteroalixyclyl có 4 cạnh được thế hoặc không được thế, heteroaryl có 5 cạnh được thế hoặc không được thế, heteroalixyclyl có 5 cạnh được thế hoặc không được thế, heteroaryl có 6 cạnh được thế hoặc không được thế, heteroalixyclyl có 6 cạnh được thế hoặc không được thế, heteroaryl có 7 cạnh được thế hoặc không được thế, và heteroalixyclyl có 7 cạnh được thế hoặc không được thế. Do đó, R_5 có thể được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, naphthyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, azetidiny, thietanyl, pyrrol, pyrazolyl, imidazolyl, pyrrolidiny, imidazolinyl, pyrazolidiny, thiazolidiny, isothiazolidiny, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, oxathianyl, 1,4-oxathianyl, 4,4-dioxit, thiazolyl, isothiazolyl, pyridiny, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, triazinyl, piperidiny, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, dioxolanyl, dioxanyl, furyl, dihydrofuranly, furazanyl, tetrahydrofuryl, pyranly, tetrahydropyranly, tetrahydrothiopyranly, dithiolanyl, dithianyl, thiopyranly, thianyl, thianyl-1,1-dioxit, thienyl, oxetanyl, quinolyl, isoquinolyl, indolyl, iso-indolyl, và tetrahydrothienyl, hợp chất bất kỳ

trong số chúng có thể được thế hoặc không được thế. Đặc biệt là, R_5 có thể được chọn từ nhóm bao gồm xycloheptyl, xyclohexyl, xyclopentyl, dioxanyl, furyl, imidazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, morpholiny, oxazolyl, oxetanyl, oxathianyl, phenyl, piperidiny, pyranly, pyrazolidinyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolidinyl, pyrolyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranly, tetrazolyl, thianyl, thiazolyl, thienyl, thiomorpholiny, thiopyryl, và triazolyl, bất kỳ trong số chúng có thể được thế hoặc không được thế.

Nếu được thế, R_5 có thể được thế bởi một hoặc nhiều $-(CH_2)_q(R_{5a})$ trong đó R_{5a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-CH_2COOR_{20}$, $-CH_2CONR_{21}R_{22}$, oxo, $-CN$, $-CH_2-CN$, C_{1-6} alkyl, $-CH_2$ -imidazolyl, $-CH_2-SO_2R_{20}$, $-CH_2C(CH_3)_2(OR_{20})$, $-OR_{20}$, $-CH_2$ -triazolyl, $-CF_3$, imidazolyl-2,4-dion được thế dimetyl, $-CH_2-SO_2NR_{21}R_{22}$, morpholiny, $-C(=O)$ -morpholiny, piperidyl- CH_2OR_{20} , $-OCH_2$ -tetrahydrofuryl, piperazinonyl, piperidinyl- $CONR_{21}R_{22}$, $-OH$, $-COR_{20}$, $-CONR_{21}R_{22}$, $-CH(OR_{20})CH_3$, $-COOR_{20}$, $-CH_2$ -pyrrolidyl, C_{1-6} alkylen-OH, xyclopentyl, pyrrolidonyl, tetrazolyl, $-CH_2$ -tetrazolyl, $-CH_2OR_{20}$, axyl, $-SOR_{20}$, $-SO_2R_{20}$, $-SO_2NR_{21}R_{22}$, $-NR_{21}SO_2R_{20}$, và halogen;

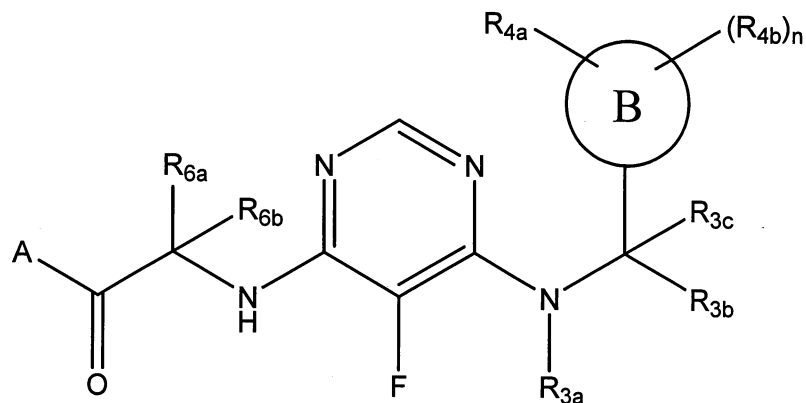
R_{20} , R_{21} , và R_{22} độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, $-CN$, C_{3-6} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{2-6} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế, hoặc R_{21} và R_{22} được kết hợp để tạo thành C_{3-6} xycloalkyl; và

q là số nguyên được chọn từ 0, 1 hoặc 2.

Ngoài ra, R_5 có thể được chọn từ nhóm bao gồm aryl không được thế, heteroaryl không được thế, aryl được thế bởi một hoặc nhiều C_{1-6} alkoxy, aryl được thế bởi $-CH_2COOC_{1-6}$ alkyl, aryl được thế bởi $-CH_2CONH-(C_{1-6}$ alkyl), aryl được thế bởi $-CH_2CON(C_{1-6}$ alkyl) $_2$, $-(CH_2)-C(=O)OR_7$, $-C(=O)OR_7$, $-(CH_2)-C(=O)NR_8R_9$ hoặc $-C(=O)NR_8R_9$, và heteroaryl được thế bởi $-(CH_2)-C(=O)NR_8R_9$ hoặc SO_2R_7 , và C_{2-9} heteroalixyclyl được thế bởi $-(CH_2)-C(=O)NR_8R_9$ hoặc SO_2R_7 ,

R_7 , R_8 , và R_9 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl không được thế, và C_{1-6} alkylen được thế bằng furanyl.

Các hợp chất được bộc lộ ở đây còn bao gồm các hợp chất có Công thức (IIc):



Công thức (IIc)

trong đó:

R_{3a} được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkoxy được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_{2-9} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế;

R_{3b} và R_{3c} , độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -CN, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkoxy được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_{2-9} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế, $-(CR_8R_9)_p-C(=O)OR_7$, và $-(CR_8R_9)_p-C(=O)NR_8R_9$, hoặc R_{3b} và R_{3c} được kết hợp để tạo thành nhóm oxo hoặc hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_{2-9} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế; hoặc

R_{3b} và R_{4a} được kết hợp để tạo thành hệ vòng; hoặc

R_{3b} và R_{4b} được kết hợp để tạo thành hệ vòng;

R_{4a} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OC(CH_3)_3$, và $-OCF_3$;

R_{4b} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, và OCH_3 ;

n là số nguyên độc lập được chọn từ 1 hoặc 2;

p là số nguyên độc lập được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, và 2;

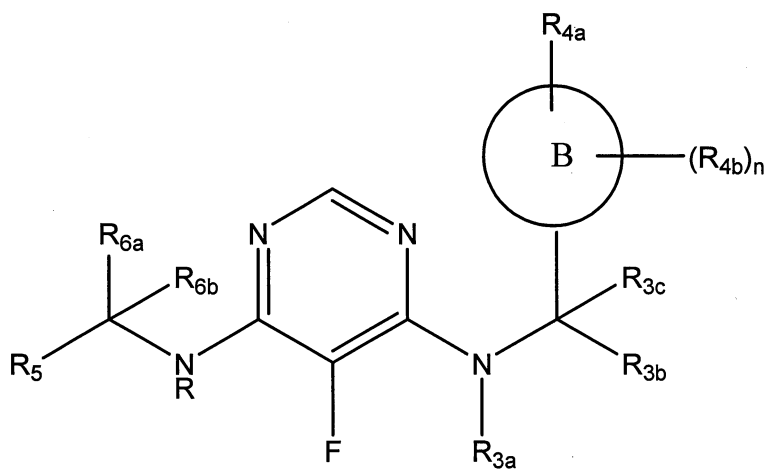
A là OR_7 hoặc NR_8R_9 ;

R_{6a} , R_{6b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_{2-6} alkynyl được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkoxy được thế hoặc không được thế, C_{1-6} heteroalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_{2-9} heteroalixycyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế;

R_7 , R_8 , và R_9 độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl; và

B được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridyl, pyrimidyl, 2-benzothiazolyl, quinolinyl, và 1,4-benzodioxanyl.

Các hợp chất được bộc lộ ở đây còn bao gồm các hợp chất có Công thức (IIId):



Công thức (IIId)

trong đó:

B được chọn từ phenyl, pyridyl và pyrimidyl;

R là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R_{3a} được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkoxy được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được

thể hoặc không được thể, C_{3-8} xycloalkyl được thể hoặc không được thể, C_{3-8} xycloalkenyl được thể hoặc không được thể, C_{2-9} heteroalixyclyl được thể hoặc không được thể;

R_{3b} và R_{3c} , độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -CN, C_{1-6} alkyl được thể hoặc không được thể, C_{1-6} alkoxy được thể hoặc không được thể, aryl được thể hoặc không được thể, heteroaryl được thể hoặc không được thể, C_{3-8} xycloalkyl được thể hoặc không được thể, C_{3-8} xycloalkenyl được thể hoặc không được thể, C_{2-9} heteroalixyclyl được thể hoặc không được thể, $-(CR_8R_9)p-C(=O)OR_7$, và $-(CR_8R_9)p-C(=O)NR_8R_9$, hoặc R_{3b} và R_{3c} được kết hợp để tạo thành nhóm oxo hoặc hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkyl được thể hoặc không được thể, C_{3-8} xycloalkenyl được thể hoặc không được thể, C_{2-9} heteroalixyclyl được thể hoặc không được thể; hoặc

R_{3b} và R_{4b} được kết hợp để tạo thành vòng dung hợp;

R_{4a} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -OH, C_{1-6} alkyl được thể hoặc không được thể, C_1-C_6 alkoxy được thể hoặc không được thể, C_{1-6} alkenyl được thể hoặc không được thể, aryl được thể hoặc không được thể, aryl- C_{1-6} alkyl được thể hoặc không được thể, heteroaryl được thể hoặc không được thể, heteroaryl- C_{1-6} alkyl được thể hoặc không được thể; ví dụ R_{4a} có thể là phần tử thể nằm ở vị trí para hoặc vị trí meta so với nguyên tử cacbon trong hệ vòng C, và được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl (ví dụ $-CF_3$), C_{1-4} haloalkoxy (ví dụ $-OCF_3$), và heteroaryl;

R_{4b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -OH, C_{1-4} alkyl được thể hoặc không được thể, C_{1-4} alkoxy được thể hoặc không được thể, $-C(=O)R_{10}$;

R_{6a} là R_{6b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-6} alkyl được thể hoặc không được thể

R_5 là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyrimidinyl, pyridyl, pyridinyl-N-oxit, xyclohexyl, pyrrol, pyrazolyl, furanyl, pyrrolidonyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, benzopyrrolidonyl, xyclobutyl, oxetanyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydro-2H-thiopyranyl, xyclopentyl, xycloheptanyl, tetrahydrothiophenyl-1,1-dioxit, tetrahydro-2H-thiopyranyl-1,1-dioxit, 1,4-oxathianyl-4,4-dioxit, và piperidinyl, , bất kỳ trong số chúng có thể không được thể hoặc được thể bằng (R_{5b})t;

R_{5b} , khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CH}_2\text{COOR}_{20}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}_{21}\text{R}_{22}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{C}_{1-6}$ alkyl, $-\text{CH}_2\text{-imidazolyl}$, $-\text{CH}_2\text{-SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OR}_{20})$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-triazolyl}$, $-\text{CF}_3$, imidazolidinyl-2,4-dion được thế dimetyl, $-\text{NSO}_2\text{R}_{20}$, $-\text{CH}_2\text{-SO}_2\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$, morpholinyl, $-\text{C}(=\text{O})\text{-morpholinyl}$, piperazinonyl, piperidinyl- $\text{CONR}_{21}\text{R}_{22}$, $-\text{OH}$, $-\text{COR}_{20}$, $-\text{CONR}_{21}\text{R}_{22}$, $-\text{CH}(\text{OR}_{20})\text{CH}_3$, $-\text{COOR}_{20}$, $-\text{CH}_2\text{-pyrrolidonyl}$, $-\text{C}_{1-6}\text{-alkylen-OH}$, $-\text{xyclopentyl}$, $-\text{pyrrolidonyl}$, $-\text{tetrazolyl}$, $-\text{CH}_2\text{-triazolyl}$, $-\text{CH}_2\text{OR}_{20}$, $-\text{axyl}$, $-\text{SOR}_{20}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{20}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$, $-\text{NR}_{21}\text{SO}_2\text{R}_{20}$, và halogen; R_7 , R_8 , và R_9 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl không được thế, và C_{1-6} alkylen được thế bởi furanyl;

R_{10} được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})_2$, and C_{3-7} xycloalkyl

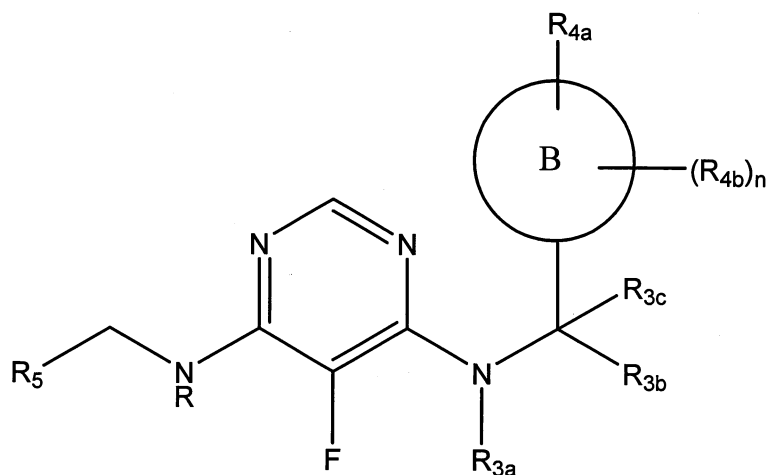
R_{20} , R_{21} , và R_{22} độc lập được chọn từ H, $-\text{C}_{1-6}$ alkyl, $-\text{C}_{1-6}$ haloalkyl, $-\text{C}_{3-6}$ xycloalkyl, và $-\text{C}_{1-6}$ heteroalixyclyl;

p là số nguyên độc lập được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, và 2;

t là số nguyên được chọn từ 1 hoặc 2; và

n là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 1, 2, 3, và 4. Theo một số phương án có công thức (IIId) R_{3a} được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl- C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-4} alkyl- C_{3-6} heteroalixyclyl, C_{3-6} xycloalkyl, và C_{3-5} heteroalixyclyl, hợp chất bất kỳ trong số chúng có thể được thế hoặc không được thế; R_{3b} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-4} alkyl được thế hoặc không được thế, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{R}_{10}$, C_{1-4} alkyl- C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-4} alkyl- C_{3-6} heteroalixyclyl, C_{3-6} xycloalkyl và C_{3-6} heteroalixyclyl; và R_{3c} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-4} alkyl, và C_{3-6} xycloalkyl.

Các hợp chất được bộc lộ ở đây còn bao gồm các hợp chất có Công thức (IIe):



Công thức (IIe)

hoặc muối được dụng, hydrat, solvat, dạng đa hình, và chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó:

n, và p là số nguyên được chọn từ 0,1 và 2;

B được chọn từ phenyl, pyridyl và pyrimidyl;

R là hydro hoặc C₁₋₄ alkyl; R_{3a} được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, C₁₋₃ alkylen-C₃₋₆ xycloalkyl, và C₂₋₅ heteroalixyclyl, hợp chất bất kỳ trong số chúng có thể được thế hoặc không được thế;

R_{3b} và R_{3c}, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -CN, C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ alkoxy được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C₂₋₉ heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế, -(CR₈R₉)_p-C(=O)OR₇, và -(CR₈R₉)_p-C(=O)NR₈R₉, hoặc R_{3b} và R_{3c} được kết hợp để tạo thành nhóm oxo hoặc hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm C₃₋₈ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C₂₋₉ heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế;

R_{4a} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -OH, C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ alkoxy được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ alkenyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, aryl-C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không

được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl- C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế; ví dụ R_{4a} là $-CF_3$ hoặc $-OCF_3$;

R_{4b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, $-OH$, C_{1-4} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-4} alkoxy được thế hoặc không được thế, $-C(=O)R_{10}$;

R_5 là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyrimidinyl, pyridyl, pyridinyl-N-oxit, cyclohexyl, pyrrolyl, pyrazolyl, furanyl, pyrrolidonyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, benzopyrrolidonyl, cyclobutyl, oxetanyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydro-2H-thiopyranyl, cyclopentyl, cycloheptanyl, tetrahydrothiophenyl-1,1-dioxit, tetrahydro-2H-thiopyranyl-1,1-dioxit, 1,4-oxathianyl-4,4-dioxit, và piperidinyl, bất kỳ trong số chúng có thể không được thế hoặc được thế bằng $(R_5)_t$;

R_{5b} , khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-CH_2COOR_{20}$, $-CH_2CONR_{21}R_{22}$, oxo, $-CN$, $-CH_2CN$, $-C_{1-6}$ alkyl, $-CH_2$ -imidazolyl, $-CH_2-SO_2CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2(OR_{20})$, $-OCH_3$, $-CH_2$ -triazolyl, $-CF_3$, imidazolidinyl-2,4-dion được thế dimethyl, $-NSO_2R_{20}$, $-CH_2-SO_2NR_{21}R_{22}$, morpholinyl, $-C(=O)$ -morpholinyl, piperidinyl- CH_2OR_{20} , OCH_2 -tetrahydrofuranyl, piperazinonyl, piperidinyl- $CONR_{21}R_{22}$, $-OH$, $-COR_{20}$, $-CONR_{21}R_{22}$, $-CH(OR_{20})CH_3$, $-COOR_{20}$, $-CH_2$ -pyrrolidonyl, $-C_{1-6}$ -alkylen-OH, -xyclopentyl, -pyrrolidonyl, -tetrazolyl, $-CH_2$ -triazolyl, $-CH_2OR_{20}$, -axyl, $-SOR_{20}$, $-SO_2R_{20}$, $-SO_2NR_{21}R_{22}$, $-NR_{21}SO_2R_{20}$, và halogen;

R_7 , R_8 , và R_9 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl không được thế, và C_{1-6} alkylen được thế bằng furanyl;

R_{10} được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ alkyl), $-N(C_{1-6}$ alkyl) $_2$, and C_{3-7} xycloalkyl;

R_{20} , R_{21} , và R_{22} độc lập được chọn từ H, $-C_{1-6}$ alkyl, $-C_{1-6}$ haloalkyl, $-C_{3-6}$ xycloalkyl, và $-C_{1-6}$ heteroalixyclyl;

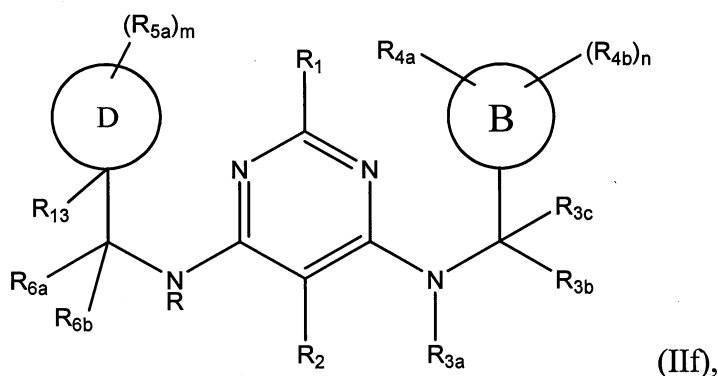
p là số nguyên độc lập được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, và 2;

t là số nguyên được chọn từ 1 hoặc 2; và

n là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 1, 2, 3, và 4.

Theo một số phương án của các hợp chất có công thức (IIe), R và R_{3b} là hydro, R_{3a} là xyclopropyl, và R_{4a} là -CF₃.

Các hợp chất được bộc lộ ở đây có thể còn bao gồm các hợp chất có công thức (IIf):



hoặc muối được dụng, hydrat, solvat, dạng đa hình, và chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó:

m, n và p là các số nguyên độc lập được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, và 2;

R là hydro hoặc C₁₋₄ alkyl;

R₁ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, halogen, C₁₋₄ alkyl được thế hoặc không được thế, và C₁₋₄ alkoxy được thế hoặc không được thế;

R₂ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, và C₁₋₄ hydroxyalkyl;

hoặc R và R₂ được kết hợp để tạo thành vòng dung hợp được thế hoặc không được thế; hoặc R₂ và R_{3a} được kết hợp để tạo thành vòng dung hợp được thế hoặc không được thế;

R_{3a} được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ alkoxy được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, và C₂₋₉ heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế;

R_{3b} và R_{3c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -CN, C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ alkoxy được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkyl được thế hoặc không

được thế, C_{3-8} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_{2-9} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế, $-(CR_8R_9)_p-C(=O)OR_7$, và $-(CR_8R_9)_p-C(=O)NR_8R_9$, hoặc R_{3b} và R_{3c} được kết hợp để tạo thành nhóm oxo hoặc hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, và C_{2-9} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế; hoặc

R_{3b} và R_{4a} hoặc R_{4b} được kết hợp để tạo thành vòng dung hợp,

R_{4a} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, $-OH$, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_1-C_6 alkoxy được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkenyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, aryl- C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_3-C_6 xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl- C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế;

R_{4b} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, oxo, halogen, $-OH$, C_{1-4} alkyl được thế hoặc không được thế, và C_{1-4} alkoxy được thế hoặc không được thế, $-C(=O)R_{10}$;

R_{5a} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, oxo, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkoxy được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, aryl- C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_8 heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl- C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, $-(CH_2)_qCO_2R_{20}$, $-(CH_2)_qCONR_{20}R_{21}$, $-(CH_2)_qSOR_{20}$, $-(CH_2)_qSO_2R_{20}$, $-(CH_2)_qSO_2NR_{21}R_{22}$, và $-(CH_2)_qNR_{21}SO_2R_{20}$;

q là số nguyên được chọn từ 0 hoặc 1;

R_{20} , R_{21} , và R_{22} độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, $-CN$, C_{3-6} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, và C_{2-6} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế, hoặc R_{21} và R_{22} được kết hợp để tạo thành C_{3-6} xycloalkyl;

R_{6a} , R_{6b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_{2-6} alkynyl được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkoxy được thế hoặc không được thế, C_{1-6} heteroalkyl được thế hoặc không

được thế, C₃₋₈ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C₂₋₉ heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế, hoặc R_{6a} và R_{6b} được lấy cùng nhau để tạo thành và nhóm oxo hoặc hệ vòng được chọn từ C₃₋₆ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, và C₂₋₉ heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế, hoặc R_{6a} và R₁₃ được lấy cùng nhau để tạo thành hệ vòng được chọn từ C₃₋₆ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, và C₂₋₅ heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế;

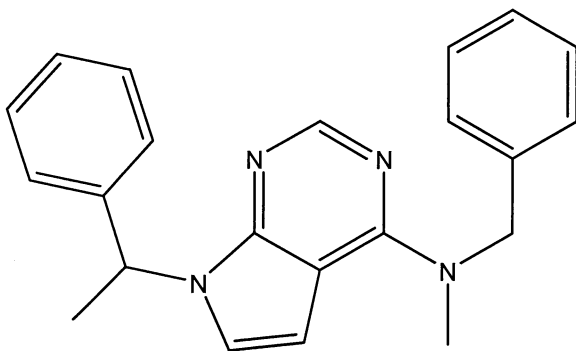
R₁₀ được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₆ alkyl), -N(C₁₋₆ alkyl)₂, and C₃₋₇ xycloalkyl;

R₁₃, nếu không được lấy cùng với R_{6a}, không có mặt, hoặc được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -CN, -OH, C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ alkenyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ alkoxy được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, và -(CR₈R₉)_p-C(=O)OR₇, -(CR₈R₉)_p-SO₂R₇ và -(CR₈R₉)_p-C(=O)NR₈R₉;

B là hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, và, C₂-C₉ heteroalixyclyl hai vòng;

D là hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, C₃₋₈ xycloalkyl và, C₂-C₉ heteroalixyclyl;

và trong đó mỗi khi R₂ là hydro R₁ không thể là chloro, và với điều kiện là hợp chất không phải là



Một số phương án đề cập đến hợp chất theo Công thức (II_f) trong đó

R_{4a} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, và heteroaryl;

R_{4b} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, oxo, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy;

R_{6a} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

R_{6b} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl- C_{1-6} alkyl, C_{2-9} heteroalixyclyl- C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, và aryl được thế hoặc không được thế

hoặc R_{6a} và R_{6b} được lấy cùng nhau để tạo thành nhóm oxo hoặc hệ vòng được chọn từ C_{3-6} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, và C_{2-9} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế,

hoặc R_{6a} và R_{13} được lấy cùng nhau để tạo thành hệ vòng được chọn từ C_{3-6} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, và C_{2-5} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế;

R_{3a} được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylen- C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-4} alkylen- C_{3-6} heteroalixyclyl, C_{3-6} xycloalkyl, và C_{3-5} heteroalixyclyl, hợp chất bất kỳ trong số chúng có thể được thế hoặc không được thế;

R_{3b} và R_{3c} , độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-4} alkyl được thế hoặc không được thế, $-(CH_2)_{1-4}-C(=O)R_{10}$, C_{1-4} alkylen- C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-4} alkylen- C_{3-6} heteroalixyclyl, C_{3-6} xycloalkyl, và C_{3-6} heteroalixyclyl, hoặc R_{3b} và R_{3c} được kết hợp để tạo thành nhóm oxo hoặc hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_{2-9} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế; hoặc

R_{3b} và R_{4a} hoặc R_{4b} được kết hợp để tạo thành vòng dung hợp.

Theo một số phương án các hợp chất có công thức (I) hoặc các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (IIa-IIf), R_{3a} là metyl, etyl, xyclopropyl hoặc xyclobutyl. Khi R_{3a} là xyclopropyl hoặc xyclobutyl nó có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn

từ nhóm bao gồm metyl, chloro, và fluoro. Khi nhiều hơn một phần tử thể có mặt chúng có thể gắn vào cùng hoặc (các) nguyên tử cacbon khác nhau.

Theo một số phương án các hợp chất có công thức (I) hoặc các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (IIa-IIf), R_{3b} và R_{3c} độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, etyl, hoặc R_{3b} và R_{3c} được kết hợp để tạo thành xyclopropyl hoặc xyclobutyl.

Theo một số phương án các hợp chất có công thức (I) hoặc các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (IIa-IIf), R_{3a} là metyl, etyl, xyclopropyl hoặc xyclobutyl và R_{3b} và R_{3c} độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, etyl, hoặc R_{3b} và R_{3c} được kết hợp để tạo thành xyclopropyl hoặc xyclobutyl.

Theo một số phương án các hợp chất có công thức (I) hoặc các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (IIa-IIf), B là aryl hoặc heteroaryl, ví dụ phenyl, pyridyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, naphthyl và furanyl, trừ khi có quy định khác. Một số phương án đề cập đến B là phenyl, pyridyl hoặc pyrimidyl.

Theo một số phương án các hợp chất có công thức (I) hoặc các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (IIa-IIf), B là aryl có 6 cạnh, hoặc heteroaryl có 6 cạnh được thế bởi R_{4a} ở vị trí para hoặc vị trí meta, hoặc heteroaryl có 5 cạnh được thế bởi R_{4a} ở vị trí 2 hoặc 3, trừ khi có quy định khác. Theo một số phương án aryl có 6 cạnh là phenyl và heteroaryl có 6 cạnh là pyridyl hoặc pyrimidyl. Một số phương án đề cập đến R_{4a} được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy và heteroaryl, ví dụ isopropyl, -CN, etoxy, CF_3 , - OCF_3 , và triazolyl. Một số phương án đề cập đến R_{4b} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, oxo, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, và heteroaryl. Một số phương án đề cập đến R_{4a} được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy, ví dụ isopropyl, - CF_3 , - CHF_2 , - OCF_3 , và - $OCHF_2$ và R_{4b} là hydro.

Theo một số phương án các hợp chất có công thức (IIf), D được chọn từ nhóm bao gồm aryl, như phenyl; heteroaryl, như pyridyl, C_{3-8} xycloalkyl, như xyclohexyl; và C_{2-8} heteroalixycyl, như piperidyl, tetrahydro-2H-pyranyl, thiopyranyl, tetrahydro-2H-thiopyranyl, tetrahydro-2H-thiopyranyl-1,1-dioxit, pyrrolidinyl, thianyl, và oxetanyl, tất cả

chúng có thể được thế bởi một hoặc nhiều R_{5a} . Một số phương án đề cập đến R_{5a} được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, như metyl và etyl; C_{1-6} hydroxyalkyl, như metanol và etanol; $-(CH_2)_q-CN$; oxo, $-(CH_2)_q-CO_2R_{20}$; $-(CH_2)_q-C_{1-6}$ alkoxy, như metoxy và etoxy và metoxyetyl; $-(CH_2)_q$ -heteroaryl, như $-(CH_2)_q$ -tetrazolyl, $-(CH_2)_q$ -imidazolyl, $-(CH_2)_q$ -triazolyl; $-(CH_2)_q-CONR_{20}R_{21}$; $-(CH_2)_q-COR_{20}$; $-(CH_2)_q-SO_2R_{20}$; $-(CH_2)_q-NR_{21}SOR_{20}$; $-(CH_2)_q-SO_2NR_{21}R_{22}$;

R_{20} , R_{21} , và R_{22} độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $-OH$, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, $-CN$, C_{3-6} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, và C_{2-6} heteroalixycyl được thế hoặc không được thế, hoặc R_{21} và R_{22} được kết hợp để tạo thành C_{3-6} xycloalkyl; và

q là số nguyên được chọn từ 0 hoặc 1.

Đối với nhóm được cho được bộc lộ ở đây, hệ vòng D có thể bao gồm (các) hydro khác (các) hydro được đề xuất bởi R_{5a} là hydro.

Theo một số phương án R_{20} , R_{21} , và R_{22} độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, etyl, xyclopropyl, $-CF_3$, và $-CHF_2$,

Theo một số phương án theo Công thức (I) hoặc các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (IIa-IIf), R_{13} không có mặt, hoặc được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $-OH$, $-CN$, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-6} haloalkyl, $-(CH_2)_qCO_2H$, $-(CH_2)_q-SO_2R_{20}$, $-(CH_2)_q-NR_{21}SO_2R_{20}$ và C_{1-6} alkoxy, hoặc R_{13} kết hợp với nguyên tử mà chúng gắn vào và R_{5a} liền kề để tạo thành C_{3-5} xycloalkyl, hoặc C_{2-4} heteroalixycyl.

Theo một số phương án các hợp chất có công thức (I) hoặc các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (IIa-IIf), R_{6a} là hydro, hoặc kết hợp với R_{5a} , R_{6b} hoặc R_{13} để tạo thành hệ vòng như C_{3-6} xycloalkyl hoặc C_{2-5} -heteroalixycyl; R_{6b} là hydro, kết hợp với R_{6a} để tạo thành hệ vòng, hoặc không có mặt. Theo một số phương án cả R_{6a} và R_{6b} đều là hydro.

Theo một số phương án theo Công thức (IIf)

R là hydro; R_2 được chọn từ Cl hoặc F; hoặc R và R_2 được kết hợp để tạo thành pyrolo[2,3-d]pyrimidin, 6,7-dihydro-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

m là số nguyên được chọn từ 0 và 1;

n là số nguyên được chọn từ 0 và 1;

R_{3a} là metyl, etyl, xyclopropyl hoặc xyclobutyl;

R_{3b} và R_{3c} độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, etyl, hoặc R_{3b} và R_{3c} được kết hợp để tạo thành xyclopropyl hoặc xyclobutyl;

B là aryl hoặc heteroaryl, ví dụ phenyl, pyridyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, naphthyl và furanyl.

R_{4a} được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy và heteroaryl, ví dụ -CF₃, -CHF₂, -OCF₃, -OCHF₂, và triazolyl;

R_{4b} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, oxo, halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ hydroxyalkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, và heteroaryl.

D được chọn từ nhóm bao gồm aryl, như phenyl; heteroaryl, như pyridyl, và pyrimidyl; C₃₋₈ xycloalkyl, như xyclopentyl và xyclohexyl; và C₂₋₈ heteroalixyclyl, như vòng đơn hoặc C₂₋₈ heteroalixyclyl bắc cầu, như piperidyl, tetrahydro-2H-pyranyl, thiopyranyl, tetrahydro-2H-thiopyranyl, tetrahydro-2H-thiopyranyl-1,1-dioxit, oxetanyl, tropanyl và pyrrolidinyl, tất cả chúng có thể được thế bằng một hoặc nhiều R_{5a};

R_{5a} được chọn từ halogen, C₁₋₆ alkyl, như metyl và etyl; C₁₋₆ hydroxyalkyl, như metanol và etanol; C₁₋₆ haloalkyl, như -CF₃, -(CH₂)_q-CN; -(CH₂)_q-axyl; -(CH₂)_q-C₁₋₆ alkoxy, như metoxy và etoxy và metoxyetyl; -(CH₂)_q-heteroaryl, như -(CH₂)_q-tetrazolyl, -(CH₂)_q-imidazolyl, -(CH₂)_q-triazolyl; -(CH₂)_q-CONR₂₀R₂₁; -(CH₂)_q-COR₂₀; -(CH₂)_q-SO₂R₂₀; -(CH₂)_q-NR₂₁SOR₂₀; -(CH₂)_q-SO₂NR₂₁R₂₂;

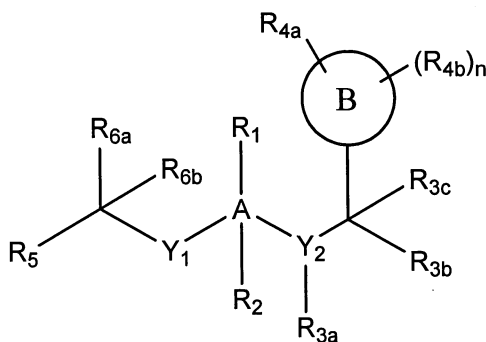
R₂₀, R₂₁, và R₂₂ độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế, -CN, C₃₋₆ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, và C₂₋₆ heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế, hoặc R₂₁ và R₂₂ được kết hợp để tạo thành C₃₋₆ xycloalkyl; và

q là số nguyên được chọn từ 0 hoặc 1;

R_{13} không có mặt, hoặc được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, -CN, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-6} haloalkyl, $-(CH_2)_q-SO_2R_{20}$, $-(CH_2)_q-NR_{21}SO_2R_{20}$ và C_{1-6} alkoxy, hoặc R_{13} được kết hợp với nguyên tử mà nó gắn vào và R_{5a} liên kề để tạo thành C_{3-5} xycloalkyl, hoặc C_{2-4} heteroalkyl; Theo một số phương án R_{13} không có mặt hoặc hydro;

R_{6a} là hydro, hoặc được kết hợp với R_{5a} , R_{6b} hoặc R_{13} để tạo thành hệ vòng như C_{3-6} xycloalkyl hoặc C_{2-5} -heteroalkyl; R_{6b} là hydro hoặc không có mặt; ví dụ cả R_{6a} và R_{6b} đều là hydro. Theo các phương án này, B có thể là phenyl hoặc pyridyl. Ngoài ra, B có thể là phenyl với R_{4a} ở vị trí para hoặc vị trí meta-, hoặc heteroaryl có 6 cạnh được thế bằng R_{4a} ở vị trí para hoặc vị trí meta, hoặc heteroaryl có 5 cạnh được thế bằng R_{4a} ở vị trí 2 hoặc 3, , trong đó R_{4a} được chọn từ nhóm không phải là hydro.

Theo một khía cạnh sáng chế bộc lộ các hợp chất có Công thức (X)



Công thức (X)

hoặc muối được dụng, hydrat, solvat, dạng đa hình, và chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó:

Y_1 là NR hoặc O;

Y_2 là N hoặc C;

R là hydro hoặc C_{1-4} alkyl được thế hoặc không được thế;

R_1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, halogen, -CN, -NO₂, -NH₂, alkylamino, amit, axyl, este, O-carboxy, mercapto, alkylthio, arylthio, cacbonyl, thisocacbonyl, C amido, N amido, S-sulfonamido, N sulfonamit, silyl, sulfenyl, sulfinyl, sulfonyl, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkoxy được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_{2-6} alkynyl được thế hoặc không được thế,

C₁₋₆ heteroalkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, C₃₋₉ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C₂₋₉ heteroaliyclyl được thế hoặc không được thế;

R₂ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, halogen, -CN, -NO₂, -NH₂, alkylamino, amit, axyl, este, O-carboxy, mercapto, alkylthio, arylthio, cacbonyl, thisocacbonyl, C amido, N amido, S-sulfonamido, N sulfonamit, silyl, sulfenyl, sulfinyl, sulfonyl, C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ alkoxy được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ alkenyl được thế hoặc không được thế, C₂₋₆ alkynyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ heteroalkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, C₃₋₉ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C₂₋₉ heteroaliyclyl được thế hoặc không được thế;

hoặc R và R₂ được kết hợp để tạo thành vòng dung hợp; hoặc R₂ và R_{3a} được kết hợp để tạo thành vòng dung hợp;

R_{3a} được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ alkoxy được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C₂₋₉ heteroaliyclyl được thế hoặc không được thế;

R_{3b} và R_{3c}, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -CN, C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ alkoxy được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C₂₋₉ heteroaliyclyl được thế hoặc không được thế, -(CR₈R₉)_p-C(=O)OR₇, và -(CR₈R₉)_p-C(=O)NR₈R₉, hoặc R_{3b} và R_{3c} được kết hợp để tạo thành nhóm oxo hoặc hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm C₃₋₈ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C₂₋₉ heteroaliyclyl được thế hoặc không được thế; hoặc

R_{3b} và R_{4a} được kết hợp để tạo thành hệ vòng; hoặc

R_{3b} và R_{4b} được kết hợp để tạo thành hệ vòng;

R_{4a} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -OH, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_1-C_6 alkoxy được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkenyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, aryl- C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl- C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế;

R_{4b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -OH, C_{1-4} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-4} alkoxy được thế hoặc không được thế, $-C(=O)R_{10}$;

R_5 được chọn từ nhóm bao gồm $-(CR_8R_9)_pOR_{12}$, $-(CR_8R_9)_p-CR_{13}R_{14}R_{15}$, $-(CR_8R_9)_p-C(=O)OR_7$, và $-(CR_8R_9)_p-C(=O)NR_8R_9$;

n , và p là các số nguyên độc lập được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, 2, 3 và 4;

R_{6a} , R_{6b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkynyl được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkoxy được thế hoặc không được thế, C_{1-6} heteroalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_{2-9} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế;

R_7 , R_8 , R_9 , và R_{12} , độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-6} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, và C_{2-9} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế;

R_{10} được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $-N(C_{1-6} \text{ alkyl})_2$, and C_{3-7} xycloalkyl;

R_{13} không có mặt, hoặc được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkoxy được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, và $-(CR_8R_9)_p-C(=O)OR_7$, và $-(CR_8R_9)_p-C(=O)NR_8R_9$;

R_{14} và R_{15} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, và C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-6} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{2-9} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế; hoặc

R_{14} và R_{15} được kết hợp để tạo thành hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_{2-9} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế;

A và B độc lập với nhau hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm aryl đơn hoặc hai vòng, heteroaryl đơn hoặc hai vòng, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkenyl, và C_{2-9} heteroalixyclyl đơn hoặc hai vòng.-

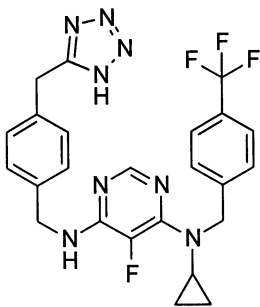
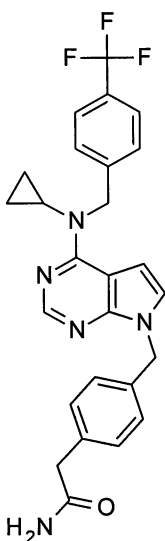
Theo phương án liên quan A được chọn từ nhóm bao gồm Phenyl, pyridyl, pyrolyl, furyl, pyranyl, thiopyranyl, thienyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, triazinyl, naphthyl, indolyl, iso-indolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, và oxazolyl. Theo phương án liên quan khác A được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, và trong đó R_1 được đặt ở vị trí 1 của vòng có 6 cạnh, R_1 được đặt ở vị trí 4 của vòng có 6 cạnh, Y_1 được đặt ở vị trí 3 của vòng có 6 cạnh, Y_2 được đặt ở vị trí 5 của vòng có 6 cạnh. Theo phương án liên quan R_1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, halogen, C_{1-4} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-4} alkoxy được thế hoặc không được thế, và C_{2-4} alkenyl được thế hoặc không được thế; và R_2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_{1-4} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-4} alkoxy được thế hoặc không được thế, -CN, -OH và -NO₂; hoặc R và R_2 được kết hợp để tạo thành vòng dung hợp; Theo phương án liên quan khác B là hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, và aryl hai vòng hoặc heteroalixyclyl, ví dụ vòng đôi có 11 hoặc 12 cạnh, ví dụ benzazepin, benzazoxin, benzimidazol, benzimidazolin, benzodioxin, benzodioxol, benzofuran, benzoisothiazol, benzothiadin, benzothiadinol, benzothiazepin, benzothiazin, benzothiazol, benzothiophen, benzotriazol, benzoxadiazol, benzoxathiol, benzoxazepin, benzoxazin, benzoxazol, benzisoxazol, benzodioxol, chroman, chromen, coumarin, xyclopentapyridin, xyclopentapyrimidin, diazanaphthalen, dioxolopyridin, dioxolopyrimidin, dihydrobenzodioxin, dihydrobenzooxathiin, furofuran, furopyridin, furopyrimidin, imidazopyridin, imidazopyrimidin, indan, indazol, inden, indol, indolin, indolizin, isobenzofuran, isochromen, isoindol, isoindolin, isoquinolin, naphthalen, naphthyridin, oxathiolopyridin, oxathiolopyrimidin, oxazolopyridin, oxazolopyrimidin, pteridin, purin, pyranopyridin, pyranopyrimidin, pyrazolodiazepin,

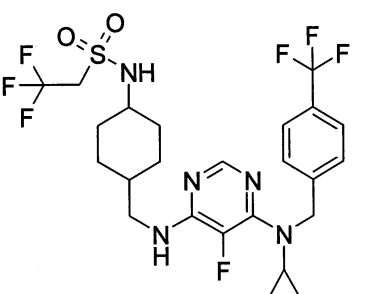
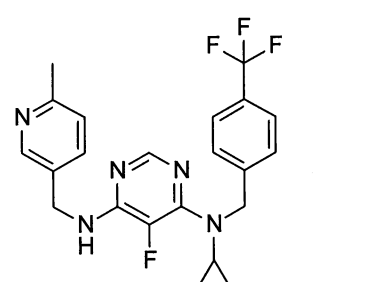
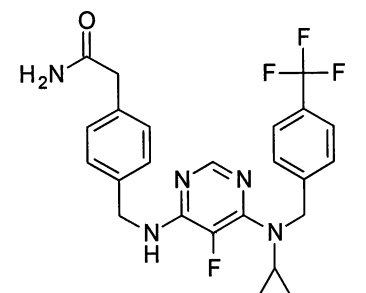
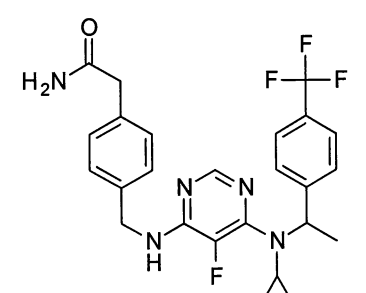
pyrazolopyridin, pyrazolopyrimidin, pyridobenzthiazin, pyridodiazepin, pyridoioxazin, pyridopyrazin, pyridopyrimidin, pyridothiazin, pyrimidoioxazin, pyrimidopyrimidin, pyrimidothiazin, pyrrolizin, pyroloimidazol, pyrolopyrazin, pyrolopyridin, pyrolopyrimidin, quinazolin, quinolin, quinolon, quinolizidin, quinoxalin, tetralin, thiazolopyridin, thiazolopyrimidin, thienodiazepin, thienopyridin, thienopyrimidin, thiochroman, thiochromen, thiopyranopyridin, thiopyranopyrimidin, triazolopyridazin, triazolopyridin hoặc triazolopyrimidin.

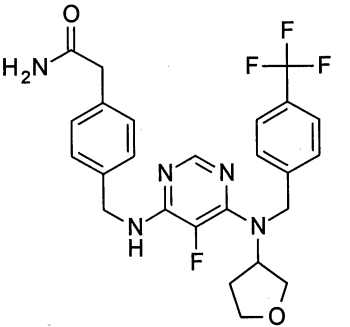
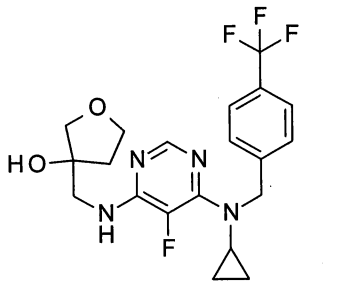
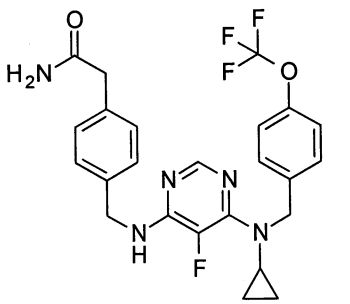
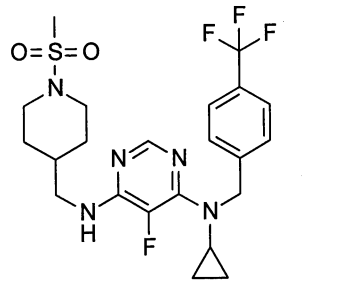
Theo một số phương án bất cứ khi nào halogen được ghi rõ là phần tử thể halogen được chọn từ fluoro hoặc chloro.

Các ví dụ cụ thể của các hợp chất được bộc lộ trong Bảng 1 dưới đây.

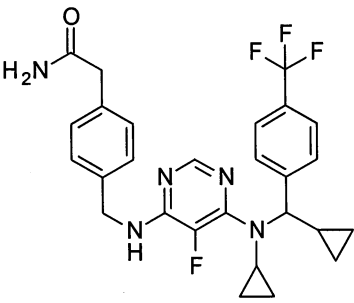
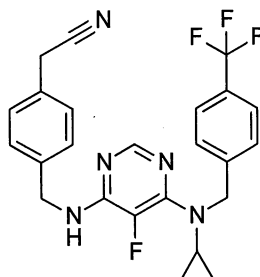
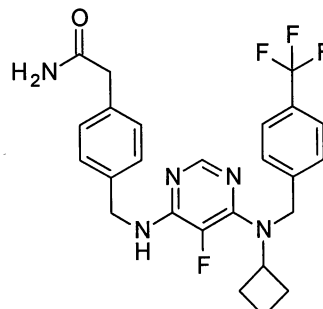
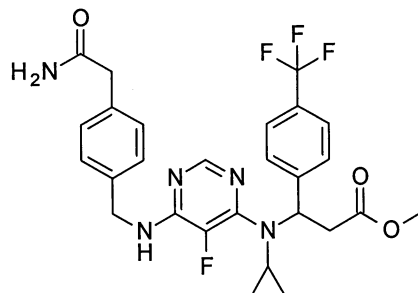
Bảng 1. Các hợp chất ví dụ bởi Cấu trúc và Tên.

