



(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)



1-0035733

(51)⁷ C07D 403/12; C07D 413/14; C07D 333/22; C07D 401/04; C07D 401/06; C07D 401/14; C07D 403/04; C07D 403/06; C07D 405/04; C07D 405/06; C07D 405/12; C07D 405/14; C07D 407/04; C07D 407/06; C07D 223/04; C07D 231/12 (13) B

(21) 1-2015-03982

(22) 25/03/2014

(86) PCT/EP2014/055946 25/03/2014

(87) WO2014/154682 A1 02/10/2014

(30) 61/805,054 25/03/2013 US; 1305376.4 25/03/2013 GB

(45) 25/05/2023 422

(43) 25/02/2016 335A

(73) KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN (BE)

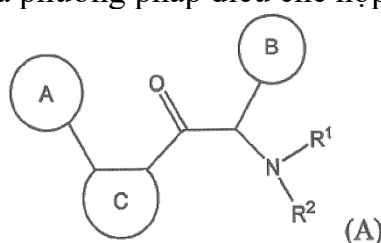
KU Leuven Research & Development, Waaistraat 6-box 5105, B-3000 Leuven, Belgium

(72) BARDIOT, Dorothée (FR); CARLENS, Gunter (BE); DALLMEIER, Kai (DE); KAPTEIN, Suzanne (NL); KOUKNI, Mohamed (BE); MARCHAND, Arnaud (FR); NEYTS, Johan (BE); SMETS, Wim (BE).

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

(54) CHẤT ỨC CHẾ QUÁ TRÌNH SAO CHÉP CỦA VIRUT, DƯỢC PHẨM VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (A) dưới đây, trong đó các phần tử thể có ý nghĩa như được xác định trong bản mô tả. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này và phương pháp điều chế hợp chất này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất mới, phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị sự xâm nhiễm virus ở động vật bằng cách sử dụng hợp chất mới này và đề cập đến hợp chất mới này để sử dụng làm thuốc, tốt hơn là để sử dụng làm thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa sự xâm nhiễm virus, đặc biệt là sự xâm nhiễm virus có hệ gen ARN, cụ thể hơn là sự xâm nhiễm virus thuộc họ Flaviviridae, và cụ thể hơn nữa là sự xâm nhiễm virus Dengue. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm hoặc chế phẩm kết hợp của hợp chất mới này, đến dược phẩm hoặc chế phẩm để sử dụng làm thuốc, cụ thể hơn để phòng ngừa hoặc điều trị sự xâm nhiễm virus. Sáng chế cũng đề cập đến các quy trình điều chế hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Virus virus Flaviviridae, được lây truyền do muỗi hoặc ve, gây nhiễm trùng đe dọa tính mạng con người, như bệnh viêm não và bệnh sốt xuất huyết. Bốn chủng virus kiểu huyết thanh khác nhau nhưng có quan hệ gần gũi của virus Flavivirus thuộc họ virus flavivirus đã được biết đến (DENV-1, -2, -3, và -4). Virus Dengue là loài đặc hữu ở hầu hết các vùng nhiệt đới hoặc cận nhiệt đới trên khắp thế giới, chủ yếu là ở các đô thị và các khu vực ngoại thành. Theo Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization- WHO), có 2,5 tỉ người trong đó 1 tỉ người là trẻ em có nguy cơ nhiễm DENV (WHO, 2002). Ước tính rằng mỗi năm trên thế giới có 50 đến 100 triệu ca sốt dengue (Dengue Fever-DF), nửa triệu ca mắc bệnh sốt dengue nghiêm trọng (nghĩa là sốt xuất huyết dengue [Dengue Hemorrhagic Fever-DHF] và hội chứng sốc dengue [Dengue Shock Syndrome-DSS]), và hơn 20.000 trường hợp tử vong. DHF trở thành nguyên nhân hàng đầu dẫn đến sự nhập viện và tử vong ở trẻ em trong các khu vực đặc hữu. Nhìn chung, virus dengue đại diện cho nguyên nhân phổ biến nhất của các bệnh do virus arbo. Do các đại dịch gần đây đã diễn ra ở châu Mỹ Latinh và Đông Nam Á và Tây Thái Bình Dương (bao gồm Brazil, Puerto Rico, Venezuela, Campuchia, Indonesia, Việt Nam,

Thái Lan), số ca mắc bệnh sốt dengue tăng đột biến so với năm trước. Không chỉ số ca mắc bệnh sốt dengue tăng lên do bệnh này lan rộng sang các khu vực mới mà các dịch bệnh này còn có xu hướng nghiêm trọng hơn.

Để phòng ngừa và/hoặc kiểm soát bệnh sốt dengue, phương pháp duy nhất hiện có là các chiến dịch diệt trừ muỗi để kiểm soát các vật chủ trung gian. Mặc dù đã có các tiến triển trong việc phát triển các vacxin cho bệnh sốt dengue, vẫn còn phải đối mặt với rất nhiều khó khăn. Những điều này bao gồm sự tồn tại của hiện tượng được gọi là sự tăng cường phụ thuộc kháng thể (Antibody-Dependent Enhancement- ADE).

Sự hồi phục sau một lần bị xâm nhiễm bởi một chủng virus kiểu huyết thanh tạo ra tính miễn dịch suốt đời với chủng virus kiểu huyết thanh đó nhưng chỉ tạo ra sự bảo vệ một phần và tạm thời chống lại lần xâm nhiễm tiếp theo bởi một trong ba chủng virus kiểu huyết thanh khác. Sau khi bị nhiễm một chủng virus kiểu huyết thanh khác, các kháng thể khác loại đã tồn tại trước đó tạo phức với chủng virus kiểu huyết thanh mới của virus dengue đang xâm nhiễm nhưng không trung hòa mầm bệnh. Thay vào đó, virus thâm nhập vào tế bào được cho là dễ dàng hơn, dẫn đến sự sao chép của virus không được kiểm soát và dẫn đến đỉnh hàm lượng virus cao hơn. Trong cả hai lần xâm nhiễm sơ cấp và thứ cấp, hiệu giá virus cao hơn đi kèm với bệnh sốt dengue nghiêm trọng hơn. Do kháng thể của mẹ có thể dễ dàng chuyển sang cho trẻ nhỏ khi cho bú, đó có thể là một trong các nguyên nhân khiến trẻ chịu ảnh hưởng bởi bệnh sốt dengue nghiêm trọng nhiều hơn người lớn.

Ở những nơi lưu hành đồng thời hai hoặc nhiều chủng huyết thanh, cũng được đề cập đến chẳng hạn như vùng siêu đặc hữu (hyperendemic region), nguy cơ mắc bệnh sốt dengue nghiêm trọng cao hơn đáng kể do tăng nguy cơ mắc phải xâm nhiễm thứ cấp, nghiêm trọng hơn. Hơn nữa, trong trường hợp siêu đặc hữu, xác suất xuất hiện các chủng có độc tính mạnh hơn tăng lên, điều này theo đó làm tăng khả năng mắc bệnh sốt xuất huyết dengue (DHF) hoặc hội chứng sốc dengue.

Muỗi mang virus dengue, bao gồm *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus* (muỗi vằn), đang di chuyển lên phía bắc. Theo Trung tâm phòng chống và kiểm soát bệnh (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) Hoa Kỳ (US), hiện nay, cả hai loại muỗi này đang có mặt ở khắp phía Nam Texas. Sự lan rộng ra phía bắc của muỗi mang virus dengue không chỉ giới hạn ở Mỹ mà còn quan sát thấy ở châu Âu.

Bất chấp các nỗ lực to lớn trong hơn 3 thập kỷ qua, hiện nay vẫn không có vaccin để bảo vệ chống lại bệnh do virus dengue. Vấn đề lớn nhất là việc phát triển vaccin mang lại sự bảo vệ chống lại cả bốn chủng virus kiểu huyết thanh này (vaccin tứ trị) đến cùng một mức độ. Hơn nữa, hiện nay vẫn chưa có thuốc kháng virus đặc hiệu để điều trị hoặc phòng ngừa sự xâm nhiễm virus dengue. Rõ ràng là hiện nay đang có nhu cầu lớn về thuốc điều trị để phòng ngừa hoặc điều trị sự xâm nhiễm virus ở động vật, cụ thể hơn là ở người và đặc biệt là sự xâm nhiễm virus do virus Flavi, cụ thể hơn nữa là virus Dengue. Các thuốc điều trị có hiệu lực cao, không có hoặc có các tác dụng phụ ở mức độ thấp, phổ hoạt động chống lại các chủng virus kiểu huyết thanh của virus Dengue rộng, tính gây độc thấp và/hoặc các tính chất dược động học tốt hoặc được lực học tốt đang rất được mong đợi. Sáng chế đề cập đến hợp chất mới thể hiện hoạt tính chống lại virus Flavi, bao gồm virus Dengue. Tình trạng kỹ thuật hiện thời không hướng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đến hợp chất theo sáng chế cũng như không hướng tới việc sử dụng chúng làm chất kháng virus.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

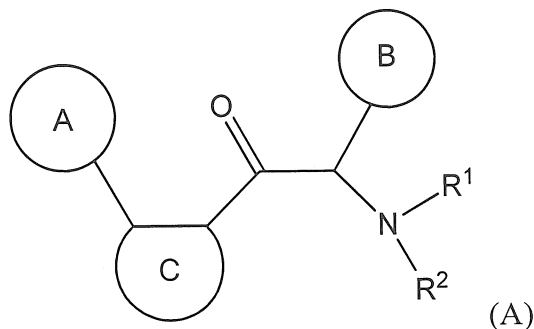
Sáng chế dựa trên phát hiện ngoài dự đoán rằng ít nhất là một trong các vấn đề nêu trên có thể được giải quyết bằng nhóm các hợp chất mới.

Sáng chế đề cập đến các hợp chất mới đã được chứng minh là sở hữu hoạt tính kháng virus. Sáng chế còn chứng minh rằng các hợp chất này ức chế hiệu quả việc tăng sinh của virus, cụ thể là virus Flavi, cụ thể hơn nữa là virus Dengue (Dengue Virus-DENV) và virus gây bệnh sốt vàng (Yellow Fever Virus-YFV). Do đó, các hợp chất này tạo thành một nhóm các hợp chất hữu ích có hiệu lực mới có thể được sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa sự xâm nhiễm virus ở động vật, động vật có vú và người, cụ thể hơn là điều trị và/hoặc phòng ngừa sự nhiễm virus thuộc họ virus Flavi, và cụ thể hơn nữa là nhiễm virus Dengue hoặc virus gây bệnh sốt vàng.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất này làm thuốc và đề cập đến ứng dụng của chúng để bào chế các chất thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa sự xâm nhiễm virus, cụ thể là virus thuộc họ virus Flavi và cụ thể hơn nữa là nhiễm virus Dengue hoặc virus gây bệnh sốt vàng, ở động vật hoặc động vật có vú, cụ thể hơn là ở người. Do đó, sáng chế đề cập đến các hợp chất để dùng làm thuốc và đến các hợp chất để làm chất thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa sự xâm nhiễm virus, cụ thể là virus thuộc họ virus

Flavi và cụ thể hơn nữa là nhiễm virus Dengue hoặc virus gây bệnh sốt vàng, ở động vật hoặc động vật có vú, cụ thể hơn là ở người. Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều chế các hợp chất này và đến được phẩm chứa lượng có hiệu quả của hợp chất này.

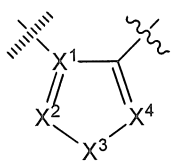
Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa sự xâm nhiễm virus ở người bằng cách sử dụng một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác, cho bệnh nhân cần được điều trị bệnh. Cụ thể, sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa sự xâm nhiễm virus, đặc biệt là sự xâm nhiễm virus Flavi, ở người bằng cách dùng lượng có hiệu quả của một hoặc nhiều hợp chất hoặc muối được dùng của nó, tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác, cho bệnh nhân cần điều trị. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc phòng nhiễm virus Dengue hoặc virus gây bệnh sốt vàng ở người bằng cách dùng lượng có hiệu quả của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dùng của nó, tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác, cho bệnh nhân cần điều trị. Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (A),



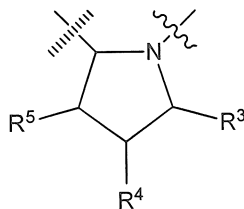
trong đó,

- vòng A được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl; và dị vòng; trong đó xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl và dị vòng đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH, -NH₂, NH(alkyl), hoặc N(alkyl)₂;

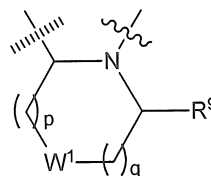
- vòng C là đơn vòng được chọn từ



(a1);



(a2);



(a3);

trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với carbonyl của công thức chính (A) và đường gạch sọc (-----) biểu thị vị trí gắn với vòng A của công thức chính (A);

- X^1 được chọn từ C; và N;

- X^2 được chọn từ CR^{12} ; NR^{13} ; N; O; và S;

- X^3 được chọn từ CR^{14} ; NR^{15} ; N; O; và S;

- X^4 được chọn từ CR^{16} ; NR^{17} ; N; O; và S;

- mỗi R^3 và R^9 độc lập được chọn từ hydro; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; =O; và =S; trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R^4 và R^5 độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; =O; =S; triflometyl; triflometoxy; xyano; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- W^1 được chọn từ $CR^{32}R^{32a}$; NR^{33} ; O; S; và SO₂;

- mỗi p và q độc lập được chọn từ 1 và 2, do đó p+q được chọn từ 2 và 3;

- vòng B được chọn từ aryl; và dị vòng; trong đó aryl và dị vòng đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a} ;

- R^1 được chọn từ xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-

heteroalkenyl; dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl và dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều Z^{1b} ;

- R^2 được chọn từ hydro; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều Z^{1c} ;

- mỗi R^{12} , R^{14} , và R^{16} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; triflometyl; triflometoxy; nitro; amino; xyano; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- R^{13} , R^{15} , và R^{17} độc lập được chọn từ hydro; hydroxyl; sulfhydryl; -S(O)Z²; -S(O)₂Z³; -S(O)₂NZ⁴Z⁵; triflometyl; -C(O)Z³; -C(O)OZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)H; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, hoặc heteroalkynyl đã nêu có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R^{32} và R^{32a} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; =O; =S; triflometyl; triflometoxy; xyano; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl,

heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R³³ độc lập được chọn từ hydro; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen; hydroxyl; sulfhydryl; -OZ²; =O; -SZ²; =S; -S(O)Z²; -S(O)₂Z³; -S(O)₂NZ⁴Z⁵; triflometyl; triflometoxy; nitro; -NZ⁴Z⁵; -NZ⁴S(O)₂Z²; -NZ⁴C(O)Z²; -NZ⁴C(O)NZ⁴Z⁵; xyano; -C(O)Z³; -C(O)OZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)H; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z² độc lập được chọn từ alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl,

arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

và trong đó Z⁴ và Z⁵ có thể được nhóm cùng nhau để tạo ra dị vòng có (5, 6, hoặc 7 cạnh), dị vòng này có thể không được thế hoặc được thế bằng alkyl, xycloalkyl,

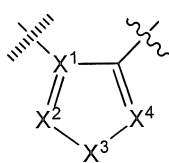
alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc -NH₂;

và các chất đồng phân (cụ thể là chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗ biến), solvat, muối (cụ thể là muối được dụng) hoặc tiền được chất của nó.

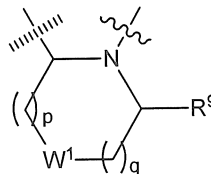
Tốt hơn là, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (A), trong đó,

- vòng A được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl; và dị vòng; trong đó xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl và dị vòng đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH, -NH₂, NH(alkyl), hoặc N(alkyl)₂;

- vòng C là đơn vòng được chọn từ



(a1);



(a3);

trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với carbonyl của công thức chính (A) và đường gạch sọc (-----) biểu thị vị trí gắn với vòng A của công thức chính (A);

- X¹ được chọn từ C; và N;

- X² được chọn từ CR¹²; NR¹³; N; O; và S;

- X³ được chọn từ CR¹⁴; NR¹⁵; N; O; và S;

- X⁴ được chọn từ CR¹⁶; NR¹⁷; N; O; và S;

- mỗi R⁹ độc lập được chọn từ hydro; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; =O; và =S; trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- W^1 được chọn từ $CR^{32}R^{32a}$; NR^{33} ; O; S; và SO_2 ;
- mỗi p và q độc lập được chọn từ 1 và 2, do đó p+q được chọn từ 2 và 3;
- vòng B được chọn từ aryl; và dị vòng; trong đó aryl và dị vòng đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a} ;
- R^1 được chọn từ xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; dị vòng-heteroalkynyl;
- và trong đó xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl và dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b} ;
- R^2 được chọn từ hydro; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl;
- và trong đó alkyl, xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1c} ;
- mỗi R^{12} , R^{14} , và R^{16} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; triflometyl; triflometoxy; nitro; amino; xyano; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl;
- trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;
- R^{13} , R^{15} , và R^{17} độc lập được chọn từ hydro; hydroxyl; sulfhydryl; -S(O)Z²; -S(O)₂Z³; -S(O)₂NZ⁴Z⁵; triflometyl; -C(O)Z³; -C(O)OZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)H; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl;
- trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl,

heteroalkenyl, hoặc heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R³² và R^{32a} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; =O; =S; triflometyl; triflometoxy; xyano; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R³³ độc lập được chọn từ hydro; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen; hydroxyl; sulfhydryl; -OZ²; =O; -SZ²; =S; -S(O)Z²; -S(O)₂Z³; -S(O)₂NZ⁴Z⁵; triflometyl; triflometoxy; nitro; -NZ⁴Z⁵; -NZ⁴S(O)₂Z²; -NZ⁴C(O)Z²; -NZ⁴C(O)NZ⁴Z⁵; xyano; -C(O)Z³; -C(O)OZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)H; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl,

arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

và trong đó Z⁴ và Z⁵ có thể được nhóm cùng nhau để tạo ra dị vòng có (5, 6, hoặc 7 cạnh), dị vòng này có thể không được thế hoặc được thế bằng alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc -NH₂;

và các chất đồng phân (cụ thể là chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗn biến), solvat, muối (cụ thể là muối được dụng) hoặc tiền được chất của nó,

với điều kiện là hợp chất đã nêu không phải là

2-anilino-2-(4-tert-butylphenyl)-1-(2-phenyl-1-piperidyl)etanon;

2-anilino-1-(2-phenyl-1-piperidyl)-2-[4-(triflometyl)phenyl]etanon;

2-anilino-2-(4-tert-butylphenyl)-1-(2-phenylazepan-1-yl)etanon.

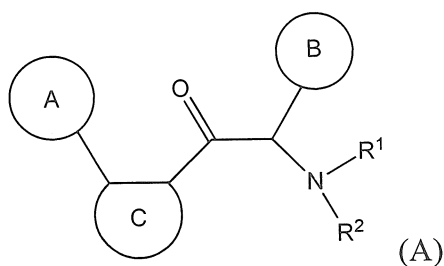
Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả về các phương án cụ thể nhưng sáng chế không chỉ giới hạn ở những phương án này.

Các tuyên bố (các đặc điểm) và các phương án được ưu tiên của các hợp chất và quy trình theo sáng chế được tập hợp ở đây. Do đó, mỗi tuyên bố và phương án theo sáng chế đã được xác định có thể được kết hợp với tuyên bố và/hoặc phương án bất kỳ khác trừ khi được chỉ ra điều ngược lại. Cụ thể là, đặc điểm bất kỳ được chỉ ra là được ưu tiên hoặc có lợi có thể được kết hợp với đặc điểm bất kỳ hoặc với các đặc điểm được chỉ ra là được ưu tiên hoặc là có lợi khác.

Các tuyên bố đã được đánh số của sáng chế là:

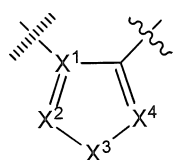
1. Hợp chất có công thức (A),



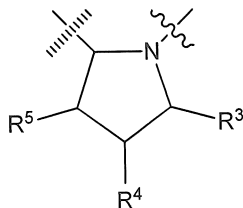
trong đó,

- vòng A được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl; và dị vòng; trong đó xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl và dị vòng đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH, -NH₂, NH(alkyl), hoặc N(alkyl)₂;

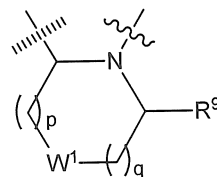
- vòng C là đơn vòng được chọn từ



(a1);



(a2);



(a3);

trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với carbonyl của công thức chính (A) và đường gạch sọc (-----) biểu thị vị trí gắn với vòng A của công thức chính (A);

- X¹ được chọn từ C; và N;

- X² được chọn từ CR¹²; NR¹³; N; O; và S;

- X³ được chọn từ CR¹⁴; NR¹⁵; N; O; và S;

- X⁴ được chọn từ CR¹⁶; NR¹⁷; N; O; và S;

- mỗi R³ và R⁹ độc lập được chọn từ hydro; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; =O; và =S; trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R^4 và R^5 độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; =O; =S; triflometyl; triflometoxy; xyano; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- W^1 được chọn từ CR³²R^{32a}; NR³³; O; S; và SO₂;

- mỗi p và q độc lập được chọn từ 1 và 2, do đó p+q được chọn từ 2 và 3;

- vòng B được chọn từ aryl; và dị vòng; trong đó aryl và dị vòng đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a};

- R^1 được chọn từ xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl và dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b};

- R^2 được chọn từ hydro; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1c};

- mỗi R^{12} , R^{14} , và R^{16} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; triflometyl; triflometoxy; nitro; amino; xyano; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl,

heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- R¹³, R¹⁵, và R¹⁷ độc lập được chọn từ hydro; hydroxyl; sulfhydryl; -S(O)Z²; -S(O)₂Z³; -S(O)₂NZ⁴Z⁵; triflometyl; -C(O)Z³; -C(O)OZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)H; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, hoặc heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R³² và R^{32a} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; =O; =S; triflometyl; triflometoxy; xyano; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R³³ độc lập được chọn từ hydro; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen; hydroxyl; sulfhydryl; -OZ²; =O; -SZ²; =S; -S(O)Z²; -S(O)₂Z³; -S(O)₂NZ⁴Z⁵; triflometyl; triflometoxy; nitro; -NZ⁴Z⁵; -NZ⁴S(O)₂Z²; -NZ⁴C(O)Z²; -NZ⁴C(O)NZ⁴Z⁵; xyano; -C(O)Z³; -C(O)OZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)H; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl,

arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z² độc lập được chọn từ alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl;

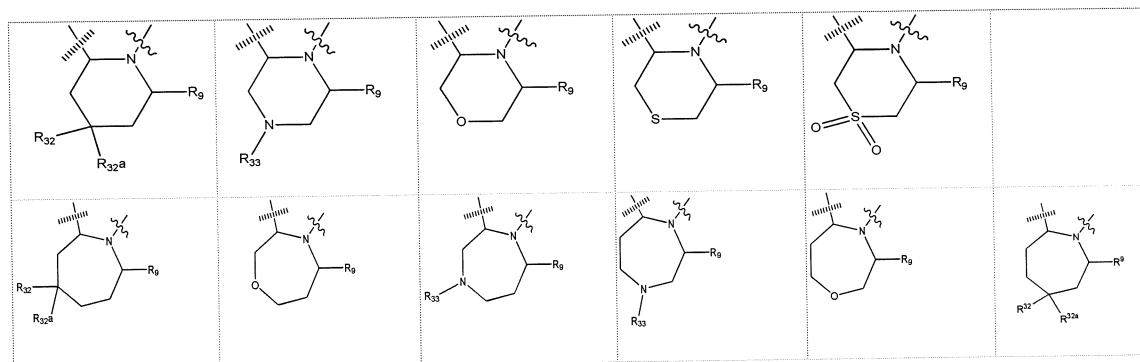
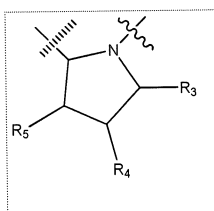
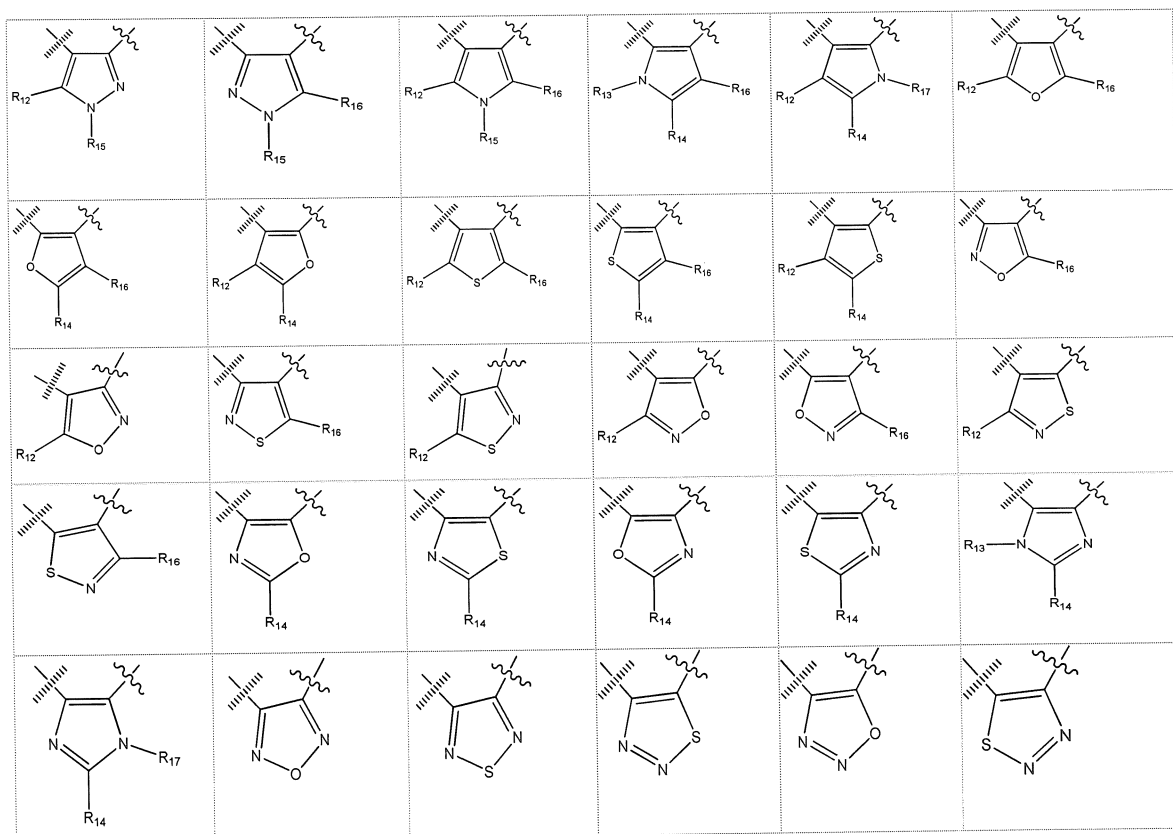
alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

và trong đó Z⁴ và Z⁵ có thể được nhóm cùng nhau để tạo ra dị vòng có (5, 6, hoặc 7 cạnh), dị vòng này có thể không được thế hoặc được thế bằng alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc -NH₂;

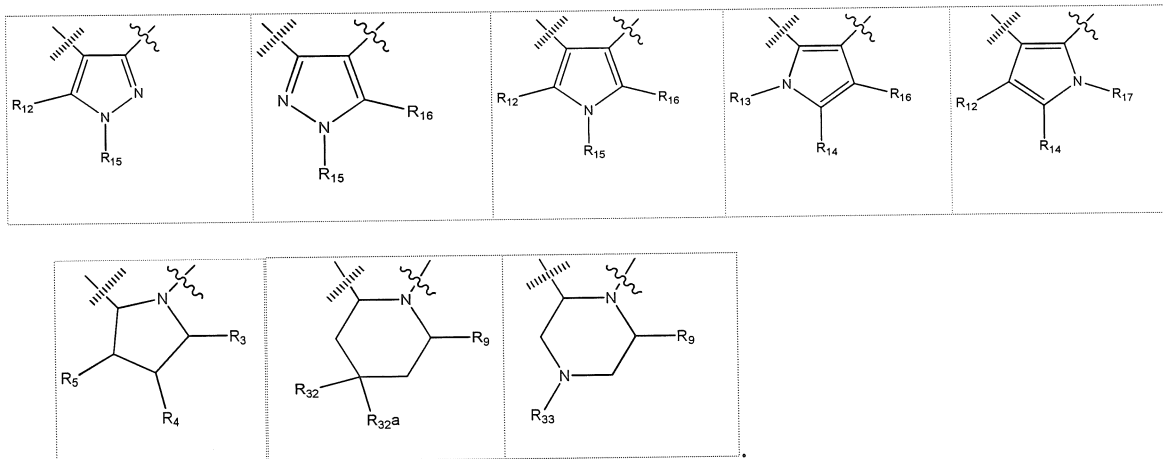
và các chất đồng phân (cụ thể là chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗ biến), solvat, muối (cụ thể là muối được dụng) hoặc tiền được chất của nó.

2. Hợp chất theo tuyên bố 1, trong đó vòng C được chọn từ nhóm gồm các vòng sau

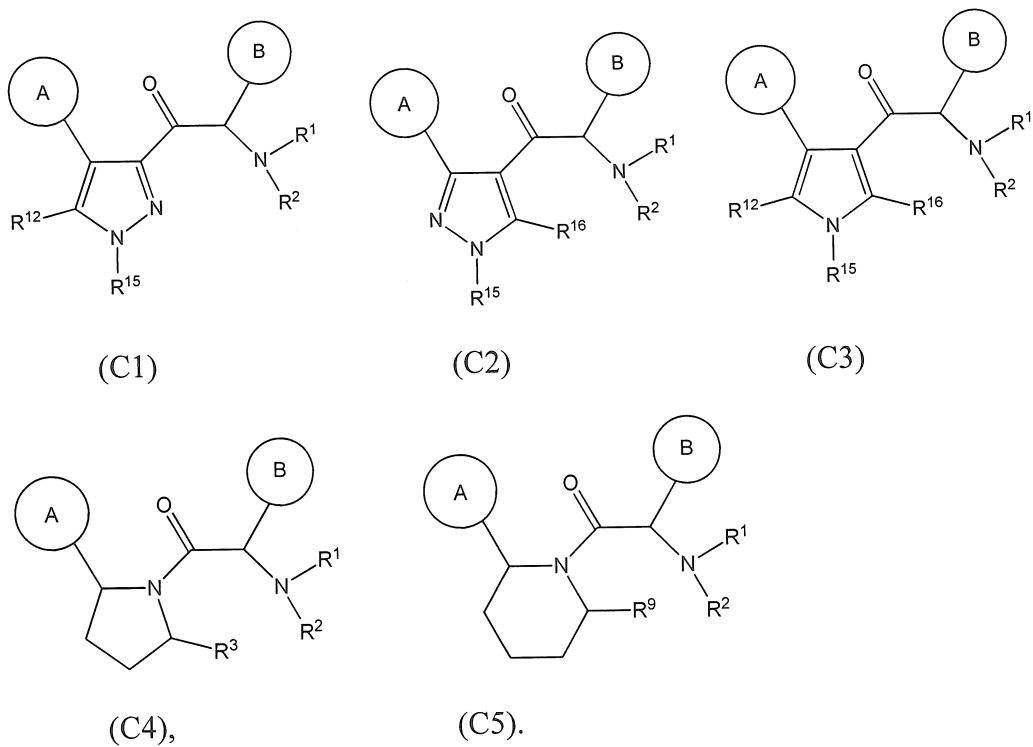


.

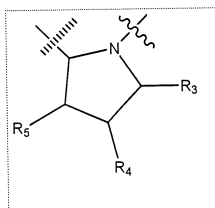
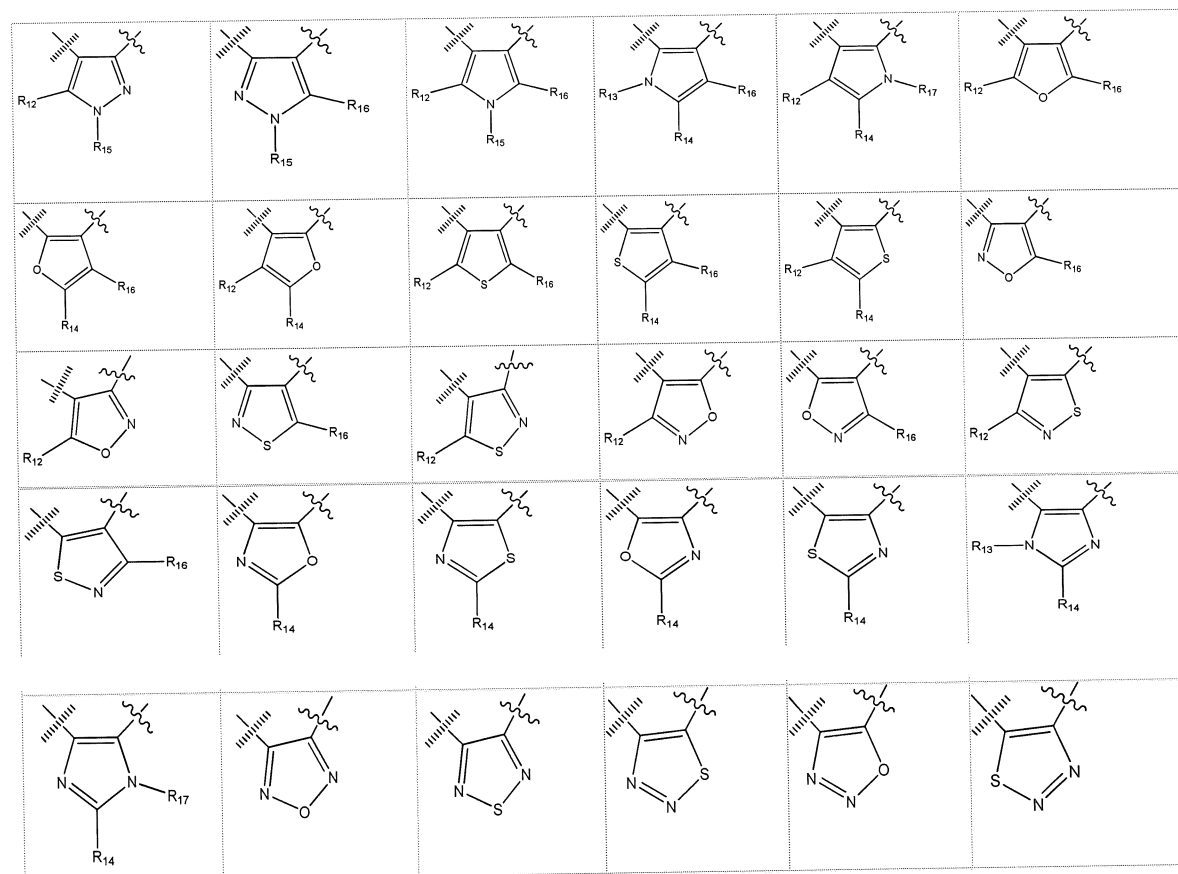
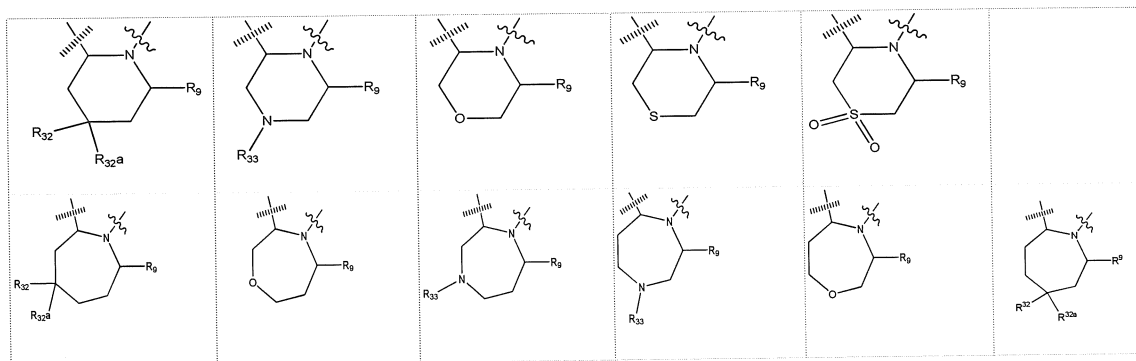
3. Các hợp chất theo tuyên bố 1 hoặc 2, trong đó vòng C được chọn từ nhóm gồm các vòng sau



4. Các hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 1 đến 3, được chọn từ các hợp chất có công thức (C1), (C2), (C3), (C4), và (C5),



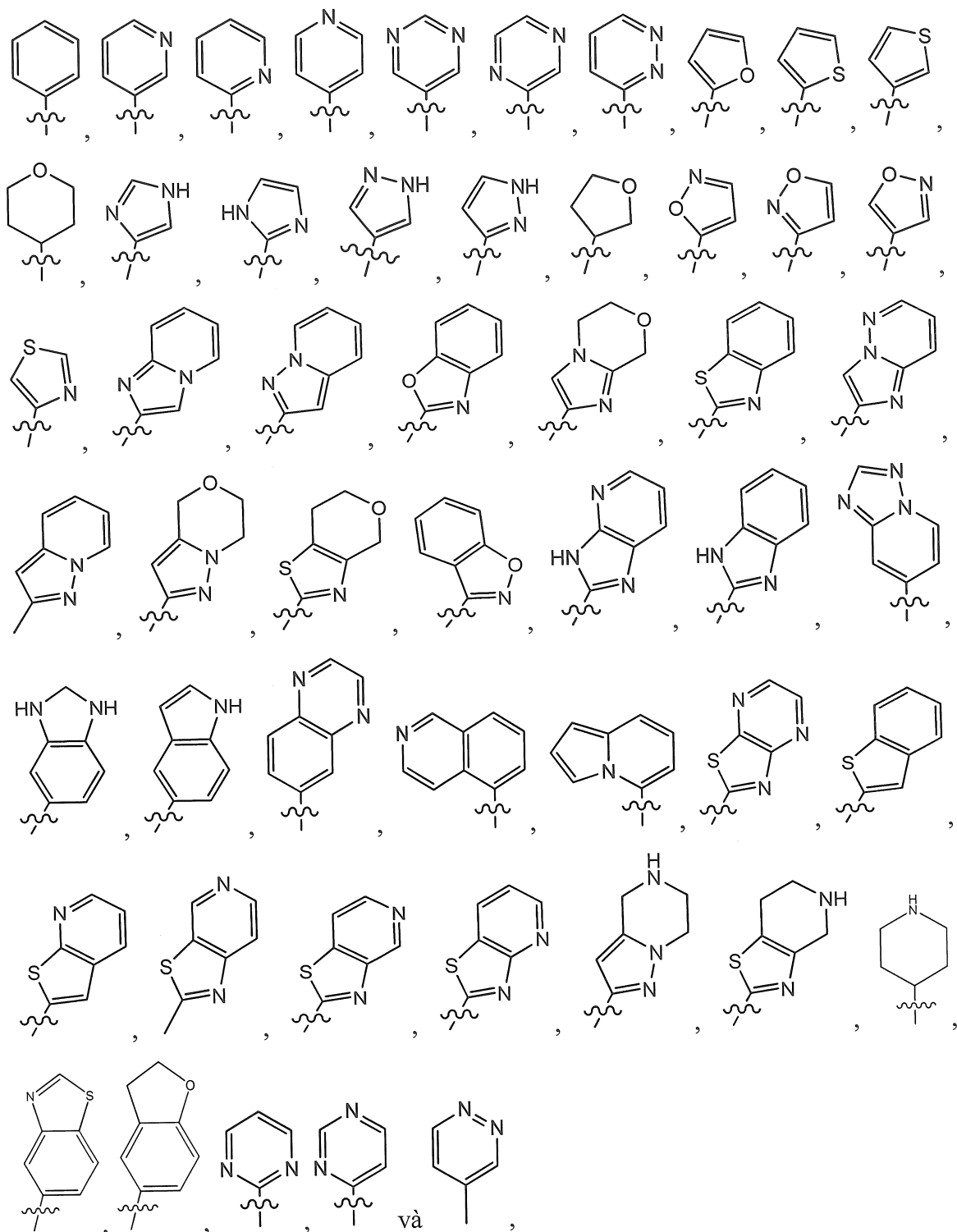
5. Các hợp chất theo tuyên bố 1, trong đó,
- vòng C là đơn vòng được chọn từ



trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với carbonyl của công thức chính (A) và đường gạch sọc (|||||) biểu thị vị trí gắn với vòng A của công thức chính (A);

- vòng A được chọn từ aryl; và dị vòng; tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế (cụ thể hơn là một hoặc hai phần tử thế) được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl,

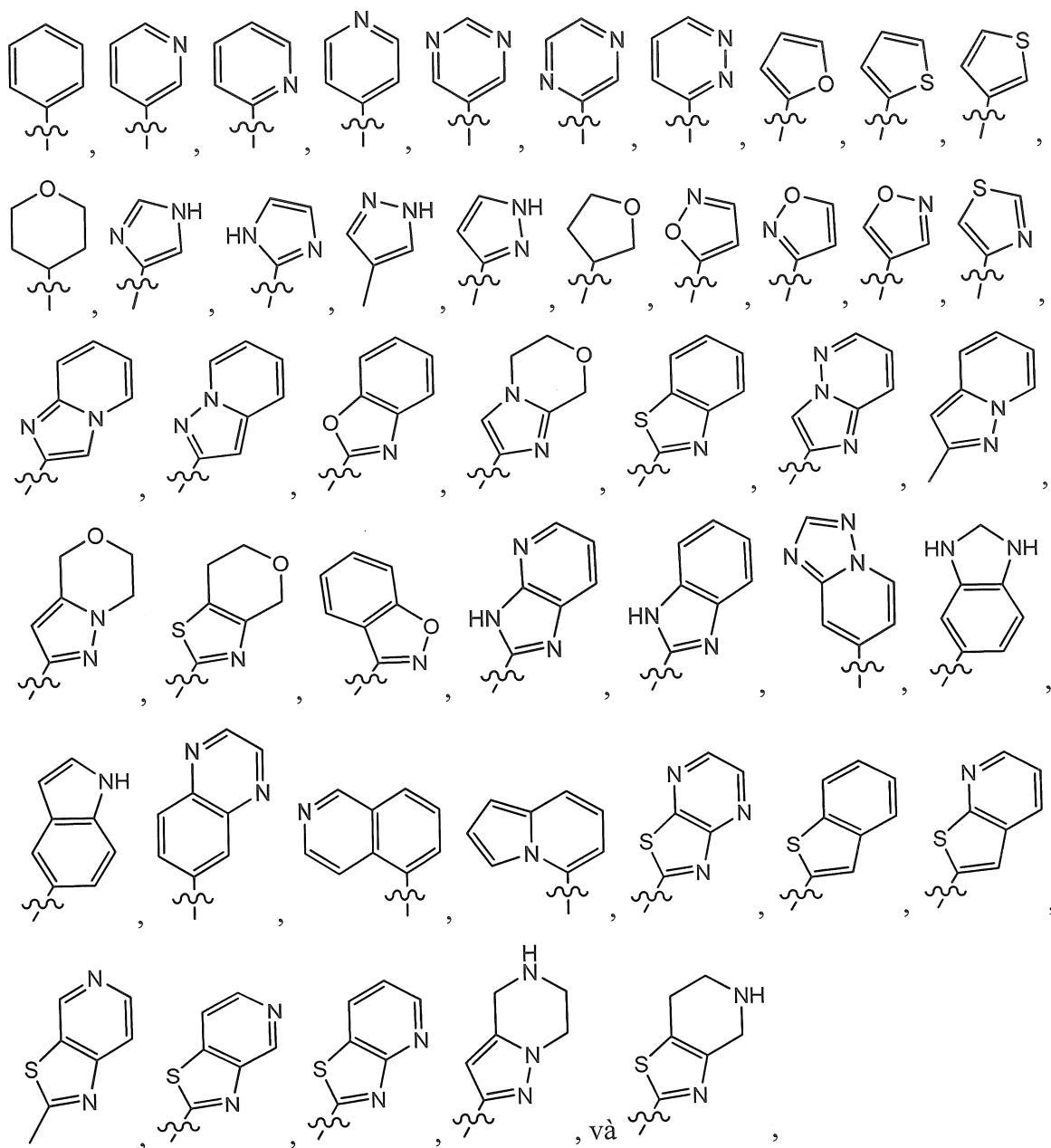
hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyno, nitro, -C(O)OH, NH₂, NH(alkyl), hoặc N(alkyl)₂; cụ thể hơn là vòng A được chọn từ



trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với nguyên tử của vòng C, và trong đó các vòng đã được mô tả có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl,

heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH, NH₂, NH(alkyl), hoặc N(alkyl)₂;

- vòng B được chọn từ aryl; và dị vòng; trong đó aryl và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a}; cụ thể hơn là vòng B được chọn từ



trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với nguyên tử cacbon của công thức chính (A), và trong đó các vòng đã được mô tả có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a};

- R¹ được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, C₃₋₇xycloalkenyl, C₃₋₇xycloalkynyl, aryl, dị

vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆ alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl; tốt hơn nếu R¹ được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, aryl, dị vòng;

và trong đó C₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, C₃₋₇xycloalkenyl, C₃₋₇xycloalkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b}; tốt hơn nếu C₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b};

- R² được chọn từ hydro, -C(O)Z³, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, và heteroC₂₋₆alkynyl; tốt hơn nếu R² được chọn từ hydro, -C(O)Z³, và C₁₋₆alkyl;

và trong đó C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, và heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c}; tốt hơn nếu là C₁₋₆alkyl đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c};

- R³ được chọn từ hydro; C₁₋₆alkyl; heteroC₁₋₆alkyl; và =O;

- mỗi R⁴ và R⁵ độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; triflometyl; triflometoxy; xyano; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; heteroC₁₋₆alkyl; heteroC₁₋₆alkenyl; và heteroC₁₋₆alkynyl;

- R⁹ được chọn từ hydro; C₁₋₆alkyl; heteroC₁₋₆alkyl; và =O;

- mỗi R¹², R¹⁴ và R¹⁶ độc lập được chọn từ hydro; halogen; triflometyl; xyano; C₁₋₆alkyl và C₁₋₆xycloalkyl;

- mỗi R¹³, R¹⁵ và R¹⁷ độc lập được chọn từ hydro; C₁₋₆alkyl; và C₁₋₆xycloalkyl;

- mỗi R³² và R^{32a} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; triflometyl; triflometoxy; xyano; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; hetero C₁₋₆alkyl; heteroC₂₋₆alkenyl; và hetero C₂₋₆alkynyl;

- R³³ độc lập được chọn từ hydro và C₁₋₆alkyl;

- mỗi Z^{1a} , Z^{1b} , và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{2-6}alkenyl$, hetero $C_{2-6}alkynyl$, aryl, dị vòng, aryl $C_{1-6}alkyl$, aryl $C_{2-6}alkenyl$, aryl $C_{2-6}alkynyl$, arylhetero $C_{1-6}alkyl$, arylhetero $C_{2-6}alkenyl$, arylhetero $C_{2-6}alkynyl$, dị vòng- $C_{1-6}alkyl$, dị vòng- $C_{2-6}alkenyl$, dị vòng- $C_{2-6}alkynyl$, dị vòng-hetero $C_{1-6}alkyl$, dị vòng-hetero $C_{2-6}alkenyl$, và dị vòng-hetero $C_{2-6}alkynyl$; tốt hơn nếu mỗi Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} , và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, aryl, dị vòng, và dị vòng- $C_{1-6}alkyl$; tốt hơn nữa nếu mỗi Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} , và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, aryl, dị vòng, và dị vòng- $C_{1-6}alkyl$;

và trong đó $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{2-6}alkenyl$, hetero $C_{2-6}alkynyl$, aryl, dị vòng, aryl $C_{1-6}alkyl$, aryl $C_{2-6}alkenyl$, aryl $C_{2-6}alkynyl$, arylhetero $C_{1-6}alkyl$, arylhetero $C_{2-6}alkenyl$, arylhetero $C_{2-6}alkynyl$, dị vòng- $C_{1-6}alkyl$, dị vòng- $C_{2-6}alkenyl$, dị vòng- $C_{2-6}alkynyl$, dị vòng-hetero $C_{1-6}alkyl$, dị vòng-hetero $C_{2-6}alkenyl$, và dị vòng-hetero $C_{2-6}alkynyl$ đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{2-6}alkenyl$, hetero $C_{2-6}alkynyl$, hydroxyl, $=O$, halogen, $-SH$, $=S$, triflometyl, $-OCF_3$, $-O-C(O)Me$, xyano, nitro, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}alkyl$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl$, morpholiny, $-S(O)_2C_{1-4}alkyl$, và $-O-C_{1-6}alkyl$; tốt hơn nếu $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, aryl, dị vòng, và dị vòng- $C_{1-6}alkyl$ đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, $=O$, halogen, $-SH$, $=S$, triflometyl, $-OCF_3$, $-O-C(O)Me$, xyano, nitro, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}alkyl$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl$, morpholiny, $-S(O)_2C_{1-4}alkyl$, và $-O-C_{1-6}alkyl$; tốt hơn nữa nếu $C_{1-6}alkyl$, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, $=O$, $-O-$

C(O)Me, xyano, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆alkyl, -NH₂, -NHCH₃; -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)O-C₁₋₄alkyl, morpholinyl, -S(O)₂C₁₋₄alkyl, và -O-C₁₋₆alkyl;

- mỗi Z² độc lập được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl; tốt hơn nếu Z² độc lập được chọn từ C₁₋₆alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C₁₋₆alkyl; tốt hơn nữa nếu Z² độc lập được chọn từ C₁₋₆alkyl, aryl, và dị vòng-C₁₋₆alkyl;

trong đó C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, -S(=O)₂C₁₋₄alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C₁₋₄alkyl, -NH₂, -N(CH₃)₂, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl; tốt hơn nếu C₁₋₆alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C₁₋₆alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, -S(=O)₂C₁₋₄alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C₁₋₄alkyl, -NH₂, -N(CH₃)₂, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl; tốt hơn nữa nếu C₁₋₆alkyl, và aryl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, diflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -S(=O)₂C₁₋₄alkyl, -C(=O)OH, -C(=O)O-C₁₋₄alkyl, -NH₂, -N(CH₃)₂, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl; tốt hơn nếu Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl, C₁₋₆alkyl, aryl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl, C₁₋₆alkyl, và dị vòng;

trong đó C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(=O)OH, -NH₂, và -N(CH₃)₂; tốt hơn nếu C₁₋₆alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl và -N(CH₃)₂; tốt hơn nữa nếu C₁₋₆alkyl và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl và -N(CH₃)₂;

- mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, C₃₋₇xycloalkyl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₆alkyl, aryl, C₃₋₇xycloalkyl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₆alkyl, và C₃₋₇xycloalkyl;

trong đó C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(=O)OH hoặc -NH₂;

và trong đó Z⁴ và Z⁵ có thể được nhóm cùng nhau để tạo ra dị vòng có (5, 6, hoặc 7 cạnh), dị vòng này tùy ý được thế bằng C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(=O)OH, hoặc -NH₂.

6. Các hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 1 đến 5, trong đó

- mỗi Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} , và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6} alkyl, hetero C_{1-6} alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng- C_{1-6} alkyl;

và trong đó C_{1-6} alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, $=O$, $-O-C(O)Me$, xyano, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$ alkyl; $-S(O)_2C_{1-4}$ alkyl, và $-O-C_{1-6}$ alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, aryl, và dị vòng- C_{1-6} alkyl;

trong đó C_{1-6} alkyl, và aryl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, diflometyl, $-O-C_{1-6}$ alkyl, $-S(=O)_2C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$ alkyl, $-NH_2$, và $-N(CH_3)_2$, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6} alkyl, và dị vòng;

trong đó C_{1-6} alkyl và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6} alkyl và $-N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, và C_{3-7} xycloalkyl.