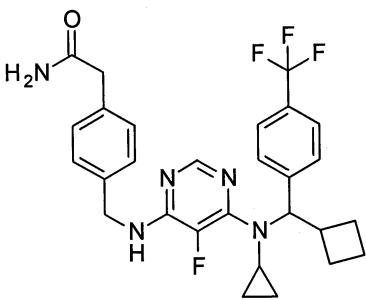
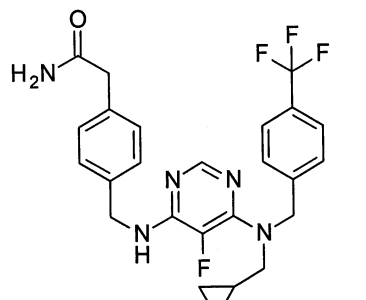
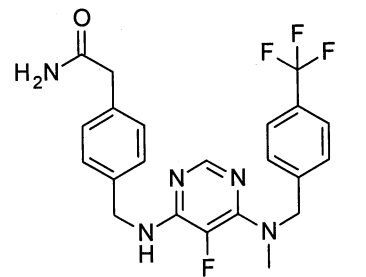
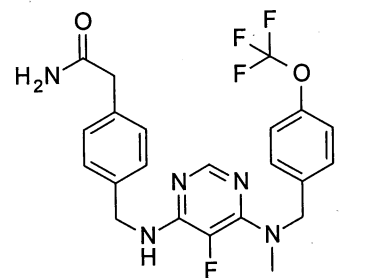
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
T1		N6-xyclopropyl-5-fluoro-N4-[[4-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)phenyl]metyl]-N6-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]pyrimidin-4,6-diamin
I1		2-[4-[[4-[xyclopropyl]-[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]amino]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]metyl]phenyl]axetamit

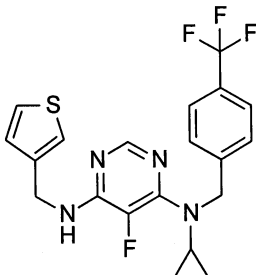
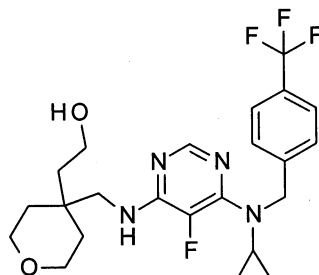
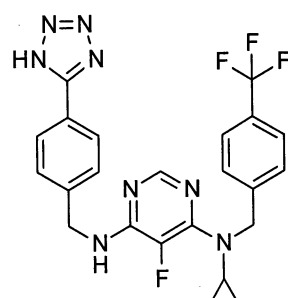
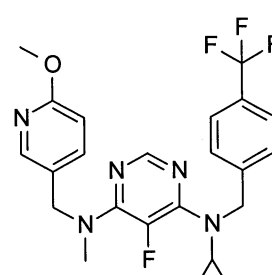
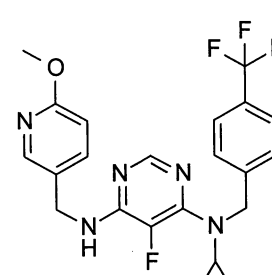
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
x		N-[4-[[[6-[xyclopropyl]-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]xyclohexyl]-2,2,2-trifluoro-etansulfonamit
A1		N4-xyclopropyl-5-fluoro-N6-[(6-methyl-3-pyridyl)methyl]-N4-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]pyrimidin-4,6-diamin
A2		2-[4-[[[6-[xyclopropyl]-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamit
A3		2-[4-[[[6-[xyclopropyl]-[1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamit

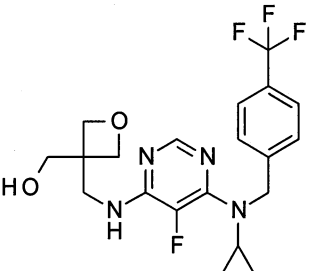
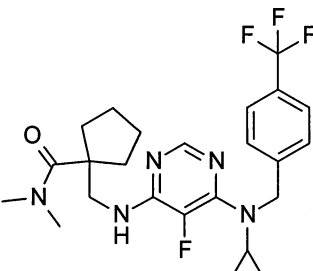
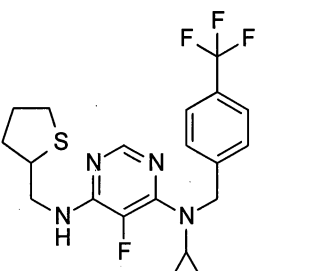
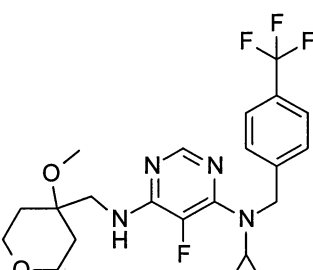
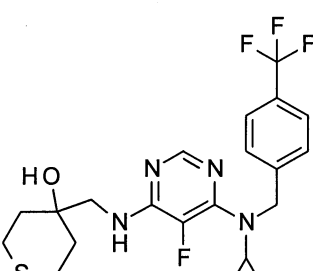
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A4		2-[4-[[[5-fluoro-6-[tetrahydrofuran-3-yl]-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamit
A5		3-[[[6-[cyclopropyl]-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]tetrahydrofuran-3-ol
A6		2-[4-[[[6-[cyclopropyl]-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamit
A7		N4-cyclopropyl-5-fluoro-N6-[(1-methylsulfonyl-4-piperidyl)methyl]-N4-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]pyrimidin-4,6-diamin

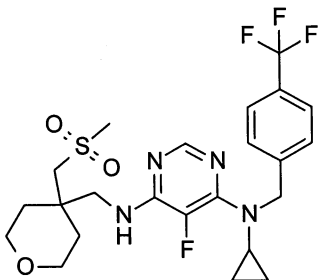
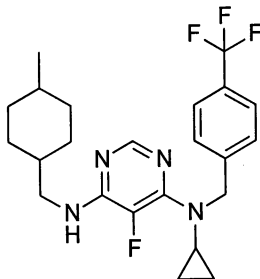
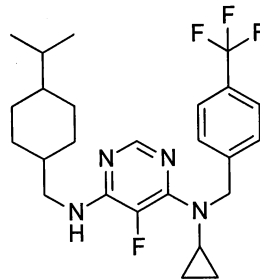
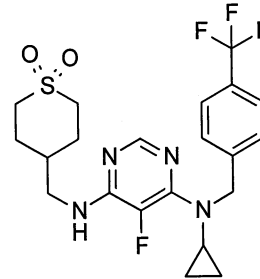
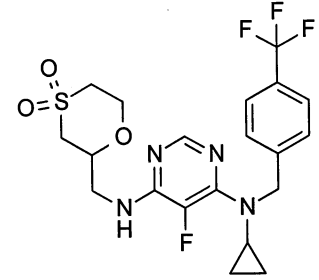
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A8		4-[[[6-[xyclopropyl-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]-1,1-dioxo-thian-4-ol
A9		N-xyclopropyl-4-[[[6-[xyclopropyl-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]benzensulfona mit
A11		1-[4-[[[6-[xyclopropyl-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]-1-piperidyl]etanon
A12		N4-xyclopropyl-5-fluoro-N6-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-N4-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]pyrimidin-4,6-diamin

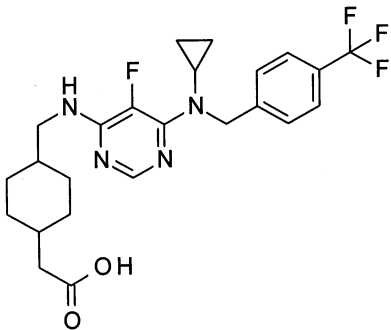
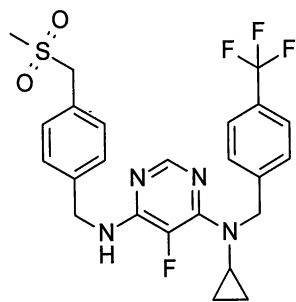
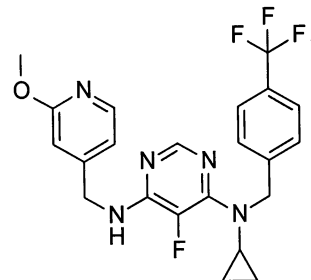
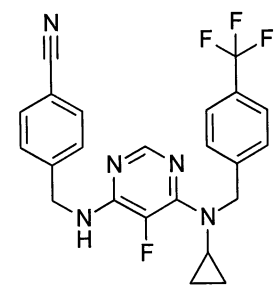
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A13		2-[4-[[[6-[xyclopropyl-[xyclopropyl-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamit
A14		2-[4-[[[6-[xyclopropyl-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetonit ril
A15		2-[4-[[[6-[xyclobutyl-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamit
A16		metyl 3-[[[6-[[4-(2-amino-2-oxo-ethyl)phenyl]methylamino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]-xyclopropyl-amino]-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]propano at

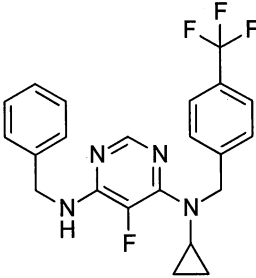
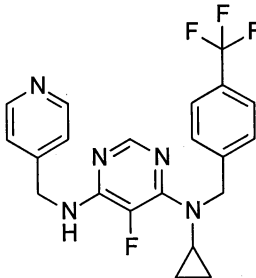
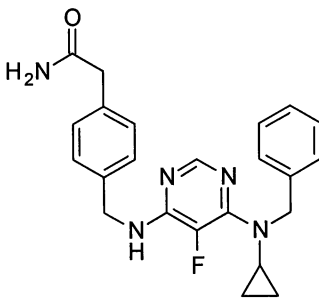
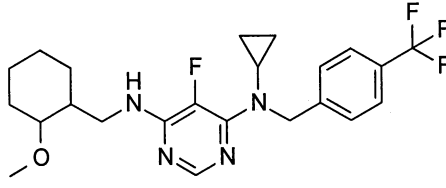
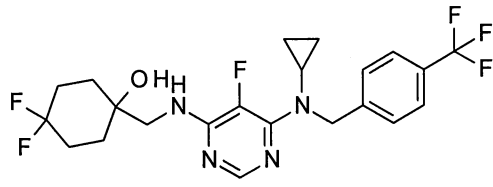
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A17		2-[4-[[[6-[[cyclobutyl-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-cyclopropyl-amino]-5-fluoropyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]acetamide
A18		2-[4-[[[6-[cyclopropylmethyl]-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoropyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]acetamide
A19		2-[4-[[[5-fluoro-6-[methyl-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]acetamide
A20		2-[4-[[[5-fluoro-6-[methyl-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]amino]pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]acetamide

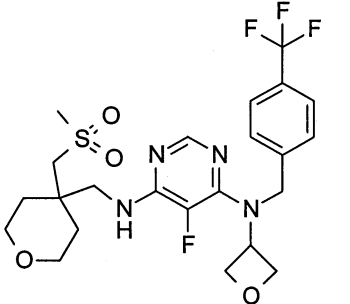
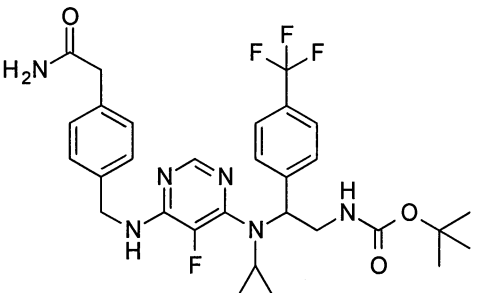
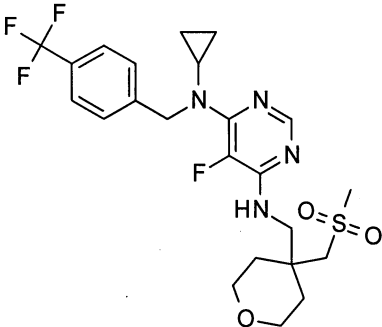
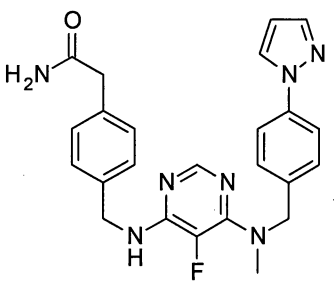
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A21		N6-xyclopropyl-5-fluoro-N4-(3-thienylmetyl)-N6-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]pyrimidin-4,6-diamin
A22		2-[4-[[[6-[xyclopropyl]-[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]metyl]tetrahydropyran-4-yl]etanol
A23		N6-xyclopropyl-5-fluoro-N4-[[4-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]metyl]-N6-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]pyrimidin-4,6-diamin
A24		N6-xyclopropyl-5-fluoro-N4-[(6-metoxi-3-pyridyl)metyl]-N4-metyl-N6-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]pyrimidin-4,6-diamin
A25		N6-xyclopropyl-5-fluoro-N4-[(6-metoxi-3-pyridyl)metyl]-N6-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]pyrimidin-4,6-diamin

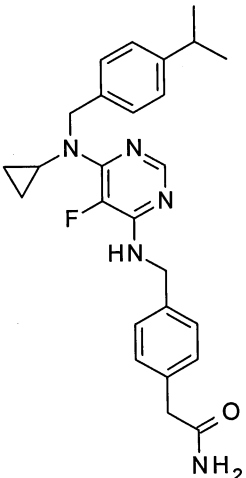
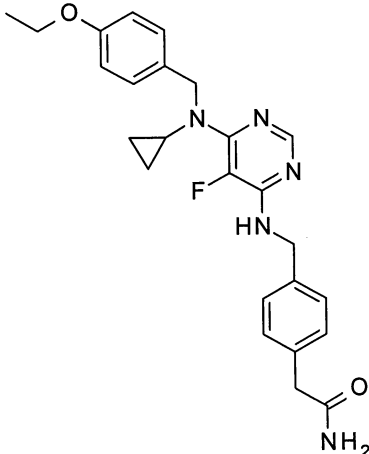
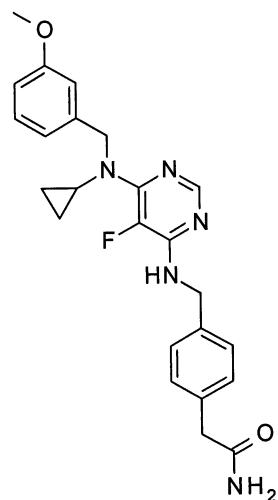
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A26		[3-[[[6-[xyclopropyl-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]metyl]oxetan-3-yl]metanol
A27		1-[[[6-[xyclopropyl-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]metyl]-N,N-dimethyl-xyclopentancarboxamit
A28		N6-xyclopropyl-5-fluoro-N4-(tetrahydrothiophen-2-ylmetyl)-N6-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]pyrimidin-4,6-diamin
A29		N6-xyclopropyl-5-fluoro-N4-[(4-metoxytetrahydropyran-4-yl)metyl]-N6-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]pyrimidin-4,6-diamin
A30		4-[[[6-[xyclopropyl-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]metyl]tetrahydrothiopyran-4-ol

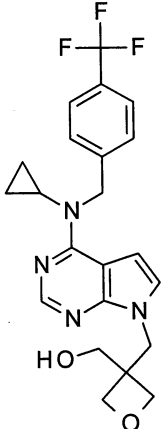
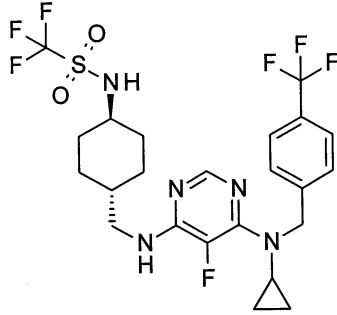
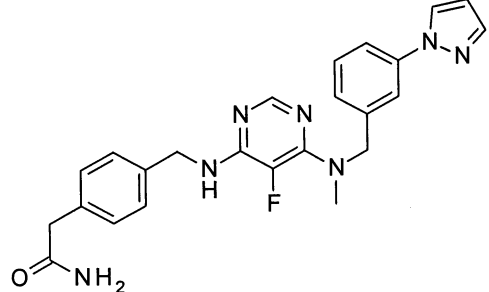
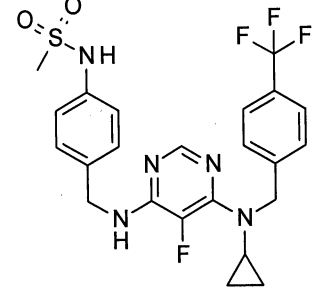
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A31		N6-xyclopropyl-5-fluoro-N4-[[4-(methylsulfonylmethyl)tetrahydro pyran-4-yl]methyl]-N6-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]py rimidin-4,6-diamin
A32		N6-xyclopropyl-5-fluoro-N4-[(4-methylxyclohexyl)methyl]-N6-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]py rimidin-4,6-diamin
A33		N6-xyclopropyl-5-fluoro-N4-[(4-isopropylxyclohexyl)methyl]-N6-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]py rimidin-4,6-diamin
A34		N6-xyclopropyl-N4-[(1,1-dioxothian-4-yl)methyl]-5-fluoro-N6-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]py rimidin-4,6-diamin
A35		N6-xyclopropyl-N4-[(4,4-dioxo-1,4-oxathian-2-yl)methyl]-5-fluoro-N6-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]py rimidin-4,6-diamin

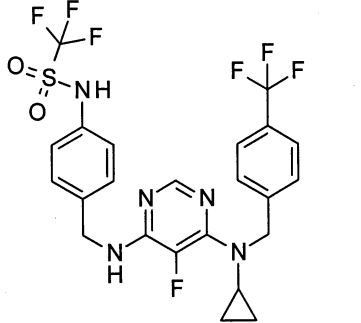
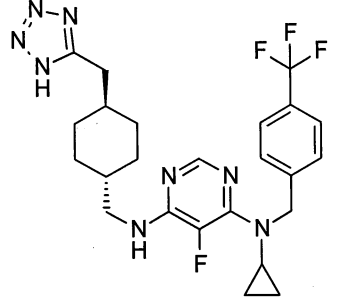
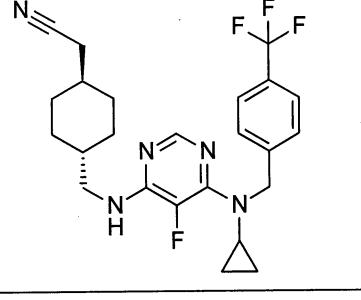
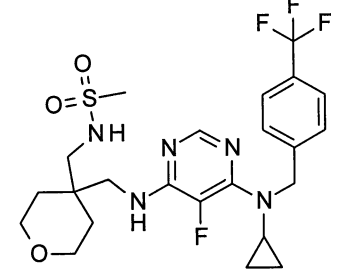
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A36		2-[4-[[[6-[xyclopropyl]-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]xyclohexyl]axetic axit
A37		N4-xyclopropyl-5-fluoro-N6-[[4-(methylsulfonylmethyl)phenyl]methyl]-N4-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]pyrimidin-4,6-diamin
A38		N4-xyclopropyl-5-fluoro-N6-[(2-methoxy-4-pyridyl)methyl]-N4-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]pyrimidin-4,6-diamin
A39		4-[[[6-[xyclopropyl]-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]benzonitril

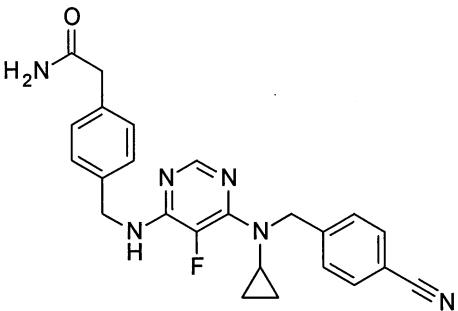
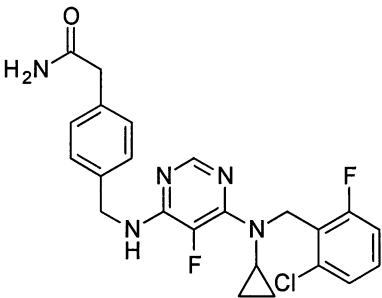
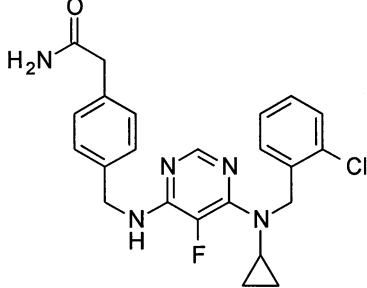
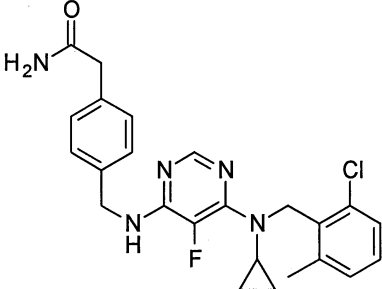
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A40		N6-benzyl-N4-xyclopropyl-5-fluoro-N4-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]pyrimidin-4,6-diamin
A41		N4-xyclopropyl-5-fluoro-N6-(4-pyridylmetyl)-N4-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]pyrimidin-4,6-diamin
A42		2-[4-[[[6-[benzyl(xyclopropyl)amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamit
A43		N4-xyclopropyl-5-fluoro-N6-[(2-metoxycyclohexyl)metyl]-N4-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]pyrimidin-4,6-diamin
A44		1-[[[6-[xyclopropyl-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]-4,4-difluoro-xyclohexanol

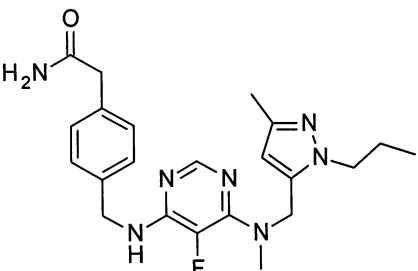
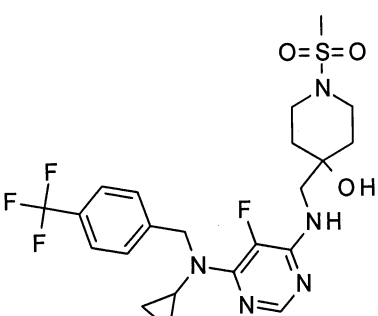
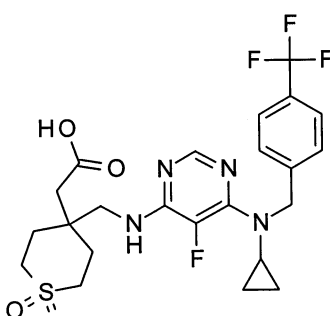
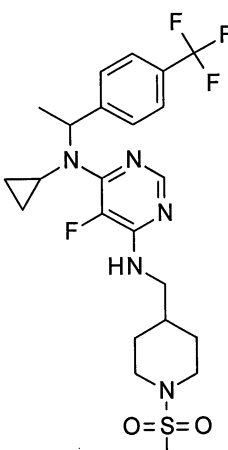
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A45		5-fluoro-N6-[[4-(methylsulfonylmethyl)tetrahydropyran-4-yl]methyl]-N4-(oxetan-3-yl)-N4-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]pyrimidin-4,6-diamin
A47		tert-butyl N-[2-[[6-[[4-(2-amino-2-oxoethyl)phenyl]methylamino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]-xyclopropyl-amino]-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]carbamate
A49		N6-xyclopropyl-5-fluoro-N4-[[4-(methylsulfonylmethyl)tetrahydropyran-4-yl]methyl]-N6-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]pyrimidin-4,6-diamin
A52		2-[4-[[[5-fluoro-6-[methyl-[(4-pyrazol-1-yl)phenyl]methyl]amino]pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]acetamide

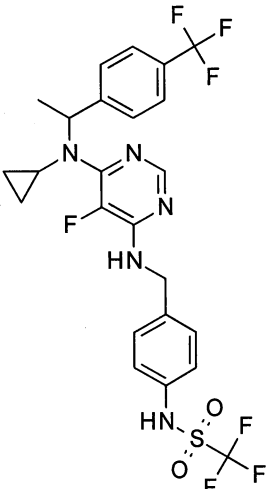
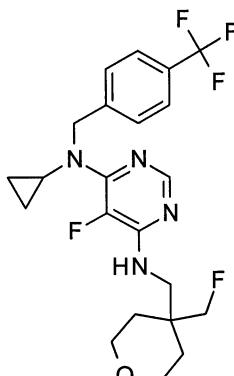
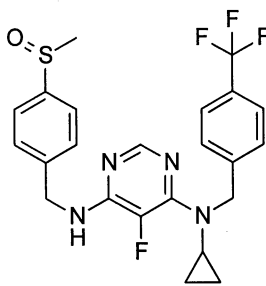
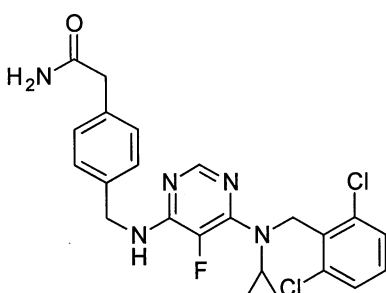
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A53		2-[4-[[[6-(4-isopropylphenyl)methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]acetamide
A54		2-[4-[[[6-(4-ethoxyphenyl)methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]acetamide
A55		2-[4-[[[6-(3-methoxyphenyl)methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]acetamide

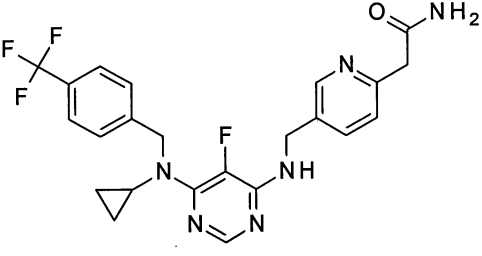
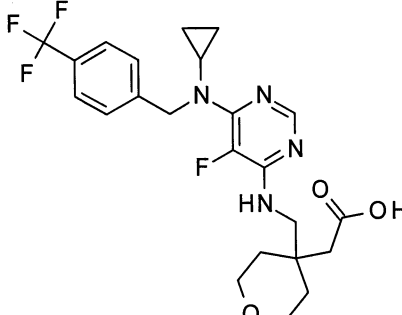
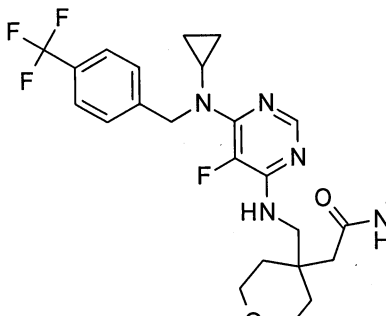
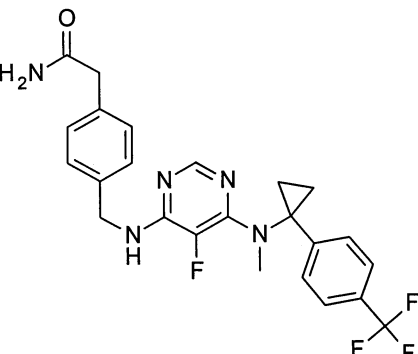
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A56		[3-[[4-[cyclopropyl-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]methyl]oxetan-3-yl]methanol
A57		N-[4-[[[6-[cyclopropyl-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]cyclohexyl]-1,1,1-trifluoro-metansulfonamid
A58		2-[4-[[[5-fluoro-6-[methyl-[(3-pyrazol-1-yl)phenyl]methyl]amino]pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]acetamid
A59		N-[4-[[[6-[cyclopropyl-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]metansulfonamid

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A60		N-[4-[[[6-[xyclopropyl]-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]-1,1,1-trifluoro-metansulfonamit
A61		N4-xyclopropyl-5-fluoro-N6-[[4-(1H-tetrazol-5-yl)methyl]xyclohexyl]methyl]-N4-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]pyrimidin-4,6-diamin
A62		2-[4-[[[6-[xyclopropyl]-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]xyclohexyl]axet onitril
A63		N-[[4-[[[6-[xyclopropyl]-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]tetrahydropyran-4-yl]methyl]metansulfonamit

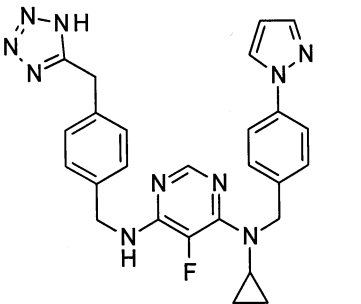
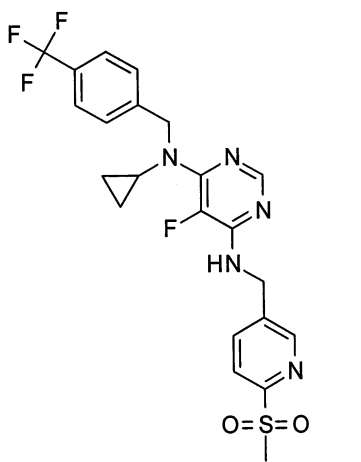
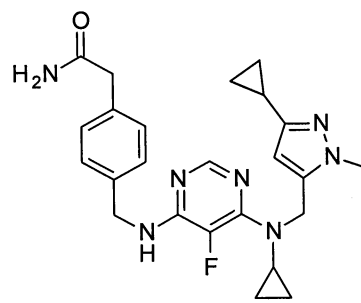
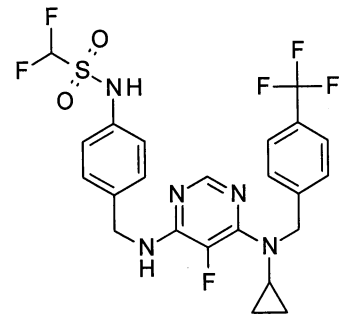
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A64		2-[4-[[[6-[(4-cyanophenyl)methyl-xyclopropyl-amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamit
A65		2-[4-[[[6-[(2-chloro-6-fluorophenyl)methyl-xyclopropyl-amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamit
A66		2-[4-[[[6-[(2-chlorophenyl)methyl-xyclopropyl-amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamit
A67		2-[4-[[[6-[(2-chloro-6-methylphenyl)methyl-xyclopropyl-amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamit

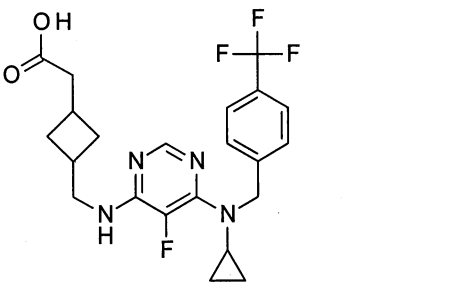
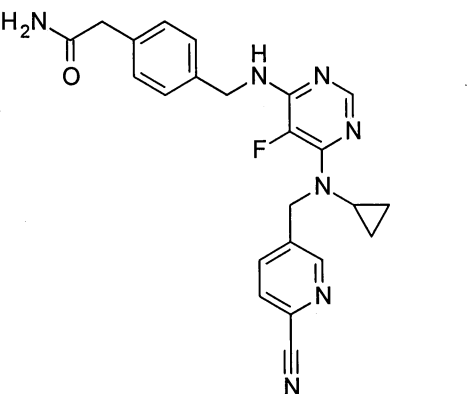
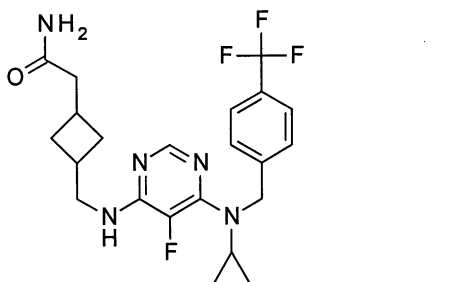
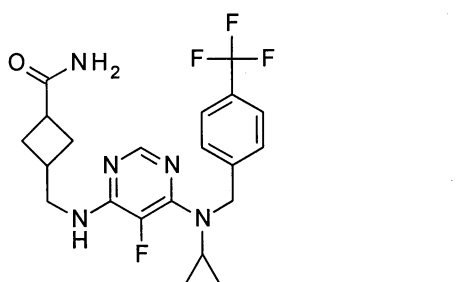
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A68		2-[4-[[[5-fluoro-6-[methyl-[(5-methyl-2-propyl-pyrazol-3-yl)methyl]amino]pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamit
A69		4-[[[6-[xyclopropyl]-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]metyl]-1-metylsulfonyl-piperidin-4-ol
A72		2-[4-[[[6-[xyclopropyl]-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]metyl]-1,1-dioxo-thian-4-yl]axetic axit
A73		N4-xyclopropyl-5-fluoro-N6-[(1-metylsulfonyl-4-piperidyl)metyl]-N4-[1-[4-(trifluorometyl)phenyl]etyl]pyrimidin-4,6-diamin

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A74		N-[4-[[[6-[xyclopropyl-[1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]-1,1,1-trifluoro-metansulfonamit
A75		N4-xyclopropyl-5-fluoro-N6-[[4-(fluoromethyl)tetrahydropyran-4-yl]methyl]-N4-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]pyrimidin-4,6-diamin
A76		N4-xyclopropyl-5-fluoro-N6-[(4-methylsulfinylphenyl)methyl]-N4-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]pyrimidin-4,6-diamin
A77		2-[4-[[[6-[xyclopropyl-[(2,6-dichlorophenyl)methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamit

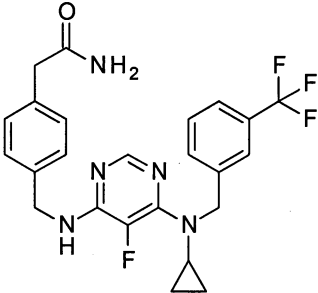
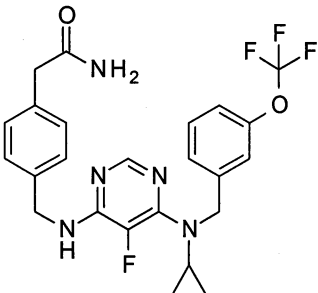
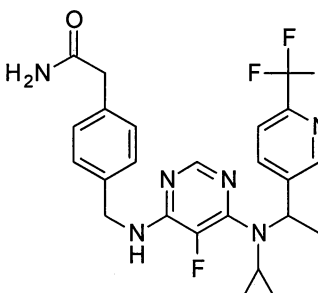
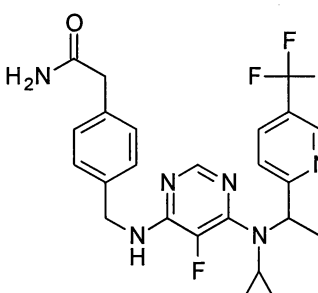
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A78		2-[5-[[[6-[xyclopropyl-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]metyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]metyl]-2-pyridyl]axetamit
A79		2-[4-[[[6-[xyclopropyl-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]metyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]metyl]tetrahydropyran-4-yl]axetic axit
A80		2-[4-[[[6-[xyclopropyl-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]metyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]metyl]tetrahydropyran-4-yl]-N-metyl-axetamit
A81		2-[4-[[[5-fluoro-6-[metyl-[1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]xyclopropyl]amino]pyrimidin-4-yl]amino]metyl]phenyl]axetamit

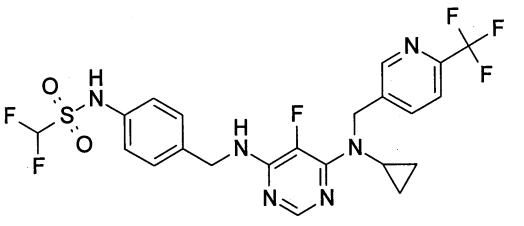
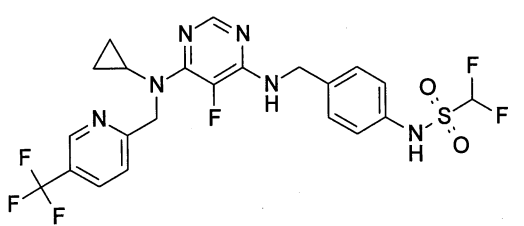
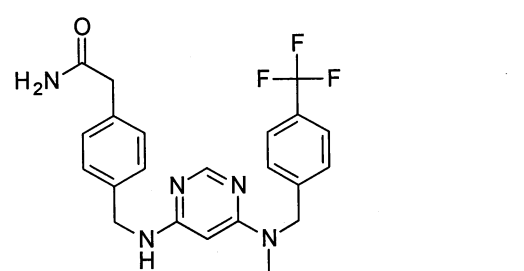
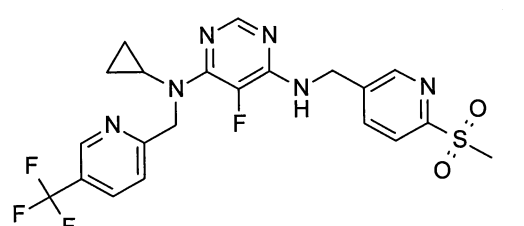
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A82		5-[4-[[[6-[cyclopropyl]-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]-5-methyl-imidazolidin-2,4-dione
A83		2-[4-[[[6-[cyclopropyl]-[3-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]acetamide
A84		N-cyano-4-[[[6-[cyclopropyl]-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]benzamide
A85		2-[4-[[[6-[cyclopropyl]-[5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]acetamide

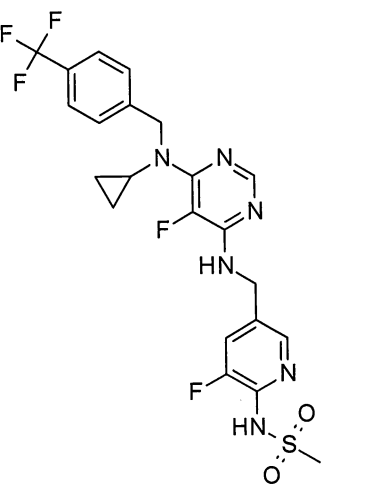
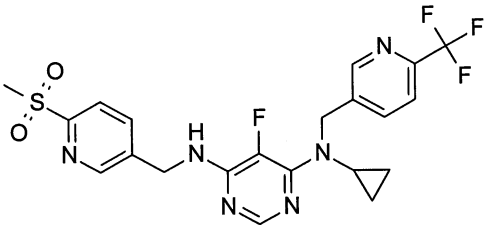
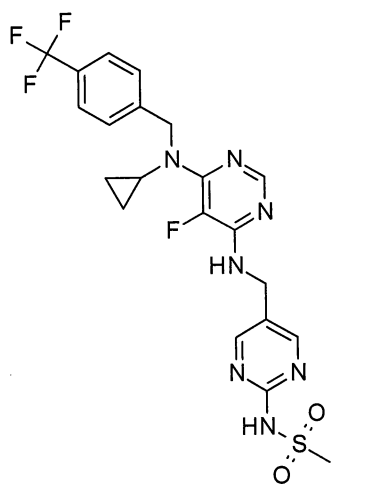
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A88		N4-cyclopropyl-5-fluoro-N4-[[4-pyrazol-1-ylphenyl)methyl]-N6-[[4-(1H-tetrazol-5-yl)methyl]phenyl)methyl]pyrimidin-4,6-diamin
A89		N6-cyclopropyl-5-fluoro-N4-[(6-methylsulfonyl-3-pyridyl)methyl]-N6-[[4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl]pyrimidin-4,6-diamin
A90		2-[4-[[[6-[cyclopropyl-[(5-cyclopropyl-2-isopropylpyrazol-3-yl)methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamit
A91		N-[4-[[[6-[cyclopropyl-[[4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]-1,1-difluoro-metansulfonamit

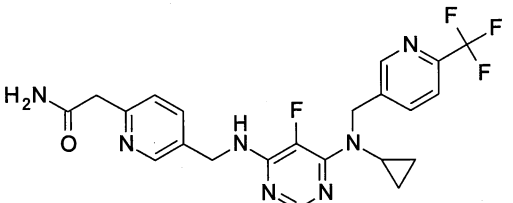
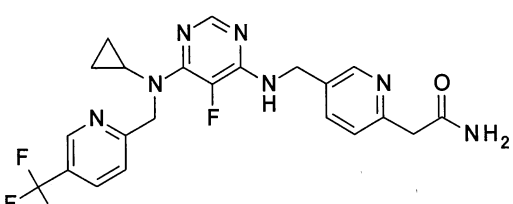
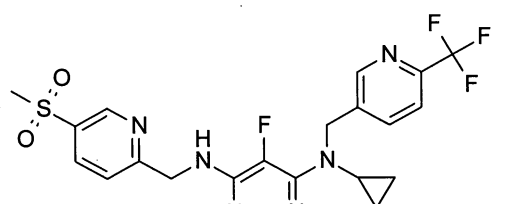
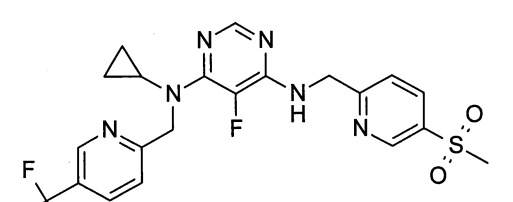
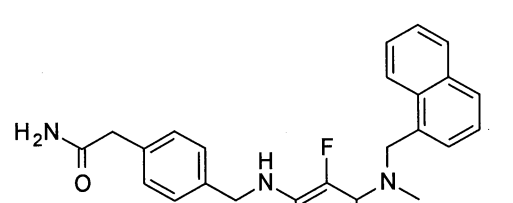
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A92		2-[3-[[[6-[xyclopropyl]-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]xyclobutyl]axetic axit
A93		2-[4-[[[6-[(6-cyano-3-pyridyl)methyl-xyclopropyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamid
A95		2-[3-[[[6-[xyclopropyl]-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]xyclobutyl]axetamid
A96		3-[[[6-[xyclopropyl]-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]xyclobutyl]carb oxamid

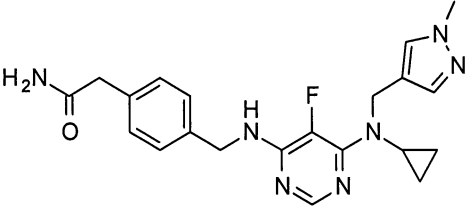
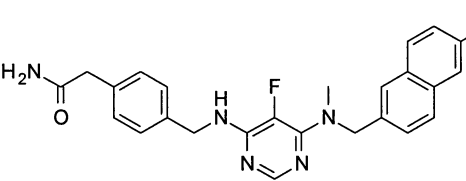
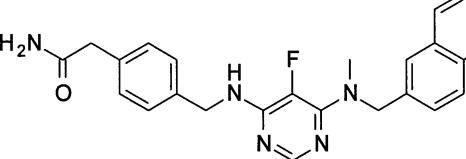
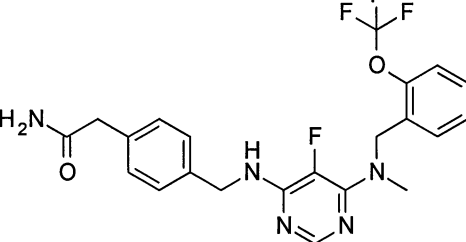
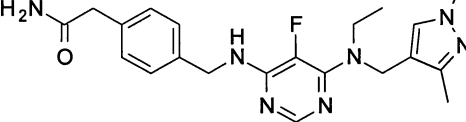
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A97		2-[4-[[[6-[xyclopropyl-[(6-isopropyl-3-pyridyl)methyl]amino]-5-fluoropyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamit
A98		2-[4-[[[6-[xyclopropyl-[[2-(trifluoromethyl)pyrimidin-5-yl]methyl]amino]-5-fluoropyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamit
A99		2-[4-[[[6-[xyclopropyl-[[6-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl]methyl]amino]-5-fluoropyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamit
A100		N-[6-[xyclopropyl-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoropyrimidin-4-yl]-1-methylsulfonyl-piperidin-4-carboxamit

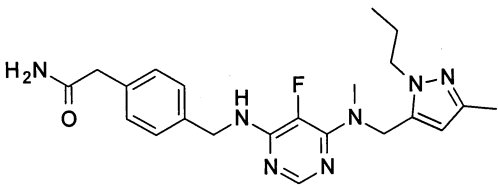
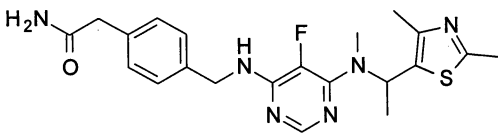
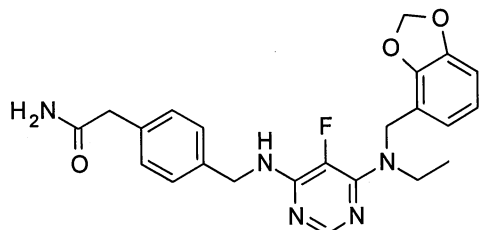
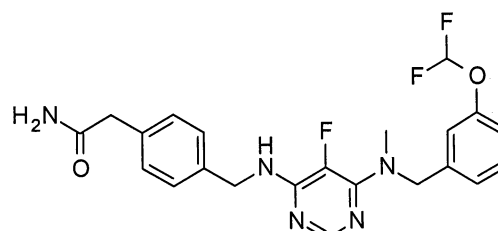
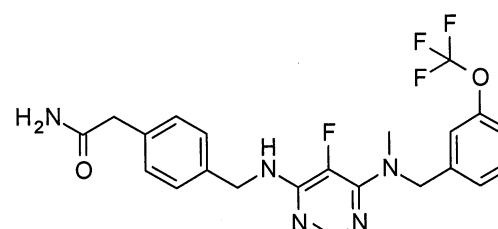
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A10 1		2-[4-[[[6-[cyclopropyl-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]acetamide
A10 2		2-[4-[[[6-[cyclopropyl-[[3-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]acetamide
A10 3		2-[4-[[[6-[cyclopropyl-[[1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]ethyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]acetamide
A10 4		2-[4-[[[6-[cyclopropyl-[[1-[5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]ethyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]acetamide

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A10 5		N-[4-[[[6-[xyclopropyl]-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]methyl]amino]-5-fluoropyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]-1,1-difluoro-metansulfonamit
A10 6		N-[4-[[[6-[xyclopropyl]-[5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]methyl]amino]-5-fluoropyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]-1,1-difluoro-metansulfonamit
A10 7		2-[4-[[[6-[xyclopropyl]-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamit
A10 8		N4-xyclopropyl-5-fluoro-N6-[(6-metylsulfonyl-3-pyridyl)methyl]-N4-[[5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]methyl]pyrimidin-4,6-diamin

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A10 9		N-[5-[[[6-[xyclopropyl]-[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]a mino]-5-fluoro-pyrimidin-4- yl]amino]metyl]-3-fluoro-2- pyridyl]metansulfonamit
A11 0		N4-xyclopropyl-5-fluoro-N6- [(6-metylsulfonyl-3- pyridyl)metyl]-N4-[[6- (trifluorometyl)-3- pyridyl]metyl]pyrimidin-4,6- diamin
A11 1		N-[5-[[[6-[xyclopropyl]-[4- (trifluorometyl)phenyl]metyl]a mino]-5-fluoro-pyrimidin-4- yl]amino]metyl]pyrimidin-2- yl]metansulfonamit

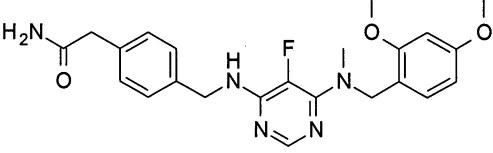
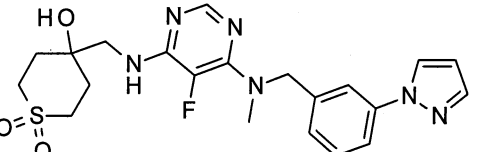
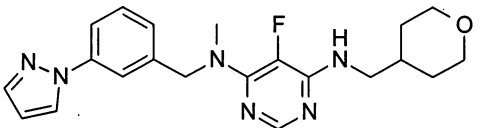
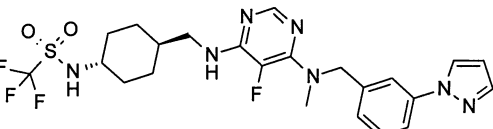
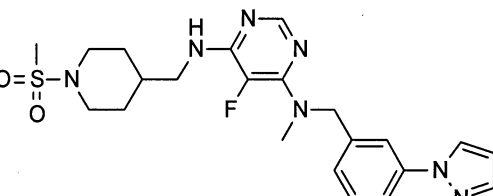
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A11 2		2-[5-[[[6-[xyclopropyl]-[[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]methyl]amino]-5-fluoropyrimidin-4-yl]amino]methyl]-2-pyridyl]axetamit
A11 3		2-[5-[[[6-[xyclopropyl]-[[5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]methyl]amino]-5-fluoropyrimidin-4-yl]amino]methyl]-2-pyridyl]axetamit
A11 4		N4-xyclopropyl-5-fluoro-N6-[(5-methylsulfonyl-2-pyridyl)methyl]-N4-[[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]methyl]pyrimidin-4,6-diamin
A11 5		N4-xyclopropyl-5-fluoro-N6-[(5-methylsulfonyl-2-pyridyl)methyl]-N4-[[5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]methyl]pyrimidin-4,6-diamin
A11 8		2-[4-[[[5-fluoro-6-[methyl(1-naphthyl)methyl]amino]pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamit

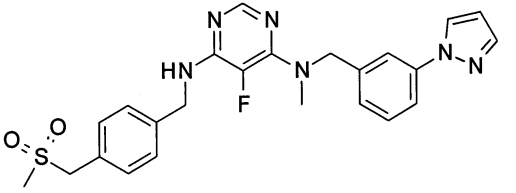
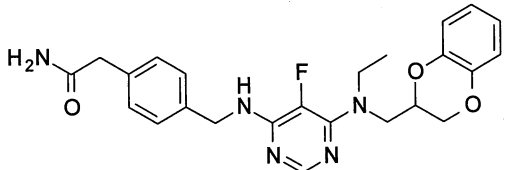
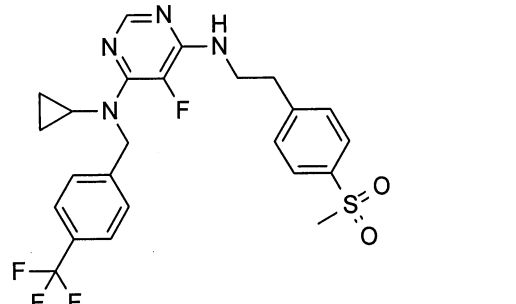
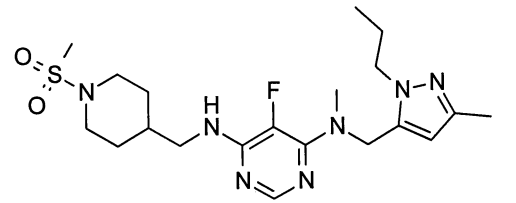
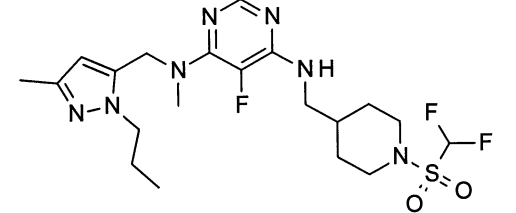
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A11 9		2-[4-[[[6-(cyclopropylmethyl)-1-methylpyrazol-4-yl]methyl]amino]-5-fluoropyrimidin-4-yl]amino]methylphenyl]acetamide
A12 0		2-[4-[[[5-fluoro-6-[(6-methoxy-2-naphthyl)methyl]amino]pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]acetamide
A12 1		2-[4-[[[5-fluoro-6-[(2-naphthyl)methyl]amino]pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]acetamide
A12 2		2-[4-[[[5-fluoro-6-[(2-(trifluoromethoxy)phenyl)methyl]amino]pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]acetamide
A12 3		2-[4-[[[6-(1-ethyl-3-methylpyrazol-4-yl)methyl]amino]-5-fluoropyrimidin-4-yl]amino]methylphenyl]acetamide

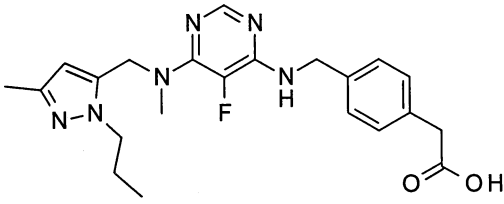
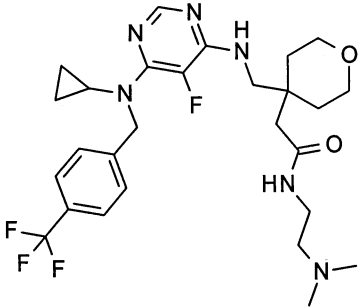
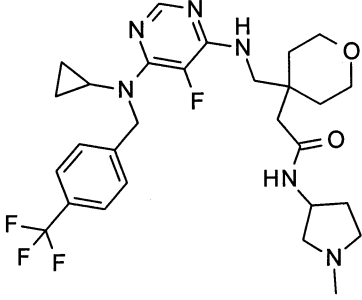
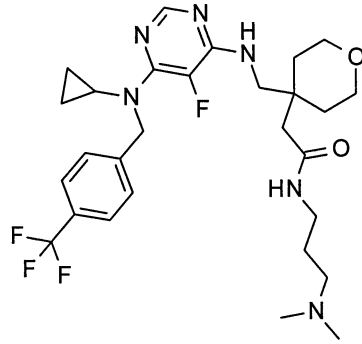
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A12 4		2-[4-[[[5-fluoro-6-[methyl-[(5-methyl-2-propyl-pyrazol-3-yl)methyl]amino]pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamint
A12 5		2-[4-[[[6-[1-(2,4-dimethylthiazol-5-yl)ethyl-methyl-amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamint
A12 6		2-[4-[[[6-[1,3-benzodioxol-4-ylmethyl(ethyl)amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamint
A12 7		2-[4-[[[6-[[3-(difluoromethoxy)phenyl]methyl-methyl-amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamint
A12 8		2-[4-[[[5-fluoro-6-[methyl-[[3-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]amino]pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamint

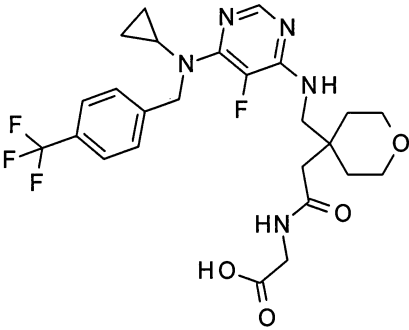
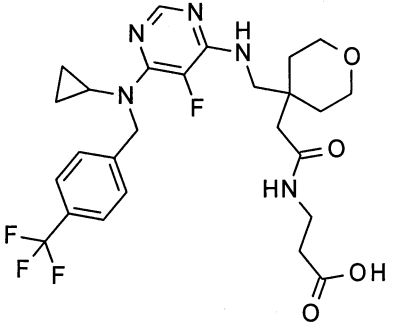
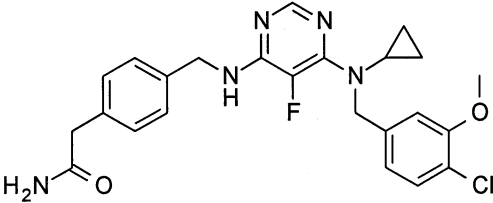
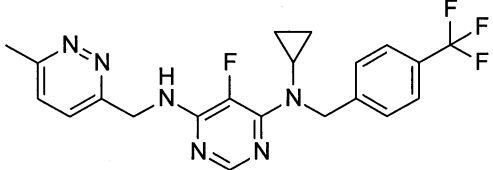
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A12 9		2-[4-[[[5-fluoro-6-[methyl-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamit
A13 0		2-[4-[[[6-[cyclopropyl-[[3-(3-pyridyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamit
A13 1		2-[4-[[[5-fluoro-6-[methyl-[[1-(1-naphthyl)ethyl]amino]pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamit
A13 2		2-[4-[[[5-fluoro-6-[methyl-[(4-pyrazol-1-yl)phenyl]methyl]amino]pyrimidin-4-yl]amino]methyl]tetrahydropyran-4-yl]etanol
A13 3		5-fluoro-N6-methyl-N4-[[4-(methylsulfonylmethyl)tetrahydropyran-4-yl]methyl]-N6-[(4-pyrazol-1-yl)phenyl]methyl]pyrimidin-4,6-diamin

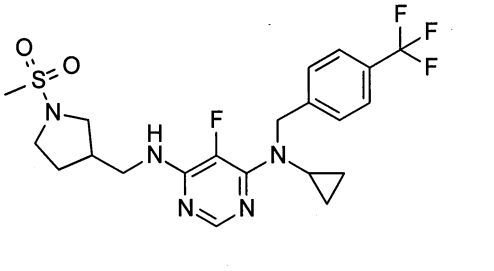
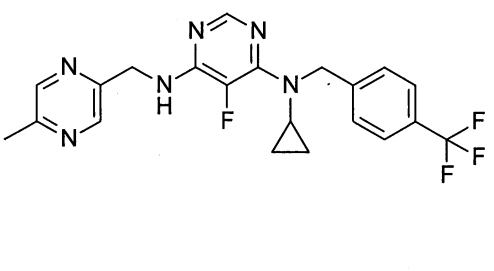
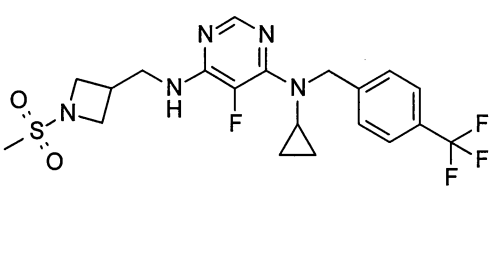
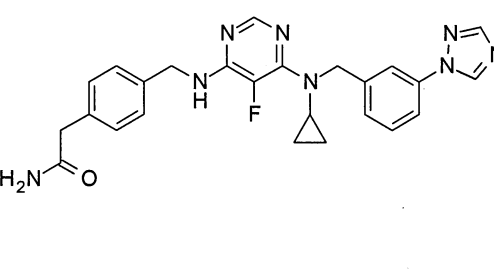
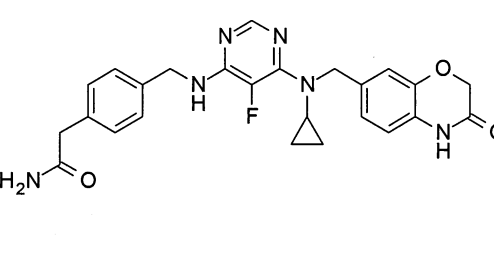
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A13 4		5-fluoro-N6-metyl-N6-[(4-pyrazol-1-ylphenyl)metyl]-N4-[[4-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]metyl]pyrimidin-4,6-diamin
A13 5		4-[[[5-fluoro-6-[metyl-[(4-pyrazol-1-ylphenyl)metyl]amino]pyrimidin-4-yl]amino]metyl]benzensulfonamit
A13 6		4-[[[5-fluoro-6-[metyl-[(4-pyrazol-1-ylphenyl)metyl]amino]pyrimidin-4-yl]amino]metyl]-N-(2-metoxymetyl)benzensulfonamit
A13 7		4-[[[5-fluoro-6-[metyl-[(4-pyrazol-1-ylphenyl)metyl]amino]pyrimidin-4-yl]amino]metyl]benzensulfonic axit
A13 8		2-[4-[[[6-[(2,4-dimetylphenyl)metyl-metyl-amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]metyl]phenyl]axetamit

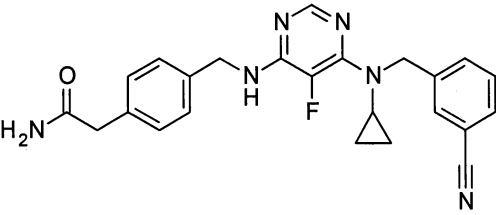
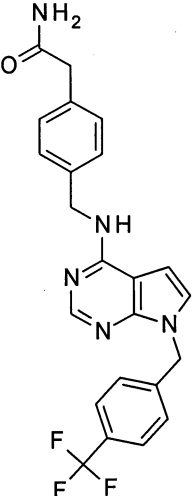
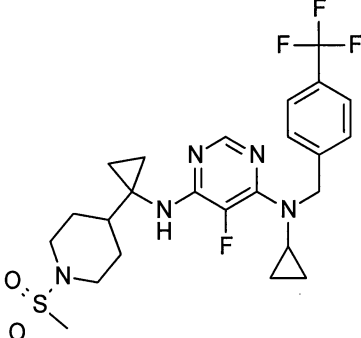
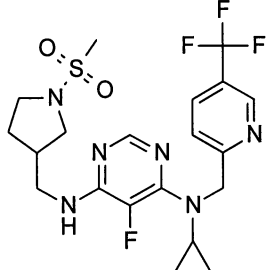
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A13 9		2-[4-[[[6-[(2,4-dimethoxyphenyl)methyl-methyl-amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamit
A14 0		4-[[[5-fluoro-6-[methyl-[(3-pyrazol-1-ylphenyl)methyl]amino]pyrimidin-4-yl]amino]methyl]-1,1-dioxo-thian-4-ol
A14 1		5-fluoro-N6-methyl-N6-[(3-pyrazol-1-ylphenyl)methyl]-N4-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)pyrimidin-4,6-diamin
A14 2		1,1,1-trifluoro-N-[4-[[[5-fluoro-6-[methyl-[(3-pyrazol-1-ylphenyl)methyl]amino]pyrimidin-4-yl]amino]methyl]cyclohexyl]methansulfonamid
A14 3		5-fluoro-N6-methyl-N4-[(1-methylsulfonyl-4-piperidyl)methyl]-N6-[(3-pyrazol-1-ylphenyl)methyl]pyrimidin-4,6-diamin

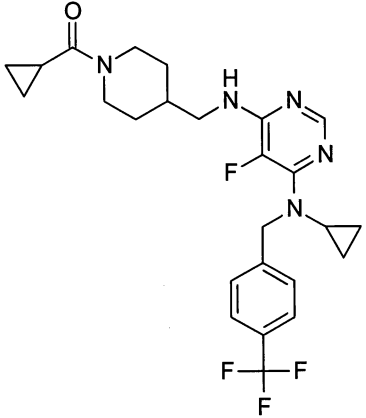
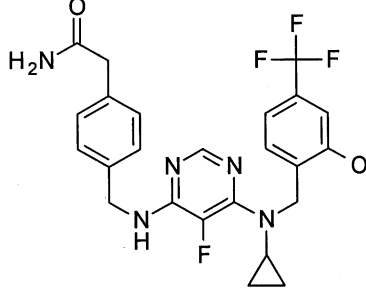
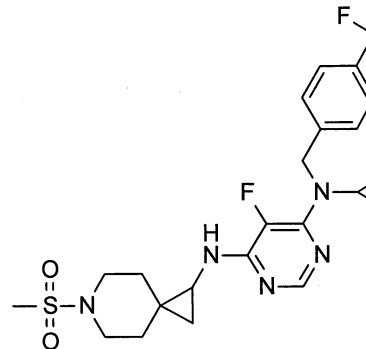
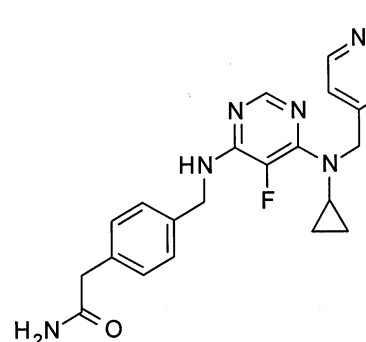
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A14 4		5-fluoro-N6-metyl-N4-[[4-(metylsulfonylmetyl)phenyl]metyl]-N6-[(3-pyrazol-1-ylphenyl)metyl]pyrimidin-4,6-diamin
A14 5		2-[4-[[[6-[2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-3-ylmetyl(etyl)amino]-5-fluoropyrimidin-4-yl]amino]metyl]phenyl]axetamit
A14 7		N4-xyclopropyl-5-fluoro-N6-[2-(4-metylsulfonylphenyl)etyl]-N4-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]pyrimidin-4,6-diamin
A14 8		5-fluoro-N4-metyl-N4-[(5-metyl-2-propyl-pyrazol-3-yl)metyl]-N6-[(1-metylsulfonyl-4-piperidyl)metyl]pyrimidin-4,6-diamin
A14 9		N6-[[1-(difluorometylsulfonyl)-4-piperidyl]metyl]-5-fluoro-N4-metyl-N4-[(5-metyl-2-propyl-pyrazol-3-yl)metyl]pyrimidin-4,6-diamin

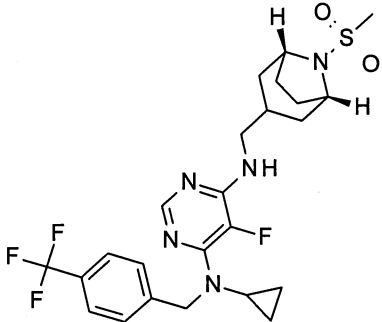
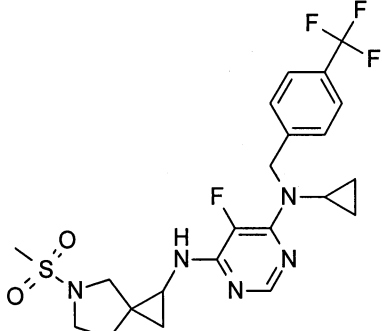
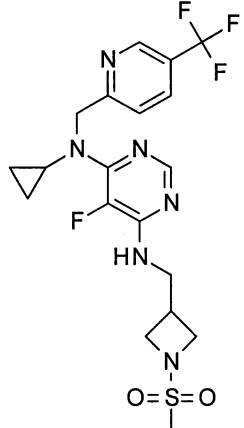
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A15 0		2-[4-[[[5-fluoro-6-[(5-methyl-2-propyl-pyrazol-3-yl)methyl]amino]pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]acetic acid
A15 1		2-[4-[[[6-(cyclopropyl)-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]tetrahydropyran-4-yl]-N-(2-dimethylaminoethyl)acetamide
A15 2		2-[4-[[[6-(cyclopropyl)-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]tetrahydropyran-4-yl]-N-(1-methylpyrrolidin-3-yl)acetamide
A15 3		2-[4-[[[6-(cyclopropyl)-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]tetrahydropyran-4-yl]-N-[3-(dimethylamino)propyl]acetamide

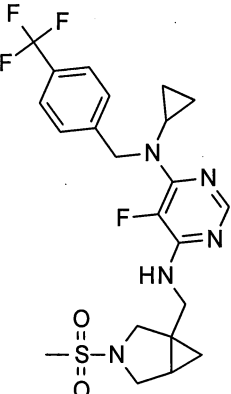
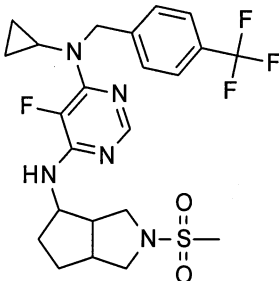
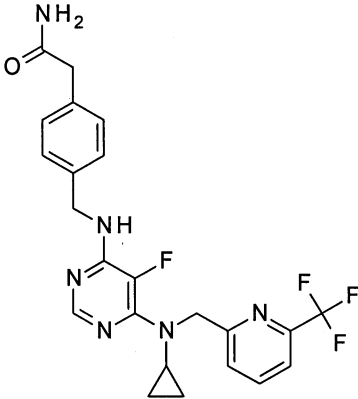
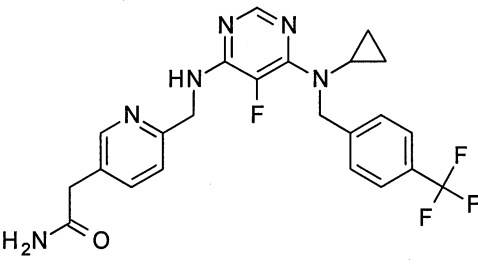
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A15 4		2-[[2-[4-[[[6-[xyclopropyl]-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]tetrahydropyran-4-yl]axetyl]amino]axetic axit
A15 5		3-[[2-[4-[[[6-[xyclopropyl]-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]tetrahydropyran-4-yl]axetyl]amino]propanoic axit
A15 6		2-[4-[[[6-[(4-chloro-3-methoxy-phenyl)methyl]-xyclopropyl]-amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetami t
A15 7		N4-xyclopropyl-5-fluoro-N6-[(6-methylpyridazin-3-yl)methyl]-N4-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]pyrimidin-4,6-diamin

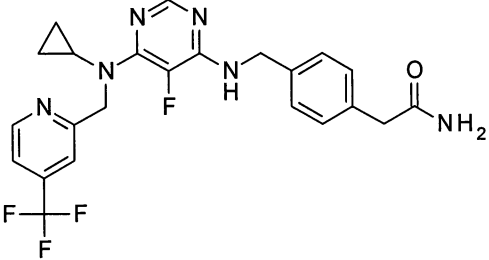
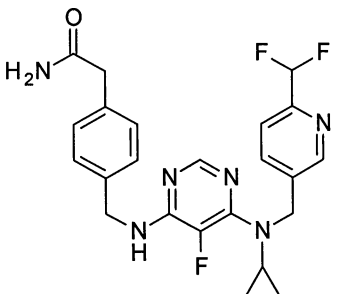
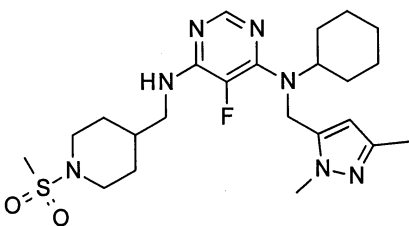
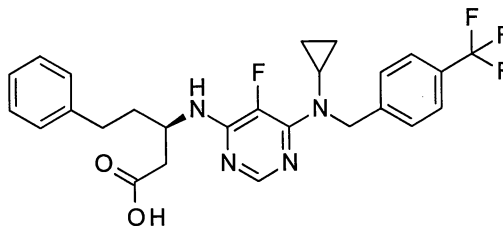
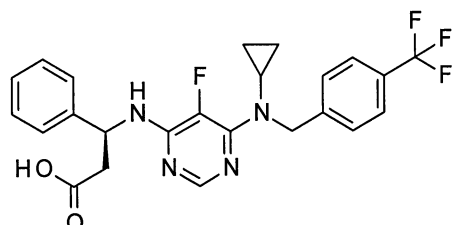
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A15 8		N4-xyclopropyl-5-fluoro-N6-[(1-metylsulfonylpyrolidin-3-yl)metyl]-N4-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]pyrimidin-4,6-diamin
A15 9		N4-xyclopropyl-5-fluoro-N6-[(5-metylpyrazin-2-yl)metyl]-N4-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]pyrimidin-4,6-diamin
A16 0		N4-xyclopropyl-5-fluoro-N6-[(1-metylsulfonylazetidin-3-yl)metyl]-N4-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]pyrimidin-4,6-diamin
A16 1		2-[4-[[[6-[xyclopropyl]-[3-(1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]metyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]metyl]phenyl]axetamit
A16 2		2-[4-[[[6-[xyclopropyl]-[3-(3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-7-yl)metyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]metyl]phenyl]axetamit

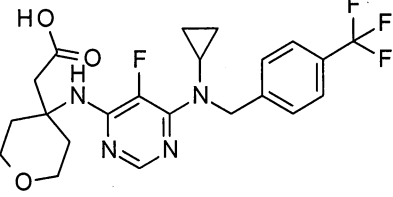
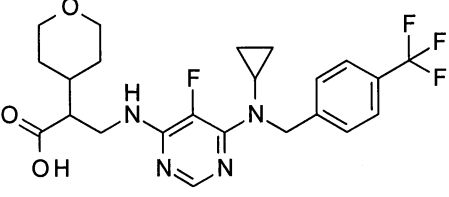
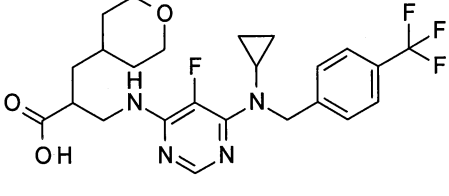
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A16 3		2-[4-[[[6-[(3-cyanophenyl)methyl-xyclopropyl-amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamit
A16 4		2-[4-[[[7-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamit
A16 5		N6-xyclopropyl-5-fluoro-N4-[1-(1-metylsulfonyl-4-piperidyl)xyclopropyl]-N6-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]pyrimidin-4,6-diamin
A16 6		N6-xyclopropyl-5-fluoro-N4-[(1-metylsulfonylpyrrolidin-3-yl)metyl]-N6-[[5-(trifluorometyl)-2-pyridyl]metyl]pyrimidin-4,6-diamin

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A16 7		xyclopropyl-[4-[[[6- [xyclopropyl-[[4- (trifluorometyl)phenyl]metyl]a mino]-5-fluoro-pyrimidin-4- yl]amino]metyl]-1- piperidyl]metanon
A16 8		2-[4-[[[6-[xyclopropyl-[[2- hydroxy-4- (trifluorometyl)phenyl]metyl]a mino]-5-fluoro-pyrimidin-4- yl]amino]metyl]phenyl]axetami t
A16 9		N6-xyclopropyl-5-fluoro-N4- (6-metylsulfonyl-6- azaspiro[2.5]octan-2-yl)-N6- [[4- (trifluorometyl)phenyl]metyl]py rimidin-4,6-diamin
A17 0		2-[4-[[[6-[xyclopropyl-[[2- (trifluorometyl)-4- pyridyl]metyl]amino]-5-fluoro- pyrimidin-4- yl]amino]metyl]phenyl]axetami t

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A17 1		N6-xyclopropyl-5-fluoro-N4-[[[(1S,5R)-8-methylsulfonyl-8-azabixcyclo[3.2.1]octan-3-yl)methyl]-N6-[[4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl]pyrimidin-4,6-diamin
A17 2		N6-xyclopropyl-5-fluoro-N4-(6-methylsulfonyl-6-azaspiro[2.4]heptan-2-yl)-N6-[[4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl]pyrimidin-4,6-diamin
A17 3		N4-xyclopropyl-5-fluoro-N6-[(1-methylsulfonylazetidin-3-yl)methyl]-N4-[[5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl)methyl]pyrimidin-4,6-diamin

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A17 4		N6-cyclopropyl-5-fluoro-N4-[(3-methylsulfonyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-5-yl)methyl]-N6-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]pyrimidin-4,6-diamin
A17 5		N6-cyclopropyl-5-fluoro-N4-(2-methylsulfonyl-3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-1H-xyclopenta[c]pyrrol-4-yl)-N6-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]pyrimidin-4,6-diamin
A17 6		2-[4-[[[6-[cyclopropyl]-[6-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]methyl]amino]-5-fluoropyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]axetamit
A17 7		2-[6-[[[6-[cyclopropyl]-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoropyrimidin-4-yl]amino]methyl]-3-pyridyl]axetamit

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A17 8		2-[4-[[[6-[xyclopropyl]-[4-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]methyl]amino]-5-fluoropyrimidin-4-yl]amino]methylphenyl]axetamit
A17 9		2-[4-[[[6-[xyclopropyl]-[6-(difluoromethyl)-3-pyridyl]methyl]amino]-5-fluoropyrimidin-4-yl]amino]methylphenyl]axetamit
A18 0		N6-xyclohexyl-N6-[(2,5-dimethylpyrazol-3-yl)methyl]-5-fluoro-N4-[(1-metylsulfonyl-4-piperidyl)methyl]pyrimidin-4,6-diamin
A18 1		(3R)-3-[[[6-[xyclopropyl]-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]-5-phenyl-pentanoic axit
A18 2		(3S)-3-[[[6-[xyclopropyl]-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]-3-phenyl-propanoic axit

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
A18 3		2-[4-[[6-[cyclopropyl]-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]tetrahydropyran-4-yl]acetic acid
A18 4		3-[[6-[cyclopropyl]-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]-2-tetrahydropyran-4-yl-propanoic acid
A18 5		2-[[[6-[cyclopropyl]-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]methyl]-3-tetrahydropyran-4-yl-propanoic acid

Theo khía cạnh liên quan sáng chế đề xuất tiền chất thuốc của hợp chất có Công thức (I) được mô tả ở đây.

Các chế phẩm được

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm được chứa chất hoạt động bề mặt, chất mang, chất pha loãng, tá dược, chất làm nhũ, chất tạo huyền phù, chất tạo màng, và chất hỗ trợ bao sinh lý dụng, hoặc kết hợp của chúng; và hợp chất có công thức (I) như bộc lộ ở đây. Hợp chất có công thức (I) chứa trong chế phẩm được có thể còn là hợp chất bất kỳ trong số các phương án ưu tiên được mô tả ở trên. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm được chứa chất hoạt động bề mặt sinh lý dụng, chất mang, chất pha loãng, tá dược, chất làm nhũ, chất tạo huyền phù, chất tạo màng, và chất hỗ trợ bao, hoặc kết hợp của chúng; và hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (IIa), (IIb), (IIc),

hoặc (IIđ) như bộc lộ ở đây. Chất mang hoặc chất pha loãng được chấp nhận, cũng như các chất phụ gia khác để được kết hợp với hợp chất có công thức (I) như bộc lộ ở đây để tạo ra chế phẩm được, dùng để chữa bệnh là đã biết trong lĩnh vực dược, và được mô tả, ví dụ, trong Remington's Pharmaceutical Sciences, Tái bản lần thứ 18, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990), mà được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ. Chất bảo quản, chất ổn định, chất nhuộm, chất tạo ngọt, chất thơm, chất tạo mùi, chất che vị, và tương tự có thể chứa trong chế phẩm dược. Ví dụ, natri benzoat, ascorbic axit và este của p-hydroxybenzoic axit có thể được thêm làm chất bảo quản. Ngoài ra, chất chống oxy hóa và chất tạo huyền phù có thể được sử dụng. Theo các phương án khác nhau, rượu, este, rượu béo sulfat hóa, và tương tự có thể được sử dụng làm chất hoạt động bề mặt; sucroza, glucoza, lactoza, tinh bột, xenluloza tinh thể hóa, manitol, silicat khan nhẹ, magiê aluminat, magiê metasilicat aluminat, nhôm silicat tổng hợp, canxi cacbonat, natri axit cacbonat, canxi hydro phosphat, canxi carboxymetyl xenluloza, và tương tự có thể được sử dụng làm tá dược; magiê stearat, bột tan, dầu đông cứng và tương tự có thể được sử dụng làm chất làm nhẵn; dầu dừa, dầu ôliu, dầu vừng, dầu lạc, đậu tương có thể được sử dụng làm chất huyền phù hoặc chất bôi trơn; xenluloza axetat phthalat làm chất dẫn xuất của carbohydrat như xenluloza hoặc đường, hoặc metylaxetat-metacrylat copolyme làm chất dẫn xuất của polyvinyl có thể được sử dụng làm chất huyền phù; và chất làm dẻo như este phthalat và tương tự có thể được sử dụng làm chất huyền phù.

Thuật ngữ "chế phẩm dược" đề cập đến hỗn hợp của hợp chất được bộc lộ ở đây với các thành phần hóa học khác, như chất pha loãng hoặc chất mang. Chế phẩm dược giúp dùng hợp chất cho sinh vật. Nhiều kỹ thuật cho dùng hợp chất tồn tại trong lĩnh vực bao gồm, nhưng không giới hạn ở, cho dùng theo đường miệng, tiêm, sol khí, ngoài ruột, và tiếp xúc. Các chế phẩm dược còn có thể thu được bằng cách cho các hợp chất phản ứng với các axit vô cơ hoặc hữu cơ như hydrochloric axit, hydrobromic axit, sulfuric axit, nitric axit, phosphoric axit, metansulfonic axit, etansulfonic axit, p-toluensulfonic axit, salixylic axit và tương tự. Tương tự, các chế phẩm dược còn có thể thu được bằng cách cho các hợp chất phản ứng với các bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, như amoniac, natri cacbonat, natri hydro cacbonat, natri hydroxit, và tương tự.

Thuật ngữ "chất mang" xác định hợp chất hóa học mà giúp hợp nhất hợp chất vào tế bào hoặc mô. Ví dụ dimethyl sulfoxit (DMSO) là chất mang thường dùng vì nó giúp hấp thụ nhiều các hợp chất hữu cơ vào tế bào hoặc mô của sinh vật.

Thuật ngữ "chất pha loãng" xác định các hợp chất hóa học được pha loãng trong nước mà sẽ hòa tan hợp chất có lợi cũng như làm ổn định dạng hoạt tính sinh học của hợp chất. Các muối được hòa tan trong các dung dịch được đệm được dùng làm chất pha loãng trong lĩnh vực. Một dung dịch đệm thường dùng là nước muối đệm phosphat vì nó giống hết điều kiện muối của máu người. Do các muối đệm có thể kiểm soát độ pH của dung dịch ở nồng độ thấp, chất pha loãng được đệm chỉ làm biến đổi hoạt tính sinh học của hợp chất.

Thuật ngữ "sinh lý dụng" xác định chất mang hoặc chất pha loãng mà không phá hủy hoạt tính sinh học và các đặc tính của hợp chất.

Các chế phẩm dược được mô tả ở đây có thể được dùng cho người bệnh là người tự nó, hoặc trong các chế phẩm dược khi chúng được trộn với các thành phần hoạt tính khác, như trong liệu pháp điều trị kết hợp, hoặc (các) chất mang hoặc tá dược thích hợp. Các kỹ thuật để điều chế và cho dùng các hợp chất theo áp dụng ví dụ có thể tìm thấy trong "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, tái bản lần thứ 18, 1990.

Các đường dùng thích hợp có thể, ví dụ, bao gồm dùng qua đường miệng, trực tràng, qua niêm mạc, tiếp xúc, hoặc trong ruột; phân phối ngoài ruột, bao gồm tiêm trong cơ, dưới da, trong tĩnh mạch, trong tủy sống, cũng như tiêm nội tủy mạc, nội tâm thất trực tiếp, trong bụng, trong mũi, hoặc trong mắt. Các hợp chất còn có thể được dùng ở dạng các liều dùng giải phóng duy trì hoặc kiểm soát, bao gồm tiêm trạm, bơm thẩm lọc, thuốc viên, miếng dán áp da (bao gồm truyền điện từ), và tương tự, để cho dùng kéo dài và/hoặc mất thời gian, theo nhịp với tốc độ định trước.

Các chế phẩm dược có thể được sản xuất theo cách đã biết, ví dụ, bằng các quy trình trộn, hòa tan, tạo hạt, tạo trứng chim, làm mịn, nhũ hóa, bao nang, tạo đoạn hoặc nén viên thông thường.

Các chế phẩm dược để dùng được mô tả ở đây có thể được phối chế theo cách thông thường sử dụng một hoặc nhiều chất mang sinh lý dụng chứa tá dược và chất hỗ trợ mà giúp

gia công các hợp chất hoạt tính thành chế phẩm mà có thể sử dụng về mặt dược lý. Chế phẩm thích hợp phụ thuộc vào đường dùng được chọn. Bất kỳ trong số các kỹ thuật đã biết, chất mang, và tá dược có thể được sử dụng khi thích hợp và như được hiểu trong lĩnh vực; ví dụ, trong Remington's Pharmaceutical Sciences, ở trên.

Chất tiêm được có thể được điều chế ở dạng thông thường, hoặc là dung dịch lỏng hoặc huyền phù, các dạng rắn thích hợp cho dung dịch hoặc huyền phù trong nước trước khi tiêm, hoặc là nhũ tương. Tá dược thích hợp là, ví dụ, nước, nước muối, dextroza, manitol, lactoza, lexithin, albumin, natri glutamat, xystein hydroclorua, và tương tự. Ngoài ra, nếu muốn, các chế phẩm được tiêm được có thể chứa lượng nhỏ các chất bổ trợ không độc, như chất thẩm ướt, chất đệm pH, và tương tự. Các đệm sinh lý dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dung dịch Hanks, dung dịch Ringer, hoặc đệm nước muối sinh lý. Nếu muốn, các chế phẩm làm tăng hấp thu (ví dụ, hạt mỡ), có thể được sử dụng.

Để dùng qua niêm mạc, chất xuyên thấu thích hợp để thấm qua vật cản có thể được sử dụng trong chế phẩm.

Chế phẩm được để dùng ngoài ruột, ví dụ, bằng cách tiêm lượng lớn hoặc truyền liên tục, bao gồm dung dịch nước của các hợp chất hoạt tính ở dạng tan trong nước. Ngoài ra, huyền phù của các hợp chất hoạt tính có thể được điều chế làm huyền phù tiêm dầu thích hợp. Các dung môi hoặc chất dẫn thuốc ưa dầu thích hợp bao gồm dầu béo như dầu vừng, hoặc dầu hữu cơ khác như dầu đậu tương, bưởi hoặc hạnh nhân, hoặc các este của axit béo tổng hợp, như etyl oleat hoặc triglyxerit, hoặc hạt mỡ. Huyền phù tiêm nước có thể chứa các chất mà làm tăng độ nhớt của huyền phù, như natri carboxymetyl xenluloza, sorbitol, hoặc dextran. Tùy ý, huyền phù còn có thể chứa chất ổn định hoặc các chất thích hợp mà làm tăng tính tan của các hợp chất để cho phép điều chế dung dịch được cô đặc cao. Các chế phẩm để tiêm có thể ở dạng liều dùng đơn vị, ví dụ, ở dạng ống thuốc tiêm hoặc dạng hộp đa liều, với chất bảo quản được thêm. Các chế phẩm có thể ở dạng này như huyền phù, dung dịch hoặc nhũ tương trong chất dẫn thuốc dầu hoặc nước, và có thể chứa các chất phối chế như chất tạo huyền phù, làm ổn định và/hoặc phân rã. Tùy ý, thành phần hoạt tính có thể ở dạng bột để dễ cấu thành với chất dẫn thuốc thích hợp, ví dụ, nước không có chất gây sốt vô trùng, trước khi sử dụng.

Để dùng qua đường miệng, các hợp chất có thể được phối chế sẵn bằng cách kết hợp các hợp chất hoạt tính với chất mang được dụng đã biết trong lĩnh vực. Chất mang này cho phép các hợp chất được bọc lộ ở đây được phối chế thành viên nén, thuốc viên, viên trứng chim, viên nang, chất lỏng, gel, xi rô, bột nhào, huyền phù và tương tự, để người bệnh cần điều trị đưa vào dụng qua đường miệng. Chế phẩm được để dùng qua đường miệng có thể thu được bằng cách kết hợp các hợp chất hoạt tính với tá dược rắn, tùy ý nghiền hỗn hợp thu được, và xử lý hỗn hợp dạng hạt, sau khi thêm chất bổ trợ thích hợp, nếu muốn, để thu được các viên nén hoặc lõi của viên trứng chim. Các tá dược thích hợp là, cụ thể là, chất độn như đường, bao gồm lactoza, sucroza, manitol, hoặc sorbitol; chế phẩm xenluloza như, ví dụ, tinh bột ngô, tinh bột lúa mỳ, tinh bột gạo, tinh bột khoai tây, gelatin, nhựa tracagan gôm, metyl xenluloza, hydroxypropylmetyl-xenluloza, natri carboxymetylxenluloza, và/hoặc polyvinylpyrrolidon (PVP). Nếu muốn, chất phân rã có thể được thêm, như polyvinyl pyrrolidon liên kết chéo, chất aga, hoặc alginic axit hoặc muối của chúng như natri alginat. Lõi viên trứng chim được tạo bao thích hợp. Nhằm mục đích này, các dung dịch đường được cô đặc có thể được sử dụng, mà có thể tùy ý chứa gôm arabic, bột tan, polyvinyl pyrrolidon, carbopol gel, polyetylen glycol, và/hoặc titan dioxit, dung dịch son, và các dung môi hữu cơ thích hợp hoặc hỗn hợp dung môi. Chất nhuộm hoặc chất màu có thể được thêm vào viên nén hoặc bao trứng chim để đồng nhất hoặc biệt hóa các kết hợp khác nhau của các liều dùng hợp chất hoạt tính. Nhằm mục đích này, các dung dịch đường được cô đặc có thể được sử dụng, mà có thể tùy ý chứa gôm arabic, bột tan, polyvinyl pyrrolidon, carbopol gel, polyetylen glycol, và/hoặc titan dioxit, dung dịch son, và các dung môi hữu cơ thích hợp hoặc hỗn hợp dung môi. Chất nhuộm hoặc chất màu có thể được thêm vào viên nén hoặc bao trứng chim để đồng nhất hoặc biệt hóa các kết hợp khác nhau của các liều dùng hợp chất hoạt tính.

Các chế phẩm được mà có thể được dùng qua đường miệng bao gồm viên nang lấp khít làm bằng gelatin, cũng như các viên nang mềm, bịt kín làm bằng gelatin và chất làm mềm, như glyxerol hoặc sorbitol. Viên nang lấp khít có thể chứa các thành phần hoạt tính trộn lẫn với chất độn như lactoza, chất kết dính như tinh bột, và/hoặc chất bôi trơn như bột tan hoặc magiê stearat và, tùy ý, chất ổn định. Trong viên nang mềm, các hợp chất hoạt tính có thể được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong chất lỏng thích hợp, như dầu béo, parafin

lỏng, hoặc polyetylen glycol lỏng. Ngoài ra, chất ổn định có thể được thêm. Tất cả các chế phẩm để dùng qua đường miệng nên ở dạng phân liều thích hợp cho đường dùng đó.

Để dùng ở miệng, các chế phẩm có thể ở dạng viên nén hoặc hình thoi được phối chế theo cách thông thường.

Để dùng bằng cách xông, các hợp chất để dùng được mô tả ở đây thường được phân phối ở dạng trình bày phun sol khí từ gói tăng áp hoặc ống phun, sử dụng chất đẩy thích hợp, ví dụ, dichlorodifluorometan, trichlorofluorometan, dichlorotetrafluoroetan, cacbon dioxit hoặc khí thích hợp khác. Trong trường hợp sol khí tăng áp đơn vị liều dùng có thể được xác định bằng cách trang bị van phân phối lượng được đo. Viên nang và vỏ đạn của, ví dụ, gelatin để dùng trong máy xông hoặ máy thổi có thể được phối chế chứa hỗn hợp bột của hợp chất và nền bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột.

Còn được bộc lộ ở đây là nhiều chế phẩm được đã biết trong lĩnh vực được để dùng nó mà bao gồm phân phối trong mắt, trong mũi, và trong tai. Chất xuyên thấu thích hợp cho sử dụng này thường đã biết trong lĩnh vực. Chế phẩm tiếp xúc mắt có thể được phối chế là dung dịch trong nước được đệm ở pH nằm trong khoảng từ 5,0 đến 8,0. Các thành phần khác mà có thể mong muốn sử dụng trong chế phẩm dùng cho mắt bao gồm chất bảo quản (như benzalkonium clorua, phức oxychloro được ổn định, mà được bán dưới tên Purite™, hoặc clo dioxit được ổn định), đồng dung môi (như polysorbat 20, 60 và 80, Pluronic® F-68, F-84 và P-103, xyclodextrin, hoặc Solutol) và chất cấu trúc độ nhớt (như polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidon, metyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, carboxymetyl xenluloza, hoặc hydroxypropyl xenluloza). Các hợp chất được bộc lộ ở đây còn có thể được dùng trong mô cấy trong mắt như được mô tả trong Patent Mỹ 7,931,909 mà được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn. Các chế phẩm được để phân phối trong mắt bao gồm dung dịch dùng cho mắt dạng nước của các hợp chất hoạt tính ở dạng tan trong nước, như thuốc nhỏ mắt, hoặc gồm gellan (Shedden và cộng sự, Clin. Ther., 23(3):440-50 (2001)) hoặc hydrogel (Mayer và cộng sự, Ophthalmologica, 210(2):101-3 (1996)); thuốc mỡ dùng cho mắt; huyền phù dùng cho mắt, như vi hạt, hạt polyme nhỏ chứa thuốc mà được tạo huyền phù trong môi trường chất mang lỏng (Joshi, A., J. Ocul. Pharmacol., 10(1):29-45 (1994)), chế phẩm tan trong lipid (Alm và cộng sự, Prog. Clin. Biol. Res., 312:447-58 (1989)), và vi cầu (Mordenti, Toxicol. Sci., 52(1):101-6 (1999)); và

thuốc gài trong mắt. Tất cả trong số các viện dẫn nêu trên, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ. Chế phẩm được thích hợp để phân phối trong mắt này chủ yếu thường và tốt hơn là được phối chế vô trùng, đẳng trương và được đệm để an toàn và tiện dụng. Các chế phẩm được để phân phối trong mũi còn có thể bao gồm thuốc nhỏ và xịt thường được điều chế để mô phỏng rất giống chất tiết mũi để đảm bảo duy trì tác động mao bình thường. Như được bộc lộ trong Remington's Pharmaceutical Sciences, tái bản lần thứ 18, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990), mà được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ, và đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực, chế phẩm thích hợp chủ yếu thường là và tốt hơn là đẳng trương, được đệm ít để duy trì độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5, và chủ yếu thường và tốt hơn là bao gồm chất bảo quản chống vi trùng và chất ổn định thuốc thích hợp. Chế phẩm được để phân phối trong tai bao gồm các huyền phù và thuốc mỡ để áp dụng tiếp xúc trong tai. Dung môi thông thường cho chế phẩm dùng trong tai này bao gồm glyxerin và nước.

Các hợp chất được bộc lộ ở đây còn có thể được phối chế thành chế phẩm ruột thẳng như thuốc đạn hoặc thuốc thụt duy trì, ví dụ, chứa nền thuốc đạn thông thường như bơ ca cao hoặc glyxerit khác.

Ngoài chế phẩm được mô tả ở trên, các hợp chất còn có thể được phối chế thành chế phẩm trạm. Các chế phẩm hoạt động dài này có thể được cho dùng bằng cách cấy (ví dụ dưới da hoặc trong cơ) hoặc bằng cách tiêm trong cơ. Do đó, ví dụ, các hợp chất có thể được phối chế với các vật liệu polyme hoặc kỵ nước thích hợp (ví dụ là nhũ tương trong dầu thích hợp) hoặc nền trong đôi ion, hoặc là chất dẫn xuất tan từ từ, ví dụ, là muối tan từ từ.

Đối với các hợp chất kỵ nước, chất mang được dụng có thể là hệ đồng dung môi chứa benzyl alcohol, chất hoạt động bề mặt không có cực, polyme hữu cơ trộn được với nước, và pha nước. Hệ đồng dung môi thông thường được dùng trong hệ đồng dung môi VPD, mà là dung dịch 3% khối lượng/thể tích benzyl alcohol, 8% khối lượng/thể tích chất hoạt động bề mặt không cực Polysorbat 80™, và 65% khối lượng/thể tích polyetylen glycol 300, tạo thành thể tích trong etanol nguyên chất. Dĩ nhiên, các tỷ lệ của hệ đồng dung môi có thể thay đổi đáng kể mà không phá hỏng tính tan và các đặc điểm độc tố của nó. Ngoài ra, sự đồng nhất của các thành phần đồng dung môi có thể thay đổi: ví dụ, chất hoạt động bề mặt không cực độc tố thấp có thể được sử dụng thay vì POLYSORBAT 80™; kích thước

đoạn của polyetylen glycol có thể thay đổi; các polyme tương hợp sinh học khác có thể thay thế polyetylen glycol, ví dụ, polyvinyl pyrrolidon; và các đường hoặc polysacarit khác có thể thế cho dextroza.

Tùy ý, hệ phân phối khác cho các hợp chất dược kỵ nước có thể được sử dụng. Hạt mỡ và nhũ tương các ví dụ đã biết của chất dẫn thuốc phân phối hoặc chất mang cho thuốc kỵ nước. Một số dung môi hữu cơ như dimethylsulfoxit cũng có thể được sử dụng. Hơn nữa, các hợp chất có thể được phân phối bằng cách sử dụng hệ giải phóng – duy trì, như ma trận bán thấm của polyme kỵ nước rắn chứa chất chữa bệnh. Các vật liệu giải phóng – duy trì khác nhau được thiết lập và là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực. Các viên nang giải phóng – duy trì có thể, tùy thuộc vào bản chất hóa học của chúng, giải phóng các hợp chất trong vài tuần đến hơn 100 ngày. Tùy thuộc vào bản chất hóa học và tính ổn định sinh học của chất phản ứng chữa bệnh, các chiến lược bổ sung cho việc ổn định protein có thể được sử dụng.

Các chất để dùng nội bào có thể được cho dùng bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực. Ví dụ, các chất này có thể được kết nang thành hạt mỡ. Tất cả các phân tử có mặt trong dung dịch nước trong thời gian tạo thành hạt mỡ được kết hợp ở phía trong nước. Hàm lượng hạt mỡ đều được bảo vệ khỏi vi môi trường bên ngoài và, do hạt mỡ dung hợp với màng tế bào, phân phối hiệu quả vào bào tương của tế bào. Hạt mỡ có thể được bao với kháng thể đặc trưng mô. Hạt mỡ sẽ được nhắm tới và hấp thụ chọn lọc bởi các cơ quan mong muốn. Tùy ý, các phân tử hữu cơ kỵ nước nhỏ có thể được dùng trực tiếp nội bào.

Các chất chữa bệnh hoặc phòng bệnh bổ sung có thể được kết hợp vào các chế phẩm dược. Tùy ý hoặc bổ sung, các chế phẩm dược có thể được kết hợp với các chế phẩm khác mà chứa các chất chữa bệnh hoặc phòng bệnh khác.

Sử dụng

Các hợp chất hoặc các chế phẩm dược được bộc lộ ở đây như mô tả ở trên có thể được sử dụng để điều biến hoạt tính của thụ thể độc thân liên quan đến thụ thể axit retinoic (ROR), như thụ thể ROR α , ROR β và/hoặc ROR γ (RORc). Chất điều biến của ROR γ được kiểm tra bởi B. Fauber và S. Magnuson trong J. Med. Chem., 6 tháng hai năm 2014, mà

được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ. Các ví dụ của thụ thể $ROR\gamma$ là các thụ thể $ROR\gamma 1$ và $ROR\gamma t$. Các hợp chất hoặc các chế phẩm được như mô tả ở trên còn có thể thể hiện sự điều biến chọn lọc của thụ thể ROR cụ thể so với thụ thể ROR khác. Ví dụ, theo một số phương án được bộc lộ ở đây một số hợp chất hoặc các chế phẩm được điều biến hoạt tính của thụ thể $ROR\gamma$ đến phạm vi lớn hơn chúng điều biến hoạt tính của các thụ thể $ROR\alpha$ và/hoặc $ROR\beta$.

Các hợp chất hoặc các chế phẩm được được bộc lộ ở đây còn có thể được sử dụng để điều biến hoạt tính của các tế bào T điều chỉnh (Tregs).

Các hợp chất hoặc các chế phẩm được được bộc lộ ở đây còn có thể được sử dụng để điều biến hoạt tính của các tế bào tạo ra IL17 theo cách phụ thuộc $ROR\gamma t$, ví dụ, các tế bào $\gamma\delta T$, các tế bào Th17 và các tế bào ILC3.

Các công bố đề xuất thông tin tình trạng kỹ thuật hữu ích là Arthritis & Rheumatism, 2014, 66, 579-588; Curr Top Microbial Immun, 2014, 378, 171-182; Drug Disc. Today, 2014, tháng năm; Nature Rev. Drug Disc. 2012, 11, 763-776, và Nature Rev. Drug Disc., 2014, 13, 197-216, tất cả trong số chúng được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Các hợp chất hoặc các chế phẩm được được mô tả ở đây và ở trên còn có thể được sử dụng trong liệu pháp chữa bệnh hoặc có thể được sử dụng để điều trị các bệnh hoặc rối loạn viêm, chuyển hóa, ung thư và tự miễn. Các ví dụ của bệnh hoặc rối loạn này là các bệnh hoặc rối loạn viêm, chuyển hóa, ung thư và tự miễn được trung gian hoặc bị nhiễm bởi IL17 và/hoặc $ROR\gamma$ ($RORc$). Vai trò của $ROR\gamma$ trong sự phát sinh bệnh của các bệnh tự miễn hoặc viêm đã được bộc lộ trong Immunity 2007, 26, 643-654; Nat. Rev. Immunol. 2006, 6, 205-217; J. Immunol. 2009, 183, 7169-7177; Brain Pathol. 2004, 14, 164-174; Brain 2007, 130, 1089-1104; và Nat Rev. Immunol. 2008, 8, 183-192 tất cả trong số chúng được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Các ví dụ cụ thể của các bệnh hoặc các rối loạn bao gồm bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), viêm phế quản, xơ vữa động mạch, nhiễm vi khuẩn helicobacter pylori, các bệnh dị ứng bao gồm viêm mũi dị ứng, viêm kết mạc và viêm màng bồ đào do dị ứng, dị ứng thực phẩm và tiêu chảy, viêm da tạng dị ứng, xơ nang, thải bỏ phổi ghép, đa xơ

cứng, thấp khớp, thấp khớp ở trẻ em, bệnh viêm khớp xương mạn tính, viêm cột sống dính khớp, bệnh vảy nến, viêm khớp vảy nến, chứng nhiễm mỡ, gan sung và có mỡ, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD), viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), lupus ban đỏ, Bệnh Hashimoto, viêm tụy, đái tháo đường tự miễn, bệnh thị giác tự miễn, viêm loét đại tràng, viêm ruột kết, Bệnh Crohn, bệnh viêm ruột (IBD), hội chứng viêm ruột (IBS), Hội chứng Sjogren, viêm thần kinh thị giác, đái tháo đường tuýp I, viêm tụy - thị thần kinh, Nhược cơ, Hội chứng Guillain-Barre, Bệnh Graves, viêm màng cứng, béo phì, đái tháo đường kháng insulin do béo phì và tuýp II và ung thư.

Cụ thể hơn, các hợp chất hoặc các chế phẩm được có tác dụng đối kháng hoặc đối lại lên ROR γ có thể được sử dụng để làm giảm mức IL17 và/hoặc các sản phẩm gen khác, như interleukin, và các xytokin, ROR γ điều chỉnh. Ví dụ có thể là ở người bệnh mắc ví dụ, bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), viêm phế quản, xơ vữa động mạch, nhiễm vi khuẩn helicobacter pylori, các bệnh dị ứng bao gồm viêm mũi dị ứng, viêm kết mạc và viêm màng bồ đào do dị ứng, dị ứng thực phẩm và tiêu chảy, viêm da tạng dị ứng, xơ nang, thải bỏ phổi ghép, đa xơ cứng, thấp khớp, thấp khớp ở trẻ em, bệnh viêm khớp xương mạn tính, viêm cột sống dính khớp, bệnh vảy nến, viêm khớp vảy nến, chứng nhiễm mỡ, gan sung và có mỡ, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD), viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), lupus ban đỏ, Bệnh Hashimoto, viêm tụy, đái tháo đường tự miễn, bệnh thị giác tự miễn, viêm loét đại tràng, viêm ruột kết, Bệnh Crohn, bệnh viêm ruột (IBD), hội chứng viêm ruột (IBS), Hội chứng Sjogren, viêm thần kinh thị giác, đái tháo đường tuýp I, viêm tụy - thị thần kinh, Nhược cơ, Hội chứng Guillain-Barre, Bệnh Graves, viêm màng cứng, béo phì, đái tháo đường kháng insulin do béo phì và tuýp II.

Ngược lại, các hợp chất hoặc các chế phẩm được có tác dụng kháng lên ROR γ có thể được sử dụng để làm tăng mức IL17. Làm tăng mức IL17 có thể đặc biệt hữu dụng trong các tình trạng tổn thương miễn dịch hoặc kích thích hệ miễn dịch đáp ứng ví dụ trong quá trình lây nhiễm và ung thư.

Phương pháp cho dùng

Các hợp chất hoặc các chế phẩm được có thể được dùng cho người bệnh bằng phương pháp thích hợp bất kỳ. Các ví dụ không giới hạn của phương pháp cho dùng bao

gồm, trong số các phương pháp khác, (a) dùng qua đường miệng, mà việc dùng bao gồm cho dùng ở dạng viên nang, viên nén, hạt, phun, xi rô, hoặc các dạng khác; (b) dùng không qua đường miệng như ruột thẳng, âm đạo, trong niệu đạo, trong mắt, trong mũi, hoặc trong tai, mà việc cho dùng bao gồm cho dùng là huyền phù nước, chế phẩm dầu hoặc tương tự hoặc là thuốc nhỏ, xịt, thuốc đạn, thuốc xoa, thuốc mỡ hoặc tương tự; (c) dùng qua đường tiêm, dưới da, trong bụng, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong da, trong ổ mắt, trong bao, trong cột sống, trong sụn, hoặc tương tự, bao gồm phân phối bơm truyền; (d) cho dùng cục bộ như bằng cách tiêm trực tiếp trong vùng thận hoặc tim, ví dụ, bằng cách cấy trạm, bằng cách tiêm trong khối u, hoặc bằng cách tiêm trong u cứng bạch huyết; (e) dùng tiếp xúc; cũng như (f) dùng cho các tế bào ngoài cơ thể sau đó cấy tế bào này vào người bệnh; nếu chuyên gia trong lĩnh vực thấy thích hợp để mang hợp chất được bộc lộ ở đây tiếp xúc với mô sống.

Các chế phẩm được thích hợp để dùng bao gồm các chế phẩm khi thành phần hoạt tính được chứa với lượng hiệu quả để thu được mục đích mong muốn. Lượng có hiệu quả chữa bệnh của các hợp chất được bộc lộ ở đây cần là phân liều sẽ phụ thuộc vào đường dùng, loại động vật, bao gồm động vật có vú, ví dụ con người, được điều trị, và đặc điểm vật lý của động vật cụ thể cần xem xét. Phân liều có thể là được thiết kế để thu được hiệu quả mong muốn, nhưng sẽ phụ thuộc vào các yếu tố như trọng lượng, chế độ ăn, cấp thuốc đồng thời và các yếu tố khác mà chuyên gia trong lĩnh vực y học sẽ biết. Cụ thể hơn, lượng có hiệu quả chữa bệnh nghĩa là lượng của hợp chất có hiệu quả để phòng ngừa, làm giảm hoặc cải thiện các triệu chứng của bệnh hoặc kéo dài sự sống của đối tượng được điều trị. Việc xác định lượng có hiệu quả chữa bệnh nằm trong khả năng của chuyên gia trong lĩnh vực, đặc biệt theo bộc lộ chi tiết được đề xuất ở đây.

Như đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực, liều dùng trong cơ thể hữu ích để dùng và cách dùng cụ thể sẽ thay đổi phụ thuộc vào độ tuổi, trọng lượng và loài động vật có vú được điều trị, các hợp chất cụ thể được sử dụng, và sử dụng cụ thể mà các hợp chất này được dùng cho. Việc xác định mức liều dùng hiệu quả, mà mức liều dùng cần để thu được hiệu quả mong muốn, có thể được hoàn thành bởi chuyên gia trong lĩnh vực sử dụng các phương pháp dược lý thông thường. Thông thường, các áp dụng lâm sàng ở người của sản phẩm được bắt đầu ở mức liều thấp, với mức liều dùng tăng đến khi thu được hiệu quả mong muốn. Tùy ý, các nghiên cứu trong ống nghiệm thích hợp có thể được dùng để thiết

lập liều dùng có ích và đường dùng của các chế phẩm thống nhất bởi phương pháp theo sáng chế sử dụng phương pháp dược lý được thiết lập.

Trong các nghiên cứu ở động vật không phải người, việc áp dụng các sản phẩm tiềm năng được bắt đầu ở mức liều dùng cao hơn, với liều dùng được giảm đến khi hiệu quả mong muốn không đạt được nữa hoặc biến mất các tác dụng phụ ngược. Liều dùng có thể trong khoảng rộng, phụ thuộc hiệu quả mong muốn và chỉ dẫn điều trị.

Thông thường, liều dùng có thể nằm trong khoảng 10 microgram/kg đến 100 mg/kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn là từ 100 microgram/kg đến 10 mg/kg trọng lượng cơ thể. Tùy ý liều dùng có thể dựa trên và được tính toán theo diện tích bề mặt của người bệnh, như được hiểu bởi chuyên gia trong lĩnh vực.