7. Dược phẩm chứa chất mang dược dụng, và thành phần hoạt tính là lượng có hiệu quả của hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 1 đến 6 hoặc muối dược dụng của nó.
8. Các hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 1 đến 6, hoặc dược phẩm theo tuyên bố 7, để dùng làm thuốc điều trị bệnh.
9. Các hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 1 đến 6, hoặc dược phẩm theo tuyên bố 7, để dùng trong sự phòng ngừa hoặc điều trị sự xâm nhiễm virus Flavi ở động vật, động vật có vú hoặc con người.
10. Các hợp chất theo tuyên bố 9, hoặc dược phẩm theo tuyên bố 9, trong đó sự xâm nhiễm virus Flavi là sự xâm nhiễm virus Dengue hoặc virus gây bệnh sốt vàng.
11. Phương pháp điều chế hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 1 đến 6 bao gồm các bước

- cho imin phản ứng với andehyt trong các điều kiện đảo ngược phân cực với sự có mặt

của chất xúc tác thiazoli để thu được hợp chất mong muốn theo sáng chế.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các bước

- cho dẫn xuất keton có metylen liền kề phản ứng với carbonyl trong các điều kiện halogen hóa để thu được anpha-halogenketon,
- thể anpha-halogenketon thu được trước đó bằng amin để thu được hợp chất mong muốn theo sáng chế.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các bước

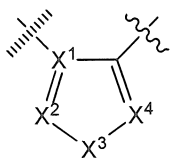
- cho heteroxyclicamin phản ứng với halogenua của axit 2-halogeno-axetic để thu được dẫn xuất anpha-halogenamit,
- thể anpha-halogenamit thu được trước đó bằng amin để thu được hợp chất mong muốn theo sáng chế.

12. Phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa sự xâm nhiễm virus Flavi, ở người bằng cách áp dụng lượng có hiệu quả của hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 1 đến 6 hoặc muối được dụng của nó, tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều thuốc điều trị bệnh khác, với bệnh nhân cần được điều trị bệnh.

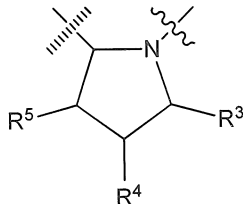
13. Phương pháp theo tuyên bố 12, trong đó sự xâm nhiễm virus Flavi là sự xâm nhiễm virus Dengue hoặc virus gây bệnh sốt vàng.

14. Các hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 1 đến 10, hoặc được phẩm theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 7 đến 10, trong đó,

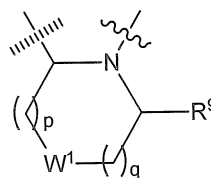
- vòng A được chọn từ nhóm bao gồm C₃₋₇cycloalkyl; C₅₋₇cycloalkenyl; C₅₋₇cycloalkynyl; C₆₋₁₂aryl; và dị vòng; trong đó C₃₋₇cycloalkyl, C₅₋₇cycloalkenyl, C₅₋₇cycloalkynyl, C₆₋₁₂aryl và dị vòng đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₂₋₆alkenyl, C₅₋₇cycloalkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₅₋₇cycloalkynyl, hetero C₁₋₆alkyl, hetero C₂₋₆alkenyl, hetero C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH, -NH₂, NH(C₁₋₆alkyl), hoặc N(C₁₋₆alkyl)₂;
- vòng C là đơn vòng được chọn từ



(a1);



(a2);



(a3);

trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với carbonyl của công thức chính (A) và đường gạch sọc (|||||) biểu thị vị trí gắn với vòng A của công thức chính (A);

- X^1 được chọn từ C; và N;
- X^2 được chọn từ CR^{12} ; NR^{13} ; N; O; và S;
- X^3 được chọn từ CR^{14} ; NR^{15} ; N; O; và S;
- X^4 được chọn từ CR^{16} ; NR^{17} ; N; O; và S;
- mỗi R^3 và R^9 độc lập được chọn từ hydro; C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} alkynyl; hetero C_{1-6} alkyl; hetero C_{2-6} alkenyl; hetero C_{2-6} alkynyl; =O; và =S; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, hetero C_{1-6} alkyl, hetero C_{2-6} alkenyl, và hetero C_{2-6} alkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;
- mỗi R^4 và R^5 độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; =O; =S; triflometyl; triflometoxy; xyano; C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} alkynyl; hetero C_{1-6} alkyl; hetero C_{2-6} alkenyl; và hetero C_{2-6} alkynyl; và trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, hetero C_{1-6} alkyl, hetero C_{2-6} alkenyl, hetero C_{2-6} alkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;
- W^1 được chọn từ $CR^{32}R^{32a}$; NR^{33} ; O; S; và SO₂;
- mỗi p và q độc lập được chọn từ 1 và 2, do đó p+q được chọn từ 2 và 3;
- vòng B được chọn từ aryl; và dị vòng; trong đó aryl và dị vòng đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a} ;
- R^1 được chọn từ C_{3-7} ycloalkyl; C_{5-7} ycloalkenyl; C_{5-7} ycloalkynyl; C_{6-12} aryl; dị vòng; C_{6-12} aryl C_{1-6} alkyl; C_{6-12} aryl C_{2-6} alkenyl; C_{6-12} aryl C_{2-6} alkynyl; dị vòng- C_{1-6} alkyl; dị vòng- C_{2-6} alkenyl; dị vòng- C_{2-6} alkynyl; C_{6-12} arylhetero C_{1-6} alkyl;

C₆₋₁₂arylheteroC₂₋₆alkenyl; C₆₋₁₂arylheteroC₂₋₆alkynyl; dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl; dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl; dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl;

và trong đó C₃₋₇xycloalkyl; C₅₋₇xycloalkenyl; C₅₋₇xycloalkynyl; C₆₋₁₂aryl, dị vòng, C₆₋₁₂arylC₁₋₆alkyl, C₆₋₁₂arylC₂₋₆alkenyl, C₆₋₁₂arylC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, C₆₋₁₂arylheteroC₁₋₆alkyl, C₆₋₁₂arylheteroC₂₋₆alkenyl, C₆₋₁₂arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều Z^{1b};

- R² được chọn từ hydro; C₁₋₆alkyl; C₃₋₇xycloalkyl; C₂₋₆alkenyl; C₅₋₇xycloalkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₅₋₇xycloalkynyl; heteroC₁₋₆alkyl; heteroC₂₋₆alkenyl; và heteroC₂₋₆alkynyl;

và trong đó C₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl; C₂₋₆alkenyl; C₅₋₇xycloalkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₅₋₇xycloalkynyl; heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, và heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều Z^{1c};

- mỗi R¹², R¹⁴, và R¹⁶ độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; triflometyl; triflometoxy; nitro; amino; xyano; C₁₋₆alkyl; C₃₋₇xycloalkyl; C₂₋₆alkenyl; C₅₋₇xycloalkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₅₋₇xycloalkynyl; heteroC₁₋₆alkyl; heteroC₂₋₆alkenyl; heteroC₂₋₆alkynyl;

trong đó C₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, C₂₋₆alkenyl, C₅₋₇xycloalkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₅₋₇xycloalkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, và heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- R¹³, R¹⁵, và R¹⁷ độc lập được chọn từ hydro; hydroxyl; sulfhydryl; -S(O)Z²; -S(O)₂Z³; -S(O)₂NZ⁴Z⁵; triflometyl; -C(O)Z³; -C(O)OZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)H; C₁₋₆alkyl; C₃₋₇xycloalkyl; C₂₋₆alkenyl; C₅₋₇xycloalkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₅₋₇xycloalkynyl; heteroC₁₋₆alkyl; heteroC₂₋₆alkenyl; heteroC₂₋₆alkynyl;

trong đó C₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, C₂₋₆alkenyl, C₅₋₇xycloalkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₅₋₇xycloalkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, hoặc heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ

C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R³² và R^{32a} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; =O; =S; triflometyl; triflometoxy; xyano; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; heteroC₁₋₆alkyl; heteroC₂₋₆alkenyl; và heteroC₂₋₆alkynyl; và trong đó C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R³³ độc lập được chọn từ hydro; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; heteroC₁₋₆alkyl; heteroC₂₋₆alkenyl; và heteroC₂₋₆alkynyl; và trong đó C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen; hydroxyl; sulfhydryl; -OZ²; =O; -SZ²; =S; -S(O)Z²; -S(O)₂Z³; -S(O)₂NZ⁴Z⁵; triflometyl; triflometoxy; nitro; -NZ⁴Z⁵; -NZ⁴S(O)₂Z²; -NZ⁴C(O)Z²; -NZ⁴C(O)NZ⁴Z⁵; xyano; -C(O)Z³; -C(O)OZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)H; C₁₋₆alkyl; C₃₋₇xycloalkyl; C₂₋₆alkenyl; C₅₋₇xycloalkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₅₋₇xycloalkynyl; heteroC₁₋₆alkyl; heteroC₂₋₆alkenyl; heteroC₂₋₆alkynyl; C₆₋₁₂aryl; dị vòng; C₆₋₁₂arylC₁₋₆alkyl; C₆₋₁₂arylC₂₋₆alkenyl; C₆₋₁₂arylC₂₋₆alkynyl; C₆₋₁₂arylheteroC₁₋₆alkyl; C₆₋₁₂arylheteroC₂₋₆alkenyl; C₆₋₁₂arylheteroC₂₋₆alkynyl; dị vòng-C₁₋₆alkyl; dị vòng-C₂₋₆alkenyl; dị vòng-C₂₋₆alkynyl; dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl; hoặc dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl;

và trong đó C₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, C₂₋₆alkenyl, C₅₋₇xycloalkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₅₋₇xycloalkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, C₆₋₁₂aryl, dị vòng, C₆₋₁₂arylC₁₋₆alkyl, C₆₋₁₂arylC₂₋₆alkenyl, C₆₋₁₂arylC₂₋₆alkynyl, C₆₋₁₂arylheteroC₁₋₆alkyl, C₆₋₁₂arylheteroC₂₋₆alkenyl, C₆₋₁₂arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, hoặc dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl,

hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z² độc lập được chọn từ C₁₋₆alkyl; C₃₋₇xycloalkyl; C₂₋₆alkenyl; C₅₋₇xycloalkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₅₋₇xycloalkynyl; heteroC₁₋₆alkyl; heteroC₂₋₆alkenyl; heteroC₂₋₆alkynyl; C₆₋₁₂aryl; dị vòng; C₆₋₁₂arylC₁₋₆alkyl; C₆₋₁₂arylC₂₋₆alkenyl; C₆₋₁₂arylC₂₋₆alkynyl; C₆₋₁₂arylheteroC₁₋₆alkyl; C₆₋₁₂arylheteroC₂₋₆alkenyl; C₆₋₁₂arylheteroC₂₋₆alkynyl; dị vòng-C₁₋₆alkyl; dị vòng-C₂₋₆alkenyl; dị vòng-C₂₋₆alkynyl; dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl; dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl; hoặc dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl;

trong đó C₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, C₂₋₆alkenyl, C₅₋₇xycloalkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₅₋₇xycloalkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, C₆₋₁₂aryl, dị vòng, C₆₋₁₂arylC₁₋₆alkyl, C₆₋₁₂arylC₂₋₆alkenyl, C₆₋₁₂arylC₂₋₆alkynyl, C₆₋₁₂arylheteroC₁₋₆alkyl, C₆₋₁₂arylheteroC₂₋₆alkenyl, C₆₋₁₂arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, hoặc dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl; C₁₋₆alkyl; C₃₋₇xycloalkyl; C₂₋₆alkenyl; C₅₋₇xycloalkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₅₋₇xycloalkynyl; heteroC₁₋₆alkyl; heteroC₂₋₆alkenyl; heteroC₂₋₆alkynyl; aryl; dị vòng; C₆₋₁₂arylC₁₋₆alkyl; C₆₋₁₂arylC₂₋₆alkenyl; C₆₋₁₂arylC₂₋₆alkynyl; C₆₋₁₂arylheteroC₁₋₆alkyl; C₆₋₁₂arylheteroC₂₋₆alkenyl; C₆₋₁₂arylheteroC₂₋₆alkynyl; dị vòng-C₁₋₆alkyl; dị vòng-C₂₋₆alkenyl; dị vòng-C₂₋₆alkynyl; dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl; dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl; hoặc dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl;

trong đó C₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, C₂₋₆alkenyl, C₅₋₇xycloalkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₅₋₇xycloalkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, C₆₋₁₂aryl, dị vòng, C₆₋₁₂arylC₁₋₆alkyl, C₆₋₁₂arylC₂₋₆alkenyl, C₆₋₁₂arylC₂₋₆alkynyl, C₆₋₁₂arylheteroC₁₋₆alkyl, C₆₋₁₂arylheteroC₂₋₆alkenyl, C₆₋₁₂arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, hoặc dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -

OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro; C₁₋₆alkyl; C₃₋₇xycloalkyl; C₂₋₆alkenyl; C₅₋₇xycloalkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₅₋₇xycloalkynyl; heteroC₁₋₆alkyl; heteroC₂₋₆alkenyl; heteroC₂₋₆alkynyl; C₆₋₁₂aryl; dị vòng; C₆₋₁₂arylC₁₋₆alkyl; C₆₋₁₂arylC₂₋₆alkenyl; C₆₋₁₂arylC₂₋₆alkynyl; C₆₋₁₂arylheteroC₁₋₆alkyl; C₆₋₁₂arylheteroC₂₋₆alkenyl; C₆₋₁₂arylheteroC₂₋₆alkynyl; dị vòng-C₁₋₆alkyl; dị vòng-C₂₋₆alkenyl; dị vòng-C₂₋₆alkynyl; dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl; dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl; hoặc dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl;

trong đó C₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, C₂₋₆alkenyl, C₅₋₇xycloalkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₅₋₇xycloalkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, C₆₋₁₂aryl, dị vòng, C₆₋₁₂arylC₁₋₆alkyl, C₆₋₁₂arylC₂₋₆alkenyl, C₆₋₁₂arylC₂₋₆alkynyl, C₆₋₁₂arylheteroC₁₋₆alkyl, C₆₋₁₂arylheteroC₂₋₆alkenyl, C₆₋₁₂arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, hoặc dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

và trong đó Z⁴ và Z⁵ có thể được nhóm cùng nhau để tạo ra dị vòng có (5, 6, hoặc 7 cạnh), dị vòng này có thể không được thế hoặc được thế bằng C₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, C₂₋₆alkenyl, C₅₋₇xycloalkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₅₋₇xycloalkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc -NH₂;

tốt hơn nếu là trong đó heteroC₁₋₆alkyl đã nêu là một nhóm hoặc một phần của nhóm được chọn từ -CO-O-C₁₋₅alkyl, -O-C₁₋₆alkyl, -NH-C₁₋₆alkyl, -N(C₁₋₆alkyl)₂, -S(=O)₂C₁₋₆alkyl, và -S-C₁₋₆alkyl;

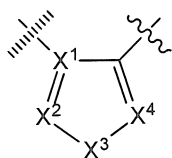
và các chất đồng phân (cụ thể là chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗ biến), solvat, muối (cụ thể là muối được dụng) hoặc tiền được chất của nó.

15. Các hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 1 đến 10, 14, hoặc được phẩm theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 7 đến 10, trong đó,

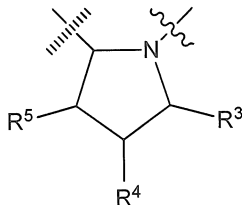
- vòng A được chọn từ nhóm bao gồm C₃₋₇xycloalkyl; C₆₋₁₂aryl; và dị vòng; trong đó C₃₋₇xycloalkyl, C₆₋₁₂aryl và dị vòng đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, hetero C₁₋₆alkyl,

hetero C₂₋₆alkenyl, hetero C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH, -NH₂, NH(C₁₋₆alkyl), hoặc N(C₁₋₆alkyl)₂;

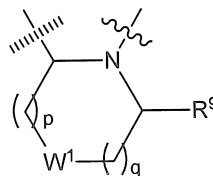
- vòng C là đơn vòng được chọn từ



(a1);



(a2);



(a3);

trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với carbonyl của công thức chính (A) và đường gạch sọc (|||||) biểu thị vị trí gắn với vòng A của công thức chính (A);

- X¹ được chọn từ C; và N;

- X² được chọn từ CR¹²; NR¹³; N; O; và S;

- X³ được chọn từ CR¹⁴; NR¹⁵; N; O; và S;

- X⁴ được chọn từ CR¹⁶; NR¹⁷; N; O; và S;

- mỗi R³ và R⁹ độc lập được chọn từ hydro; C₁₋₆alkyl; heteroC₁₋₆alkyl; =O; và =S; trong đó C₁₋₆alkyl, và heteroC₁₋₆alkyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R⁴ và R⁵ độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; =O; =S; triflometyl; triflometoxy; xyano; C₁₋₆alkyl; và heteroC₁₋₆alkyl; và trong đó C₁₋₆alkyl, heteroC₁₋₆alkyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- W¹ được chọn từ CR³²R^{32a}; NR³³; O; S; và SO₂;

- mỗi p và q độc lập được chọn từ 1 và 2, do đó p+q được chọn từ 2 và 3;

- vòng B được chọn từ aryl; và dị vòng; trong đó aryl và dị vòng đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a};

- R¹ được chọn từ C₃₋₇cycloalkyl; C₆₋₁₂aryl; dị vòng; C₆₋₁₂arylC₁₋₆alkyl; dị vòng-

C₁₋₆alkyl; C₆₋₁₂arylheteroC₁₋₆alkyl; dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl;

và trong đó C₃₋₇cycloalkyl; C₆₋₁₂aryl, dị vòng, C₆₋₁₂arylC₁₋₆alkyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, C₆₋₁₂arylheteroC₁₋₆alkyl, và dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b};

- R² được chọn từ hydro; C₁₋₆alkyl; C₃₋₇cycloalkyl; và heteroC₁₋₆alkyl;

và trong đó C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl; và heteroC₁₋₆alkyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1c};

- mỗi R¹², R¹⁴, và R¹⁶ độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; triflometyl; triflometoxy; nitro; amino; xyano; C₁₋₆alkyl; C₃₋₇cycloalkyl; heteroC₁₋₆alkyl;

trong đó C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, và heteroC₁₋₆alkyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, heteroC₁₋₆alkyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- R¹³, R¹⁵, và R¹⁷ độc lập được chọn từ hydro; hydroxyl; sulfhydryl; -S(O)Z²; -S(O)₂Z³; -S(O)₂NZ⁴Z⁵; triflometyl; -C(O)Z³; -C(O)OZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)H; C₁₋₆alkyl; C₃₋₇cycloalkyl; heteroC₁₋₆alkyl;

trong đó C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, heteroC₁₋₆alkyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, heteroC₁₋₆alkyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R³² và R^{32a} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; =O; =S; triflometyl; triflometoxy; xyano; C₁₋₆alkyl; và heteroC₁₋₆alkyl; và trong đó C₁₋₆alkyl, heteroC₁₋₆alkyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R³³ độc lập được chọn từ hydro; C₁₋₆alkyl; và heteroC₁₋₆alkyl; trong đó C₁₋₆alkyl, heteroC₁₋₆alkyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z^{1a} , Z^{1b} , và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen; hydroxyl; sulfhydryl; $-OZ^2$; $=O$; $-SZ^2$; $=S$; $-S(O)Z^2$; $-S(O)_2Z^3$; $-S(O)_2NZ^4Z^5$; triflometyl; triflometoxy; nitro; $-NZ^4Z^5$; $-NZ^4S(O)_2Z^2$; $-NZ^4C(O)Z^2$; $-NZ^4C(O)NZ^4Z^5$; xyano; $-C(O)Z^3$; $-C(O)OZ^2$; $-C(O)NZ^4Z^5$; $-C(O)H$; $C_{1-6}alkyl$; $C_{3-7}xycloalkyl$; hetero $C_{1-6}alkyl$; $C_{6-12}aryl$; dị vòng; $C_{6-12}arylC_{1-6}alkyl$; $C_{6-12}arylheteroC_{1-6}alkyl$; dị vòng- $C_{1-6}alkyl$; hoặc dị vòng-hetero $C_{1-6}alkyl$,

và trong đó $C_{1-6}alkyl$, $C_{3-7}xycloalkyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, $C_{6-12}aryl$, dị vòng, $C_{6-12}arylC_{1-6}alkyl$, $C_{6-12}arylheteroC_{1-6}alkyl$, dị vòng- $C_{1-6}alkyl$, hoặc dị vòng-hetero $C_{1-6}alkyl$ đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, hydroxyl, $=O$, halogen, $-SH$, $=S$, triflometyl, $-OCF_3$, xyano, nitro, $-C(O)OH$ hoặc NH_2 ;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ $C_{1-6}alkyl$; $C_{3-7}xycloalkyl$; hetero $C_{1-6}alkyl$; $C_{6-12}aryl$; dị vòng; $C_{6-12}arylC_{1-6}alkyl$; $C_{6-12}arylheteroC_{1-6}alkyl$; dị vòng- $C_{1-6}alkyl$; hoặc dị vòng-hetero $C_{1-6}alkyl$;

trong đó $C_{1-6}alkyl$, $C_{3-7}xycloalkyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, $C_{6-12}aryl$, dị vòng, $C_{6-12}arylC_{1-6}alkyl$, $C_{6-12}arylheteroC_{1-6}alkyl$, dị vòng- $C_{1-6}alkyl$, hoặc dị vòng-hetero $C_{1-6}alkyl$ đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, hydroxyl, $=O$, halogen, $-SH$, $=S$, triflometyl, $-O-alkyl$, $-OCF_3$, xyano, nitro, $-C(O)OH$ hoặc NH_2 ;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl; $C_{1-6}alkyl$; $C_{3-7}xycloalkyl$; hetero $C_{1-6}alkyl$; aryl; dị vòng; $C_{6-12}arylC_{1-6}alkyl$; $C_{6-12}arylheteroC_{1-6}alkyl$; dị vòng- $C_{1-6}alkyl$; hoặc dị vòng-hetero $C_{1-6}alkyl$;

trong đó $C_{1-6}alkyl$, $C_{3-7}xycloalkyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, $C_{6-12}aryl$, dị vòng, $C_{6-12}arylC_{1-6}alkyl$, $C_{6-12}arylheteroC_{1-6}alkyl$, dị vòng- $C_{1-6}alkyl$, hoặc dị vòng-hetero $C_{1-6}alkyl$ đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, hydroxyl, $=O$, halogen, $-SH$, $=S$, triflometyl, $-O-alkyl$, $-OCF_3$, xyano, nitro, $-C(O)OH$ hoặc NH_2 ;

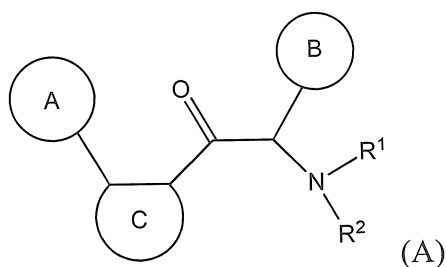
- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro; $C_{1-6}alkyl$; $C_{3-7}xycloalkyl$; hetero $C_{1-6}alkyl$; $C_{6-12}aryl$; dị vòng; $C_{6-12}arylC_{1-6}alkyl$; $C_{6-12}arylheteroC_{1-6}alkyl$; dị vòng- $C_{1-6}alkyl$; hoặc dị vòng-hetero $C_{1-6}alkyl$;

trong đó $C_{1-6}alkyl$, $C_{3-7}xycloalkyl$, $heteroC_{1-6}alkyl$, $C_{6-12}aryl$, dị vòng, $C_{6-12}arylC_{1-6}alkyl$, $C_{6-12}arylheteroC_{1-6}alkyl$, dị vòng- $C_{1-6}alkyl$, hoặc dị vòng- $heteroC_{1-6}alkyl$ đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, hydroxyl, $=O$, halogen, $-SH$, $=S$, triflometyl, $-O-C_{1-6}alkyl$, $-OCF_3$, xyano, nitro, $-C(O)OH$ hoặc NH_2 ;

và trong đó Z^4 và Z^5 có thể được nhóm cùng nhau để tạo ra dị vòng có (5, 6, hoặc 7 cạnh), dị vòng này có thể không được thế hoặc được thế bằng $C_{1-6}alkyl$, $C_{3-7}xycloalkyl$, hydroxyl, halogen, $-SH$, triflometyl, $-O-alkyl$, $-OCF_3$, xyano, nitro, $-C(O)OH$ hoặc $-NH_2$;

và các chất đồng phân (cụ thể là chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗn biến), solvat, muối (cụ thể là muối được dụng) hoặc tiền được chất của nó.

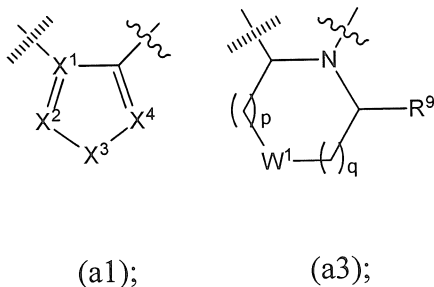
16. Hợp chất có công thức (A),



trong đó,

- vòng A được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl; và dị vòng; trong đó xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl và dị vòng đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, $=O$, halogen, $-SH$, $=S$, triflometyl, $-OCF_3$, xyano, nitro, $-C(O)OH$, $-NH_2$, $NH(alkyl)$, hoặc $N(alkyl)_2$;

- vòng C là đơn vòng được chọn từ



trong đó đường dạng sóng ($\sim$) biểu thị vị trí gắn với carbonyl của công thức chính (A) và đường gạch sọc (|||||) biểu thị vị trí gắn với vòng A của công thức chính (A);

- X^1 được chọn từ C; và N;
- X^2 được chọn từ CR^{12} ; NR^{13} ; N; O; và S;
- X^3 được chọn từ CR^{14} ; NR^{15} ; N; O; và S;
- X^4 được chọn từ CR^{16} ; NR^{17} ; N; O; và S;
- mỗi R^9 độc lập được chọn từ hydro; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; =O; và =S; trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;
- W^1 được chọn từ $CR^{32}R^{32a}$; NR^{33} ; O; S; và SO₂;
- mỗi p và q độc lập được chọn từ 1 và 2, do đó p+q được chọn từ 2 và 3;
- vòng B được chọn từ aryl; và dị vòng; trong đó aryl và dị vòng đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a} ;
- R^1 được chọn từ xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl và dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b} ;

- R^2 được chọn từ hydro; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1c} ;

- mỗi R^{12} , R^{14} , và R^{16} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; triflometyl; triflometoxy; nitro; amino; xyano; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- R^{13} , R^{15} , và R^{17} độc lập được chọn từ hydro; hydroxyl; sulfhydryl; -S(O)Z²; -S(O)₂Z³; -S(O)₂NZ⁴Z⁵; triflometyl; -C(O)Z³; -C(O)OZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)H; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, hoặc heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R^{32} và R^{32a} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; =O; =S; triflometyl; triflometoxy; xyano; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R^{33} độc lập được chọn từ hydro; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z^{1a} , Z^{1b} , và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen; hydroxyl; sulfhydryl; -OZ²; =O; -SZ²; =S; -S(O)Z²; -S(O)₂Z³; -S(O)₂NZ⁴Z⁵; triflometyl; triflometoxy; nitro; -NZ⁴Z⁵; -NZ⁴S(O)₂Z²; -NZ⁴C(O)Z²; -NZ⁴C(O)NZ⁴Z⁵; xyano; -C(O)Z³; -C(O)OZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)H; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl;

alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z² độc lập được chọn từ alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl,

arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

và trong đó Z⁴ và Z⁵ có thể được nhóm cùng nhau để tạo ra dị vòng có (5, 6, hoặc 7 cạnh), dị vòng này có thể không được thế hoặc được thế bằng alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc -NH₂;

và các chất đồng phân (cụ thể là chất đồng phân lập thể hoặc chất hổ biến), solvat, muối (cụ thể là muối được dụng) hoặc tiền được chất của nó,

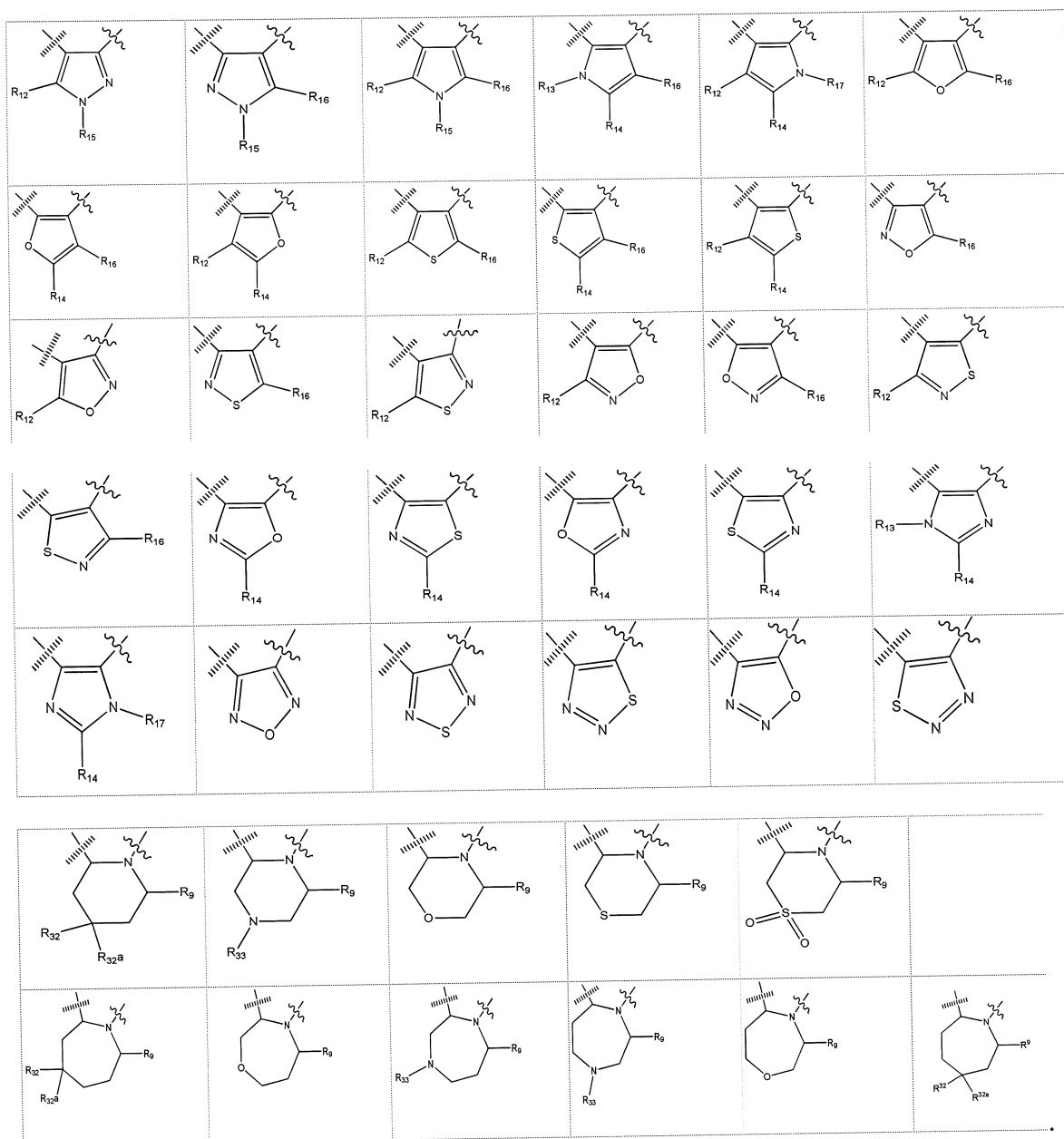
với điều kiện là hợp chất đã nêu không phải là

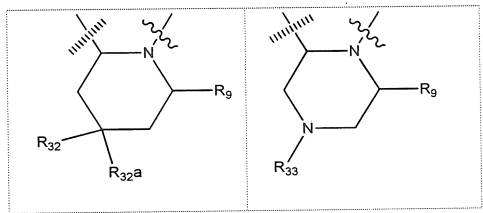
2-anilino-2-(4-tert-butylphenyl)-1-(2-phenyl-1-piperidyl)etanon;

2-anilino-1-(2-phenyl-1-piperidyl)-2-[4-(triflometyl)phenyl]etanon;

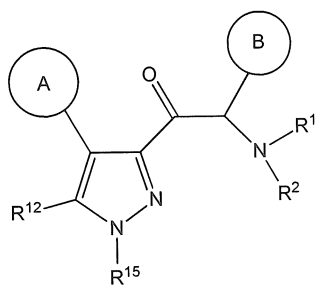
2-anilino-2-(4-tert-butylphenyl)-1-(2-phenylazepan-1-yl)etanon.

17. Các hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 1-10, 14-16, hoặc được phẩm theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 7 đến 10, trong đó vòng C được chọn từ nhóm gồm các vòng sau

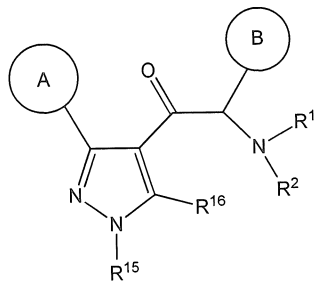




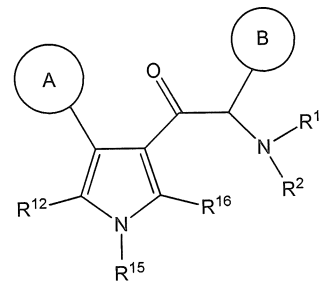
19. Các hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 1-10, 14-18, hoặc được phẩm theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 7 đến 10, được chọn từ các hợp chất có công thức (C1), (C2), (C3), và (C5),



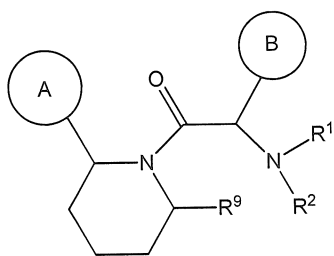
(C1)



(C2)



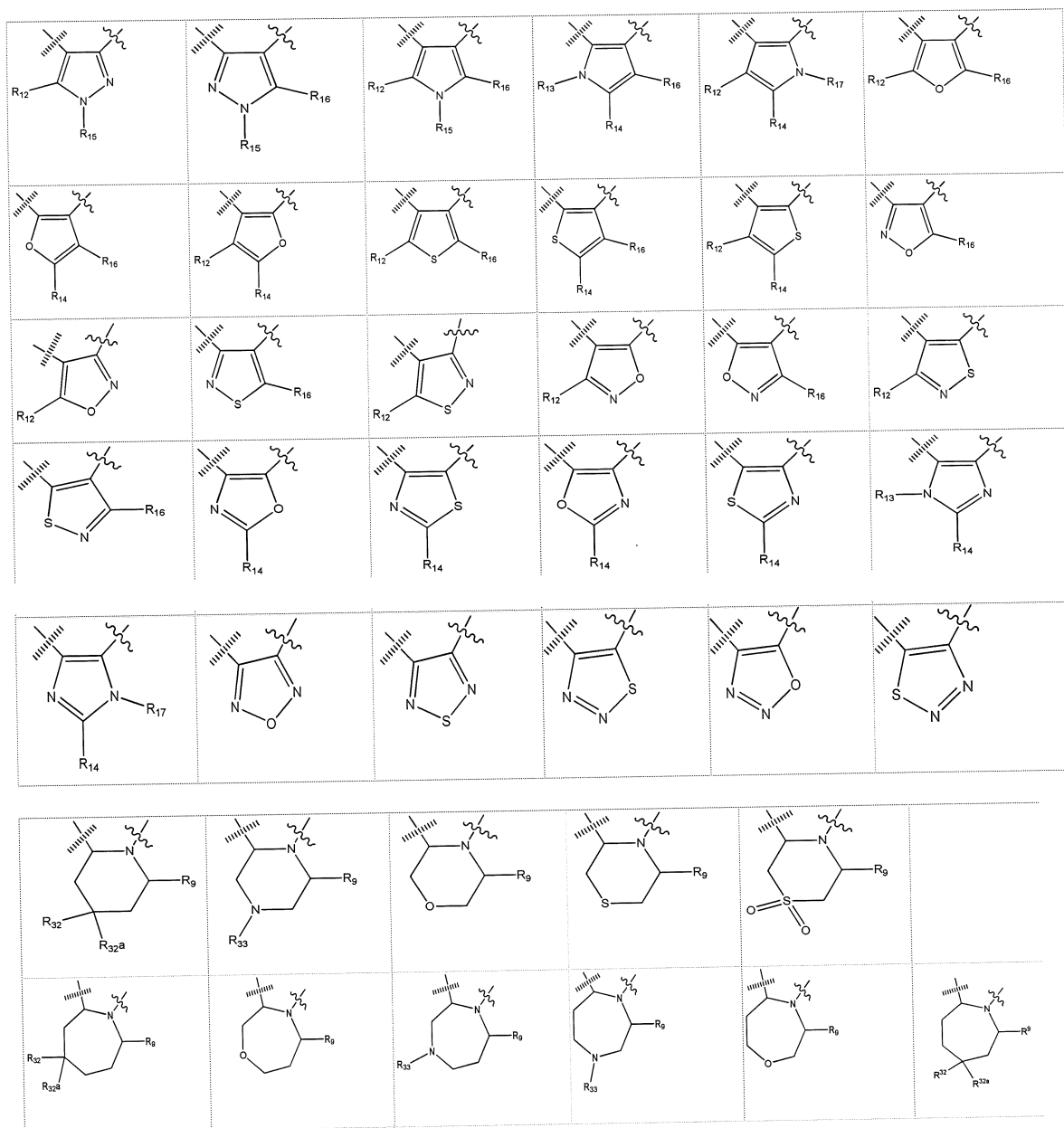
(C3)



(C5).

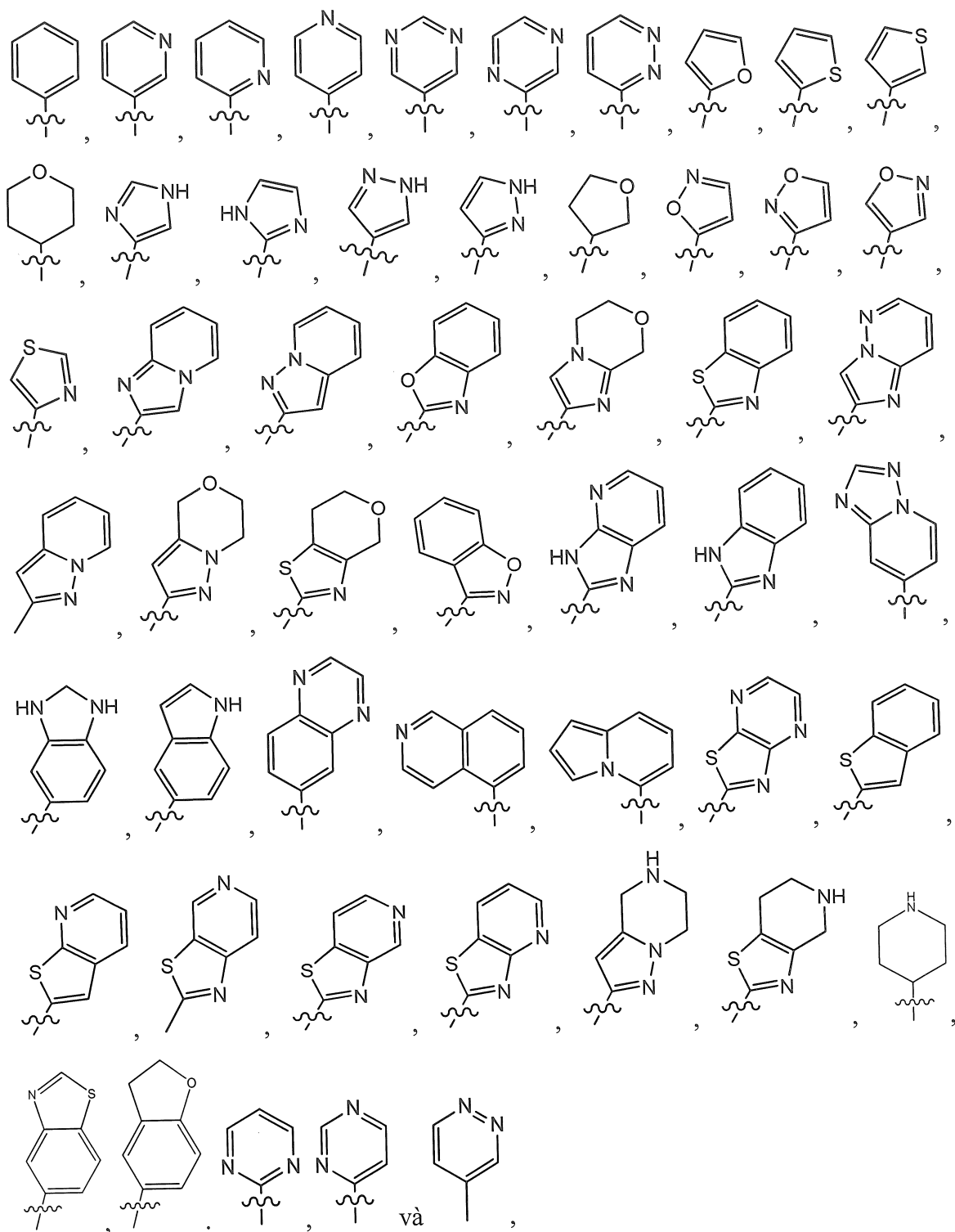
20. Các hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 1-10, 14-19, hoặc được phẩm theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 7 đến 10, trong đó,

- vòng C là đơn vòng được chọn từ



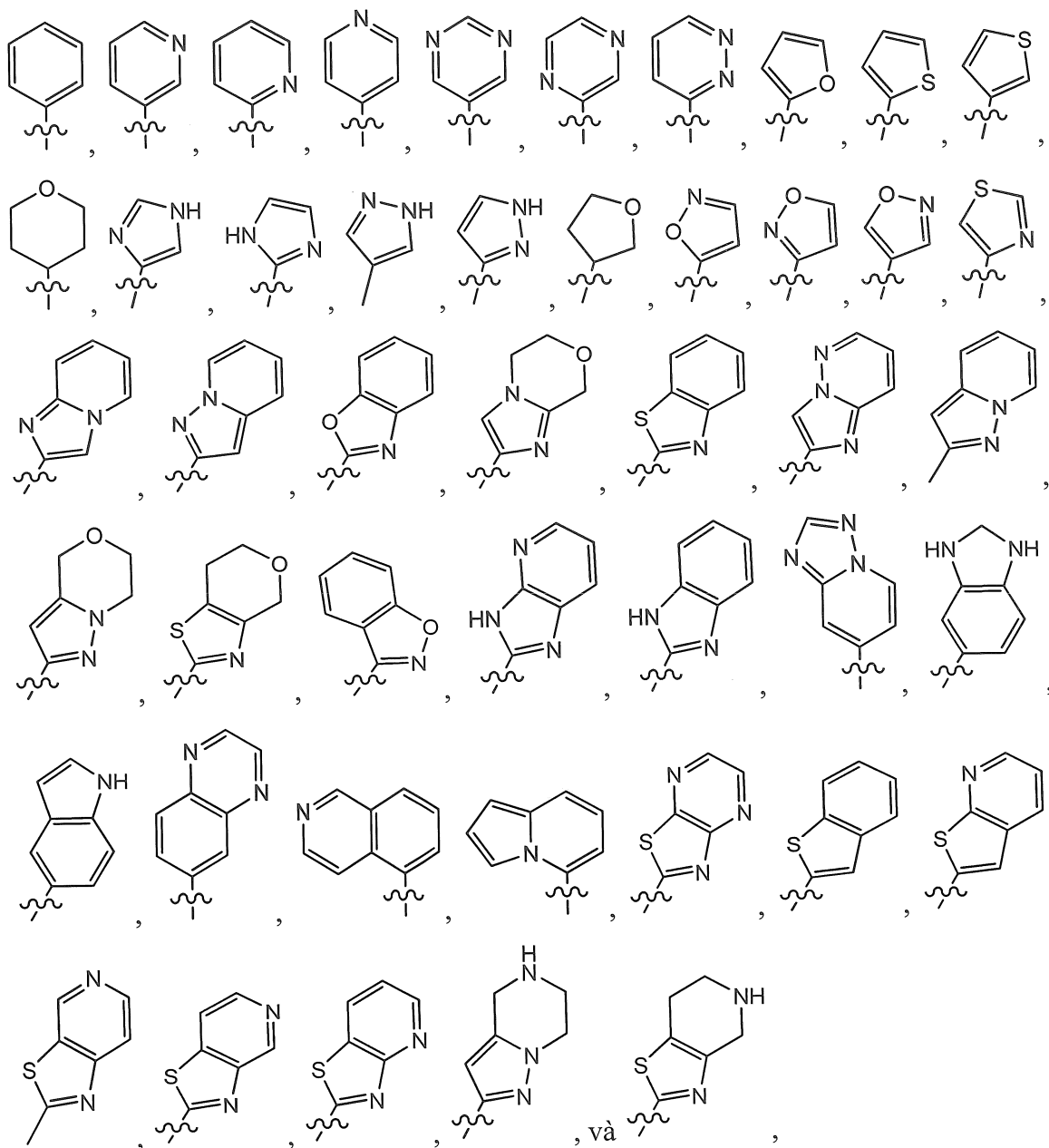
trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với carbonyl của công thức chính (A) và đường gạch sọc (|||||) biểu thị vị trí gắn với vòng A của công thức chính (A);

- vòng A được chọn từ aryl; và dị vòng; tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế (cụ thể hơn là một hoặc hai phần tử thế) được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH, NH₂, NH(alkyl), hoặc N(alkyl)₂; cụ thể hơn là vòng A được chọn từ



trong đó đường dạng sóng (~) biểu thị vị trí gắn với nguyên tử của vòng C, và trong đó các vòng đã được mô tả có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH, NH₂, NH(alkyl), hoặc N(alkyl)₂;

- vòng B được chọn từ aryl; và dị vòng; trong đó aryl và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a} ; cụ thể hơn là vòng B được chọn từ



trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với nguyên tử cacbon của công thức chính (A), và trong đó các vòng đã được mô tả có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a} ;

- R^1 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkenyl, C_{3-7} xycloalkynyl, aryl, dị vòng, aryl C_{1-6} alkyl, aryl C_{2-6} alkenyl, aryl C_{2-6} alkynyl, dị vòng- C_{1-6} alkyl, dị vòng- C_{2-6} alkenyl, dị vòng- C_{2-6} alkynyl, arylhetero C_{1-6} alkyl, arylhetero C_{2-6} alkenyl, arylhetero C_{2-6} alkynyl, dị vòng-hetero C_{1-6} alkyl, dị vòng-hetero C_{2-6} alkenyl, và dị vòng-hetero C_{2-6} alkynyl,

alkynyl; tốt hơn nếu R^1 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, aryl, dị vòng;

và trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkenyl, C_{3-7} cycloalkynyl, aryl, dị vòng, aryl C_{1-6} alkyl, aryl C_{2-6} alkenyl, aryl C_{2-6} alkynyl, dị vòng- C_{1-6} alkyl, dị vòng- C_{2-6} alkenyl, dị vòng- C_{2-6} alkynyl, arylhetero C_{1-6} alkyl, arylhetero C_{2-6} alkenyl, arylhetero C_{2-6} alkynyl, dị vòng-hetero C_{1-6} alkyl, dị vòng-hetero C_{2-6} alkenyl, và dị vòng-hetero C_{2-6} alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b} ; tốt hơn nếu là C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b} ;

- R^2 được chọn từ hydro, $-C(O)Z^3$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, hetero C_{1-6} alkyl, hetero C_{2-6} alkenyl, và hetero C_{2-6} alkynyl; tốt hơn nếu R^2 được chọn từ hydro, $-C(O)Z^3$, và C_{1-6} alkyl;

và trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, hetero C_{1-6} alkyl, hetero C_{2-6} alkenyl, và hetero C_{2-6} alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c} ; tốt hơn nếu là C_{1-6} alkyl đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c} ;

- R^9 được chọn từ hydro; C_{1-6} alkyl; hetero C_{1-6} alkyl; và $=O$;

- mỗi R^{12} , R^{14} và R^{16} độc lập được chọn từ hydro; halogen; triflometyl; xyano; C_{1-6} alkyl và C_{1-6} cycloalkyl;

- mỗi R^{13} , R^{15} và R^{17} độc lập được chọn từ hydro; C_{1-6} alkyl; và C_{1-6} cycloalkyl;

- mỗi R^{32} và R^{32a} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; triflometyl; triflometoxy; xyano; C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} alkynyl; hetero C_{1-6} alkyl; hetero C_{2-6} alkenyl; và hetero C_{2-6} alkynyl;

- R^{33} độc lập được chọn từ hydro và C_{1-6} alkyl;

- mỗi Z^{1a} , Z^{1b} , và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, hetero C_{1-6} alkyl, hetero C_{2-6} alkenyl, hetero C_{2-6} alkynyl, aryl, dị vòng, aryl C_{1-6} alkyl, aryl C_{2-6} alkenyl, aryl C_{2-6} alkynyl, arylhetero C_{1-6} alkyl, arylhetero C_{2-6} alkenyl, arylhetero C_{2-6} alkynyl, dị vòng- C_{1-6} alkyl, dị vòng- C_{2-6} alkenyl, dị vòng- C_{2-6} alkynyl, dị vòng-hetero C_{1-6} alkyl, dị vòng-hetero C_{2-6} alkenyl, và dị vòng-hetero C_{2-6} alkynyl;

alkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} , và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, aryl, dị vòng, và dị vòng- $C_{1-6}alkyl$; tốt hơn nữa nếu mỗi Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} , và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, aryl, dị vòng, và dị vòng- $C_{1-6}alkyl$;

và trong đó $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{2-6}alkenyl$, hetero $C_{2-6}alkynyl$, aryl, dị vòng, aryl $C_{1-6}alkyl$, aryl $C_{2-6}alkenyl$, aryl $C_{2-6}alkynyl$, arylhetero $C_{1-6}alkyl$, arylhetero $C_{2-6}alkenyl$, arylhetero $C_{2-6}alkynyl$, dị vòng- $C_{1-6}alkyl$, dị vòng- $C_{2-6}alkenyl$, dị vòng- $C_{2-6}alkynyl$, dị vòng-hetero $C_{1-6}alkyl$, dị vòng-hetero $C_{2-6}alkenyl$, và dị vòng-hetero $C_{2-6}alkynyl$ đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{2-6}alkenyl$, hetero $C_{2-6}alkynyl$, hydroxyl, $=O$, halogen, $-SH$, $=S$, triflometyl, $-OCF_3$, $-O-C(O)Me$, xyano, nitro, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}alkyl$, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl$, morpholiny, $-S(O)_2C_{1-4}alkyl$, và $-O-C_{1-6}alkyl$; tốt hơn nếu $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, aryl, dị vòng, và dị vòng- $C_{1-6}alkyl$ đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, $=O$, halogen, $-SH$, $=S$, triflometyl, $-OCF_3$, $-O-C(O)Me$, xyano, nitro, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}alkyl$, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl$, morpholiny, $-S(O)_2C_{1-4}alkyl$, và $-O-C_{1-6}alkyl$; tốt hơn nữa nếu $C_{1-6}alkyl$, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, $=O$, $-O-C(O)Me$, xyano, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}alkyl$, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl$, morpholiny, $-S(O)_2C_{1-4}alkyl$, và $-O-C_{1-6}alkyl$;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{2-6}alkenyl$, hetero $C_{2-6}alkynyl$, aryl, dị vòng, aryl $C_{1-6}alkyl$, aryl $C_{2-6}alkenyl$, aryl $C_{2-6}alkynyl$, arylhetero $C_{1-6}alkyl$, arylhetero $C_{2-6}alkenyl$, arylhetero $C_{2-6}alkynyl$, dị vòng- $C_{1-6}alkyl$, dị vòng- $C_{2-6}alkenyl$, dị vòng- $C_{2-6}alkynyl$, dị vòng-hetero $C_{1-6}alkyl$, dị vòng-hetero $C_{2-6}alkenyl$, và dị vòng-hetero $C_{2-6}alkynyl$; tốt hơn nếu Z^2 độc lập được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, aryl, dị vòng, và dị vòng- $C_{1-6}alkyl$; tốt hơn nữa nếu Z^2 độc lập được chọn

từ C₁₋₆alkyl, aryl, và dị vòng-C₁₋₆alkyl;

trong đó C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, -S(=O)₂C₁₋₄alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C₁₋₄alkyl, -NH₂, -N(CH₃)₂, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl; tốt hơn nếu là C₁₋₆alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C₁₋₆alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, -S(=O)₂C₁₋₄alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C₁₋₄alkyl, -NH₂, -N(CH₃)₂, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl; tốt hơn nữa nếu C₁₋₆alkyl, và aryl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, diflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -S(=O)₂C₁₋₄alkyl, -C(=O)OH, -C(=O)O-C₁₋₄alkyl, -NH₂, -N(CH₃)₂, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl; tốt hơn nếu Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl, C₁₋₆alkyl, aryl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl, C₁₋₆alkyl, và dị vòng;

trong đó C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(=O)OH, -NH₂, và -N(CH₃)₂; tốt hơn nếu C₁₋₆alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một,

hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6} alkyl và $-N(CH_3)_2$; tốt hơn nữa nếu C_{1-6} alkyl và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6} alkyl và $-N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, hetero C_{1-6} alkyl, hetero C_{2-6} alkenyl, hetero C_{2-6} alkynyl, aryl, C_{3-7} xycloalkyl, dị vòng, aryl C_{1-6} alkyl, aryl C_{2-6} alkenyl, aryl C_{2-6} alkynyl, arylhetero C_{1-6} alkyl, arylhetero C_{2-6} alkenyl, arylhetero C_{2-6} alkynyl, dị vòng- C_{1-6} alkyl, dị vòng- C_{2-6} alkenyl, dị vòng- C_{2-6} alkynyl, dị vòng-hetero C_{1-6} alkyl, dị vòng-hetero C_{2-6} alkenyl, và dị vòng-hetero C_{2-6} alkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, aryl, C_{3-7} xycloalkyl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, và C_{3-7} xycloalkyl;

trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, hetero C_{1-6} alkyl, hetero C_{2-6} alkenyl, hetero C_{2-6} alkynyl, aryl, dị vòng, aryl C_{1-6} alkyl, aryl C_{2-6} alkenyl, aryl C_{2-6} alkynyl, arylhetero C_{1-6} alkyl, arylhetero C_{2-6} alkenyl, arylhetero C_{2-6} alkynyl, dị vòng- C_{1-6} alkyl, dị vòng- C_{2-6} alkenyl, dị vòng- C_{2-6} alkynyl, dị vòng-hetero C_{1-6} alkyl, dị vòng-hetero C_{2-6} alkenyl, và dị vòng-hetero C_{2-6} alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O- C_{1-6} alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(=O)OH hoặc -NH₂;

và trong đó Z^4 và Z^5 có thể được nhóm cùng nhau để tạo ra dị vòng có (5, 6, hoặc 7 cạnh), dị vòng này tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O- C_{1-6} alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(=O)OH, hoặc -NH₂.

21. Hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 1-10, 14-20, hoặc được phẩm theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 7 đến 10, trong đó

- mỗi Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} , và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, -OZ², -O-C(=O)Z³, =O, -S(=O)₂Z³, -S(=O)₂NZ⁴Z⁵, triflometyl, triflometoxy, -NZ⁴Z⁵, -NZ⁴C(=O)Z², -NZ⁴C(=O)-OZ², xyano, -C(=O)Z³, -C(=O)OZ², -C(=O)NZ⁴Z⁵, C_{1-6} alkyl, hetero C_{1-6} alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng- C_{1-6} alkyl;

và trong đó C_{1-6} alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, -O-C(O)Me, xyano, -C(O)OH, -C(O)OC C_{1-6} alkyl, -NH₂, -NHCH₃; -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)O- C_{1-4} alkyl; -S(O)₂ C_{1-4} alkyl, và -O- C_{1-6} alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, aryl, và dị vòng- C_{1-6} alkyl;

trong đó C_{1-6} alkyl, và aryl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, diflometyl, $-O-C_{1-6}$ alkyl, $-S(=O)_2C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$ alkyl, $-NH_2$, và $-N(CH_3)_2$, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6} alkyl, và dị vòng;

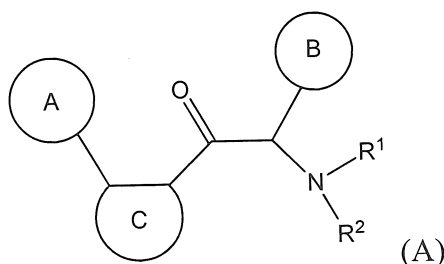
trong đó C_{1-6} alkyl và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6} alkyl và $-N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, và C_{3-7} cycloalkyl.

22. Các hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 16-21, để dùng làm thuốc điều trị bệnh.

23. Các hợp chất theo tuyên bố 22, để dùng trong sự phòng ngừa hoặc điều trị sự xâm nhiễm virus Flavi ở động vật, động vật có vú hoặc con người.

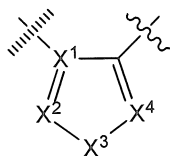
24. Các hợp chất có công thức (A), để dùng trong sự phòng ngừa hoặc điều trị sự xâm nhiễm virus Flavi ở động vật, động vật có vú hoặc con người;



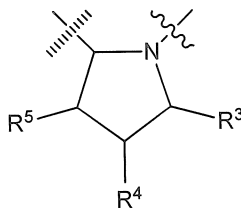
trong đó,

- vòng A được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl; và dị vòng; trong đó xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl và dị vòng đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, $=O$, halogen, $-SH$, $=S$, triflometyl, $-OCF_3$, xyano, nitro, $-C(O)OH$, $-NH_2$, $NH(alkyl)$, hoặc $N(alkyl)_2$;

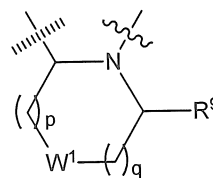
- vòng C là đơn vòng được chọn từ



(a1);



(a2);



(a3);

trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với carbonyl của công thức chính (A) và đường gạch sọc (-----) biểu thị vị trí gắn với vòng A của công thức chính (A);

- X^1 được chọn từ C; và N;

- X^2 được chọn từ CR^{12} ; NR^{13} ; N; O; và S;

- X^3 được chọn từ CR^{14} ; NR^{15} ; N; O; và S;

- X^4 được chọn từ CR^{16} ; NR^{17} ; N; O; và S;

- mỗi R^3 và R^9 độc lập được chọn từ hydro; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; =O; và =S; trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R^4 và R^5 độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; =O; =S; triflometyl; triflometoxy; xyano; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- W^1 được chọn từ $CR^{32}R^{32a}$; NR^{33} ; O; S; và SO₂;

- mỗi p và q độc lập được chọn từ 1 và 2, do đó p+q được chọn từ 2 và 3;

- vòng B được chọn từ aryl; và dị vòng; trong đó aryl và dị vòng đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a} ;

- R^1 được chọn từ xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-

heteroalkenyl; dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl và dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều Z^{1b} ;

- R^2 được chọn từ hydro; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều Z^{1c} ;

- mỗi R^{12} , R^{14} , và R^{16} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; triflometyl; triflometoxy; nitro; amino; xyano; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- R^{13} , R^{15} , và R^{17} độc lập được chọn từ hydro; hydroxyl; sulfhydryl; -S(O)Z²; -S(O)₂Z³; -S(O)₂NZ⁴Z⁵; triflometyl; -C(O)Z³; -C(O)OZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)H; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, hoặc heteroalkynyl đã nêu có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R^{32} và R^{32a} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; =O; =S; triflometyl; triflometoxy; xyano; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl,

heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R³³ độc lập được chọn từ hydro; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen; hydroxyl; sulfhydryl; -OZ²; =O; -SZ²; =S; -S(O)Z²; -S(O)₂Z³; -S(O)₂NZ⁴Z⁵; triflometyl; triflometoxy; nitro; -NZ⁴Z⁵; -NZ⁴S(O)₂Z²; -NZ⁴C(O)Z²; -NZ⁴C(O)NZ⁴Z⁵; xyano; -C(O)Z³; -C(O)OZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)H; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z² độc lập được chọn từ alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl,

arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

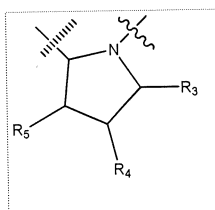
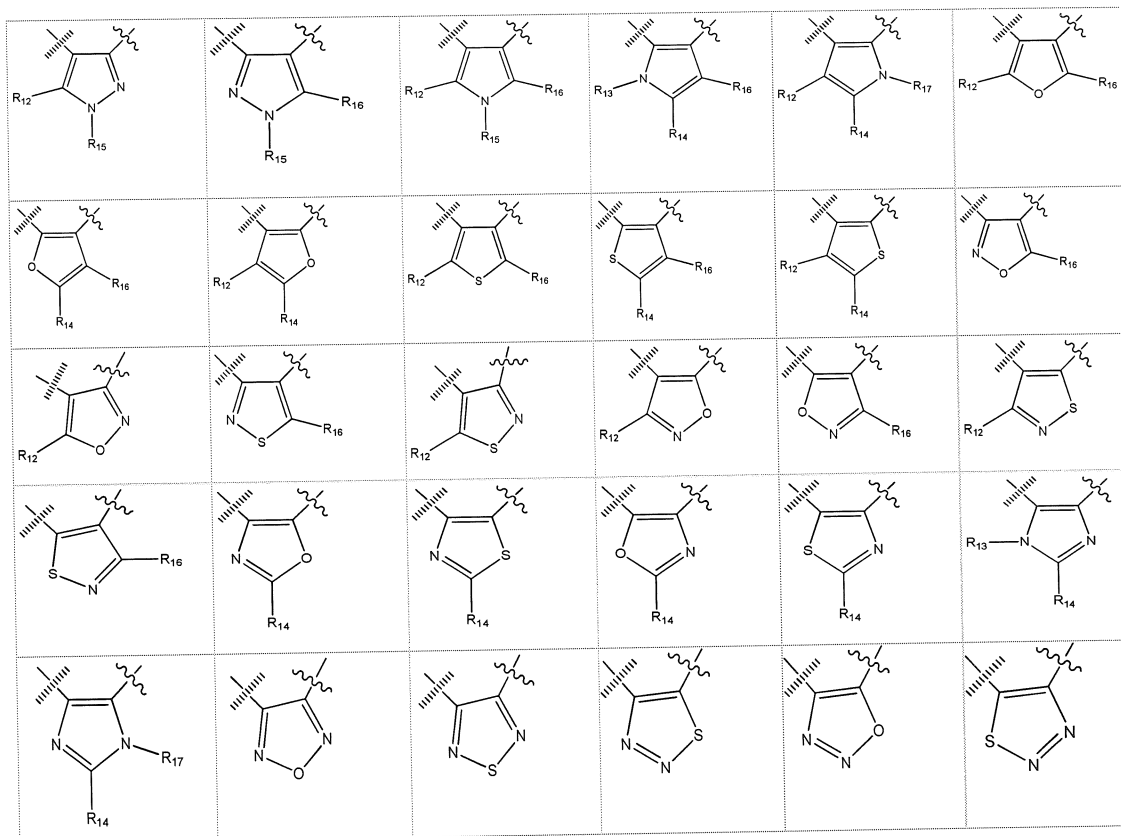
trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

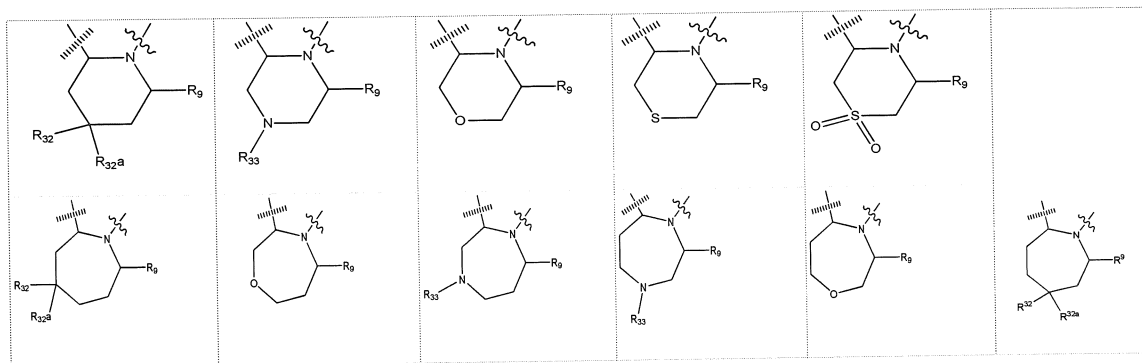
và trong đó Z⁴ và Z⁵ có thể được nhóm cùng nhau để tạo ra dị vòng có (5, 6, hoặc 7 cạnh), dị vòng này có thể không được thế hoặc được thế bằng alkyl, xycloalkyl,

alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc -NH₂;

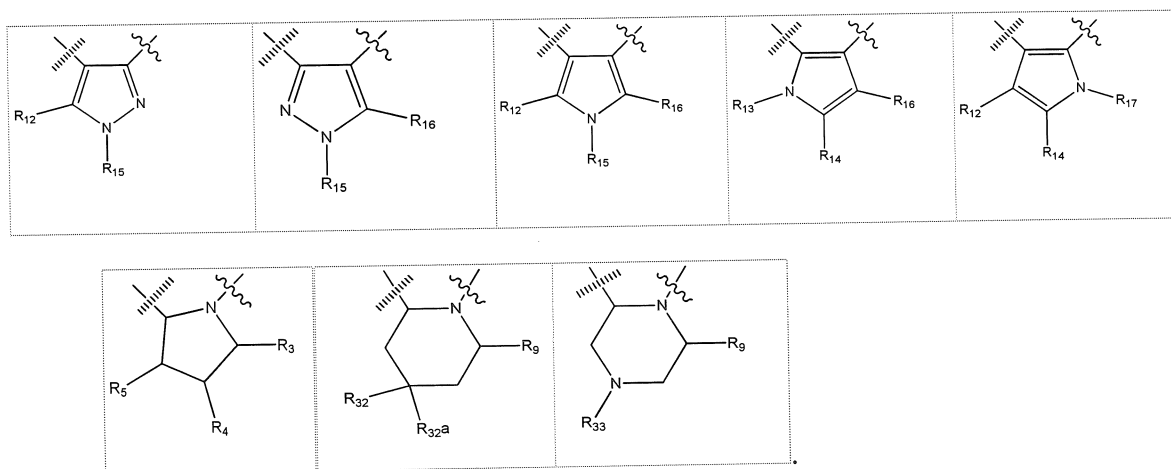
và các chất đồng phân (cụ thể là chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗ biến), solvat, muối (cụ thể là muối được dụng) hoặc tiền được chất của nó.

25. Các hợp chất theo tuyên bố 24, trong đó vòng C được chọn từ nhóm gồm các vòng sau

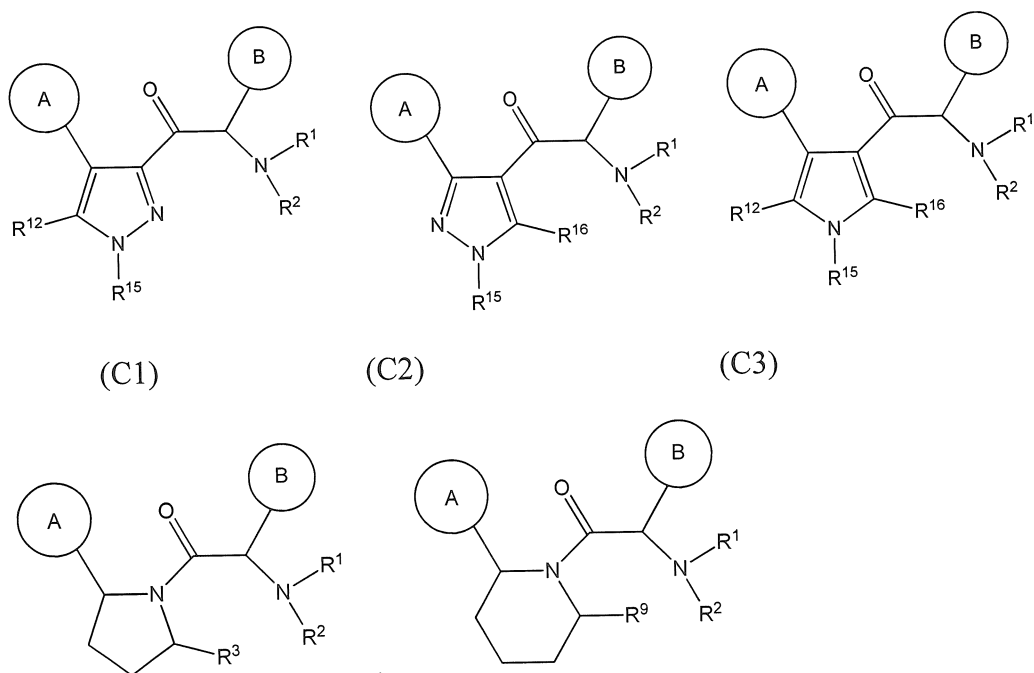




26. Các hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 24 hoặc 25, trong đó vòng C được chọn từ nhóm gồm các vòng sau



27. Các hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 24 đến 26, được chọn từ các hợp chất có công thức (C1), (C2), (C3), (C4), và (C5),

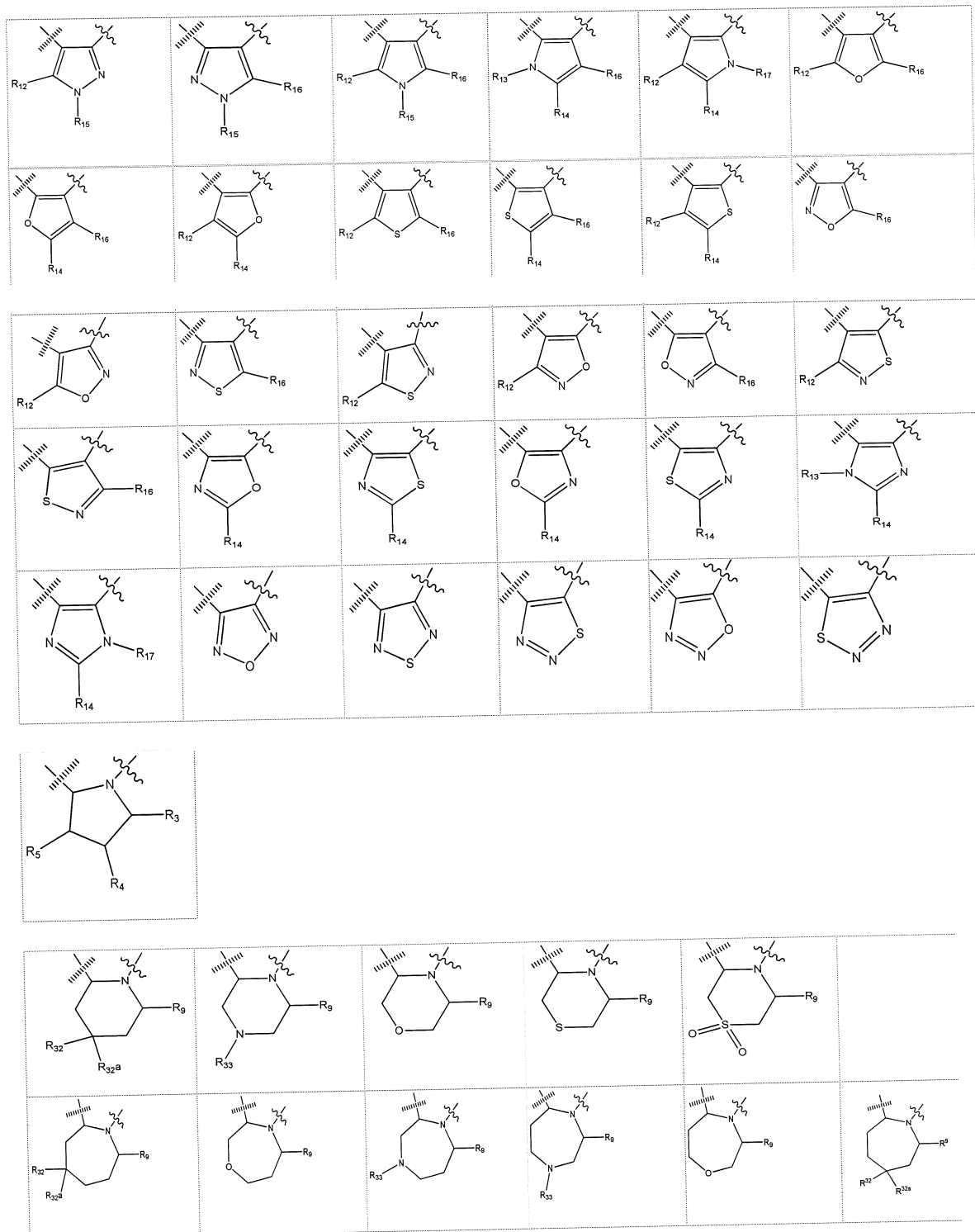


(C4)

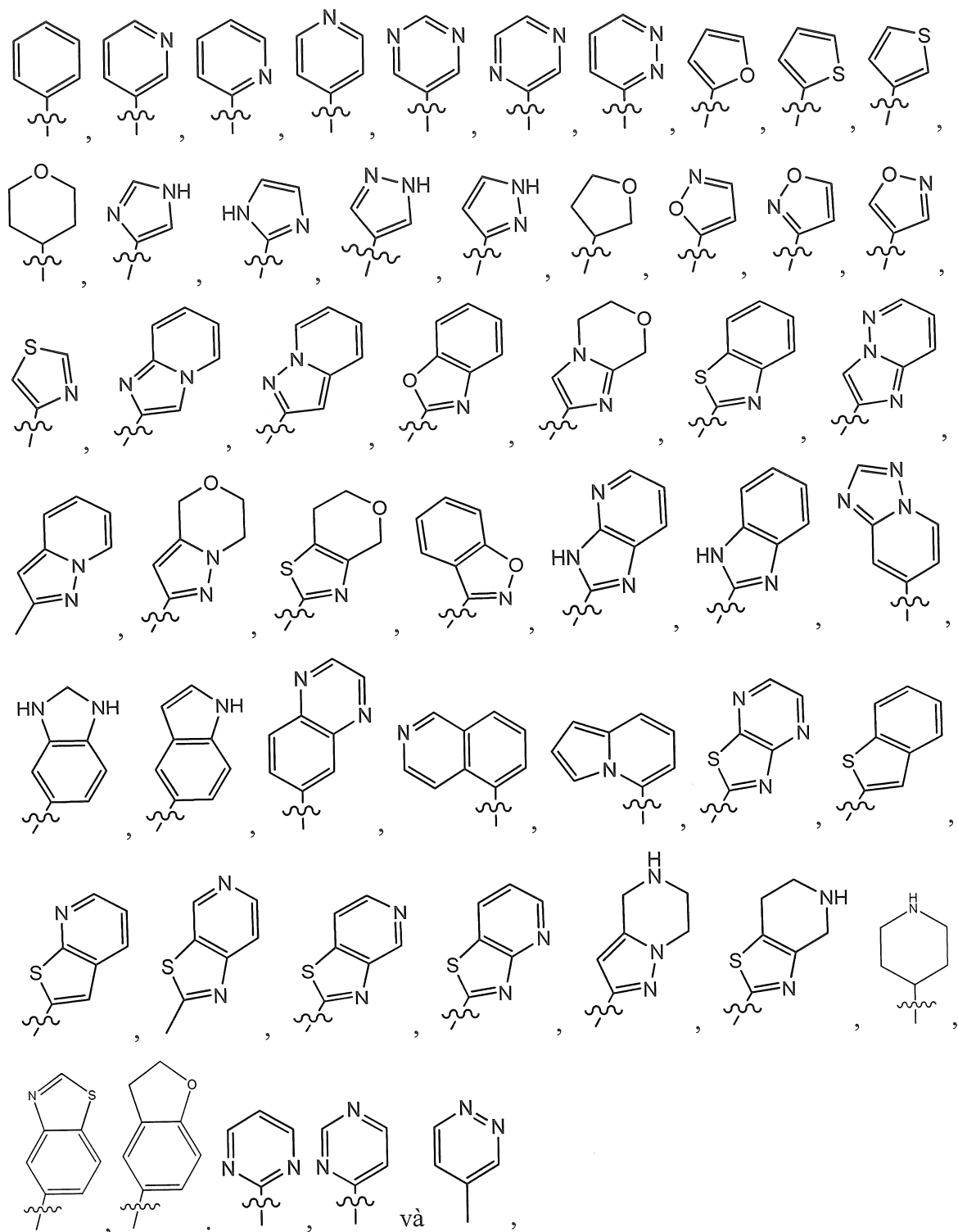
(C5).

28. Các hợp chất theo tuyên bố 27 trong đó,

- vòng C là đơn vòng được chọn từ

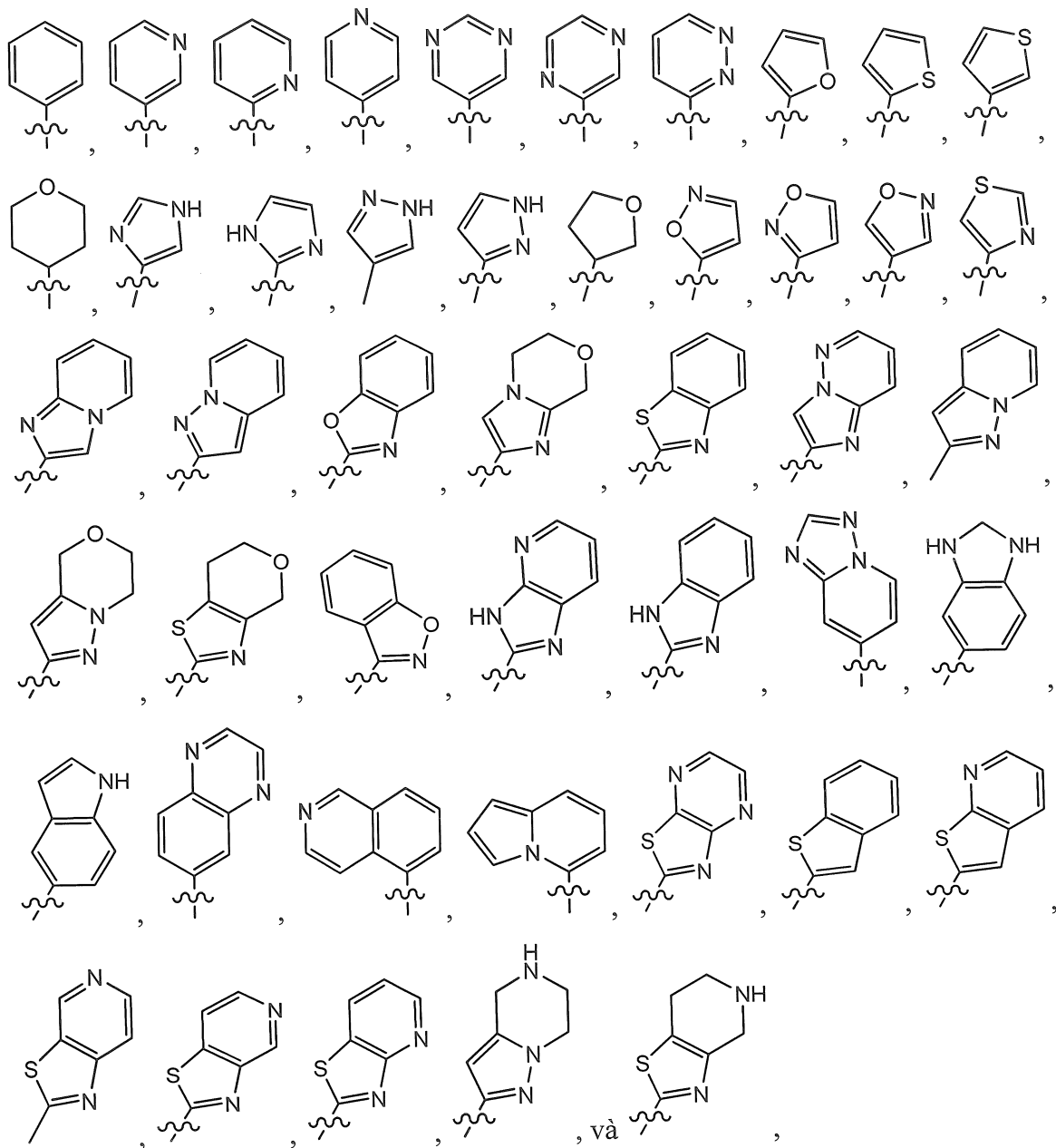


- vòng A được chọn từ aryl; và dị vòng; tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế (cụ thể hơn là một hoặc hai phần tử thế) được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH, NH₂, NH(alkyl), hoặc N(alkyl)₂; cụ thể hơn là vòng A được chọn từ



trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với nguyên tử của vòng C, và trong đó các vòng đã được mô tả có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH, NH₂, NH(alkyl), hoặc N(alkyl)₂;

- vòng B được chọn từ aryl; và dị vòng; trong đó aryl và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a}; cụ thể hơn là vòng B được chọn từ



trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với nguyên tử cacbon của công thức chính (A), và trong đó các vòng đã được mô tả có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc

ba Z^{1a} ;

- R^1 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkenyl, C_{3-7} xycloalkynyl, aryl, dị vòng, aryl C_{1-6} alkyl, aryl C_{2-6} alkenyl, aryl C_{2-6} alkynyl, dị vòng- C_{1-6} alkyl, dị vòng- C_{2-6} alkenyl, dị vòng- C_{2-6} alkynyl, arylhetero C_{1-6} alkyl, arylhetero C_{2-6} alkenyl, arylhetero C_{2-6} alkynyl, dị vòng-hetero C_{1-6} alkyl, dị vòng-hetero C_{2-6} alkenyl, và dị vòng-hetero C_{2-6} alkynyl; tốt hơn nếu R^1 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, aryl, dị vòng;

và trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkenyl, C_{3-7} xycloalkynyl, aryl, dị vòng, aryl C_{1-6} alkyl, aryl C_{2-6} alkenyl, aryl C_{2-6} alkynyl, dị vòng- C_{1-6} alkyl, dị vòng- C_{2-6} alkenyl, dị vòng- C_{2-6} alkynyl, arylhetero C_{1-6} alkyl, arylhetero C_{2-6} alkenyl, arylhetero C_{2-6} alkynyl, dị vòng-hetero C_{1-6} alkyl, dị vòng-hetero C_{2-6} alkenyl, và dị vòng-hetero C_{2-6} alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b} ; tốt hơn nếu C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b} ;

- R^2 được chọn từ hydro, $-C(O)Z^3$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, hetero C_{1-6} alkyl, hetero C_{2-6} alkenyl, và hetero C_{2-6} alkynyl; tốt hơn nếu R^2 được chọn từ hydro, $-C(O)Z^3$, và C_{1-6} alkyl;

và trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, hetero C_{1-6} alkyl, hetero C_{2-6} alkenyl, và hetero C_{2-6} alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c} ; tốt hơn nếu là C_{1-6} alkyl đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c} ;

- R^3 được chọn từ hydro; C_{1-6} alkyl; hetero C_{1-6} alkyl; và $=O$;

- mỗi R^4 và R^5 độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; triflometyl; triflometoxy; xyano; C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} alkynyl; hetero C_{1-6} alkyl; hetero C_{1-6} alkenyl; và hetero C_{1-6} alkynyl;

- R^9 được chọn từ hydro; C_{1-6} alkyl; hetero C_{1-6} alkyl; và $=O$;

- mỗi R^{12} , R^{14} và R^{16} độc lập được chọn từ hydro; halogen; triflometyl; xyano; C_{1-6} alkyl và C_{1-6} xycloalkyl;

- mỗi R^{13} , R^{15} và R^{17} độc lập được chọn từ hydro; C_{1-6} alkyl; và C_{1-6} xycloalkyl;

- mỗi R^{32} và R^{32a} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; triflometyl; triflometoxy; xyano; C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} alkynyl; hetero C_{1-6} alkyl; hetero C_{2-6} alkenyl; và hetero C_{2-6} alkynyl;

- R³³ độc lập được chọn từ hydro và C₁₋₆alkyl;

- mỗi Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, -OZ², -O-C(=O)Z³, =O, -SZ², =S, -S(=O)Z², -S(=O)₂Z³, -S(=O)₂NZ⁴Z⁵, triflometyl, triflometoxy, nitro, -NZ⁴Z⁵, -NZ⁴S(=O)₂Z², -NZ⁴C(=O)Z², -NZ⁴C(=O)-OZ², -NZ⁴C(=O)NZ⁴Z⁵, xyano, -C(=O)Z³, -C(=O)OZ², -C(=O)NZ⁴Z⁵, -C(=O)H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z¹, Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, -OZ², -O-C(=O)Z³, =O, -SZ², =S, -S(=O)Z², -S(=O)₂Z³, -S(=O)₂NZ⁴Z⁵, triflometyl, triflometoxy, nitro, -NZ⁴Z⁵, -NZ⁴S(=O)₂Z², -NZ⁴C(=O)Z², -NZ⁴C(=O)₂Z², -NZ⁴C(=O)NZ⁴Z⁵, xyano, -C(=O)Z³, -C(=O)OZ², -C(=O)NZ⁴Z⁵, -C(=O)H, C₁₋₆alkyl, heteroC₁₋₆alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C₁₋₆alkyl; tốt hơn nữa nếu mỗi Z¹, Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, -OZ², -O-C(=O)Z³, =O, -S(=O)₂Z³, -S(=O)₂NZ⁴Z⁵, triflometyl, triflometoxy, -NZ⁴Z⁵, -NZ⁴C(=O)Z², -NZ⁴C(=O)-OZ², xyano, -C(=O)Z³, -C(=O)OZ², -C(=O)NZ⁴Z⁵, C₁₋₆alkyl, heteroC₁₋₆alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C₁₋₆alkyl;

và trong đó C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thể bằng một, hai hoặc ba phần tử thể được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆alkyl, -NH₂, -NHCH₃; -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)O-C₁₋₄alkyl, morpholinyl, -S(O)₂C₁₋₄alkyl, và -O-C₁₋₆alkyl; tốt hơn nếu C₁₋₆alkyl, heteroC₁₋₆alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C₁₋₆alkyl đã nêu, tùy ý được thể bằng một, hai hoặc ba phần tử thể được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆alkyl, -NH₂, -NHCH₃; -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)O-C₁₋₄alkyl, morpholinyl, -S(O)₂C₁₋₄alkyl, và -O-C₁₋₆alkyl; tốt hơn nữa nếu C₁₋₆alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thể bằng

một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, -O-C(O)Me, xyano, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆alkyl, -NH₂, -NHCH₃; -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)O-C₁₋₄alkyl, morpholinyl, -S(O)₂C₁₋₄alkyl, và -O-C₁₋₆alkyl;

- mỗi Z² độc lập được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl; tốt hơn nếu Z² độc lập được chọn từ C₁₋₆alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C₁₋₆alkyl; tốt hơn nữa nếu Z² độc lập được chọn từ C₁₋₆alkyl, aryl, và dị vòng-C₁₋₆alkyl;

trong đó C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, -S(=O)₂C₁₋₄alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C₁₋₄alkyl, -NH₂, -N(CH₃)₂, pyrrolidiny, piperidiny, và piperazinyl; tốt hơn nếu là C₁₋₆alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C₁₋₆alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, -S(=O)₂C₁₋₄alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C₁₋₄alkyl, -NH₂, -N(CH₃)₂, pyrrolidiny, piperidiny, và piperazinyl; tốt hơn nữa nếu C₁₋₆alkyl, và aryl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, diflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -S(=O)₂C₁₋₄alkyl, -C(=O)OH, -C(=O)O-C₁₋₄alkyl, -NH₂, -N(CH₃)₂, pyrrolidiny, piperidiny, và piperazinyl;

- mỗi Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl; tốt hơn nếu Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl, C₁₋₆alkyl, aryl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu Z³ độc lập được chọn từ

hydroxyl, C₁₋₆alkyl, và dị vòng;

trong đó C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(=O)OH, -NH₂, và -N(CH₃)₂; tốt hơn nếu C₁₋₆alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl và -N(CH₃)₂; tốt hơn nữa nếu C₁₋₆alkyl và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl và -N(CH₃)₂;

- mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, C₃₋₇xycloalkyl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₆alkyl, aryl, C₃₋₇xycloalkyl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₆alkyl, và C₃₋₇xycloalkyl;

trong đó C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(=O)OH hoặc -NH₂;

và trong đó Z⁴ và Z⁵ có thể được nhóm cùng nhau để tạo ra dị vòng có (5, 6, hoặc 7 cạnh) dị vòng này tùy ý được thế bằng C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(=O)OH, hoặc -NH₂.

29. Hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 24 đến 28, trong đó

- mỗi Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} , và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6} alkyl, hetero C_{1-6} alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng- C_{1-6} alkyl;

và trong đó C_{1-6} alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, $=O$, $-O-C(O)Me$, xyano, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$ alkyl; $-S(O)_2C_{1-4}$ alkyl, và $-O-C_{1-6}$ alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, aryl, và dị vòng- C_{1-6} alkyl;

trong đó C_{1-6} alkyl, và aryl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, diflometyl, $-O-C_{1-6}$ alkyl, $-S(=O)_2C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$ alkyl, $-NH_2$, và $-N(CH_3)_2$, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6} alkyl, và dị vòng;

trong đó C_{1-6} alkyl và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6} alkyl và $-N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, và C_{3-7} ycloalkyl.

30. Các hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 24 đến 29, trong đó sự xâm nhiễm virus Flavi là sự xâm nhiễm virus Dengue hoặc virus gây bệnh sốt vàng.

31. Dược phẩm chứa chất mang dược dụng, và thành phần hoạt tính là lượng có hiệu quả của hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 16 đến 29 hoặc muối dược dụng của nó.

32. Phương pháp điều chế hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 16 đến 29 bao gồm các bước

- cho imin phản ứng với andehyt trong các điều kiện đảo ngược phân cực với sự có mặt của chất xúc tác thiazoli để thu được hợp chất mong muốn theo sáng chế.

33. Phương pháp điều chế hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 16 đến 29 bao gồm các bước

- cho dẫn xuất keton có metylen liền kề phản ứng với carbonyl trong các điều kiện halogen hóa để thu được anpha-halogenketon,

- thể anpha-halogenketon thu được trước đó bằng amin để thu được hợp chất mong muốn theo sáng chế.

34. Phương pháp điều chế hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 16 đến 29 bao gồm các bước

- cho heteroxyclicamin phản ứng với halogenua của axit 2-halogeno-axetic để thu được dẫn xuất anpha-halogenamit,

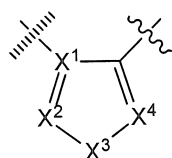
- thể anpha-halogenamit thu được trước đó bằng amin để thu được hợp chất mong muốn theo sáng chế.

35. Phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa sự xâm nhiễm virus Flavi, ở người bằng cách áp dụng lượng có hiệu quả của hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 16 đến 29 hoặc muối được dụng của nó, tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều thuốc điều trị bệnh khác, với bệnh nhân cần được điều trị.

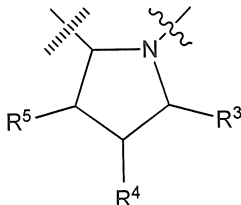
36. Phương pháp theo tuyên bố 35, trong đó sự xâm nhiễm virus Flavi là sự xâm nhiễm virus Dengue hoặc virus gây bệnh sốt vàng.

37. Hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 1-10, 14-29, hoặc được phẩm theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 7 đến 10, trong đó

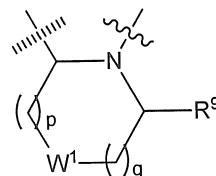
- vòng C là đơn vòng được chọn từ



(a1);



(a2);



(a3);

trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với carbonyl của công thức chính (A) và đường gạch sọc (-----) biểu thị vị trí gắn với vòng A của công thức chính (A);

- X^1 được chọn từ C; và N;

- X^2 được chọn từ CR^{12} ; NR^{13} ; N; O; và S;

- X^3 được chọn từ CR^{14} ; NR^{15} ; N; O; và S;

- X^4 được chọn từ CR^{16} ; NR^{17} ; N; O; và S;

- mỗi R^3 và R^9 độc lập được chọn từ hydro; C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} alkynyl;

heteroC₁₋₆alkyl; heteroC₂₋₆alkenyl; heteroC₂₋₆alkynyl; =O; và =S; trong đó C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, và heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R⁴ và R⁵ độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; =O; =S; triflometyl; triflometoxy; xyano; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; heteroC₁₋₆alkyl; heteroC₂₋₆alkenyl; và heteroC₂₋₆alkynyl; và trong đó C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- W¹ được chọn từ CR³²R^{32a}; NR³³; O; S; và SO₂;

- mỗi p và q độc lập được chọn từ 1 và 2, do đó p+q được chọn từ 2 và 3;

- vòng A được chọn từ nhóm bao gồm C₃₋₇xycloalkyl; C₅₋₇xycloalkenyl; C₅₋₇xycloalkynyl; C₆₋₁₂aryl; và dị vòng; trong đó C₃₋₇xycloalkyl, C₅₋₇xycloalkenyl, C₅₋₇xycloalkynyl, C₆₋₁₂aryl và dị vòng đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, C₂₋₆alkenyl, C₅₋₇xycloalkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₅₋₇xycloalkynyl, hetero C₁₋₆alkyl, hetero C₂₋₆alkenyl, hetero C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH, -NH₂, NH(C₁₋₆alkyl), hoặc N(C₁₋₆alkyl)₂;

- vòng B được chọn từ aryl; và dị vòng; trong đó aryl và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a};

- R¹ được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, C₃₋₇xycloalkenyl, C₃₋₇xycloalkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl; tốt hơn nếu R¹ được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, aryl, dị vòng;

và trong đó C₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, C₃₋₇xycloalkenyl, C₃₋₇xycloalkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị

vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b}; tốt hơn nếu C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b};

- R² được chọn từ hydro, -C(O)Z³, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, và heteroC₂₋₆alkynyl; tốt hơn nếu R² được chọn từ hydro, -C(O)Z³, và C₁₋₆alkyl;

và trong đó C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, và heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c}; tốt hơn nếu là C₁₋₆alkyl đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c};

- R³ được chọn từ hydro; C₁₋₆alkyl; heteroC₁₋₆alkyl; và =O;

- mỗi R⁴ và R⁵ độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; triflometyl; triflometoxy; xyano; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; heteroC₁₋₆alkyl; heteroC₂₋₆alkenyl; và heteroC₂₋₆alkynyl;

- R⁹ được chọn từ hydro; C₁₋₆alkyl; heteroC₁₋₆alkyl; và =O;

- mỗi R¹², R¹⁴ và R¹⁶ độc lập được chọn từ hydro; halogen; triflometyl; xyano; C₁₋₆alkyl và C₁₋₆cycloalkyl;

- mỗi R¹³, R¹⁵ và R¹⁷ độc lập được chọn từ hydro; C₁₋₆alkyl; và C₁₋₆cycloalkyl;

- mỗi R³² và R^{32a} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; triflometyl; triflometoxy; xyano; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; hetero C₁₋₆alkyl; heteroC₂₋₆alkenyl; và heteroC₂₋₆alkynyl;

- R³³ độc lập được chọn từ hydro và C₁₋₆alkyl;

- mỗi Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, -OZ², -O-C(=O)Z³, =O, -SZ², =S, -S(=O)Z², -S(=O)₂Z³, -S(=O)₂NZ⁴Z⁵, triflometyl, triflometoxy, nitro, -NZ⁴Z⁵, -NZ⁴S(=O)₂Z², -NZ⁴C(=O)Z², -NZ⁴C(=O)-OZ², -NZ⁴C(=O)NZ⁴Z⁵, xyano, -C(=O)Z³, -C(=O)OZ², -C(=O)NZ⁴Z⁵, -C(=O)H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z¹, Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm

halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, aryl, dị vòng, và dị vòng- $C_{1-6}alkyl$; tốt hơn nữa nếu mỗi Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} , và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, aryl, dị vòng, và dị vòng- $C_{1-6}alkyl$;

và trong đó $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{2-6}alkenyl$, hetero $C_{2-6}alkynyl$, aryl, dị vòng, aryl $C_{1-6}alkyl$, aryl $C_{2-6}alkenyl$, aryl $C_{2-6}alkynyl$, arylhetero $C_{1-6}alkyl$, arylhetero $C_{2-6}alkenyl$, arylhetero $C_{2-6}alkynyl$, dị vòng- $C_{1-6}alkyl$, dị vòng- $C_{2-6}alkenyl$, dị vòng- $C_{2-6}alkynyl$, dị vòng-hetero $C_{1-6}alkyl$, dị vòng-hetero $C_{2-6}alkenyl$, và dị vòng-hetero $C_{2-6}alkynyl$ đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{2-6}alkenyl$, hetero $C_{2-6}alkynyl$, hydroxyl, $=O$, halogen, $-SH$, $=S$, triflometyl, $-OCF_3$, $-O-C(O)Me$, xyano, nitro, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}alkyl$, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl$, morpholinyl, $-S(O)_2C_{1-4}alkyl$, và $-O-C_{1-6}alkyl$; tốt hơn nếu là $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, aryl, dị vòng, và dị vòng- $C_{1-6}alkyl$ đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, $=O$, halogen, $-SH$, $=S$, triflometyl, $-OCF_3$, $-O-C(O)Me$, xyano, nitro, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}alkyl$, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl$, morpholinyl, $-S(O)_2C_{1-4}alkyl$, và $-O-C_{1-6}alkyl$; tốt hơn nữa nếu $C_{1-6}alkyl$, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, $=O$, $-O-C(O)Me$, xyano, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}alkyl$, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl$, morpholinyl, $-S(O)_2C_{1-4}alkyl$, và $-O-C_{1-6}alkyl$;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{2-6}alkenyl$, hetero $C_{2-6}alkynyl$, aryl, dị vòng, aryl $C_{1-6}alkyl$, aryl $C_{2-6}alkenyl$, aryl $C_{2-6}alkynyl$, arylhetero $C_{1-6}alkyl$, arylhetero $C_{2-6}alkenyl$, arylhetero $C_{2-6}alkynyl$, dị vòng- $C_{1-6}alkyl$, dị vòng- $C_{2-6}alkenyl$, dị vòng- $C_{2-6}alkynyl$, dị vòng-hetero $C_{1-6}alkyl$, dị vòng-hetero $C_{2-6}alkenyl$, và dị vòng-hetero $C_{2-6}alkynyl$; tốt hơn nếu Z^2 độc lập được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, aryl, dị vòng, và dị vòng- $C_{1-6}alkyl$; tốt hơn nữa nếu Z^2 độc lập được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, aryl, và dị vòng- $C_{1-6}alkyl$;

trong đó C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, -S(=O)₂C₁₋₄alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C₁₋₄alkyl, -NH₂, -N(CH₃)₂, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl; tốt hơn nếu C₁₋₆alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C₁₋₆alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, -S(=O)₂C₁₋₄alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C₁₋₄alkyl, -NH₂, -N(CH₃)₂, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl; tốt hơn nữa nếu C₁₋₆alkyl, và aryl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, diflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -S(=O)₂C₁₋₄alkyl, -C(=O)OH, -C(=O)O-C₁₋₄alkyl, -NH₂, -N(CH₃)₂, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl; tốt hơn nếu Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl, C₁₋₆alkyl, aryl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl, C₁₋₆alkyl, và dị vòng;

trong đó C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(=O)OH, -NH₂, và -N(CH₃)₂; tốt hơn nếu C₁₋₆alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl và -N(CH₃)₂; tốt hơn nữa nếu C₁₋

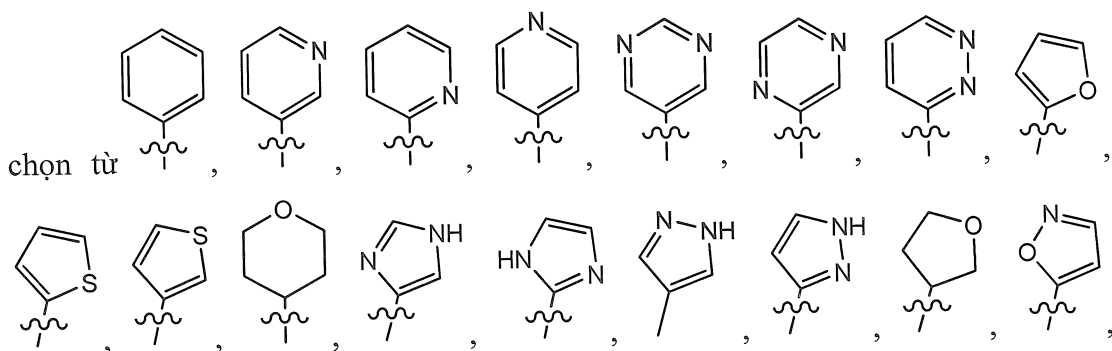
alkyl và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl và -N(CH₃)₂;

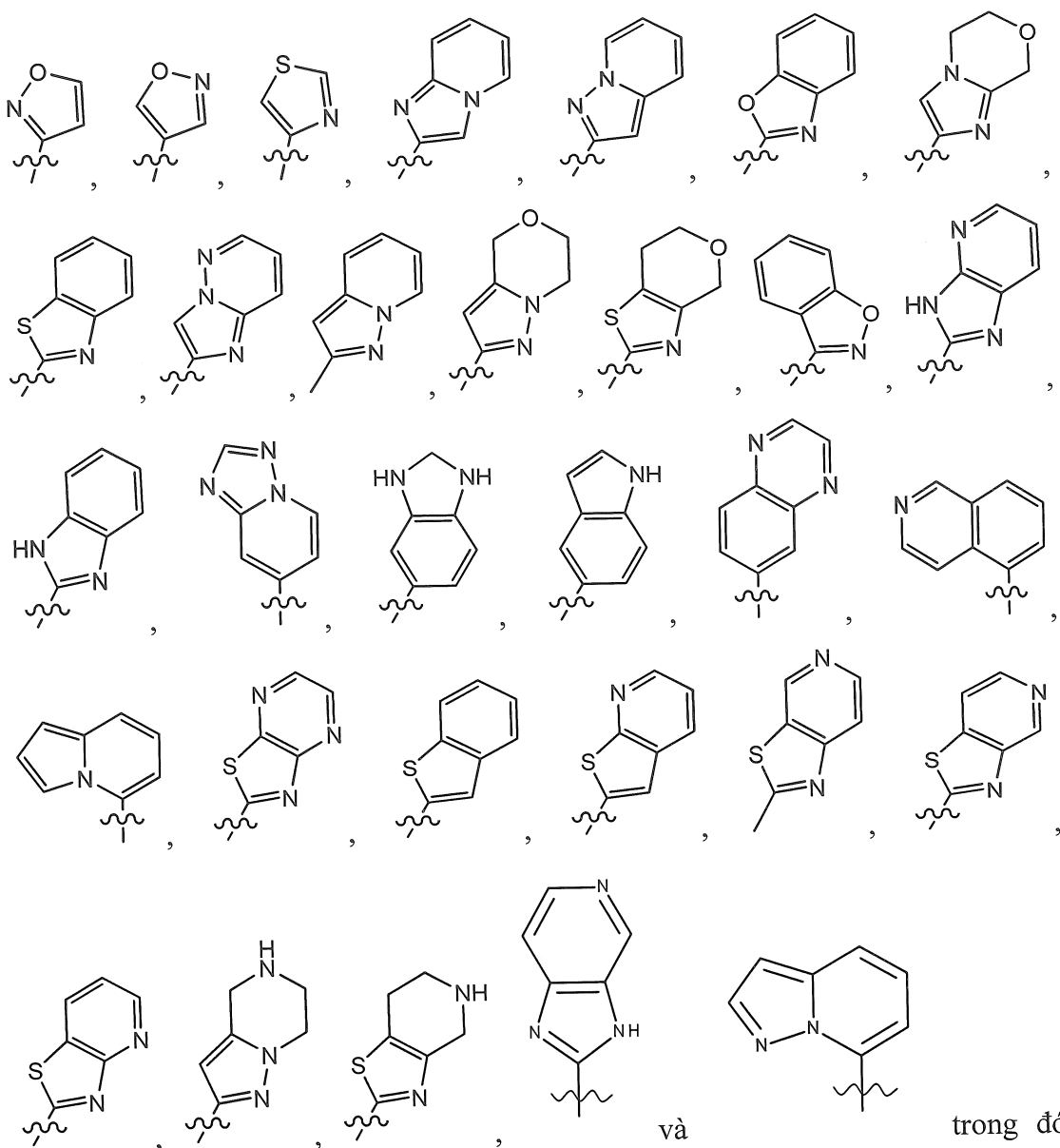
- mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, C₃₋₇xycloalkyl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₆alkyl, aryl, C₃₋₇xycloalkyl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₆alkyl, và C₃₋₇xycloalkyl;

trong đó C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(=O)OH hoặc -NH₂;

và trong đó Z⁴ và Z⁵ có thể được nhóm cùng nhau để tạo ra dị vòng có (5, 6, hoặc 7 cạnh) dị vòng này tùy ý được thế bằng C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(=O)OH, hoặc -NH₂; tốt hơn nếu là trong đó heteroC₁₋₆alkyl đã nêu là một nhóm hoặc một phần của nhóm được chọn từ -CO-O-C₁₋₅alkyl, -O-C₁₋₆alkyl, -NH-C₁₋₆alkyl, -N(C₁₋₆alkyl)₂, -S(=O)₂C₁₋₆alkyl, và -S-C₁₋₆alkyl.

38. Hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 1-10, 14-29, 37 hoặc được phẩm theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 7 đến 10, trong đó vòng B được





đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với nguyên tử cacbon của công thức chính (A), và trong đó các vòng đã được mô tả có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a} .

39. Hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 1-10, 14-29, 37 hoặc được phẩm theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 7 đến 10, trong đó B được chọn từ nhóm bao gồm vòng không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a} (ví dụ, một, hai hoặc ba Z^{1a}) phenyl, pyrazinyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl; isoxazolyl; 6,8-dihydro-5H-imidazolo[2,1-c]1,4-oxazinyl; tetrahydropyranyl, thiophenyl, tetrahydrofuranyl, pyrimidinyl, furanyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl; imidazolyl; quinoxalinyl, pyrazolyl; 1,3-dihydrobenzimidazolyl; isoquinolinyl; thiazolyl;

indolyl; pyridazinyl; thiazolo[4,5-b]pyrazinyl; 1H-imidazo[4,5-b]pyridinyl; 1,3-benzoxazolyl; 1,3-benzothiazolyl; và 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazinyl.

40. Hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 1-10, 14-29, 37-39; hoặc được phẩm theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 7 đến 10, trong đó mỗi Z^{1a} , độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen; hydroxyl; sulfhydryl; $-OZ^2$; $=O$; $-SZ^2$; $=S$; $-S(O)Z^2$; $-S(O)_2Z^3$; $-S(O)_2NZ^4Z^5$; triflometyl; triflometoxy; nitro; $-NZ^4Z^5$; $-NZ^4S(O)_2Z^2$; $-NZ^4C(O)Z^2$; $-NZ^4C(O)NZ^4Z^5$; xyano; $-C(O)Z^3$; $-C(O)OZ^2$; $-C(O)NZ^4Z^5$; $-C(O)H$; C_{1-6} alkyl; C_{3-7} xycloalkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{5-7} xycloalkenyl; C_{2-6} alkynyl; C_{5-7} xycloalkynyl; hetero C_{1-6} alkyl; hetero C_{2-6} alkenyl; hetero C_{2-6} alkynyl; C_{6-12} aryl; dị vòng; C_{6-12} aryl C_{1-6} alkyl; C_{6-12} aryl C_{2-6} alkenyl; C_{6-12} aryl C_{2-6} alkynyl; C_{6-12} arylhetero C_{1-6} alkyl; C_{6-12} arylhetero C_{2-6} alkenyl; C_{6-12} arylhetero C_{2-6} alkynyl; dị vòng- C_{1-6} alkyl; dị vòng- C_{2-6} alkenyl; dị vòng- C_{2-6} alkynyl; dị vòng-hetero C_{1-6} alkyl, dị vòng-hetero C_{2-6} alkenyl; hoặc dị vòng-hetero C_{2-6} alkynyl,

và trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{5-7} xycloalkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{5-7} xycloalkynyl, hetero C_{1-6} alkyl, hetero C_{2-6} alkenyl, hetero C_{2-6} alkynyl, C_{6-12} aryl, dị vòng, C_{6-12} aryl C_{1-6} alkyl, C_{6-12} aryl C_{2-6} alkenyl, C_{6-12} aryl C_{2-6} alkynyl, C_{6-12} arylhetero C_{1-6} alkyl, C_{6-12} arylhetero C_{2-6} alkenyl, C_{6-12} arylhetero C_{2-6} alkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng- C_{2-6} alkenyl, dị vòng- C_{2-6} alkynyl, dị vòng-hetero C_{1-6} alkyl, dị vòng-hetero C_{2-6} alkenyl, hoặc dị vòng-hetero C_{2-6} alkynyl đã nêu có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, hetero C_{1-6} alkyl, hetero C_{2-6} alkenyl, hetero C_{2-6} alkynyl, hydroxyl, $=O$, halogen, $-SH$, $=S$, triflometyl, $-OCF_3$, xyano, nitro, $-C(O)OH$ NH_2 ; hoặc $-NZ^4Z^5$;

tốt hơn nếu là trong đó hetero C_{1-6} alkyl đã nêu là một nhóm hoặc một phần của nhóm được chọn từ $-CO-O-C_{1-5}$ alkyl, $-O-C_{1-6}$ alkyl, $-NH-C_{1-6}$ alkyl, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-S(=O)_2C_{1-6}alkyl$, và $-S-C_{1-6}alkyl$.

41. Hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 1-10, 14-29, 37-40; hoặc được phẩm theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 7 đến 10, trong đó mỗi Z^{1b} , độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen; hydroxyl; sulfhydryl; $-OZ^2$; $=O$; $-SZ^2$; $=S$; $-S(O)Z^2$; $-S(O)_2Z^3$; $-S(O)_2NZ^4Z^5$; triflometyl; triflometoxy; nitro; $-NZ^4Z^5$; $-NZ^4S(O)_2Z^2$; $-NZ^4C(O)Z^2$; $-NZ^4C(O)NZ^4Z^5$; xyano; $-C(O)Z^3$; $-C(O)OZ^2$; $-C(O)NZ^4Z^5$; $-C(O)H$; C_{1-6} alkyl; C_{3-7} xycloalkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{5-7} xycloalkenyl;

C₂-alkynyl; C₅₋₇xycloalkynyl; heteroC₁₋₆alkyl; heteroC₂₋₆alkenyl; heteroC₂₋₆alkynyl; C₆₋₁₂aryl; dị vòng; C₆₋₁₂arylC₁₋₆alkyl; C₆₋₁₂arylC₂₋₆alkenyl; C₆₋₁₂arylC₂₋₆alkynyl; C₆₋₁₂arylheteroC₁₋₆alkyl; C₆₋₁₂arylheteroC₂₋₆alkenyl; C₆₋₁₂arylheteroC₂₋₆alkynyl; dị vòng-C₁₋₆alkyl; dị vòng-C₂₋₆alkenyl; dị vòng-C₂₋₆alkynyl; dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl; hoặc dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl, và trong đó C₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, C₂₋₆alkenyl, C₅₋₇xycloalkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₅₋₇xycloalkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, C₆₋₁₂aryl, dị vòng, C₆₋₁₂arylC₁₋₆alkyl, C₆₋₁₂arylC₂₋₆alkenyl, C₆₋₁₂arylC₂₋₆alkynyl, C₆₋₁₂arylheteroC₁₋₆alkyl, C₆₋₁₂arylheteroC₂₋₆alkenyl, C₆₋₁₂arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, hoặc dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH NH₂; hoặc -NZ⁴Z⁵;

tốt hơn nếu là trong đó heteroC₁₋₆alkyl đã nêu là một nhóm hoặc một phần của nhóm được chọn từ -CO-O-C₁₋₅alkyl, -O-C₁₋₆alkyl, -NH-C₁₋₆alkyl, -N(C₁₋₆alkyl)₂, -S(=O)₂C₁₋₆alkyl, và -S-C₁₋₆alkyl.

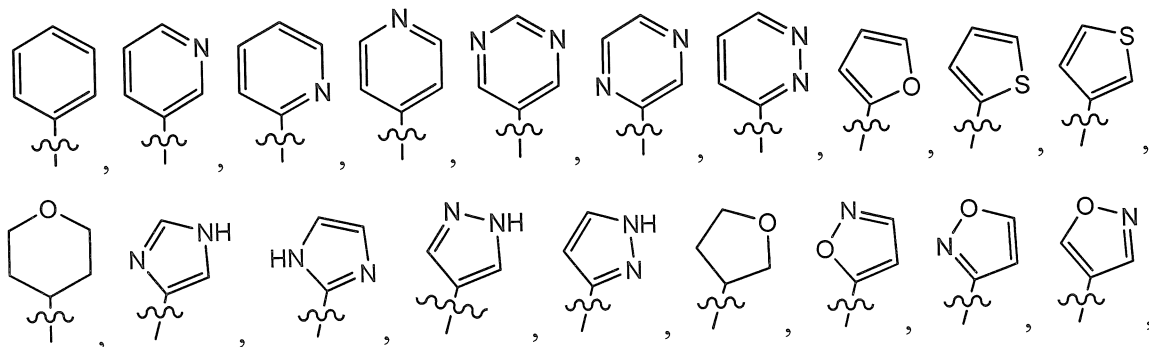
42. Hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 1-10, 14-29, 37-41; hoặc được phẩm theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 7 đến 10, trong đó mỗi Z^{1c}, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen; hydroxyl; sulfhydryl; -OZ²; =O; -SZ²; =S; -S(O)Z²; -S(O)₂Z³; -S(O)₂NZ⁴Z⁵; triflometyl; triflometoxy; nitro; -NZ⁴Z⁵; -NZ⁴S(O)₂Z²; -NZ⁴C(O)Z²; -NZ⁴C(O)NZ⁴Z⁵; xyano; -C(O)Z³; -C(O)OZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)H; C₁₋₆alkyl; C₃₋₇xycloalkyl; C₂₋₆alkenyl; C₅₋₇xycloalkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₅₋₇xycloalkynyl; heteroC₁₋₆alkyl; heteroC₂₋₆alkenyl; heteroC₂₋₆alkynyl; C₆₋₁₂aryl; dị vòng; C₆₋₁₂arylC₁₋₆alkyl; C₆₋₁₂arylC₂₋₆alkenyl; C₆₋₁₂arylC₂₋₆alkynyl; C₆₋₁₂arylheteroC₁₋₆alkyl; C₆₋₁₂arylheteroC₂₋₆alkenyl; C₆₋₁₂arylheteroC₂₋₆alkynyl; dị vòng-C₁₋₆alkyl; dị vòng-C₂₋₆alkenyl; dị vòng-C₂₋₆alkynyl; dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl; hoặc dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl, và trong đó C₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, C₂₋₆alkenyl, C₅₋₇xycloalkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₅₋₇xycloalkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, C₆₋₁₂aryl, dị vòng, C₆₋₁₂arylC₁₋₆alkyl, C₆₋₁₂arylC₂₋₆alkenyl, C₆₋₁₂arylC₂₋₆alkynyl,

C₆₋₁₂arylheteroC₁₋₆alkyl, C₆₋₁₂arylheteroC₂₋₆alkenyl, C₆₋₁₂arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, hoặc dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH NH₂; hoặc -NZ⁴Z⁵;

tốt hơn nếu là trong đó heteroC₁₋₆alkyl đã nêu là một nhóm hoặc một phần của nhóm được chọn từ -CO-O-C₁₋₅alkyl, -O-C₁₋₆alkyl, -NH-C₁₋₆alkyl, -N(C₁₋₆alkyl)₂, -S(=O)₂C₁₋₆alkyl, và -S-C₁₋₆alkyl.

43. Hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 1-10, 14-29, 37-42; hoặc được phẩm theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 7 đến 10, trong đó, vòng A được chọn từ nhóm bao gồm C₃₋₇xycloalkyl; C₅₋₇xycloalkenyl; C₅₋₇xycloalkynyl; C₆₋₁₂aryl; và dị vòng; trong đó C₃₋₇xycloalkyl, C₅₋₇xycloalkenyl, C₅₋₇xycloalkynyl, C₆₋₁₂aryl và dị vòng đã nêu, có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, C₂₋₆alkenyl, C₅₋₇xycloalkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₅₋₇xycloalkynyl, hetero C₁₋₆alkyl, hetero C₂₋₆alkenyl, hetero C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH, -NH₂, NH(C₁₋₆alkyl), hoặc N(C₁₋₆alkyl)₂; tốt hơn nếu là trong đó heteroC₁₋₆alkyl đã nêu là một nhóm hoặc một phần của nhóm được chọn từ -CO-O-C₁₋₅alkyl, -O-C₁₋₆alkyl, -NH-C₁₋₆alkyl, -N(C₁₋₆alkyl)₂, -S(=O)₂C₁₋₆alkyl, và -S-C₁₋₆alkyl.

44. Hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 1-10, 14-29, 37-43; hoặc được phẩm theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 7 đến 10, trong đó vòng A được chọn từ



-78-

45. Hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 1-10, 14-29, 37-43; hoặc được phẩm theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 7 đến 10, trong đó vòng A được chọn từ nhóm bao gồm vòng không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể (ví dụ, một, hai hoặc ba phần tử thể) phenyl; pyrazolyl; pyrimidinyl; pyridinyl; thiophenyl; isoxazolyl; benzothiazolyl; furanyl; 1,3-benzoxazolyl; pyrazinyl; 2,3-dihydrobenzo[b]furanyl; indolyl; xyclopropyl; xyclopentyl; xyclohexyl; piperidinyl; tetrahydropyranyl; trong đó phần tử thể đã nêu có thể độc lập được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, C₂₋₆alkenyl, C₅₋₇xycloalkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₅₋₇xycloalkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH, -NH₂, NH(alkyl), hoặc N(alkyl)₂; tốt hơn nếu là trong đó heteroC₁₋₆alkyl đã nêu là một nhóm hoặc một phần của nhóm được chọn từ -CO-O-C₁₋₅alkyl, -O-C₁₋₆alkyl, -NH-C₁₋₆alkyl, -N(C₁₋₆alkyl)₂, -S(=O)₂C₁₋₆alkyl, và -S-C₁₋₆alkyl.

46. Hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 1-10, 14-29, 37-45; hoặc được phẩm theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 7 đến 10, trong đó

- R¹ được chọn từ C₃₋₇xycloalkyl; C₆₋₁₂aryl; dị vòng; C₆₋₁₂arylC₁₋₆alkyl; dị vòng-C₁₋₆alkyl; C₆₋₁₂arylheteroC₁₋₆alkyl; dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl;

và trong đó C₃₋₇xycloalkyl; C₆₋₁₂aryl, dị vòng, C₆₋₁₂arylC₁₋₆alkyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, C₆₋₁₂arylheteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl đã nêu, có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều Z^{1b};

- mỗi Z^{1b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, -OZ², -O-C(=O)Z³, =O, -SZ², =S, -S(=O)Z², -S(=O)₂Z³, -S(=O)₂NZ⁴Z⁵, triflometyl, triflometoxy, nitro, -NZ⁴Z⁵, -NZ⁴S(=O)₂Z², -NZ⁴C(=O)Z², -NZ⁴C(=O)-OZ², -NZ⁴C(=O)NZ⁴Z⁵, xyano, -C(=O)Z³, -C(=O)OZ², -C(=O)NZ⁴Z⁵, -C(=O)H, C₁₋₆alkyl, heteroC₁₋₆alkyl, C₆₋₁₂aryl, dị vòng, C₆₋₁₂arylC₁₋₆alkyl, C₆₋₁₂arylheteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, và dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu mỗi Z^{1b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, -OZ², -O-C(=O)Z³, =O, -SZ², =S, -S(=O)Z², -S(=O)₂Z³, -S(=O)₂NZ⁴Z⁵, triflometyl, triflometoxy, nitro, -NZ⁴Z⁵, -NZ⁴S(=O)₂Z², -NZ⁴C(=O)Z², -NZ⁴C(=O)₂Z², -NZ⁴C(=O)NZ⁴Z⁵, xyano, -C(=O)Z³, -C(=O)OZ², -C(=O)NZ⁴Z⁵, -C(=O)H, C₁₋₆alkyl, heteroC₁₋₆alkyl, C₆₋₁₂aryl, dị vòng, và dị vòng-C₁₋₆alkyl; tốt hơn nữa nếu mỗi Z^{1b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, -OZ², -O-

$C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, $C_{6-12}aryl$, dị vòng, và dị vòng- $C_{1-6}alkyl$;

và trong đó $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, $C_{6-12}aryl$, dị vòng, $C_{6-12}arylC_{1-6}alkyl$, $C_{6-12}arylheteroC_{1-6}alkyl$, dị vòng- $C_{1-6}alkyl$, và dị vòng-hetero $C_{1-6}alkyl$ đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, hydroxyl, $=O$, halogen, $-SH$, $=S$, triflometyl, $-OCF_3$, $-O-C(O)Me$, xyano, nitro, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}alkyl$, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl$, morpholinyl, $-S(O)_2C_{1-4}alkyl$, và $-O-C_{1-6}alkyl$; tốt hơn nếu $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, $C_{6-12}aryl$, dị vòng, và dị vòng- $C_{1-6}alkyl$ đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, $=O$, halogen, $-SH$, $=S$, triflometyl, $-OCF_3$, $-O-C(O)Me$, xyano, nitro, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}alkyl$, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl$, morpholinyl, $-S(O)_2C_{1-4}alkyl$, và $-O-C_{1-6}alkyl$; tốt hơn nữa nếu $C_{1-6}alkyl$, $C_{6-12}aryl$, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, $=O$, $-O-C(O)Me$, xyano, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}alkyl$, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl$, morpholinyl, $-S(O)_2C_{1-4}alkyl$, và $-O-C_{1-6}alkyl$.

47. Hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 1-10, 14-29, 37-46; hoặc được phẩm theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 7 đến 10, trong đó

- R^1 được chọn từ $C_{3-7}xycloalkyl$; $C_{6-12}aryl$; dị vòng; $C_{6-12}arylC_{1-6}alkyl$; dị vòng- $C_{1-6}alkyl$; $C_{6-12}aryl-O-C_{1-6}alkyl$; dị vòng- $O-C_{1-6}alkyl$;

và trong đó $C_{3-7}xycloalkyl$; $C_{6-12}aryl$, dị vòng, $C_{6-12}arylC_{1-6}alkyl$ -, dị vòng- $C_{1-6}alkyl$ -, $C_{6-12}aryl-O-C_{1-6}alkyl$ -, dị vòng- $O-C_{1-6}alkyl$ - đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b} ;

- mỗi Z^{1b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, $C_{6-12}aryl$, dị vòng, $C_{6-12}arylC_{1-6}alkyl$, $C_{6-12}arylO-C_{1-6}alkyl$ -, dị vòng- $C_{1-6}alkyl$, và dị vòng- $O-C_{1-6}alkyl$ -, tốt hơn nếu mỗi Z^{1b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, -

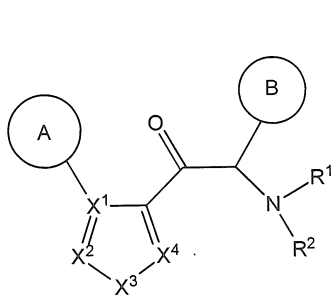
$S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, $C_{6-12}aryl$, dị vòng, và dị vòng- $C_{1-6}alkyl$; tốt hơn nữa nếu mỗi Z^{1b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, $C_{6-12}aryl$, dị vòng, và dị vòng- $C_{1-6}alkyl$;

và trong đó $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, $C_{6-12}aryl$, dị vòng, $C_{6-12}arylC_{1-6}alkyl$, $C_{6-12}aryl-O-C_{1-6}alkyl$ -, dị vòng- $C_{1-6}alkyl$, và dị vòng- $O-C_{1-6}alkyl$ - đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, hydroxyl, $=O$, halogen, $-SH$, $=S$, triflometyl, $-OCF_3$, $-O-C(O)Me$, xyano, nitro, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}alkyl$, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl$, morpholiny, $-S(O)_2C_{1-4}alkyl$, và $-O-C_{1-6}alkyl$; tốt hơn nếu là $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, $C_{6-12}aryl$, dị vòng, và dị vòng- $C_{1-6}alkyl$ đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, $=O$, halogen, $-SH$, $=S$, triflometyl, $-OCF_3$, $-O-C(O)Me$, xyano, nitro, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}alkyl$, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl$, morpholiny, $-S(O)_2C_{1-4}alkyl$, và $-O-C_{1-6}alkyl$; tốt hơn nữa nếu $C_{1-6}alkyl$, $C_{6-12}aryl$, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, $=O$, $-O-C(O)Me$, xyano, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}alkyl$, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl$, morpholiny, $-S(O)_2C_{1-4}alkyl$, và $-O-C_{1-6}alkyl$.

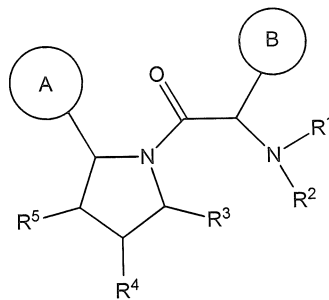
48. Hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 1-10, 14-29, 37-47; hoặc được phẩm theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 7 đến 10, trong đó heteroalkyl đã nêu là một nhóm hoặc một phần của nhóm được chọn từ $-CO-O-alkyl$, $-O-alkyl$, $-NH-alkyl$, $-N(alkyl)_2$, $-S(=O)_2alkyl$, và $-S-alkyl$.

49. Hợp chất theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 1-10, 14-29, 37-48; hoặc được phẩm theo tuyên bố bất kỳ trong số các tuyên bố 7 đến 10, trong đó hetero $C_{1-6}alkyl$ đã nêu là một nhóm hoặc một phần của nhóm được chọn từ $-CO-O-C_{1-5}alkyl$, $-O-C_{1-6}alkyl$, $-NH-C_{1-6}alkyl$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-S(=O)_2C_{1-6}alkyl$, và $-S-C_{1-6}alkyl$.

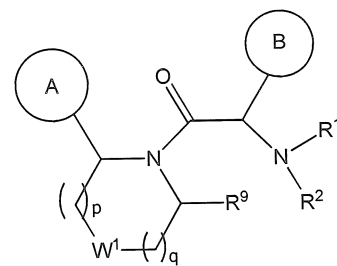
Phương án cụ thể theo sáng chế là đề xuất các hợp chất mới có công thức (B1), (B2), và (B3),



(B1)



(B2)

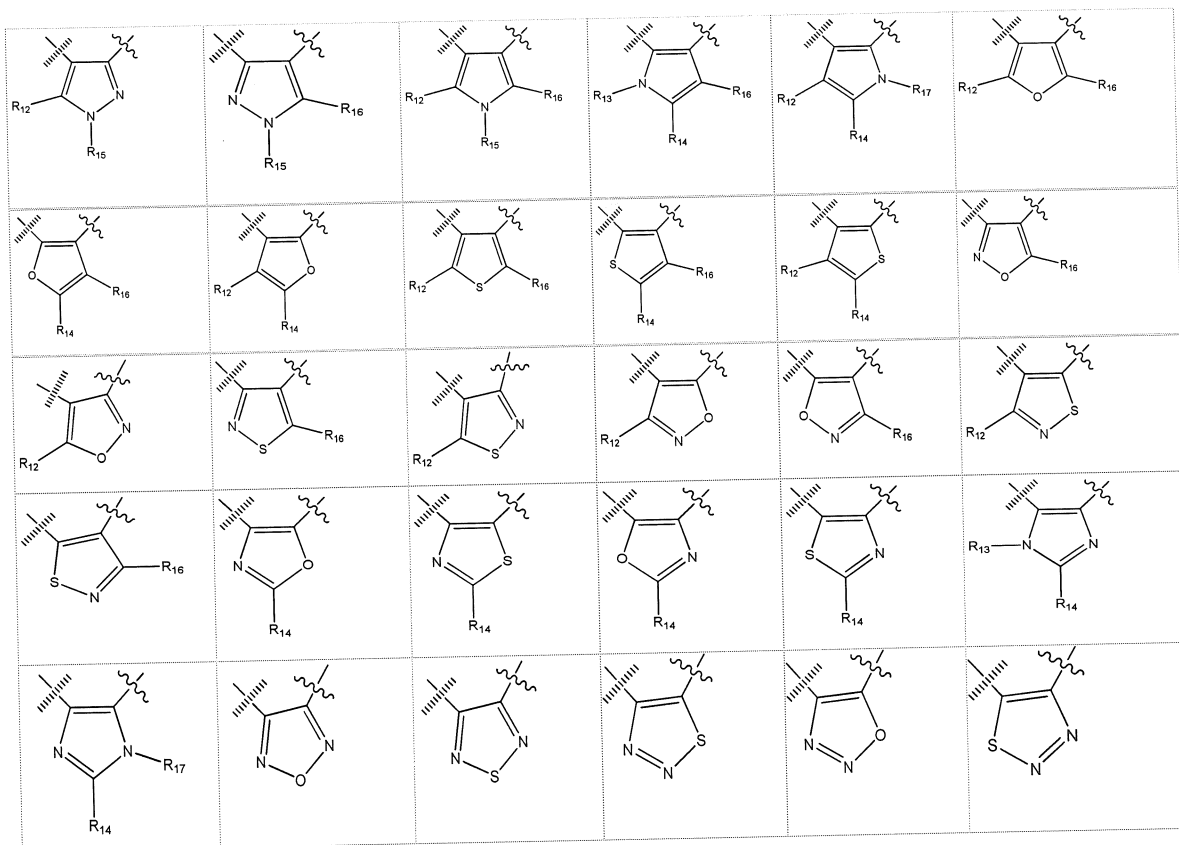


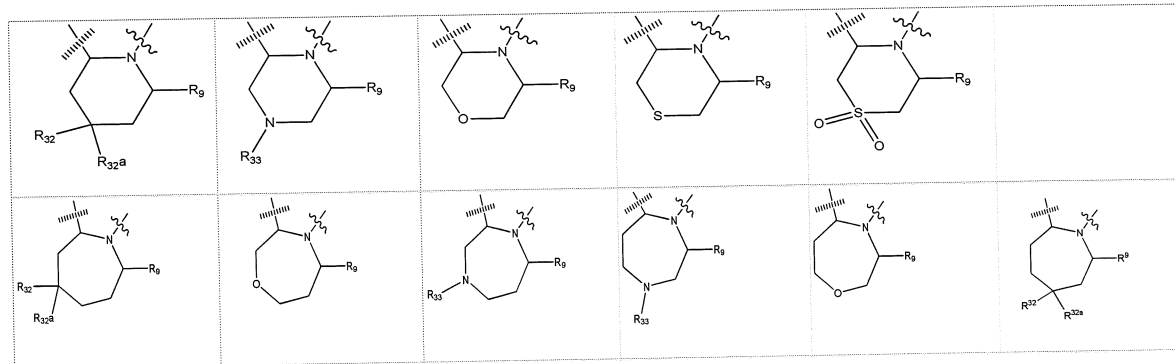
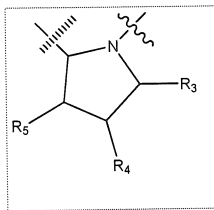
(B3)

trong đó mỗi X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , vòng A, vòng B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , W^1 , p và q là như được mô tả ở đây cho công thức (A) và các phương án cụ thể được mô tả ở đây;

và các chất đồng phân (cụ thể là chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗn biến), solvat, muối (cụ thể là muối được dụng) hoặc tiền dược chất của nó.

Theo một phương án cụ thể khác, các hợp chất có cấu trúc theo công thức (A), trong đó vòng C được chọn từ nhóm gồm các vòng sau

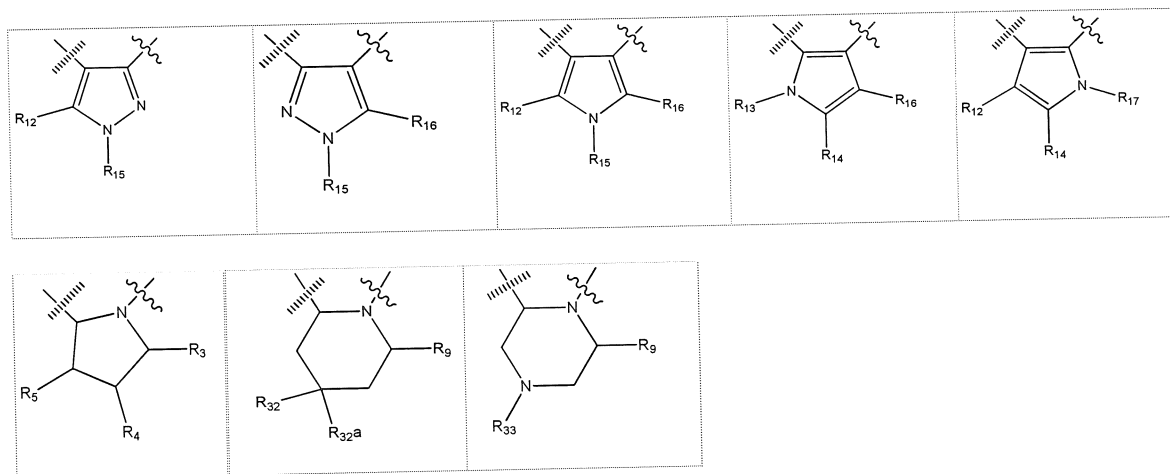




trong đó mỗi trong số vòng A, vòng B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{32} , R^{32a} và R^{33} như được mô tả cho công thức (A) và các phương án cụ thể được mô tả ở đây;

và các chất đồng phân (cụ thể là chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗn biến), solvat, muối (cụ thể là muối được dụng) hoặc tiền dược chất của nó.

Theo một phương án cụ thể khác nữa, các hợp chất có cấu trúc theo công thức (A), trong đó vòng C được chọn từ nhóm gồm các vòng sau



trong đó mỗi trong số vòng A, vòng B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{32} , R^{32a} và R^{33} như được mô tả cho công thức (A) và các phương án cụ thể được mô tả ở đây; và các chất đồng phân (cụ thể là chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗn biến), solvat, muối (cụ thể là muối được dụng) hoặc tiền dược chất của nó.

Theo một phương án khác, X^1 là C.

Theo một phương án cụ thể khác, X^2 được chọn từ CR^{12} ; NR^{13} ; và N.

Theo phương án cụ thể, R^{12} được chọn từ hydro; halogen; triflometyl; xyano; alkyl và xycloalkyl. Theo phương án cụ thể hơn, R^{12} được chọn từ hydro; halogen; triflometyl; xyano; C_{1-6} alkyl và C_{3-7} xycloalkyl. Theo phương án cụ thể hơn, R^{12} được chọn từ hydro; F; Cl; triflometyl; xyano; và C_{1-3} alkyl.

Theo phương án cụ thể, R^{13} được chọn từ hydro; alkyl; và xycloalkyl. Theo phương án cụ thể hơn, R^{13} được chọn từ hydro; C_{1-6} alkyl và C_{3-7} xycloalkyl. Theo phương án cụ thể hơn, R^{13} được chọn từ hydro; và C_{1-3} alkyl; cụ thể hơn là hydro và metyl.

Theo một phương án cụ thể khác, X^3 được chọn từ CR^{14} , NR^{15} ; và N.

Theo phương án cụ thể, R^{14} được chọn từ hydro; halogen; triflometyl; xyano; alkyl và xycloalkyl. Theo phương án cụ thể hơn, R^{14} được chọn từ hydro; halogen; triflometyl; xyano; C_{1-6} alkyl và C_{3-7} xycloalkyl. Theo phương án cụ thể hơn, R^{14} được chọn từ hydro; F; Cl; triflometyl; xyano; và C_{1-3} alkyl.

Theo phương án cụ thể, R^{15} được chọn từ hydro; alkyl; và xycloalkyl. Theo phương án cụ thể hơn, R^{15} được chọn từ hydro; C_{1-6} alkyl và C_{3-7} xycloalkyl. Theo phương án cụ thể hơn, R^{15} được chọn từ hydro; và C_{1-3} alkyl; cụ thể hơn là được chọn từ hydro và metyl.

Theo một phương án cụ thể khác, X^4 được chọn từ CR^{16} , NR^{17} ; và N.

Theo phương án cụ thể, R^{16} được chọn từ hydro; halogen; triflometyl; xyano; alkyl và xycloalkyl. Theo phương án cụ thể hơn, R^{16} được chọn từ hydro; halogen; triflometyl; xyano; C_{1-6} alkyl và C_{3-7} xycloalkyl. Theo phương án cụ thể hơn, R^{16} được chọn từ hydro; F; Cl; triflometyl; xyano; và C_{1-3} alkyl.

Theo phương án cụ thể, R^{17} được chọn từ hydro; alkyl; và xycloalkyl. Theo phương án cụ thể hơn, R^{17} được chọn từ hydro; C_{1-6} alkyl và C_{3-7} xycloalkyl. Theo phương án cụ thể hơn, R^{17} được chọn từ hydro; và C_{1-3} alkyl; cụ thể hơn là được chọn từ hydro và metyl.

Theo phương án cụ thể, R^3 được chọn từ hydro; alkyl; heteroalkyl; và =O. Theo phương án cụ thể hơn, R^3 được chọn từ hydro và alkyl; cụ thể hơn là từ hydro và C_{1-6} alkyl; cụ thể hơn nữa là từ hydro và C_{1-3} alkyl; cụ thể hơn nữa là từ hydro và metyl.

Theo phương án cụ thể, R^3 được chọn từ hydro; C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkoxycarbonyl; aminocarbonyl; C_{1-4} alkylaminocarbonyl; di(C_{1-4} alkyl)aminocarbonyl; hoặc hydroxymetyl.

Theo phương án cụ thể, mỗi R^4 và R^5 độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; triflometyl; triflometoxy; xyano; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl. Theo phương án cụ thể hơn, mỗi R^4 và R^5 độc lập được chọn từ hydro; halogen; và alkyl. Theo phương án cụ thể hơn, mỗi R^4 và R^5 độc lập được chọn từ hydro; F; Cl; và C_{1-6} alkyl (cụ thể hơn là C_{1-3} alkyl, cụ thể hơn là metyl). Theo phương án cụ thể hơn, ít nhất là một trong số R^4 và R^5 là hydro. Theo phương án cụ thể, mỗi R^4 và R^5 độc lập được chọn từ hydro; halogen; C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkoxy; xyano; hydroxy; C_{1-4} alkylthio; triflometyl; amino; C_{1-4} alkylamino; di(C_{1-4} alkyl)amino; carboxy; C_{1-4} alkoxycarbonyl; C_{1-4} alkylsulfonyl; C_{1-4} alkoxycarbonylamino; triflometansulfonyl; triflometoxy; và hydroxy C_{1-4} alkyl; với điều kiện là một trong số R^4 và R^5 là hydro.

Theo phương án cụ thể, R^9 được chọn từ hydro; alkyl; heteroalkyl; và =O. Theo phương án cụ thể hơn, R^9 được chọn từ hydro và alkyl; cụ thể hơn là từ hydro và C_{1-6} alkyl; cụ thể hơn nữa là từ hydro và C_{1-3} alkyl; cụ thể hơn nữa là từ hydro và metyl.

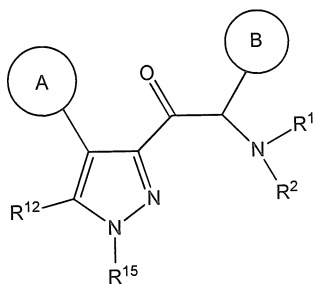
Theo phương án cụ thể, W^1 được chọn từ $CR^{32}R^{32a}$ và NR^{33} . Theo một phương án cụ thể khác, W^1 được chọn từ CHR^{32a} và NR^{33} . Theo một phương án cụ thể khác, W^1 được chọn từ CH_2 và NH.

Theo phương án cụ thể, mỗi R^{32} và R^{32a} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; triflometyl; triflometoxy; xyano; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl. Theo phương án cụ thể, với điều kiện là một trong số R^{32} hoặc R^{32a} là hydro, ngoại trừ nếu cả hai R^{32} hoặc R^{32a} các thể là alkyl ở cùng thời điểm. Theo phương án cụ thể hơn, mỗi R^{32} và R^{32a} độc lập được chọn từ hydro; halogen; và alkyl. Theo phương án cụ thể hơn, mỗi R^{32} và R^{32a} độc lập được chọn từ hydro; F; Cl; và C_{1-6} alkyl (cụ thể hơn là C_{1-3} alkyl, cụ thể hơn là metyl). Theo phương án cụ thể hơn, ít nhất là một trong số R^{32} và R^{32a} là hydro.

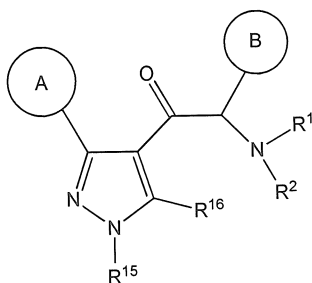
Theo phương án cụ thể, R^{33} độc lập được chọn từ hydro và alkyl. Theo phương án cụ thể, R^{33} độc lập được chọn từ hydro và C_{1-6} alkyl (cụ thể hơn là C_{1-3} alkyl, cụ thể hơn là metyl).

Theo phương án cụ thể, p và q là 1.

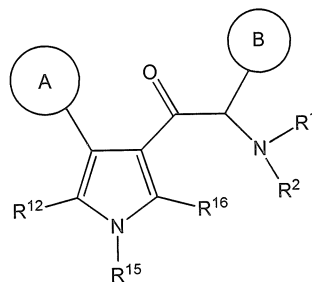
Vẫn theo một phương án cụ thể khác, các hợp chất có cấu trúc theo công thức (C1), (C2), (C3), (C4), và (C5),



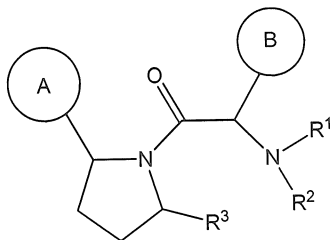
(C1)



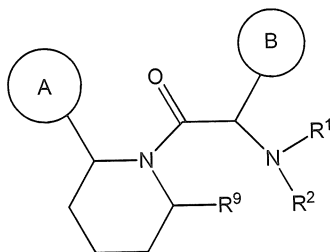
(C2)



(C3)



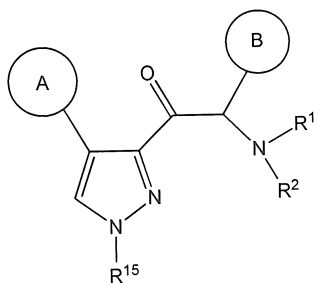
(C4)



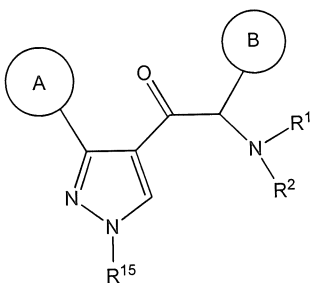
(C5)

trong đó mỗi trong số vòng A, vòng B, R¹, R², R³, R⁹, và R¹⁵, như được mô tả cho công thức (A) và các phương án cụ thể được mô tả ở đây; và các chất đồng phân (cụ thể là chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗn biến), solvat, muối (cụ thể là muối được dụng) hoặc tiền dược chất của nó.

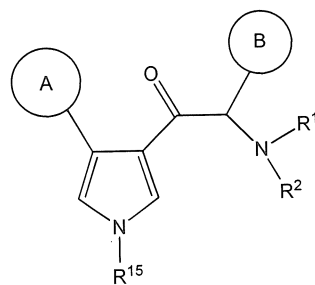
Vẫn theo một phương án cụ thể khác, các hợp chất có cấu trúc theo công thức (D1), (D2), (D3), (D4), và (D5),



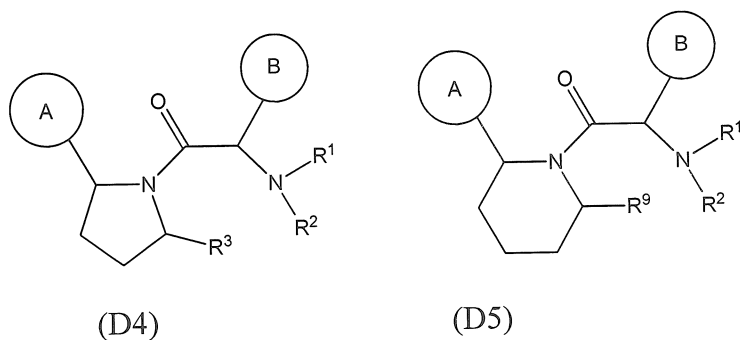
(D1)



(D2)

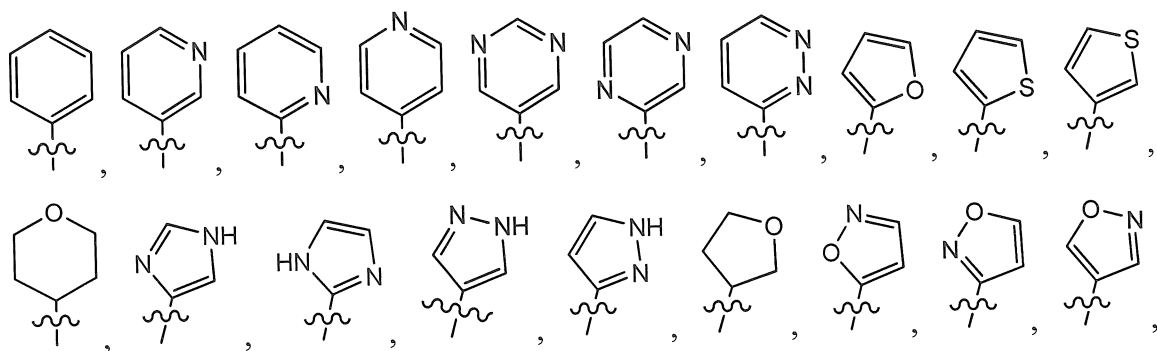


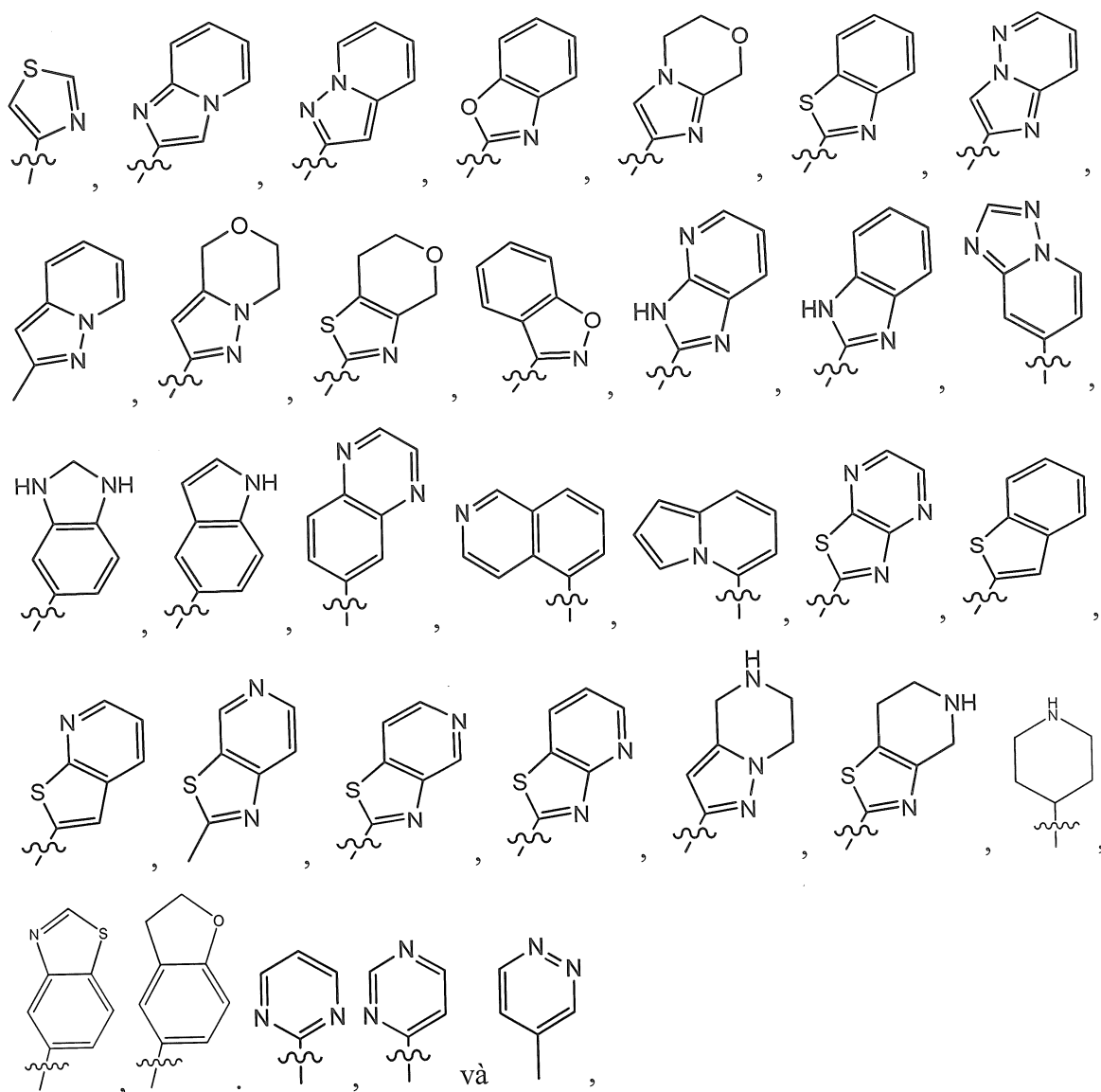
(D3)



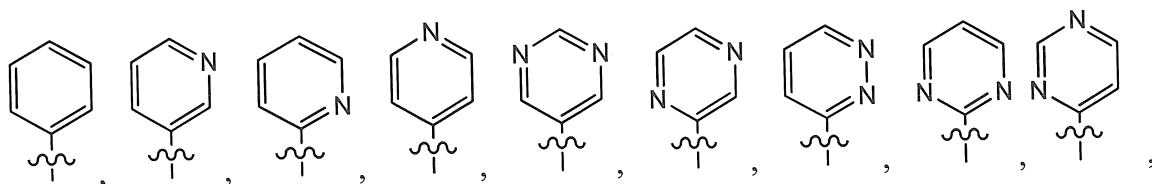
trong đó mỗi trong số vòng A, vòng B, R^1 , R^2 , R^3 , R^9 , và R^{15} , như được mô tả cho công thức (A) và các phương án cụ thể được mô tả ở đây; và các chất đồng phân (cụ thể là chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗ biến), solvat, muối (cụ thể là muối được dùng) hoặc tiền dược chất của nó.

Theo phương án cụ thể, vòng A được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl; và dị vòng; trong đó xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl và dị vòng đã nêu, có thể không được thể hoặc được thể bằng một, hai hoặc ba phần tử thể (cụ thể hơn là một hoặc hai phần tử thể) được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH, NH₂, NH(alkyl), hoặc N(alkyl)₂. Theo một phương án cụ thể khác, vòng A được chọn từ nhóm bao gồm aryl; và dị vòng (cụ thể hơn là heteroaryl); trong đó aryl và dị vòng đã nêu (cụ thể hơn là heteroaryl), có thể không được thể hoặc được thể bằng một, hai hoặc ba phần tử thể (cụ thể hơn là một hoặc hai phần tử thể) được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH, NH₂, NH(alkyl), hoặc N(alkyl)₂. Theo một phương án cụ thể khác, vòng A được chọn từ aryl; và dị vòng được chọn từ





trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với nguyên tử của vòng C, và trong đó các vòng đã được mô tả có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH, , NH₂, NH(alkyl), hoặc N(alkyl)₂. Theo một phương án cụ thể khác, vòng A được chọn từ aryl; và heteroaryl được chọn từ

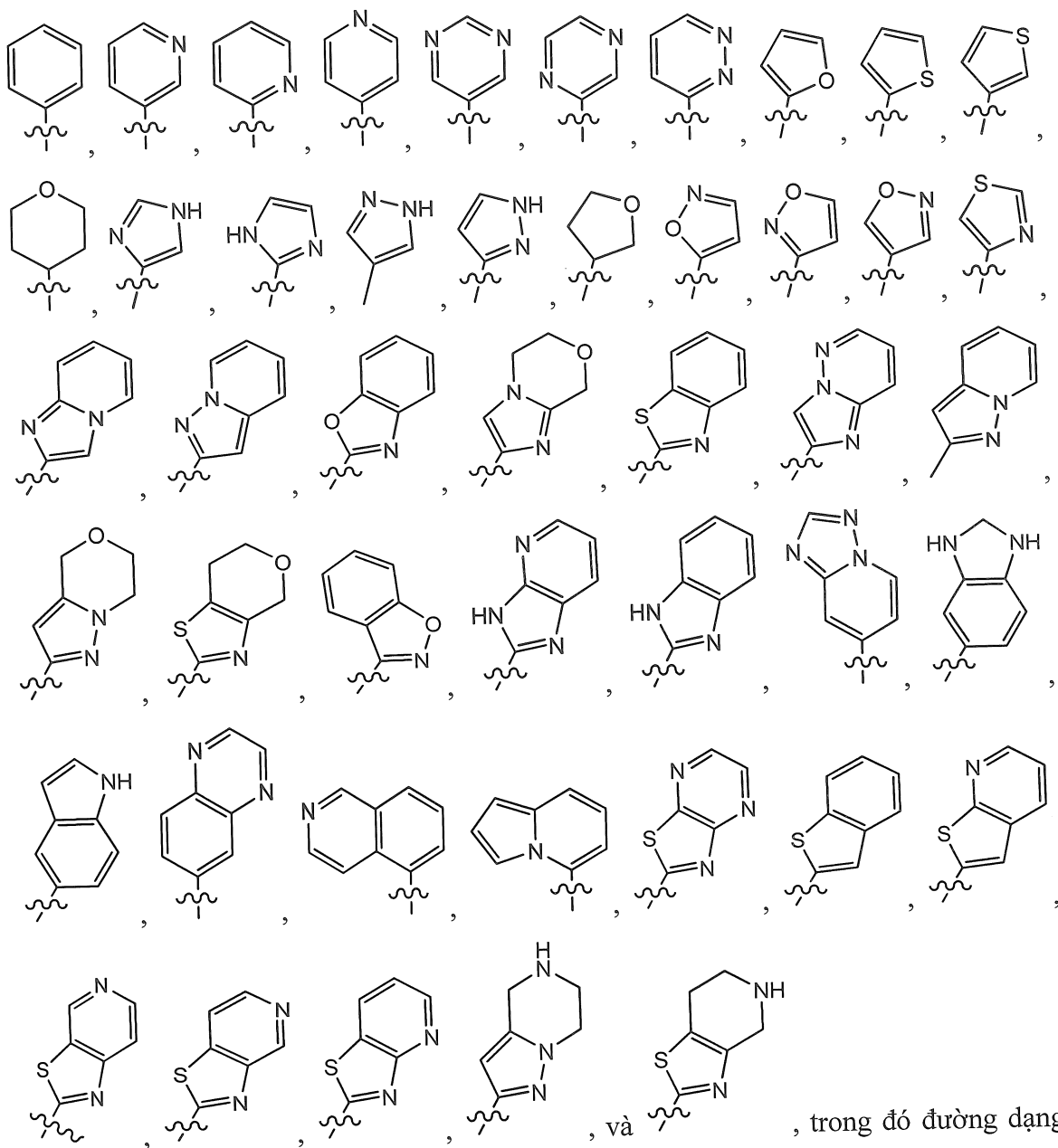


ba phần tử thế được chọn từ alkyl, alkoxy, halogen, triflometyl, $-\text{OCF}_3$, hoặc xyano. Theo phương án cụ thể, các vòng này được bao gồm bởi vòng A không được thế hoặc được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế (cụ thể hơn là một hoặc hai phần tử thế) được chọn từ $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{3-7}\text{xycloalkyl}$, $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$, $\text{C}_{3-7}\text{xycloalkenyl}$, $\text{C}_{3-6}\text{alkynyl}$, $\text{C}_{3-7}\text{xycloalkynyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{heteroalkyl}$, $\text{C}_{2-6}\text{heteroalkenyl}$, $\text{C}_{3-6}\text{heteroalkynyl}$, hydroxyl, $=\text{O}$, halogen, $-\text{SH}$, $=\text{S}$, triflometyl, $-\text{OCF}_3$, xyano, nitro, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, NH_2 , $\text{NH}(\text{alkyl})$, hoặc $\text{N}(\text{alkyl})_2$.