Chế phẩm, đường dùng và liều dùng chính xác cho các chế phẩm được được bộc lộ ở đây có thể được chọn bởi từng thầy thuốc khi xem xét tình trạng của người bệnh. (Tham khảo ví dụ, Fingl và cộng sự 1975, trong "The Pharmacological Basis of Therapeutics", mà được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ, tham khảo cụ thể đến Chương 1, trang 1). Thông thường, khoảng liều dùng của chế phẩm dùng cho người bệnh có thể là từ khoảng 0,5 đến 1000 mg/kg trọng lượng cơ thể người bệnh. Liều dùng có thể là liều đơn hoặc một chuỗi hai hoặc nhiều liều được cho trong một hoặc nhiều ngày, khi người bệnh cần. Ví dụ khi liều dùng cho người đối với các hợp chất được thiết lập cho ít nhất một số tình trạng, các liều dùng tương tự có thể được sử dụng, hoặc các liều dùng mà nằm trong khoảng từ 0,1% đến 500%, tốt hơn nữa là từ khoảng 25% đến 250% của liều dùng cho người được thiết lập. Khi không có liều dùng cho người được thiết lập, sẽ là trường hợp đối với các hợp chất được mới phát hiện, liều dùng cho người thích hợp có thể được suy ra từ các giá trị ED_{50} hoặc ID_{50} , hoặc các giá trị thích hợp khác lấy từ các nghiên cứu trong ống nghiệm hoặc trong cơ thể, như được thẩm định bởi các nghiên cứu độc tố và nghiên cứu hiệu quả ở các động vật.

Lưu ý rằng thầy thuốc có mặt có thể biết làm thế nào là khi nào dùng, tạm dừng, hoặc điều chỉnh việc dùng do độc tố hoặc hoạt động khác thường của cơ quan. Ngược lại, thầy thuốc có mặt cũng sẽ biết làm thế nào để điều chỉnh xử lý đến mức cao hơn nếu đáp ứng lâm sàng không thích hợp (loại bỏ độc tố). Độ lớn của liều dùng trong quản lý rối loạn

có lợi sẽ thay đổi với sự trầm trọng của tình trạng được xử lý và đường dùng. Độ trầm trọng của tình trạng có thể, ví dụ, được đánh giá, một phần, bởi các phương pháp dự báo tiêu chuẩn. Hơn nữa liều dùng và có thể tần suất liều dùng cũng sẽ thay đổi theo độ tuổi, trọng lượng cơ thể, và đáp ứng của từng người bệnh. Chương trình so sánh với chương trình mà bàn đến ở trên có thể được sử dụng trong ngành thú y.

Mặc dù liều dùng chính xác sẽ được xác định trên cơ sở tùy từng thuốc, trong hầu hết các trường hợp, một số khái quát liên quan đến liều dùng có thể được thực hiện. Chế độ liều dùng hàng ngày cho người bệnh là người lớn có thể là, ví dụ, liều dùng qua đường miệng nằm trong khoảng từ 0,1 mg đến 2000 mg mỗi thành phần hoạt tính, tốt hơn là từ 1 mg đến 500 mg, ví dụ từ 5 đến 200 mg. Thuốc nhỏ mắt có thể thay đổi trong khoảng nồng độ từ 0,005 đến 5 phần trăm. Theo một phương án, thuốc nhỏ mắt có thể nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1 phần trăm, hoặc từ 0,01 đến 0,3 phần trăm theo phương án khác. Theo các phương án khác, liều dùng trong tĩnh mạch, dưới da, hoặc trong cơ của mỗi thành phần hoạt tính nằm trong khoảng từ 0,01 mg đến 100 mg, tốt hơn là từ 0,1 mg đến 60 mg, ví dụ từ 1 đến 40 mg được sử dụng. Trong các trường hợp dùng muối được dùng, các liều dùng có thể được tính là bazơ tự do. Theo một số phương án, chế phẩm được dùng từ 1 đến 4 lần mỗi ngày. Tùy ý các chế phẩm được bộc lộ ở đây có thể được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch liên tục, tốt hơn là với liều dùng của mỗi thành phần hoạt tính lên đến 1000 mg mỗi ngày. Chuyên gia trong lĩnh vực hiểu rằng, trong một số tình huống có thể cần cho dùng các hợp chất được bộc lộ ở đây với lượng vượt quá, hoặc thậm chí vượt xa, khoảng liều dùng hoặc tần suất được ưu tiên, nêu trên nhằm điều trị hiệu quả và mạnh bệnh hoặc lây nhiễm rất nặng. Theo một số phương án, các hợp chất sẽ được cho dùng trong khoảng thời gian trị liệu liên tục, ví dụ trong một tuần hoặc hơn, hoặc trong tháng hoặc năm.

Lượng liều dùng và khoảng cách liều có thể được điều chỉnh riêng để tạo ra mức huyết tương hoặc mô của gốc hoạt tính mà đủ để duy trì hiệu quả điều biến, hoặc nồng độ hiệu quả tối thiểu (MEC). MEC sẽ thay đổi đối với mỗi hợp chất nhưng có thể được ước tính từ dữ liệu trong ống nghiệm. Liều dùng cần để thu được MEC sẽ phụ thuộc vào từng đặc điểm và đường dùng. Tuy nhiên, các thử nghiệm HPLC hoặc thử nghiệm sinh học có thể được sử dụng để xác định nồng độ huyết tương.

Khoảng cách liều còn có thể được xác định bằng cách sử dụng giá trị MEC. Các chế phẩm nên được cho dùng bằng cách sử dụng chế độ mà duy trì mức huyết tương trên MEC trong 10-90% thời gian, tốt hơn là trong khoảng 30-90% và tốt nhất là trong khoảng 50-90%.

Trong các trường hợp cho dùng cục bộ hoặc ngoài cơ thể hoặc hấp thụ chọn lọc, nồng độ cục bộ hiệu quả của thuốc có thể không liên quan đến nồng độ huyết tương.

Lượng chế phẩm được dùng có thể phụ thuộc vào đối tượng được điều trị, trọng lượng của đối tượng, mức độ nghiêm trọng của bệnh, cách dùng và đánh giá của thầy thuốc kê đơn

Các hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được đánh giá về tính hiệu quả và độc tố sử dụng các phương pháp đã biết. Ví dụ, độc chất học của hợp chất cụ thể, hoặc của nhóm phụ của các hợp chất, có cùng các gốc hóa học nhất định, có thể được thiết lập bằng cách xác định độc tố trong ống nghiệm nhằm đến dòng tế bào, như dòng tế bào của, động vật có vú, và tốt hơn là người. Kết quả của các nghiên cứu này thường dự đoán độc tố ở động vật, như động vật có vú, hoặc cụ thể hơn, người. Tùy ý, độc tố của các hợp chất cụ thể trong mẫu động vật, như chuột, chuột cống, thỏ, hoặc khỉ, có thể được xác định bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết. Hiệu quả của hợp chất cụ thể có thể được thiết lập bằng cách sử dụng một số phương pháp đã biết, như phương pháp trong ống nghiệm, mẫu động vật, hoặc thử nghiệm lâm sàng ở người. Các mẫu trong ống nghiệm đã biết tồn tại cho gần như mỗi nhóm tình trạng, bao gồm nhưng không giới hạn ở ung thư, bệnh tim mạch, và nhiều hoạt động bất thường miễn dịch khác nhau. Tương tự, các mẫu động vật thích hợp có thể được sử dụng để thiết lập tính hiệu quả của các hóa chất để điều trị các tình trạng này. Khi chọn lọc mẫu để xác định tính hiệu quả, chuyên gia trong lĩnh vực có thể được hướng dẫn bởi tình trạng kỹ thuật để chọn mẫu, liều dùng, và đường dùng, và chế độ thích hợp. Tất nhiên, các thử nghiệm lâm sàng ở người cũng có thể được sử dụng để xác định tính hiệu quả của hợp chất ở người.

Các chế phẩm có thể, nếu muốn, được trình bày trong gói hoặc thiết bị phân tán mà có thể chứa một hoặc nhiều dạng liều đơn vị chứa thành phần hoạt tính. Gói có thể bao gồm ví dụ lá kim loại hoặc chất dẻo, như gói bọc. Gói hoặc thiết bị phân tán có thể kèm theo chỉ

dẫn cách dùng. Gói hoặc thiết bị phân tán còn có thể kèm theo thông báo liên quan đến hộp ở dạng được quy định bởi cơ quan chính quyền hướng dẫn sản xuất, sử dụng, hoặc bán dược phẩm, mà thông báo là thể hiện sự thông qua bởi cơ quan về dạng thuốc dùng cho người hoặc thú y. Thông báo này, ví dụ, có thể được dán nhãn thông qua bởi Cục quản lý thực phẩm và thuốc của Mỹ đối với thuốc kê đơn, hoặc thêm sản phẩm được cấp phép. Các chế phẩm chứa hợp chất được bộc lộ ở đây được phối chế trong chất mang dược dụng còn có thể được điều chế, được đặt trong hộp thích hợp, và được dán nhãn để điều trị tình trạng đã nêu.

Lưu ý chung

Như mô tả ở trên liên quan đến các phương án minh họa cụ thể, nó không nhằm để giới hạn dạng cụ thể được đề cập ở đây. Kết hợp bất kỳ câu các phương án nêu trên được hiểu là vẫn nằm trong phạm vi của sáng chế. Đúng hơn là, sáng chế chỉ bị giới hạn bởi yêu cầu bảo hộ kèm theo và các phương án khác phương án cụ thể ở trên có thể đều nằm trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Trong yêu cầu bảo hộ, thuật ngữ "bao gồm/gồm" không loại bỏ sự có mặt của các loại hoặc các bước khác. Ngoài ra, mặc dù các dấu hiệu riêng có thể có trong các yêu cầu bảo hộ khác nhau, nhưng chúng có thể được kết hợp một cách có lợi nếu được, và việc chứa trong các yêu cầu bảo hộ khác nhau không ngụ ý rằng kết hợp của các dấu hiệu là không thực hiện được và/hoặc có lợi. Ngoài ra, các viện dẫn số ít không loại trừ số nhiều. Các mạo từ "a", "an", "thứ nhất", "thứ hai" v.v. không loại trừ số nhiều. Các câu "ít nhất một" hoặc "một hoặc nhiều" đề cập đến 1 hoặc số lượng lớn hơn 1, như đến 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Mỗi khi tên hoặc cấu trúc hóa học được đưa ra nó có thể được tạo ra bằng phương pháp thông thường hoặc bằng phần mềm thích hợp như ChemDraw Ultra 8.0.7 hoặc Accelrys Draw 4.0 .NET.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây chỉ là các ví dụ minh họa cho sáng chế và không có nghĩa là giới hạn phạm vi của sáng chế. Đúng hơn, sáng chế chỉ bị giới hạn bởi các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Quy trình hóa học thông thường

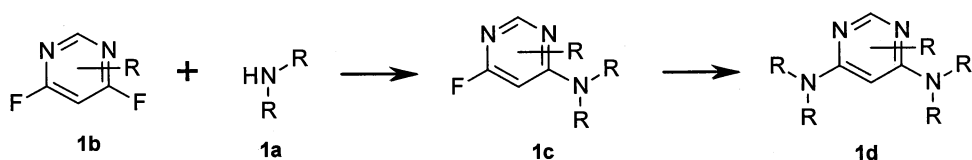
Trừ khi có quy định khác, các vật liệu khởi đầu được mua từ các nhà cung cấp trên thị trường, như (nhưng không giới hạn ở); ABchem, ABCR, Alfa Aesar, Anaspec, Anichem, Apollo Scientific, ASDI-Inter, Asiba Pharmatech, Astatech, Bachem, Chem-Impex, ChemCollect, Chembridge, Combi-Blocks, Enamin, Fluka, Fluorochem, Frontier Scientific, HDH Pharma, InFarmatik, InterBioScreen, Life Chemicals, Mancheste organics, Matrix, MercaChem, Nv.v.hem, Oakwood Chemical, PepTech, Pharmcore, PrincetonBio, Sigma-Aldrich, TRC, Tyger Scientific và Ukrorgsyn. N,N-dimetylformamit (DMF), dimetyl sulfoxit (DMSO) và dichlorometan (DCM) được làm khô qua sàng phân tử. HPLC phân tích được thực hiện trên hệ Waters Acquity sử dụng cột đảo pha C18 (Merck Chromolith Speedrod RP-18E) với gradien tuyến tính của hệ dung môi bậc hai nước/axetonitril/formic axit (A: 100/0/0,1% và B: 0/100/0,1%) với tốc độ dòng chảy bằng 3,0 mL/phút và dò UV ở 254 nm ở nhiệt độ môi trường, kết hợp với dò MS trên dụng cụ khối phổ kế bố cực QZ của Waters Micromass sử dụng ion hóa phun điện tử, hoặc trên hệ Shimadzu Nexera X2 sử dụng cột đảo pha C18 (Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 2.1 x 50 mm), với gradien tuyến tính của hệ dung môi bậc hai nước/metanol/formic axit (A: 100/0/0,1% và B: 0/100/0,1%) với tốc độ dòng chảy bằng 0,78 mL/phút và dò UV ở 254 nm, được kết hợp với dò MS trên Dụng cụ phổ kế Shimadzu LCMS-2020 sử dụng ion hóa phun điện tử. HPLC điều chế được thực hiện trên hệ Waters Acquity sử dụng cột đảo pha C18 (Supelco ASCENTIS C18 581358-U, 15 cm x 21,2 mm), với gradien tuyến tính của hệ dung môi bậc hai nước/axetonitril/formic axit (A: 100/0/0,1% và B: 0/100/0,1%) với tốc độ dòng chảy bằng 15 mL/phút và dò UV ở 254 nm, được kết hợp với dò MS trên Dụng cụ khối phổ kế bố cực Waters Micromass QZ sử dụng ion hóa phun điện tử. Phân giải không đối xứng được thực hiện trên cột Lux Xenluloza2 (250 x 21 mm) sử dụng pha động bằng 0,2% dietyamin trong hexan/etanol, với dòng chảy bằng 20 mL/phút và dò UV ở 290 nm. Phổ ^1H NMR được ghi trên phổ kế Bruker Avance 300 (ở 300 MHz), sử dụng CD_3OD , CDCl_3 hoặc các dung môi

DMSO-d₆. Độ dịch chuyển hóa học được báo cáo theo ppm (δ) sử dụng dung môi dư làm chuẩn bên trong; CDCl₃: 7,26 ppm; CD₃OD: 3.31; DMSO-d₆: 2,50 ppm. Hằng số ghép đôi (J) được cho theo Hz.

Các phương pháp tổng hợp

Các hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được điều chế bởi một trong bốn phương pháp chung sau đây. Ngoài ra, Các hướng dẫn khác để điều chế khối kiến trúc để dùng trong điều chế các hợp chất được bộc lộ ở đây có mặt trong đơn quốc tế đồng dạng cũng xin hưởng quyền ưu tiên từ SE 1450920-2 và SE 1451406-1.

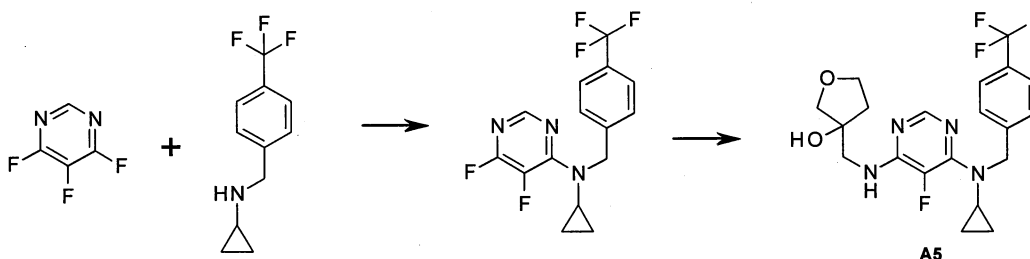
Phương pháp chung 1



Hợp chất chứa nhóm amino tự do **1a**, ví dụ N-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]xyclopropanamin, được ghép đôi với hợp chất thơm được flo hóa **1b**, ví dụ 4,5,6-trifluoro-pyrimidin, bằng cách xử lý bằng bazơ thích hợp trong dung môi thích hợp, ví dụ N,N-Diisopropyletylamin (DIPEA) hoặc xesi cacbonat trong DMSO khô hoặc dioxan. Sự chuyển đổi thành **1c** thường thu được sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng (tức là 20-25°C) qua đêm. Phản ứng có thể ví dụ được theo dõi bởi sắc ký lớp mỏng. Sản phẩm mong muốn thu được bằng cách phân tích, ví dụ bằng cách chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước ở độ pH thích hợp và nước muối, làm khô qua chất làm khô thích hợp, ví dụ Na₂SO₄, và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (CC) sử dụng kết hợp dung môi rửa giải thích hợp trên vật liệu cột thích hợp, ví dụ heptan/EtOAc hoặc DCM/MeOH trên silica gel, hoặc kết tinh lại từ dung môi hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp, ví dụ toluen/heptan. Sau đó thể ái nhân thơm của **1c** với khối cấu trúc chứa nhóm amino tự do thu được bằng cách xử lý bằng bazơ thích hợp trong dung môi thích hợp. Ví dụ của các điều kiện xử lý là xesi cacbonat trong DMSO khô dưới bức xạ vi sóng trong khoảng thời gian, ví dụ ở 80-150 °C trong 1 giờ. Phản ứng có thể ví dụ được theo dõi bởi sắc ký lớp mỏng. Hợp chất mong muốn **1d** thu được bằng cách phân tích, ví dụ bằng cách chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước ở độ pH thích hợp và nước muối, làm khô qua chất làm khô thích hợp, ví dụ Na₂SO₄, và tinh chế bằng sắc

ký cột nhanh (CC) sử dụng kết hợp dung môi rửa giải thích hợp trên vật liệu cột thích hợp, ví dụ heptan/EtOAc hoặc DCM/MeOH trên silica gel, hoặc kết tinh lại từ dung môi hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp, ví dụ toluen/heptan.

Sử dụng Phương pháp chung 1 để điều chế Ví dụ số A5:

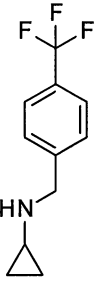
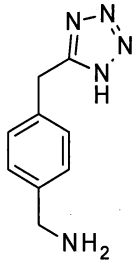
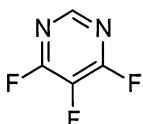
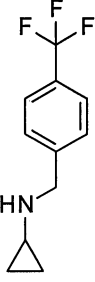
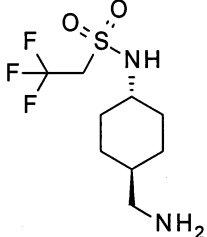
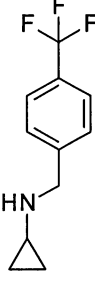
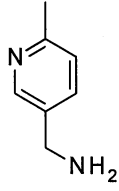
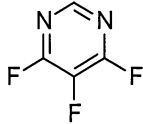


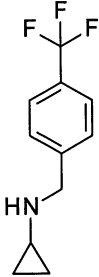
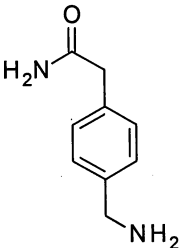
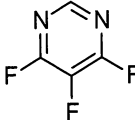
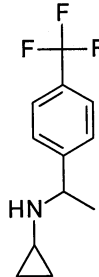
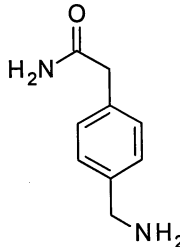
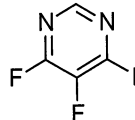
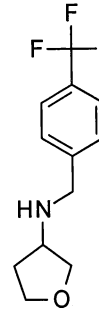
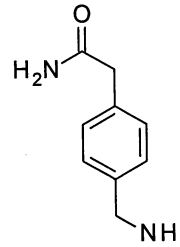
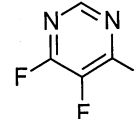
4,5,6-Trifluoro-pyrimidin (0,27 g, 2,0 mmol) và N-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]xyclopropanamin (0,43 g, 2,0 mmol) được hòa tan trong DMSO khô (4 mL) và DIPEA (0,7 mL, 4,0 mmol) được thêm. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, được rót vào canxi clorua nước 3M, được chiết bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối, được làm khô qua natri sulfat, được lọc và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng CC nhanh (dung môi rửa giải: DCM/MeOH, trên silica gel) thu được N-xyclopropyl-5,6-difluoro-N-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]pyrimidin-4-amin (0,50 g, 76% sản lượng).

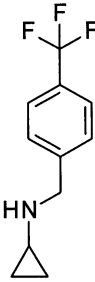
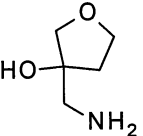
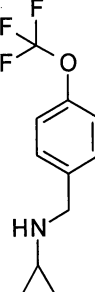
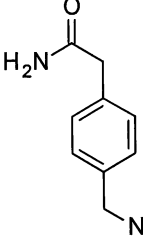
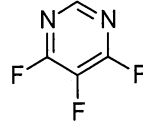
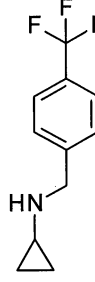
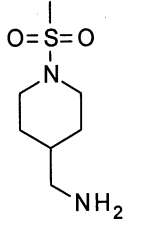
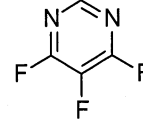
4,5-difluoro-6-[2-[4-(trifluorometyl)phenyl]pyrrolidin-1-yl]pyrimidin (0,33 g, 1,0 mmol) và 3-(aminometyl)tetrahydrofuran-3-ol (0,12 g, 1,0 mmol) được hòa tan trong DMSO khô (2 mL) và xesi cacbonat (0,65 g, 2,0 mmol) được thêm. Phản ứng được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng trong 1 giờ ở 100 °C, được rót vào canxi clorua nước 3M, được chiết bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối, được làm khô qua natri sulfat, được lọc và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng CC nhanh (dung môi rửa giải: DCM/MeOH, trên silica gel), thu được 3-[[[6-[xyclopropyl-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]metyl]tetrahydrofuran-3-ol A5 (290 mg, 68% sản lượng). ¹H NMR (400 Mhz, CDCl₃) δ 7,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,25 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,07 – 3,99 (m

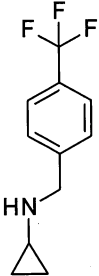
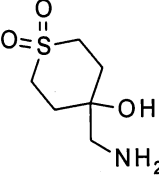
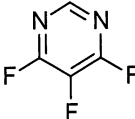
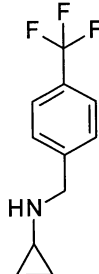
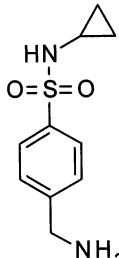
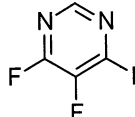
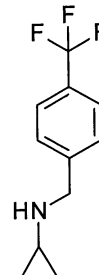
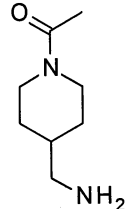
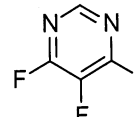
, 1H), 3,98 – 3,89 (m , 1H), 3,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,70 – 3,61 (m , 3H), 3,18 – 2,49 (m , 1H), 2,03-1,99 (m , 2H), 0,80 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 0,76 – 0,68 (m , 2H). m/z 427 (M +H).

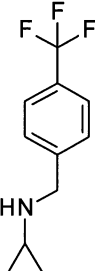
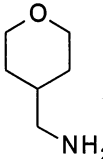
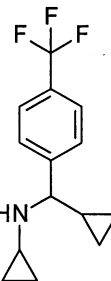
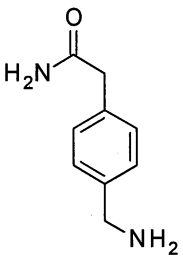
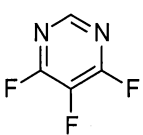
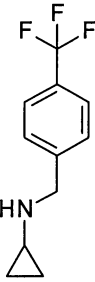
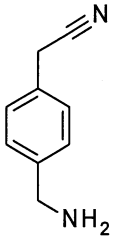
Phương pháp chung 1 được sử dụng để điều chế nhiều ví dụ sau đây sử dụng vật liệu khởi đầu được thể hiện:

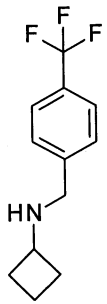
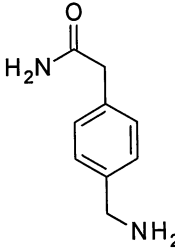
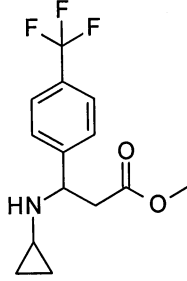
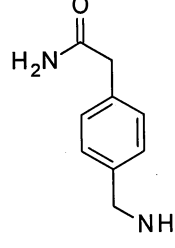
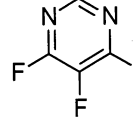
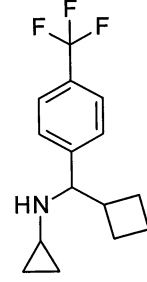
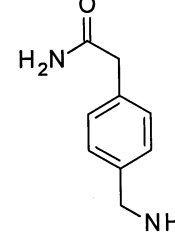
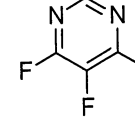
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
T1	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 [4-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)phenyl]metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
X	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 N-[4-(aminomethyl)cyclohexyl]-2,2,2-trifluoroetansulfonamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A1	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 (6-metyl-3-pyridyl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin

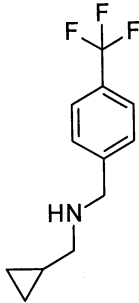
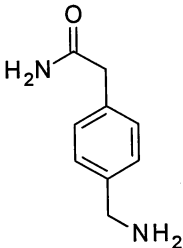
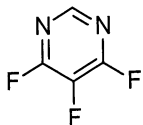
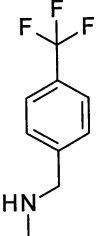
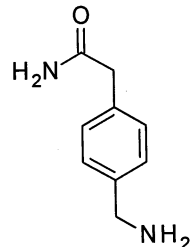
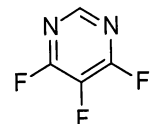
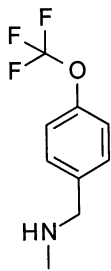
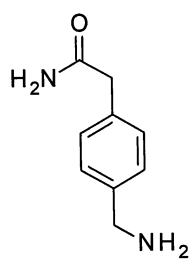
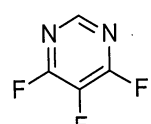
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A2	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A3	 N-[1-[4-(trifluorometyl)phenyl]etyl]cyclopropanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A4	 N-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]tetrahydrofuran-3-amin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin

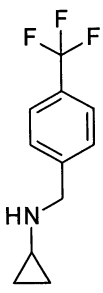
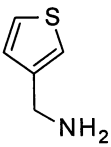
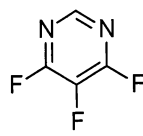
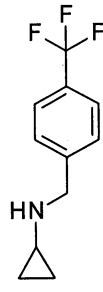
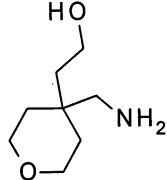
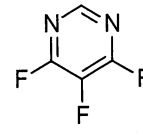
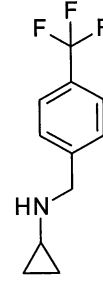
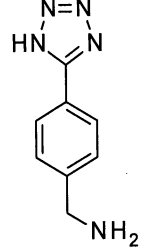
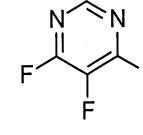
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A5	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]xyclopropanamin	 3-(aminomethyl)tetrahydrofuran-3-ol	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A6	 N-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]xyclopropanamin	 2-[4-(aminomethyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A7	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]xyclopropanamin	 (1-metylsulfonyl-4-piperidyl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin

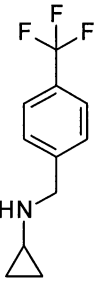
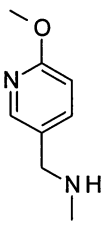
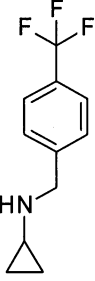
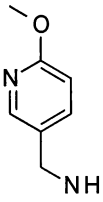
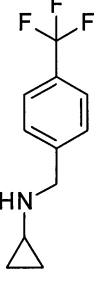
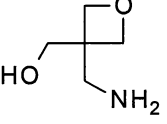
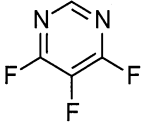
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A8	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 4-(aminometyl)-1,1-dioxo-thian-4-ol	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A9	 N-[[4-(trifluorometyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 4-(aminometyl)-N-cyclopropyl-benzensulfonamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A11	 N-[[4-(trifluorometyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 1-[4-(aminometyl)-1-piperidyl]etanon	 4,5,6-trifluoropyrimidin

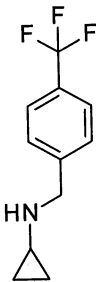
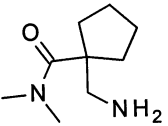
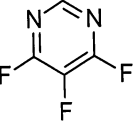
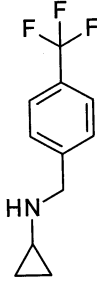
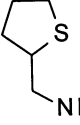
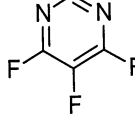
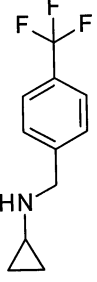
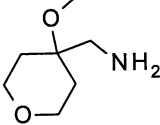
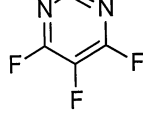
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A12	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 tetrahydropyran-4-ylmetanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A13	 N-[cyclopropyl-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 2-[4-(aminomethyl)phenyl]axetamid	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A14	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 2-[4-(aminomethyl)phenyl]axetonitril	 4,5,6-trifluoropyrimidin

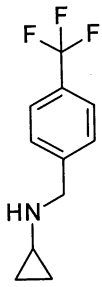
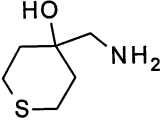
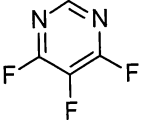
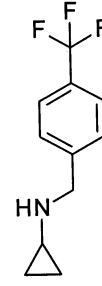
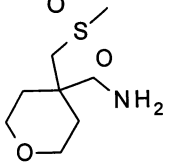
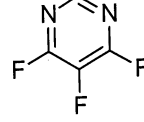
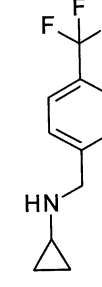
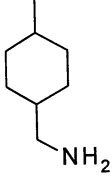
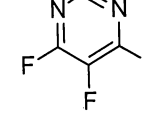
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A15	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]xyclobutanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A16	 metyl 3-(xyclopropylamino)-3-[4-(trifluorometyl)phenyl]propanoat	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A17	 N-[xyclobutyl-[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]xyclopropanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin

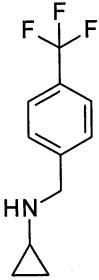
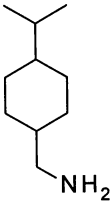
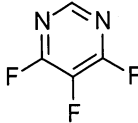
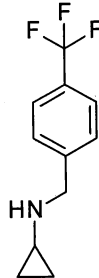
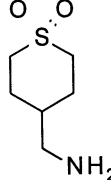
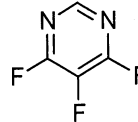
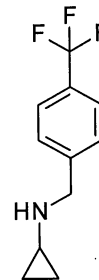
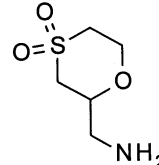
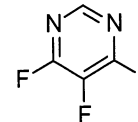
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A18	 N-(xyclopropylmetyl)-1-[4-(trifluorometyl)phenyl]metanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A19	 N-metyl-1-[4-(trifluorometyl)phenyl]metanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A20	 N-metyl-1-[4-(trifluorometoxy)phenyl]metanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin

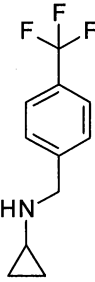
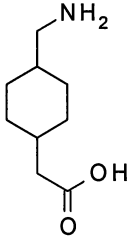
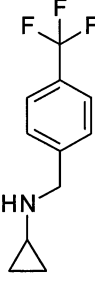
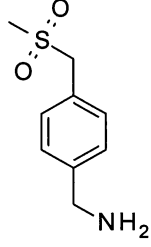
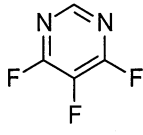
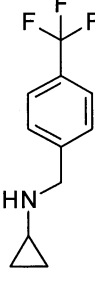
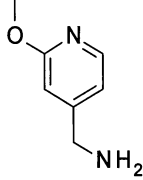
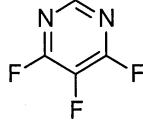
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A21	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 3-thienylmetanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A22	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 2-[4-(aminomethyl)tetrahydropyran-4-yl]etanol	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A23	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 [4-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin

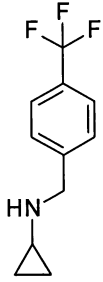
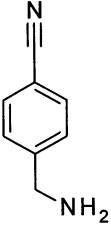
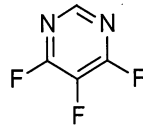
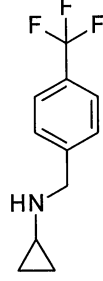
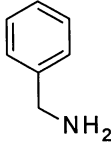
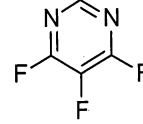
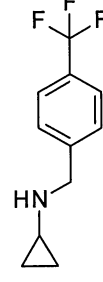
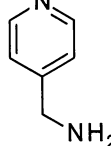
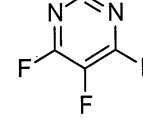
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A24	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]xyclopropanamin	 1-(6-metoxý-3-pyridyl)-N-metyl-metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A25	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]xyclopropanamin	 (6-metoxý-3-pyridyl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A26	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]xyclopropanamin	 [3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metanol	 4,5,6-trifluoropyrimidin

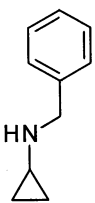
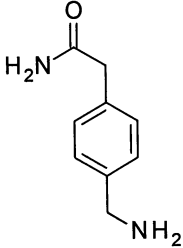
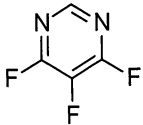
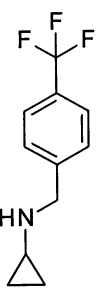
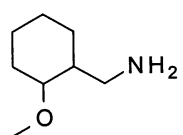
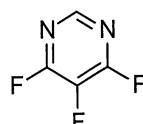
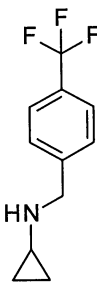
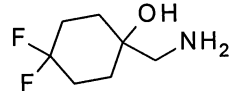
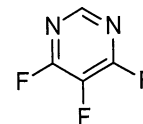
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A27	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 1-(aminomethyl)-N,N-dimethylcyclopentanecarboxamid	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A28	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 tetrahydrothiophen-2-ylmetanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A29	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 (4-methoxytetrahydropyran-4-yl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin

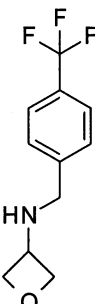
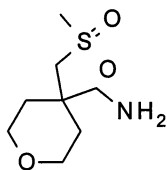
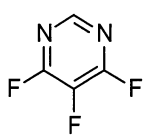
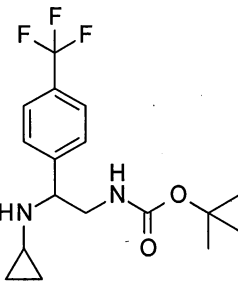
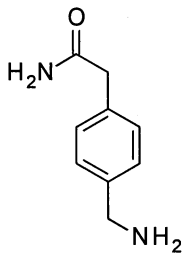
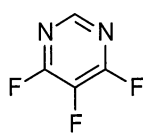
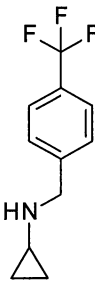
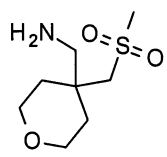
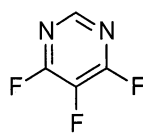
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A30	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 4-(aminomethyl)tetrahydrothiopyran-4-ol	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A31	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 [4-(methylsulfonylmethyl)tetrahydropyran-4-yl]metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A32	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 (4-methylcyclohexyl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin

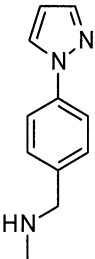
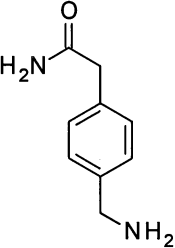
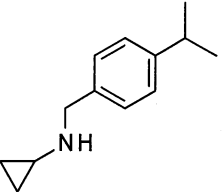
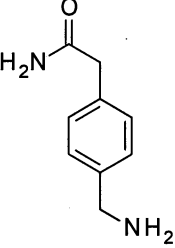
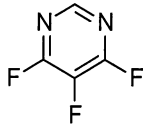
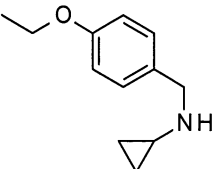
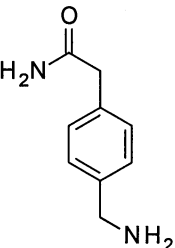
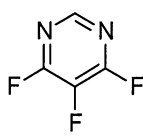
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A33	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]xyclopropanamin	 (4-isopropylxyclohexyl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A34	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]xyclopropanamin	 (1,1-dioxothian-4-yl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A35	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]xyclopropanamin	 (4,4-dioxo-1,4-oxathian-2-yl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin

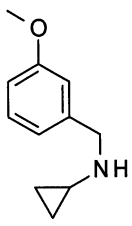
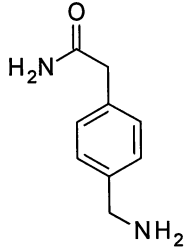
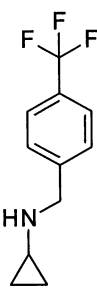
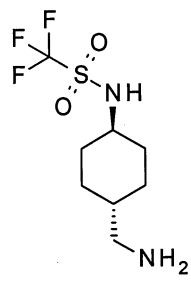
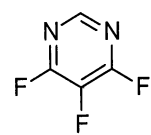
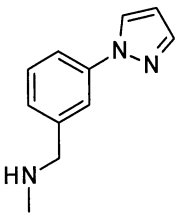
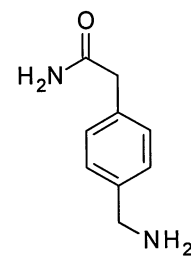
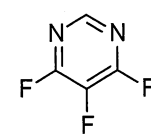
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A36	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]xyclopropanamin	 2-[4-(aminomethyl)cyclohexyl]axetic axit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A37	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]xyclopropanamin	 [4-(methylsulfonylmethyl)phenyl]metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A38	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]xyclopropanamin	 (2-metoxi-4-pyridyl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin

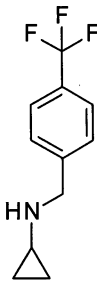
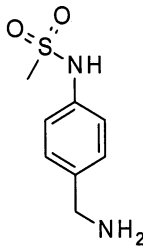
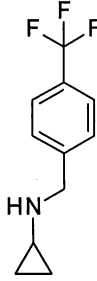
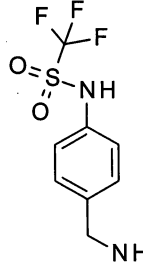
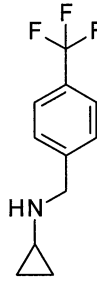
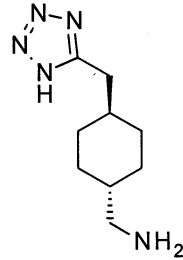
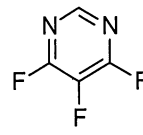
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A39	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 4-(aminometyl)benzo nitril	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A40	 N-[[4-(trifluorometyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 phenylmetanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A41	 N-[[4-(trifluorometyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 4-pyridylmetanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin

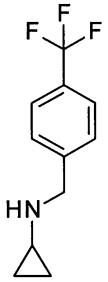
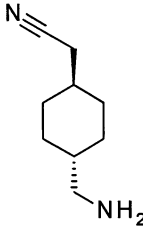
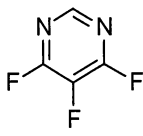
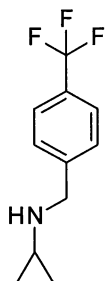
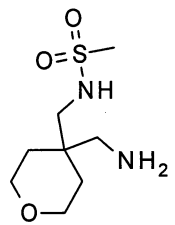
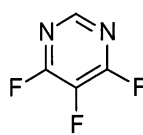
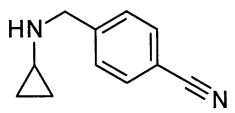
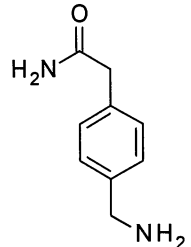
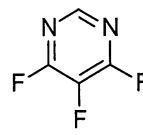
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A42	 N-benzylcyclopropanamin	 2-[4-(aminomethyl)phenyl]axetamid	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A43	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 (2-metoxycyclohexyl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A44	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 1-(aminomethyl)-4,4-difluorocyclohexanol	 4,5,6-trifluoropyrimidin

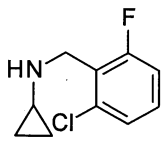
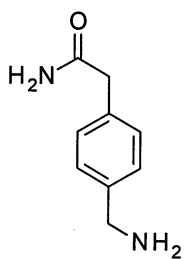
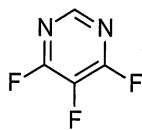
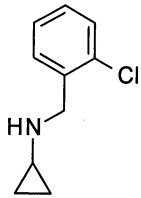
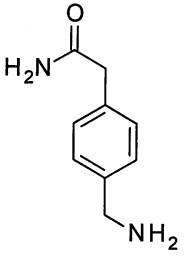
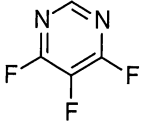
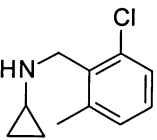
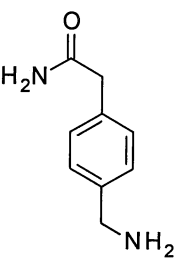
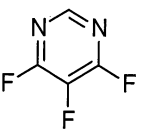
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A45	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]oxetan-3-amin	 [4-(methylsulfonylmethyl)tetrahydropyran-4-yl]metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A47	 tert-butyl N-[2-(cyclopropylamino)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]carbamate	 2-[4-(aminomethyl)phenyl]axetamid	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A49	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]xyclopropanamin	 [4-(methylsulfonylmethyl)tetrahydropyran-4-yl]metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin

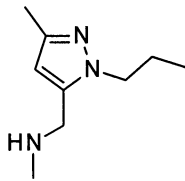
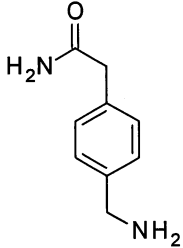
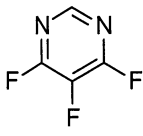
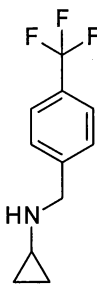
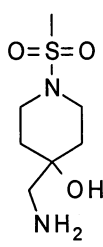
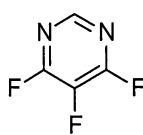
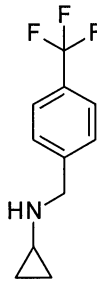
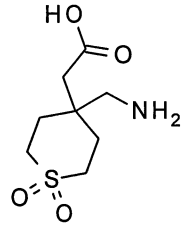
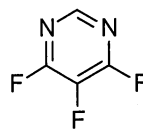
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A52	 N-metyl-1-(4-pyrazol-1-ylphenyl)metanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A53	 N-[(4-isopropylphenyl)metyl]xy clopropanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A54	 N-[(4-etoxyphenyl)metyl]xyclopropanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin

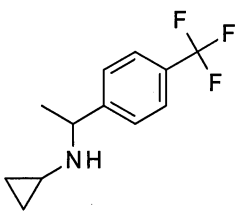
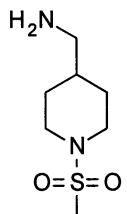
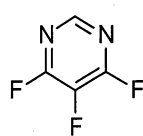
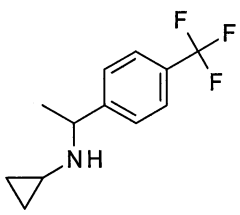
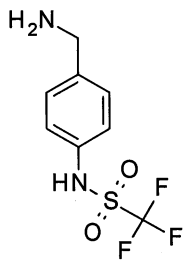
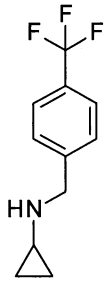
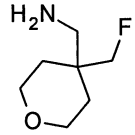
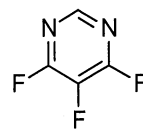
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A55	 N-[(3-metoxyphe-nyl)metyl]xyclopropanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A57	 N-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]xyclopropanamin	 N-[4-(aminometyl)xyclohexyl]-1,1,1-trifluorometansulfonamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A58	 N-metyl-1-(3-pyrazol-1-ylphenyl)metanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin

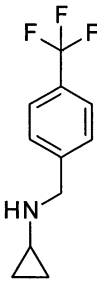
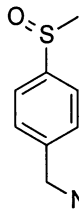
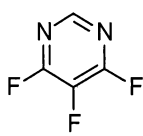
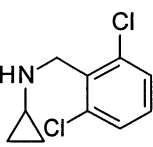
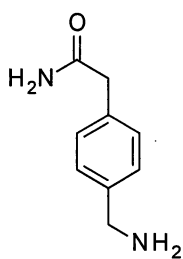
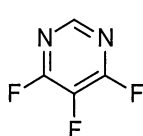
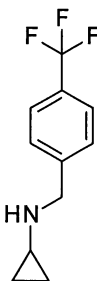
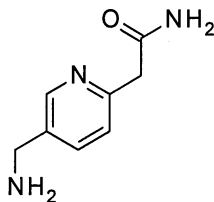
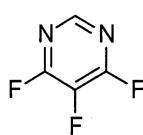
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A59	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]xyclopropanamin	 N-[4-(aminometyl)phenyl]metansulfonamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A60	 N-[[4-(trifluorometyl)phenyl]met yl]xyclopropanamin	 N-[4-(aminometyl)phenyl]-1,1,1-trifluoro-metansulfonamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A61	 N-[[4-(trifluorometyl)phenyl]met yl]xyclopropanamin	 [4-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)xyclohexyl]metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin

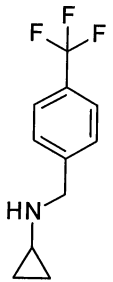
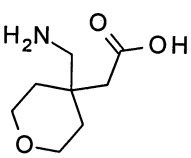
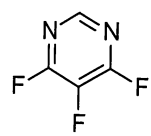
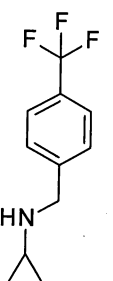
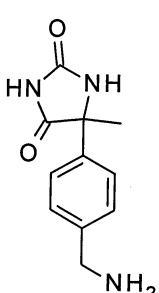
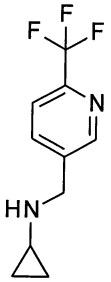
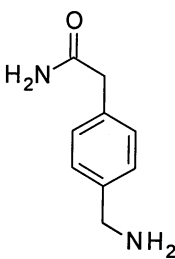
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A62	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]xyclopropanamin	 2-[4-(aminomethyl)xyclohexyl]axetonitril	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A63	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]xyclopropanamin	 N-[[4-(aminomethyl)tetrahydropyran-4-yl]methyl]metansulfonamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A64	 4-[(xyclopropylamino)metyl]benzonitril	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin

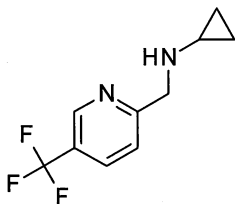
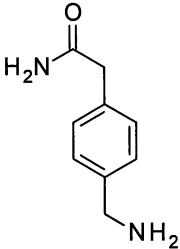
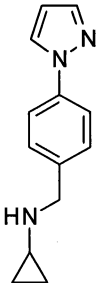
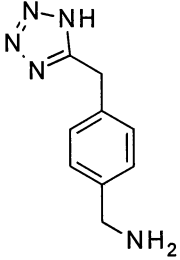
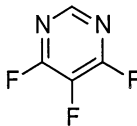
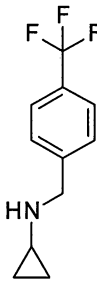
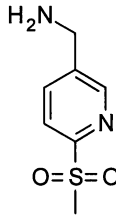
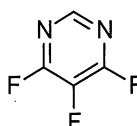
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A65	 N-[(2-chloro-6-fluorophenyl)methyl]cyclopropanamin	 2-[4-(aminomethyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A66	 N-[(2-chlorophenyl)methyl]cyclopropanamin	 2-[4-(aminomethyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A67	 N-[(2-chloro-6-methylphenyl)methyl]cyclopropanamin	 2-[4-(aminomethyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin

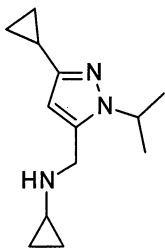
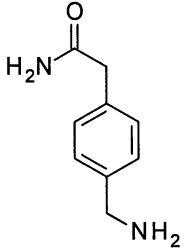
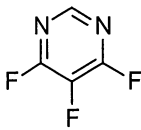
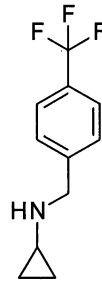
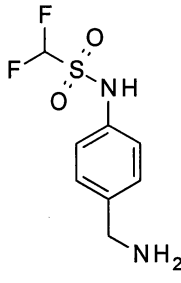
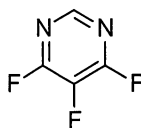
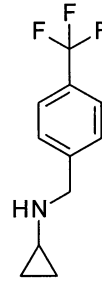
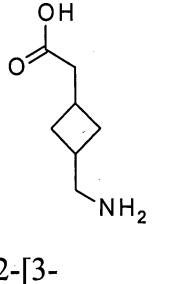
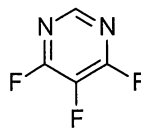
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A68	 N-metyl-1-(5-metyl-2-propyl-pyrazol-3-yl)metanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A69	 N-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]xyclopropanamin	 4-(aminometyl)-1-metylsulfonyl-piperidin-4-ol	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A72	 N-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]xyclopropanamin	 2-[4-(aminometyl)-1,1-dioxo-thian-4-yl]axetic axit	 4,5,6-trifluoropyrimidin

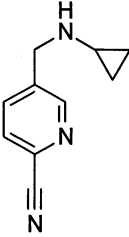
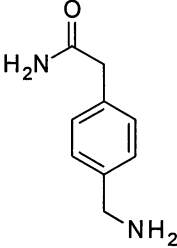
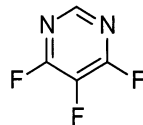
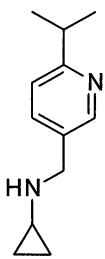
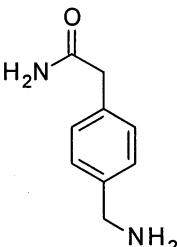
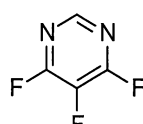
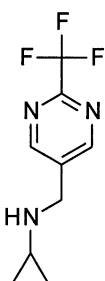
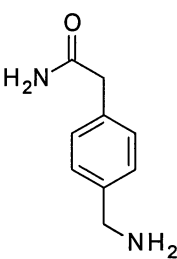
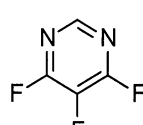
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A73	 N-[1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]cyclopropanamin	 (1-methylsulfonyl-4-piperidyl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A74	 N-[1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]cyclopropanamin	 N-[4-(aminomethyl)phenyl]-1,1,1-trifluorometansulfonamid	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A75	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 [4-(fluoromethyl)tetrahydropyran-4-yl]metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin

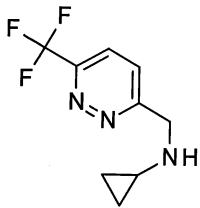
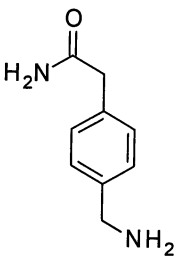
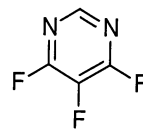
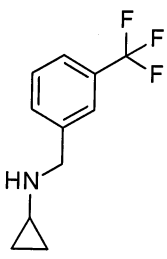
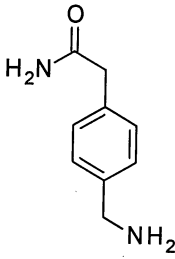
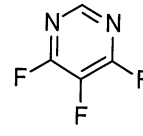
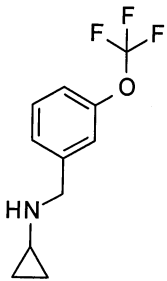
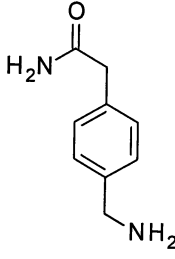
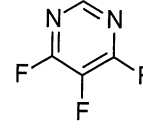
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A76	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 (4-methylsulfinylphenyl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A77	 N-[(2,6-dichlorophenyl)methyl]cyclopropanamin	 2-[4-(aminomethyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A78	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 2-[5-(aminomethyl)-2-pyridyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin

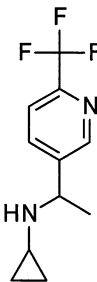
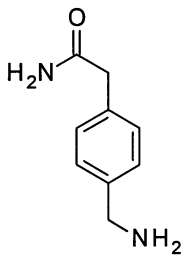
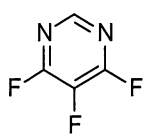
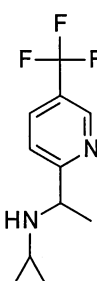
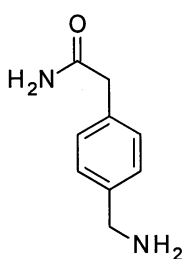
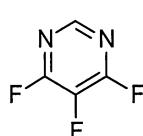
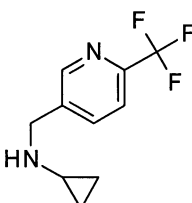
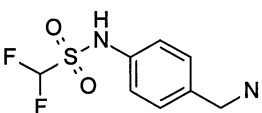
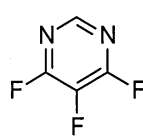
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A79	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 2-[4-(aminomethyl)tetrahydropyran-4-yl]axetic axit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A82	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 5-[4-(aminomethyl)phenyl]-5-methylimidazolidin-2,4-dion	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A83	 N-[[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]methyl]cyclopropanamin	 2-[4-(aminomethyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin

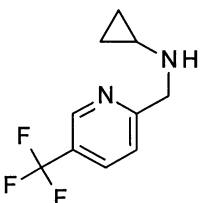
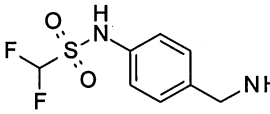
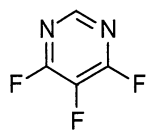
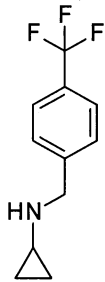
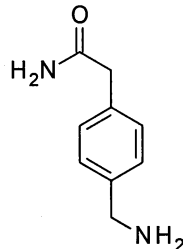
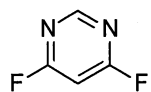
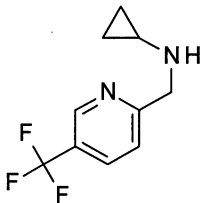
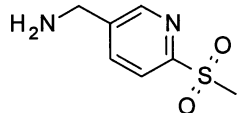
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A85	 N-[[5-(trifluorometyl)-2-pyridyl]metyl]xyclopropan amin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A88	 N-[(4-pyrazol-1-ylphenyl)metyl]xycloprop anamin	 [4-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)phenyl]met anamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A89	 N-[[4-(trifluorometyl)phenyl]met yl]xyclopropanamin	 (6-metylsulfonyl-3-pyridyl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin

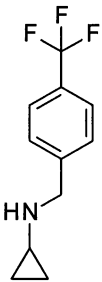
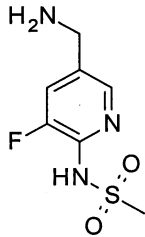
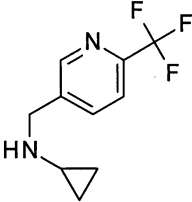
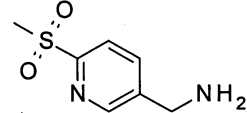
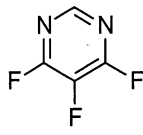
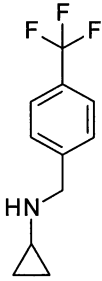
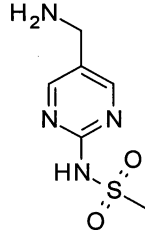
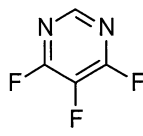
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A90	 N-[(5-cyclopropyl-2-isopropyl-pyrazol-3-yl)methyl]cyclopropanamin	 2-[4-(aminomethyl)phenyl]acetamid	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A91	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 N-[4-(aminomethyl)phenyl]-1,1-difluorometansulfonamid	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A92	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 2-[3-(aminomethyl)cyclobutyl]acetic acid	 4,5,6-trifluoropyrimidin

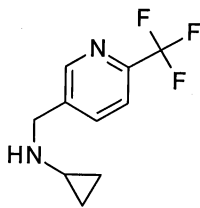
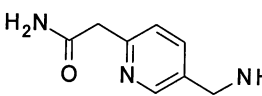
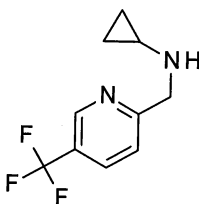
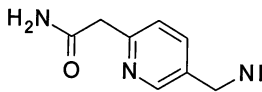
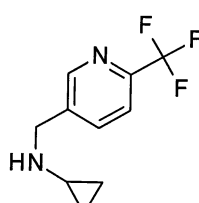
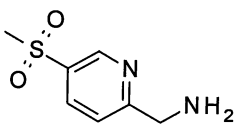
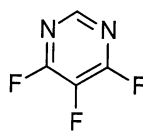
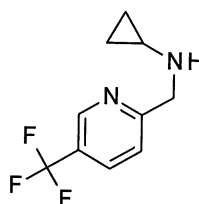
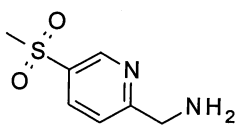
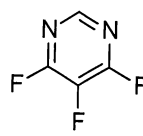
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A93	 5- [(xyclopropylamino)metyl] pyridin-2-cacbonitril	 2-[4- (aminometyl)phenyl] axetamit	 4,5,6- trifluoropyrimidin
A97	 N-[(6-isopropyl-3- pyridyl)metyl]xyclopropan amin	 2-[4- (aminometyl)phenyl] axetamit	 4,5,6- trifluoropyrimidin
A98	 N-[[2- (trifluorometyl)pyrimidin- 5- yl]metyl]xyclopropanamin	 2-[4- (aminometyl)phenyl] axetamit	 4,5,6- trifluoropyrimidin

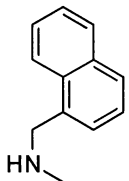
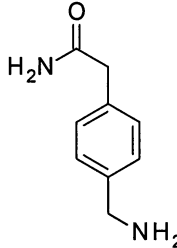
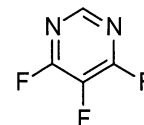
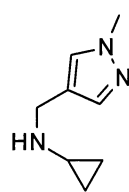
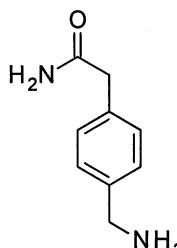
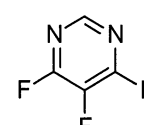
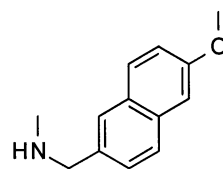
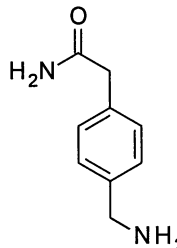
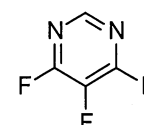
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A99	 N-[[6-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl]methyl]cyclopropanamin	 2-[4-(aminomethyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A101	 N-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 2-[4-(aminomethyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A102	 N-[[3-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 2-[4-(aminomethyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin

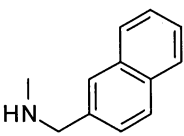
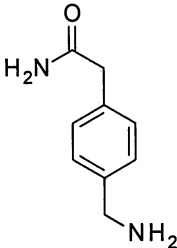
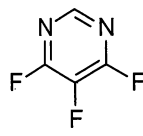
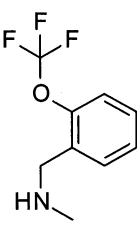
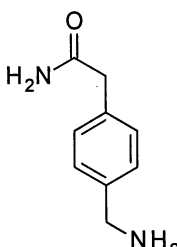
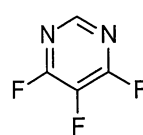
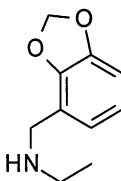
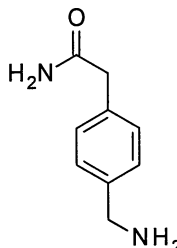
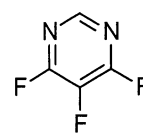
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A103	 N-[1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]ethyl]cyclopropanamin	 2-[4-(aminomethyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A104	 N-[1-[5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]ethyl]cyclopropanamin	 2-[4-(aminomethyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A105	 N-[[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]methyl]cyclopropanamin	 N-[4-(aminomethyl)phenyl]-1,1-difluorometansulfonamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin

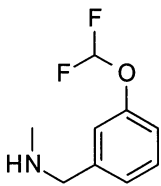
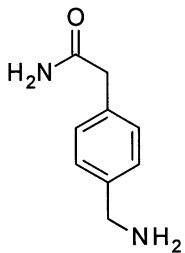
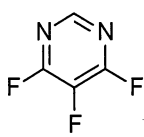
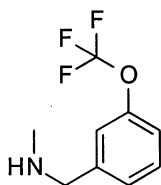
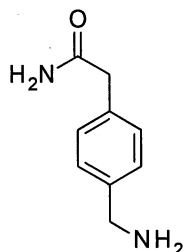
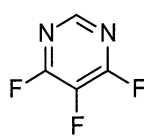
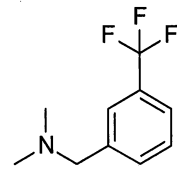
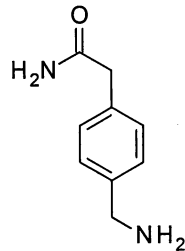
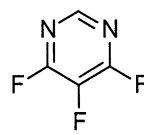
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A106	 N-[[5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]methyl]cyclopropanamin	 N-[4-(aminomethyl)phenyl]-1,1-difluoromethansulfonamid	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A107	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 2-[4-(aminomethyl)phenyl]axetamid	 4,6-difluoropyrimidin
A108	 N-[[5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]methyl]cyclopropanamin	 (6-metylsulfonyl-3-pyridyl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin

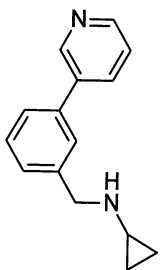
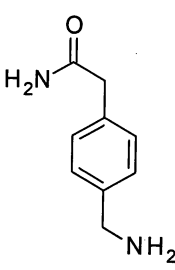
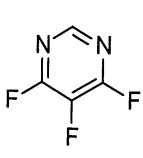
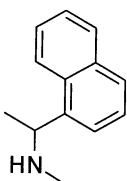
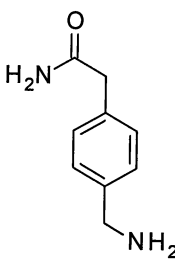
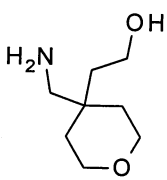
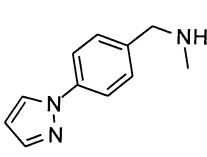
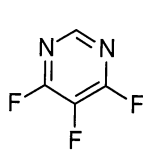
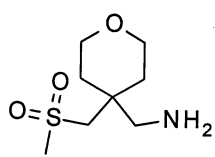
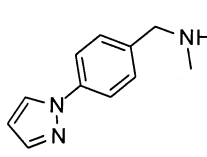
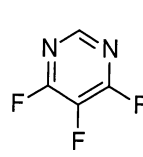
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A109	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 N-[5-(aminomethyl)-3-fluoro-2-pyridyl]metansulfonamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A110	 N-[[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]methyl]cyclopropanamin	 (6-methylsulfonyl-3-pyridyl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A111	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 N-[5-(aminomethyl)pyrimidin-2-yl]metansulfonamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin

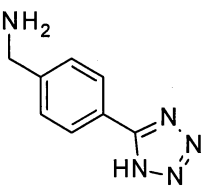
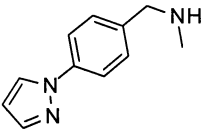
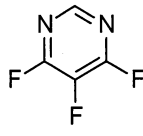
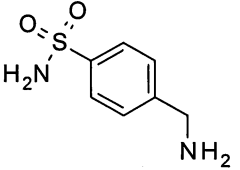
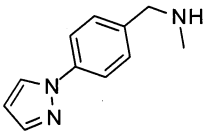
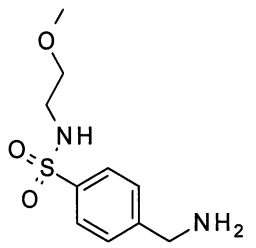
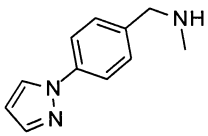
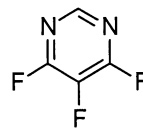
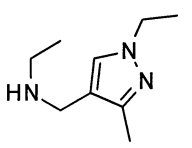
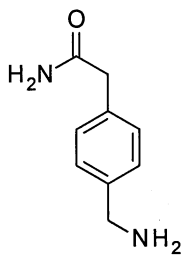
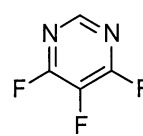
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A112	 N-[[6-(trifluorometyl)-3-pyridyl]metyl]xyclopropan amin	 2-[5-(aminometyl)-2-pyridyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A113	 N-[[5-(trifluorometyl)-2-pyridyl]metyl]xyclopropan amin	 2-[5-(aminometyl)-2-pyridyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A114	 N-[[6-(trifluorometyl)-3-pyridyl]metyl]xyclopropan amin	 (5-metylsulfonyl-2-pyridyl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A115	 N-[[5-(trifluorometyl)-2-pyridyl]metyl]xyclopropan amin	 (5-metylsulfonyl-2-pyridyl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin

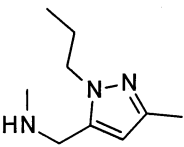
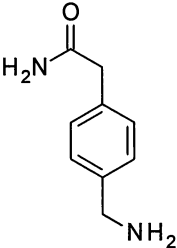
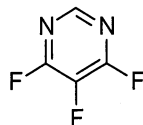
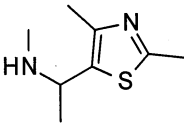
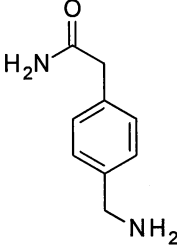
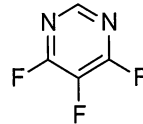
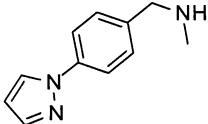
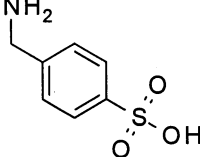
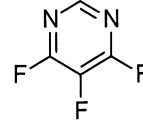
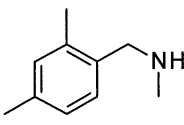
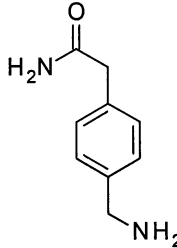
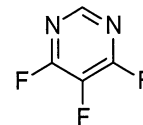
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A118	 N-metyl-1-(1-naphthyl)metanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A119	 N-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]xyclopropanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A120	 1-(6-metoxy-2-naphthyl)-N-metyl-metanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin

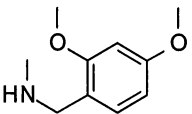
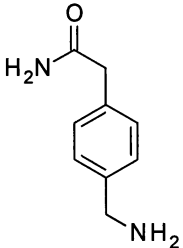
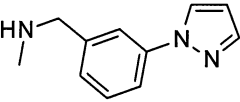
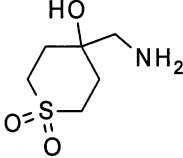
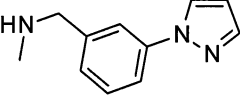
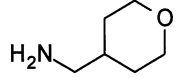
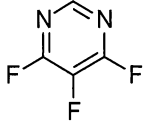
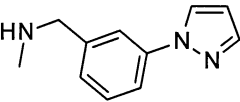
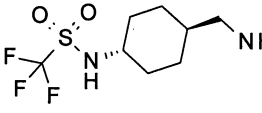
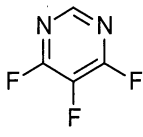
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A121	 N-metyl-1-(2-naphthyl)metanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A122	 N-metyl-1-[2-(trifluorometoxy)phenyl]metanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A123	 N-(1,3-benzodioxol-4-ylmetyl)etanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin

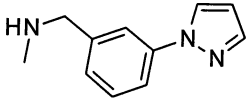
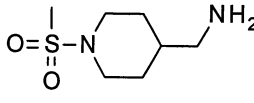
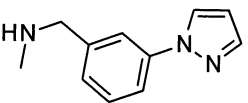
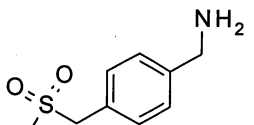
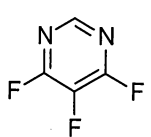
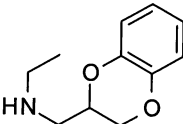
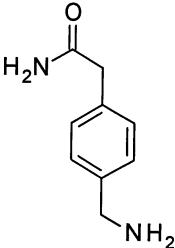
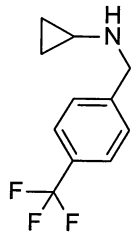
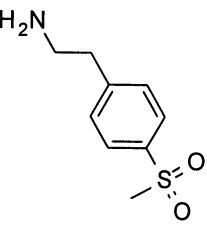
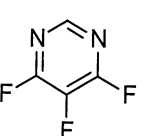
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A124	 1-[3-(difluoromethoxy)phenyl]-N-metyl-metanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A125	 N-metyl-1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]metanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A126	 N,N-dimetyl-1-[3-(trifluorometyl)phenyl]metanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin

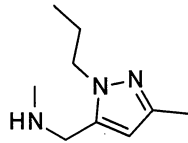
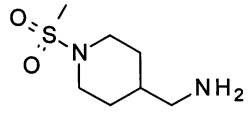
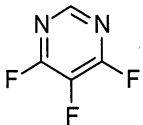
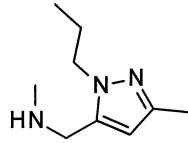
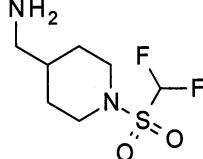
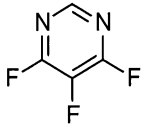
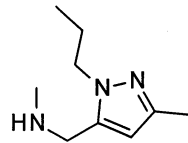
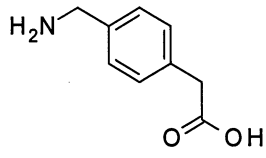
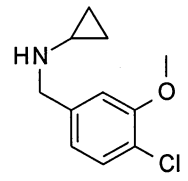
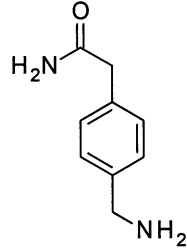
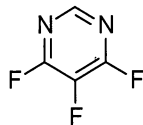
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A127	 N-[[3-(3-pyridyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 2-[4-(aminomethyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A128	 N-metyl-1-(1-naphthyl)etanamin	 2-[4-(aminomethyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A129	 2-[4-(aminomethyl)tetrahydropyran-4-yl]etanol	 N-metyl-1-(4-pyrazol-1-ylphenyl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A130	 [4-(methylsulfonylmethyl)tetrahydropyran-4-yl]metanamin	 N-metyl-1-(4-pyrazol-1-ylphenyl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin

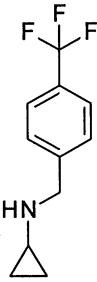
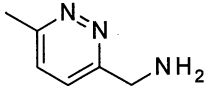
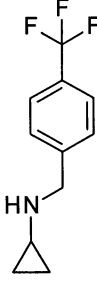
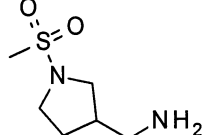
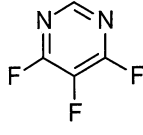
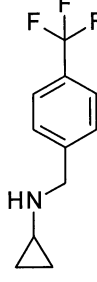
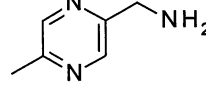
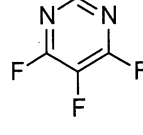
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A131	 [4-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]metanamin	 N-metyl-1-(4-pyrazol-1-ylphenyl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A132	 4-(aminometyl)benzensulfonamit	 N-metyl-1-(4-pyrazol-1-ylphenyl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A133	 4-(aminometyl)-N-(2-metoxyetyl)benzensulfonamit	 N-metyl-1-(4-pyrazol-1-ylphenyl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A134	 N-[(1-etyl-3-metyl-pyrazol-4-yl)metyl]etanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin

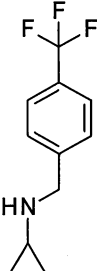
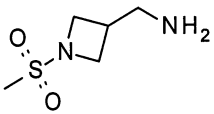
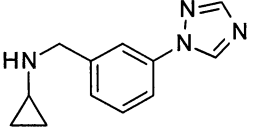
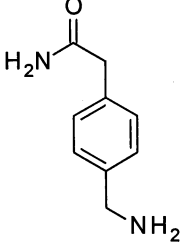
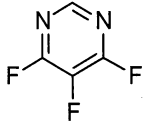
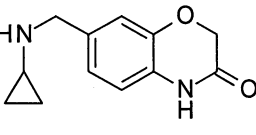
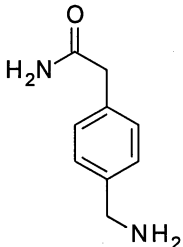
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A135	 N-metyl-1-(5-metyl-2-propyl-pyrazol-3-yl)metanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A136	 1-(2,4-dimetylthiazol-5-yl)-N-metyl-etanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A137	 N-metyl-1-(4-pyrazol-1-ylphenyl)metanamin	 4-(aminometyl)benzenesulfonic axit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A138	 1-(2,4-dimetylphenyl)-N-metyl-metanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin

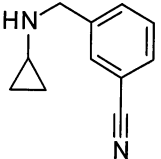
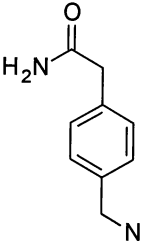
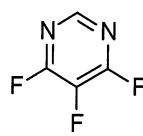
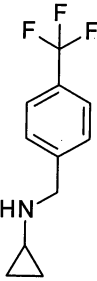
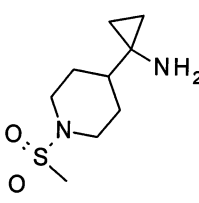
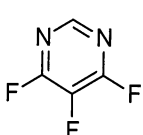
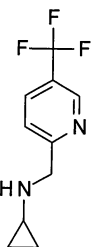
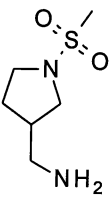
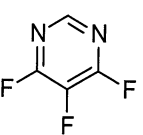
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A139	 1-(2,4-dimethoxyphenyl)-N-metyl-metanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A140	 N-metyl-1-(3-pyrazol-1-ylphenyl)metanamin	 4-(aminometyl)-1,1-dioxo-thian-4-ol	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A141	 N-metyl-1-(3-pyrazol-1-ylphenyl)metanamin	 tetrahydropyran-4-ylmetanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A142	 N-metyl-1-(3-pyrazol-1-ylphenyl)metanamin	 N-[4-(aminometyl)xycloh exyl]-1,1,1-trifluoro-metansulfonamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin

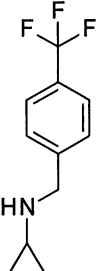
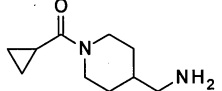
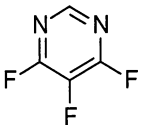
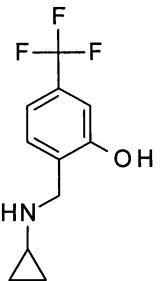
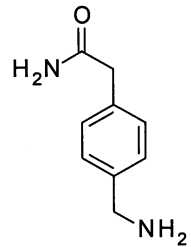
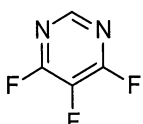
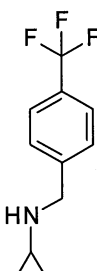
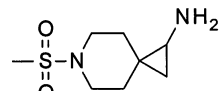
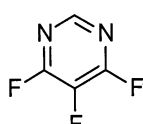
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A143	 N-metyl-1-(3-pyrazol-1-ylphenyl)metanamin	 (1-metylsulfonyl-4-piperidyl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A144	 N-metyl-1-(3-pyrazol-1-ylphenyl)metanamin	 [4-(metylsulfonylmetyl)phenyl]metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A145	 N-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-3-ylmetyl)etanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A147	 N-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]xyclopropanamin	 2-(4-metylsulfonylphenyl)etanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin

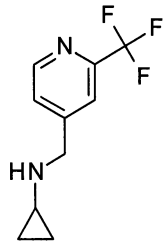
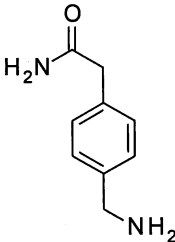
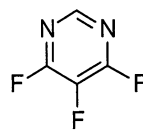
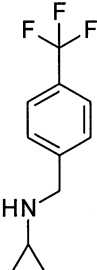
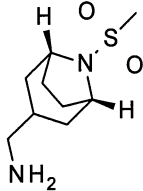
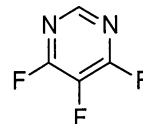
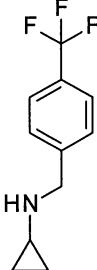
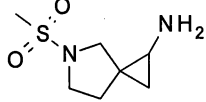
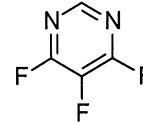
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A148	 N-metyl-1-(5-metyl-2-propyl-pyrazol-3-yl)metanamin	 (1-metylsulfonyl-4-piperidyl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A149	 N-metyl-1-(5-metyl-2-propyl-pyrazol-3-yl)metanamin	 [1-(difluorometylsulfonyl)-4-piperidyl]metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A150	 N-metyl-1-(5-metyl-2-propyl-pyrazol-3-yl)metanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetic axit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A156	 N-[(4-chloro-3-metoxi-phenyl)metyl]xyclopropanamin	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin

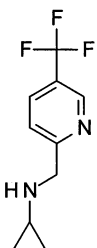
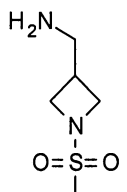
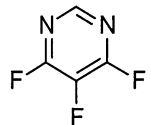
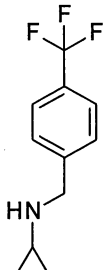
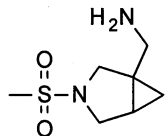
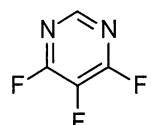
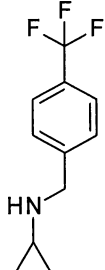
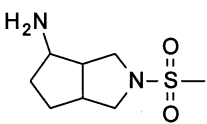
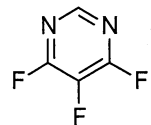
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A157	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 (6-methylpyridazin-3-yl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A158	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 (1-methylsulfonylpyrrolidin-3-yl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A159	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 (5-methylpyrazin-2-yl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin

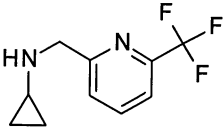
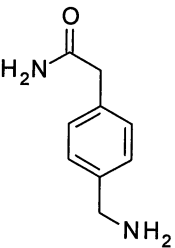
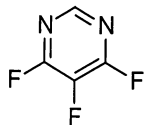
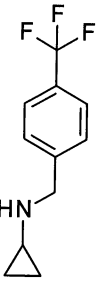
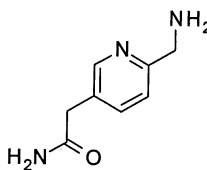
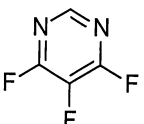
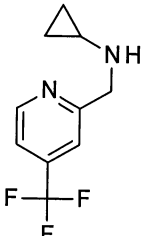
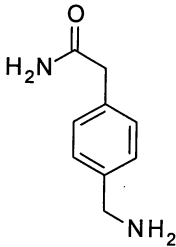
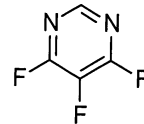
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A160	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 (1-methylsulfonylazetidin-3-yl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A161	 N-[[3-(1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]methyl]cyclopropanamin	 2-[4-(aminomethyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A162	 7-[(cyclopropylamino)methyl]-4H-1,4-benzoxazin-3-on	 2-[4-(aminomethyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin

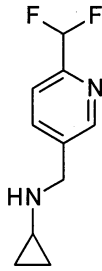
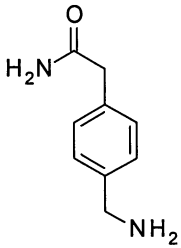
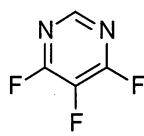
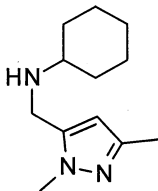
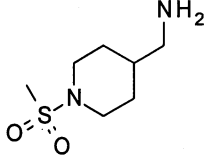
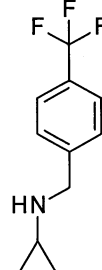
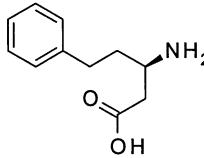
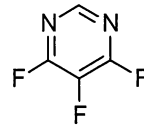
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A163	 3-[(cyclopropylamino)methyl]benzonitril	 2-[4-(aminomethyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A165	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]xyclopropanamin	 1-(1-metylsulfonyl-4-piperidyl)xyclopropanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A166	 N-[[5-(trifluorometyl)-2-pyridyl]methyl]xyclopropanamin	 (1-metylsulfonylpyrolidin-3-yl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin

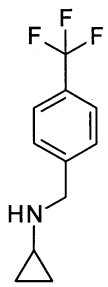
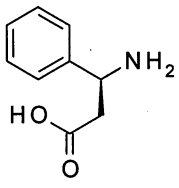
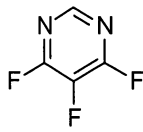
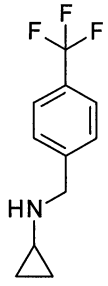
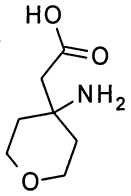
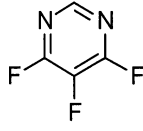
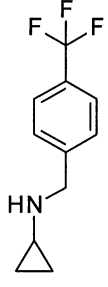
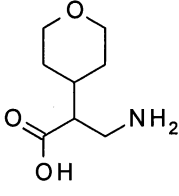
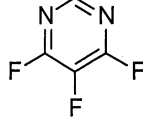
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A167	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]xyclopropanamin	 [4-(aminometyl)-1-piperidyl]-xycyclopropyl-metanon	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A168	 2-[(xyclopropylamino)metyl]-5-(trifluorometyl)phenol	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A169	 N-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]xyclopropanamin	 6-metylsulfonyl-6-azaspiro[2.5]octan-2-amin	 4,5,6-trifluoropyrimidin

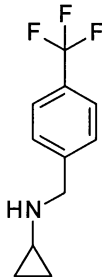
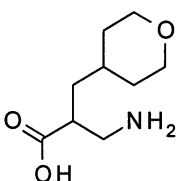
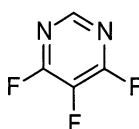
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A170	 v	 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A171	 N-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]xyclopropanamin	 [(1S,5R)-8-metylsulfonyl-8-azabixclo[3.2.1]octan-3-yl]metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A172	 N-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]xyclopropanamin	 6-metylsulfonyl-6-azaspiro[2.4]heptan-2-amin	 4,5,6-trifluoropyrimidin

Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A173	 N-[[5-(trifluorometyl)-2-pyridyl]metyl]xycloprop anamin	 (1-metylsulfonylazeti din-3-yl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A174	 N-[[4-(trifluorometyl)phenyl]met yl]xyclopropanamin	 (3-metylsulfonyl-3-azabixclo[3.1.0]h exan-5-yl)metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A175	 N-[[4-(trifluorometyl)phenyl]met yl]xyclopropanamin	 2-metylsulfonyl-3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-1H-xyclopenta[c]pyrol -4-amin	 4,5,6-trifluoropyrimidin

Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A176	 N-[[6-(trifluorometyl)-2-pyridyl]metyl]xycloprop anamin	 2-[4-(aminometyl)phen yl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A177	 N-[[4-(trifluorometyl)phenyl]met yl]xyclopropanamin	 2-[6-(aminometyl)-3-pyridyl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A178	 N-[[4-(trifluorometyl)-2-pyridyl]metyl]xycloprop anamin	 2-[4-(aminometyl)phen yl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin

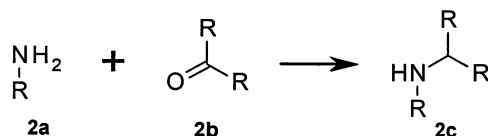
Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A179	 N-[[6-(difluoromethyl)-3-pyridyl]methyl]cycloprop anamin	 2-[4-(aminomethyl)phen yl]axetamit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A180	 N-[(2,5-dimethylpyrazol-3-yl)methyl]xyclohexanami n	 (1-metylsulfonyl-4-piperidyl)metana min	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A181	 N-[[4-(trifluorometyl)phenyl]met yl]xyclopropanamin	 (3R)-3-amino-5-phenyl-pentanoic axit	 4,5,6-trifluoropyrimidin

Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A182	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]xyclopropanamin	 (3S)-3-amino-3-phenyl-propanoic axit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A183	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]xyclopropanamin	 2-(4-aminotetrahydropyran-4-yl)axetic axit	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A184	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]xyclopropanamin	 3-amino-2-tetrahydropyran-4-yl-propanoic axit	 4,5,6-trifluoropyrimidin

Ví dụ số	Amin tự do (1)	Amin tự do (2)	Hợp chất thơm được flo hóa
A185	 N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]xyclopropanamin	 2-(aminometyl)-3-tetrahydropyran-4-yl-propanoic axit	 4,5,6-trifluoropyrimidin

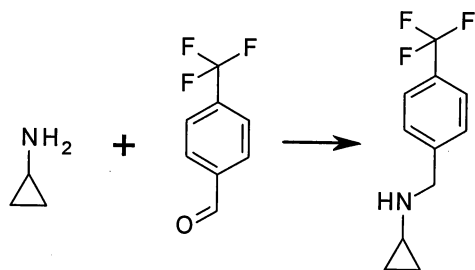
Tổng hợp amin tự do được chọn:

Dialkyl amin được tổng hợp sử dụng phương pháp chung 2 sau đây:



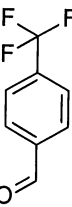
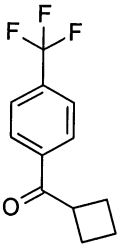
Amin ban đầu **2a**, ví dụ xyclopropanamin, được ghép đôi với hợp chất cacbonyl **2b**, ví dụ 4-(trifluorometyl)benzaldehyt, bằng cách xử lý với chất khử thích hợp, ví dụ NaBH_3CN hoặc $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, trong dung môi thích hợp, ví dụ DCM hoặc tetrahydrofuran (THF), thêm axit thích hợp, ví dụ AcOH. Sự chuyển đổi thành **2c** thường thu được sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng có thể ví dụ được theo dõi bởi sắc ký lớp mỏng. Phản ứng có thể ví dụ được theo dõi bởi sắc ký lớp mỏng. Sản phẩm mong muốn thu được bằng cách phân tích, ví dụ bằng cách chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước ở độ pH thích hợp và nước muối, làm khô qua chất làm khô thích hợp, ví dụ Na_2SO_4 , và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (CC) sử dụng kết hợp dung môi rửa giải thích hợp trên vật liệu cột thích hợp, ví dụ heptan/EtOAc hoặc DCM/MeOH trên silica gel, hoặc kết tinh lại từ dung môi hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp, ví dụ toluen/heptan.

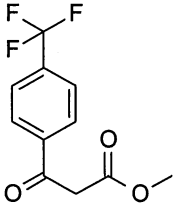
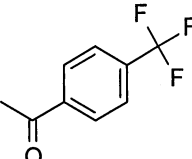
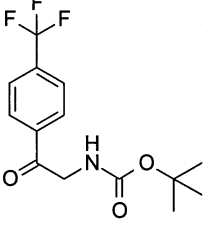
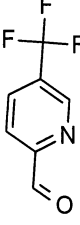
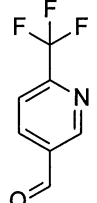
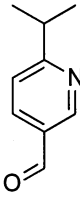
Ví dụ của việc dùng phương pháp 2 để điều chế N-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]xyclopropanamin

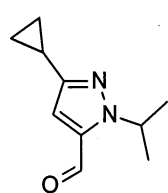
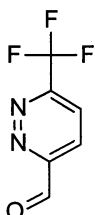
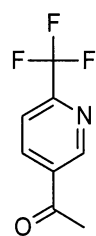
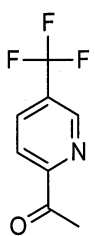
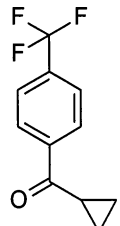
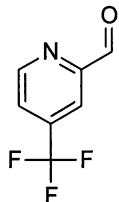


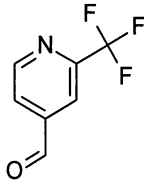
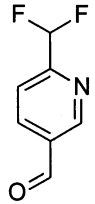
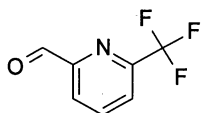
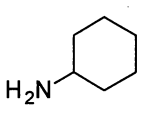
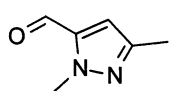
Xyclopropanamin (202 mg, 2,0 mmol) và 4-(trifluorometyl)benzaldehyt (348 mg, 2,0 mmol) được hòa tan trong 5 mL DCM và 2 giọt AcOH được thêm. Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ phòng, và natri triaxetoxymorohydrua (424 mg, 4,0 mmol) được thêm. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp được rót vào 1M HCl, được rửa bằng EtOAc, được bazơ hóa bằng 4M NaOH, được chiết bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng Sắc ký cột nhanh (chất rửa giải: Heptan/EtOAc, trên silica gel), thu được N-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]xyclopropanamin (316 mg, 73%).

Phương pháp chung 2 được dùng để điều chế các dialkyl amin sau đây sử dụng các vật liệu khởi đầu được thể hiện:

Amin ban đầu	Cacbonyl	Amin ban đầu	Cacbonyl
 xyclopropanamin	 4-(trifluorometyl)benzaldehyt	 Xyclopropanamin	 xyclobutyl-[4-(trifluorometyl)phenyl]metanon

Amin ban đầu	Cacbonyl	Amin ban đầu	Cacbonyl
 Xyclopropanamin	 metyl 3-oxo-3-[4-(trifluorometyl)phe nyl]propanoat	 Xyclopropanamin	 1- [4-(trifluorometyl)phe nyl]etanon
 Xyclopropanamin	 tert-butyl N-[2-oxo-2-[4-(trifluorometyl)phe nyl]etyl]carbamat	 Xyclopropanamin	 5-(trifluorometyl)pyri din-2-carbaldehyt
 Xyclopropanamin	 6-(trifluorometyl)pyri din-3-carbaldehyt	 Xyclopropanamin	 6-isopropylpyridin- 3-carbaldehyt

Amin ban đầu	Cacbonyl	Amin ban đầu	Cacbonyl
 Xyclopropanamin	 5-xyclopropyl-2-isopropyl-pyrazol-3-carbaldehyt	 Xyclopropanamin	 6-(trifluorometyl)pyridazin-3-carbaldehyt
 Xyclopropanamin	 1-[6-(trifluorometyl)-3-pyridyl]etanon	 Xyclopropanamin	 1-[5-(trifluorometyl)-2-pyridyl]etanon
 xyclopropanamin	 xyclopropyl-[4-(trifluorometyl)phenyl]metanon	 xyclopropanamin	 4-(trifluorometyl)pyridin-2-carbaldehyt

Amin ban đầu	Cacbonyl	Amin ban đầu	Cacbonyl
 xyclopropanamin	 2- (trifluorometyl)py ridin-4- carbaldehyt	 xyclopropanamin	 6- (difluorometyl)py ridin-3- carbaldehyt
 xyclopropanamin	 6- (trifluorometyl)py ridin-2- carbaldehyt	 xyclohexanamin	 2,5- dimetylpyrazol-3- carbaldehyt

N-((2-(trifluorometyl) pyrimidin-5-yl) metyl) xyclopropanamin

Dung dịch 2-(trifluorometyl) pyrimidin-5-carboxylic axit (700 mg, 3,64 mmol, 1 đương lượng) trong THF khô (10 mL) ở 0°C được thêm boran dimetyl sulfua trong THF (828 mg, 10,92 mmol, 3 đương lượng), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng MeOH và được khuấy trong 3 giờ nữa ở nhiệt độ phòng. Dung môi được làm bay hơi và cặn được rót vào nước đá và được chiết bằng EtOAc (3 x 75 mL). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2 x 40 mL), nước muối (40 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng CC nhanh (dung môi rửa giải: EtOAc/Pet ete, trên silica gel) để tạo ra (2-(trifluorometyl) pyrimidin-5-yl) metanol (Hợp chất-2) (260 mg, 40 %) là chất lỏng màu vàng.

Dung dịch (2-(trifluorometyl) pyrimidin-5-yl) metanol (0,26 g, 1,46 mmol, 1 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (10 mL) ở 0°C được thêm pyridinium chlorochromat (PCC, 0,53 g, 2,48 mmol, 1,0 đương lượng), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với CH_2Cl_2 (30 mL) và được lọc qua đệm xêlit sử dụng CH_2Cl_2 (50 mL). Phần lọc được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được làm bay hơi để tạo ra 2-(trifluorometyl) pyrimidin-5-carbaldehyt (100 mg, 39 %) là chất lỏng màu vàng. Sản phẩm thô được dùng như vậy mà không cần tinh chế thêm.

Dung dịch 2-(trifluorometyl)pyrimidin-5-carbaldehyt (100 mg, 0,568 mmol, 1 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (2 ml) được thêm xyclopropanamin (38 mg, 0,68 mmol, 1,2 đương lượng), AcOH (0,5 ml), bột sàng phân tử 4 Å (50 mg), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (240 mg, 1,36 mmol, 2 đương lượng) được thêm và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với CH_2Cl_2 (50 mL) và được lọc qua đệm xêlit. Phần lọc được rửa bằng NaHCO_3 nước bão hòa (25 mL), nước (25 mL), nước muối (20 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng CC nhanh (dung môi rửa giải: EtOAc/Pet ete, trên silica gel) để tạo ra N-((2-(trifluorometyl) pyrimidin-5-yl) metyl) xyclopropanamin (100 mg, 81 %) là chất lỏng màu vàng nhạt.

[4-(1H-Tetrazol-5-ylmetyl)xyclohexyl]metanamin

4-[(tert-butoxycarbonylamino)metyl]xyclohexanecarboxylic axit (0,84 g, 3,2 mmol) được thêm từ từ dung dịch $\text{BH}_3\text{-THF}$ trong THF (16 mL, 1M). Phản ứng được để khuấy trong 2,5 giờ, được cô đặc trong chân không và cặn được khuấy với dung dịch natri hydroxit nước (1M, 30 mL) trong 20 phút. Etyl axetat được thêm và hỗn hợp được để khuấy thêm 10 phút. Các pha được tách, pha EtOAc được cô đặc trong chân không và sản phẩm thô của chúng được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (chất rửa giải: EtOAc/heptan, trên silica gel) thu được tert-butyl N-[[4 (hydroxymetyl)xyclohexyl]metyl]carbammat (0,76 g, sản lượng phân tích).

Tert-butyl N-[[4-(hydroxymetyl)xyclohexyl]metyl]carbammat (0,60 g, 2,5 mmol) được pha loãng trong DCM (20 mL), Et_3N (1mL) và metansulfonyl clorua được thêm vào dung dịch, và phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Cô đặc dưới áp suất giảm

thu được chất rắn mà được trộn với nước và EtOAc. Pha EtOAc được tách và được rửa bằng nước muối và được làm khô qua natri sulfat. Lọc và cô đặc trong chân không pha EtOAc tạo ra chất rắn mà hòa tan DMSO khô (10 mL). Kali xyanua (0,36 g, 5,5 mmol) được thêm và phản ứng được gia nhiệt đến 90 °C trong 4 giờ. Phản ứng thô được rót lên nước và hỗn hợp tạo thành được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô qua natri sulfat, được lọc và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng CC nhanh (dung môi rửa giải: EtOAc/heptan, trên silica gel) thu được tert-butyl N-[[4-(xyanometyl)xyclohexyl]metyl]carbammat (0,57 g, 88% sản lượng).

Dung dịch tert-butyl N-[[4-(xyanometyl)xyclohexyl]metyl]carbammat (160 mg, 0,60 mmol) trong nitrobenzen được thêm trietylAmoni clorua (160 mg, 1,2 mmol) và natri azit (91 mg, 1,4 mmol). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 105 °C trong 11 giờ sử dụng bức xạ vi sóng. Một số natri azit khác (40 mg, 0,7 mmol) được thêm và phản ứng được gia nhiệt thêm 45 phút ở 105 °C với bức xạ vi sóng. Phản ứng được chiết bằng nước và pha nước được rửa bằng ete, được làm axit hóa bằng 1M HCl và được chiết bằng EtOAc. Pha EtOAc được làm khô sử dụng natri sulfat, được lọc và được cô đặc trong chân không và cuối cùng được tinh chế bằng CC nhanh (dung môi rửa giải: EtOAc/heptan, trên silica gel) thu được tert-butyl N-[[4-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)xyclohexyl]metyl]carbammat (33 mg, 18% sản lượng).

Tert-butyl N-[[4-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)xyclohexyl]metyl]carbammat (33 mg, 0,11 mmol) được pha loãng trong DCM (2 mL) và trifluoroaxetic axit (TFA, 1 mL) được thêm, và phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng thu được [4-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)xyclohexyl]metylammonium 2,2,2-trifluoroaxetat mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. Sử dụng đương lượng thêm của bazơ trong Phương pháp chung 1 tạo ra [4-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)xyclohexyl]metanamin tại chỗ trong suốt phản ứng.

N-((4-xyanotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)metansulfonamit

Dung dịch 4-(aminometyl) tetrahydro-2H-pyran-4-cacbonitril (0,5 g, 3,57 mmol) trong pyridin (5 mL) được thêm metan sulfonyl clorua (0,4 g, 3,57 mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc (50 mL) và được rửa bằng citric axit nước bão hòa (30 mL), nước (30 mL), nước

muối (30 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng CC nhanh (Dung môi rửa giải: EtOAc/Pet ete, trên silica gel) để tạo ra N-((4-xyanotetrahydro-2H-pyran-4-yl) methyl) metansulfonamit (370 mg, 48 %) là chất lỏng màu vàng.

Huyền phù của N-((4-xyanotetrahydro-2H-pyran-4-yl) methyl) metansulfonamit (0,32 g, 1,46 mmol), Raney Ni (0,82 g, 9,54 mmol), NH_4OH (0,1 mL) trong MeOH (6,5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ dưới khí quyển hydro. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc (30 mL) và được lọc qua đệm xêlit. Phần lọc được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được làm bay hơi để tạo ra N-((4-(aminomethyl) tetrahydro-2H-pyran-4-yl) methyl) metansulfonamit (200 mg, 62 %). Sản phẩm thô được dùng như vậy mà không cần tinh chế thêm.

4-(aminomethyl)-1-(metylsulfonyl) piperidin-4-ol

Dung dịch 1-(metylsulfonyl) piperidin-4-on (1 g, 5,64 mmol) trong AcOH (10 mL) được thêm KCN (0,55 g, 8,57 mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc (75 mL) và được rửa bằng NaHCO_3 nước bão hòa (40 mL), nước (50 mL), nước muối (40 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng CC nhanh (Dung môi rửa giải: EtOAc/Pet ete, trên silica gel) để tạo ra 4-hydroxy-1-(metylsulfonyl) piperidin-4-cacbonitril (500 mg, 43 %) là chất lỏng màu vàng.

Huyền phù của 4-hydroxy-1-(metylsulfonyl) piperidin-4-cacbonitril (500 mg, 2,45 mmol), Raney Ni (1,35 g, 15,92 mmol), NH_4OH (0,12 mL) trong MeOH (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ dưới khí quyển hydro. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc (30 mL) và được lọc qua đệm xêlit. Phần lọc được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tán bột với diethyl ete để tạo ra 4-(aminomethyl)-1-(metylsulfonyl) piperidin-4-ol (200 mg, 39 %) là xi rô màu vàng nhạt.

2-(5-(aminomethyl)pyridin-2-yl)axetamit

Dung dịch 5-xyanopicolinic axit (1 g, 6,75 mmol) trong THF khô (10 mL) ở -15°C được thêm Et_3N (0,68 g, 6,75 mmol), ethyl chloro format (0,73 g, 6,75 mmol), và hỗn hợp

được khuấy trong 16 giờ ở -15°C , Ete (15 mL), TMSCHN_2 (1,54 g, 13,5 mmol) được thêm, và hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi quay lại nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc (75 mL), được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (40 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được làm bay hơi. Diazaketon được pha loãng trong dioxan: H_2O (1:1) (10 mL), được thêm AgCOOPh (cat), và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc (50 mL), được axit hóa sử dụng 1N HCl và được chiết sử dụng EtOAc (2 x 50 mL). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế tán bột với ete (10 mL) và pentan (50 mL) để tạo ra 2-(5-xyanopyridin-2-yl) axetic axit (350 mg, 32 %) là chất rắn màu vàng.

Dung dịch 2-(5-xyanopyridin-2-yl)axetic axit (0,35 g, 2,16 mmol) trong DMF (3 mL) được thêm 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDC, 0,82 g, 4,32 mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt, 0,58 g, 4,32 mmol), DIPEA (1,16 mL, 6,48 mmol), NH_4Cl (0,17 g, 3,24 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Chiết xuất kết hợp được rửa bằng nước (40 mL), nước muối (30 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng CC nhanh (Dung môi rửa giải: MeOH/DCM) để tạo ra 2-(5-xyanopyridin-2-yl) axetamid (190 mg, 55 %) là chất rắn màu vàng.

Dung dịch 2-(5-xyanopyridin-2-yl) axetamid (190 mg, 1,18 mmol), Raney Ni (0,65 g, 7,67 mmol), NH_4OH (0,05 vol) trong MeOH (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ dưới khí quyển hydro. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc (20 mL) và được lọc qua đệm xêlit. Phần lọc được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được làm bay hơi để tạo ra 2-(5-(aminometyl) pyridin-2-yl) axetamid (80 mg, 41 %) là chất rắn màu vàng.

(6-(metylsulfonyl) pyridin-3-yl) metanamin

Huyền phù của 6-(metylsulfonyl) nicotinonitril (500 mg, 2,74 mmol), Raney Ni (1,51 g, 17,85 mmol), NH_4OH (0,12 mL) trong MeOH (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng

trong 16 giờ dưới khí quyển hydro. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc (30 mL) và được lọc qua đệm xêlit. Phần lọc được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được làm bay hơi để tạo ra (6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl)metanamin (450 mg) là chất rắn màu vàng. Sản phẩm thô được dùng như vậy mà không cần tinh chế thêm.

N-[4-(aminometyl)phenyl]-1,1-difluoro-metansulfonamit

Tert-butyl N-[(4-aminophenyl)metyl]carbammat (222 mg, 1,0 mmol) được pha loãng trong 5 mL DCM khô, và dung dịch được làm lạnh đến -78°C . Pyridin (0,24 μL , 3,0 mmol) được thêm, sau đó thêm từ từ dung dịch difluorometansulfonyl clorua (150 mg, 1,0 mmol) trong 5 mL DCM. Hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi quay lại nhiệt độ phòng, được rót vào H_2O , được chiết bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (chất rửa giải: Heptan/EtOAc, trên silica gel), thu được tert-butyl N-[[4-(difluorometylsulfonylamino)phenyl]metyl]carbammat. Sản phẩm được hòa tan trong 2 mL DCM và dung dịch 4M HCl trong dioxan (2 mL) được thêm. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, sau đó được cô đặc trong chân không, và N-[4-(aminometyl)phenyl]-1,1-difluoro-metansulfonamit hydroclorua thô được dùng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (55 mg, 23%).

Sử dụng cùng phương pháp các hợp chất được điều chế: 1-(1-metylsulfonyl-4-piperidyl)xyclopropanamin, 6-metylsulfonyl-6-azaspiro[2.5]octan-2-amin, [(1S,5R)-8-metylsulfonyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]metanamin, 6-metylsulfonyl-6-azaspiro[2.4]heptan-2-amin, (3-metylsulfonyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-5-yl)metanamin và 2-metylsulfonyl-3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-1H-xycllopenta[c]pyrol-4-amin.

N-(5-(aminometyl)-3-fluoropyridin-2-yl) metansulfonamit

Huyền phù của 5-bromo-3-fluoropyridin-2-amin (2 g, 10,58 mmol), K_4FeCN_6 (1,78 g, 4,23 mmol) và 1,8-diazabixycloundex-7-en (DBU, 399 mg, 2,64 mmol) trong tBuOH: H_2O (1:1) (20 mL) được khử khí trong 15 phút. Sau đó được thêm $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,61 g, 0,529 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 85°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc (100 mL), được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc. Hợp chất thô được tinh

chế bằng CC nhanh (Dung môi rửa giải: MeOH/DCM, trên silica gel) để tạo ra 6-amino-5-fluoronicotinonitril (600 mg, 42 %) là chất rắn màu vàng nhạt.

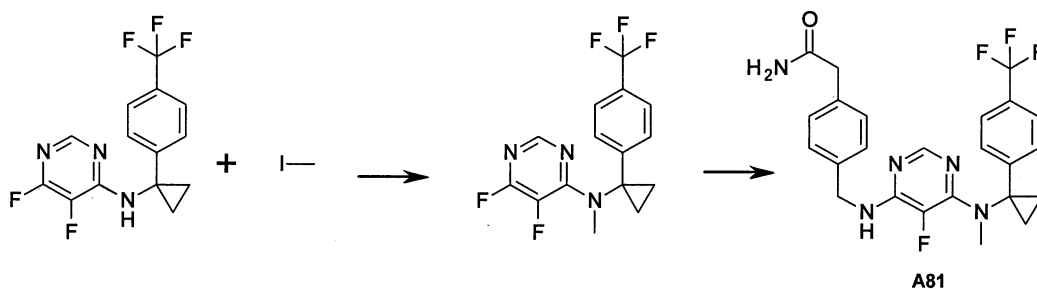
Dung dịch 6-amino-5-fluoronicotinonitril (600 mg, 4,37 mmol) trong pyridin (6 mL) ở 0°C được thêm metan sulfonyl clorua (0,5 g, 4,37 mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc (75 mL), được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (40 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc. Hợp chất thô được tinh chế bằng CC nhanh (Dung môi rửa giải: MeOH/DCM, trên silica gel) để tạo ra N-(5-xyano-3-fluoropyridin-2-yl) metansulfonamit (350 mg, 37 %) là chất rắn màu vàng nhạt.

Huyền phù của N-(5-xyano-3-fluoropyridin-2-yl) metansulfonamit (350 mg, 1,627 mmol), Raney Ni (0,9 g, 10,58 mmol), NH₄OH (0,1 mL) trong MeOH (6,5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ dưới khí quyển hydro. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xêlit, phần lọc được làm khô qua Na₂SO₄ khan và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tán bột với DCM:pentan (1:5) để tạo ra N-(5-(aminometyl)-3-fluoropyridin-2-yl) metansulfonamit (130 mg, 36 %) là chất rắn màu trắng đục.

5-(aminometyl) pyrimidin-2-amin

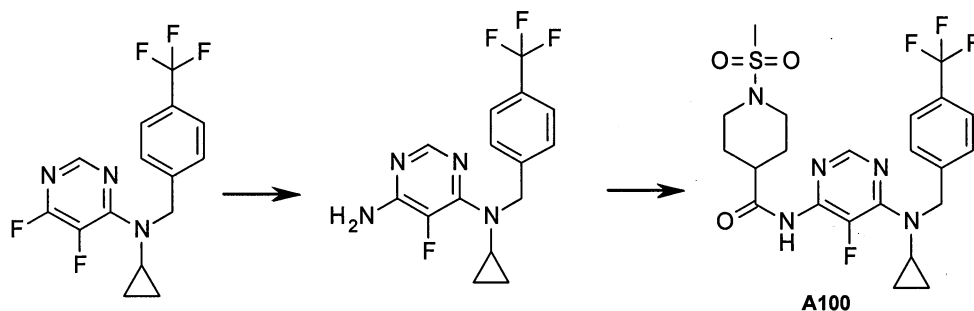
Huyền phù của 2-aminopyrimidin-5-cacbonitril (0,4 g, 3,33 mmol), Raney Ni (1,8 g, 21,7 mmol), NH₄OH (0,2 mL) trong MeOH (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ dưới khí quyển hydro. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc (30 mL) và được lọc qua đệm xêlit. Phần lọc được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được làm bay hơi để tạo ra 5-(amino metyl) pyrimidin-2-amin (300 mg, 72 %) là chất rắn màu vàng nhạt.

Tổng hợp Ví dụ số A81:



5,6-Difluoro-N-[1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]xyclopropyl]pyrimidin-4-amin (100 mg, 0,32 mmol), được điều chế sử dụng Phương pháp 1, được pha loãng trong 1 mL DMF khô và natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 13 mg, 0,34 mmol) được thêm. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng đến khi ngừng tạo khí (30 phút). Metyl iodua (45 mg, 0,34 mmol) được thêm, và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được rót vào H₂O, được chiết bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được pha loãng trong 2 mL DMSO khô và 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetamid (56 mg, 0,34 mmol) và DIPEA (0,12 mL, 0,7 mmol) được thêm. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C in trong lò vi sóng trong 30 phút, được rót vào H₂O, được chiết bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (chất rửa giải: DCM/MeOH). ¹H NMR (300 Mhz, CD₃OD) δ 7,85 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,33 – 7,21 (m, 6H), 4,57 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,61 – 1,42 (m, 4H). m/z 474 (M + H).

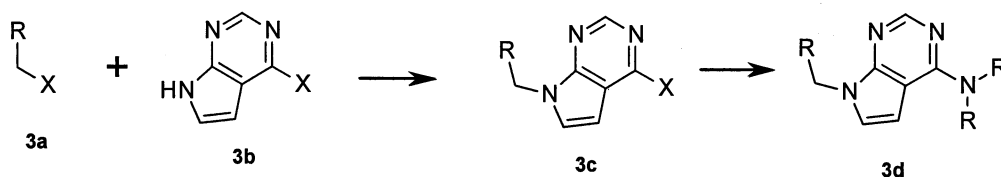
Tổng hợp Ví dụ số A100:



N-Xyclopropyl-5,6-difluoro-N-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]pyrimidin-4-amin (100 mg, 0,3 mmol), được điều chế sử dụng Phương pháp 1, được pha loãng trong 1 mL DMSO. Amoni clorua (22 mg, 0,4 mmol) và DIPEA (0,14 mL, 0,08 mmol) được thêm, và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được rót vào NaHCO₃ nước bão hòa, được chiết bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc trong chân không, thu được N4-xyclopropyl-5-fluoro-N4-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]pyrimidin-4,6-diamin (40 mg, 41%). Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

N-Xyclopropyl-5-fluoro-4-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]pyrimidin-4,6-diamin (33 mg, 0,1 mmol), 1-metylsulfonylpiperidin-4-carboxylic axit (21 mg, 0,1 mmol), [dimetylamino(triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)metylen]-dimetyl-Amoni hexafluorophosphat (HATU, 38 mg, 0,1 mmol) và DIPEA (40 μ L, 0,2 mmol) được hòa tan trong DMSO khô (1 mL), và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 3 ngày. Hỗn hợp được rót vào NaHCO₃ nước bão hòa, được chiết bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (chất rửa giải: DCM/MeOH). ¹H NMR (300 Mhz, CD₃OD) δ 8,16 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,11 – 3,00 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,86 – 2,80 (m, 4H), 2,76 – 2,62 (m, 1H), 2,10 – 1,97 (m, 2H), 1,93 – 1,76 (m, 3H), 0,94 – 0,84 (m, 2H), 0,84 – 0,76 (m, 2H). m/z 516 (M + H).

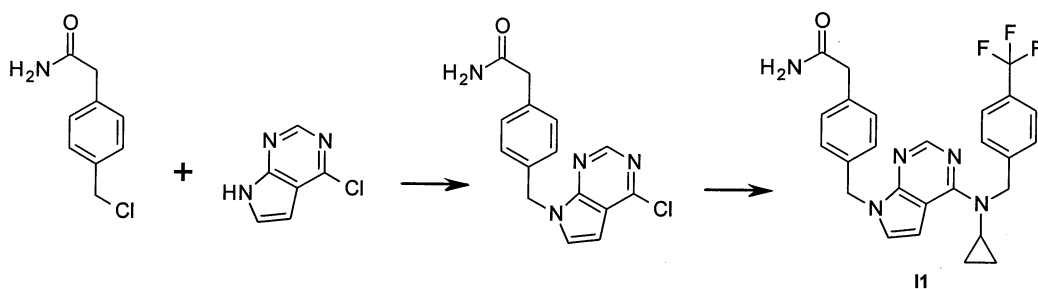
Phương pháp chung 3



Pyrolopyrimidin **3b** được halogen hóa, ví dụ 6-chloro-7-deazapurin, được N-alkyl hóa bằng cách thêm alkyl halogenua **3a**, ví dụ [3-(bromometyl)oxetan-3-yl]metanol, và bazơ thích hợp trong dung môi thích hợp, ví dụ xesi cacbonat trong dioxan khô hoặc natri hydrua trong tetrahydrofuran khô. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng đến khi hoàn thành phản ứng, thường qua đêm. Phản ứng có thể ví dụ được theo dõi bởi sắc ký lớp mỏng. Phản ứng có thể ví dụ được theo dõi bởi sắc ký lớp mỏng. Sản phẩm mong muốn thu được bằng cách phân tích, ví dụ bằng cách chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước ở độ pH thích hợp và nước muối, làm khô qua chất làm khô thích hợp, ví dụ Na₂SO₄, và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (CC) sử dụng kết hợp dung môi rửa giải thích hợp trên vật liệu cột thích hợp, ví dụ heptan/EtOAc hoặc DCM/MeOH trên silica gel, hoặc kết tinh lại từ dung môi hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp, ví dụ toluen/heptan. Thế ái nhân thơm của halogen trên hợp chất trung gian **3c** thu được bằng cách thêm khối cấu trúc chứa nhóm amin tự do, ví dụ 2-(4-trifluorometyl-phenyl)-pyrrolidin, và bazơ thích hợp trong dung môi thích hợp, ví dụ xesi

cacbonat trong DMSO khô. Phản ứng thu được bức xạ vì sóng ở nhiệt độ tăng trong khoảng thời gian, ví dụ ở 100-150 °C trong 1-4 giờ. Phản ứng có thể ví dụ được theo dõi bởi sắc ký lớp mỏng. Hợp chất **3d** mong muốn thu được khi gia công, ví dụ bằng cách chiết với EtOAc, rửa với nước ở độ pH thích hợp và nước muối, làm khô qua chất làm khô thích hợp, ví dụ Na₂SO₄, và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (CC) sử dụng kết hợp chất rửa giải thích hợp trên vật liệu cột thích hợp, ví dụ heptan/EtOAc hoặc DCM/MeOH trên silica gel, hoặc tái tinh thể từ dung môi thích hợp hoặc hỗn hợp dung môi, ví dụ toluen/heptan.

Sử dụng Phương pháp chung 3 để điều chế Ví dụ số **II**:

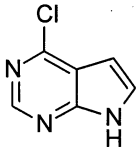
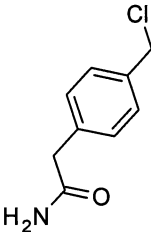
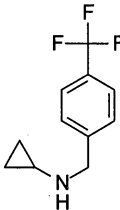
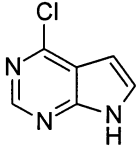
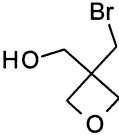
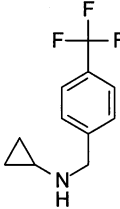


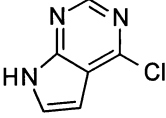
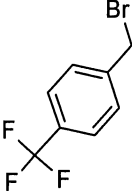
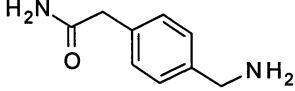
Huyền phù của 2-(4-(chlorometyl) phenyl) axetamit (1,2 g, 6,54 mmol) 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1 g, 6,54 mmol), Cs₂CO₃ (4,26 g, 13,08 mmol) trong DMF (12 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, chất rắn được lọc bỏ và được rửa bằng dietyl ete (50 mL) để tạo ra 2-(4-(((4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)phenyl)axetamit (1,1 g, 56 %) là chất rắn màu vàng nhạt.

Dung dịch 2-(4-(((4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)phenyl)axetamit (Gemma-Pyrrolopyrimidin) (500 mg, 1,66 mmol), N-(4-(trifluorometyl)benzyl)xyclopropanamin (358 mg, 1,66 mmol) và DIPEA (0,89 mL, 4,98 mmol) trong DMSO (5 mL) được khuấy ở 150°C trong 4 giờ dưới điều kiện vi sóng. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Các phần chiết được kết hợp được rửa bằng nước (2 x 20 mL), nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký đảo pha (0,01 M Amoni axetat trong nước:ACN) để tạo ra 2-(4-(((xyclopropyl (4-(trifluorometyl) benzyl) amino)-7H-pyrrolo [2,3-d] pyrimidin-7-yl)metyl)phenyl)axetamit (75 mg) là chất rắn màu trắng đục. ¹H NMR (300 Mhz, CDCl₃): δ 8,36 (s,

1H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,24 (s, 4H), 6,92 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,31 (br s, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,08 (dt, J = 3,5, 6,9 Hz, 1H), 1,02 - 0,86 (m, 4H). m/z 480 (M + H).

Phương pháp chung 3 được sử dụng để điều chế nhiều ví dụ sau đây sử dụng vật liệu khởi đầu được thể hiện:

Ví dụ số	Pyroloporimidi n được halogen hóa	Alkyl halogenua	Amin tự do
I1	 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin	 2-[4-(chloromethyl)phenyl]axetamit	 N-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]xyclopropanamin
A56	 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin	 [3-(bromometyl)oxetan-3-yl]metanol	 N-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]xyclopropanamin

Ví dụ số	Pyroloporimidi n được halogen hóa	Alkyl halogenua	Amin tự do
A16 4	 4-chloro-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin	 1-(bromomethyl)-4-(trifluoromethyl)benzen	 2-[4-(aminomethyl)phenyl]axetamit

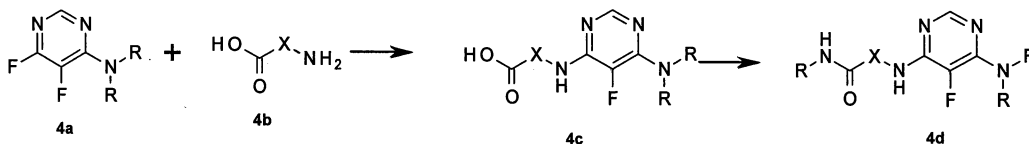
Tổng hợp 2-[4-(chlorometyl)phenyl]axetamit

Dung dịch 2-(4-(hydroxymetyl) phenyl) axetic axit (20 g, 120,48 mmol) trong MeOH: toluen (1: 1) (200 mL) ở 0°C được thêm (trimetylsilyl)diazometan (TMSCHN₂, 27,51 g, 240 mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành, dung môi được làm bay hơi và hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (chất rửa giải: EtOAc/Pet ete, trên silica gel) để tạo ra metyl 2-(4-(hydroxymetyl) phenyl) axetat (18 g, 83 %) là chất rắn màu trắng đục.

Dung dịch metyl 2-(4-(hydroxymetyl) phenyl) axetat (3,4 g, 1,87 mmol) trong MeOH (10 vol) được thêm NH₃ nước (34 ml), và hỗn hợp được gia nhiệt ở 90°C trong 16 giờ trong ống bịt kín. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được để đến nhiệt độ phòng và được lọc để tạo ra 2-(4-(hydroxymetyl) phenyl) axetamit (1,1 g, 35 %) là chất rắn màu trắng đục.

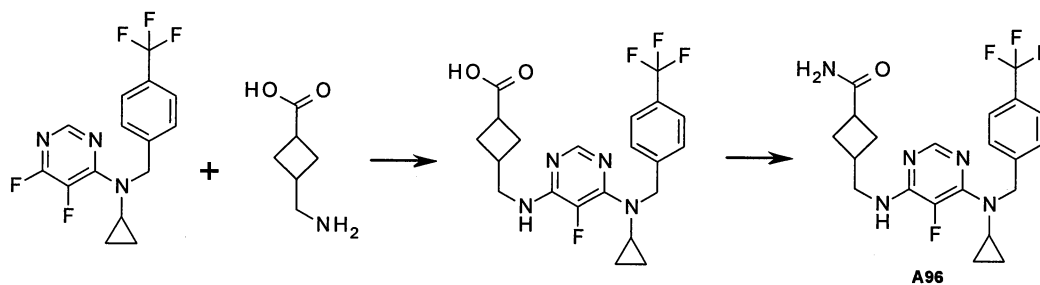
Dung dịch 2-(4-(hydroxymetyl) phenyl) axetamit (2 g, 12,12 mmol), Et₃N (5,1 mL, 36,36 mmol) trong DMF (20 mL) được thêm metan sulfonyl clorua (1,5 mL, 18,18 mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được lọc chất rắn để tạo ra 2-(4-(chlorometyl) phenyl) axetamit (1,2 g, 54 %) là chất rắn màu trắng đục.

Phương pháp chung 4



Pyrimidin **4a**, ví dụ N-xyclopropyl-5,6-difluoro-N-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]pyrimidin-4-amin được halogen hóa, được ghép đôi với axit amin **4b**, ví dụ 3-(aminometyl)xyclobutancarboxylic axit, bằng cách xử lý bằng bazơ thích hợp trong dung môi thích hợp, ví dụ DIPEA hoặc xesi cacbonat trong DMSO khô hoặc DMF, dưới bức xạ vi sóng trong khoảng thời gian, ví dụ ở 80-150 °C trong 1 giờ. Phản ứng có thể ví dụ được theo dõi bởi sắc ký lớp mỏng. Phản ứng có thể ví dụ được theo dõi bởi sắc ký lớp mỏng. Sản phẩm mong muốn thu được bằng cách phân tích, ví dụ bằng cách chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước ở độ pH thích hợp và nước muối, làm khô qua chất làm khô thích hợp, ví dụ Na₂SO₄, và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (CC) sử dụng kết hợp dung môi rửa giải thích hợp trên vật liệu cột thích hợp, ví dụ heptan/EtOAc hoặc DCM/MeOH trên silica gel, hoặc kết tinh lại từ dung môi hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp, ví dụ toluen/heptan. Carboxylic axit **4c** tự do có thể được chuyển đổi thành **4d** khi axyl hóa với hợp chất chứa amin tự do, ví dụ Amoni clorua, khi xử lý với chất phản ứng kết hợp thích hợp hoặc hỗn hợp các phản ứng kết hợp, ví dụ HATU hoặc EDC/HOAt, và bazơ thích hợp, ví dụ DIPEA, trong dung môi thích hợp, ví dụ DMF hoặc DMSO. Sự chuyển đổi thành **4d** thường thu được sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng có thể ví dụ được theo dõi bởi sắc ký lớp mỏng. Phản ứng có thể ví dụ được theo dõi bởi sắc ký lớp mỏng. Sản phẩm mong muốn thu được bằng cách phân tích, ví dụ bằng cách chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước ở độ pH thích hợp và nước muối, làm khô qua chất làm khô thích hợp, ví dụ Na₂SO₄, và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (CC) sử dụng kết hợp dung môi rửa giải thích hợp trên vật liệu cột thích hợp, ví dụ heptan/EtOAc hoặc DCM/MeOH trên silica gel, hoặc kết tinh lại từ dung môi hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp, ví dụ toluen/heptan. Các hợp chất trong đó **4d** chứa tert-butyl được bảo vệ axit, ví dụ tert-butyl 2-[[2-[4-[[[6-[xyclopropyl-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]metyl]tetrahydropyran-4-yl]axetyl]amino]axetat, có thể được thủy phân khi xử lý với axit thích hợp, ví dụ HCl trong dioxan, trước khi tinh chế.

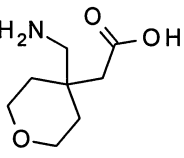
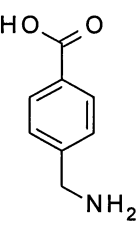
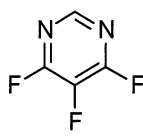
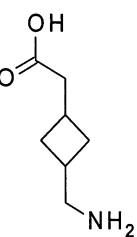
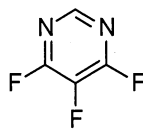
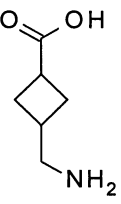
Sử dụng Phương pháp chung 4 để điều chế Ví dụ số 96:

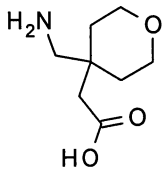
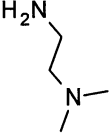
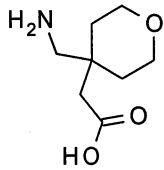
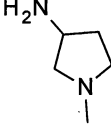
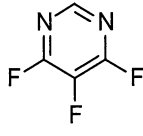
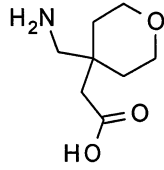
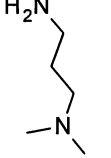
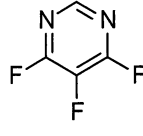
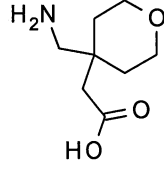
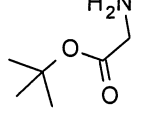
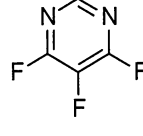


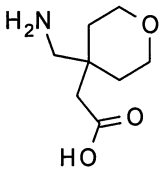
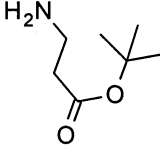
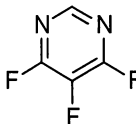
N-Xyclopropyl-5,6-difluoro-N-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]pyrimidin-4-amin (100 mg, 0,3 mmol), được điều chế sử dụng Phương pháp 1, được pha loãng trong 2 mL DMSO khô. 3-(Aminometyl)xyclobutancarboxylic axit (39 mg, 0,3 mmol) và DIPEA (0,11 mL, 0,6 mmol) được thêm, và hỗn hợp được gia nhiệt ở 90°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào 10% KHSO₄ nước, được chiết bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc trong chân không, thu được 3-[[[6-[xyclopropyl-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]metyl]xyclobutancarboxylic axit (68 mg, 52%).

3-[[[6-[xyclopropyl-[[4-(trifluorometyl)phenyl]metyl]amino]-5-fluoro-pyrimidin-4-yl]amino]metyl]xyclobutancarboxylic axit thô (66 mg, 0,15 mmol), HATU (57 mg, 0,15 mmol) và DIPEA (60 µL, 0,3 mmol) được hòa tan trong DMF khô (1 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được rót vào NaHCO₃ nước bão hòa, được chiết bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (chất rửa giải: DCM/MeOH). ¹H NMR (300 Mhz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,17 – 7,00 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,43 – 3,38 (m, 1H), 3,31 – 3,24 (m, 2H), 2,97 – 2,83 (m, 1H), 2,46 – 2,31 (m, 1H), 2,16 – 1,97 (m, 2H), 1,90 – 1,74 (m, 2H), 0,78 – 0,61 (m, 4H). m/z 438 (M+H).

Phương pháp chung 4 được sử dụng để điều chế nhiều ví dụ sau đây sử dụng vật liệu khởi đầu được thể hiện:

Ví dụ số	Axit amin	Amin	Hợp chất thơm được flo hóa
A80	 2-[4-(aminomethyl)tetrahydro pyran-4-yl]axetic axit	$\text{H}_2\text{N}-$ metanamin	 4,5,6-trifluoropyrimid in
A84	 4-(aminometyl)benzoic axit	$\text{N} \equiv \text{N}-\text{NH}_2$ xyanamit	 4,5,6-trifluoropyrimid in
A95	 2-[3-(aminometyl)xclobuty l]axetic axit	$\text{NH}_4^+ \text{Cl}^-$ amoni clorua	 4,5,6-trifluoropyrimid in
A96	 3-(aminometyl)xclobuta ncarboxylic axit	$\text{NH}_4^+ \text{Cl}^-$ amoni clorua	 4,5,6-trifluoropyrimid in

Ví dụ số	Axit amin	Amin	Hợp chất thơm được flo hóa
A151	 2-[4-(aminomethyl)tetrahydropyran-4-yl]axetic axit	 N',N'-dimetyletan-1,2-diamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A152	 2-[4-(aminomethyl)tetrahydropyran-4-yl]axetic axit	 1-metylpyrrolidin-3-amin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A153	 2-[4-(aminomethyl)tetrahydropyran-4-yl]axetic axit	 N',N'-dimetylpropan-1,3-diamin	 4,5,6-trifluoropyrimidin
A154	 2-[4-(aminomethyl)tetrahydropyran-4-yl]axetic axit	 tert-butyl 2-aminoaxetat	 4,5,6-trifluoropyrimidin

Ví dụ số	Axit amin	Amin	Hợp chất thơm được flo hóa
A155	 2-[4-(aminomethyl)tetrahydro pyran-4-yl]acetic axit	 tert-butyl 3-aminopropanoat	 4,5,6-trifluoropyrimid in

Bảng dữ liệu ^1H NMR và MS của các hợp chất ví dụ.

Ví dụ số	Dữ liệu ^1H NMR hoặc MS
T1	^1H NMR (300 Mhz, CD_3OD) δ 7,85 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 7,29 – 7,21 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,01 – 2,85 (m, 1H), 0,88 – 0,66 (m, 4H).
II	^1H NMR (300 Mhz, CDCl_3): δ 8,36 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,24 (s, 4H), 6,92 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,31 (br s, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,08 (dt, $J = 3,5, 6,9$ Hz, 1H), 1,02 - 0,86 (m, 4H).
X	^1H NMR (300 Mhz, CDCl_3) δ 7,98 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 4,9 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,80 (q, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,44 – 3,22 (m, 3H), 2,97 – 2,81 (m, 1H), 2,23 – 2,06 (m, 2H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,71-1,52 (m, 1H), 1,40 – 1,23 (m, 2H), 1,21-1,00 (m, 2H), 0,83 – 0,65 (m, 4H).
A1	^1H NMR (300 Mhz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,39 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,70 – 7,57 (m, 4H), 7,42 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,50 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,95 – 2,86 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 0,77 – 0,64 (m, 4H).
A2	^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3) δ 8,02 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 4H), 7,28 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,05 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,68 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,90-2,87 (m, 1H), 0,80-0,75 (m, 2H), 0,75-0,70 (m, 2H).

Ví dụ số	Dữ liệu ^1H NMR hoặc MS
A3	^1H NMR (300 Mhz, CDCl_3) δ 8,05 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 5,64 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,07 (s, 1H), 4,69 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,77 – 2,63 (m, 1H), 1,79 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,69-0,50 (m, 3H), 0,33 – 0,19 (m, 1H).
A4	^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3) δ 8,01 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,36 – 7,29 (m, 4H), 7,24 (s, 2H), 5,24 (s, 3H), 4,95 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,64 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,04 – 3,93 (m, 1H), 3,86 – 3,74 (m, 2H), 3,68 (q, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,33 – 2,20 (m, 1H), 1,98 – 1,85 (m, 1H).
A5	^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3) δ 7,94 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,25 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,07 – 3,99 (m, 1H), 3,98 – 3,89 (m, 1H), 3,79 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,70 – 3,61 (m, 3H), 3,18 – 2,49 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 2H), 0,80 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 0,76 – 0,68 (m, 2H).
A6	^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3) δ 8,03 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,33 – 7,26 (m, 4H), 7,14 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,04 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,68 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,86 (m, 1H), 0,82 – 0,66 (m, 4H).
A7	^1H NMR (300 Mhz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,83 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,21 – 7,12 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,60 – 3,49 (m, 2H), 3,23 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,96 – 2,85 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,71 – 2,57 (m, 2H), 1,81 – 1,65 (m, 3H), 1,28 – 1,07 (m, 2H), 0,77 – 0,63 (m, 4H).
A8	^1H NMR (300 Mhz, CD_3OD) δ 7,87 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,42 – 3,34 (m, 2H), 3,01 – 2,87 (m, 3H), 2,22 – 2,04 (m, 4H), 0,89 – 0,67 (m, 4H).
A9	^1H NMR (300 Mhz, CD_3OD) δ 7,87 – 7,81 (m, 3H), 7,62 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 2,98 – 2,89 (m, 1H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 0,86 – 0,77 (m, 2H), 0,77 – 0,69 (m, 2H), 0,59 – 0,44 (m, 4H).
A11	m/z 466 (M + H)
A12	^1H NMR (300 Mhz, CD_3OD) δ 7,85 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,02 – 3,88 (m, 2H), 3,44 – 3,27 (m, 4H), 2,95 – 2,83 (m, 1H), 1,99 – 1,78 (m, 1H), 1,75 – 1,63 (m, 2H), 1,40 – 1,19 (m, 2H), 0,87 – 0,62 (m, 4H).

Ví dụ số	Dữ liệu ^1H NMR hoặc MS
A13	^1H NMR (300 Mhz, CDCl_3): δ 8,00 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,29 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,07 (s, 1H), 4,70-4,68 (m, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,49 (s, 1H), 2,98 (m, 1H), 1,82 – 1,64 (m, 1H), 1,36 – 1,17 (m, 1H), 1,05 – 0,81 (m, 2H), 0,74-0,68 (m, 3H), 0,54-0,45 (m, 3H), 0,30 (s, 1H).
A14	^1H NMR (300 Mhz, CDCl_3) δ 8,04 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,61 – 7,54 (m, 2H), 7,44 – 7,30 (m, 6H), 5,14 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,74 – 4,67 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,03 – 2,83 (m, 1H), 0,87 – 0,63 (m, 4H).
A15	^1H NMR (300 Mhz, CDCl_3): δ 8,00 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,38 – 7,29 (m, 4H), 7,23 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,83 (d, $J = 12,8$ Hz, 3H), 4,64 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,28 – 1,95 (m, 4H), 1,64 (dq, $J = 10,4, 5,9, 5,5$ Hz, 2H).
A16	^1H NMR (300 Mhz, CDCl_3): δ 8,06 (s, 1H), 7,61 – 7,44 (m, 4H), 7,37 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,29 (s, 2H), 5,92 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,07 (s, 1H), 4,68 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,32 (qd, $J = 15,6, 7,7$ Hz, 2H), 2,72 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 0,76 – 0,49 (m, 3H), 0,29 (s, 1H).
A17	^1H NMR (300 Mhz, CDCl_3): δ 8,11 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,50 (q, $J = 8,5$ Hz, 4H), 7,38 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,29 (s, 2H), 5,56 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,06 (s, 1H), 4,69 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,46 (m, 1H), 2,66 – 2,52 (m, 1H), 2,34 – 2,08 (m, 2H), 2,09 – 1,85 (m, 3H), 1,74 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 0,62 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 0,53 – 0,38 (m, 2H), 0,05 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H).
A18	^1H NMR (300 Mhz, CD_3OD) δ 7,59 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,12 – 7,00 (m, 4H), 4,76 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,62 (s, 2H), 0,98 – 0,84 (m, 1H), 0,35 – 0,22 (m, 2H), 0,05 – 0,01 (m, 2H).
A19	m/z 448 (M+H)
A20	m/z 464 (M+H)
A21	m/z 423 (M+H)
A22	m/z 469 (M+H)
A23	m/z 485 (M+H)
A24	m/z 462 (M+H)
A25	m/z 448 (M+H)

Ví dụ số	Dữ liệu ^1H NMR hoặc MS
A26	m/z 427 (M +H)
A27	m/z 480 (M +H)
A28	m/z 427 (M +H)
A29	m/z 455 (M +H)
A30	m/z 457 (M +H)
A31	m/z 517 (M +H)
A32	m/z 437 (M +H)
A33	m/z 465 (M +H)
A34	m/z 473 (M +H)
A35	m/z 475 (M +H)
A36	m/z 481 (M +H)
A37	m/z 509 (M +H)
A38	m/z 448 (M +H)
A39	m/z 442 (M +H)
A40	m/z 417 (M +H)
A41	m/z 418 (M +H)
A42	m/z 406 (M +H)
A43	m/z 453 (M +H)
A44	m/z 475 (M +H)
A45	^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3): δ 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,73 (m, 1H), 5,27 – 5,16 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,79 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,64 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,00 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,93 – 3,85 (m, 2H), 3,75 – 3,66 (m, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,85 – 1,75 (m, 2H), 1,74 – 1,63 (m, 2H).
A47	^1H NMR (300 Mhz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,83 (s, 1H), 7,71 - 7,53 (m, 5H), 7,41 (br s, 1H), 7,29 - 7,13 (m, 4H), 7,08 (m, 1H), 6,83 (br s, 1H), 5,53 (m, 1H), 4,57 - 4,44 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,00 - 2,84 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,29 (s, 9H), 0,94 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,62 (m, 1H), 0,49 (m, 2H), 0,07 (m, 1H).

Ví dụ số	Dữ liệu ^1H NMR hoặc MS
A49	^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3): δ 7,94 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 5,73 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,02 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,91 (ddd, $J = 2,9, 9,0, 12,0$ Hz, 2H), 3,72 (td, $J = 4,5, 12,1$ Hz, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,88 (dt, $J = 2,9, 6,6$ Hz, 1H), 1,87 - 1,79 (m, 2H), 1,76 - 1,67 (m, 2H), 0,82 - 0,69 (m, 4H).
A52	^1H NMR (300 Mhz, CD_3OD) δ 8,21 (dd, $J = 2,6, 0,6$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 3H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,36 - 7,23 (m, 4H), 6,54 (dd, $J = 2,5, 1,8$ Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,65 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,16 (s, 1,5H), 3,15 (s, 1,5H). NB: các đỉnh ở 3,16 ppm và 3,15 ppm là từ các chất đồng phân cấu dạng
A53	^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3): δ 8,04 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,28 (s, 2H), 7,16 (d, $J = 2,4$ Hz, 4H), 5,33 (br s, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,67 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,93 - 2,81 (m, 2H), 1,23 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 0,81 - 0,66 (m, 4H).
A54	^1H NMR (300 Mhz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,83 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 1H), 7,40 (br s, 1H), 7,26 - 7,09 (m, 6H), 6,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 3H), 4,66 (s, 2H), 4,50 (br d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,97 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,77 (m, 1H), 1,30 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,78 - 0,59 (m, 4H).
A55	^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3): δ 8,03 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,28 (s, 2H), 7,22 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,86 - 6,77 (m, 3H), 5,39 - 5,28 (br s, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,67 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 2,92 - 2,86 (m, 1H), 0,79 - 0,70 (m, 4H).
A56	^1H NMR (300 Mhz, CDCl_3): δ 8,27 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 5,95 (br s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,63 - 4,54 (m, 4H), 4,46 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,07 (dt, $J = 3,1, 6,9$ Hz, 1H), 1,00 - 0,85 (m, 4H).
A57	m/z 570 (M + H)
A58	^1H NMR (300 Mhz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,47 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 3H), 7,54 - 7,39 (m, 3H), 7,25 - 7,12 (m, 5H), 6,84 (s, 1H), 6,53 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,51 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,11 (s, 1,5H), 3,10 (s, 1,5H). NB: Các đỉnh ở 3,10 ppm và 3,11 ppm là từ các chất đồng phân cấu dạng

Ví dụ số	Dữ liệu ^1H NMR hoặc MS
A59	^1H NMR (300 Mhz, CD_3OD) δ 7,85 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 2,97 – 2,86 (m, 4H), 0,88 – 0,65 (m, 4H).
A60	^1H NMR (300 Mhz, CD_3OD) δ 7,85 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 2,98 – 2,87 (m, 1H), 0,87 – 0,75 (m, 2H), 0,75 – 0,64 (m, 2H).
A61	^1H NMR (300 Mhz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,81 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,09 – 7,01 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,18 – 3,11 (m, 3H), 2,93 – 2,83 (m, 1H), 2,79 – 2,72 (m, 2H), 1,76 – 1,58 (m, 5H), 1,58 – 1,43 (m, 1H), 1,03 – 0,78 (m, 4H), 0,78 – 0,56 (m, 4H).
A62	^1H NMR (300 Mhz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,81 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,11 – 7,02 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,21 – 3,11 (m, 2H), 2,96 – 2,83 (m, 1H), 2,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,85 – 1,65 (m, 4H), 1,62 – 1,43 (m, 2H), 1,08 – 0,84 (m, 5H), 0,77 – 0,62 (m, 4H).
A63	^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3): δ 7,95 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,20 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,98 (br s, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,86 - 3,74 (m, 2H), 3,74 - 3,62 (m, 2H), 3,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,96 - 2,83 (m, 4H), 1,70 - 1,59 (m, 2H), 1,53 - 1,47 (m, 2H), 0,86 - 0,77 (m, 2H), 0,73 (br s, 2H).
A64	^1H NMR (300 Mhz, CD_3OD) δ 7,82 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,34 – 7,23 (m, 4H), 4,88 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,99 – 2,89 (m, 1H), 0,88 – 0,66 (m, 4H).
A65	^1H NMR (300 Mhz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,84 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 1H), 7,45 – 7,30 (m, 3H), 7,27 – 7,14 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,51 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,48 – 2,41 (m, 1H), 0,70 – 0,59 (m, 4H).
A66	^1H NMR (300 Mhz, CD_3OD) δ 7,82 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 1H), 7,36 – 7,19 (m, 7H), 4,88 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,95 – 2,83 (m, 1H), 0,84 – 0,67 (m, 4H).
A67	^1H NMR (300 Mhz, CD_3OD) δ 7,88 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,35 – 7,25 (m, 5H), 7,21 – 7,13 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,42 – 2,34 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 0,73 – 0,60 (m, 5H).

Ví dụ số	Dữ liệu ^1H NMR hoặc MS
A68	^1H NMR (300 Mhz, CDCl_3) δ 8,03 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,75 – 4,65 (m, 2H), 4,00 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,60 (s, 1,5H), 3,15 (s, 1,5H), 3,13 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). NB: Các đỉnh ở 3,15 ppm và 3,13 ppm là từ các chất đồng phân cấu dạng.
A69	^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3): δ 7,91 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 5,92 (s, 1H), 5,15 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,66 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,49 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,07 (dt, $J = 2,4, 12,0$ Hz, 2H), 2,96 - 2,88 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,80 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 1,62 (dt, $J = 4,9, 12,7$ Hz, 2H), 0,85 - 0,71 (m, 4H).
A72	^1H NMR (300 Mhz, CD_3OD) δ 7,77 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,18 – 3,08 (m, 2H), 3,08 – 2,94 (m, 2H), 2,89 – 2,77 (m, 1H), 2,37 (s, 2H), 2,10 – 1,91 (m, 4H), 0,84 – 0,75 (m, 1H), 0,75 – 0,56 (m, 4H).
A73	^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3): δ 8,02 (s, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 5,62 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,87 (s, 1H), 3,84 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 3,43 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,73 - 2,60 (m, 3H), 1,90 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 1,78 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,47 - 1,32 (m, 2H), 0,75 - 0,64 (m, 1H), 0,63 - 0,48 (m, 2H), 0,25 (m, 1H).
A74	^1H NMR (300 Mhz, CDCl_3): δ 8,04 (s, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 5,64 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 2,71 (m, 1H), 1,79 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,69 (m, 1H), 0,60 (m, 2H), 0,27 (m, 1H).
A75	^1H NMR (300 Mhz, CDCl_3): δ 7,98 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,00 (br s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,88 - 3,76 (m, 2H), 3,76 - 3,64 (m, 4H), 2,88 (m, 1H), 1,59 (m, 4H), 0,85 - 0,67 (m, 4H).
A76	^1H NMR (300 Mhz, CD_3OD) δ 7,84 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,72 – 7,55 (m, 6H), 7,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 2,99 – 2,89 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 0,86 – 0,67 (m, 4H).

Ví dụ số	Dữ liệu ^1H NMR hoặc MS
A77	^1H NMR (300 Mhz, DMSO- d_6) δ 7,85 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 1H), 7,52 – 7,47 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 8,8, 7,2 Hz, 1H), 7,25 – 7,15 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,51 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,42 – 2,31 (m, 1H), 0,71 – 0,63 (m, 2H), 0,63 – 0,53 (m, 2H).
A78	^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3): δ 8,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 2,2, 8,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,24 – 7,23 (m, 1H), 7,24 (br s, 1H), 7,17 (br s, 1H), 5,33 (br s, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,71 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,90 (dt, J = 2,9, 6,8 Hz, 1H), 0,83 – 0,75 (m, 2H), 0,71 (d, J = 2,9 Hz, 2H).
A79	^1H NMR (300 Mhz, CDCl_3): δ 7,93 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,14 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,89 – 3,68 (m, 4H), 3,50 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,94 (tt, J = 3,5, 6,7 Hz, 1H), 2,54 (s, 2H), 1,66 – 1,48 (m, 4H), 0,89 – 0,72 (m, 4H).
A80	^1H NMR (400 Mhz, DMSO- d_6): δ 8,09 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,44 (br d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,66 – 3,53 (m, 4H), 3,50 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,97 – 2,86 (m, 1H), 2,59 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,24 (s, 2H), 1,41 (m, 4H), 0,78 – 0,64 (m, 4H).
A81	^1H NMR (300 Mhz, CD_3OD) δ 7,85 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,33 – 7,21 (m, 6H), 4,57 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,61 – 1,42 (m, 4H).
A82	^1H NMR (300 Mhz, CD_3OD) δ 7,83 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,51 – 7,42 (m, 4H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 2,98 – 2,87 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 0,87 – 0,67 (m, 4H).
A83	^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3): δ 8,66 (s, 1H), 8,00 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 2H), 7,28 (s, 2H), 5,43 – 5,29 (br s, 2H), 5,08 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,68 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,90 (tdd, J = 3,5, 6,8, 10,1 Hz, 1H), 0,86 – 0,78 (m, 2H), 0,72 (br s, 2H).
A84	^1H NMR (300 Mhz, CD_3OD) δ 7,91 – 7,83 (m, 3H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,53 – 7,41 (m, 4H), 4,88 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 2,99 – 2,87 (m, 1H), 0,88 – 0,69 (m, 4H).
A85	^1H NMR (300 Mhz, DMSO- d_6): δ 8,89 (s, 1H), 8,16 – 8,06 (m, 1H), 7,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,50 – 7,33 (m, 1H), 7,50 – 7,33 (m, 1H), 7,20 (q, J = 8,1 Hz, 4H), 6,82 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,50 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,05 (m, 2H), 0,72 (m, 4H).

Ví dụ số	Dữ liệu ^1H NMR hoặc MS
A88	m/z 497 (M + H)
A89	^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3): δ 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,11 - 8,02 (m, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,23 (br s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,81 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,91 (dt, J = 2,9, 6,8 Hz, 1H), 0,84 - 0,70 (m, 4H).
A90	^1H NMR (300 Mhz, CD_3OD) δ 7,86 (s, 1H), 7,35 - 7,22 (m, 4H), 5,74 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,62 (s, 3H), 4,54 - 4,40 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,85 - 2,73 (m, 1H), 1,95 - 1,82 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 0,94 - 0,76 (m, 4H), 0,76 - 0,66 (m, 2H), 0,66 - 0,56 (m, 2H).
A91	^1H NMR (300 Mhz, CD_3OD) δ 7,85 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,62 (t, J = 53,1 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 2,97 - 2,86 (m, 1H), 0,86 - 0,66 (m, 4H).
A92	m/z 453 (M + H)
A93	^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3): δ 8,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 2,2, 8,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,28 (s, 2H), 5,39 (br s, 2H), 5,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,67 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,92 (qt, J = 3,5, 6,8 Hz, 1H), 0,87 - 0,78 (m, 2H), 0,71 (br d, J = 1,5 Hz, 2H).
A95	^1H NMR (300 Mhz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,82 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,22 - 6,96 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,44 - 3,35 (m, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 2,36 (h, J = 8,4 Hz, 1H), 2,22 - 2,00 (m, 3H), 1,91 - 1,64 (m, 2H), 1,47 - 1,27 (m, 1H), 0,78 - 0,61 (m, 4H).
A96	^1H NMR (300 Mhz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,17 - 7,00 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,43 - 3,38 (m, 1H), 3,31 - 3,24 (m, 2H), 2,97 - 2,83 (m, 1H), 2,46 - 2,31 (m, 1H), 2,16 - 1,97 (m, 2H), 1,90 - 1,74 (m, 2H), 0,78 - 0,61 (m, 4H).
A97	^1H NMR (300 Mhz, CDCl_3): δ 8,46 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 2,2, 8,0 Hz, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 7,28 (s, 2H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,33 (br s, 2H), 5,03 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,67 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,04 (td, J = 6,9, 13,9 Hz, 1H), 2,84 (dt, J = 3,1, 6,7 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 0,85 - 0,69 (m, 4H).

Ví dụ số	Dữ liệu ^1H NMR hoặc MS
A98	^1H NMR (300 Mhz, DMSO- d_6): δ 8,88 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,17-7,07 (m, 4H), 6,77 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,44 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,00-2,90 (m, 1H), 0,72-0,65 (m, 4H).
A99	^1H NMR (300 Mhz, DMSO- d_6): δ 8,23 - 8,09 (m, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,42 (br s, 1H), 7,20 (q, J = 8,1 Hz, 4H), 6,85 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,51 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,11 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 0,75 (d, J = 5,1 Hz, 4H).
A100	^1H NMR (300 Mhz, CD_3OD) δ 8,16 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,11 - 3,00 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,86 - 2,80 (m, 4H), 2,76 - 2,62 (m, 1H), 2,10 - 1,97 (m, 2H), 1,93 - 1,76 (m, 3H), 0,94 - 0,84 (m, 2H), 0,84 - 0,76 (m, 2H).
A101	^1H NMR (300 Mhz, CDCl_3) δ 8,05 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,20 (m, 8H), 5,42 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,70 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,98 - 2,82 (m, 1H), 0,91 - 0,64 (m, 4H).
A102	^1H NMR (300 Mhz, CDCl_3) δ 8,05 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,35 - 7,25 (m, 3H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,70 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,96 - 2,82 (m, 1H), 0,88 - 0,66 (m, 4H).
A103	^1H NMR (300 Mhz, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 - 7,80 (m, 2H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,20 (q, J = 8,2 Hz, 4H), 6,84 (s, 1H), 5,48 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,87 - 2,77 (m, 1H), 1,78 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,74 - 0,55 (m, 3H), 0,24 - 0,11 (m, 1H).
A104	^1H NMR (300 Mhz, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,70 - 7,36 (m, 3H), 7,20 (q, J = 8,2 Hz, 4H), 6,84 (s, 1H), 5,46 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,95 - 2,81 (m, 1H), 1,78 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,76 - 0,55 (m, 3H), 0,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H).
A105	^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3): δ 8,66 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,24 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,46 - 6,09 (m, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,68 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,91 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 0,88 - 0,68 (m, 4H).

Ví dụ số	Dữ liệu ^1H NMR hoặc MS
A106	^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3): δ 8,81 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 2,0, 8,3$ Hz, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 3H), 7,24 (s, 2H), 6,68 (br s, 1H), 6,44 - 6,11 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,68 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,07 (dt, $J = 2,9, 6,8$ Hz, 1H), 0,85 - 0,71 (m, 4H).
A107	^1H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ 7,99 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,47 - 7,30 (m, 4H), 7,22 (q, $J = 8,2$ Hz, 4H), 6,83 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,41 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,44 - 2,34 (m, 1H), 0,82 - 0,71 (m, 2H), 0,63 - 0,52 (m, 2H).
A108	^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3): δ 8,81 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,08 - 8,03 (m, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 2H), 7,84 (dd, $J = 2,0, 8,3$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,25 (br s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,81 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,13 - 3,03 (m, 1H), 0,85 - 0,71 (m, 4H).
A109	^1H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6): δ 10,54 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 - 7,54 (m, 4H), 7,43 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,52 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 0,76 - 0,65 (m, 4H).
A110	^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3): δ 8,73 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 2H), 7,77 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,35 - 5,25 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,81 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,98 - 2,89 (m, 1H), 0,89 - 0,82 (m, 2H), 0,77 - 0,71 (m, 2H).
A111	^1H NMR (300 Mhz, CDCl_3): δ 9,16 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,14 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,64 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 0,83 - 0,67 (m, 4H).
A112	^1H NMR (300 Mhz, CDCl_3): δ 8,66 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 2,2, 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,20 - 7,11 (m, 1H), 5,45 - 5,28 (m, 1H), 5,17 - 5,08 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,70 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 3,74 (s, 2H), 2,96 - 2,86 (m, 1H), 0,88 - 0,80 (m, 2H), 0,76 - 0,69 (m, 2H).
A113	^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3): δ 8,81 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 2,4, 7,8$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 5,34 (br s, 1H), 5,16 - 5,06 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,70 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,12 - 3,02 (m, 1H), 0,85 - 0,70 (m, 4H).