Theo một phương án cụ thể khác, vòng B được chọn từ vòng không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a} (cụ thể là một, hai hoặc ba Z^{1a}) phenyl; pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, oxazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, furyl, thienyl, pyreryl, benzofuranyl, indolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzimidazolyl, pyridinimidazolyl, pyridinpyreryl, pyrazolpyridinyl, benzpyreryl, triazinyl, purinyl, quinoxalyl, quinazolyl, dihydroimidazooxazinyl và pteridinyl. Vẫn theo một phương án cụ thể khác, vòng B được chọn từ vòng không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a} (cụ thể là một, hai hoặc ba Z^{1a}) phenyl; và pyridyl. Theo một phương án cụ thể khác, vòng B là dị vòng, dị vòng này có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a} (cụ thể là một, hai hoặc ba Z^{1a}). Theo một phương án cụ thể khác, vòng B được chọn từ vòng không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a} (cụ thể là một, hai hoặc ba Z^{1a}) aryl và heteroaryl. Theo phương án cụ thể hơn vòng B là heteroaryl, dị vòng này có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a} (cụ thể là một, hai hoặc ba Z^{1a}).

Theo một phương án cụ thể hơn nữa, vòng B được chọn từ vòng không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a} (cụ thể là một, hai hoặc ba Z^{1a}) pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, oxazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, furyl, thienyl, pyreryl, benzofuranyl, indolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzimidazolyl, pyridinimidazolyl, pyridinpyreryl, pyrazolpyridinyl, benzpyreryl, triazinyl, purinyl, quinoxalyl, quinazolyl, và pteridinyl. Vẫn theo phương án cụ thể hơn nữa, vòng B được chọn từ vòng không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a} (cụ thể là một, hai hoặc ba Z^{1a}) pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, furyl, thienyl, isoquinolyl, benzimidazolyl, pyridinimidazolyl, benzopyreryl, pyrazolpyridinyl và quinoxalyl. Theo phương án cụ thể, vòng B không phải là phenyl không được thế.

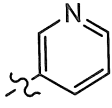
Theo phương án cụ thể, vòng B được chọn từ aryl và dị vòng, trong đó aryl và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a} ; tốt hơn nếu là vòng B được chọn từ



, trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với nguyên tử cacbon của công thức chính (A), và trong đó các vòng đã được mô tả có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a} .

Theo một phương án khác, R^2 được chọn từ hydro và vòng không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1c} (cụ thể là một hoặc hai Z^{1c}) alkyl. Theo một phương án cụ thể khác, R^2 được chọn từ hydro và alkyl (cụ thể hơn là C_{1-3} alkyl). Vẫn theo một phương án cụ thể khác, R^2 được chọn từ hydro, metyl, etyl, và propyl.

Theo một phương án khác, R^1 được chọn từ aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; dị vòng-heteroalkynyl; và trong đó aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl và dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b} (cụ thể là một, hai hoặc ba Z^{1b}). Theo một phương án khác, R^1 được chọn từ aryl; dị vòng; W-aryl; và W-dị vòng; trong đó aryl, dị vòng, W-aryl, và W-dị vòng đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b} (cụ thể là một, hai hoặc ba Z^{1b}); và trong đó W được chọn từ C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkenyl, C_{1-3} alkynyl, C_{1-3} heteroalkyl, C_{1-3} heteroalkenyl và C_{1-3} heteroalkynyl. Theo một phương án cụ thể khác, R^1 được chọn từ aryl; dị vòng; W-aryl; và W-dị vòng; trong đó aryl, dị vòng, W-aryl, và W-dị vòng đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b} (cụ thể là một, hai hoặc ba Z^{1b}); và trong đó W được chọn từ C_{1-3} alkyl. Vẫn theo một phương án cụ thể khác, R^1 được chọn từ aryl; dị vòng; $-CH_2$ -aryl; và $-CH_2$ -dị vòng; trong đó aryl, dị vòng, $-CH_2$ -aryl và $-CH_2$ -dị vòng đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b} (cụ thể là một, hai hoặc ba Z^{1b}). Theo một phương án khác, R^1 được chọn từ aryl; và dị vòng; trong đó aryl và dị vòng đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b} (cụ thể là một, hai hoặc ba Z^{1b}). Theo một phương án cụ thể hơn nữa, R^1 được chọn từ phenyl và pyridyl, vòng không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b} (cụ thể là một, hai hoặc ba Z^{1b}). Vẫn theo phương án cụ thể hơn nữa, R^1 được

chọn từ phenyl và , vòng không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b} (cụ thể là một, hai hoặc ba Z^{1b}).

Theo phương án cụ thể, mỗi Z^{1a} , Z^{1b} , và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-7} xcycloalkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xcycloalkynyl, hetero C_{1-6} alkyl, hetero C_{2-6} alkenyl, hetero C_{2-6} alkynyl, aryl, dị vòng, aryl C_{1-6} alkyl, aryl C_{2-6} alkenyl, aryl C_{2-6} alkynyl, arylhetero C_{1-6} alkyl, arylhetero C_{2-6}

galkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, -OZ², -O-C(=O)Z³, =O, -SZ², =S, -S(=O)Z², -S(=O)₂Z³, -S(=O)₂NZ⁴Z⁵, triflometyl, triflometoxy, nitro, -NZ⁴Z⁵, -NZ⁴S(=O)₂Z², -NZ⁴C(=O)Z², -NZ⁴C(=O)₂Z², -NZ⁴C(=O)NZ⁴Z⁵, xyano, -C(=O)Z³, -C(=O)OZ², -C(=O)NZ⁴Z⁵, -C(=O)H, C₁₋₆alkyl, heteroC₁₋₆alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C₁₋₆alkyl; tốt hơn nữa nếu mỗi Z¹, Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, -OZ², -O-C(=O)Z³, =O, -S(=O)₂Z³, -S(=O)₂NZ⁴Z⁵, triflometyl, triflometoxy, -NZ⁴Z⁵, -NZ⁴C(=O)Z², -NZ⁴C(=O)-OZ², xyano, -C(=O)Z³, -C(=O)OZ², -C(=O)NZ⁴Z⁵, C₁₋₆alkyl, heteroC₁₋₆alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C₁₋₆alkyl;

và trong đó C₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, C₂₋₆alkenyl, C₃₋₇xycloalkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₇xycloalkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, C₂₋₆alkenyl, C₃₋₇xycloalkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₇xycloalkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆alkyl, -NH₂, -NHCH₃; -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)O-C₁₋₄alkyl, morpholiny, -S(O)₂C₁₋₄alkyl, và -O-C₁₋₆alkyl; tốt hơn nếu C₁₋₆alkyl, heteroC₁₋₆alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C₁₋₆alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆alkyl, -NH₂, -NHCH₃; -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)O-C₁₋₄alkyl, morpholiny, -S(O)₂C₁₋₄alkyl, và -O-C₁₋₆alkyl; tốt hơn nữa nếu C₁₋₆alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, -O-C(O)Me, xyano, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆alkyl, -NH₂, -NHCH₃; -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)O-C₁₋₄alkyl, morpholiny, -S(O)₂C₁₋₄alkyl, và -O-C₁₋₆alkyl.

Theo phương án cụ thể, mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₂₋₆alkenyl, C₃₋₇cycloalkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₇cycloalkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋

6alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₁₋₆alkenyl, arylheteroC₁₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl; tốt hơn nếu Z² độc lập được chọn từ C₁₋₆alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C₁₋₆alkyl; tốt hơn nữa nếu Z² độc lập được chọn từ C₁₋₆alkyl, aryl, và dị vòng-C₁₋₆alkyl;

trong đó C₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, C₂₋₆alkenyl, C₃₋₇xycloalkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₇xycloalkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, -S(=O)₂C₁₋₄alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C₁₋₄alkyl, -NH₂, -N(CH₃)₂, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl; tốt hơn nếu C₁₋₆alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C₁₋₆alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, -S(=O)₂C₁₋₄alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C₁₋₄alkyl, -NH₂, -N(CH₃)₂, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl; tốt hơn nữa nếu C₁₋₆alkyl, và aryl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, diflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -S(=O)₂C₁₋₄alkyl, -C(=O)OH, -C(=O)O-C₁₋₄alkyl, -NH₂, -N(CH₃)₂, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl.

Theo phương án cụ thể, mỗi Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, C₂₋₆alkenyl, C₃₋₇xycloalkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₇xycloalkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl; tốt hơn nếu Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl, C₁₋₆alkyl, aryl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl, C₁₋₆alkyl, và dị vòng;

trong đó C₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, C₂₋₆alkenyl, C₃₋₇xycloalkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₇xycloalkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng,

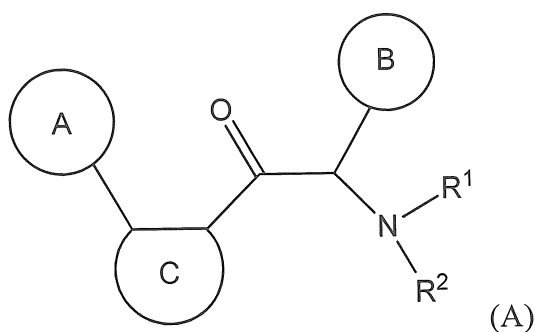
arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(=O)OH, -NH₂, và -N(CH₃)₂; tốt hơn nếu C₁₋₆alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl và -N(CH₃)₂; tốt hơn nữa nếu C₁₋₆alkyl và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl và -N(CH₃)₂.

Theo phương án cụ thể, mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, C₂₋₆alkenyl, C₃₋₇xycloalkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₇xycloalkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₆alkyl, aryl, C₃₋₇xycloalkyl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₆alkyl, và C₃₋₇xycloalkyl;

trong đó C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, C₂₋₆alkenyl, C₃₋₇xycloalkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₇xycloalkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(=O)OH hoặc -NH₂;

và trong đó Z⁴ và Z⁵ có thể được nhóm cùng nhau để tạo ra dị vòng có (5, 6, hoặc 7 cạnh) dị vòng này tùy ý được thế bằng C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(=O)OH, hoặc -NH₂.

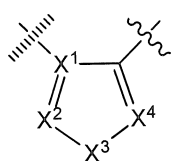
Khía cạnh thứ hai theo sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (A) dùng làm thuốc điều trị bệnh,



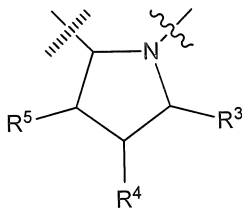
trong đó,

- vòng A được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl; và dị vòng; trong đó xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl và dị vòng đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

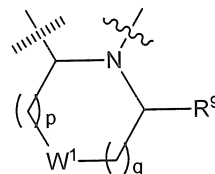
- vòng C là đơn vòng được chọn từ



(a1);



(a2);



(a3);

trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với carbonyl của công thức chính (A) và đường gạch sọc (-----) biểu thị vị trí gắn với vòng A của công thức chính (A);

- X¹ được chọn từ C; và N;

- X² được chọn từ CR¹²; NR¹³; N; O; và S;

- X³ được chọn từ CR¹⁴; NR¹⁵; N; O; và S;

- X⁴ được chọn từ CR¹⁶; NR¹⁷; N; O; và S;

- mỗi R³ và R⁹ độc lập được chọn từ hydro; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; =O; và =S; trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -

OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R⁴ và R⁵ độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; =O; =S; triflometyl; triflometoxy; xyano; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- W¹ được chọn từ CR³²R^{32a}; NR³³; O; S; và SO₂;

- mỗi p và q độc lập được chọn từ 1 và 2, do đó p+q được chọn từ 2 và 3;

- vòng B được chọn từ aryl; và dị vòng; trong đó aryl và dị vòng đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a};

- R¹ được chọn từ xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl và dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b};

- R² được chọn từ hydro; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1c};

- mỗi R¹², R¹⁴, và R¹⁶ độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; triflometyl; triflometoxy; nitro; amino; xyano; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng

một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;;

- R¹³, R¹⁵, và R¹⁷ độc lập được chọn từ hydro; hydroxyl; sulfhydryl; -S(O)Z²; -S(O)₂Z³; -S(O)₂NZ⁴Z⁵; triflometyl; -C(O)Z³; -C(O)OZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)H; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, hoặc heteroalkynyl đã nêu có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R³² và R^{32a} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; =O; =S; triflometyl; triflometoxy; xyano; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R³³ độc lập được chọn từ hydro; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen; hydroxyl; sulfhydryl; -OZ²; =O; -SZ²; =S; -S(O)Z²; -S(O)₂Z³; -S(O)₂NZ⁴Z⁵; triflometyl; triflometoxy; nitro; -NZ⁴Z⁵; -NZ⁴S(O)₂Z²; -NZ⁴C(O)Z²; -NZ⁴C(O)NZ⁴Z⁵; xyano; -C(O)Z³; -C(O)OZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)H; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl,

heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z² độc lập được chọn từ alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

và trong đó Z^4 và Z^5 có thể được nhóm cùng nhau để tạo ra dị vòng có (5, 6, hoặc 7 cạnh), dị vòng này có thể không được thế hoặc được thế bằng alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc -NH₂;

và các chất đồng phân (cụ thể là chất đồng phân lập thể hoặc chất hổ biến), solvat, muối (cụ thể là muối được dụng) hoặc tiền dược chất của nó.

Các phương án cụ thể của khía cạnh này theo sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (A), (B1), (B2), (B3), (C1), (C2), (C3), (C4), (C5), (D1), (D2), (D3), (D4), và (D5), và đề cập đến các hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án cụ thể của khía cạnh này được mô tả ở đây dùng làm thuốc điều trị bệnh.

Khía cạnh thứ ba theo sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (A), (B1), (B2), (B3), (C1), (C2), (C3), (C4), (C5), (D1), (D2), (D3), (D4), và (D5), và đề cập đến các hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án cụ thể của khía cạnh này được mô tả ở đây để dùng làm thuốc điều trị bệnh để phòng ngừa hoặc điều trị sự xâm nhiễm virus ở động vật (bao gồm cả con người).

Theo một phương án, sự xâm nhiễm virus là sự xâm nhiễm virus Flavi. Theo phương án khác, virus Flavi là virus Dengue.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất có công thức (A), (B1),

(B2), (B3), C1), (C2), (C3), (C4), (C5), (D1), (D2), (D3), (D4), hoặc (D5) hoặc các hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án cụ thể của sáng chế như được mô tả ở đây kết hợp với chất mang được dụng.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị sự xâm nhiễm virus ở động vật bao gồm việc áp dụng liều lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức (A), (B1), (B2), (B3), C1), (C2), (C3), (C4), (C5), (D1), (D2), (D3), (D4), hoặc (D5) hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án cụ thể của sáng chế như được mô tả ở đây cho động vật đã nêu (bao gồm cả con người) cần sự phòng ngừa hoặc điều trị này.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế các hợp chất có công thức (A), (B1), (B2), (B3), (C1), (C2), (C3), (C4), (C5), (D1), (D2), (D3), (D4), và (D5), và hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án cụ thể của sáng chế như được mô tả ở đây, bao gồm các bước:

- cho imin phản ứng với andehyt trong các điều kiện đảo ngược phân cực với sự có mặt của chất xúc tác thiazoli để thu được hợp chất mong muốn theo sáng chế.

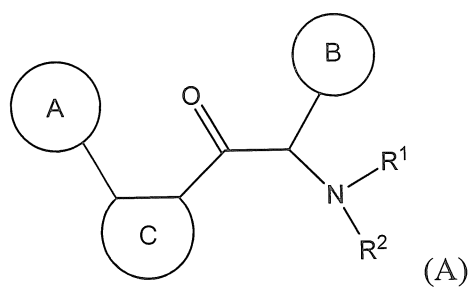
Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các bước

- cho dẫn xuất keton có metylen liền kề phản ứng với carbonyl trong các điều kiện halogen hóa để thu được anpha-halogenketon,
- thế anpha-halogenketon thu được trước đó bằng amin để thu được hợp chất mong muốn theo sáng chế.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các bước

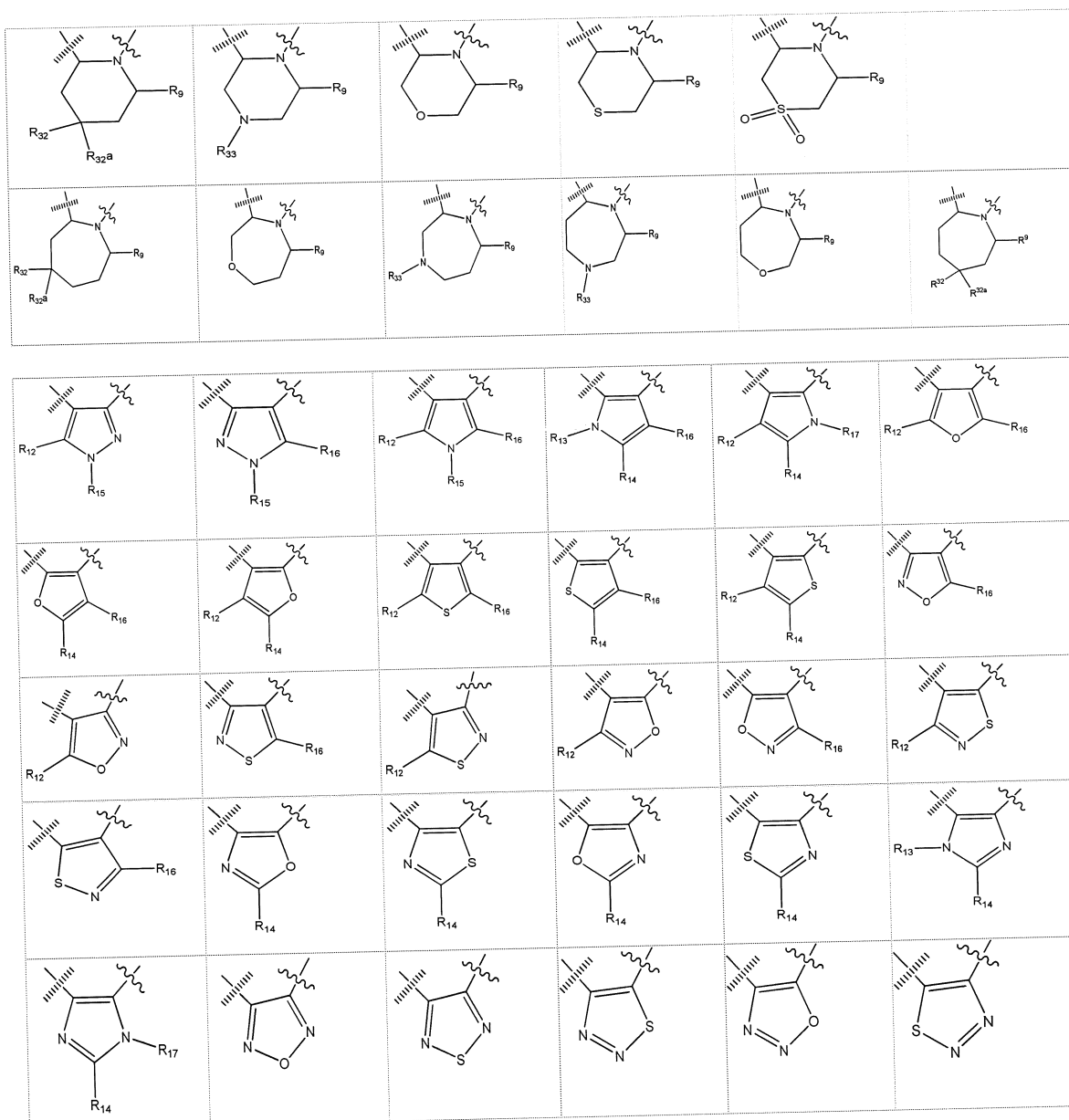
- cho heteroxyciamin phản ứng với halogenua của axit 2-halogeno-axetic để thu được dẫn xuất anpha-halogenamit,
- thế anpha-halogenamit thu được trước đó bằng amin để thu được hợp chất mong muốn theo sáng chế.

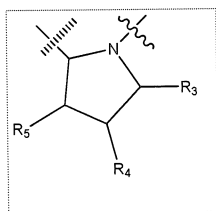
Cụ thể hơn, một khía cạnh theo sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (A),



trong đó,

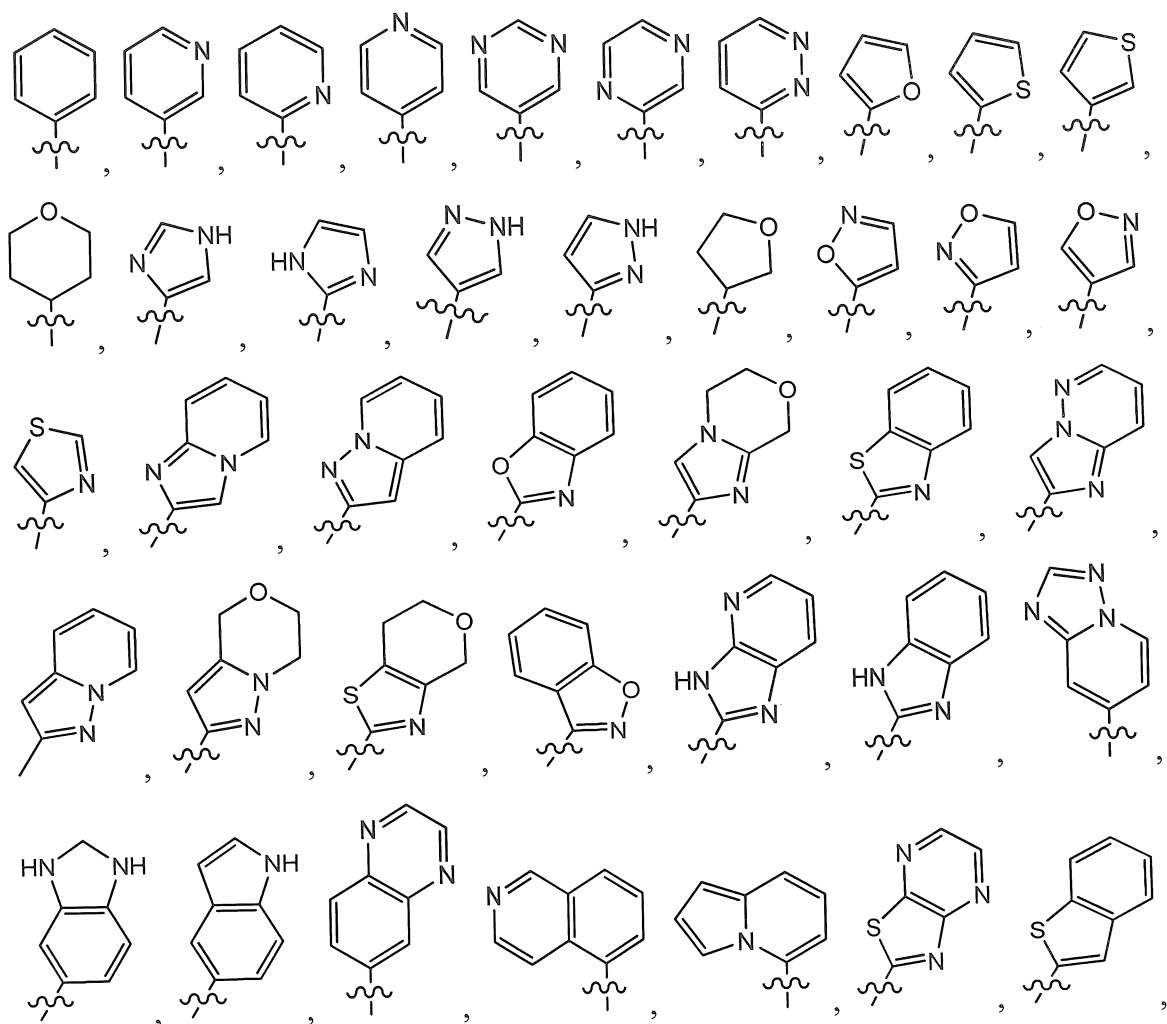
- vòng C là đơn vòng được chọn từ

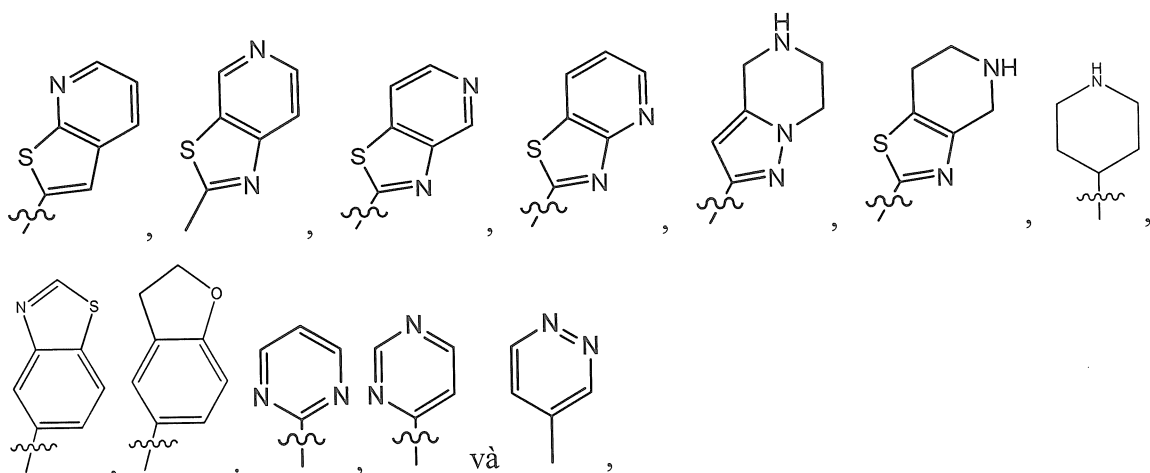




trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với carbonyl của công thức chính (A) và đường gạch sọc (-----) biểu thị vị trí gắn với vòng A của công thức chính (A);

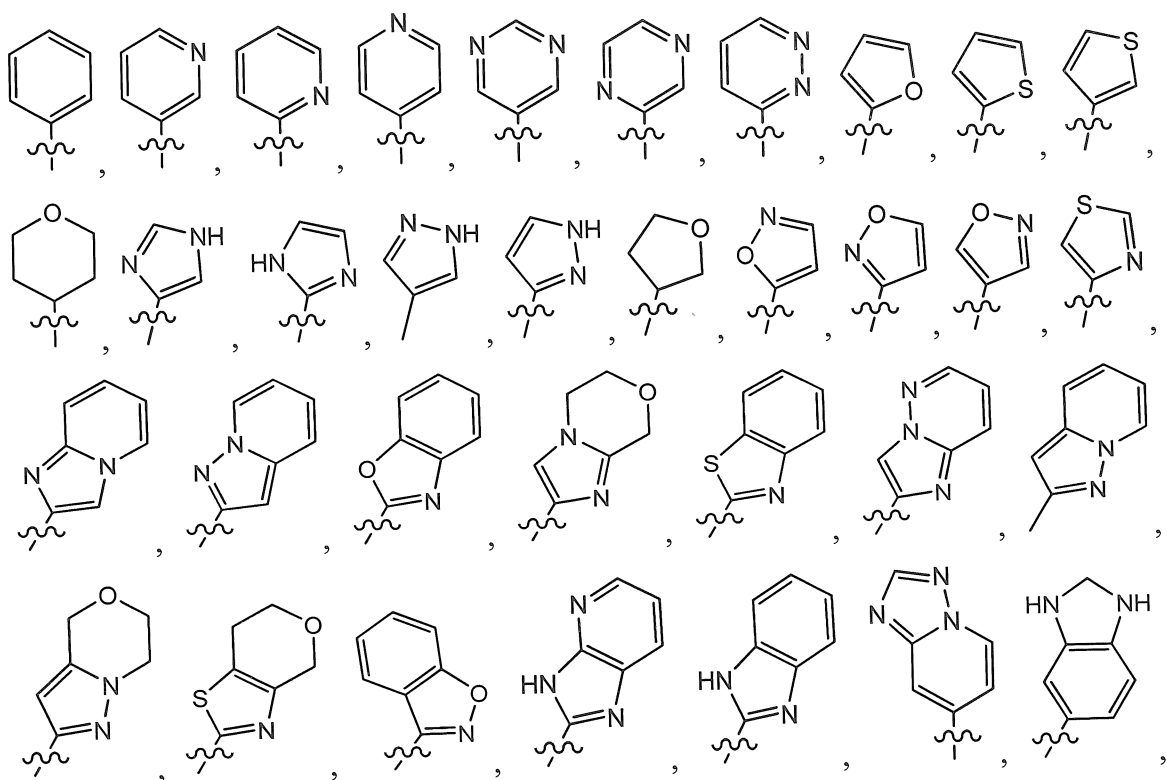
- vòng A được chọn từ aryl; và dị vòng; tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế (cụ thể hơn là một hoặc hai phần tử thế) được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH, NH₂, NH(alkyl), hoặc N(alkyl)₂; cụ thể hơn là vòng A được chọn từ

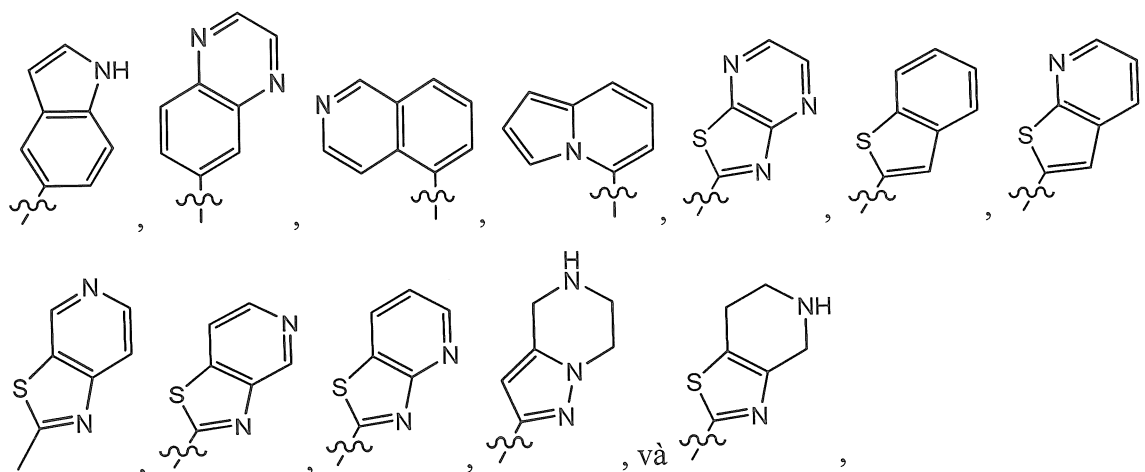




trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với nguyên tử của vòng C, và trong đó các vòng đã được mô tả có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH, NH₂, NH(alkyl), hoặc N(alkyl)₂;

- vòng B được chọn từ aryl; và dị vòng; trong đó aryl và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a}; cụ thể hơn là vòng B được chọn từ





trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với nguyên tử cacbon của công thức chính (A), và trong đó các vòng đã được mô tả có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a} ;

- R^1 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkenyl, C_{3-7} xycloalkynyl, aryl, dị vòng, aryl C_{1-6} alkyl, aryl C_{2-6} alkenyl, aryl C_{2-6} alkynyl, dị vòng- C_{1-6} alkyl, dị vòng- C_{2-6} alkenyl, dị vòng- C_{2-6} alkynyl, arylhetero C_{1-6} alkyl, arylhetero C_{2-6} alkenyl, arylhetero C_{2-6} alkynyl, dị vòng-hetero C_{1-6} alkyl, dị vòng-hetero C_{2-6} alkenyl, và dị vòng-hetero C_{2-6} alkynyl; tốt hơn nếu R^1 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, aryl, dị vòng;

và trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkenyl, C_{3-7} xycloalkynyl, aryl, dị vòng, aryl C_{1-6} alkyl, aryl C_{2-6} alkenyl, aryl C_{2-6} alkynyl, dị vòng- C_{1-6} alkyl, dị vòng- C_{2-6} alkenyl, dị vòng- C_{2-6} alkynyl, arylhetero C_{1-6} alkyl, arylhetero C_{2-6} alkenyl, arylhetero C_{2-6} alkynyl, dị vòng-hetero C_{1-6} alkyl, dị vòng-hetero C_{2-6} alkenyl, và dị vòng-hetero C_{2-6} alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b} ; tốt hơn nếu C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b} ;

- R^2 được chọn từ hydro, $-C(O)Z^3$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, hetero C_{1-6} alkyl, hetero C_{2-6} alkenyl, và hetero C_{2-6} alkynyl; tốt hơn nếu R^2 được chọn từ hydro, $-C(O)Z^3$, và C_{1-6} alkyl;

và trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, hetero C_{1-6} alkyl, hetero C_{2-6} alkenyl, và hetero C_{2-6} alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c} ; tốt hơn nếu là C_{1-6} alkyl đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c} ;

- R^3 được chọn từ hydro; C_{1-6} alkyl; hetero C_{1-6} alkyl; và $=O$;

- mỗi R^4 và R^5 độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; triflometyl; triflometoxy; xyano; C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} alkynyl; hetero C_{1-6} alkyl; hetero C_{1-6} alkenyl; và hetero C_{1-6} alkynyl;
 - R^9 được chọn từ hydro; C_{1-6} alkyl; hetero C_{1-6} alkyl; và =O;
 - mỗi R^{12} , R^{14} và R^{16} độc lập được chọn từ hydro; halogen; triflometyl; xyano; C_{1-6} alkyl và C_{1-6} xycloalkyl;
 - mỗi R^{13} , R^{15} và R^{17} độc lập được chọn từ hydro; C_{1-6} alkyl; và C_{1-6} xycloalkyl;
 - mỗi R^{32} và R^{32a} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; triflometyl; triflometoxy; xyano; C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} alkynyl; hetero C_{1-6} alkyl; hetero C_{2-6} alkenyl; và hetero C_{2-6} alkynyl;
 - R^{33} độc lập được chọn từ hydro và C_{1-6} alkyl;
 - mỗi Z^{1a} , Z^{1b} , và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, hetero C_{1-6} alkyl, hetero C_{2-6} alkenyl, hetero C_{2-6} alkynyl, aryl, dị vòng, aryl C_{1-6} alkyl, aryl C_{2-6} alkenyl, aryl C_{2-6} alkynyl, arylhetero C_{1-6} alkyl, arylhetero C_{2-6} alkenyl, arylhetero C_{2-6} alkynyl, dị vòng- C_{1-6} alkyl, dị vòng- C_{2-6} alkenyl, dị vòng- C_{2-6} alkynyl, dị vòng-hetero C_{1-6} alkyl, dị vòng-hetero C_{2-6} alkenyl, và dị vòng-hetero C_{2-6} alkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} , và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6} alkyl, hetero C_{1-6} alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng- C_{1-6} alkyl; tốt hơn nữa nếu mỗi Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} , và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6} alkyl, hetero C_{1-6} alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng- C_{1-6} alkyl;
- và trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, hetero C_{1-6} alkyl, hetero C_{2-6} alkenyl, hetero C_{2-6} alkynyl, aryl, dị vòng, aryl C_{1-6} alkyl, aryl C_{2-6} alkenyl, aryl C_{2-6} alkynyl,

- arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆alkyl, -NH₂, -NHCH₃; -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)O-C₁₋₄alkyl, morpholinyl, -S(O)₂C₁₋₄alkyl, và -O-C₁₋₆alkyl; tốt hơn nếu C₁₋₆alkyl, heteroC₁₋₆alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C₁₋₆alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆alkyl, -NH₂, -NHCH₃; -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)O-C₁₋₄alkyl, morpholinyl, -S(O)₂C₁₋₄alkyl, và -O-C₁₋₆alkyl; tốt hơn nữa nếu C₁₋₆alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, -O-C(O)Me, xyano, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆alkyl, -NH₂, -NHCH₃; -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)O-C₁₋₄alkyl, morpholinyl, -S(O)₂C₁₋₄alkyl, và -O-C₁₋₆alkyl;
- mỗi Z² độc lập được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₁₋₆alkenyl, arylheteroC₁₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl; tốt hơn nếu Z² độc lập được chọn từ C₁₋₆alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C₁₋₆alkyl; tốt hơn nữa nếu Z² độc lập được chọn từ C₁₋₆alkyl, aryl, và dị vòng-C₁₋₆alkyl;

trong đó C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, -S(=O)₂C₁₋₄alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C₁₋₄alkyl, -NH₂, -N(CH₃)₂, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl; tốt hơn nếu C₁₋₆alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C₁₋₆alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -

SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, -S(=O)₂C₁₋₄alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C₁₋₄alkyl, -NH₂, -N(CH₃)₂, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl; tốt hơn nữa nếu C₁₋₆alkyl, và aryl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, diflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -S(=O)₂C₁₋₄alkyl, -C(=O)OH, -C(=O)O-C₁₋₄alkyl, -NH₂, -N(CH₃)₂, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl; tốt hơn nữa nếu Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl, C₁₋₆alkyl, aryl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl, C₁₋₆alkyl, và dị vòng;

trong đó C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(=O)OH, -NH₂, và -N(CH₃)₂; tốt hơn nữa nếu C₁₋₆alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl và -N(CH₃)₂; tốt hơn nữa nếu C₁₋₆alkyl và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl và -N(CH₃)₂;

- mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, C₃₋₇xycloalkyl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₆alkyl, aryl, C₃₋₇xycloalkyl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₆alkyl, và C₃₋₇xycloalkyl;

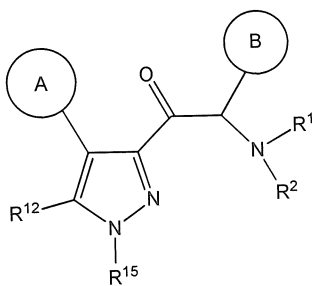
trong đó C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(=O)OH hoặc -NH₂;

và trong đó Z⁴ và Z⁵ có thể được nhóm cùng nhau để tạo ra dị vòng có (5, 6, hoặc 7 cạnh) dị vòng này tùy ý được thế bằng C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(=O)OH, hoặc -NH₂;

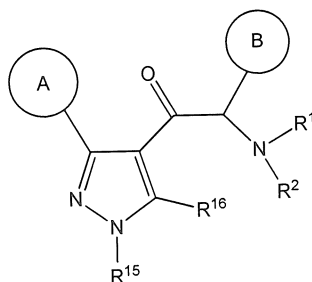
và các chất đồng phân (cụ thể là chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗn biến), solvat, muối (cụ thể là muối được dụng) hoặc tiền dược chất của nó.

Một khía cạnh theo sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (A) để dùng làm thuốc điều trị bệnh, cụ thể hơn là để dùng trong sự phòng ngừa hoặc điều trị sự xâm nhiễm virus Flavi ở động vật, động vật có vú hoặc con người, tốt hơn nếu sự xâm nhiễm virus Dengue hoặc virus gây bệnh sốt vàng.

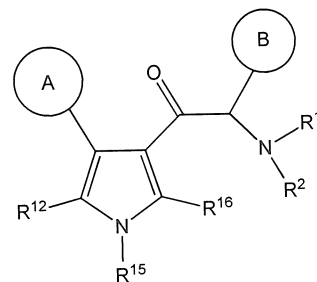
Theo các phương án cụ thể thuộc các khía cạnh khác của sáng chế, các hợp chất có cấu trúc theo công thức (C1), (C2), (C3), (C4) hoặc (C5),



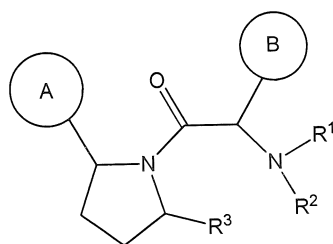
(C1)



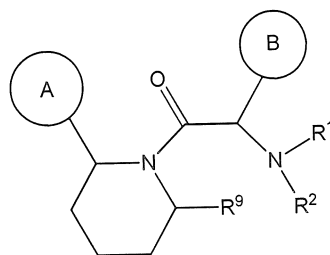
(C2)



(C3)



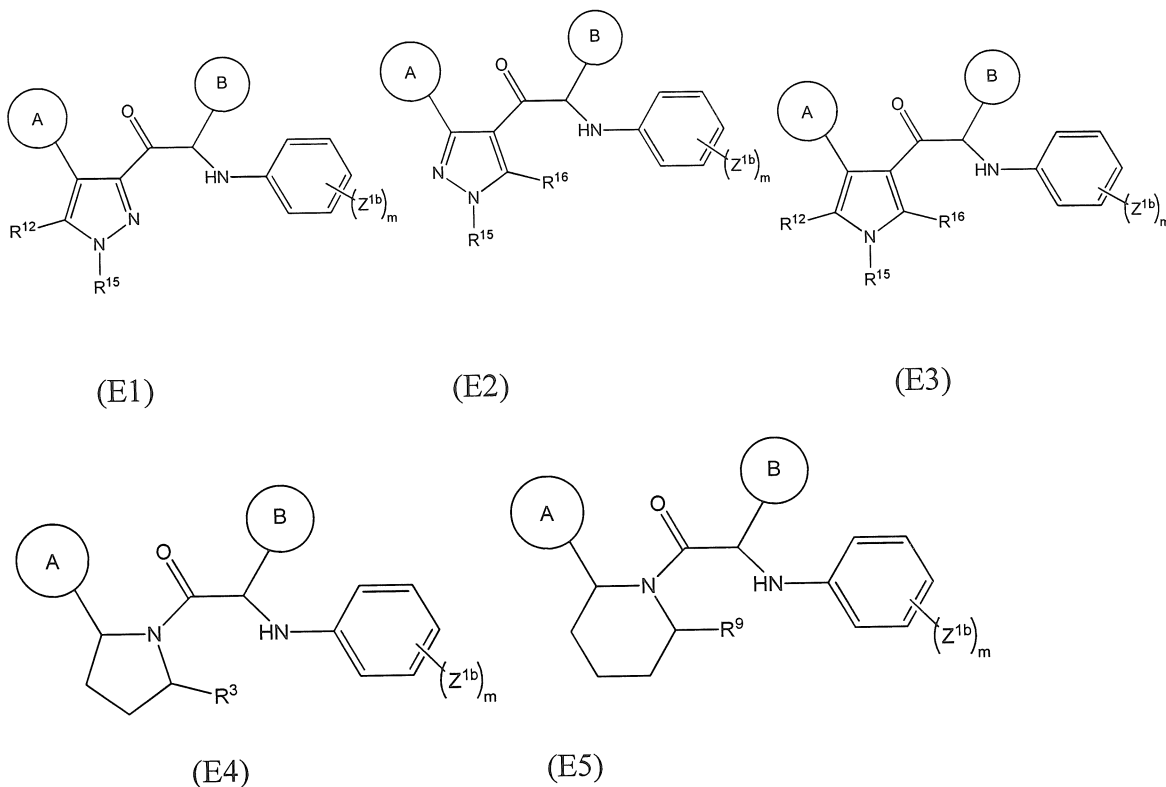
(C4),



(C5),

trong đó vòng A, vòng B, R^1 , R^2 , R^3 , R^9 , R^{12} , R^{15} , và R^{16} là như được xác định trong công thức A hoặc công thức bất kỳ của các phương án được mô tả ở đây; và các chất đồng phân (cụ thể là chất đồng phân lập thể hoặc chất hổ biến), solvat, muối (cụ thể là muối được dụng) hoặc tiền được chất của nó.

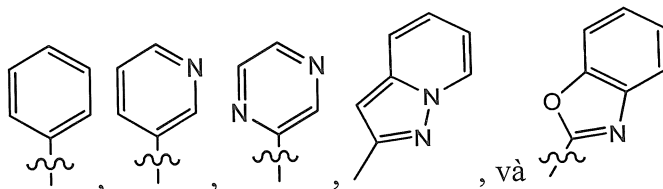
Theo một phương án cụ thể khác, các hợp chất có cấu trúc theo công thức (E1), (E2), (E3), (E4), và (E5),



trong đó mỗi trong số vòng A, vòng B, R^3 , R^9 , R^{12} , R^{15} , R^{16} , và Z^{1b} như được mô tả cho công thức (A) và các phương án cụ thể được mô tả ở đây và m được chọn từ 0, 1, 2 hoặc 3;

hoặc cụ thể hơn là trong đó

- vòng B được chọn từ aryl và heteroaryl; tốt hơn nữa nếu vòng B được chọn từ



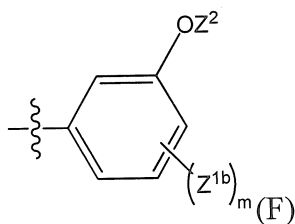
; trong đó aryl, heteroaryl, và các vòng đã được mô tả này có thể tùy ý được thế bằng halogen, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} alkoxy; tốt hơn nữa nếu aryl đã nêu được thế bằng halogen, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} alkoxy;

alkoxy;

- tốt hơn nếu Z^{1b} là C_{1-4} alkoxy, $-OCH_2CH_2OH$, hydro, $-CH_2-OH$;
- m được chọn từ 0, 1, 2, và 3; tốt hơn nếu là m được chọn từ 1 và 2;

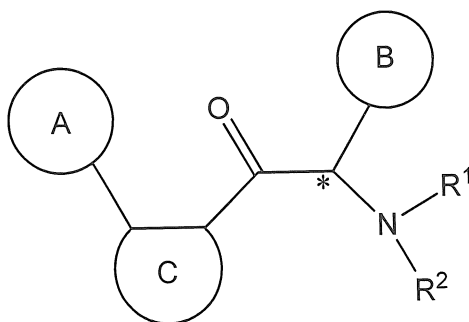
và các chất đồng phân (cụ thể là chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗ biến), solvat, muối (cụ thể là muối được dụng) hoặc tiền được chất của nó.

Theo một phương án cụ thể khác, R^1 có cấu trúc theo công thức (F),



trong đó đường dạng sóng ($\sim$) biểu thị vị trí gắn với nguyên tử amin của công thức chính (A) và Z^2 , Z^{1b} và m là như được mô tả ở đây, cụ thể hơn là phần mô tả cho công thức (E1), (E2), (E3), (E4) hoặc (E5).

Các hợp chất theo sáng chế có ít nhất một trung tâm bất đối xứng ở nguyên tử cacbon được thể bằng vòng B, như được biểu diễn dưới đây bằng dấu hoa thị trong công thức (A). Trung tâm bất đối này có thể xuất hiện ở cấu hình dạng R hoặc dạng S của nó. Theo một phương án được ưu tiên, trung tâm bất đối xứng đã nêu ở cấu hình dạng R. Theo một phương án được ưu tiên khác, trung tâm bất đối đã nêu ở cấu hình dạng S.



Theo một phương án rất cụ thể, sáng chế đề cập đến các đơn hợp chất được chọn từ các hợp chất trong bảng 1. Do đó, sáng chế cũng đề cập và bao gồm mọi đơn hợp chất được liệt kê trong bảng 1.

Thuật ngữ “điều trị” hoặc “việc điều trị” sử dụng ở đây chủ định đề cập đến sự áp dụng hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế cho đối tượng với mục đích đem lại lợi ích phòng hoặc điều trị thông qua việc ức chế sự xâm nhiễm virus. Việc điều trị bao gồm việc làm đảo ngược, thuyên giảm, giảm nhẹ, ức chế tiến trình của bệnh, làm giảm độ nghiêm trọng hoặc phòng ngừa bệnh, rối loạn hoặc tình trạng, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng gián tiếp thông qua việc ức chế sự xâm nhiễm virus. Thuật ngữ “đối tượng” dùng để chỉ bệnh nhân là động vật hoặc động vật có vú cần sự điều trị này, chẳng hạn như con người.

Cần lưu ý rằng thuật ngữ “bao gồm” được sử dụng trong phần Yêu cầu bảo hộ, không nên được diễn giải là chỉ giới hạn ở những phương thức được liệt kê sau đó, nó không loại trừ các yếu tố hoặc các bước khác.

Tham chiếu toàn bộ bản mô tả này với các cụm "một phương án" hoặc "phương án" nghĩa là đặc tính, cấu trúc hoặc đặc trưng cụ thể được mô tả trong sự liên kết với phương án này được bao gồm ở ít nhất là một phương án theo sáng chế. Do đó sự xuất hiện của cụm từ "theo một phương án" hoặc "theo phương án" ở nhiều vị trí trong toàn bộ bản mô tả không nhất thiết đều đề cập đến cùng một phương án, nhưng cũng có thể đề cập đến cùng một phương án. Hơn nữa, các đặc điểm, cấu trúc hoặc đặc trưng cụ thể có thể được kết hợp theo phương thức thích hợp bất kỳ, mà sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực của sáng chế, trong một hoặc nhiều phương án. Các phương án được mô tả cho một khía cạnh của sáng chế còn có thể được sử dụng cho khía cạnh khác của sáng chế và còn có thể được kết hợp. Ở vị trí mào từ xác định hoặc không xác định được sử dụng khi đề cập đến danh từ số ít, ví dụ, “một”, “này”, điều này bao gồm số nhiều của danh từ đó trừ khi được chỉ ra khác được đề cập.

Tương tự, nên được nhận thức rõ ràng, trong phần mô tả các phương án minh họa của sáng chế, nhiều đặc tính khác nhau của sáng chế đôi khi được nhóm với nhau trong một phương án, hình, hoặc phần mô tả của nó với mục đích đơn giản hóa sáng chế và hỗ trợ việc hiểu một hoặc nhiều khía cạnh khác nhau của sáng chế.