Ví dụ số	Dữ liệu ^1H NMR hoặc MS
A114	^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3): δ 9,11 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,20 (dd, $J = 2,4, 8,3$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,91 (br s, 1H), 4,94 - 4,85 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 2,98 - 2,90 (m, 1H), 0,91 - 0,81 (m, 2H), 0,78 - 0,71 (m, 2H).
A115	^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3): δ 9,11 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,19 (dd, $J = 2,4, 8,3$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (dd, $J = 2,2, 8,1$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,89 (br s, 1H), 5
A118	m/z 430 (M +H)
A119	m/z 410 (M +H)
A120	m/z 460 (M +H)
A121	m/z 430 (M +H)
A122	m/z 464 (M +H)
A123	m/z 438 (M +H)
A124	m/z 446 (M +H)
A125	m/z 464 (M +H)
A126	m/z 448 (M +H)
A127	m/z 483 (M +H)
A128	m/z 444 (M +H)
A129	m/z 441 (M +H)
A130	m/z 489 (M +H)
A131	m/z 457 (M +H)
A132	m/z 468 (M +H)
A133	m/z 526 (M +H)
A134	m/z 469 (M +H)
A135	m/z 426 (M +H)
A136	m/z 426 (M +H)
A137	m/z 429 (M +H)
A138	m/z 408 (M +H)
A139	m/z 440 (M +H)
A140	m/z 461 (M +H)
A141	m/z 397 (M +H)

Ví dụ số	Dữ liệu ^1H NMR hoặc MS
A142	m /z 542 (M +H)
A143	m /z 474 (M +H)
A144	m /z 481 (M +H)
A145	m /z 452 (M +H)
A147	m /z 509 (M +H)
A148	m /z 454 (M +H)
A149	m /z 490 (M +H)
A150	m /z 427 (M +H)
A151	m /z 553 (M +H)
A152	m /z 565 (M +H)
A153	m /z 567 (M +H)
A154	m /z 540 (M +H)
A155	m /z 554 (M +H)
A156	m /z 470 (M +H)
A157	m /z 433 (M +H)
A158	m /z 488 (M +H)
A159	m /z 433 (M +H)
A160	m /z 474 (M +H)
A161	m /z 473 (M +H)
A162	m /z 477 (M +H)
A163	m /z 431 (M +H)
A164	^1H NMR (300Mhz, CDCl_3) δ = 8,42 (s, 1H), 7,56 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,41 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 4H), 6,91 (d, J=3,3 Hz, 1H), 6,37 (d, J=2,9 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,41 - 5,20 (m, 3H), 4,86 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H)
A165	m /z 528 (M +H)
A166	m /z 489 (M +H)
A167	m /z 492 (M +H)
A168	m /z 490 (M +H)
A169	m /z 514 (M +H)
A170	m /z 475 (M +H)

Ví dụ số	Dữ liệu ^1H NMR hoặc MS
A171	m /z 528 (M +H)
A172	m /z 500 (M +H)
A173	m /z 475 (M +H)
A174	m /z 500 (M +H)
A175	m /z 514 (M +H)
A176	m /z 475 (M +H)
A177	m /z 475 (M +H)
A178	m /z 475 (M +H)
A179	m /z 457 (M +H)
A180	m /z 494 (M +H)
A181	m /z 503 (M +H)
A182	m /z 475 (M +H)
A183	m /z 469 (M +H)
A184	m /z 483 (M +H)
A185	m /z 497 (M +H)

Đánh giá sinh học

Các hoạt tính của các hợp chất được đánh giá sử dụng Thử nghiệm phân cực huỳnh quang (FP) và, Thử nghiệm chỉ báo ROR γ (còn gọi là thử nghiệm Gal4). Thử nghiệm FP là thử nghiệm trong ống nghiệm kiểm tra liên kết trong gói liên kết phối tử. Các thử nghiệm ROR γ và Th17 (thử nghiệm thích hợp khác) đều là các thử nghiệm trên cơ sở tế bào giám sát hoạt tính chức năng của hợp chất được thử.

Các hợp chất được bộc lộ ở đây cũng đã được đánh giá ở hai chuột khác nhau trong các mẫu bệnh trong cơ thể: Mẫu viêm não tủy tự miễn thử nghiệm (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis - EAE) (mẫu động vật nhiễm đa xơ cứng), và mẫu viêm khớp dạng thấp do collagen (Collagen-induced Arthritis -CIA) (mẫu động vật bị thấp khớp).

Thử nghiệm phân cực huỳnh quang (FP)

Chất đệm chứa 10 mM Hepes, 150 mM NaCl, 1 mM DTT, chất làm sạch 0,05% Pluronic F-127 (tất cả mua từ Sigma), và 100 nM ROR γ t người (Vùng liên kết phối tử mua

từ Crelux (Planegg, Germany), mẻ số PC5032-1) được bổ sung 1 μ l các hợp chất thử được pha loãng trong 100% DMSO. Tổng thể tích bằng 25 μ l, trong tấm Perkin Elmer OptiPlate đen. Đối với đối chứng âm, 1 μ l DMSO được sử dụng. Các mẫu được ủ ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, sau đó thêm 5 μ l mẫu dò được pha loãng trong đệm thử đến nồng độ bằng 125 nM (nồng độ cuối của mẫu dò là 25 nM). Mẫu dò là phối tử ROR γ t được đánh dấu huỳnh quang (TAMRA) được xác định bởi Nuevolution với tổng khối lượng phân tử bằng 910 g/mol được thể hiện trong Đồ thị A trên hình 1. Đồ thị (B) trên hình 2 thể hiện tín hiệu phân cực tăng với việc tăng nồng độ ROR γ t người (LBD), bằng cách cô đặc mẫu dò được đánh dấu huỳnh quang TAMRA 50 nM. Đồ thị (C) của hình 2 thể hiện chất ức chế ROR γ t SR2211 (1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-fluoro-4'-((4-(pyridin-4-ylmethyl)piperazin-1-yl)methyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-ol; xem Kumar và cộng sự, ACS Chem. Biol., 2012, 7 (4), trang 672–677) ức chế mẫu dò liên kết ROR γ t với IC₅₀ bằng 0,36 μ M, mà gần với giá trị được báo cáo trong các tài liệu. Tấm được ủ trong 10 phút ở nhiệt độ phòng và phân cực huỳnh quang được đọc bằng cách sử dụng thiết bị đọc tấm Envision 2102 (Perkin Elmer) với mô đun quang TAMRA FP được cài đặt.

Thử nghiệm Th17 (thử nghiệm thích hợp khác)

Tế bào đơn nhân máu ngoại vi của người (PBMCs) được phân lập từ bạch cầu trong lớp đệm của người hiến khỏe mạnh sử dụng bộ kit Ficoll paque PLUS (GE Healthcare, số lô 17-1440-02), theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Tế bào T CD4⁺ nguyên thủy được phân lập với bộ kit tế bào T CD4⁺ nguyên thủy, người (Milteny Biotec, số lô 130-094-131). Các sửa đổi sau được thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất: 1) Ủ với hỗn hợp Biotin- kháng thể và Hạt siêu nhỏ kháng-Biotin kéo dài đến 30 phút, và 2) Các tế bào được rửa bằng 40 mL đệm Miltenyi. Vi phân Tế bào Th17 trong tấm 96 giếng được phủ kháng-CD3 (BD Pharmingen, 5 μ g/ml) (400,000 tế bào/giếng, 160 μ l RPMI 1640 + 10 % huyết thanh nhau thai bò) chứa 5 μ g/ml kháng-CD28 (BD Pharmingen), 10 ng/ml IL-2 (Hệ R&D), 2,5 ng/ml TGF β -1 (Hệ R&D), 20 ng/ml IL-1 β (Hệ R&D), 20 ng/ml IL-6 (Hệ R&D), 30 ng/ml IL-23 (Hệ R&D), 2,5 μ g/ml kháng-IL-4 (Hệ R&D) và 1 μ g/ml kháng-IFN γ (Hệ R&D) và với hợp chất thử trong toàn bộ quá trình vi phânduring (hoặc chất dẫn thuốc, 0,1% DMSO làm đối chứng). Các hợp chất thử được thử trong bản sao ba, được pha loãng 1000-lần trong môi trường (nồng độ DMSO cuối cùng bằng 0,1%). Được ủ trong bảy ngày ở 37°C, 5 % CO₂,

95% độ ẩm, và 2-fluoro-4'-[[4-(4-pyridinylmetyl)-1-piperazinyl]metyl]- α,α -bis(trifluorometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-metanol (SR2211 Calbiochem, Lô số 557353) được sử dụng làm đối chứng dương. Đối với đối chứng âm, các tế bào được vi phân thành Th0 sử dụng 5 $\mu\text{g/ml}$ kháng-CD28 (BD Pharmingen), 10 ng/ml IL-2 (Hệ R&D), 2 $\mu\text{g/ml}$ kháng-IL4 (Hệ R&D) và 2 $\mu\text{g/ml}$ kháng-IFN γ (Hệ R&D) là đối chứng âm. Các mức IL-17 trong dịch nổi được đo bằng ELISA (Hệ R&D).

Thử nghiệm chỉ báo ROR γ (Gal4)

Thử nghiệm chức năng ROR γ trên cơ sở tế bào được thực hiện bằng cách sử dụng sản phẩm thử bán trên thị trường (INDIGO Biosciences, State College, PA, Hoa Kỳ; sản phẩm #IB04001). Các tế bào chỉ báo ROR γ là các tế bào HEK293t được gây nhiễm bằng một vectơ mà có mức biểu hiện cơ bản cao của protein lai bao gồm vùng liên kết Gal4-AND nấm men được dung hợp vào vùng liên kết phối tử của ROR γ người, và vectơ thứ hai bao gồm luxiferaza cADN ruồi liên kết chức năng với trình tự hoạt hóa ngược dòng (UAS) của Gal4 nấm men. Huyền phù của các tế bào chỉ báo ROR γ được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp và môi trường nuôi cấy có trong sản phẩm bộ kit, và 100 μl huyền phù của các tế bào chỉ báo sau đó được phân phối vào các giếng của tấm thử nghiệm 96 giếng, được xử lý collagen, màu trắng. Dự trữ được cô đặc của các hợp chất thử được điều chế trong DMSO, sau đó còn được pha loãng bằng cách sử dụng môi trường có rong bộ kit để tạo ra môi trường xử lý '2x-nồng độ'. 100 μl môi trường cho mỗi nồng độ xử lý tương ứng được phân phối vào các giếng thử nghiệm bản sao ba, nhờ đó kết hợp với các tế bào chỉ báo. Toàn bộ chế phẩm môi trường chứa trong 10% huyết thanh nhau thai bò phôi than, nhưng nếu không thuộc sở hữu của INDIGO Biosciences. Các nồng độ xử lý cuối cùng cho mỗi hợp chất thử là 1,000 nM và 100 nM, mỗi hợp chất với 0,1% DMSO dư. Các xử lý đối chứng riêng là môi trường chỉ được bổ sung chất dẫn thuốc (0,1% DMSO) để xác định mức cơ bản của hoạt tính ROR γ trong các tế bào chỉ báo, và ursolic axit đảo chủ vận đối chứng (f.c. 6,000 nM đến 8,2 nM giảm 3-lần) để thiết lập đáp ứng liều đảo chủ vận đối chứng dương. Các tấm thử được đặt trong buồng ủ 37°C, 5% CO $_2$, 85% độ ẩm trong 24 giờ. Sau đó môi trường xử lý được loại bỏ, 100 μl chất phản ứng dò luxiferaza được thêm vào mỗi giếng, và các đơn vị ánh sáng tương đối (RLUs) được định lượng từ mỗi giếng thử nghiệm sử dụng

tầm độc trị số phát sáng. Các giá trị độ lệch chuẩn RLU +/- trung bình được tính toán cho tất cả các bộ xử lý, sau đó tính toán số lần giảm: $[\text{Chất dẫn thuốc RLU trung bình} / \text{Hợp chất thử RLU trung bình}]$. Phần trăm giảm của hoạt tính ROR γ đáp ứng các xử lý hợp chất thử tương ứng được tính: $[100 * (1 - [\text{RLU trung bình Hợp chất thử} / \text{RLU trung bình Chất dẫn thuốc}])]$ khi giảm tối thiểu lý thuyết (0% giảm) chỉ được lấy từ xử lý Chất dẫn thuốc, không có hợp chất xử lý. Theo một số khía cạnh có thể có lợi khi tạo ra các hợp chất với sự điều biến chọn lọc của ROR γ cho các hợp chất ví dụ mà được chọn cho ROR γ trên ROR α , các hợp chất mà được chọn cho ROR γ so với ROR β , và các hợp chất mà được chọn cho ROR γ so với BOTH ROR α và ROR β Cũng có thể có lợi khi tạo ra các hợp chất mà được chọn cho ROR γ so với các thụ thể hoocmon hạt nhân khác như CAR1, FXR, GR, LXR α , LXR β , PPAR α , PXR, RAR α , RXR α , TR α , VDR. Chuyên gia trong lĩnh vực hiểu rằng các thụ thể hoocmon hạt nhân này chỉ là các ví dụ, và việc chọn đối với các thụ thể hạt nhân khác cũng có thể có lợi. Ví dụ có thể có lợi khi tạo ra các hợp chất mà điều biến ROR γ và một hoặc nhiều thụ thể hoocmon hạt nhân khác, cũng như các hợp chất mà điều biến cả ROR γ và ROR α , hoặc ROR γ và ROR β . Cũng có thể có lợi khi tạo ra các hợp chất mà điều biến ROR γ và BOTH ROR α và ROR β , cũng như các hợp chất mà điều biến cả ROR γ và một hoặc nhiều thụ thể hoocmon hạt nhân khác như CAR1, FXR, GR, LXR α , LXR β , PPAR α , PXR, RAR α , RXR α , TR α , VDR. Chuyên gia trong lĩnh vực hiểu rằng các thụ thể hoocmon hạt nhân này chỉ là các ví dụ, và việc chọn đối với các thụ thể hoocmon hạt nhân khác cũng có thể có lợi. Bằng cách thể vùng liên kết phối tử của thụ thể hoocmon hạt nhân khác đối với vùng liên kết phối tử của ROR γ , thử nghiệm chi báo (Gal4) có thể được thay đổi để tạo ra dữ liệu hoạt tính cho các hợp chất so với thụ thể hoocmon hạt nhân khác. Chuyên gia trong lĩnh vực hiểu phương pháp để hoàn thành thay đổi này. Bằng cách so sánh hoạt tính đối với ROR γ với hoạt tính đối với thụ thể hoocmon hạt nhân khác trong thử nghiệm này, việc lựa chọn hợp chất đối với ROR γ so với thụ thể hoocmon hạt nhân khác có thể được thiết lập. Hợp chất có thể nói là được chọn cho ROR γ so với thụ thể hoocmon hạt nhân khác nếu hoạt tính của hợp chất so với ROR γ lớn hơn 5, 10, 20, hoặc 100 lần đối với ROR γ cao hơn đối với thụ thể hạt nhân khác. (Các) hợp chất hoặc (các) chế phẩm được được mô tả ở đây có thể điều biến hoạt tính của thụ thể ROR γ đến phạm vi lớn hơn nó điều biến hoạt tính của các thụ thể ROR α và/hoặc ROR β .

Các kết quả của Thử nghiệm phân cực huỳnh quang (FP), và thử nghiệm chỉ báo ROR γ (Gal4) được thể hiện trong các Bảng 2-4 dưới đây.

Bảng 2. Dữ liệu hoạt tính của các hợp chất ví dụ thu được từ thử nghiệm Phân cực huỳnh quang (FP).

Ví dụ số	Khoảng hoạt tính FP (nM)	Ví dụ số	Khoảng hoạt tính FP (nM)
T1	<500	A96	<10000
x	<500	A97	<500
I1	<500	A98	<500
A1	<1000	A99	<10000
A2	<500	A100	<10000
A3	<500	A101	<500
A4	<2000	A102	<500
A5	<1000	A103	<1000
A6	<500	A104	<1000
A7	<500	A105	<10000
A8	<500	A106	<10000
A9	<500	A107	<1000
A11	<500	A108	<2000
A12	<1000	A109	<500
A13	<500	A110	<2000
A14	<500	A111	<1000
A15	<500	A112	<2000
A16	<500	A113	<10000
A17	<2000	A114	<500
A18	<500	A115	<500
A19	<500	A118	<500
A20	<2000	A119	<2000
A21	<1000	A120	<500
A22	<500	A121	<500
A23	<500	A122	<500

Ví dụ số	Khoảng hoạt tính FP (nM)	Ví dụ số	Khoảng hoạt tính FP (nM)
A24	<500	A123	<10000
A25	<500	A124	<500
A26	<500	A125	<500
A27	<1000	A126	<500
A28	<1000	A127	<500
A29	<500	A128	<500
A30	<500	A129	<500
A31	<500	A130	<500
A32	<500	A131	<500
A33	<500	A132	<10000
A34	<500	A133	<2000
A35	<500	A134	<2000
A36	<500	A135	<10000
A37	<500	A136	<2000
A38	<500	A137	<500
A39	<500	A138	<500
A40	<1000	A139	<2000
A41	<500	A140	<10000
A42	<500	A141	<2000
A43	<1000	A142	<500
A44	<500	A143	<500
A45	<2000	A144	<10000
A47	<10000	A145	<500
A49	<500	A147	<500
A52	<500	A148	<500
A53	<500	A149	<500
A54	<500	A150	<2000
A55	<500	A151	<1000
A56	<500	A152	<10000
A57	<500	A153	<10000

Ví dụ số	Khoảng hoạt tính FP (nM)	Ví dụ số	Khoảng hoạt tính FP (nM)
A58	<500	A154	<2000
A59	<500	A155	<1000
A60	<500	A156	<500
A61	<500	A157	<500
A62	<500	A158	<500
A63	<500	A159	<500
A64	<500	A160	<500
A65	<500	A161	<500
A66	<500	A162	<500
A67	<500	A163	<500
A68	<500	A164	<1000
A69	<500	A165	<500
A72	<10000	A166	<10000
A73	<500	A167	<500
A74	<500	A168	<500
A75	<500	A169	<500
A76	<500	A170	<500
A77	<500	A171	<500
A78	<500	A172	<2000
A79	<1000	A173	<10000
A80	<500	A174	<500
A81	<500	A175	<500
A82	<1000	A176	<500
A83	<500	A177	<2000
A84	<500	A178	<500
A85	<500	A179	<500
A88	<500	A180	<10000
A89	<500	A181	<500
A90	<500	A182	<10000
A91	<500	A183	<2000

Ví dụ số	Khoảng hoạt tính FP (nM)	Ví dụ số	Khoảng hoạt tính FP (nM)
A92	<10000	A184	<10000
A93	<2000	A185	<10000
A95	<1000		

Bảng 3. Dữ liệu hoạt tính của các hợp chất ví dụ thu được từ thử nghiệm chỉ báo ROR γ (Gal4) ở 1 μ M.

Ví dụ số	Khoảng hoạt tính Gal4 @ 1 μ M (% ức chế)	Ví dụ số	Khoảng hoạt tính Gal4 @ 1 μ M (% ức chế)
T1	>80	A79	>20
x	>50	A80	>80
I1	>80	A81	>80
A1	>80	A82	>80
A2	>80	A83	>80
A3	>80	A85	>80
A4	>50	A88	>50
A5	>80	A89	>80
A6	>80	A90	>0
A7	>80	A91	>80
A8	>80	A95	>80
A9	>80	A97	>80
A11	>80	A98	>80
A12	>80	A101	>50
A13	>80	A102	>80
A14	>80	A103	>80
A15	>80	A104	>80
A16	>20	A107	>50
A17	>50	A108	>80
A18	>80	A109	>80
A19	>80	A110	>50
A20	>50	A120	>80
A42	>50	A124	>20

Ví dụ số	Khoảng hoạt tính Gal4 @ 1 μ M (% ức chế)	Ví dụ số	Khoảng hoạt tính Gal4 @ 1 μ M (% ức chế)
A49	>80	A125	>50
A52	>50	A138	>20
A53	>80	A142	>50
A54	>80	A143	>80
A55	>0	A145	>50
A56	>80	A147	>80
A57	>80	A148	>20
A58	>80	A149	>20
A59	>80	A150	>20
A60	>80	A151	>50
A61	>80	A164	>50
A62	>80	A165	>80
A63	>80	A167	>80
A64	>80	A168	>80
A65	>50	A169	>80
A66	>50	A170	>50
A67	>50	A171	>80
A68	>50	A172	>80
A73	>80	A174	>80
A74	>50	A175	>80
A75	>80	A176	>50
A76	>80	A178	>20
A77	>50	A179	>80
A78	>80	A181	>80

Bảng 4. Dữ liệu hoạt tính của các hợp chất ví dụ thu được từ thử nghiệm chỉ báo ROR γ (Gal4) ở 0,1 μ M.

Ví dụ số	Khoảng hoạt tính Gal4 @ 0,1 μ M (% ức chế)	Ví dụ số	Khoảng hoạt tính Gal4 @ 0,1 μ M (% ức chế)
T1	>50	A78	>50
x	>20	A80	>20
I1	>80	A81	>50
A1	>20	A82	>20
A2	>80	A83	>50
A3	>50	A85	>50
A4	>0	A88	>0
A5	>20	A89	>80
A6	>80	A91	>80
A7	>80	A95	>20
A8	>50	A97	>50
A9	>20	A98	>50
A11	>50	A101	>50
A12	>20	A102	>80
A13	>20	A103	>0
A14	>50	A104	>50
A15	>20	A107	>0
A16	>0	A108	>20
A17	>20	A109	>0
A18	>50	A110	>0
A19	>20	A120	>20
A20	>20	A124	>0
A42	>20	A125	>0
A49	>80	A138	>0
A52	>0	A142	>0
A53	>80	A143	>20
A54	>50	A145	>0
A56	>80	A147	>50

Ví dụ số	Khoảng hoạt tính Gal4 @ 0,1 μ M (% ức chế)	Ví dụ số	Khoảng hoạt tính Gal4 @ 0,1 μ M (% ức chế)
A57	>50	A148	>0
A58	>20	A151	>0
A59	>80	A164	>20
A60	>0	A165	>50
A61	>20	A167	>50
A62	>80	A168	>50
A63	>80	A169	>80
A64	>50	A170	>20
A65	>20	A171	>80
A66	>20	A172	>20
A67	>20	A174	>20
A68	>0	A175	>50
A73	>80	A176	>0
A74	>0	A178	>0
A75	>80	A179	>20
A76	>80	A181	>0
A77	>20		

Như có thể thấy từ các bảng trên, các hợp chất được phát hiện là thể hiện hoạt tính có lợi qua các thử nghiệm.

Theo một phương án, các hợp chất có các giá trị ức chế lớn hơn 80% trong Thử nghiệm chỉ báo ROR γ (Gal4) được bộc lộ ở đây. Theo một phương án các hợp chất có các giá trị ức chế lớn hơn 80% trong Thử nghiệm chỉ báo ROR γ (Gal4) và khoảng hoạt tính FP ít hơn 1000nM, như ít hơn 500nM.

Theo một phương án các hợp chất có các giá trị ức chế lớn hơn 50% trong Thử nghiệm chỉ báo ROR γ (Gal4). Theo một phương án các hợp chất có các giá trị ức chế lớn hơn 50% trong Thử nghiệm chỉ báo ROR γ (Gal4), và khoảng hoạt tính FP ít hơn 2000nM, như ít hơn 1000nM, như ít hơn 500nM.

Theo một phương án các hợp chất có các giá trị ức chế lớn hơn 20% trong Thử nghiệm chỉ báo ROR γ (Gal4). Theo một phương án các hợp chất có các giá trị ức chế lớn hơn 20% trong Thử nghiệm chỉ báo ROR γ (Gal4), và khoảng hoạt tính FP ít hơn 2000nM, như ít hơn 1000nM, như ít hơn 500nM.

Theo một phương án các hợp chất có các giá trị ức chế lớn hơn 50% trong Thử nghiệm chỉ báo ROR γ (Gal4) ở 1 μ M và các giá trị ức chế lớn hơn 20% trong Thử nghiệm chỉ báo ROR γ (Gal4) ở 0,1 μ M. Theo một phương án các hợp chất có các giá trị ức chế lớn hơn 50% trong Thử nghiệm chỉ báo ROR γ (Gal4) ở 1 μ M và các giá trị ức chế lớn hơn 20% trong Thử nghiệm chỉ báo ROR γ (Gal4) ở 0,1 μ M, và khoảng hoạt tính FP nhỏ hơn 2000nM, như nhỏ hơn 1000nM, như nhỏ hơn 500nM.

Nghiên cứu Viêm não tủy tự miễn thử nghiệm (EAE)

EAE là mẫu động vật nhiễm đa xơ cứng được dùng để đánh giá tính hiệu quả của các hợp chất thử. EAE được gây bệnh ở WuXi AppTec (Thượng Hải) ở chuột cái C57BL/6 được mua từ phòng thí nghiệm SLAC, Thượng Hải bằng cách tiêm 100 μ l (100 μ g MOG₃₅₋₅₅ peptit trong tá dược Freund đầy đủ chứa 200 μ g nhũ tương (M.bệnh lao/chuột) (với kim 25-G) dưới da ở lưng của chuột đã cạo sạch lông. Mỗi chuột còn được cho 200 ng PTX trong 200 μ l PBS bằng cách tiêm trong màng bụng ở 0 và 48 giờ sau khi gây miễn dịch. Để điều trị, hợp chất hoặc chất dẫn thuốc (2% DMSO, 10% HP- β -CD trong nước MilliQ) được đưa qua đường miệng hai lần mỗi ngày với các liều khác nhau được chọn từ 3, 10, và 30 mg/kg, bắt đầu ở ngày gây bệnh EAE. Thử nghiệm kéo dài 25 ngày, và động vật được chấm điểm mỗi ngày đối với các triệu chứng EAE sử dụng hệ chấm điểm sau đây: 0, Chuột thường; không có biểu hiện bệnh công khai; 1, Đuôi rũ hoặc chân sau yếu nhưng không phải cả hai; 2 Đuôi rũ và chân sau yếu; 3 Liệt chân sau một phần; 4 Liệt hoàn toàn chân sau; 5 Tình trạng hấp hối; chết bởi EAE: gây chết nhân đạo. Điểm lâm sàng có thể được biểu hiện là điểm trung bình cho mỗi nhóm điều trị $\pm$ S.E.M.

Kết quả: Ví dụ A7 được thử trong nghiên cứu EAE ở 30 mg/kg. Ví dụ A7 được thể hiện làm chậm sự tấn công và điểm lâm sàng thấp hơn đáng kể.

Nghiên cứu Viêm khớp dạng thấp do collagen (CIA)

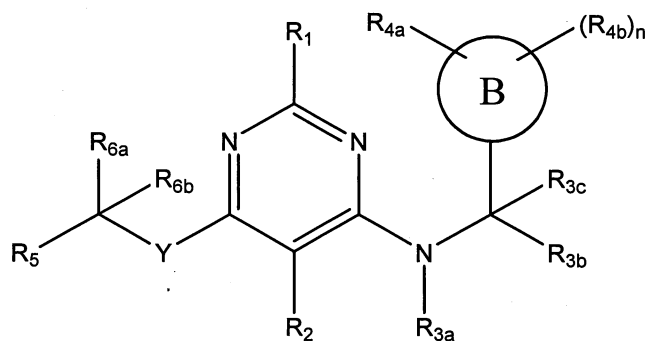
Viêm khớp dạng thấp do collagen là mẫu động vật bị thấp khớp được dùng để đánh giá tính hiệu quả của các hợp chất thử. CIA được gây bệnh ở Washington Biotechnology Inc. (Baltimore) ở chuột đực DBA/1J (Jackson Laboratories) bằng cách tiêm dưới da ở gốc đuôi với 50 μ l collagen bò/nhũ tương tá được Freund đầy đủ. Sau 21 ngày, chuột còn được kích bằng cách tiêm thêm dưới da 50 μ l collagen/nhũ tương tá được Freund không đầy đủ. Để điều trị, hợp chất hoặc chất dẫn thuốc (2% DMSO, 10% HP- β -CD trong MilliQ) được cho qua đường miệng hai lần mỗi ngày với các liều khác nhau được chọn từ 3, 10, 30 mg/kg, bắt đầu ở ngày gây bệnh CIA (Chế độ phòng bệnh), hoặc sau khi phát bệnh (vào ngày 27, chế độ chữa bệnh). Điều trị kéo dài đến ngày 41, và các động vật được chấm điểm ba lần mỗi tuần. Mỗi chân được chấm điểm và tổng tất cả bốn chân được ghi là Chỉ số Viêm khớp (AI). AI tối đa có thể là 16. 0 = không có tác động nhìn thấy của viêm khớp; 1 = phù nề và/hoặc ban đỏ ở một ngón chân; 2 = phù nề và/hoặc ban đỏ ở 2 khớp xương; 3 = phù nề và/hoặc ban đỏ ở hơn 2 khớp xương; 4 = viêm khớp nặng ở toàn bộ chân và các ngón chân bao gồm biến dạng chân và cứng liên khớp ở các khớp. Chỉ số Viêm khớp cho mỗi xử lý có thể được biểu hiện là điểm trung bình cho mỗi nhóm xử lý $\pm$ S.E.M.

Kết quả: Ví dụ A7 được thử trong nghiên cứu CIA ở 30 mg/kg ở cài đặt chữa bệnh. Ví dụ A7 được thể hiện làm tăng tốc độ phát triển bệnh và giảm mức độ trầm trọng của bệnh.

Tóm lại, các hợp chất được bộc lộ ở đây đã được phát hiện để ít nhất điều biến hoạt tính của ROR γ . Ngoài ra còn phát hiện ra rằng các hợp chất được bộc lộ ở đây có sự hữu ích trong cơ thể, và do đó có thể hữu dụng trong điều trị các bệnh viêm, chuyển hóa và tự miễn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



công thức (I)

hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

Y là NR;

R là hydro hoặc C₁₋₄ alkyl được thế hoặc không được thế;

R₁ là hydro hoặc C₁₋₄ alkyl được thế hoặc không được thế;

R₂ là halogen;

R_{3a} được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkylen-C₃₋₆ xycloalkyl, C₁₋₄ alkylen-C₃₋₆ heteroalixyclyl, C₃₋₆ xycloalkyl, và C₃₋₅ heteroalixyclyl, hợp chất bất kỳ trong số chúng có thể được thế hoặc không được thế;

R_{3b} là hydro, và R_{3c} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁₋₄ alkyl được thế hoặc không được thế và C₃₋₆ xycloalkyl được thế hoặc không được thế;

R_{4a} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -OH, -CN, C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ alkoxy được thế hoặc không được thế, C₂₋₆ alkenyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, aryl-C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không

được thế, C₃-C₆ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl-C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế;

R_{4b} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, oxo, halogen, -OH, C₁₋₄ alkyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₄ alkoxy được thế hoặc không được thế, và -C(=O)R₁₀;

R₅ là -(CR₈R₉)_p-CR₁₃R₁₄R₁₅;

n là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, 2, 3 và 4;

p là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1 và 2;

R_{6a} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ hydroxyalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, và aryl được thế hoặc không được thế;

R_{6b} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ alkoxy được thế hoặc không được thế, C₃₋₈ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₂₋₉ heteroalixyclyl-C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, và aryl được thế hoặc không được thế;

hoặc R_{6a} và R_{6b} được lấy cùng nhau để tạo thành nhóm oxo hoặc được lấy cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành hệ vòng được chọn từ C₃₋₆ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, và C₂₋₉ heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế, hoặc R_{6a} và R₁₃ được lấy cùng nhau để tạo thành hệ vòng được chọn từ C₃₋₆ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, và C₂₋₅ heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế;

R₇, R₈, và R₉ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₆ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₂₋₉ heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế và aryl được thế hoặc không được thế;

R₁₀ được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ alkoxy được thế hoặc không được thế, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₆ alkyl), -N(C₁₋₆ alkyl)₂, and C₃₋₇ xycloalkyl được thế hoặc không được thế;

R_{13} không có mặt, hoặc được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, -CN, -OH, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{2-6} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkoxy được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, và $-(CR_8R_9)_p-C(=O)OR_7$, $-(CR_8R_9)_p-SO_2R_7$, và $-(CR_8R_9)_p-C(=O)NR_8R_9$, và khi R_{13} là $C(=O)NR_8R_9$, R_8 và R_9 như được xác định ở trên hoặc được lấy cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành C_2-C_6 heteroalixyclyl;

R_{14} và R_{15} được lấy cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-8} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_{2-9} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế; và

B là hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, và C_2-C_9 heteroalixyclyl;

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_{3a} được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, xyclopropyl, và xyclobutyl.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R_{3b} là hydro, và R_{3c} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, xyclopropyl và xyclobutyl.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_{14} và R_{15} được lấy cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-7} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_{2-6} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế.

5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó R_{14} và R_{15} được lấy cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{4-7} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, aryl C_{6-12} được thế hoặc không được thế, heteroalixyclyl có 4 cạnh được thế hoặc không được thế, heteroaryl có 5 cạnh được thế hoặc không được thế, heteroalixyclyl có 5 cạnh được thế hoặc không được thế, heteroaryl có 6 cạnh được thế hoặc không được thế, heteroalixyclyl có 6 cạnh được thế hoặc không được thế, heteroaryl có 7 cạnh được thế hoặc không được thế, và heteroalixyclyl có 7 cạnh được thế hoặc không được thế.

6. Hợp chất theo điểm 4 hoặc 5, trong đó R_{14} và R_{15} được lấy cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, naphthyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, azetidiny, thietanyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrrolidiny, imidazoliny, pyrazolidiny, thiazolidiny, isothiazolidiny, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, oxathianyl, 1,4-oxathianyl, 4,4-dioxit, thiazolyl, isothiazolyl, pyridiny, pyridaziny, pyraziny, pyrimidiny, triaziny, piperidiny, piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny, dioxolany, dioxany, furyl, dihydrofurany, furazany, tetrahydrofuryl, pyranly, tetrahydropyranly, tetrahydrothiopyranly, dithiolany, dithianly, thiopyranly, thianly, thianly-1,1-dioxit, thienly, oxetany, quinolyl, isoquinolyl, indolyl, iso-indolyl, và tetrahydrothienly, hợp chất bất kỳ trong số chúng có thể được thế hoặc không được thế.

7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm xycloheptyl, xyclohexyl, xyclopentyl, dioxany, furyl, imidazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, morpholiny, oxazolyl, oxetany, oxathianyl, phenyl, piperidiny, pyranly, pyrazolidiny, pyrazolyl, pyridiny, pyrimidiny, pyrrolidiny, pyrolyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranly, tetrazolyl, thianly, thiazolyl, thienly, thiomorpholiny, thiopyranly và triazolyl, bất kỳ trong số chúng có thể được thế hoặc không được thế.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 7, trong đó hệ vòng được tạo thành bằng kết hợp của R_{14} và R_{15} được lấy cùng với cacbon mà chúng gắn vào được thế bởi một hoặc nhiều $-(CH_2)_q(R_{5a})$ trong đó R_{5a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-CH_2COOR_{20}$, $-CH_2CONR_{21}R_{22}$, oxo, $-CN$, $-CH_2-CN$, C_{1-6} alkyl, $-CH_2-imidazolyl$, $-CH_2-SO_2R_{20}$, $-CH_2C(CH_3)_2(OR_{20})$, $-OR_{20}$, $-CH_2-triazolyl$, $-CF_3$, imidazolyl-2,4-dion được thế dimetyl, $-CH_2-SO_2NR_{21}R_{22}$, morpholiny, $-C(=O)-morpholiny$, piperidyl- CH_2OR_{20} , $-OCH_2-tetrahydrofuryl$, piperazinonyl, piperidiny- $CONR_{21}R_{22}$, $-OH$, $-COR_{20}$, $-CONR_{21}R_{22}$, $-CH(OR_{20})CH_3$, $-COOR_{20}$, $-CH_2-pyrrolidyl$, C_{1-6} alkylen-OH, xyclopentyl, pyrrolidonyl, tetrazolyl, $-CH_2-tetrazolyl$, $-CH_2OR_{20}$, axyl, $-SOR_{20}$, $-SO_2R_{20}$, $-SO_2NR_{21}R_{22}$, $-NR_{21}SO_2R_{20}$, và halogen;

R_{20} , R_{21} , và R_{22} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, $-CN$, C_{3-6} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{2-6} heteroalixyclyl

được thế hoặc không được thế, hoặc R_{21} và R_{22} được kết hợp để tạo thành C_{3-6} xycloalkyl; và

q là số nguyên được chọn từ 0, 1 hoặc 2.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 8, trong đó R_{13} không có mặt hoặc được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -CN, -CH₃, flo, -OH, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂CH₂OH, -CO₂H, -CO₂-C₁₋₄-alkyl, -CH₂-SO₂R₂₀ và -CONR₈R₉ trong đó R_8 và R_9 độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ aminoalkyl, hoặc R_8 và R_9 được lấy cùng với nitơ mà chúng gắn vào để tạo thành C₂-C₆ heteroalixyclyl, và R₂₀ được chọn từ C₁₋₆ alkyl.

10. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó R là hydro.

11. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó R_1 là hydro.

12. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó R_2 là flo.

13. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó R_{4a} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ hydroxyalkyl, -CN, C₁-C₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, C₃-C₅ xycloalkyl, heteroaryl và aryl.

14. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó R_{4a} được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, và heteroaryl.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó R_{4a} được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, propyl, iso-propyl, tert-butyl, clo, flo, metoxy, etoxy, C₁₋₂ haloalkyl, C₁₋₂ haloalkoxy, và triazolyl.

16. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó R_{4a} được chọn từ nhóm bao gồm flo, -CF₃, -CHF₂, -OCF₃, và -OCHF₂.

17. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, trong đó R_{4b} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, oxo, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy.

18. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, trong đó R_{4b} được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, propyl, iso-propyl, tert-butyl, clo, flo, metoxy, etoxy, -OH, C_{1-2} haloalkyl, và C_{1-2} haloalkoxy.

19. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó R_{4b} được chọn từ nhóm bao gồm flo, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-OCF_2CF_3$, và $-OCHF_2$.

20. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó R_{6a} là hydro.

21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20, trong đó R_{6b} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl,

hoặc R_{6b} được chọn từ nhóm bao gồm $-(CH_2)_q$ - C_{3-6} xycloalkyl, $-(CH_2)_q$ -aryl, $-(CH_2)_q$ - C_{2-9} heteroalixyclyl, $-(CH_2)_q$ -heteroaryl, mà có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{3-5} xycloalkyl, $-(CH_2)_q$ -CONR₂₃R₂₄, $-(CH_2)_q$ -SO₂R₂₃, và $-(CH_2)_q$ -NR₂₃SO₂R₂₄, trong đó

R_{23} , và R_{24} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, -CN, C_{3-6} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{2-6} heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế; và

q là số nguyên được chọn từ 0, hoặc 1.

22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 21, trong đó R_{6b} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $-(CH_2)C(CH_3)_3$, phenyl, phenyl được thế bởi 1 đến 3 halogen, $-CH(CH_3)OC(CH_3)_3$, $-CH_2$ -phenyl-OCH₃, $-phenyl$ -OCH₃, $-CH_2$ -xyclohexyl-CH₂CO₂H, $-CH_2$ -xyclohexyl-CH₂CONH₂, $-CH_2$ -xyclohexyl-CH₂-tetrazolyl, $-CH_2$ -xyclohexyl-CH₂OH, $-CH_2$ -xyclohexyl-NHSO₂CH₃, $-CH_2$ -xyclohexyl-NHSO₂CH₂CF₃, $-CH_2$ -xyclohexyl-CH₂CN, -

CH₂-phenyl-CH₂CO₂H, -CH₂-phenyl-CH₂CONH₂, -CH₂-phenyl-CH₂CONH₂CH₃, -CH₂-phenyl-CH₂-tetrazolyl, -CH₂-phenyl-CONH₂, -CH₂-phenyl-SO₂NH-xyclopropyl, -CH₂-phenyl-SO₂CH₃, -CH₂-phenyl-NHSO₂CF₃, -CH₂-phenyl-NHSO₂CH₃, -CH₂-phenyl-NHSO₂CHF₂, -CH₂-pyridyl-CH₃, -CH₂-pyridyl-SO₂CH₃, -CH₂-pyridyl-CH₂CONH₂, -CH₂-pyrimidyl-NHSO₂CH₃, -CH₂-piperidyl-COCH₃, -CH₂-piperidyl-SO₂CH₃, -CH₂-piperidyl-SO₂CF₃, -CH₂-thienyl-CH₂CO₂H, -CH₂-xyclobutyl-CH₂CO₂H, -CH₂-xyclobutyl-CH₂CONH₂, -CH₂-xyclobutyl-CO₂H, -CH₂-xyclobutyl-CONH₂, -CH₂-tetrahydrothiopyrlyl, -CH₂-xyclopentyl, -CH₂-xyclohexyl, -CH₂-tetrahydrofuranyl, -CH₂-tetrahydropyranyl, -CH₂-oxetanyl, và -CH₂-pyranyl.

23. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 22, trong đó R_{6b} là hydro.

24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó R_{6a} và R_{6b} được kết hợp để tạo thành hệ vòng được chọn từ C₃₋₆ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, và C₂₋₅ heteroalixyclyl được thế hoặc không được thế.

25. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24, trong đó R₇, R₈, và R₉ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế, aryl-C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế, heteroaryl-C₁₋₆ alkyl được thế hoặc không được thế và aryl được thế hoặc không được thế.

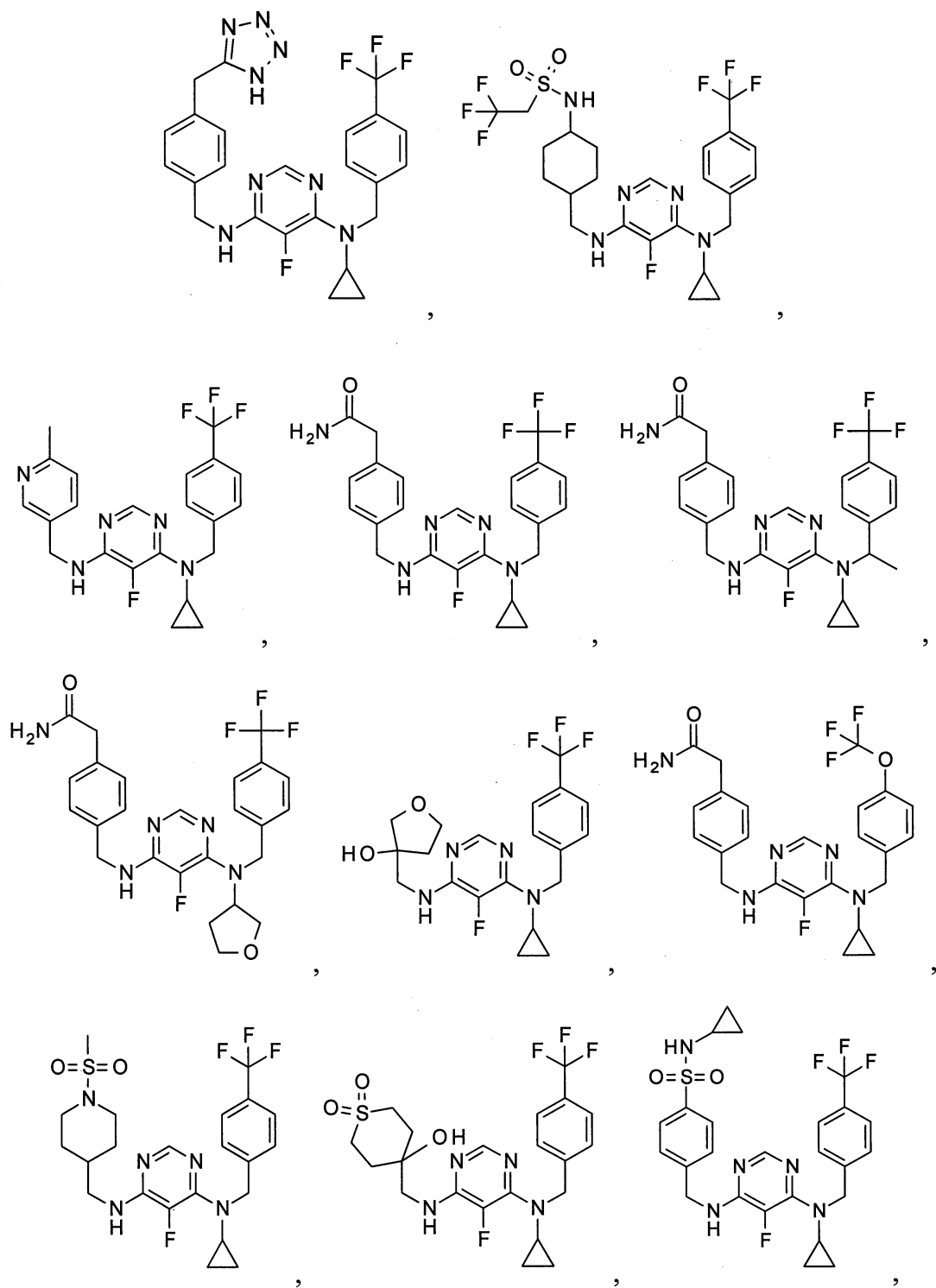
26. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, trong đó R₇, R₈, và R₉ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ hydroxyalkyl, và aryl.

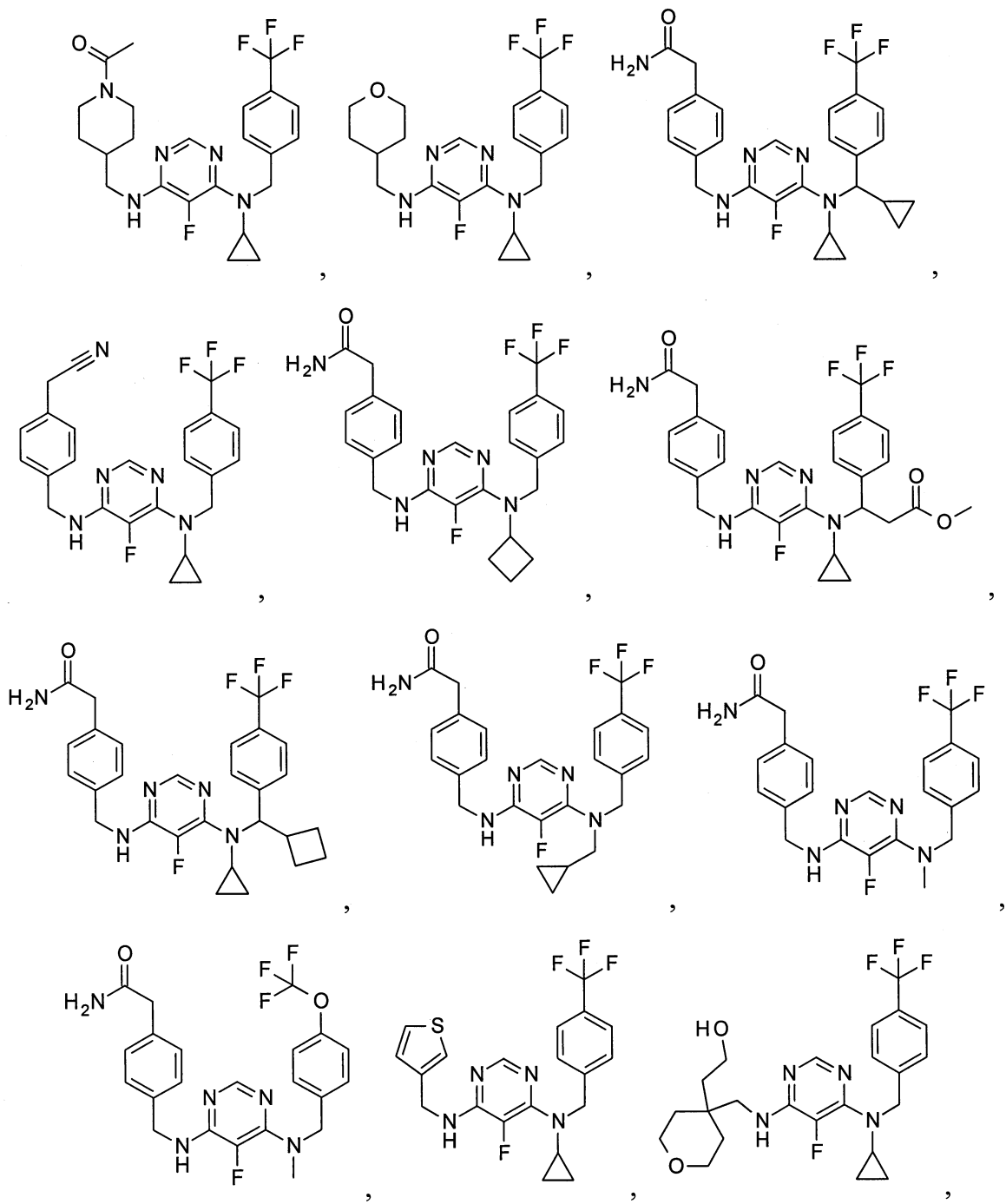
27. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 26, trong đó R₇, R₈, và R₉ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, và C₁₋₄ hydroxyalkyl.

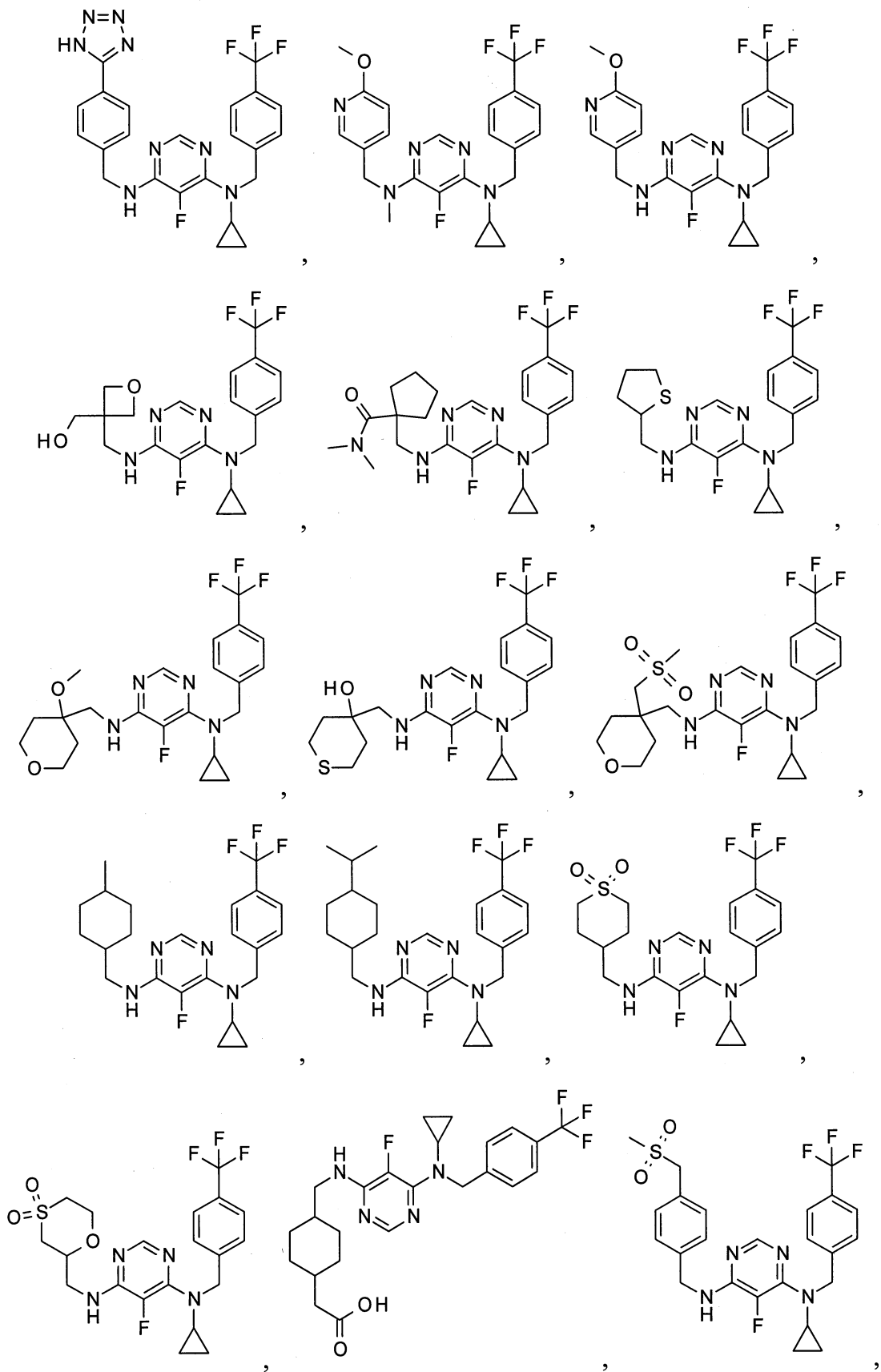
28. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 27, trong đó R₇, R₈, và R₉ độc lập với nhau được chọn từ hydro, metyl, etyl và tert-butyl.

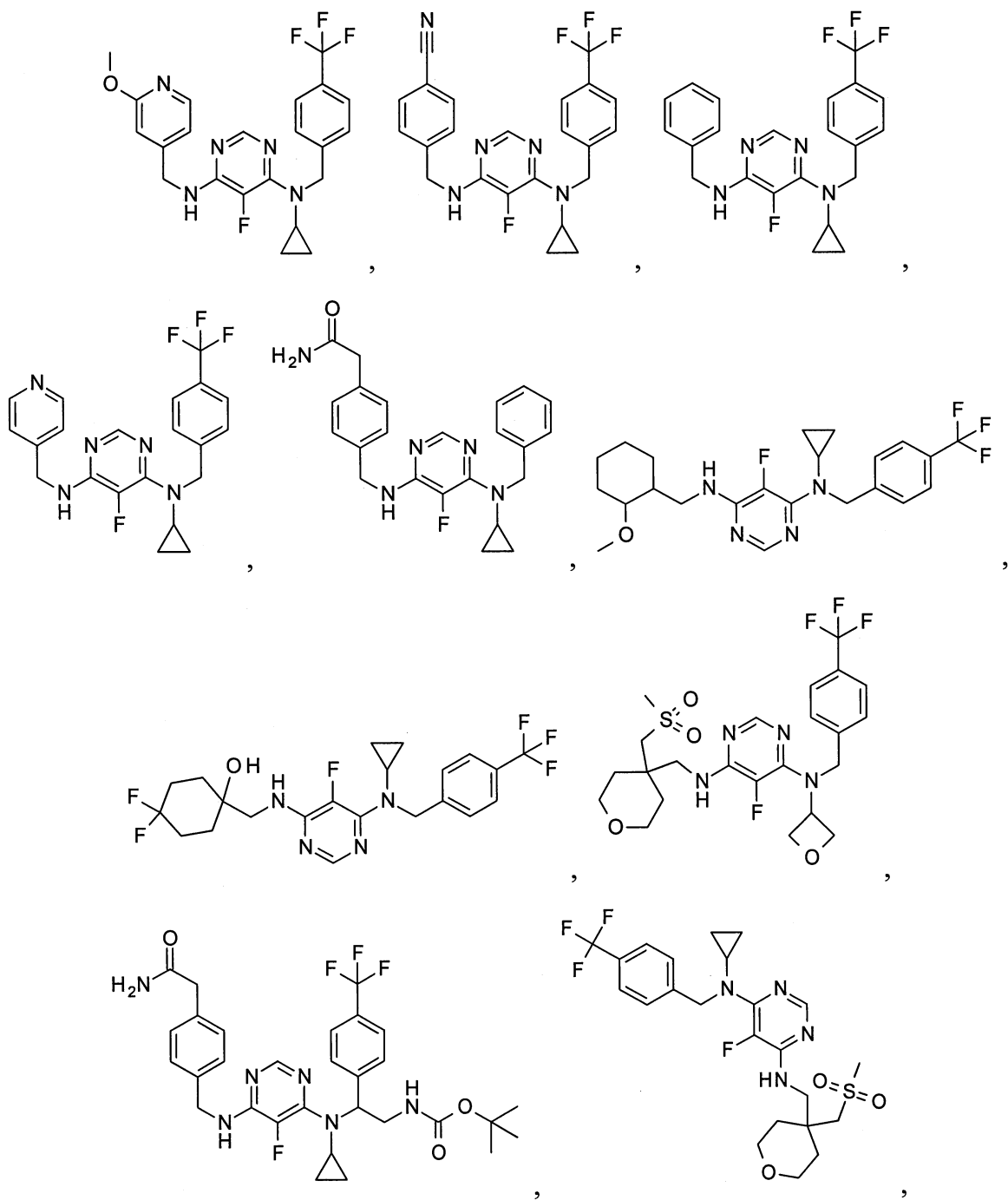
29. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 27, trong đó hệ vòng B là aryl hoặc heteroaryl.

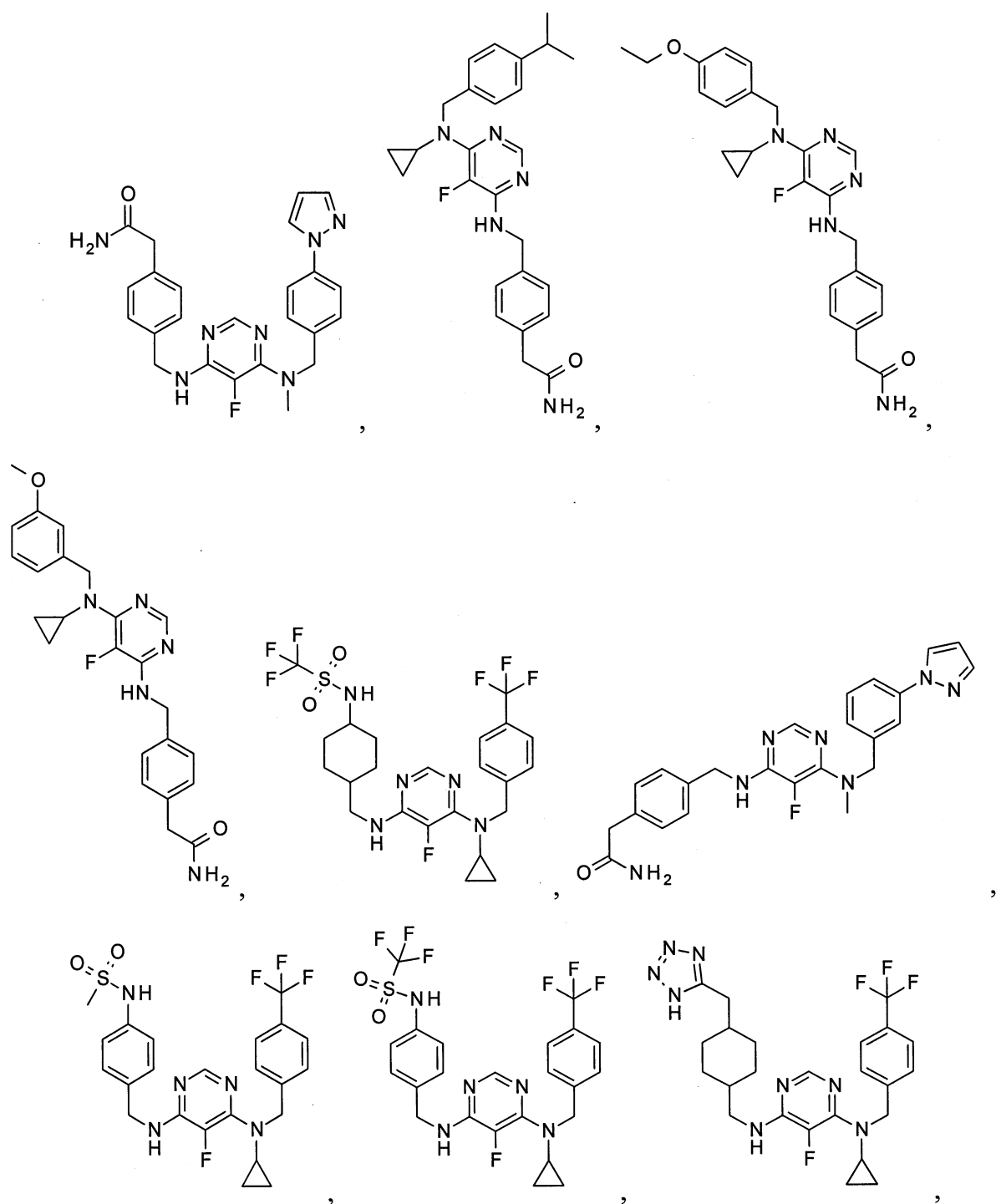
30. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 29, trong đó ít nhất một trong số R_{4a} và R_{4b} không phải hydro.
31. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 30, trong đó hệ vòng B được chọn từ vòng aryl có 6 cạnh có R_{4a} ở vị trí para hoặc vị trí meta, vòng heteroaryl có 6 cạnh có R_{4a} ở vị trí para hoặc vị trí meta, hoặc heteroaryl có 5 cạnh có R_{4a} ở vị trí 2 hoặc 3.
32. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 31, trong đó hệ vòng B được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, naphthyl và furanyl.
33. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 28, trong đó hệ vòng B là vòng C_2-C_9 heteroalixyclyl hai vòng.
34. Hợp chất theo điểm 33, trong đó vòng C_2-C_9 heteroalixyclyl hai vòng được chọn từ 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on, 3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin, 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin, 2,3-dihydrobenzo[d]oxazol, 2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol, indolin, và 1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on, và benzo[d]oxazol-2(3H)-on.
35. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 34, trong đó n là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 1, 2, 3 và 4.
36. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 34, trong đó n là 0.
37. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 36, trong đó p là số nguyên được chọn từ 0, 1 hoặc 2.
38. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 37, trong đó p là 0.
39. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

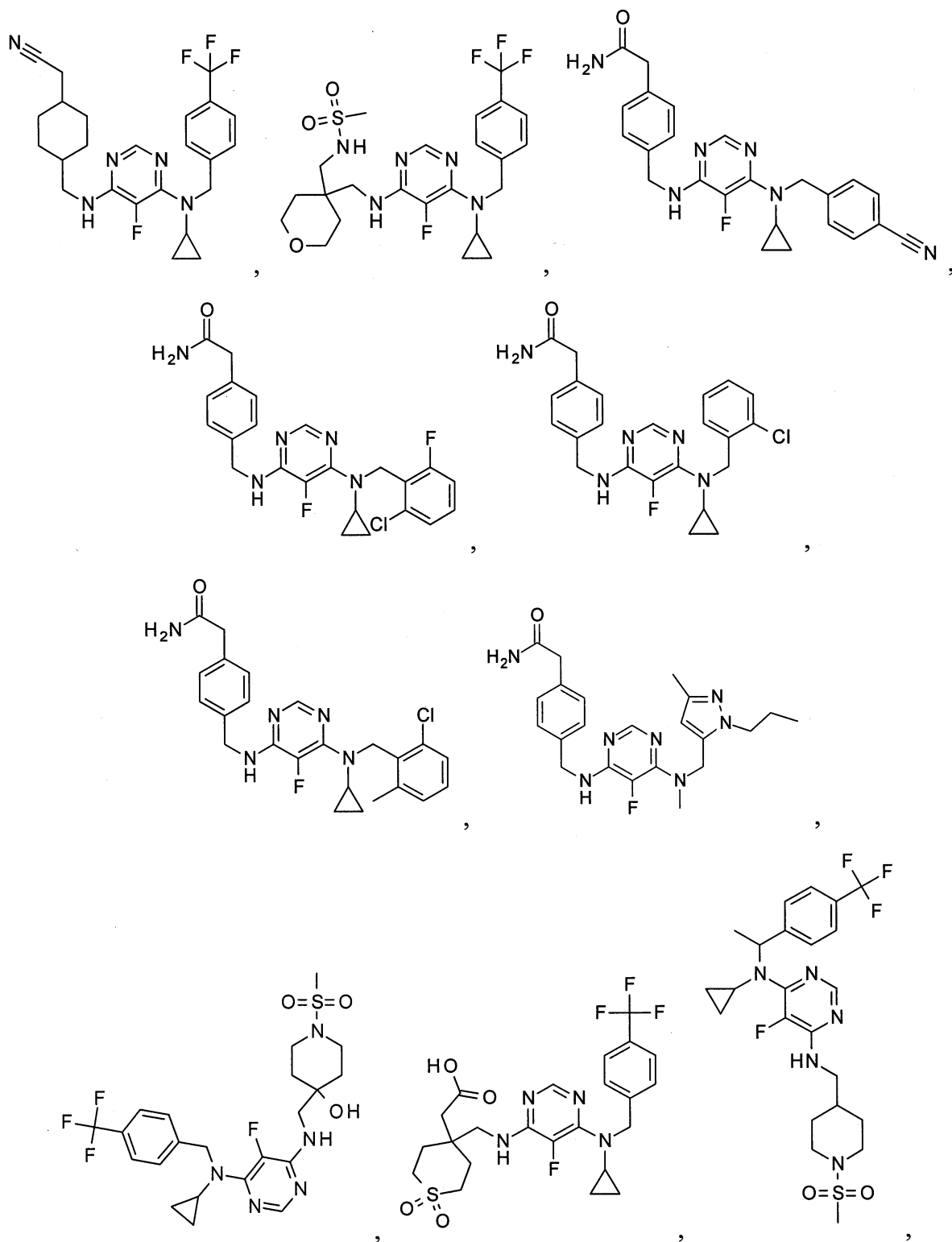


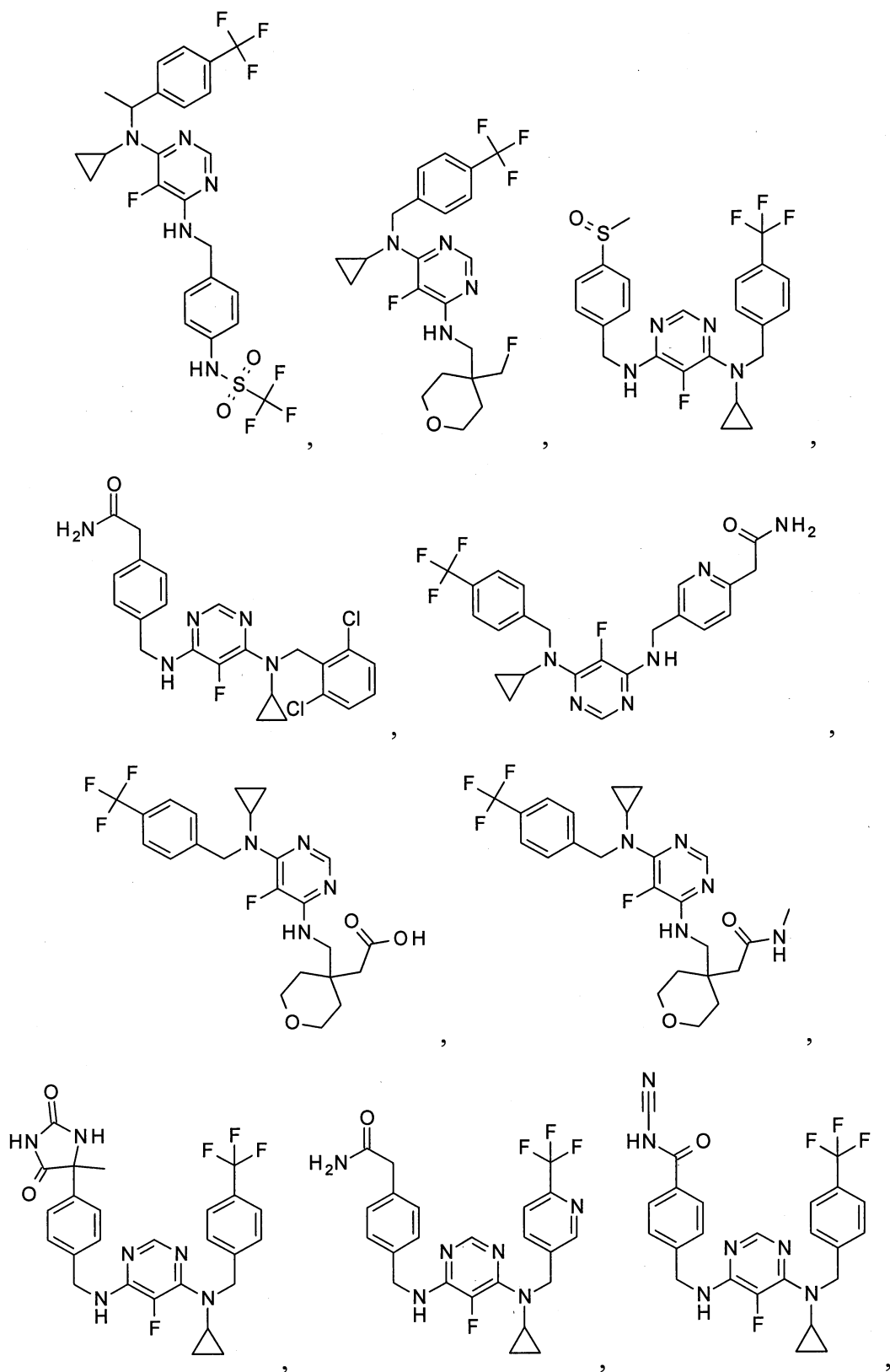


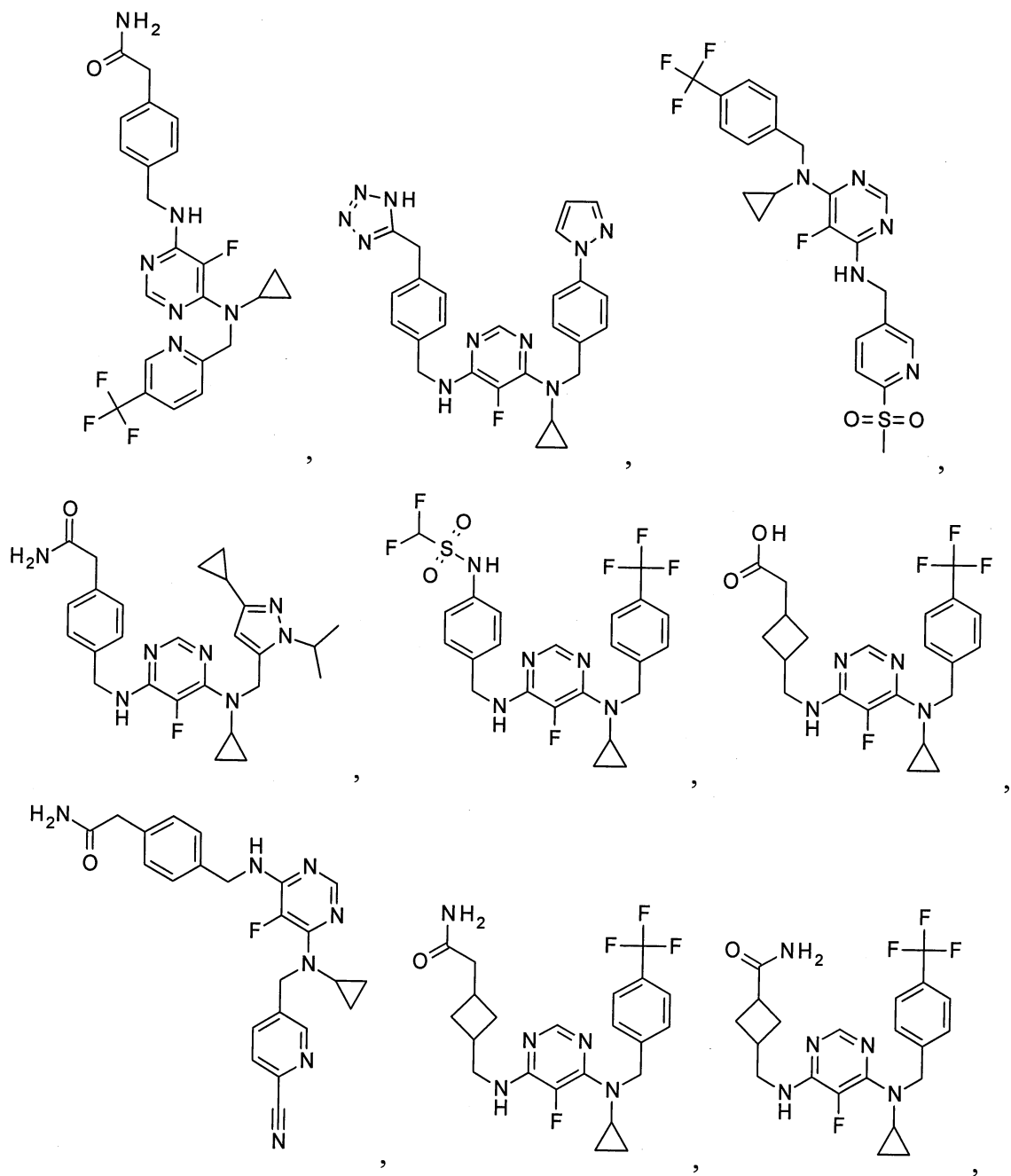


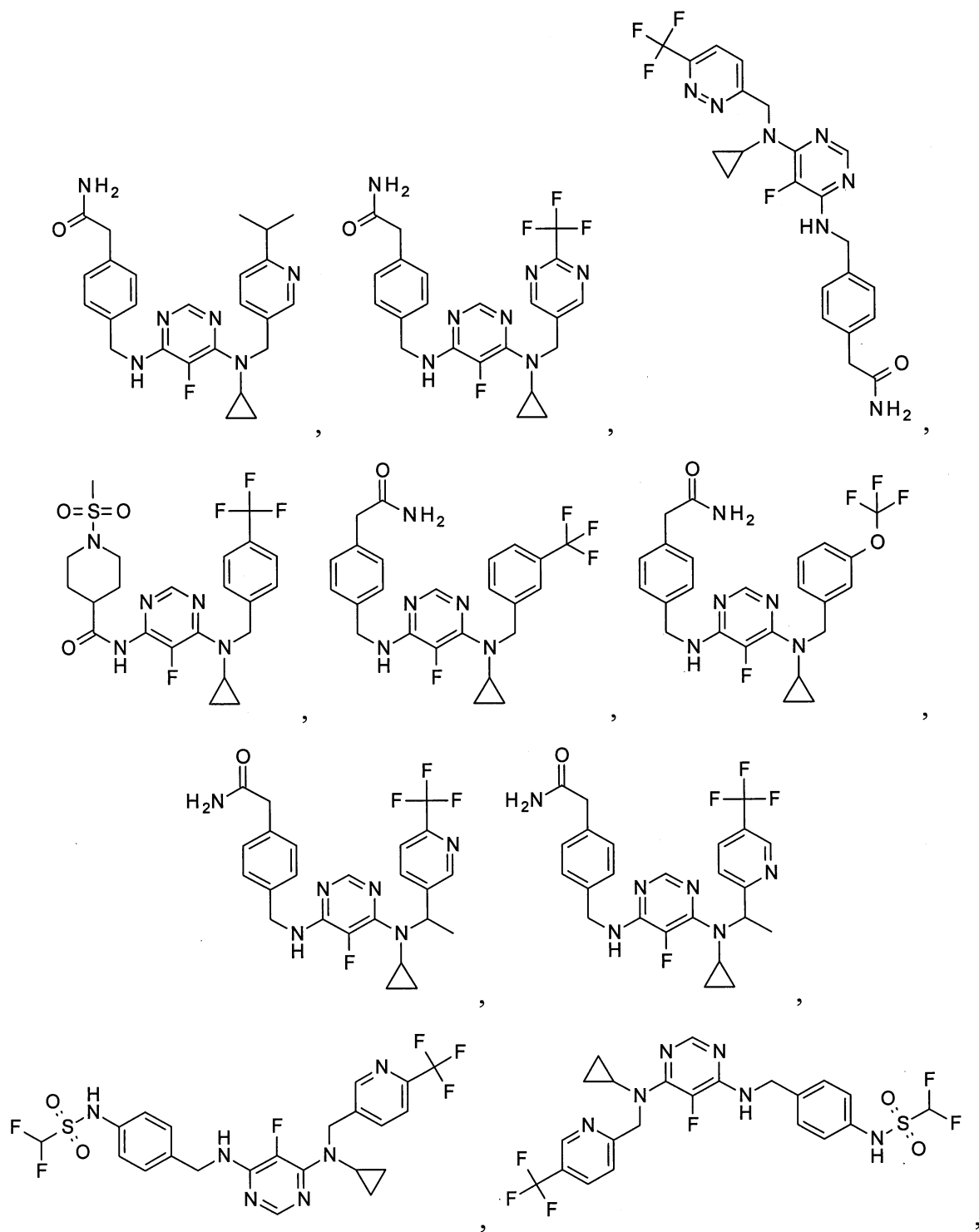


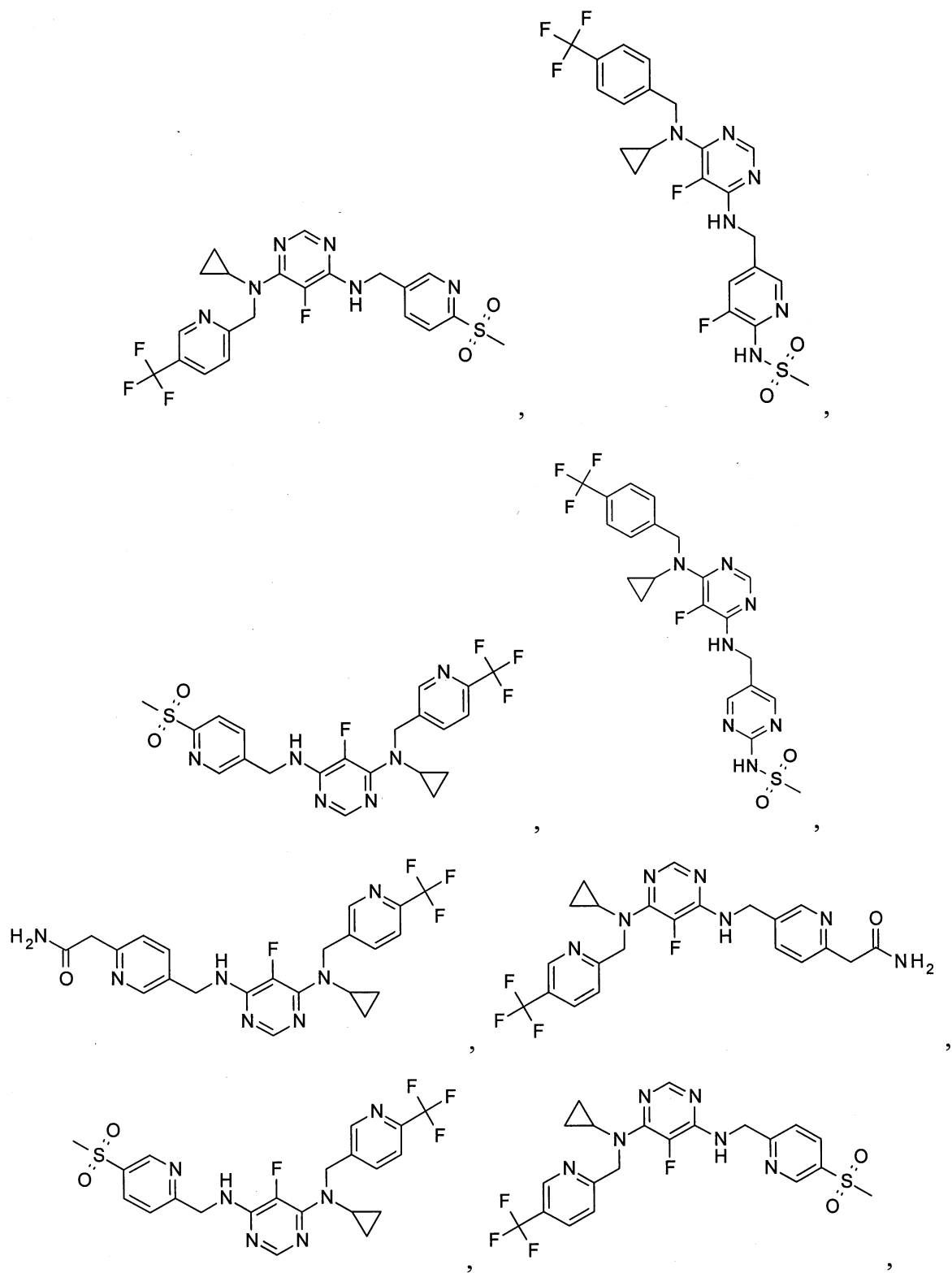


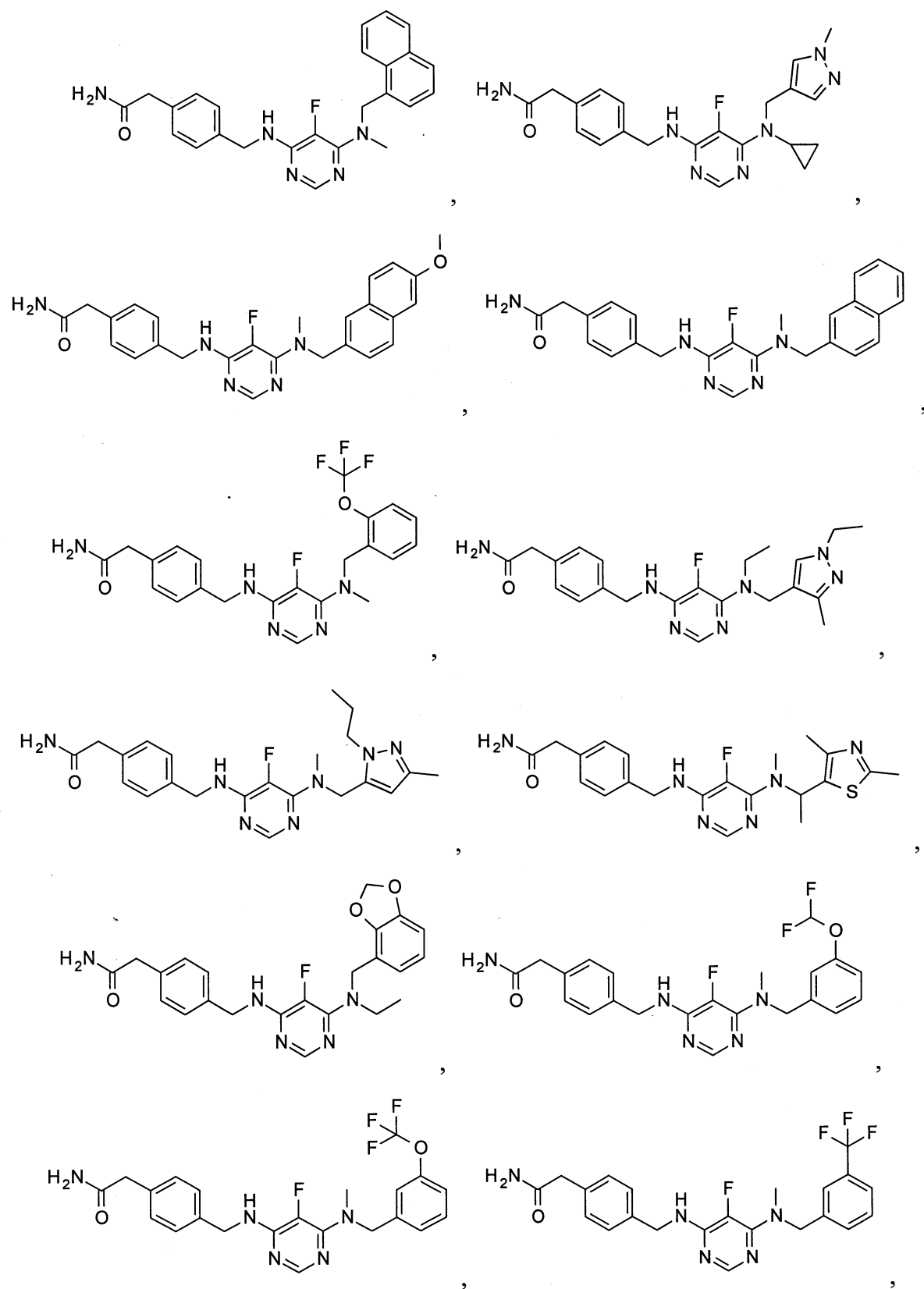


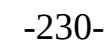


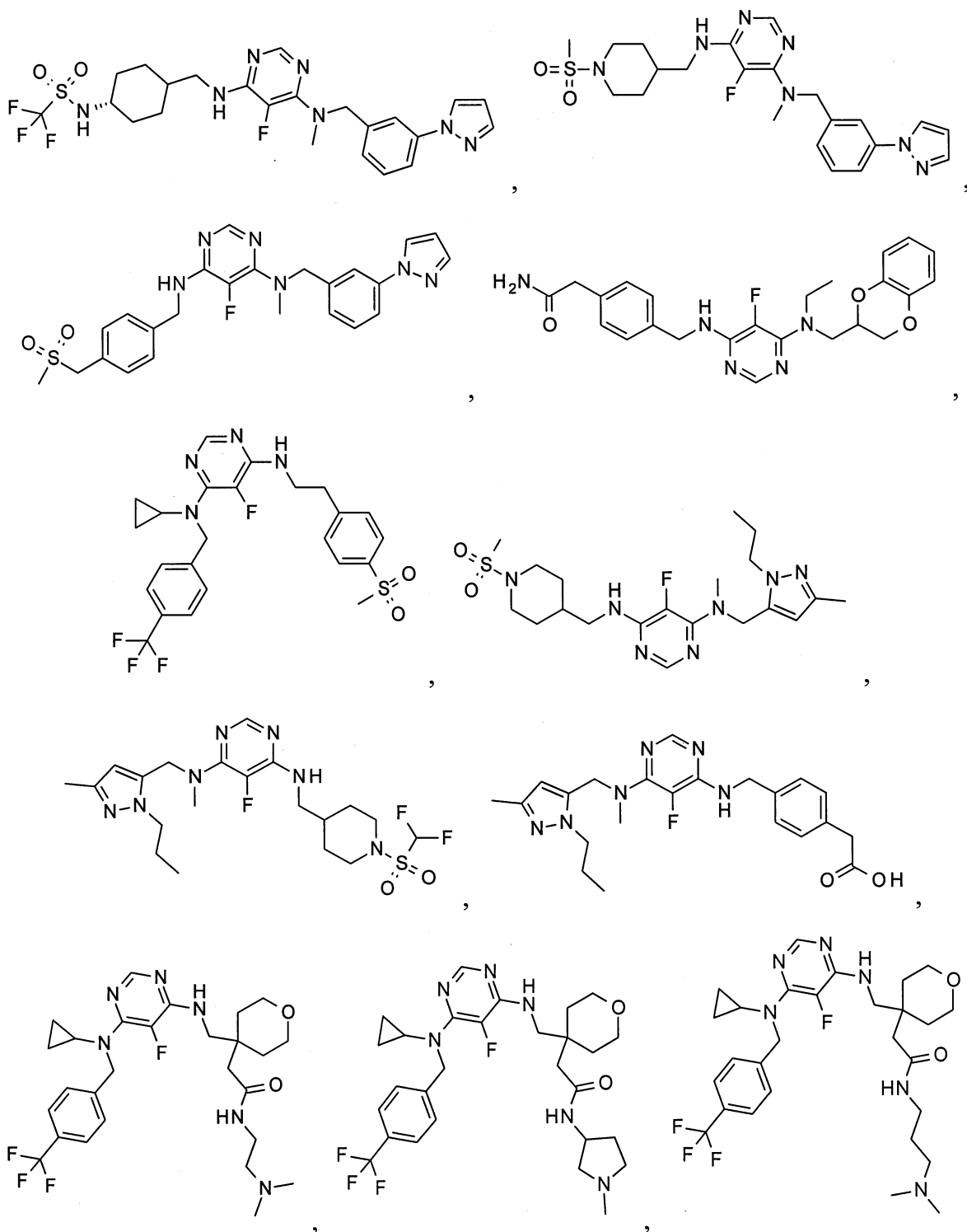


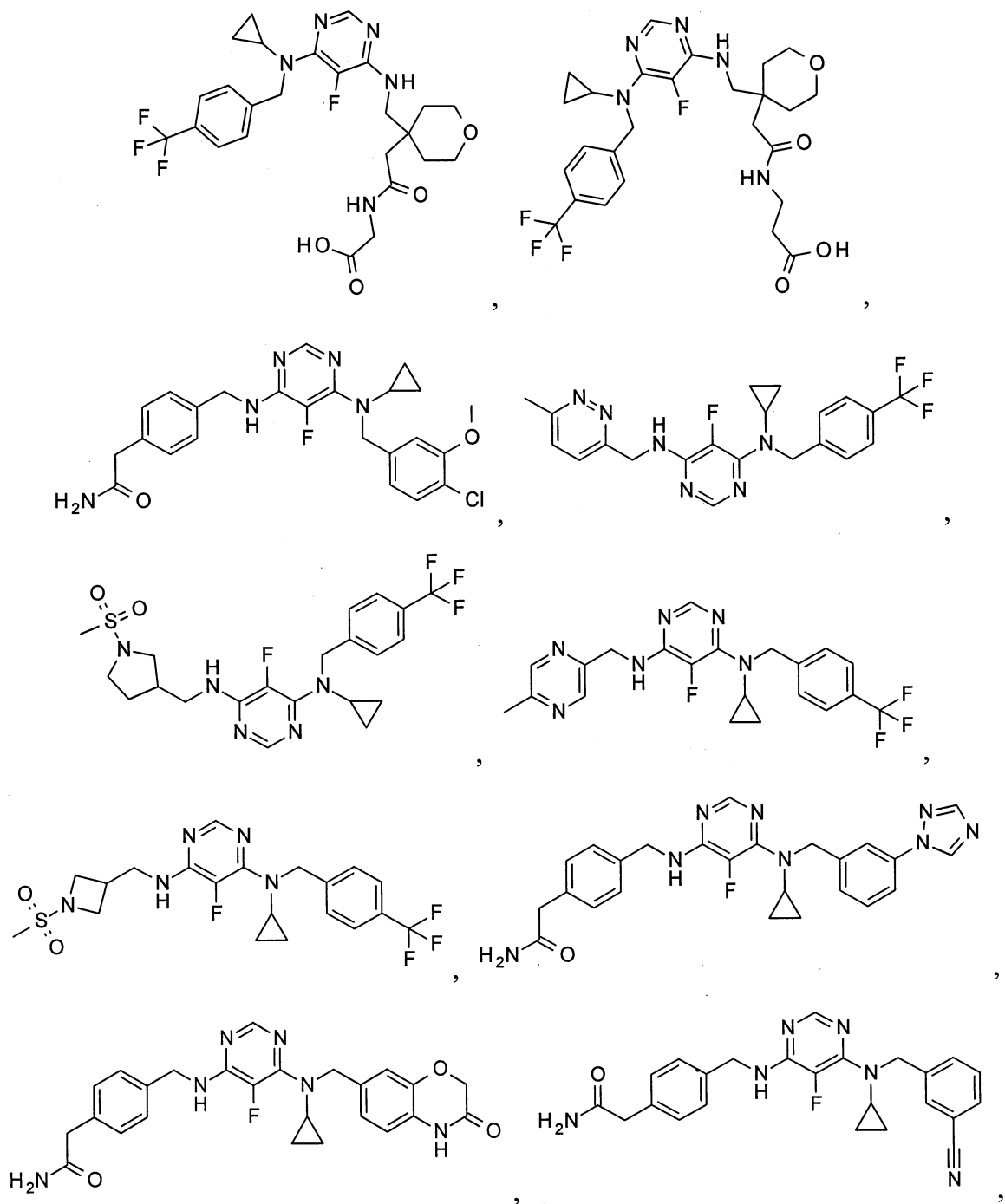


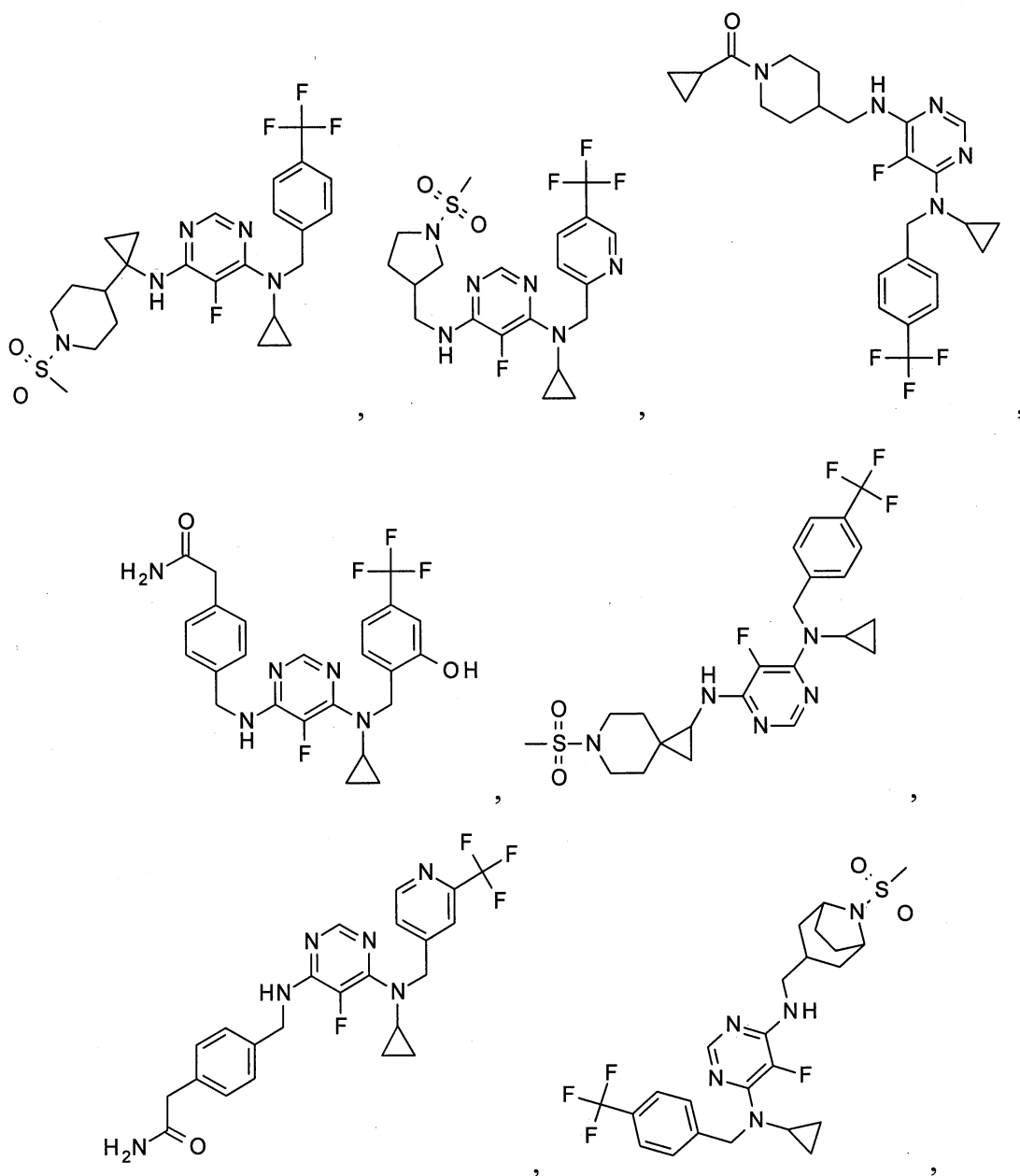


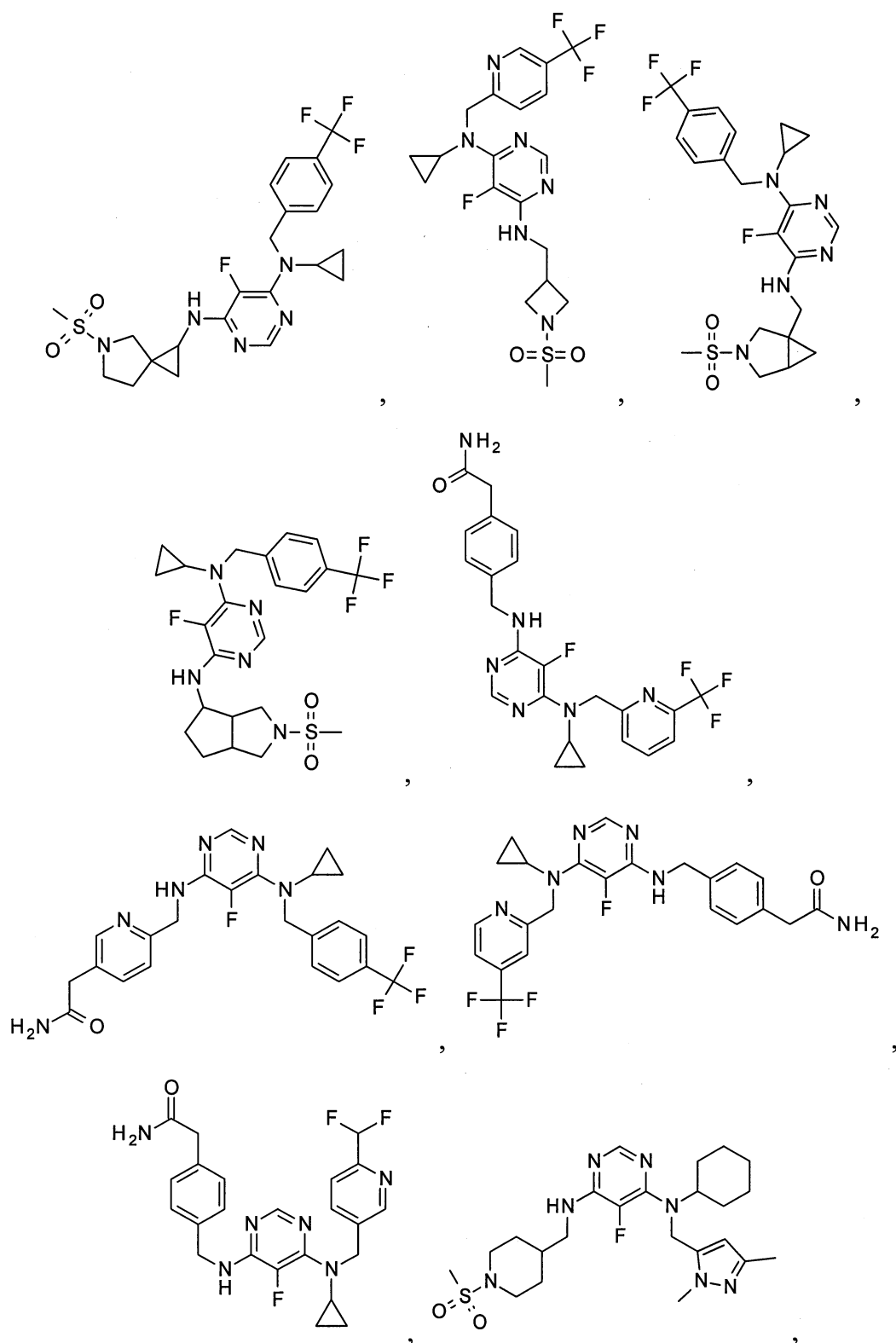


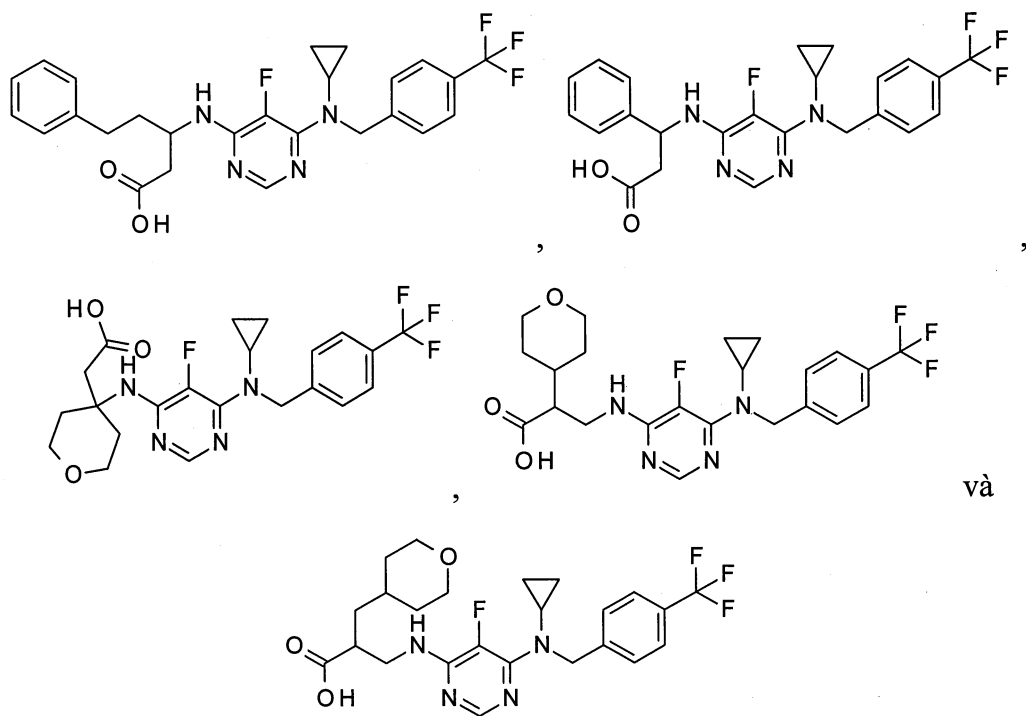




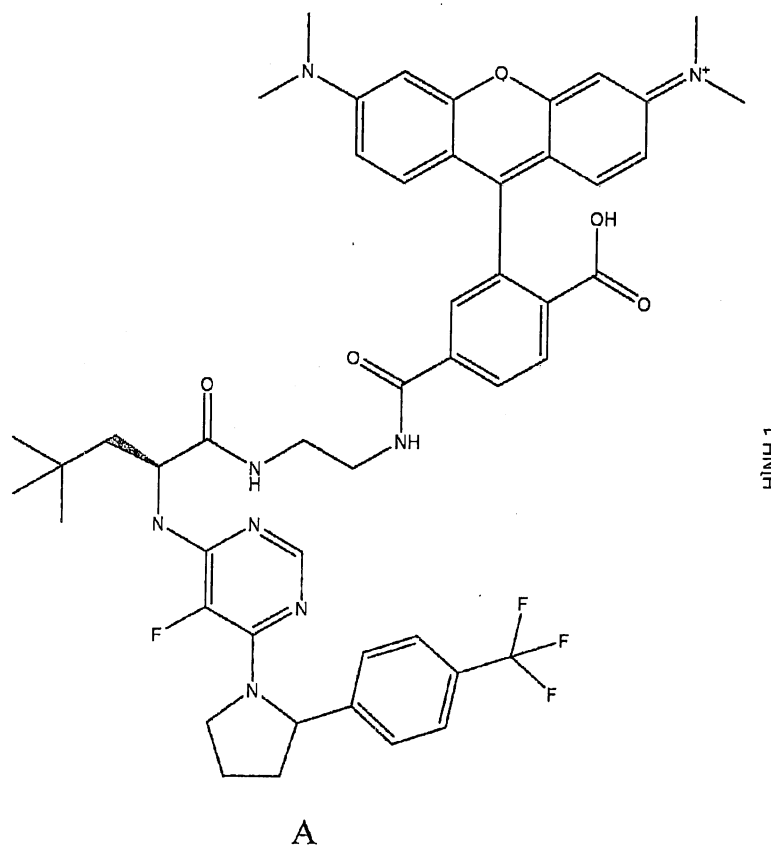




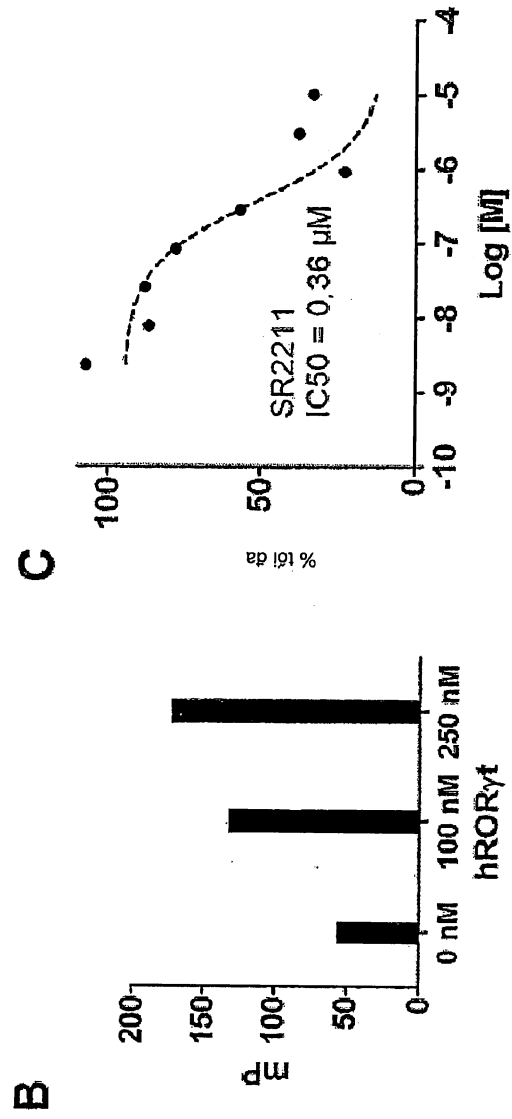




40. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 39 và ít nhất một tá dược được dùng.



11/11/11



HÌNH 2