Trong mỗi định nghĩa trong số các định nghĩa sau, số nguyên tử cacbon thể hiện số nguyên tử cacbon lớn nhất có mặt tối ưu phổ biến trong phần tử thể hoặc phần tử nối; cần được hiểu rằng ở những vị trí được chỉ ra khác trong đơn sáng chế, số nguyên tử cacbon thể hiện số nguyên tử cacbon lớn nhất tối ưu cho phần tử thể hoặc phần tử nối

cụ thể.

Thuật ngữ “nhóm rời chuyển” hoặc “LG (leaving group)” như sử dụng ở đây có nghĩa là nhóm hóa học dễ bị thay thế bởi một chất ái nhân hoặc bị phân cắt hoặc thủy phân trong các điều kiện axit hoặc bazơ. Theo một phương án cụ thể, nhóm rời chuyển được chọn từ nguyên tử halogen (ví dụ, Cl, Br, I) hoặc sulfonat (ví dụ, mesylat, tosylat, triflat).

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ" đề cập đến gốc của hợp chất che giấu hoặc làm biến đổi các tính chất của nhóm có chức năng của hợp chất hoặc các tính chất của toàn bộ hợp chất. Cấu trúc hóa học dưới loại (substructure) của nhóm bảo vệ rất đa dạng. Một chức năng của nhóm bảo vệ là có vai trò làm chất trung gian trong việc tổng hợp được chất gốc ban đầu. Nhóm bảo vệ hóa học và các chiến lược bảo vệ/loại bảo vệ đã biết rõ trong lĩnh vực này. Xem: "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991). Nhóm bảo vệ thường được sử dụng để che giấu khả năng phản ứng của một số nhóm chức nhất định, để hỗ trợ tính hiệu quả của phản ứng hóa học mong muốn, ví dụ, tạo ra và phá vỡ các liên kết hóa học theo cách có thứ tự và được dự tính trước. Bảo vệ các nhóm có chức năng của hợp chất biến đổi các tính chất vật lý khác ngoài tính phản ứng của nhóm có chức năng được bảo vệ, như tính phân cực, tính ưa mỡ (tính kỵ nước), và các tính chất khác có thể được đo bằng các công cụ phân tích thông thường. Bản thân các chất trung gian được bảo vệ hóa học có thể là có hoặc không có hoạt tính sinh học.

Hợp chất được bảo vệ cũng có thể thể hiện các tính chất được biến đổi và trong một số trường hợp các tính chất được tối ưu *in vitro* và *in vivo*, như xuyên màng tế bào và khả năng chống chịu sự phân hủy hoặc sự chelat hóa bởi enzym. Trong vai trò này, hợp chất được bảo vệ có tác dụng điều trị dự kiến có thể được đề cập là tiền dược chất. Một chức năng khác của nhóm bảo vệ là chuyển hóa được chất gốc ban đầu thành tiền dược chất, nhờ đó được chất gốc ban đầu được giải phóng nhờ sự chuyển hóa của tiền dược chất *in vivo*. Do tiền dược chất có hoạt tính có thể hấp thụ hiệu quả hơn được chất gốc ban đầu, tiền dược chất có thể có hiệu lực lớn hơn so với được chất gốc ban đầu. Nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ *in vitro*, trong trường hợp là các chất trung gian hóa học, hoặc *in vivo*, trong trường hợp là tiền dược chất. Với các chất trung gian hóa học, không đặc biệt quan trọng rằng sản phẩm thu được sau khi loại bỏ sự bảo vệ, ví dụ,

rượu, là có thể chấp nhận được về mặt sinh lý, mặc dù, nhìn chung, được mong muốn hơn nếu các sản phẩm thu được không có hại về mặt dược lý.

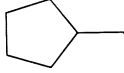
Thuật ngữ “hydrocarbyl”, “C₁₋₁₈ hydrocarbyl”, “nhóm hydrocarbyl” hoặc “nhóm C₁₋₁₈ hydrocarbyl” như sử dụng ở đây đề cập đến các C₁-C₁₈ hydrocacbon ở dạng vòng hoặc không ở dạng vòng, không phải là vòng thơm, no hoặc không no, bình thường, bậc hai, bậc ba, hoặc sự kết hợp của chúng. Do đó thuật ngữ này bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl và xycloalkynyl.

Thuật ngữ “heterohydrocarbyl”, “hetero C₁₋₁₈ hydrocarbyl”, “nhóm heterohydrocarbyl”, “nhóm hetero C₁₋₁₈ hydrocarbyl” hoặc “nhóm hydrocarbyl tùy ý bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, các nguyên tử khác loại này được chọn từ các nguyên tử bao gồm O, S, và N” như sử dụng ở đây, đề cập đến nhóm hydrocarbyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thế bằng nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh và do đó bao gồm heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl và dị vòng không phải là vòng thơm. Do vậy, thuật ngữ này bao gồm, ví dụ, alkoxy, alkenyloxy, C_walkyl-O-C_{18-w}alkyl, C_walkenyl-O-alkyl, C_walkyl-NH-C_{18-w}alkenyl, trong đó w được chọn từ số bất kỳ từ 1 đến 18.

Thuật ngữ “alkyl” hoặc “C₁₋₁₈ alkyl” như sử dụng ở đây nghĩa là các C₁-C₁₈ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tuyến tính, bình thường, bậc hai hoặc bậc ba, không có vị trí không no. Ví dụ, metyl, etyl, 1-propyl (n-propyl), 2-propyl (iPr), 1-butyl, 2-metyl-1-propyl(i-Bu), 2-butyl (s-Bu), 2-dimetyl-2-propyl (t-Bu), 1-pentyl (n-pentyl), 2-pentyl, 3-pentyl, 2-metyl-2-butyl, 3-metyl-2-butyl, 3-metyl-1-butyl, 2-metyl-1-butyl, 1-hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl, 2-metyl-2-pentyl, 3-metyl-2-pentyl, 4-metyl-2-pentyl, 3-metyl-3-pentyl, 2-metyl-3-pentyl, xyclopropyletylen, metylxyclopropylene, 2,3-dimetyl-2-butyl, xyclopentylmetylen, 3,3-dimetyl-2-butyl, *n*-heptyl, *n*-octyl, *n*-nonyl, *n*-dexyl, *n*-undexyl, *n*-dodexyl, *n*-tridexyl, *n*-tetradexyl, *n*-pentadexyl, *n*-hexadexyl, *n*-heptadexyl, *n*-octadexyl, *n*-nonadexyl, *n*-icosyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl. Theo một phương án cụ thể, thuật ngữ alkyl chỉ các C₁₋₁₂ hydrocacbon, cụ thể hơn nữa là C₁₋₆ hydrocacbon, cụ thể hơn là C₁₋₃ hydrocacbon khi được định nghĩa thêm như đã nêu. Alkyl được ưu tiên là C₁₋₆alkyl. Một alkyl được ưu tiên khác là

Thuật ngữ “xycloalkyl” hoặc “C₃₋₁₈ xycloalkyl” như sử dụng ở đây và trừ khi

được chỉ ra khác, có nghĩa là gốc hydrocacbon hóa trị một no có từ 3 đến 18 nguyên tử cacbon chứa hoặc bao gồm C₃₋₁₀ hydrocacbon một vòng hoặc C₇₋₁₈ đa vòng bão hòa, như ví dụ, xyclopropyl, xyclopropylmetylen, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentylmetylen, xyclopropyletylen, metylxyclopropylen, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, isopropoylxyclooctyl, xyclooctylmetylen, norbornyl, fenchyl, trimetyltrixycloheptyl, decaliny, adamantyl và tương tự. Để tránh nghi ngại và như một

ví dụ, xyclopentylmetylen chỉ , trong đó nhóm metyl trên xyclopentyl được ghép cặp với một nhóm khác. Ngoài ra, để tránh nghi ngại và như một ví dụ,

metylxyclopropylen chỉ , trong đó xyclopropyl của metylxyclopropyl được ghép cặp với một nhóm khác. Xycloalkyl được ưu tiên là C₃₋₇xycloalkyl.

Thuật ngữ “alkenyl” hoặc “C₂₋₁₈alkenyl” như sử dụng ở đây là các C₂-C₁₈ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tuyến tính, bình thường, bậc hai hoặc bậc ba với ít nhất là một vị trí không no (thường là từ 1 đến 3, tốt hơn nếu là 1), cụ thể là liên kết đôi sp², cacbon-cacbon. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: etylen hoặc vinyl (-CH=CH₂), allyl (-CH₂CH=CH₂), xyclopentenyl (-C₅H₇), xyclohexenyl (-C₆H₉), xyclopentenylpropylen, metylxyclohexenylen và 5-hexenyl (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂). Liên kết đôi này có thể ở cấu hình dạng cis hoặc dạng trans. Theo một phương án cụ thể, thuật ngữ alkenyl chỉ C₁₋₁₂ hydrocacbon, cụ thể hơn nữa chỉ C₁₋₆ hydrocacbon như được xác định ở trên. Alkenyl tốt hơn là C₂₋₆alkenyl.

Thuật ngữ “xycloalkenyl” như sử dụng ở đây chỉ gốc hydrocacbon không thơm có từ 3 đến 18 nguyên tử cacbon với ít nhất một vòng (thường từ 1 đến 3, tốt hơn nếu là 1) không no, cụ thể là liên kết đôi sp², cacbon-cacbon và chứa hoặc bao gồm C₃₋₁₀ hydrocacbon một vòng hoặc C₇₋₁₈ hydrocacbon đa vòng. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: xyclopentenyl (-C₅H₇), xyclopentenylpropylen, metylxyclohexenylen và xyclohexenyl (-C₆H₉). Liên kết đôi có thể có cấu hình dạng cis hoặc dạng trans.

Thuật ngữ “alkynyl” hoặc “C₂₋₁₈alkynyl” như sử dụng ở đây chỉ C₂-C₁₈ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tuyến tính, bình thường, bậc hai hoặc bậc ba có ít nhất là một vị trí không no (thường từ 1 đến 3, tốt hơn nếu là 1), cụ thể là liên kết ba sp, cacbon-cacbon. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn đến: etynyl (-

$C\equiv CH$), 3-ethyl-xyclohept-1-ynylen, 4-xyclohept-1-yn-metylen và 1-propynyl (propargyl, $-CH_2C\equiv CH$). Theo một phương án cụ thể, thuật ngữ alkenyl chỉ C_{1-12} hydrocacbon, cụ thể hơn nữa chỉ C_{1-6} hydrocacbon như được xác định ở trên. Alkynyl được ưu tiên là C_{2-6} alkynyl.

Thuật ngữ “xycloalkynyl” như sử dụng ở đây chỉ gốc hydrocacbon không chứa vòng thơm có từ 3 đến 18 nguyên tử cacbon với ít nhất một vị trí không no (thường từ 1 đến 3, tốt hơn nếu là 1), cụ thể là liên kết ba sp, cacbon-cacbon và chứa hoặc bao gồm C_{3-10} hydrocacbon một vòng hoặc C_{7-18} hydrocacbon đa vòng. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: xyclohept-1-yn, 3-ethyl-xyclohept-1-ynylen, 4-xyclohept-1-yn-metylen và etylen-xyclohept-1-yn.

Thuật ngữ "alkylen" như sử dụng ở đây chỉ gốc hydrocacbon no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có 1-18 nguyên tử cacbon (cụ thể hơn là có C_{1-12} hoặc C_{1-6} nguyên tử cacbon), và có hai trung tâm gốc hóa trị một được bắt nguồn từ việc loại bỏ hai nguyên tử hydro của cùng một nguyên tử cacbon hoặc của hai nguyên tử cacbon khác nhau của alkan gốc ban đầu. Gốc alkylen điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: metylen ($-CH_2-$), 1,2-etyl ($-CH_2CH_2-$), 1,3-propyl ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-butyl ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), và tương tự.

Thuật ngữ "alkenylen" như sử dụng ở đây mỗi thuật ngữ này chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc nhánh có 2-18 nguyên tử cacbon (cụ thể hơn là C_{2-12} hoặc C_{2-6} nguyên tử cacbon) có ít nhất một vị trí không no (thường từ 1 đến 3, tốt hơn nếu là 1), cụ thể là liên kết đôi sp^2 , cacbon-cacbon, và có hai trung tâm gốc hóa trị một bắt nguồn từ việc loại bỏ hai nguyên tử hydro của cùng một nguyên tử cacbon hoặc hai nguyên tử cacbon khác nhau của alken gốc ban đầu.

Thuật ngữ "alkynylen" như sử dụng ở đây chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc nhánh có 2-18 nguyên tử cacbon (cụ thể hơn là C_{2-12} hoặc C_{2-6} nguyên tử cacbon) với ít nhất một vị trí không no (thường từ 1 đến 3, tốt hơn nếu là 1), cụ thể là liên kết ba sp, cacbon-cacbon và có hai trung tâm gốc hóa trị một bắt nguồn từ việc loại bỏ hai nguyên tử hydro từ cùng một nguyên tử cacbon hoặc hai nguyên tử cacbon khác nhau của alkyn gốc ban đầu.

Thuật ngữ “heteroalkyl” như sử dụng ở đây chỉ alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon (thường là 1, 2 hoặc 3) được thế bằng nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu

huỳnh, với điều kiện là mạch đã nêu không chứa hai nguyên tử O liên kề hoặc hai nguyên tử S liên kề. Điều này có nghĩa là một hoặc nhiều $-\text{CH}_3$ của alkyl đã nêu có thể được thay thế bằng $-\text{NH}_2$ và/hoặc có nghĩa là một hoặc nhiều $-\text{CH}_2-$ của alicyclic alkyl đã nêu có thể được thay thế bằng $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ hoặc $-\text{S}-$. Các nguyên tử S trong mạch này có thể tùy ý được oxy hóa bằng một hoặc hai nguyên tử oxy, để thu được lần lượt là sulfoxit và sulfon. Hơn nữa, các nhóm heteroalkyl trong hợp chất theo sáng chế có thể chứa nhóm oxo hoặc thio ở cacbon hoặc nguyên tử khác loại bất kỳ mà tạo ra hợp chất ổn định. Các nguyên tử C trong các mạch đã nêu có thể tùy ý được oxi hóa bằng một nguyên tử oxy, để thu được, ví dụ, lần lượt là các nhóm carbonyl và carbonyloxy. Các nhóm heteroalkyl minh họa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rượu, alkyl ete, alkyl amin bậc một, bậc hai và bậc ba, amit, keton, este, alkyl sulfua, và alkyl sulfon. Do đó, theo một số phương án, thuật ngữ này bao gồm $-\text{CO}-\text{O}-\text{alkyl}$, $-\text{O}-\text{alkyl}$, $-\text{NH}-\text{alkyl}$, $-\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{alkyl}$, và $-\text{S}-\text{alkyl}$. Theo một số phương án, hetero $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ đã nêu là một nhóm hoặc một phần của nhóm được chọn từ $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-5}\text{alkyl}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{alkyl})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, và $-\text{S}-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$.

Thuật ngữ “heteroalkenyl” như sử dụng ở đây chỉ alkenyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon (thường là 1, 2 hoặc 3) được thay thế bằng nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, với điều kiện là mạch đã nêu không chứa hai nguyên tử O liên kề hoặc hai nguyên tử S liên kề. Điều này có nghĩa là một hoặc nhiều $-\text{CH}_3$ của alkenyl này có thể được thay thế bằng $-\text{NH}_2$, một hoặc nhiều $-\text{CH}_2-$ của alkenyl này có thể được thay thế bằng $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ hoặc $-\text{S}-$ và/hoặc một hoặc nhiều $-\text{CH}=\text{}$ của alkynyl này có thể được thay thế bằng $-\text{N}=\text{}$. Nguyên tử S trong mạch đã nêu có thể được oxy hóa tùy ý bằng một hoặc hai nguyên tử oxy, để thu được lần lượt là sulfoxit và sulfon. Hơn nữa, nhóm heteroalkyl trong hợp chất theo sáng chế có thể chứa nhóm oxo hoặc thio ở cacbon bất kỳ ở cacbon hoặc nguyên tử khác loại bất kỳ mà tạo ra hợp chất ổn định. Do đó thuật ngữ heteroalkenyl bao gồm các imin, $-\text{O}-\text{alkenyl}$, $-\text{NH}-\text{alkenyl}$, $-\text{N}(\text{alkenyl})_2$, $-\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkenyl})$, và $-\text{S}-\text{alkenyl}$.

Thuật ngữ “heteroalkynyl” như sử dụng ở đây chỉ alkynyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon (thường là 1, 2 hoặc 3) được thay thế bằng nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, với điều kiện là mạch đã nêu không chứa hai nguyên tử O liên kề hoặc hai nguyên tử S liên kề. Điều này có nghĩa là một hoặc nhiều $-\text{CH}_3$ của alkenyl này có thể được thay thế bằng $-\text{NH}_2$, một hoặc nhiều $-\text{CH}_2-$ của alkenyl này có thể được thay

thế bằng -NH- , -O- hoặc -S- và/hoặc một hoặc nhiều -CH= của axyclic alkynyl này có thể được thay thế bằng -N= và/hoặc một hoặc nhiều ≡CH của axyclic alkynyl này có thể được thay thế bằng ≡N . Nguyên tử S trong mạch đã nêu có thể được oxy hóa tùy ý bằng một hoặc hai nguyên tử oxy, để thu được lần lượt là sulfoxit và sulfon. Hơn nữa, nhóm heteroalkyl trong hợp chất theo sáng chế có thể chứa nhóm oxo hoặc thio ở cacbon bất kỳ ở cacbon hoặc nguyên tử khác loại bất kỳ mà tạo ra hợp chất ổn định. Do đó thuật ngữ heteroalkenyl bao gồm các imin, -O-alkynyl , -NH-alkynyl , -N(alkynyl)_2 , $\text{-N(alkyl)(alkynyl)}$, $\text{-N(alkenyl)(alkynyl)}$, và -S-alkenyl .

Thuật ngữ “heteroalkylen” như sử dụng ở đây chỉ alkylen trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon (thường là 1, 2 hoặc 3) được thay thế bằng nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, với điều kiện là chuỗi này không chứa hai nguyên tử O liên kề hoặc hai nguyên tử S liên kề. Điều này có nghĩa là một hoặc nhiều -CH_3 của alkylen này có thể được thay thế bằng -NH_2 và/hoặc một hoặc nhiều $\text{-CH}_2\text{-}$ của alkylen này có thể được thay thế bằng -NH- , -O- hoặc -S- . Nguyên tử S ở chuỗi này có thể được oxy hóa tùy ý bằng một hoặc hai nguyên tử oxy, để thu được lần lượt là sulfoxit và sulfon. Hơn nữa, nhóm heteroalkylen trong hợp chất theo sáng chế có thể chứa nhóm oxo hoặc thio ở cacbon hoặc nguyên tử khác loại bất kỳ mà sẽ tạo ra hợp chất ổn định.

Thuật ngữ “heteroalkenylen” như sử dụng ở đây chỉ alkenylen trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon (thường là 1, 2 hoặc 3) được thay thế bằng nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, với điều kiện là chuỗi này không chứa hai nguyên tử O liên kề hoặc hai nguyên tử S liên kề. Điều này có nghĩa là một hoặc nhiều -CH_3 của alkenylen này có thể được thay thế bằng -NH_2 , một hoặc nhiều $\text{-CH}_2\text{-}$ của alkenylen này có thể được thay thế bằng -NH- , -O- hoặc -S- và/hoặc một hoặc nhiều -CH= của alkynylen này có thể được thay thế bằng -N= . Nguyên tử S trong chuỗi này có thể được oxy hóa tùy ý bằng một hoặc hai nguyên tử oxy, để thu được lần lượt là sulfoxit và sulfon. Hơn nữa, nhóm heteroalkenylen trong hợp chất theo sáng chế có thể chứa nhóm oxo hoặc thio ở cacbon hoặc nguyên tử khác loại bất kỳ mà sẽ tạo ra hợp chất ổn định.

Thuật ngữ “heteroalkynylen” như sử dụng ở đây chỉ alkynylen trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon (thường là 1, 2 hoặc 3) được thay thế bằng nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, với điều kiện là chuỗi này không chứa hai nguyên tử O liên kề hoặc hai nguyên tử S liên kề. Điều này có nghĩa là một hoặc nhiều -CH_3 của alkynylen

này có thể được thay thế bằng -NH_2 , một hoặc nhiều $\text{-CH}_2\text{-}$ của alkynylen này có thể được thay thế bằng -NH- , -O- hoặc -S- , một hoặc nhiều -CH= của alkynylen này có thể được thay thế bằng -N= và/hoặc một hoặc nhiều ≡CH của alkynylen này có thể được thay thế bằng ≡N . Nguyên tử S trong chuỗi này có thể được oxy hóa tùy ý bằng một hoặc hai nguyên tử oxy, để thu được lần lượt là sulfoxit và sulfon. Hơn nữa, nhóm heteroalkynylen trong hợp chất theo sáng chế có thể chứa nhóm oxo hoặc thio ở cacbon hoặc nguyên tử khác loại bất kỳ mà sẽ tạo ra hợp chất ổn định.

Thuật ngữ "aryl" như sử dụng ở đây có nghĩa là gốc hydrocacbon vòng thơm có từ 6-20 nguyên tử cacbon bắt nguồn từ việc loại bỏ hydro từ nguyên tử cacbon ở hệ thống vòng thơm gốc ban đầu. Nhóm aryl điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở 1 vòng, hoặc 2 hoặc 3 vòng ngưng tụ với nhau, các gốc bắt nguồn từ benzen, naphtalen, antraxen, biphenyl, và tương tự. Thuật ngữ "hệ thống vòng thơm gốc ban đầu" có nghĩa là hệ thống vòng thơm một vòng hoặc hệ thống 2 hoặc 3 vòng trong đó có ít nhất một vòng thơm. Do đó, trong phương án này, các nhóm aryl điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở 1 vòng, hoặc 2 hoặc 3 vòng ngưng tụ với nhau, các gốc có nguồn gốc từ benzen, naphtalen, antraxen, biphenyl, 2,3-dihydro-1H-indenyl, 5,6,7,8-tetrahydronaphtalenyl, 1,2,6,7,8,8a-hexahydroaxenaphtylenyl, 1,2-dihydroaxenaphtylenyl, và tương tự. Các nhóm aryl cụ thể là phenyl và naphtyl, đặc biệt là phenyl.

Thuật ngữ "arylalkyl" hoặc "arylalkyl-" như sử dụng ở đây chỉ gốc alkyl trong đó một trong các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, điển hình là nguyên tử cacbon sp^3 hoặc nguyên tử cuối mạch, được thay thế bằng gốc aryl. Các nhóm arylalkyl điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzyl, 2-phenyletan-1-yl, 2-phenylen-1-yl, naphtylmetyl, 2-naphtyletyl, và tương tự. Nhóm arylalkyl bao gồm 6 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ, gốc alkyl của nhóm arylalkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc aryl có từ 5 đến 14 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "arylalkenyl" hoặc "arylalkenyl-" như sử dụng ở đây chỉ gốc alkenyl trong đó một trong các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay thế bằng gốc aryl. Nhóm arylalkenyl bao gồm 6 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ, gốc alkenyl của nhóm arylalkenyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc aryl có 5 đến 14 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "arylalkynyl" hoặc "arylalkynyl-" như sử dụng ở đây chỉ gốc alkynyl trong đó một trong các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay thế bằng gốc aryl. Nhóm arylalkynyl chứa 6 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ, gốc alkynyl của nhóm arylalkynyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc aryl có 5 đến 14 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "arylheteroalkyl" hoặc "arylheteroalkyl-" như sử dụng ở đây chỉ gốc heteroalkyl trong đó một trong các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon sp³ hoặc nguyên tử cacbon cuối mạch, được thay thế bằng gốc aryl. Nhóm arylheteroalkyl chứa 6 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ, gốc heteroalkyl của nhóm arylheteroalkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc aryl có 5 đến 14 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "arylheteroalkenyl" hoặc "arylheteroalkenyl-" như sử dụng ở đây chỉ gốc heteroalkenyl trong đó một trong các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay thế bằng gốc aryl. Nhóm arylheteroalkenyl chứa từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ, gốc heteroalkenyl của nhóm arylheteroalkenyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc aryl có từ 5 đến 14 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "arylheteroalkynyl" hoặc "arylheteroalkynyl-" như sử dụng ở đây chỉ gốc heteroalkynyl trong đó một trong các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay thế bằng gốc aryl. Nhóm arylheteroalkynyl chứa 6 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ, gốc heteroalkynyl của nhóm arylheteroalkynyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc aryl có 5 đến 14 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "dị vòng" như sử dụng ở đây có nghĩa là vòng no, không no hoặc vòng thơm có 3 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất là một N, O, S, hoặc P. Do đó dị vòng bao gồm các nhóm heteroaryl. Dị vòng như sử dụng ở đây bao gồm, ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở dị vòng được mô tả trong Paquette, Leo A. "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), cụ thể là các Chương 1, 3, 4, 6, 7, và 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), cụ thể là các tập 13, 14, 16, 19, và 28; Katritzky, Alan R., Rees, C.W. và Scriven, E. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" (Pergamon Press, 1996); và J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. Theo một phương án cụ thể, thuật ngữ này có nghĩa là pyridyl, dihydropyridyl, tetrahydropyridyl

(piperidyl), thiazolyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiophenyl có lưu huỳnh được oxy hóa, furanyl, thienyl, pyreryl, pyrazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, benzofuranyl, thianaphtalenyl, indolyl, indolenyl, quinolynyl, isoquinolynyl, benzimidazolyl, piperidinyl, 4-piperidonyl, pyrrolidinyl, 2-pyrrolidonyl, pyrrolinyl, tetrahydrofuranyl, bis-tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, bis-tetrahydropyranyl, tetrahydroquinolynyl, tetrahydroisoquinolynyl, decahydroquinolynyl, octahydroisoquinolynyl, azocynyl, triazinyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 2H,6H-1,5,2-dithiazinyl, thianthrenyl, pyranyl, isobenzofuranyl, chromenyl, xanthenyl, phenoxathinyl, 2H-pyreryl, isothiazolyl, isoxazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolizinyl, isoindolyl, 3H-indolyl, 1H-indazolyl, purinyl, 4H-quinolizinyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, cinnolynyl, pteridinyl, 4aH-carbazolyl, carbazolyl, β -carbolinyl, phenanthridinyl, acridinyl, pyrimidinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, furazanyl, phenoxazinyl, isochromanyl, chromanyl, imidazolidinyl, imidazolynyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, piperazinyl, indolynyl, isoindolynyl, quinuclidinyl, morpholinyl, oxazolidinyl, benzotriazolyl, benzisoxazolyl, oxindolyl, benzoxazolynyl, benzothienyl, benzothiazolyl và isatinoyl.

Thuật ngữ “heteroaryl” nghĩa là hệ vòng thơm có 5 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất là một N, O, S, hoặc P và do đó dùng để chỉ các dị vòng thơm. Các ví dụ về heteroaryl bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, s-triazinyl, oxazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, furyl, thienyl, và pyreryl.

Thuật ngữ “dị vòng không phải vòng thơm” như sử dụng ở đây nghĩa là vòng không phải vòng thơm no hoặc không no có từ 3 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất là một N, O, S, hoặc P.

Thuật ngữ “dị vòng-alkyl” hoặc “dị vòng-alkyl-” như sử dụng ở đây chỉ gốc alkyl trong đó một trong các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon sp^3 hoặc cacbon kết thúc mạch, được thay thế bằng gốc dị vòng. Ví dụ về nhóm dị vòng-alkyl là 2-pyridyl-metylen. Nhóm dị vòng-alkyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ, gốc alkyl của nhóm dị vòng-alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc dị vòng có 3 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ “dị vòng-alkenyl” hoặc “dị vòng-alkenyl-” như sử dụng ở đây chỉ gốc

alkenyl trong đó một trong các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay thế bằng gốc dị vòng. Nhóm dị vòng-alkenyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ, gốc alkenyl của nhóm dị vòng-alkenyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc dị vòng có 3 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "dị vòng-alkynyl" hoặc "dị vòng-alkynyl-" như sử dụng ở đây chỉ gốc alkynyl trong đó một trong các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay thế bằng gốc dị vòng. Nhóm dị vòng-alkynyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ, gốc alkynyl của nhóm dị vòng-alkynyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc dị vòng có 3 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "dị vòng-heteroalkyl" hoặc "dị vòng-heteroalkyl-" như sử dụng ở đây chỉ gốc heteroalkyl trong đó một trong các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon sp^3 hoặc nguyên tử cacbon kết thúc mạch, được thay thế bằng gốc dị vòng. Nhóm dị vòng-heteroalkyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ, gốc heteroalkyl của nhóm dị vòng-heteroalkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc dị vòng có 3 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "dị vòng-heteroalkenyl" hoặc "dị vòng-heteroalkenyl-" như sử dụng ở đây chỉ gốc heteroalkenyl trong đó một trong các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay thế bằng gốc dị vòng. Nhóm dị vòng-heteroalkenyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ, phần heteroalkenyl của nhóm dị vòng-heteroalkenyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần dị vòng có 3 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "dị vòng-heteroalkynyl" hoặc "dị vòng-heteroalkynyl-" như sử dụng ở đây chỉ gốc heteroalkynyl trong đó một trong các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay thế bằng gốc dị vòng. Nhóm dị vòng-heteroalkynyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ phần heteroalkynyl của nhóm dị vòng-heteroalkynyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần dị vòng có 3 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "heteroaryl-alkyl" hoặc "heteroaryl-alkyl-" như sử dụng ở đây chỉ gốc alkyl không phải mạch vòng trong đó một trong các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon sp^3 hoặc nguyên tử cacbon kết thúc, được thay thế bằng gốc heteraryl. Ví dụ về nhóm heteroaryl-alkyl là 2-pyridyl-metylen. Nhóm heteroaryl-alkyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ, phần alkyl của nhóm heteroaryl-alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần heteroaryl có 5 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "heteroaryl-alkenyl" hoặc "heteroaryl-alkenyl-" như sử dụng ở đây chỉ gốc alkenyl trong đó một trong các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay thế bằng gốc heteroaryl. Nhóm heteroaryl-alkenyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ, phần alkenyl của nhóm heteroaryl-alkenyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần heteroaryl có 5 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "heteroaryl-alkynyl" hoặc "heteroaryl-alkynyl-" như sử dụng ở đây chỉ gốc alkynyl trong đó một trong các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay thế bằng gốc heteroaryl. Nhóm heteroaryl-alkynyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ, phần alkynyl của nhóm heteroaryl-alkynyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần heteroaryl có 5 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "heteroaryl-heteroalkyl" hoặc "heteroaryl-heteroalkyl-" như sử dụng ở đây chỉ gốc heteroalkyl trong đó một trong các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon sp³ hoặc cacbon kết thúc mạch, được thay thế bằng gốc dị vòng. Nhóm heteroaryl-heteroalkyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ, phần heteroalkyl của nhóm heteroaryl-heteroalkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần heteroaryl có 5 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "heteroaryl-heteroalkenyl" hoặc "heteroaryl-heteroalkenyl-" như sử dụng ở đây chỉ gốc heteroalkenyl trong đó một trong các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay thế bằng gốc heteroaryl. Nhóm heteroaryl-heteroalkenyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ, phần heteroalkenyl của nhóm heteroaryl-heteroalkenyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần heteroaryl có 5 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "heteroaryl-heteroalkynyl" hoặc "heteroaryl-heteroalkynyl-" như sử dụng ở đây chỉ gốc heteroalkynyl trong đó một trong các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay thế bằng gốc heteroaryl. Nhóm heteroaryl-heteroalkynyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ phần heteroalkynyl của nhóm heteroaryl-heteroalkynyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần heteroaryl có 5 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "dị vòng không phải vòng thơm-alkyl" hoặc "dị vòng không phải vòng thơm-alkyl-" như sử dụng ở đây chỉ gốc alkyl trong đó một trong các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon sp³ hoặc cacbon kết thúc mạch, được thay thế bằng gốc dị vòng không phải vòng thơm. Nhóm dị vòng không phải vòng thơm-alkyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ, phần alkyl của nhóm dị

vòng không phải vòng thơm-alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần dị vòng không phải vòng thơm có 3 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "dị vòng không phải vòng thơm-alkenyl" hoặc "dị vòng không phải vòng thơm-alkenyl-" như sử dụng ở đây chỉ gốc alkenyl trong đó một trong các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay thế bằng gốc dị vòng không phải vòng thơm. Nhóm dị vòng không phải vòng thơm-alkenyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ, phần alkenyl của nhóm dị vòng không phải vòng thơm-alkenyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần dị vòng không phải vòng thơm có 3 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "dị vòng không phải vòng thơm-alkynyl" hoặc "dị vòng không phải vòng thơm-alkynyl-" như sử dụng ở đây chỉ gốc alkynyl trong đó một trong các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay thế bằng gốc dị vòng không phải vòng thơm. Nhóm dị vòng không phải vòng thơm-alkynyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ phần alkynyl của nhóm dị vòng không phải vòng thơm-alkynyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần dị vòng không phải vòng thơm có 3 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "dị vòng không phải vòng thơm-heteroalkyl" hoặc "dị vòng không phải vòng thơm-heteroalkyl-" như sử dụng ở đây chỉ gốc heteroalkyl trong đó một trong các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon sp^3 hoặc cacbon kết thúc mạch, được thay thế bằng gốc dị vòng. Nhóm dị vòng không phải vòng thơm-heteroalkyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ phần heteroalkyl của nhóm dị vòng không phải vòng thơm-heteroalkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần dị vòng không phải vòng thơm có 3 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "dị vòng không phải vòng thơm-heteroalkenyl" hoặc "dị vòng không phải vòng thơm-heteroalkenyl-" như sử dụng ở đây chỉ gốc heteroalkenyl trong đó một trong các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay thế bằng gốc dị vòng không phải vòng thơm. Nhóm dị vòng không phải vòng thơm-heteroalkenyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ phần heteroalkenyl của nhóm dị vòng không phải vòng thơm-heteroalkenyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần dị vòng không phải vòng thơm có 3 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "dị vòng không phải vòng thơm-heteroalkynyl" hoặc "dị vòng không phải vòng thơm-heteroalkynyl-" như sử dụng ở đây chỉ gốc heteroalkynyl trong đó một trong các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay thế bằng gốc dị

vòng. Nhóm dị vòng không phải vòng thơm-heteroalkynyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ phần heteroalkynyl của nhóm dị vòng không phải vòng thơm-heteroalkynyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần dị vòng không phải vòng thơm có 3 đến 14 nguyên tử.

Ví dụ, các vòng dị vòng liên kết với cacbon được liên kết ở vị trí 2, 3, 4, 5, hoặc 6 của pyridin, vị trí 3, 4, 5, hoặc 6 của pyridazin, vị trí 2, 4, 5, hoặc 6 của pyrimidin, vị trí 2, 3, 5, hoặc 6 của pyrazin, vị trí 2, 3, 4, hoặc 5 của furan, tetrahydrofuran, thiophen, pyrrol hoặc tetrahydropyrrol, vị trí 2, 4, hoặc 5 của oxazol, imidazol hoặc thiazol, vị trí 3, 4, hoặc 5 của isoxazol, pyrazol, hoặc isothiazol, vị trí 2 hoặc 3 của aziridin, vị trí 2, 3, hoặc 4 của azetidin, vị trí 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 của quinolin hoặc vị trí 1, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 của isoquinolin. Điển hình hơn, dị vòng liên kết với cacbon bao gồm 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 5-pyridyl, 6-pyridyl, 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl, 5-pyridazinyl, 6-pyridazinyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 6-pyrimidinyl, 2-pyrazinyl, 3-pyrazinyl, 5-pyrazinyl, 6-pyrazinyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, hoặc 5-thiazolyl. Ví dụ, vòng dị vòng liên kết với nitơ được liên kết ở vị trí 1 của aziridin, azetidin, pyrrol, pyrrolidin, 2-pyrolin, 3-pyrolin, imidazol, imidazolidin, 2-imidazolin, 3-imidazolin, pyrazol, pyrazolin, 2-pyrazolin, 3-pyrazolin, piperidin, piperazin, indol, indolin, 1H-indazol, vị trí 2 của isoindol, hoặc isoindolin, vị 4 của morpholin, và vị trí 9 của carbazol, hoặc β -carbolin. Điển hình hơn nữa, dị vòng liên kết với nitơ bao gồm 1-aziridyl, 1-azetetyl, 1-pyrolyl, 1-imidazolyl, 1-pyrazolyl, và 1-piperidinyl.

Như sử dụng ở đây và trừ khi được chỉ ra khác, thuật ngữ “alkoxy”, “xycloalkoxy”, “aryloxy”, “arylalkyloxy”, “heterocycleoxy”, “alkylthio”, “xycloalkylthio”, “arylthio”, “arylalkylthio” và “heterocyclethio” chỉ các phần tử thể trong đó nhóm alkyl, tương ứng với xycloalkyl, aryl, arylalkyl hoặc dị vòng (mỗi trong số chúng là như được xác định ở đây), gắn vào nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh thông qua liên kết đơn, nhưng không chỉ giới hạn ở metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, thioetyl, thiometyl, phenyloxy, benzyloxy, mercaptobenzyl và tương tự. Các định nghĩa tương tự sẽ áp dụng cho gốc alkenyl và alkynyl thay thế cho alkyl. Alkoxy được ưu tiên là C₁₋₆alkoxy; alkoxy được ưu tiên hơn nữa là C₁₋₄alkoxy.

Như sử dụng ở đây và trừ khi được chỉ ra khác, thuật ngữ halogen có nghĩa là nguyên tử bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm flo (F), clo (Cl), brom (Br) và iot (I).

Như sử dụng ở đây về nhóm thế, và trừ khi được chỉ ra khác, thuật ngữ “được

thế” như trong “alkyl được thế”, “alkenyl được thế”, alkynyl được thế”, “aryl được thế”, “dị vòng được thế”, “arylalkyl được thế”, “dị vòng-alkyl được thế” và tương tự chỉ các cấu trúc hóa học được xác định ở đây và trong đó nhóm hydrocarbyl, heterohydrocarbyl này và/hoặc aryl hoặc dị vòng này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (tốt hơn là 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6), nghĩa là một hoặc nhiều nguyên tử hydro mà mỗi nguyên tử này độc lập được thế bằng nhóm thế. Nhóm thế điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở và theo một phương án cụ thể các phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, amino, hydroxyl, sulfhydryl, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkynyloxy, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl và dị vòng-alkynyl, -X, -Z, -O⁻, -OZ, =O, -SZ, -S⁻, =S, -NZ₂, -N⁺Z₃, =NZ, =N-OZ, -CX₃ (ví dụ, triflometyl), -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -N=C=S, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NZC(O)Z, -NZC(S)Z, -NZC(O)O⁻, -NZC(O)OZ, -NZC(S)OZ, -NZC(O)NZZ, NZC(NZ)Z, NZC(NZ)NZZ, -C(O)NZZ, -C(NZ)Z, -S(O)₂O⁻, -S(O)₂OZ, -S(O)₂Z, -OS(O)₂OZ, -OS(O)₂Z, -OS(O)₂O⁻, -S(O)₂NZ, -S(O)Z, -OP(O)(OZ)₂, -P(O)(OZ)₂, -P(O)(O⁻)₂, -P(O)(OZ)(O⁻), -P(O)(OH)₂, -C(O)Z, -C(O)X, -C(S)Z, -C(O)OZ, -C(O)O⁻, -C(S)OZ, -C(O)SZ, -C(S)SZ, -C(O)NZZ, -C(S)NZZ, -C(NZ)NZZ, -OC(O)Z, -OC(S)Z, -OC(O)O⁻, -OC(O)OZ, -OC(S)OZ, trong đó mỗi X độc lập là halogen được chọn từ F, Cl, Br, hoặc I; và mỗi Z độc lập là -H, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, nhóm bảo vệ hoặc gốc tiền được chất, trong khi hai Z được liên kết với nguyên tử nitơ có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra dị vòng. Nhóm alkyl(en), alkenyl(en), và alkynyl(en) cũng có thể được thế tương tự.

Sự chỉ định phần tử thế bất kỳ được tìm thấy ở nhiều hơn một vị trí trong hợp chất theo sáng chế này cần được chọn độc lập.

Nhóm thế tùy ý được chỉ định có hoặc không có liên kết. Bất chấp các chỉ định liên kết, nếu nhóm thế là đa trị (dựa vào vị trí của nó trong cấu trúc được đề cập đến), hướng bất kỳ và tất cả các hướng có thể có của phần tử thế được dự tính.

Như sử dụng ở đây và trừ khi được chỉ ra khác, thuật ngữ “solvat” bao gồm tổ hợp bất kỳ có thể được tạo thành bằng chất dẫn xuất theo sáng chế với dung môi vô cơ thích hợp (ví dụ, hydrat) hoặc dung môi hữu cơ, nhưng không chỉ giới hạn ở rượu, keton, este, ete, nitril và tương tự.

Thuật ngữ “nguyên tử khác loại” như sử dụng ở đây có nghĩa là nguyên tử được chọn từ nitơ, có thể được tạo bậc bốn; oxy; và lưu huỳnh, bao gồm sulfoxit và sulfon.

Thuật ngữ “hydroxy” như sử dụng ở đây nghĩa là -OH.

Thuật ngữ “carbonyl” như sử dụng ở đây nghĩa là nguyên tử cacbon liên kết với nguyên tử oxy bằng liên kết đôi, nghĩa là, C=O.

Thuật ngữ “amino” như sử dụng ở đây nghĩa là nhóm -NH₂.

Hợp chất theo sáng chế được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa sự xâm nhiễm virus, cụ thể hơn là sự xâm nhiễm virus Flavi.

Virus Flavi là giống thuộc họ Flaviviridae (tham khảo <http://en.wikipedia.org/wiki/Flaviviridae>). Chi này bao gồm virus West Nile, virus dengue, virus gây bệnh viêm não có vật truyền là ve, virus gây bệnh sốt vàng, và nhiều loại virus khác có thể gây viêm não. virus Flavi có kích thước phổ biến (40-65nm), đối xứng (hạt nhân vỏ capsit 20 mặt, có màng bao), nucleic axit (ARN mạch đơn, dương gồm xấp xỉ 10.000–11.000 bazơ), và nhìn thấy được trên kính hiển vi điện tử. Các virus này được lây truyền bằng vết cắn của động vật chân khớp nhiễm virus (muỗi hoặc ve).

Hợp chất theo sáng chế cụ thể là có hoạt tính chống lại sự sao chép của virus dengue. Đối với virus dengue, đã biết bốn chủng kiểu huyết thanh khác nhau nhưng có quan hệ gần gũi (DENV-1, -2, -3, và -4). Virus Dengue là loài đặc hữu ở hầu hết các vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới trên thế giới, chủ yếu là ở các vùng thành thị và ngoại thành. Theo Tổ chức y tế thế giới (World Health Organization, WHO), có 2,5 tỷ người trong đó 1 tỷ người là trẻ em có nguy cơ nhiễm DENV (WHO, 2002). Trên thế giới, mỗi năm, ước tính rằng có khoảng 50 triệu đến 100 triệu trường hợp sốt dengue [DF], nửa triệu trường hợp mắc bệnh dengue nghiêm trọng (nghĩa là bệnh sốt xuất huyết dengue [DHF] và hội chứng sốc dengue [DSS]) và hơn 20.000 trường hợp tử vong. DHF trở thành nguyên nhân hàng đầu dẫn đến sự nhập viện và gây tử vong ở trẻ em ở vùng đặc hữu. Do vậy, dengue là nguyên nhân phổ biến nhất gây bệnh arboviral thông thường nhất. Nhìn chung, virus dengue đại diện cho nguyên nhân phổ biến nhất của các bệnh do arbovirus. Do các đại dịch gần đây đã diễn ra ở châu Mỹ Latin và Đông Nam Á và Tây Thái Bình Dương (bao gồm Brazil, Puerto Rico, Venezuela, Campuchia, Indonesia, Việt Nam, Thái Lan), số ca mắc bệnh sốt dengue tăng đột biến so với năm

trước. Không chỉ số ca mắc bệnh sốt dengue tăng lên do bệnh này lan rộng sang các khu vực mới mà các dịch bệnh này còn có xu hướng nghiêm trọng hơn.

Để phòng ngừa và/hoặc kiểm soát bệnh sốt dengue, phương pháp duy nhất hiện có là các chiến dịch diệt trừ muỗi để kiểm soát các vật chủ trung gian. Mặc dù đã có các tiến triển trong việc phát triển các vaccin cho bệnh sốt dengue, vẫn còn phải đối mặt với rất nhiều khó khăn. Những điều này bao gồm sự tồn tại của hiện tượng được gọi là sự tăng cường phụ thuộc kháng thể (antibody-dependent enhancement- ADE). Sự hồi phục sau một lần bị xâm nhiễm bởi một chủng virus kiểu huyết thanh tạo ra tính miễn dịch suốt đời với chủng virus kiểu huyết thanh đó nhưng chỉ tạo ra sự bảo vệ một phần và tạm thời chống lại lần xâm nhiễm tiếp theo bởi một trong ba chủng virus kiểu huyết thanh khác. Sau khi bị nhiễm một chủng virus kiểu huyết thanh khác, các kháng thể khác loại đã tồn tại trước đó tạo phức với chủng virus kiểu huyết thanh mới của virus dengue đang xâm nhiễm nhưng không trung hòa mầm bệnh. Thay vào đó, virus thâm nhập vào tế bào được cho là dễ dàng hơn, dẫn đến sự sao chép của virus không được kiểm soát và dẫn đến đỉnh hàm lượng virus cao hơn. Trong cả hai lần xâm nhiễm sơ cấp và thứ cấp, hàm lượng virus cao hơn đi kèm với bệnh sốt dengue nghiêm trọng hơn. Do kháng thể của mẹ có thể dễ dàng chuyển sang cho trẻ nhỏ khi cho bú, đó có thể là một trong các nguyên nhân khiến trẻ chịu ảnh hưởng bởi bệnh sốt dengue nghiêm trọng nhiều hơn người lớn.

Ở những nơi lưu hành đồng thời hai hoặc nhiều chủng huyết thanh, cũng được đề cập đến chẳng hạn như vùng siêu đặc hữu (hyperendemic region), nguy cơ mắc bệnh sốt dengue nghiêm trọng cao hơn đáng kể do tăng nguy cơ mắc phải xâm nhiễm thứ cấp, nghiêm trọng hơn. Hơn nữa, trong trường hợp siêu đặc hữu, xác suất xuất hiện các chủng có độc tính mạnh hơn tăng lên, điều này theo đó tăng thêm khả năng mắc bệnh sốt xuất huyết dengue (DHF) hoặc hội chứng sốc dengue.

Khi sử dụng một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế và có công thức như được xác định ở đây:

- hợp chất này có thể được sử dụng cho động vật hoặc động vật có vú (bao gồm người) cần được điều trị bệnh bằng các phương thức bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này, nghĩa là qua đường miệng, trong mũi, dưới da, trong cơ, trong da, trong tĩnh mạch, trong động mạch, ngoài đường tiêu hóa hoặc bằng cách thông.

- lượng có hiệu quả điều trị bệnh của chế phẩm chứa hợp chất này, đặc biệt là để điều trị sự xâm nhiễm virus ở người và các động vật có vú khác, tốt hơn nếu là lượng ức chế được sự sao chép của virus Flavi của các công thức được xác định ở đây và tương ứng với lượng đảm bảo nồng độ huyết thanh ở trong khoảng 1µg/ml đến 100mg/ml, tùy ý là 10mg/ml.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp phòng ngừa và điều trị sự xâm nhiễm virus ở đối tượng hoặc bệnh nhân bằng cách áp dụng cho bệnh nhân cần được điều trị bệnh lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế. Lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất, đặc biệt là để điều trị sự xâm nhiễm virus ở người và các động vật khác, tốt hơn nếu là lượng ức chế sự sao chép của virus Flavi. Liều lượng thích hợp thường nằm trong khoảng là 0,001mg đến 60mg, tùy ý là 0,01mg đến 10mg, tùy ý là 0,1mg đến 1mg/ngày/kg trọng lượng cơ thể với bệnh nhân là người. Phụ thuộc vào tình trạng bệnh lý cần được điều trị bệnh và tình trạng của bệnh nhân, lượng có hiệu quả này có thể được chia thành nhiều đơn vị nhỏ/ngày hoặc được sử dụng nhiều hơn khoảng thời gian là một ngày.

Là sự đánh giá thông dụng trong lĩnh vực này, việc đánh giá tác động hiệp đồng của tổ hợp thuốc có thể được thực hiện bằng cách phân tích định lượng các tương tác giữa từng thuốc riêng lẻ, sử dụng các nguyên tắc tác dụng trung vị được mô tả trong *Adv. Enzyme Reg.* (1984) 22:27. Tóm lại, nguyên lý này chỉ ra rằng tương tác (đồng vận, cộng hợp, đối kháng) giữa hai thuốc có thể được định lượng sử dụng chỉ số kết hợp (combination index-sau đây gọi là CI) được xác định bằng phương trình sau:

$$CI_x = \frac{ED_x^{1c}}{ED_x^{1a}} + \frac{ED_x^{2c}}{ED_x^{2a}}$$

trong đó ED_x là liều của thuốc đầu tiên hoặc thứ hai được sử dụng đơn lẻ (1a, 2a), hoặc kết hợp lần lượt với thuốc thứ nhất hoặc thứ hai (1c, 2c), mà cần thiết để tạo ra hiệu quả. Thuốc thứ nhất và thứ hai này có tính chất hiệp đồng hoặc cộng gộp hoặc đối kháng phụ thuộc lần lượt vào $CI < 1$, $CI = 1$, hoặc $CI > 1$.

Hoạt tính hiệp đồng của dược phẩm hoặc chế phẩm kết hợp của sáng chế chống sự xâm nhiễm virus cũng có thể được xác định nhanh chóng bằng phương thức của một hoặc nhiều xét nghiệm như, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp đường đẳng trị, như được mô tả trước đó bởi Elion *et al.* in *J. Biol. Chem.* (1954) 208:477-488 và bởi

Baba *et al.* trong *Antimicrob. Agents Chemother.* (1984) 25:515-517, sử dụng EC_{50} để tính toán nồng độ ức chế phân đoạn (fractional inhibitory concentration-sau đây gọi là FIC). Khi chỉ số FIC nhỏ nhất tương ứng với FIC của các hợp chất được kết hợp (ví dụ, $FIC_x + FIC_y$) bằng 1,0, tổ hợp này được xác định là có tính cộng hợp; khi nó nằm trong khoảng 1,0 đến 0,5, tổ hợp được xác định là cận hiệp đồng, và khi nó thấp hơn 0,5, kết hợp được xác định là có tính hiệp đồng. Khi chỉ số FIC nhỏ nhất nằm trong khoảng 1,0 đến 2,0, tổ hợp này được xác định là cận đối kháng và, khi cao hơn 2,0 thì hỗn hợp được xác định là đối kháng.

Nguyên tắc này có thể được áp dụng cho tổ hợp các loại thuốc kháng virus khác nhau theo sáng chế hoặc áp dụng cho tổ hợp các thuốc kháng virus theo sáng chế và các thuốc khác thể hiện hoạt tính kháng virus hoặc kích thích đáp ứng miễn dịch.

Do đó sáng chế cũng đề cập đến được phẩm hoặc chế phẩm kết hợp có tác dụng hiệp đồng chống lại sự xâm nhiễm virus và chứa:

Có thể là:

A)

(a) tổ hợp của hai hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, và

(b) tùy ý một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang được dùng,

để sử dụng đồng thời, riêng biệt hoặc lần lượt trong điều trị hoặc phòng ngừa sự xâm nhiễm virus Flavi

hoặc

B)

(c) một hoặc nhiều chất kháng virus và/hoặc chất kích thích miễn dịch, và

(d) ít nhất một trong số hợp chất theo sáng chế, và

(e) tùy ý một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang được dùng,

để sử dụng đồng thời, riêng biệt hoặc tuần tự trong điều trị hoặc phòng ngừa sự xâm nhiễm virus Flavi .

Chất kháng virus thích hợp để kết hợp vào được phẩm kháng virus hoặc chế phẩm kết hợp hiệp đồng theo sáng chế bao gồm ribavirin.

Chất kích thích miễn dịch để kết hợp vào dược phẩm kháng virus hoặc chế phẩm kết hợp hiệp đồng theo sáng chế bao gồm intopheron.

Dược phẩm hoặc chế phẩm kết hợp có hoạt tính hiệp đồng chống sự xâm nhiễm virus theo sáng chế có thể chứa hợp chất theo sáng chế với phổ hàm lượng rộng phụ thuộc vào việc sử dụng được dự tính và tác dụng mong muốn của chế phẩm. Nói chung, hàm lượng của hợp chất theo sáng chế để kết hợp vào chế phẩm kháng virus hiệp đồng theo sáng chế của chế phẩm kết hợp là nằm trong khoảng 0,1 đến 99,9% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là 1 đến 99% theo trọng lượng, tốt hơn nữa nếu là 5 đến 95% theo trọng lượng.

Theo phương án cụ thể của sáng chế, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với chất điều trị khác để điều trị hoặc phòng ngừa sự xâm nhiễm virus Flavi, tốt hơn nữa là sự xâm nhiễm virus Dengue. Do đó sáng chế đề cập đến việc sử dụng chế phẩm chứa:

- (a) một hoặc nhiều hợp chất có các công thức được mô tả ở đây, và
- (b) một hoặc nhiều chất ức chế enzyme của Picornaviral làm chất có hoạt tính sinh học ở tỷ lệ tương ứng để mang lại tác dụng hiệp đồng chống lại sự xâm nhiễm virus Flavi, đặc biệt là sự xâm nhiễm virus Dengue ở động vật, ví dụ, ở dạng chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng biệt hoặc tuần tự trong liệu pháp điều trị sự xâm nhiễm virus.

Khái quát hơn, sáng chế đề cập tới hợp chất có công thức (A), (B), (C), (D-1), (D-2), (E), (F), và (G) và tất cả các phương án của nó hữu dụng làm chất có hoạt tính sinh học (đặc biệt là hoạt tính kháng virus) hoặc làm chất chẩn đoán. Việc sử dụng bất kỳ trong số các ứng dụng đã nêu liên quan đến sáng chế có thể được giới hạn với việc sử dụng phi y tế, sử dụng phi điều trị, sử dụng phi chẩn đoán hoặc dành riêng để sử dụng *in vitro* hoặc sử dụng liên quan đến tế bào biệt lập với động vật.

Khái quát hơn, sáng chế đề cập tới hợp chất có công thức (A), (B), (C), (D-1), (D-2), (E), (F), (G), (H), (I), (J), và tất cả các phương án của nó hữu dụng làm chất có hoạt tính sinh học (đặc biệt là hoạt tính kháng virus) hoặc làm chất chẩn đoán. Việc sử dụng bất kỳ trong số các ứng dụng đã nêu liên quan đến sáng chế có thể được giới hạn với việc sử dụng phi y tế, sử dụng phi điều trị, sử dụng phi chẩn đoán hoặc dành riêng để sử dụng *in vitro* hoặc sử dụng liên quan đến tế bào biệt lập với động vật.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng sẽ công nhận rằng hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở nhiều trạng proton hóa khác nhau, phụ thuộc vào, trong nhiều yếu tố, độ pH của môi trường. Trong khi công thức cấu tạo được đề cập ở đây mô tả hợp chất ở chỉ là một trong số rất nhiều trạng thái cho proton có thể có, cần hiểu rằng các cấu trúc này chỉ mang tính minh họa và rằng sáng chế không bị giới hạn ở bất kỳ trạng thái proton cụ thể nào – dạng proton hóa bất kỳ và tất cả các dạng proton hóa của hợp chất là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ "muối được dụng" như sử dụng ở đây có nghĩa là dạng muối không độc có hoạt tính điều trị bệnh mà hợp chất có công thức ở đây có khả năng tạo thành. Do đó, các hợp chất theo sáng chế tùy ý bao gồm các muối của hợp chất theo sáng chế, đặc biệt là muối không độc được dụng chứa, ví dụ, Na^+ , Li^+ , K^+ , NH_4^+ , Ca^{2+} và Mg^{2+} . Muối này có thể bao gồm các muối có nguồn gốc từ việc kết hợp cation thích hợp ion kim loại kiềm và kiềm thổ hoặc ion amoni hoặc amin bậc bốn với gốc anion axit, điển hình là axit carboxylic. Hợp chất theo sáng chế có thể mang điện tích âm hoặc dương. Điện tích tổng của hợp chất theo sáng chế có thể là âm hoặc dương. Ion đối lập được kết hợp bất kỳ được đặc trưng quyết định bởi phương pháp tổng hợp và/hoặc phân tách mà từ đó thu được các hợp chất này. Ion đối lập điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở amoni, natri, kali, lithi, halua, axetat, trifloaxetat, v.v., và hỗn hợp của chúng. Cần được hiểu rằng việc xác định ion đối lập được kết hợp bất kỳ không phải là đặc điểm quyết định của sáng chế và rằng sáng chế bao gồm các hợp chất kết hợp với loại ion đối lập bất kỳ. Hơn nữa, vì các hợp chất có thể tồn tại ở nhiều dạng khác nhau, sáng chế được dự định bao gồm không chỉ dạng hợp chất kết hợp với ion đối lập (ví dụ, muối khô), nhưng cũng bao gồm dạng không kết hợp với ion đối lập (ví dụ, dung dịch chứa nước hoặc dung dịch hữu cơ). Muối kim loại điển hình là được điều chế bằng cách cho hydroxit kim loại phản ứng với hợp chất theo sáng chế. Ví dụ về muối kim loại được điều chế theo cách này là muối chứa Li^+ , Na^+ , và K^+ . Muối kim loại ít tan có thể được tạo kết tủa từ dung dịch muối tan nhiều hơn bằng cách thêm hợp chất kim loại thích hợp. Ngoài ra, muối có thể được tạo thành từ phản ứng cộng axit của một số axit vô cơ và hữu cơ nhất định với các trung tâm bazơ, điển hình là các nhóm amin hoặc với các nhóm axit. Ví dụ về các axit thích hợp này bao gồm, ví dụ, axit vô cơ như axit hydrohalogen, ví dụ, axit clohydric hoặc hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và tương tự; hoặc axit hữu cơ như, ví dụ, axetic, propanoic, hydroxyaxetic,

2-hydroxypropanoic, 2-oxopropanoic, lactic, pyruvic, oxalic (nghĩa là etandioic), malonic, succinic (nghĩa là axit butanedioic), maleic, fumaric, malic, tartaric, citric, metansulfonic, etansulfonic, benzensulfonic, p-toluenesulfonic, cyclohexanesulfamic, salixylic (nghĩa là 2-hydroxybenzoic), p-aminosalixylic và tương tự. Hơn nữa, thuật ngữ này cũng bao gồm solvat mà hợp chất có công thức ở đây cũng như muối của chúng có thể tạo thành, như ví dụ, hydrat, alcoholat và tương tự. Cuối cùng, cần hiểu rằng chế phẩm ở đây bao gồm hợp chất theo sáng chế ở dạng không được ion hóa của chúng, cũng như dạng ion lưỡng tính, và sự kết hợp của nó với lượng tỷ lệ của nước như trong hydrat.

Cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế là muối của hợp chất gốc ban đầu với một hoặc nhiều axit amin, đặc biệt là các axit amin tự nhiên được tìm thấy là thành phần của protein. Amino axit điển hình là axit amin mang chuỗi bên có nhóm bazơ hoặc axit, ví dụ, lysin, arginin hoặc axit glutamic, hoặc nhóm trung tính như glycine, serin, threonin, alanin, isoleucine, hoặc proline.

Hợp chất theo sáng chế bao gồm muối sinh lý khả dụng của nó. Ví dụ về muối sinh lý khả dụng của hợp chất theo sáng chế bao gồm các muối được biến đổi từ bazơ thích hợp, chẳng hạn như kim loại kiềm (ví dụ, natri), kim loại kiềm thổ (ví dụ, magie), amoni và NX_4^+ (trong đó X là C_1 - C_4 alkyl). Các muối sinh lý khả dụng chứa nguyên tử hydro hoặc nhóm amino bao gồm muối của các axit carboxylic hữu cơ như axit axetic, axit benzoic, axit lactic, axit fumaric, axit tartaric, axit maleic, axit malonic, axit malic, axit isethionic, axit lactobionic và axit succinic; các axit sulfonic hữu cơ, như axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic và axit p-toluenesulfonic; và axit vô cơ, như axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric và axit sulfamic. Các muối khả dụng cho sinh lý của hợp chất chứa nhóm hydroxy bao gồm ion anion của hợp chất kết hợp với cation thích hợp như Na^+ và NX_4^+ (trong đó X điển hình là độc lập được chọn từ H hoặc nhóm C_1 - C_4 alkyl). Tuy nhiên, muối của axit hoặc bazơ không khả dụng sinh lý cũng có thể sử dụng, ví dụ, trong điều chế hoặc tinh sạch hợp chất khả dụng sinh lý. Tất cả các muối, dù có hoặc không bắt nguồn từ axit hoặc bazơ khả dụng sinh lý, đều nằm trong phạm vi của sáng chế này.

Tốt hơn nếu các anion tạo ra muối cộng axit được dùng là axetat, benzensulfonat, benzoat, bicarbonat, bitartrat, bromua, canxi edetat, camphorat, cacbonat, clorua, xitrat, dihydroclorua, edetat, edisylat, estolat, esylat, fumarat, gluceptat, gluconat, glutamat,

glycollylarsanilat, hexylresorcinat, hydrabamin, hydrobromua, hydroclorua, hydroxynaphthoat, iodua, isethionat, lactat, lactobionat, malat, maleat, mandelat, mesylat, metylbromua, metylnitrat, metylsulfat, mucat, napsylat, nitrat, pamoat (embonat), pantothenat, phosphat/diphosphat, polygalacturonat, salixylat, stearat, subaxetat, succinat, sulfat, tannat, tartrat, teoclat, triethiodua, và tương tự.

Tốt hơn nếu các cation tạo ra muối cộng bazơ được dùng là benzathin, cloprocain, cholin, dietanolamin, etylendiamin, meglumin, procain, và tương tự; và chúng được tạo thành với cation kim loại như nhôm, canxi, lithi, magie, kali, natri, kẽm và tương tự.

Như sử dụng ở đây và trừ khi được chỉ ra khác, thuật ngữ "chất đồng phân đối ảnh" có nghĩa là mỗi dạng hoạt tính quang học riêng lẻ của hợp chất theo sáng chế, có độ tinh khiết quang học hoặc dư lượng chất đồng phân đối ảnh (như được xác định bằng phương pháp tiêu chuẩn trong lĩnh vực này) là ít nhất 80% (nghĩa là ít nhất 90% của một chất đồng phân đối ảnh và nhiều nhất là 10% chất đồng phân đối ảnh khác), tốt hơn nếu ít nhất là 90% và tốt hơn nữa nếu ít nhất là 98%.

Thuật ngữ "chất đồng phân" như sử dụng ở đây có nghĩa là tất cả các dạng đồng phân có thể, bao gồm dạng chất hỗn biến và dạng đồng phân lập thể, mà hợp chất có công thức theo sáng chế có thể có, nhưng không bao gồm chất đồng phân vị trí. Điển hình là, các cấu trúc ở đây được thể hiện minh họa dưới dạng ví dụ chỉ là một dạng hỗn biến hoặc cộng hưởng của hợp chất này, nhưng cũng bao gồm cả các cấu hình khác tương ứng. Trừ khi được chỉ ra khác, các chỉ định hóa học của hợp chất chỉ hỗn hợp của tất cả các dạng đồng phân lập thể có thể có, hỗn hợp này chứa tất cả các dạng đồng phân không đối quang và đồng phân đối ảnh (vì hợp chất có công thức theo sáng chế có thể có ít nhất là một trung tâm bất đối xứng) của cấu trúc phân tử cơ bản, cũng như hợp chất được làm giàu hoặc hợp chất tinh khiết về đồng phân lập thể. Cụ thể hơn, các trung tâm có tính lập thể có thể có cấu hình dạng R hoặc dạng S, và các liên kết đa có thể có cấu hình dạng cis hoặc dạng trans.

Các dạng đồng phân tinh khiết của hợp chất đã nêu được định nghĩa là các đồng phân về cơ bản không chứa các dạng đồng phân không đối quang hoặc dạng đồng phân đối ảnh của cùng một cấu trúc phân tử cơ bản. Cụ thể là, thuật ngữ "tinh khiết đồng phân lập thể" hoặc "tinh khiết bất đối" đề cập đến các hợp chất có dư lượng chất đồng

phân lập thể ít nhất là khoảng 80% (nghĩa là ít nhất 90% một chất đồng phân và nhiều nhất 10% của chất đồng phân có thể có khác), tốt hơn nếu ít nhất là 90%, tốt hơn nữa nếu ít nhất là 94% và tốt nhất nếu ít nhất là 97%. Thuật ngữ "tinh khiết đồng phân đối ảnh" và "tinh khiết chất đồng phân không đối quang" cần được hiểu theo cách tương tự, liên quan đến dư lượng chất đồng phân đối ảnh, tương ứng là dư lượng chất đồng phân không đối quang, của hỗn hợp được đề cập.

Tách các chất đồng phân lập thể được thực hiện theo phương pháp tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực này. Một chất đồng phân đối ảnh của hợp chất theo sáng chế có thể được phân tách về cơ bản là không chứa chất đồng phân đối ảnh đối lập của nó bằng phương pháp như tạo chất đồng phân không đối quang sử dụng chất phân tách có hoạt tính quang học ("Stereochemistry of Carbon Compound," (1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113:(3) 283-302). Việc tách chất đồng phân trong hỗn hợp có thể được thực hiện theo phương pháp thích hợp bất kỳ, bao gồm: (1) tạo muối ion, đồng phân không đối quang với hợp chất bất đối và tách bằng kết tinh phân đoạn hoặc các phương pháp khác, (2) tạo thành hợp chất đồng phân không đối quang với chất tạo dẫn xuất bất đối, tách các chất đồng phân không đối quang, và chuyển hóa thành dạng đồng phân đối ảnh tinh khiết, hoặc (3) các chất đồng phân đối ảnh có thể được phân tách trực tiếp trong các điều kiện bất đối. Theo phương pháp (1), muối đồng phân không đối quang có thể được tạo ra bằng phản ứng của bazơ bất đối tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh như bazơ bruxin, quinin, ephedrin, strychnin, a-metyl-b-phenyletylamin (amphetamin), và tương tự với hợp chất không đối xứng mang nhóm có chức năng axit, như axit carboxylic và axit sulfonic. Muối đồng phân không đối quang có thể được cảm ứng để phân tách bằng cách kết tinh phân đoạn hoặc sắc ký ion. Đối với việc tách chất đồng phân quang học của các hợp chất amino, sự bổ sung của các axit carboxylic bất đối hoặc axit sulfonic bất đối, như axit camphorsulfonic, axit tartaric, axit mandelic, hoặc axit lactic có thể tạo ra muối đồng phân không đối quang. Hoặc, bằng phương pháp (2), cơ chất được hòa tan có thể phản ứng với một chất đồng phân đối ảnh của hợp chất bất đối để tạo thành cặp đồng phân không đối quang (Eliel, E. và Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compound, John Wiley & Sons, Inc., p. 322). Hợp chất đồng phân không đối quang có thể tạo thành bằng cách cho hợp chất không đối xứng phản ứng với chất tạo dẫn xuất bất đối tinh khiết về mặt đồng phân đối hình, sau đó tách chất đồng phân không đối quang và

thủy phân để thu được xanthen tự do được làm giàu đồng phân đối hình. Phương pháp xác định độ tinh khiết quang học bao gồm tạo este bất đối, như mentyl este hoặc Mosher este, α -metoxy- α -(triflometyl)phenyl axetat (Jacob III. (1982) J. Org. Chem. 47:4165), của hỗn hợp raxemic, và phân tích phổ NMR đối với sự có mặt của hai chất đồng phân không đối quang atropi. Chất đồng phân không đối quang ổn định có thể được phân tách và phân lập bằng sắc ký pha thường và sắc ký ngược pha tiếp theo sau các phương pháp tách chất đồng phân atropi naphtyl-isoquinolin (Hoye, T., WO 96/15111). Trong phương pháp (3), hỗn hợp raxemic của hai chất đồng phân đối ảnh không đối xứng được tách bằng sắc ký sử dụng pha tĩnh bất đối. Pha tĩnh bất đối thích hợp là, ví dụ, polysacarit, cụ thể là các dẫn xuất xenluloza hoặc dẫn xuất amyloza. Pha tĩnh bất đối dựa vào polysacarit là ChiralCel™ CA, OA, OB5, OC5, OD, OF, OG, OJ và OK, và Chiralpak™ AD, AS, OP(+) và OT(+). Chất rửa giải thích hợp hoặc pha động để sử dụng kết hợp với pha tĩnh bất đối polysacarit là hexan và tương tự, được biến đổi bằng rượu như etanol, isopropanol và tương tự. ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman và Hall, New York; Okamoto, (1990) "Optical resolution of dihydropyridin enantiomers by High-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccarit as a chiral stationary phase", J. of Chromatogr. 513:375-378).

Thuật ngữ cis và trans được sử dụng ở đây theo danh pháp tóm tắt về hóa học (Chemical Abstracts nomenclature) và bao gồm cả sự tham chiếu đến vị trí của phân tử thể trên gốc vòng. Cấu hình hóa lập thể tuyệt đối của hợp chất có công thức (1) có thể dễ dàng xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này khi sử dụng phương pháp đã biết, ví dụ, nhiễu xạ tia X.

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế với chất mang và tá dược thông thường, được chọn theo các quy trình thực hành tiêu chuẩn. Viên nén sẽ chứa tá dược, các chất điều hòa sự chảy, chất lọc, tá dược dính và tương tự. Chế phẩm chứa nước được bào chế ở dạng vô trùng và khi chủ định phân phối theo đường áp dụng không phải đường miệng thì thường ở dạng đẳng trương. Chế phẩm tùy ý chứa tá dược như được nêu trong "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986) và bao gồm axit ascorbic và chất chống oxy hóa khác, chất tạo chelat hóa như EDTA, cacbohydrat như dextrin, hydroxyalkylxenluloza, hydroxyalkylmetylxenluloza, axit stearic và tương tự.

Tiếp theo, thuật ngữ "chất mang dược dụng" như sử dụng ở đây có nghĩa là

nguyên liệu hoặc cơ chất mà thành phần hoạt tính được bào chế cùng với nó, để tạo thuận lợi cho việc áp dụng hoặc phân phối tới khu vực cần được điều trị, ví dụ, bằng cách hòa tan, phân tán hoặc khuếch tán chế phẩm đã nêu, và/hoặc để tạo thuận lợi cho việc cất giữ, vận chuyển hoặc thao tác mà không làm suy giảm hiệu quả của nó. Chất mang được dụng có thể là chất rắn hoặc chất lỏng hoặc khí được nén để tạo thành dạng lỏng, nghĩa là các được phẩm theo sáng chế có thể thích hợp được sử dụng là dạng cô đặc, dạng nhũ tương, dung dịch, viên nén, dạng hạt, dạng bụi, dạng phun, sol khí, huyền phù, thuốc mỡ, kem, viên nén, hạt nhỏ hoặc bột.

Chất mang được dụng để sử dụng trong các được phẩm đã nêu và các chế phẩm của chúng đã biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và không có giới hạn cụ thể nào về việc chọn lựa chúng trong sáng chế. Chúng cũng có thể bao gồm chất phụ gia như chất thẩm ướt, chất phân tán, chất dán nhãn, chất dán, chất kết dính, chất nhũ hóa, dung môi, chất phủ, chất kháng khuẩn và chất kháng nấm (ví dụ, phenol, axit sorbic, clobutanol), chất đẳng trương (như đường hoặc natri clorua) và tương tự, miễn là các chất như vậy phù hợp với thực tiễn ngành được phẩm, nghĩa là chất mang và chất phụ gia không gây hại lâu dài cho động vật. Được phẩm theo sáng chế có thể được bào chế theo cách đã biết, ví dụ, bằng cách trộn đều, phủ và/hoặc nghiền các thành phần hoạt tính, theo quy trình một bước hoặc nhiều bước, với nguyên liệu chất mang được chọn và nếu thích hợp, các chất phụ gia khác như chất hoạt động bề mặt. Chúng cũng có thể được điều chế bằng siêu âm vi mô, ví dụ, với mục đích để thu được chúng ở dạng vi cầu thường có đường kính khoảng 1 đến 10µm, là để sản xuất vi nang giải phóng có kiểm soát hoặc giải phóng duy trì thành phần hoạt tính.

Chất hoạt động bề mặt thích hợp, cũng được biết đến là chất nhũ hóa hoặc chất tạo nhũ tương, được sử dụng trong được phẩm theo sáng chế là vật liệu không ion, cation và/hoặc anion có các tính chất nhũ hóa, phân tán và/hoặc thẩm ướt tốt. Chất hoạt động bề mặt anion bao gồm cả chất xà phòng tan trong nước và chất hoạt động bề mặt tổng hợp tan trong nước. Xà phòng thích hợp là muối của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, muối amoni được thế hoặc không được thế của axit béo mạch dài hơn (C₁₀-C₂₂), ví dụ, muối natri hoặc kali của axit oleic hoặc stearic, hoặc của hỗn hợp axit béo tự nhiên thu được từ dầu dừa hoặc dầu mỡ. Chất hoạt động bề mặt bao gồm natri hoặc canxi của axit polyacrylic; các sulphonat béo và sulphat béo; dẫn xuất sulphonat benzimidazol và alkylarylsulphonat. Sulphonat béo hoặc sulphat béo thường ở dạng

muối kim loại kiềm hoặc kiềm thổ, muối amoni không được thể hoặc muối amoni được thể bằng gốc alkyl hoặc axyl có từ 8 đến 22 nguyên tử cacbon, ví dụ, muối natri hoặc canxi của axit lignosulphonic hoặc axit dodexylsulphonic hoặc hỗn hợp của rượu sulphat béo từ axit béo tự nhiên, muối kim loại kiềm hoặc kiềm thổ của các este của axit sulphuric hoặc axit sulphonic (như natri lauryl sulphat) và axit sulphonic của các sản phẩm cộng rượu/etylen oxit. Dẫn xuất benzimidazol được sulphonat hóa thích hợp tốt hơn nếu chứa 8 đến 22 nguyên tử cacbon. Ví dụ về alkylarylsulphonat là muối natri, canxi hoặc rượu amin của axit dodecylbenzen sulphonic hoặc axit dibutyl-naphtalensulphonic hoặc sản phẩm ngưng tụ axit naphtalen-sulphonic/formaldehyt. Cũng thích hợp là các phosphat tương ứng, ví dụ, muối của este của axit phosphoric và sản phẩm cộng của p-nonylphenol với etylen và/hoặc propylen oxit, hoặc phospholipit. Phospholipit thích hợp cho mục đích này là phospholipit tổng hợp hoặc tự nhiên (có nguồn gốc từ tế bào động vật hoặc thực vật) của dạng xephalin hoặc lexithin như ví dụ, phosphatidyletanolamin, phosphatidylserin, phosphatidylglycerin, lysolexithin, cardiolipin, dioctanylphosphatidyl-cholin, dipalmitoylphosphatidyl -cholin và hỗn hợp của chúng.

Chất hoạt động bề mặt không ion thích hợp bao gồm dẫn xuất polyetoxylat và polypropoxylat hóa của alkylphenol, rượu béo, axit béo, amin béo hoặc amit chứa ít nhất 12 nguyên tử cacbon trong phân tử này, alkylarensulphonat và dialkylsulphosuccinat, như dẫn xuất polyglycol ete của rượu béo và cycloaliphatic, axit béo no và không no và alkylphenol, dẫn xuất này tốt hơn nếu chứa 3 đến 10 nhóm glycol ete và 8 đến 20 nguyên tử cacbon trong phần hydrocacbon (béo) và 6 đến 18 nguyên tử cacbon trong phần alkyl của alkylphenol. Chất hoạt động bề mặt không ion thích hợp là sản phẩm cộng tan trong nước của polyetylen oxit với polypropylen glycol, etylendiaminopolypropylen glycol chứa 1 đến 10 nguyên tử cacbon ở chuỗi alkyl, sản phẩm cộng này chứa 20 đến 250 nhóm etylenglycol ete và/hoặc 10 đến 100 nhóm propylenglycol ete. Hợp chất này thường chứa từ 1 đến 5 đơn vị etylenglycol mỗi đơn vị propylenglycol. Ví dụ đặc trưng của chất hoạt động bề mặt không ion là nonylphenol -polyetoxyetanol, polyglycolic ete từ dầu thầu dầu, sản phẩm cộng polypropylen/polyetylen oxit, tributylphenoxypolyetoxyetanol, polyetylenglycol và octylphenoxypolyetoxyetanol. Este axit béo của polyetylen sorbitan (như polyoxyetylen sorbitan trioleat), glyxerol, sorbitan, sucroza và pentaerythritol cũng là các chất hoạt

động bề mặt không ion thích hợp.

Chất hoạt động bề mặt cation thích hợp bao gồm muối amoni bậc bốn, cụ thể là halua, có 4 gốc hydrocacbon tùy ý được thế bằng halo, phenyl, phenyl hoặc hydroxy được thế; ví dụ, amoni bậc bốn chứa N-nhóm thế ít nhất một gốc C₈C₂₂ alkyl (ví dụ, xetyl, lauryl, palmityl, myristyl, oleyl và tương tự) và, làm nhóm thế khác, gốc alkyl, benzyl và/hoặc hydroxy- alkyl thấp được halogen hóa hoặc không được thế.

Mô tả chi tiết hơn về chất hoạt động bề mặt thích hợp cho mục đích này có thể được tìm thấy, ví dụ, trong "McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual" (MC Publishing Crop., Ridgewood, New Jersey, 1981), "Tensid-Taschenbucw", 2 d ed. (Hanser Verlag, Vienna, 1981) và "Enxyclopaedia of Surfactants, (Chemical Publishing Co., New York, 1981).

Hợp chất theo sáng chế và muối sinh lý khả dụng của nó (sau đây gọi chung là thành phần hoạt tính) có thể được áp dụng bằng con đường thích hợp với tình trạng cần được điều trị, các đường thích hợp bao gồm qua miệng, qua ruột, qua mũi, trên bề mặt (bao gồm mắt, miệng và dưới lưỡi), âm đạo và đường ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch, trong da, nội tủy mạc và ngoài màng cứng). Con đường sử dụng được ưu tiên có thể thay đổi do, ví dụ, tình trạng của người nhận.

Trong khi thành phần hoạt tính có thể được sử dụng đơn lẻ, tốt hơn nếu thể hiện chúng ở dạng chế phẩm dược. Các chế phẩm dược này, để sử dụng cho cả thú y và cho người, theo sáng chế chứa ít nhất là một thành phần hoạt tính, như được mô tả ở trên, cùng với một hoặc nhiều chất mang dược dụng và tùy ý các chất khác. Chất mang tối ưu là "chấp nhận được" có nghĩa là tương thích với các thành phần khác của chế phẩm và không độc đối với người nhận. Chế phẩm bao gồm loại thích hợp để sử dụng qua đường miệng, ruột, mũi, trên bề mặt (bao gồm miệng và dưới lưỡi), âm đạo hoặc đường ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch, trong da, nội tủy mạc và ngoài màng cứng). Chế phẩm có thể thuận tiện là được thể hiện ở dạng bào chế đơn vị và có thể được bào chế theo phương pháp đã biết bất kỳ trong lĩnh vực dược phẩm. Các phương pháp này bao gồm bước kết hợp các thành phần hoạt tính với chất mang tạo thành một hoặc nhiều thành phần hoạt tính phụ thêm. Nói chung, chế phẩm được bào chế bằng cách kết hợp các thành phần hoạt tính một cách đồng nhất và kỹ lưỡng với chất mang lỏng hoặc chất mang rắn được chia chính xác hoặc cả hai, và sau

đó, nếu cần thiết, tạo hình sản phẩm.

Chế phẩm theo sáng chế thích hợp để sử dụng qua miệng có thể có ở dạng các đơn vị riêng biệt như bao nang, viên con nhộng hoặc viên nén, mỗi trong số chúng chứa lượng định trước thành phần hoạt tính; là bột hoặc viên nhỏ; là dung dịch hoặc huyền phù trong chất lỏng chứa nước hoặc chất lỏng không chứa nước; hoặc là nhũ tương lỏng chứa nước bao trong dầu hoặc nhũ tương lỏng chứa dầu bao trong nước. Các thành phần hoạt tính có ở dạng liều lớn, thuốc tê hoặc dạng bột nhão.

Viên nén có thể được tạo ra bằng cách ép hoặc dập, tùy ý với một hoặc nhiều thành phần phụ thêm. Viên nén được ép có thể được tạo ra bằng cách ép các thành phần hoạt tính ở dạng chảy tự do như bột hoặc hạt nhỏ trong thiết bị thích hợp, tùy ý trộn với chất gắn kết, chất bôi trơn, dung môi trơ, chất bảo quản, chất phân tán hoặc chất hoạt động bề mặt. Viên nén được dập có thể được tạo ra bằng cách dập hỗn hợp hợp chất dạng bột được làm ẩm bằng chất pha loãng lỏng trơ trong máy thích hợp. Viên nén có thể tùy ý được phủ hoặc khắc và có thể được bào chế sao cho có sự giải phóng thành phần hoạt tính trong đó được duy trì hoặc được kiểm soát. Về sự xâm nhiễm ở mắt hoặc các mô bên ngoài khác, ví dụ, miệng và da, chế phẩm tùy ý được áp dụng là kem hoặc thuốc mỡ bên ngoài chứa thành phần hoạt tính ở lượng, ví dụ, 0,075 đến 20% khối lượng/khối lượng (bao gồm thành phần hoạt tính nằm trong khoảng từ 0,1% đến 20% lượng gia 0,1% khối lượng/khối lượng như 0,6% khối lượng/khối lượng, 0,7% khối lượng/khối lượng, v.v.), tốt hơn nếu là 0,2 đến 15% khối lượng/khối lượng và tốt nhất nếu là 0,5 đến 10% khối lượng/khối lượng. Khi được bào chế thành thuốc mỡ, các thành phần hoạt tính có thể được dùng với nền thuốc mỡ parafin hoặc nền thuốc mỡ trộn lẫn với nước. Ngoài ra, thành phần hoạt tính có thể được bào chế thành dạng kem với nền kem chứa nước trong dầu. Nếu mong muốn, pha nước của nền kem có thể bao gồm, ví dụ, ít nhất 30% khối lượng/khối lượng rượu polyhydric, nghĩa là rượu có hai nhóm hydroxyl hoặc nhiều hơn như propylen glycol, butan 1,3-diol, mannitol, sorbitol, glyxerol và polyetylen glycol (bao gồm PEG400) và hỗn hợp của chúng. Chế phẩm trên bề mặt có thể mong muốn là bao gồm hợp chất tăng cường sự hấp thụ hoặc thẩm của thành phần hoạt tính qua da hoặc các vùng được tác động khác. Ví dụ về chất tăng cường thẩm qua da bao gồm dimethylsulfoxit và các chất tương tự có liên quan.

Pha dầu của nhũ tương theo sáng chế có thể được cấu thành từ thành phần đã biết theo cách đã biết. Trong đó pha này có thể chỉ bao gồm chất tạo nhũ (còn được biết

chẳng hạn như chất nhũ hóa), nó mong muốn là bao gồm hỗn hợp của ít nhất một chất tạo nhũ với chất béo hoặc dầu hoặc với cả chất béo và dầu. Tùy ý, chất nhũ hóa ưa nước được bao gồm cùng với chất nhũ hóa ưa béo hoạt động có vai trò là chất bền hóa. Cũng được ưu tiên bao gồm cả chất béo và dầu. Cùng nhau, chất nhũ hóa cùng hoặc không cùng với chất bền hóa tạo ra cái được gọi là sáp nhũ hóa và sáp này cùng với dầu và chất béo tạo thành chất được gọi là nền thuốc mỡ nhũ hóa mà tạo ra pha được phân tán dầu của chế phẩm kem.

Sự lựa chọn chất béo hoặc dầu thích hợp cho chế phẩm dựa trên sự đạt được các đặc tính về mỹ phẩm mong muốn, do tính tan của hợp chất hoạt tính trong hầu hết các dầu được sử dụng trong chế phẩm nhũ tương được là rất thấp. Do đó chế phẩm kem này nên tùy ý là sản phẩm không nhờn dính, không tạo màu và có thể rửa được và bám dính phù hợp để tránh sự thất thoát từ ống hoặc vật chứa khác. Alkyl este của hai bazơ hoặc một bazơ, mạch thẳng hoặc mạch nhánh như di-isoadipat, isoxetyl stearat, propylen glycol dieste của axit béo từ quả dừa, isopropyl myristat, dexyl oleat, isopropyl palmitat, butyl stearat, 2-etylhexyl palmitat hoặc este mạch thẳng hoặc nhánh đã biết là Crodamol CAP có thể được sử dụng, ba chất cuối là este được ưu tiên hơn. Chúng có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp ở dạng kết hợp phụ thuộc vào các đặc tính mong muốn. Ngoài ra, lipit có điểm nóng chảy cao như paraffin trắng mềm và/hoặc paraffin lỏng hoặc dầu khoáng khác có thể được sử dụng.

Chế phẩm thích hợp để áp dụng trên bề mặt cho mắt cũng bao gồm thuốc nhỏ mắt trong đó thành phần hoạt tính được hòa tan hoặc phân tán trong chất mang thích hợp, đặc biệt là dung môi chứa nước đối với thành phần hoạt tính. Thành phần hoạt tính tùy ý có trong chế phẩm này ở nồng độ 0,5 đến 20%, tốt hơn là 0,5 đến 10% cụ thể là khoảng 1,5% khối lượng/khối lượng. Chế phẩm thích hợp để áp dụng khu trú trong miệng bao gồm thuốc hình thoi chứa thành phần hoạt tính ở dạng có mùi vị, thường là sucroza và acaxia hoặc tragacanth; viên thơm chứa thành phần hoạt tính trơ như gelatin và glyxerin, hoặc sucroza và acaxia; và thuốc sát trùng miệng chứa thành phần hoạt tính trong chất mang lỏng thích hợp.

Chế phẩm để áp dụng qua đường trực tràng có thể có dạng thuốc đạn với phần nền thích hợp chứa ví dụ, bơ dừa hoặc salixylat. Chế phẩm thích hợp để sử dụng qua đường mũi trong đó chất mang là chất rắn chứa bột không mịn có kích thước hạt, ví dụ, nằm trong khoảng từ 20 đến 500micron (bao gồm các kích thước hạt nằm trong khoảng

từ 20 đến 500micron có lượng gia 5micron như 30 micron, 35 micron, v.v.), được áp dụng theo cách trong đó dùng cách hít thuốc, nghĩa là hít vào qua đường mũi từ bình chứa bột được đặt gần mũi. Chế phẩm thích hợp trong đó chất mang là chất lỏng, để áp dụng, ví dụ, phun trong mũi hoặc dạng nhỏ mũi, bao gồm dung dịch dầu hoặc nước của thành phần hoạt tính. Chế phẩm thích hợp cho sự áp dụng sol khí có thể được bào chế theo phương pháp thông thường và có thể được vận chuyển với các chất điều trị khác.

Chế phẩm thích hợp để dùng theo đường âm đạo có thể có dạng là chế phẩm đặt petxe, nút gạc đặt, kem, gel, hồ nhão, keo bột hoặc dạng phun chứa các chất mang đã biết trong lĩnh vực này là thích hợp ngoài thành phần hoạt tính.

Chế phẩm thích hợp để áp dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch tiêm vô trùng chứa nước và không chứa nước mà có thể chứa các chất chống oxy hóa, dung dịch đậm, chất kìm hãm vi khuẩn và chất tan giúp chế phẩm đẳng trương với máu của đối tượng được dự định nhận chế phẩm này; và huyền phù vô trùng chứa nước và không chứa nước mà có thể bao gồm chất tạo huyền phù và chất làm đặc. Chế phẩm có thể có dạng ở trong bình chứa một liều hoặc đa liều, ví dụ, ampun và lọ kín và có thể được bảo quản ở điều kiện đông khô chỉ cần bổ sung chất mang lỏng vô trùng, ví dụ, nước để tiêm, ngay trước khi sử dụng. Dung dịch và hỗn dịch tiêm tức thì có thể được điều chế từ bột, hạt nhỏ và viên nén vô trùng của các loại đã được mô tả trên đây.

Chế phẩm liều đơn vị thích hợp là chế phẩm chứa liều hằng ngày hoặc đơn vị dưới liều hằng ngày, như được viện dẫn trước đó, hoặc phân đoạn thích hợp của nó, của thành phần hoạt tính.

Cần hiểu rằng ngoài các thành phần đề cập cụ thể ở trên, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa các chất khác, thường có trong lĩnh vực này liên quan đến loại của chế phẩm được đề cập, ví dụ, các chất này thích hợp để sử dụng qua đường miệng có thể bao gồm các chất tạo hương vị.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để tạo ra dược phẩm giải phóng được kiểm soát chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế làm thành phần hoạt tính ("chế phẩm giải phóng kiểm soát") trong đó việc giải phóng thành phần hoạt tính có thể được kiểm soát và điều hòa để cho phép sự áp dụng liều ít thường xuyên hơn hoặc để cải thiện đặc điểm động dược học hoặc đặc điểm gây độc của hợp chất theo sáng chế. Chế phẩm giải phóng kiểm soát phù hợp để dùng qua đường miệng trong đó các đơn vị

liều riêng lẻ chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế theo phương pháp thông thường.

Các thành phần bổ sung khác có thể được bao gồm để kiểm soát khoảng thời gian hoạt động của thành phần hoạt tính trong chế phẩm. Do đó chế phẩm giải phóng kiểm soát có thể đạt được bằng cách chọn chất mang polyme thích hợp như, ví dụ, polyeste, polyaxit amin, polyvinyl pyrrolidon, copolyme etylen-vinyl axetat, metylxenluloza, carboxymetylxenluloza, protamin sulphatsulphat và tương tự. Tốc độ giải phóng thuốc và thời gian hoạt động có thể được kiểm soát bằng cách kết hợp thành phần hoạt tính vào trong các hạt, ví dụ, vi nang, của cơ chất polyme như hydrogel, axit polylactic, hydroxymetylxenluloza, polymetyl metacrylat và các polyme khác được mô tả ở trên. Phương pháp này bao gồm các hệ phân tán thuốc dạng keo như hạt mỡ, vi cầu, vi nhũ tương, hạt nano, viên nang nano và tương tự. Phụ thuộc vào con đường áp dụng, dược phẩm có thể yêu cầu các lớp phủ bảo vệ. Dạng dược phẩm thích hợp cho tiêm bao gồm dung dịch nước hoặc huyền phù vô trùng hoặc bột vô trùng để chuẩn bị dung dịch tiêm ngay tức thì. Chất mang điển hình cho mục đích này bao gồm dung dịch đệm, etanol, glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol chứa nước tương hợp sinh học và chất tương tự và hỗn hợp của chúng.

Trên thực tế, khi nhiều thành phần hoạt tính được sử dụng kết hợp, chúng không nhất thiết mang lại tác dụng điều trị kết hợp trực tiếp cùng lúc ở động vật có vú được điều trị, chế phẩm tương ứng cũng có thể ở dạng kit y học hoặc bao gói chứa hai thành phần riêng biệt nhưng để ở chỗ chứa hoặc ngăn liền kết nhau. Ở trường hợp sau, do vậy, mỗi thành phần hoạt tính có thể được bào chế theo cách phù hợp cho các đường sử dụng khác nhau cho các thành phần hoạt tính khác nhau, ví dụ, một trong số chúng có thể là ở dạng chế phẩm dùng qua đường miệng hoặc dùng ngoài hệ tiêu hóa trong khi các dạng khác ở trong ampun để tiêm trong tĩnh mạch hoặc chế phẩm sol khí.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các dạng tiền chất hoặc dạng “tiền dược chất” của hợp chất theo sáng chế. Cũng có thể được mong muốn để bào chế các hợp chất theo sáng chế ở dạng các hình thái hóa học mà bản thân nó không có hoạt tính sinh học đáng kể nhưng khi được vận chuyển vào trong động vật sẽ trải qua một phản ứng hóa học được xúc tác bởi chức năng bình thường của cơ thể động vật, không kể những xúc tác khác, enzym có trong dạ dày hoặc trong huyết thanh, phản ứng hóa học này có tác dụng giải phóng hợp chất được nêu ở đây. Thuật ngữ “tiền dược chất” đề

cập đến các hình thái được biến đổi *in vivo* thành thành phần hoạt tính được

Tiền dược chất theo sáng chế có thể có dạng bất kỳ thích hợp để tạo công thức, ví dụ, không chỉ giới hạn ở, este là dạng tiền dược chất phổ biến. Trong trường hợp này, tiền dược chất có thể tồn tại ở dạng trong đó liên kết cộng hóa trị bị phân cắt bởi hoạt động của enzym có mặt ở khu vực đích tác động. Ví dụ, liên kết cộng hóa trị C-C có thể được phân cắt chọn lọc bởi một hoặc nhiều enzym ở khu vực đích tác động và do đó tiền dược chất ở dạng khác với dạng chất tiền thân có thể thủy phân dễ dàng, không kể những chất khác, như este, amit, và chất tương tự có thể được sử dụng. Các thành phần đối lập của thành phần hoạt tính được trong tiền dược chất có thể có cấu trúc khác như cấu trúc axit amin hoặc cấu trúc peptit, mạch alkyl, gốc đường và cấu trúc khác đã biết trong lĩnh vực này.

Vì mục đích của sáng chế, thuật ngữ “tiền dược chất thích hợp cho điều trị bệnh” được định nghĩa ở đây là “hợp chất được biến đổi theo cách sao cho nó có thể được chuyển hóa *in vivo* thành dạng có hoạt tính điều trị bệnh, có thể theo cách biến đổi sinh học đơn hay đa, khi tiếp xúc với mô của động vật, động vật có vú hoặc người mà thông qua đó tiền dược chất được áp dụng và không tạo ra đáp ứng gây độc, kích thích hoặc dị ứng quá mức và đạt được kết quả điều trị bệnh dự tính.

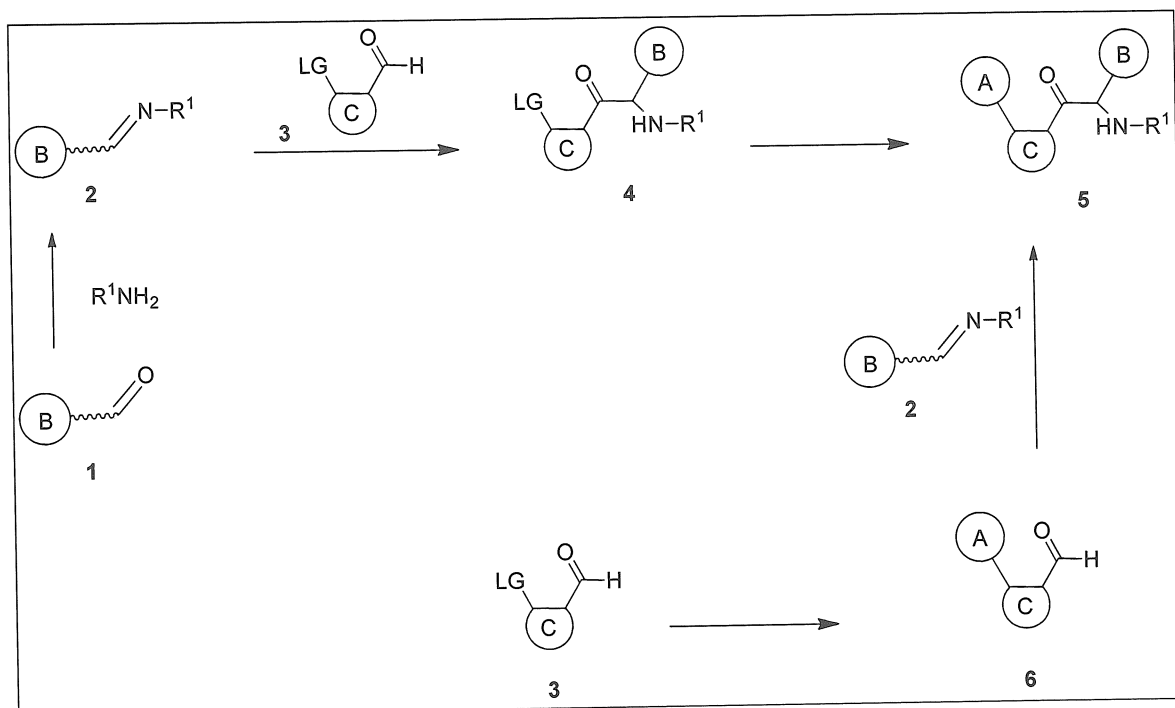
Cụ thể hơn thuật ngữ “tiền dược chất”, như sử dụng ở đây, chỉ dẫn xuất không hoạt hóa hoặc hoạt hóa không đáng kể của hợp chất theo sáng chế, nó trải qua sự biến đổi bằng enzym hoặc tự động trong cơ thể để giải phóng dạng hoạt tính được của hợp chất. Để có cái nhìn toàn diện, tham khảo Rautio J. et al. (“Prodrugs: design and clinical applications” *Nature Reviews Drug Discovery*, 2008, doi: 10,1038/nrd2468).

Hợp chất theo sáng chế tùy ý liên kết cộng hóa trị với chất nền không tan và được sử dụng cho sắc ký ái lực (phân tách, phụ thuộc vào bản chất của nhóm hợp chất, ví dụ, các hợp chất có gốc giống aryl hữu dụng trong phân tách ái lực kị nước.

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế khi sử dụng một loạt các phản ứng hóa học đã biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, tất cả chúng tạo thành quy trình điều chế hợp chất này và được minh họa thêm. Các quy trình này được mô tả thêm chỉ có mục đích làm ví dụ và không có ý nghĩa giới hạn phạm vi của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo quy trình chung được phác họa

trong các sơ đồ sau.

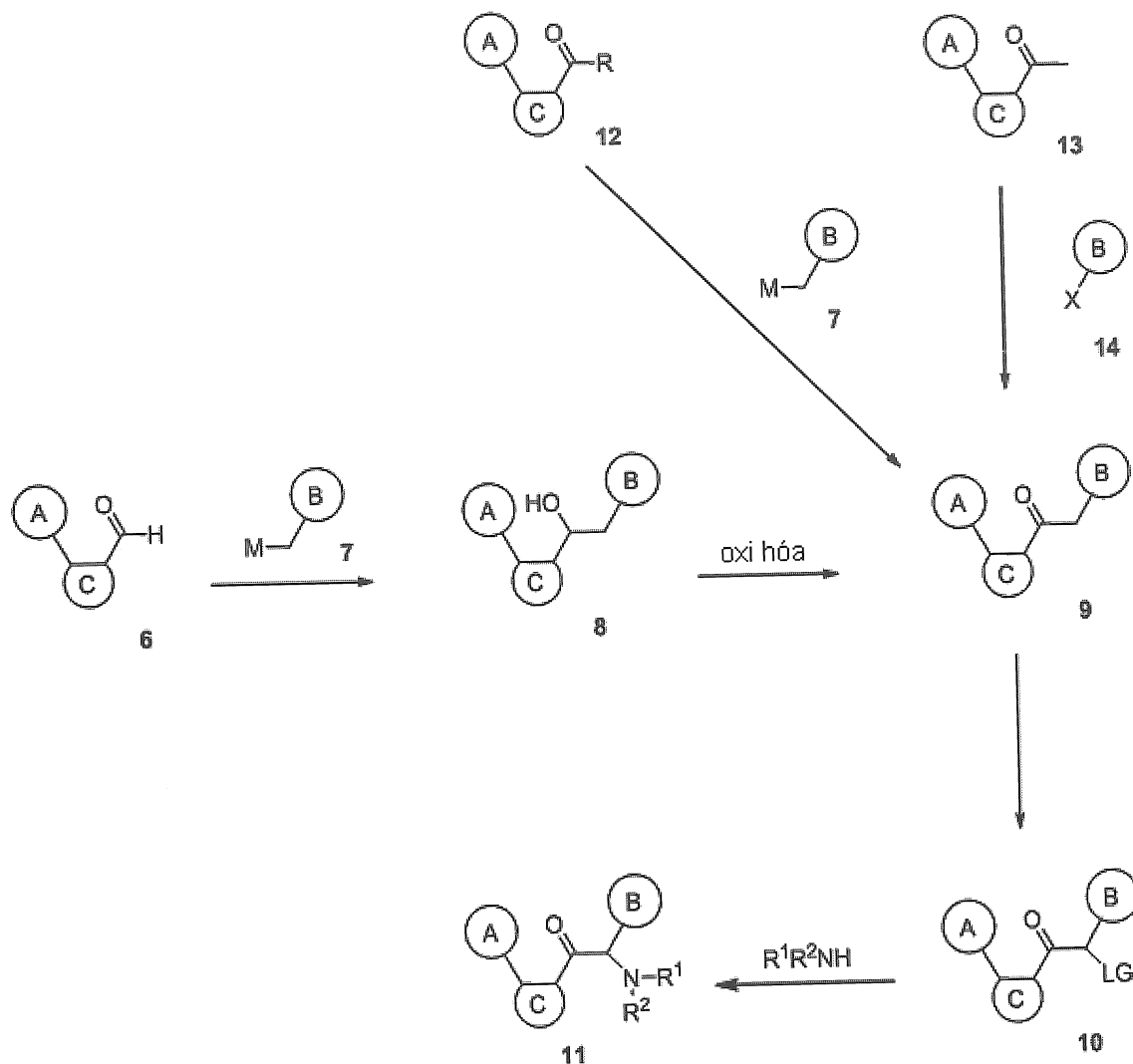


Sơ đồ 1: tất cả A, B, C, R^1 và LG là như được mô tả cho hợp chất theo sáng chế có công thức (A) trong đó vòng C có cấu trúc theo công thức (a1) và các phương án và các công thức phụ của nó.

Các andehyt có công thức 1 (có sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp) có thể được cho phản ứng với các amin có công thức R^1NH_2 để tạo ra các imin có công thức 2, sau đó imin thu được có thể được cho phản ứng với các chất trung gian có công thức 3 (có sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp bằng các quy trình đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc như được tập hợp trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây), khi có mặt chất xúc tác chẳng hạn như 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua để tạo ra các chất trung gian có công thức 4. Thông tin chi tiết hơn có thể được tìm thấy trong *Chem. Commun.*, 2007, 852–854. Các hợp chất có công thức 4 sau đó có thể được chuyển hóa thành các hợp chất mong muốn có công thức 5 qua phản ứng ghép mạch được xúc tác bằng Paladi (ví dụ, Suzuki, Stille, Negishi và tương tự). Theo cách khác, các chất trung gian có công thức 3 có thể được chuyển hóa thành các chất trung gian có công thức 6 qua phản ứng ghép mạch được xúc tác bằng Paladi (ví dụ, Suzuki, Stille, Negishi và tương tự), chất trung gian này có thể được

cho phản ứng tiếp với imin có công thức 2 trong sự xúc tác của các *N*-heterocyclic carben để tạo ra các hợp chất mong muốn có công thức 5 theo quy trình đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc như được tập hợp trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây.

Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được tổng hợp theo quy trình chung được trình bày sơ lược trong sơ đồ sau.

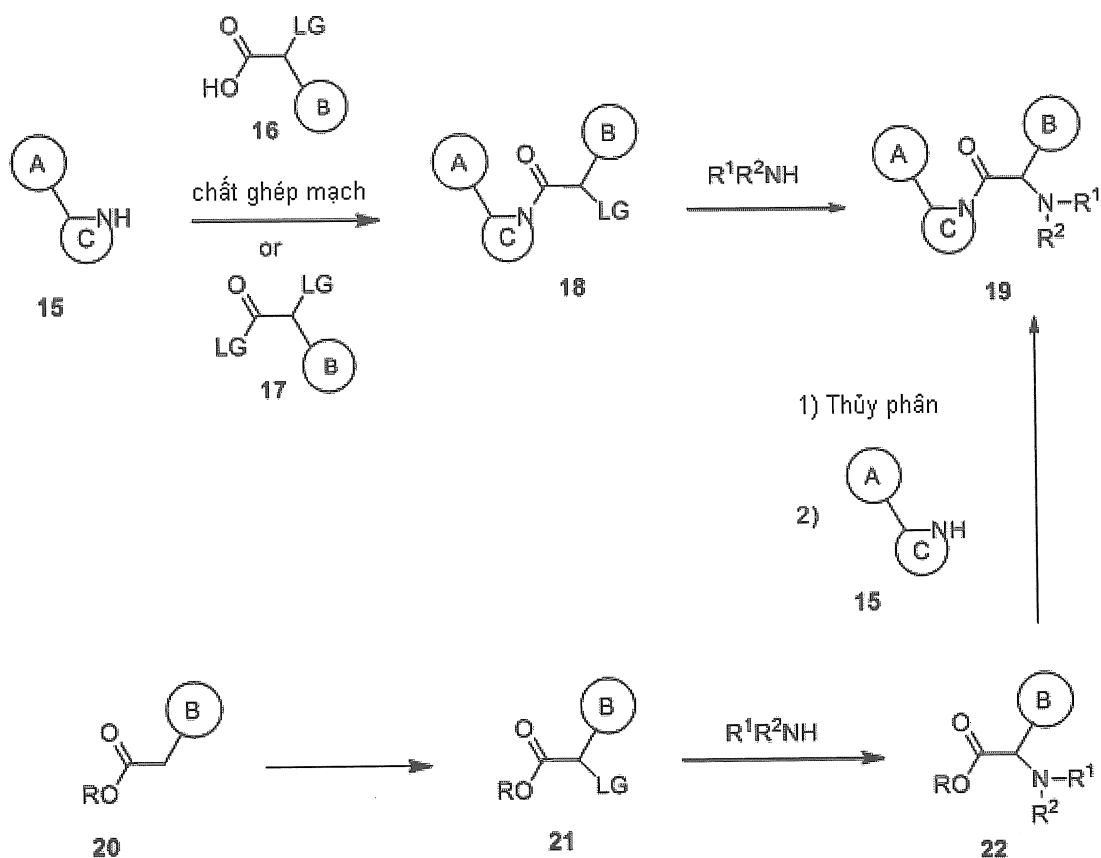


Sơ đồ 2: tất cả A, B, C, R¹, R² và LG là như được mô tả cho hợp chất theo sáng chế có công thức (A) trong đó vòng C có cấu trúc theo công thức (a1) và các phương án và các công thức phụ của nó.

Các dẫn xuất có công thức 6 (có sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp bằng các quy trình đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này) có thể được cho phản ứng với các dẫn xuất Grignard hoặc organolithi có công thức 7 trong đó M là

MgX (X là halogen và halogen được chọn từ clo, brom và iot) hoặc Lithi để tạo ra các chất trung gian có công thức 8, các chất trung gian có công thức 8 có thể được oxi hóa thành các chất trung gian có công thức 9 theo các phản ứng đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các chất trung gian có công thức 9 có thể được chuyển hóa thành các chất trung gian có công thức 10 trong đó LG là halogen được chọn từ clo, brom hoặc iot theo các phản ứng đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc như được tập hợp trong phần ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây. Các hợp chất quan tâm có công thức chung 11 cuối cùng là, có thể thu được từ các chất trung gian có công thức 10 bằng sự thế chỗ nhóm rời chuyển bằng các amin có công thức R^1R^2NH (có sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp). Theo cách khác, các chất trung gian có công thức 9 có thể được điều chế bằng sự trùng ngưng các dẫn xuất organometallic có công thức 7 với các chất trung gian có công thức 12 trong đó R là nguyên tử clo hoặc $-N(CH_3)OCH_3$ (amit Weinreb) đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các chất trung gian có công thức 9 có thể được điều chế bằng α -aryl hóa keton có công thức 13 với các chất trung gian có công thức 14, trong đó X là halogen được chọn từ clo, brom hoặc iot, khi có mặt chất xúc tác (ví dụ, Pd_2dba_3 , $Pd(OAc)_2$, $Pd(dba)_2$ và tương tự), phối tử (ví dụ, BINAP, Xantphos, $PtBu_3$ và tương tự) và bazơ (ví dụ, $NaOtBu$, K_3PO_4 và tương tự). Thông tin chi tiết hơn có thể được tìm thấy trong tài liệu tham khảo sau: *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 11108-11109 và *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 1473-1478.

Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được tổng hợp theo quy trình chung được trình bày sơ lược trong sơ đồ sau.



Sơ đồ 3: tất cả A, B, C, R^1 , R^2 , và LG là như được mô tả cho hợp chất theo sáng chế có công thức (A) trong đó vòng C có cấu trúc theo công thức (a2) hoặc (a3) và các phương án và các công thức phụ của nó.

Các chất trung gian có công thức 15 có thể được chuyển hóa thành các chất trung gian có công thức 18 theo sự tạo thành liên kết amit tiêu chuẩn với các chất trung gian có công thức 16 hoặc với các chất trung gian có công thức 17 trong đó LG là clo hoặc brom (tốt hơn nếu là clo). Nhóm rời chuyển LG của các chất trung gian có công thức 18 sau đó có thể được thế chỗ bằng các amin có công thức R^1R^2NH để tạo ra các hợp chất mong muốn có công thức 19. Theo cách khác, các dẫn xuất được thế 2-axit axetic có công thức 20, trong đó R là nhóm bảo vệ este (ví dụ, methyl, ethyl, *t*-butyl và tương tự), có thể được chuyển hóa thành các chất trung gian có công thức 21 bằng các phản ứng halogen hóa đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc như được tập hợp trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây. Các chất trung gian có công thức 21 sau đó có thể được phản ứng với các amin có công thức R^1R^2NH để tạo ra các chất trung gian có công thức 22 có thể được chuyển hóa thành các hợp chất mong muốn có

công thức 19 theo sự thủy phân và tạo thành liên kết peptit tiêu chuẩn.

Các từ viết tắt được sử dụng trong bản mô tả, cụ thể là trong phần sơ đồ và ví dụ, là như sau:

DIBALH	Diisobutylaluminium hydride
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DME	Dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	Dimethylsulfoxide
h	giờ
HATU	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N,N'</i> -tetramethyluronium hexafluorophosphate
HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao (High performance liquid chromatography)
min	phút
NMP	<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidone
TBDMSCl	<i>tert</i> -butyldimethylchlorosilane
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Sắc ký lớp mỏng (Thin layer chromatography)
t_r	thời gian lưu

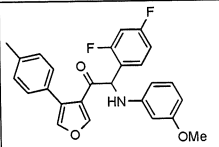
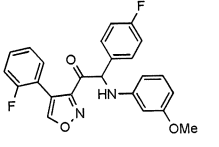
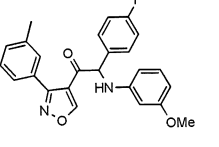
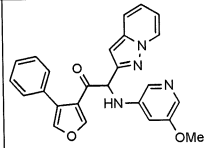
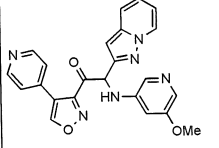
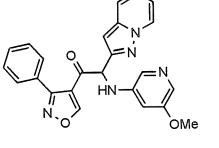
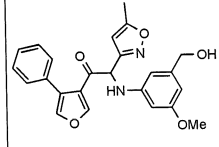
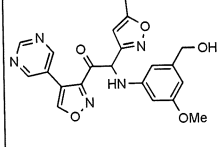
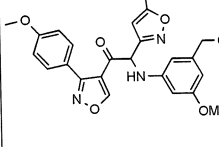
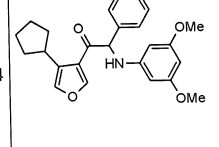
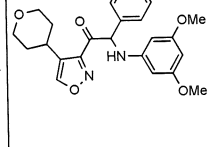
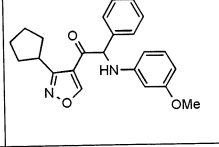
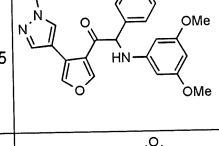
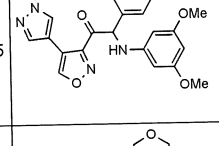
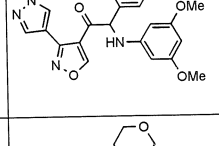
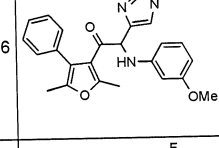
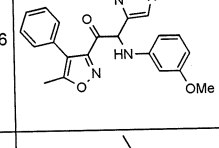
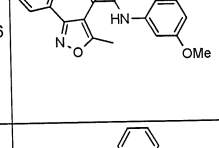
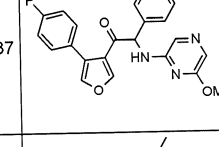
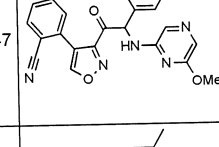
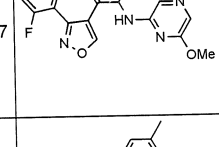
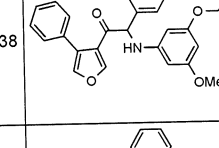
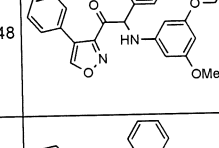
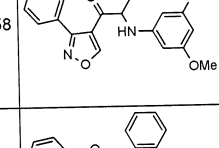
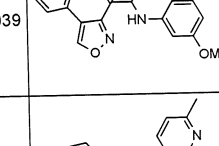
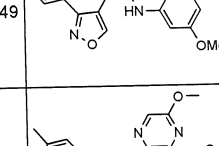
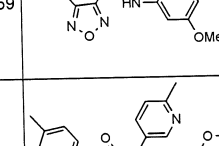
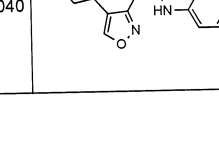
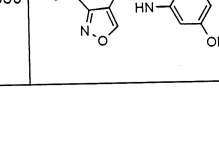
Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau được cung cấp với mục đích minh họa sáng chế và không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Phần A trình bày việc điều chế hợp chất (chất trung gian và hợp chất cuối cùng) trong khi đó Phần B trình bày các ví dụ về dược lý.

Bảng 1: Cấu trúc của hợp chất ví dụ theo sáng chế và các mã tương ứng của chúng.

Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-001		CPD-011		CPD-021	
CPD-002		CPD-012		CPD-022	
CPD-003		CPD-013		CPD-023	
CPD-004		CPD-014		CPD-024	
CPD-005		CPD-015		CPD-025	
CPD-006		CPD-016		CPD-026	
CPD-007		CPD-017		CPD-027	
CPD-008		CPD-018		CPD-028	
CPD-009		CPD-019		CPD-029	
CPD-010		CPD-020		CPD-030	

Mã	Cấu trúc	Mã	Cấu trúc	Mã	Cấu trúc
CPD-031		CPD-041		CPD-051	
CPD-032		CPD-042		CPD-052	
CPD-033		CPD-043		CPD-053	
CPD-034		CPD-044		CPD-054	
CPD-035		CPD-045		CPD-055	
CPD-036		CPD-046		CPD-056	
CPD-037		CPD-047		CPD-057	
CPD-038		CPD-048		CPD-058	
CPD-039		CPD-049		CPD-059	
CPD-040		CPD-050		CPD-060	

Mã	Cấu trúc	Mã	Cấu trúc	Mã	Cấu trúc
CPD-061		CPD-071		CPD-081	
CPD-062		CPD-072		CPD-082	
CPD-063		CPD-073		CPD-083	
CPD-064		CPD-074		CPD-084	
CPD-065		CPD-075		CPD-085	
CPD-066		CPD-076		CPD-086	
CPD-067		CPD-077		CPD-087	
CPD-068		CPD-078		CPD-088	
CPD-069		CPD-079		CPD-089	
CPD-070		CPD-080		CPD-090	

Mã	Cấu trúc	Mã	Cấu trúc	Mã	Cấu trúc
CPD-091		CPD-101		CPD-111	
CPD-092		CPD-102		CPD-112	
CPD-093		CPD-103		CPD-113	
CPD-094		CPD-104		CPD-114	
CPD-095		CPD-105		CPD-115	
CPD-096		CPD-106		CPD-116	
CPD-097		CPD-107		CPD-117	
CPD-098		CPD-108		CPD-118	
CPD-099		CPD-109		CPD-119	
CPD-100		CPD-110		CPD-120	

Mã	Cấu trúc	Mã	Cấu trúc	Mã	Cấu trúc
CPD-121		CPD-131		CPD-141	
CPD-122		CPD-132		CPD-142	
CPD-123		CPD-133		CPD-143	
CPD-124		CPD-134		CPD-144	
CPD-125		CPD-135		CPD-145	
CPD-126		CPD-136		CPD-146	
CPD-127		CPD-137		CPD-147	
CPD-128		CPD-138		CPD-148	
CPD-129		CPD-139		CPD-149	
CPD-130		CPD-140		CPD-150	

Mã	Cấu trúc	Mã	Cấu trúc	Mã	Cấu trúc
CPD-151		CPD-161		CPD-171	
CPD-152		CPD-162		CPD-172	
CPD-153		CPD-163		CPD-173	
CPD-154		CPD-164		CPD-174	
CPD-155		CPD-165		CPD-175	
CPD-156		CPD-166		CPD-176	
CPD-157		CPD-167		CPD-177	
CPD-158		CPD-168		CPD-178	
CPD-159		CPD-169		CPD-179	
CPD-160		CPD-170		CPD-180	

Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-181		CPD-191		CPD-201	
CPD-182		CPD-192		CPD-202	
CPD-183		CPD-193		CPD-203	
CPD-184		CPD-194		CPD-204	
CPD-185		CPD-195		CPD-205	
CPD-186		CPD-196		CPD-206	
CPD-187		CPD-197		CPD-207	
CPD-188		CPD-198		CPD-208	
CPD-189		CPD-199		CPD-209	
CPD-190		CPD-200		CPD-210	

Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-211		CPD-221		CPD-231	
CPD-212		CPD-222		CPD-232	
CPD-213		CPD-223		CPD-233	
CPD-214		CPD-224		CPD-234	
CPD-215		CPD-225		CPD-235	
CPD-216		CPD-226		CPD-236	
CPD-217		CPD-227		CPD-237	
CPD-218		CPD-228		CPD-238	
CPD-219		CPD-229		CPD-239	
CPD-220		CPD-230		CPD-240	

Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-241		CPD-251		CPD-261	
CPD-242		CPD-252		CPD-262	
CPD-243		CPD-253		CPD-263	
CPD-244		CPD-254		CPD-264	
CPD-245		CPD-255		CPD-265	
CPD-246		CPD-256		CPD-266	
CPD-247		CPD-257		CPD-267	
CPD-248		CPD-258		CPD-268	
CPD-249		CPD-259		CPD-269	
CPD-250		CPD-260		CPD-270	

Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-271		CPD-281		CPD-291	
CPD-272		CPD-282		CPD-292	
CPD-273		CPD-283		CPD-293	
CPD-274		CPD-284		CPD-294	
CPD-275		CPD-285		CPD-295	
CPD-276		CPD-286		CPD-296	
CPD-277		CPD-287		CPD-297	
CPD-278		CPD-288		CPD-298	
CPD-279		CPD-289		CPD-299	
CPD-280		CPD-290		CPD-300	

Mã	Cấu trúc	Mã	Cấu trúc	Mã	Cấu trúc
CPD-301		CPD-306		CPD-311	
CPD-302		CPD-307		CPD-312	
CPD-303		CPD-308		CPD-313	
CPD-304		CPD-309		CPD-314	
CPD-305		CPD-310			

Phần A

Tất cả các quá trình tinh sạch HPLC nêu trong phần ví dụ này đã được thực hiện bằng hệ thống sau: Waters 2489 UV/Visible Detector, Waters 2545 Binary Gradient Module, Waters Fraction Collector III và Waters Dual Flex Injector.

Việc tách được thực hiện bằng cột XBridge Prep C18 column (19x100mm; 5 μ m) được trang bị với cột chặn XBridge C18 (19x10mm; 5 μ m) hoặc với cột SunFire Prep C18 ODB (19x100mm; 5 μ m) được trang bị cột chặn SunFire C18 (19x10mm; 5 μ m).

Rửa giải được tiến hành theo phương pháp được mô tả trong các bảng sau và bước sóng phát hiện được cố định ở 210 và 254nm.

Phương pháp 1

Thời gian (min)	Tốc độ chảy (ml/min)	Dung môi A (%)	Dung môi B (%)
0	20	80	20
2,00	20	80	20
8,00	20	10	90
10,80	20	10	90
11,00	20	80	20
16,00	20	80	20

Dung môi A: Axit Formic tiêu chuẩn LC-MS 0,1% trong nước milliQ

Dung môi B: Axetonitril tiêu chuẩn HPLC.

Phương pháp 2

Thời gian (min)	Tốc độ chảy (ml/min)	Dung môi A (%)	Dung môi B (%)
0	20	80	20
2,00	20	80	20
8,00	20	10	90
10,80	20	10	90
11,00	20	80	20
16,00	20	80	20

Dung môi A: Amoni axetat puriss p.a. cho HPLC 10mM trong nước milliQ , điều chỉnh đến pH10 với Amoni Hydroxit puriss p.a. cho HPLC

Dung môi B: Axetonitril tiêu chuẩn HPLC.

Tất cả các việc tách chất đồng phân đối hình trong phần thí nghiệm này được thực hiện trên hệ thống sau: Waters 2489 UV/Visible Detector, Waters 2545 Binary Gradient Module, Waters Fraction Collector III và Waters Dual Flex Injector. Việc tách được thực hiện bằng cột ChiralPak IC (20x250mm; 5 μ m) được trang bị cột chặn ChiralPak IC (10x20mm; 5 μ M). Thực hiện rửa giải bằng phương pháp đẳng dòng được mô tả dưới đây, bước sóng phát hiện được cố định ở 210 và 254 nm.

Phương pháp 3:

Chất rửa giải: *n*-heptan/diclorometan/etanol/dietylamin: 90/10/1/0,1

Tốc độ chảy: 20ml/min

Các quy trình chung đã được sử dụng để tổng hợp các hợp chất theo sáng chế:

Quy trình chung A:

Bổ sung amin, trietylamin và HATU vào dung dịch axit carboxylic trong diclorometan. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng thu được bằng diclorometan và rửa bằng dung dịch axit clohydric nồng độ 1N. Phân tách các pha thu được. Rửa pha rắn bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước và nước muối, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh sạch phần thu được bằng sắc ký nhanh trên silicagel.

Quy trình chung B:

Gia nhiệt hỗn hợp của aldehyt và amin trong ống được hàn kín ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 6 giờ. Định lượng sự tạo thành của imin và sử dụng imin thu được trong bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình chung C:

Gia nhiệt hỗn hợp của aldehyt và amin trong etanol ở nhiệt độ 60 - 70°C trong thời gian 5- 20h. Định lượng sự tạo thành của imin và sử dụng dung dịch imin trong etanol thu được trong bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình chung D: Đảo ngược phân cực

Bổ sung trietylamin vào dung dịch chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-methylthiazol-3-ium clorua trong etanol và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 60 - 70°C

trong thời gian 10 phút. Bổ sung andehyt và dung dịch imin trong etanol vào dung dịch có màu vàng thu được. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong ống được hàn kín ở nhiệt độ 60 - 70°C trong thời gian 18 – 120 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và tinh sạch phần thu được bằng sắc ký nhanh trên silicagel.

Quy trình chung E:

Bổ sung triethylamin vào dung dịch chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-methylthiazol-3-ium clorua trong etanol và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60 - 70°C trong thời gian 10 phút. Vào dung dịch có màu vàng thu được bổ sung andehyt và dung dịch imin trong etanol. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong ống được hàn kín ở nhiệt độ 60 - 70°C trong thời gian 18 – 120 giờ, sau đó chiếu xạ hỗn hợp phản ứng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 160°C trong thời gian 4 phút. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và tinh sạch phần thu được bằng sắc ký nhanh trên silicagel.

Quy trình chung F:

Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) vào hỗn hợp đã loại khí chứa aryl halogenua hoặc heteroaryl halogenuaogenua, axit boronic hoặc este của axit boronic và bazơ (ví dụ, kali florua hoặc natri cacbonat) trong hỗn hợp của dung môi hữu cơ (ví dụ, DME hoặc dioxan) và nước. Hồi lưu hỗn hợp phản ứng qua đêm. Sau khi làm mát đến nhiệt độ phòng, lọc hỗn hợp phản ứng này qua xelit. Pha loãng dịch lọc thu được bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Phân tách các pha thu được. Rửa pha rắn bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh sạch phần thu được bằng sắc ký nhanh trên silicagel.

Quy trình chung G:

Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) vào hỗn hợp đã loại khí gồm aryl hoặc heteroaryl halogenuait, axit boronic hoặc este của axit boronic và bazơ (ví dụ, kali florua hoặc natri cacbonat) trong hỗn hợp của dung môi hữu cơ (ví dụ, DME hoặc dioxan) và nước. Chiếu xạ hỗn hợp phản ứng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 20 phút. Sau khi làm mát đến nhiệt độ phòng, lọc hỗn hợp phản ứng này qua xelit. Pha loãng dịch lọc thu được bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Phân tách các pha thu được. Rửa pha rắn bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh sạch phần thu được bằng sắc ký nhanh trên silicagel.

Ví dụ 1: Điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-4-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Điều chế 1-metyl-4-phenyl-1*H*-pyrazol-3-carbaldehyt theo quy trình chung F từ 4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-carbaldehyt (0,100g; 0,529mmol), axit benzenboronic (0,077g; 0,635mmol), natri cacbonat (0,135g; 1,274mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,031g; 0,026mmol) trong hỗn hợp của DME (4ml) và nước (1,6ml). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (10% đến 100%) trong heptan thu được 0,093g (94%) hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 187 (M+H).

Bước 2: Điều chế *N*-benzyliden-3-metoxyanilin theo quy trình chung B từ hỗn hợp gồm benzaldehyt (0,101ml; 0,996mmol) và *m*-anidisin (0,112ml; 1,073mmol).

Bước 3: Điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-4-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-phenyletanon theo quy trình chung D từ hỗn hợp gồm 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,067g; 0,248mmol) và trietylamin (0,035ml; 0,252mmol) trong etanol (1ml), 1-metyl-4-phenyl-1*H*-pyrazol-3-carbaldehyt (0,093g; 0,499mmol) và dung dịch *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,499mmol) trong etanol (1ml), gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 24 giờ. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (5% đến 80%) trong heptan tiếp đó là bước tinh sạch thứ hai bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (10% đến 60%) trong heptan thu được 0,030g (14%) hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 398 (M+H). ESI/APCI(-): 396 (M-H).

Ví dụ 2: Điều chế 1-(4-(4-flophenyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: Điều chế 1-(4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon theo quy trình chung D từ hỗn hợp gồm 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,069ml; 0,498mmol) trong etanol (0,735ml), 4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxaldehyt (0,205 g, 1,085mmol) và dung dịch *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,996mmol) trong etanol (0,735ml), gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 18 giờ. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (0% đến 70%) trong heptan thu được 0,266g (67%) hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng.

ESI/APCI(+): 400, 402 (M+H). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,13 (1H, s); 7,49 (2H, d); 7,33 (2H, m); 7,25 (1H, m); 6,93 (1H, t); 6,44 (1H, d); 6,25 (3H, m); 6,14 (1H, d); 4,00 (3H, s); 3,64 (3H, s).

Bước 2: Điều chế 1-(4-(4-flophenyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3-metoxypheyl)amino)-2-phenyletanon theo quy trình chung F từ 1-(4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3-metoxypheyl)amino)-2-phenyletanon (0,100g; 0,250mmol), axit 4-flophenylboronic (0,052g; 0,372mmol), kali florua (0,058g; 0,998mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,029g; 0,025mmol) trong hỗn hợp của dioxan (4ml) và nước (1ml). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (20% đến 50%) trong heptan thu được 0,073g (70%) hợp chất mong muốn ở dạng bột màu trắng. ESI/APCI(+): 416 (M+H). ESI/APCI(-): 414 (M-H). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,06 (1H, s); 7,52 (2H, d); 7,1-7,4 (7H, m); 6,92 (1H, t); 6,35 (2H, m); 6,28 (2H, m); 6,12 (1H, d); 4,03 (3H, s); 3,61 (3H, s).

Ví dụ 3: Điều chế 2-((3-metoxypheyl)amino)-1-(1-metyl-4-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon

Bước 1: Điều chế dung dịch 3-metoxy-*N*-(pyridin-3-ylmetylen)anilin trong etanol theo quy trình chung C từ hỗn hợp gồm nicotinaldehyt (0,047ml; 0,500mmol) và *m*-anidisin (0,056ml; 0,500mmol) trong etanol (0,5ml), gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 6 giờ.

Bước 2: Điều chế 2-((3-metoxypheyl)amino)-1-(1-metyl-4-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon theo quy trình chung D từ hỗn hợp gồm 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,067g; 0,248mmol) và trietylamin (0,035ml; 0,252mmol) trong etanol (1ml), 1-metyl-4-phenyl-1*H*-pyrazol-3-carbaldehyt (0,093g; 0,499mmol) và dung dịch 3-metoxy-*N*-(pyridin-3-ylmetylen)anilin (0,500mmol) trong etanol (0,5ml), gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 18 giờ. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (2% đến 20%) trong diclorometan tiếp đó là bước kết tủa từ từ dietyl ete thu được 0,060g (30%) hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 399 (M+H). ESI/APCI(-): 397 (M-H). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,75 (1H, s); 8,45 (1H, d); 8,08 (1H, s); 7,88 (1H, d); 7,21-7,43 (6H, m); 6,95 (1H, t); 6,55 (1H, d); 6,40 (1H, d); 6,30 (2H, m); 6,15 (1H, d); 4,04 (3H, s); 3,62 (3H, s).

Ví dụ 4: Điều chế 2-(5-flopyridin-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-4-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)etanon

Bước 1: Điều chế dung dịch *N*-((5-flopyridin-3-yl)metylen)-3-metoxyanilin trong etanol theo quy trình chung C từ hỗn hợp gồm 5-flonicotinaldehyt (0,062g; 0,504mmol) và *m*-anidisin (0,056ml; 0,500mmol) trong etanol (0,5ml), gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 6 giờ.

Bước 2: Điều chế 2-(5-flopyridin-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-4-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)etanon theo quy trình chung D từ hỗn hợp gồm 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,067g; 0,248mmol) và trietylamin (0,035ml; 0,252mmol) trong etanol (1ml), 1-metyl-4-phenyl-1*H*-pyrazol-3-carbaldehyt (0,093g; 0,499mmol) và dung dịch *N*-((5-flopyridin-3-yl)metylen)-3-metoxyanilin (0,500mmol) trong etanol (0,5ml), gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 18 giờ. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (2% đến 20%) trong diclorometan tiếp đó là bước kết tủa từ etanol thu được 0,055g (26%) hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 417 (M+H). ESI/APCI(-): 415 (M-H). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,65 (1H, s); 8,47 (1H, d); 8,10 (1H, s); 7,83 (1H, d); 7,23-7,47 (5H, m); 6,96 (1H, t); 6,56-6,67 (1H, m); 6,44-6,53 (1H, m); 6,32 (2H, m); 6,18 (1H, d); 4,05 (3H, s); 3,63 (3H, s).

Ví dụ 5: Điều chế 1-(4-(2-flophenyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

điều chế 1-(4-(2-flophenyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon theo quy trình chung F từ 1-(4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon (0,100g; 0,250mmol), axit (2-flophenyl)boronic (0,052g; 0,372mmol), kali florua (0,058g; 0,998mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,029g; 0,025mmol) trong hỗn hợp của DME (3ml) và nước (0,75ml). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong heptan thu được 0,095g (91%) hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 416 (M+H). ESI/APCI(-): 414 (M-H). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,03 (1H, s); 7,51 (2H, d); 7,20-7,41 (5H, m); 7,17 (2H, d); 6,92 (1H, t); 6,34-6,44 (1H, m); 6,21-6,33 (3H, m); 6,12 (1H, d); 4,04 (3H, s); 3,61 (3H, s).

Ví dụ 6: Điều chế 1-(4-(3-flophenyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3-metoxyphephenyl)amino)-2-phenyletanon

điều chế 1-(4-(3-flophenyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3-metoxyphephenyl)amino)-2-phenyletanon theo quy trình chung F từ 1-(4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3-metoxyphephenyl)amino)-2-phenyletanon (0,100g; 0,250mmol), axit (3-flophenyl)boronic (0,052g; 0,372mmol), kali florua (0,058g; 0,998mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,029g; 0,025mmol) trong hỗn hợp của DME (3ml) và nước (0,75ml). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong heptan thu được 0,092g (89%) hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 416 (M+H). ESI/APCI(-): 414 (M-H). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,15 (1H, s); 7,51 (2H, d); 7,34 (3H, m); 7,22 (3H, m); 7,06 (1H, t); 6,93 (1H, t); 6,46 (1H, d); 6,24-6,39 (3H, m); 6,13 (1H, d); 4,04 (3H, s); 3,62 (3H, s).

Ví dụ 7: Điều chế 1-(1,1'-dimetyl-1*H*,1'*H*-[4,4'-bipyrazol]-3-yl)-2-((3-metoxyphephenyl)amino)-2-phenyletanon

điều chế 1-(1,1'-dimetyl-1*H*,1'*H*-[4,4'-bipyrazol]-3-yl)-2-((3-metoxyphephenyl)amino)-2-phenyletanon theo quy trình chung F từ 1-(4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3-metoxyphephenyl)amino)-2-phenyletanon (0,100g; 0,250mmol), pinacol este của axit 1-metyl-1*H*-pyrazol-4-boronic (0,078g; 0,375mmol), kali florua (0,058g; 0,998mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,029g; 0,025mmol) trong hỗn hợp của DME (3ml) và nước (0,75ml). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (2% đến 20%) trong diclorometan thu được 0,074g (74%) hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 402 (M+H). ESI/APCI(-): 400 (M-H). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,14 (2H, s); 7,75 (1H, s); 7,51 (2H, m); 7,17-7,36 (3H, m); 6,93 (1H, t); 6,40 (2H, m); 6,30 (2H, s); 6,13 (1H, d); 4,01 (3H, s); 3,82 (3H, s); 3,62 (3H, s).

Ví dụ 8: Điều chế 2-(4-flophenyl)-2-((3-metoxyphephenyl)amino)-1-(1-metyl-4-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)etanon

Bước 1: Điều chế dung dịch *N*-(4-flobenzyliden)-3-metoxyanilin trong etanol theo quy trình chung C từ hỗn hợp gồm 4-flobenzaldehyt (0,126g; 1,015mmol) và *m*-anidisin (0,109ml; 0,974mmol) trong etanol (0,5ml), gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong thời gian

18 giờ.

Bước 2: Điều chế 2-(4-flophenyl)-2-((3-metoxyphephenyl)amino)-1-(1-metyl-4-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)etanon theo quy trình chung D từ hỗn hợp gồm 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,116g; 0,430mmol) và trietylamin (0,080ml; 0,574mmol) trong etanol (0,5ml), 1-metyl-4-phenyl-1*H*-pyrazol-3-carbaldehyt (0,160g; 0,859mmol) và dung dịch *N*-(4-flobenzyliden)-3-metoxyanilin (0,974mmol) trong etanol (1,5ml), gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 18 giờ. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (0% đến 40%) trong heptan thu được 0,174g (48%) hợp chất mong muốn ở dạng dầu màu vàng. ESI/APCI(+): 416 (M+H).

Ví dụ 9: Điều chế 2-((3-metoxyphephenyl)amino)-1-(1-metyl-4-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-(*p*-tolyl)etanon

Bước 1: Điều chế dung dịch 3-metoxý-*N*-(4-metylbenzyliden)anilin trong etanol theo quy trình chung C từ hỗn hợp gồm *p*-tolualdehyt (0,279ml; 2,57mmol) và *m*-anidisin (0,277ml; 2,48mmol) trong etanol (1,5ml), gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 6 giờ.

Bước 2: Điều chế 1-(4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3-metoxyphephenyl)amino)-2-(*p*-tolyl)etanon theo quy trình chung D từ hỗn hợp gồm 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,330g; 1,22mmol) và trietylamin (0,250ml; 1,79mmol) trong etanol (1,5ml), 4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxaldehyt (0,455 g, 2,41mmol) và dung dịch 3-metoxý-*N*-(4-metylbenzyliden)anilin (2,48mmol) trong etanol (3ml), gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 18 giờ. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan thu được 0,612g (61%) hợp chất mong muốn ở dạng sáp màu vàng từ từ được hóa rắn. ESI/APCI(+): 414, 416 (M+H).

Bước 3: Điều chế 2-((3-metoxyphephenyl)amino)-1-(1-metyl-4-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-(*p*-tolyl)etanon theo quy trình chung F từ 1-(4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3-metoxyphephenyl)amino)-2-(*p*-tolyl)etanon (0,120g; 0,290mmol), axit pyrimidin-5-ylboronic (0,056g; 0,452mmol), kali florua (0,072g; 1,239mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,035g; 0,030mmol) trong hỗn hợp của dioxan (4ml) và nước (1ml). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ

gradien của etyl axetat (50% đến 100%) trong heptan tiếp đó là bước tinh sạch bằng phương pháp chiết pha rắn trên cột pha đảo C18 sử dụng nồng độ gradien của Axetonitril (10% đến 60%) trong nước thu được 0,090g (75%) hợp chất mong muốn ở dạng bột màu vàng. ESI/APCI(+): 414 (M+H).

Ví dụ 10: Điều chế 2-((3-metoxyphephenyl)amino)-1-(1-metyl-4-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(p-tolyl)etanon

Điều chế 2-((3-metoxyphephenyl)amino)-1-(1-metyl-4-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(p-tolyl)etanon theo quy trình chung F từ 1-(4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-((3-metoxyphephenyl)amino)-2-(p-tolyl)etanon (0,123g; 0,297mmol), axit pyridin-4-ylboronic (0,057g; 0,464mmol), kali florua (0,076g; 1.308mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,032g; 0,028mmol) trong hỗn hợp của dioxan (4ml) và nước (1ml). Tinh sạch phần thu được bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (50% đến 100%) trong heptan. Bước tinh sạch tiếp theo bằng phương pháp chiết pha rắn trên cột pha đảo C18 sử dụng nồng độ gradien của Axetonitril (10% đến 60%) trong nước theo sau bằng bước tinh sạch dùng HPLC thu sản phẩm (cột XBrigde; Phương pháp 1) thu được 0,045g (37%) hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 413 (M+H).

Ví dụ 11: Điều chế 2-((3-metoxyphephenyl)amino)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-1-(1-metyl-4-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)etanon

Bước 1: Điều chế dung dịch 3-metoxy-N-((5-metoxypyrazin-2-yl)metylen)anilin trong etanol theo quy trình chung C từ hỗn hợp gồm 5-metoxypyrazine-2-carbaldehyt (0,139g; 1,006mmol) và m-anidisin (0,110ml; 0,983mmol) trong etanol (0,5ml), gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 18 giờ.

Bước 2: Điều chế 2-((3-metoxyphephenyl)amino)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-1-(1-metyl-4-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)etanon theo quy trình chung D từ hỗn hợp gồm 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,116g; 0,430mmol) và trietylamin (0,080ml; 0,574mmol) trong etanol (0,5ml), 1-metyl-4-phenyl-1H-pyrazol-3-carbaldehyt (0,162g; 0,870mmol) và dung dịch 3-metoxy-N-((5-metoxypyrazin-2-yl)metylen)anilin (0,983mmol) trong etanol (1,5ml), gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 18 giờ. Tinh sạch phần thu được bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (0% đến 60%) trong heptan. Bước tinh sạch tiếp theo

bằng phương pháp chiết pha rắn trên cột pha đảo C18 sử dụng nồng độ gradien của Axetonitril (10% đến 55%) trong nước theo sau bằng bước tinh sạch dùng HPLC thu sản phẩm (cột XBridge; Phương pháp 1) thu được 0,118g (32%) hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 430 (M+H).

Ví dụ 12: Điều chế 2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-1-(1-metyl-4-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)etanon

Bước : Điều chế dung dịch 5-metoxy-*N*-((6-metoxypyridin-3-yl)metylen)pyridin-3-amin trong etanol theo quy trình chung C từ hỗn hợp gồm 6-metoxynicotinaldehyt (0,126g; 0,919mmol) và 5-metoxypyridin-3-amin (0,114g; 0,918mmol) trong etanol (1ml), gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 6 giờ.

Bước 2: Điều chế 2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-1-(1-metyl-4-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)etanon theo quy trình chung D từ hỗn hợp gồm 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,126g; 0,460mmol) và trietylamin (0,064ml; 0,462mmol) trong etanol (1,5ml), 1-metyl-4-phenyl-1*H*-pyrazol-3-carbaldehyt (0,171g; 0,918mmol) và dung dịch 5-metoxy-*N*-((6-metoxypyridin-3-yl)metylen)pyridin-3-amin (0,918mmol) trong etanol (1ml), gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 18 giờ. Tinh sạch phần thu được bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong diclorometan. Bước tinh sạch tiếp theo bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của metanol (0% đến 7%) trong diclorometan thu được 0,030g (8%) hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 430 (M+H). ESI/APCI(-): 428 (M-H).

Ví dụ 13: Điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-4-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon

Bước 1: Điều chế dung dịch 3-metoxy-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)metylen)anilin trong etanol theo quy trình chung C từ hỗn hợp gồm pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-carbaldehyt (0,073g; 0,499mmol) và *m*-anidisin (0,056ml; 0,501mmol) trong etanol (0,5ml), gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 6 giờ.

Bước 2: Điều chế 1-(4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon theo quy trình chung D từ hỗn hợp gồm 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070ml; 0,505mmol) trong etanol (1,5ml), 4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-

carboxaldehyt (0,189 g, 1,000mmol) và dung dịch 3-metoxý-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylmetylen)anilin (0,999mmol) trong etanol (1ml), gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 18 giờ. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan thu được 0,277g (63%) hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 440, 442 (M+H).

Bước 3: Điều chế 2-((3-metoxýphenyl)amino)-1-(1-metyl-4-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon theo quy trình chung F từ 1-(4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3-metoxýphenyl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon (0,100g; 0,227mmol), axit benzenboronic (0,041g; 0,341mmol), kali florua (0,053g; 0,908mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,026g; 0,023mmol) trong hỗn hợp của DME (3ml) và nước (0,75ml). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan thu được 0,074g (76%) hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 438 (M+H). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,61 (1H, d); 8,06 (1H, s); 7,64 (1H, d); 7,46 (2H, m); 7,23-7,40 (3H, m); 7,18 (1H, t); 6,96 (1H, t); 6,78 (1H, t); 6,62 (2H, m); 6,38 (2H, m); 6,30 (1H, d); 6,15 (1H, d); 4,01 (3H, s); 3,63 (3H, s).

Ví dụ 14: Điều chế 4-(3-(2-((3-metoxýphenyl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)acetyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzonitril

Điều chế 4-(3-(2-((3-metoxýphenyl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)acetyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzonitril theo quy trình chung G từ 1-(4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3-metoxýphenyl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon (0,080g; 0,182mmol), axit 4-xyanophenylboronic (0,040g; 0,273mmol), kali florua (0,042g; 0,727mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,021g; 0,018mmol) trong hỗn hợp của DME (3ml) và nước (0,75ml). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan thu được 0,057g (68%) hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 463 (M+H). ESI/APCI(-): 461 (M-H). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,61 (1H, d); 8,22 (1H, s); 7,83 (2H, m); 7,57-7,74 (3H, m); 7,12-7,25 (1H, m); 6,96 (1H, t); 6,85 (1H, t); 6,55-6,70 (2H, m); 6,37 (3H, m); 6,16 (1H, d); 4,01 (3H, s); 3,63 (3H, s).

Ví dụ 15: Điều chế 2-((3,5-dimetoxýphenyl)amino)-1-(1-metyl-4-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-(*p*-tolyl)etanon

Bước 1: Điều chế dung dịch 3,5-dimethoxy-*N*-(4-methylbenzyliden)anilin trong ethanol theo quy trình chung C từ hỗn hợp gồm *p*-tolualdehyt (0,118ml; 1,000mmol) và 3,5-dimethoxyanilin (0,153g; 0,999mmol) trong ethanol (2ml), gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 6,5 giờ.

Bước 2: Điều chế 1-(4-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-2-(*p*-tolyl)etanon theo quy trình chung D từ hỗn hợp gồm 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-methylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và triethylamin (0,069ml; 0,498mmol) trong ethanol (0,735ml), 4-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-carboxaldehyt (0,205 g, 1,085mmol) và dung dịch 3,5-dimethoxy-*N*-(4-methylbenzyliden)anilin (0,999mmol) trong ethanol (2ml) và diclorometan (1ml), gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 25h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của ethyl axetat (0% đến 100%) trong heptan thu được 0,063g (15%) hợp chất mong muốn ở dạng bột màu vàng. ESI/APCI(+): 444, 446 (M+H).

Bước 3: Điều chế 2-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-1-(1-methyl-4-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-(*p*-tolyl)etanon theo quy trình chung F từ 1-(4-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-2-(*p*-tolyl)etanon (0,063g; 0,142mmol), axit benzenboronic (0,066g; 0,213mmol), kali florua (0,030g; 0,516mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,016g; 0,014mmol) trong hỗn hợp của dioxan (2,3ml) và nước (0,6ml). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của ethyl axetat (20% đến 60%) trong heptan thu được 0,028g (45%) hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 442 (M+H); 464 (M+Na). ESI/APCI(-): 440 (M-H). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,04 (1H, s); 7,2-7,4 (7H, m); 7,12 (2H, m); 6,30 (2H, m); 5,91 (2H, s); 5,72 (1H, s); 4,02 (3H, s); 3,60 (3H, s); 1,99 (3H, s).

Ví dụ 16: Điều chế 1-(4-(benzo[*d*]thiazol-5-yl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3-methoxyphenyl)amino)-2-(6-methoxypyridin-3-yl)etanon

Bước 1: Điều chế dung dịch 3-methoxy-*N*-((6-methoxypyridin-3-yl)metylen)anilin trong ethanol theo quy trình chung C từ hỗn hợp gồm 6-methoxypyridin-3-carboxaldehyt (0,411g; 2,98mmol) và *m*-anisidine (0,336ml; 3,00mmol) trong ethanol (6ml), gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 6,5 giờ.

Bước 2: Điều chế 1-(4-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3-methoxyphenyl)amino)-2-

(6-metoxypyridin-3-yl)etanon theo quy trình chung D từ hỗn hợp gồm 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,405g; 1,50mmol) và trietylamin (0,207ml; 1,49mmol) trong etanol (2,2ml), 4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxaldehyt (0,615g, 3,25mmol) và dung dịch 3-metoxy-*N*-((6-metoxypyridin-3-yl)metylen)anilin (2,98mmol) trong etanol (6ml), gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 22h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (40% đến 100%) trong heptan thu được 0,776g (60%) hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 431, 433 (M+H). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,28 (1H, s); 8,14 (1H, s); 7,75 (1H, d); 6,94 (1H, t); 6,80 (1H, d); 6,47 (1H, d); 6,27 (2H, s); 6,1-6,25 (2H, m); 3,99 (3H, s); 3,80 (3H, s); 3,62 (3H, s).

Bước 3: Điều chế 1-(4-(benzo[*d*]thiazol-5-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon theo quy trình chung F từ 1-(4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon (0,120g; 0,278mmol), pinacol este của axit benzothiazol-5-boronic (0,109g; 0,417mmol), kali florua (0,058g; 0,998mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,032g; 0,028mmol) trong hỗn hợp của dioxan (4,5ml) và nước (1,1ml). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (20% đến 80%) trong heptan tiếp đó là bước tinh sạch dùng TLC thu sản phẩm sử dụng etyl axetat (70%) trong heptan làm chất rửa giải thu được 0,042g (31%) hợp chất mong muốn ở dạng bột màu vàng. ESI/APCI(+): 486 (M+H); 508 (M+Na). ESI/APCI(-): 484 (M-H). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9,20 (1H, s); 8,33 (1H, s); 8,21 (1H, s); 8,14 (2H, m); 7,79 (1H, d); 7,50 (1H, d); 6,95 (1H, t); 6,80 (1H, d); 6,33 (2H, m); 6,30 (2H, s); 6,17 (1H, d); 4,06 (3H, s); 3,80 (3H, s); 3,63 (3H, s).

Ví dụ 17: Điều chế 1-(4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon

Điều chế 1-(4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon theo quy trình chung F từ 1-(4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon (0,120g; 0,278mmol), axit 2,3-dihydro-1-benzofuran-5-ylboronic (0,068g; 0,415mmol), kali florua (0,058g; 0,998mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,032g; 0,028mmol) trong hỗn hợp của dioxan (4,5ml) và nước (1,1ml). Tinh sạch

bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (30% đến 70%) trong heptan tiếp đó là bước tinh sạch thứ hai dùng sắc ký nhanh sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (30% đến 70%) trong heptan thu được 0,034g (26%) hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 471 (M+H); 493 (M+Na). ESI/APCI(-): 469 (M-H). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,29 (1H, s); 7,97 (1H, s); 7,76 (1H, d); 7,29 (1H, s); 7,12 (1H, d); 6,94 (1H, t); 6,75 (2H, m); 6,43 (1H, m); 6,29 (3H, m); 6,14 (1H, d); 4,52 (2H, t); 4,01 (3H, s); 3,79 (3H, s); 3,62 (3H, s); 3,15 (2H, t).

Ví dụ 18: Điều chế 2-((3-metoxypheyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-1-(1-metyl-4-(thiophen-2-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl)etanon

Điều chế 2-((3-metoxypheyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-1-(1-metyl-4-(thiophen-2-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl)etanon theo quy trình chung F từ 1-(4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3-metoxypheyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon (0,120g; 0,278mmol), axit thiophen-2-boronic (0,053g; 0,414mmol), kali florua (0,058g; 0,998mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,032g; 0,028mmol) trong hỗn hợp của dioxan (4,5ml) và nước (1,1ml). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (20% đến 60%) trong heptan tiếp đó là bước kết tinh hóa từ etyl axetat và heptan thu được 0,015g (12%) hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 435 (M+H). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,29 (1H, s); 8,25 (1H, s); 7,78 (1H, d); 7,49 (2H, m); 7,05 (1H, t); 6,95 (1H, t); 6,76 (2H, d); 6,50 (1H, d); 6,30 (3H, m); 6,15 (1H, d); 4,02 (3H, s); 3,79 (3H, s); 3,62 (3H, s).

Ví dụ 19: Điều chế 2-((3-metoxypheyl)amino)-1-(1-metyl-4-(6-metylpyridin-3-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-phenyletanon

Điều chế 2-((3-metoxypheyl)amino)-1-(1-metyl-4-(6-metylpyridin-3-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-phenyletanon theo quy trình chung G từ 1-(4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3-metoxypheyl)amino)-2-phenyletanon (0,120g; 0,300mmol), 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (0,104g; 0,475mmol), kali florua (0,070g; 1,205mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,044g; 0,038mmol) trong hỗn hợp của dioxan (4ml) và nước (1ml). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (50% đến 100%) trong heptan theo sau bằng bước tinh sạch dùng HPLC thu sản phẩm (cột XBridge; Phương pháp 1) thu được 0,071g (57%) hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 413 (M+H).

Ví dụ 20: Điều chế 1-(4-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3-metoxypheyl)amino)-2-(*p*-tolyl)etanon

Điều chế 1-(4-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3-metoxypheyl)amino)-2-(*p*-tolyl)etanon theo quy trình chung F từ 1-(4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-((3-metoxypheyl)amino)-2-(*p*-tolyl)etanon (0,120g; 0,290mmol), axit (3,5-dimetylisoxazol-4-yl)boronic (0,062g; 0,440mmol), kali florua (0,070g; 1,205mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,035g; 0,030mmol) trong hỗn hợp của dioxan (4ml) và nước (1ml). Tinh sạch phần thu được bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (50% đến 100%) trong heptan. Bước tinh sạch tiếp theo bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan theo sau bằng bước tinh sạch dùng HPLC thu sản phẩm (cột XBridge; Phương pháp 1) thu được 0,045g (36%) hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 431 (M+H).

Ví dụ 21: Phân tách các chất đồng phân đối ảnh của 2-((3-metoxypheyl)amino)-1-(1-metyl-4-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-phenyletanon dẫn đến phân tách (-)-2-((3-metoxypheyl)amino)-1-(1-metyl-4-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-phenyletanon và (+)-2-((3-metoxypheyl)amino)-1-(1-metyl-4-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3-metoxypheyl)amino)-1-(1-metyl-4-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-phenyletanon thành các chất đồng phân đối ảnh của nó và tinh sạch bằng HPLC thu sản phẩm (cột ChiralPak; Phương pháp 3). Trong các điều kiện này, thu được hai chất đồng phân đối ảnh:

- chất đồng phân đối ảnh giải phóng ra nhanh hơn: $t_r = 8,6$ min; ee > 95%

- chất đồng phân đối ảnh giải phóng ra chậm hơn $t_r = 14,2$ min; ee > 95%.

Ví dụ 22: Điều chế 2-((3-metoxypheyl)amino)-2-phenyl-1-(4-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)etanon

Bước 1: Điều chế 4-phenyl-1*H*-pyrazol-3-carbaldehyt theo quy trình chung F từ 4-bromo-1*H*-pyrazol-3-carbaldehyt (0,200g; 1,14mmol), axit benzenboronic (0,209g; 1,71mmol), kali florua (0,266g; 4,57mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,132g; 0,114mmol) trong hỗn hợp của DME (16ml) và nước (4ml). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong

heptan thu được 0,078g (40%) hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng. ESI/APCI(-): 171 (M-H).

Bước 2: Điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(4-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)etanon theo quy trình chung D từ hỗn hợp gồm 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-methylthiazol-3-ium clorua (0,110g; 0,407mmol) và trietylamin (0,057ml; 0,407mmol) trong etanol (1ml), 4-phenyl-1*H*-pyrazol-3-carbaldehyt (0,140 g, 0,813mmol) và dung dịch *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,813mmol) trong etanol (1ml), gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 18 giờ. Tinh sạch phần thu được bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan. Bước tinh sạch tiếp theo bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong heptan theo sau bằng bước tinh sạch dùng HPLC thu sản phẩm (cột XBridge; Phương pháp 2) thu được 0,012g (4%) hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu be. ESI/APCI(-): 171 (M-H).

Ví dụ 23: Điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(4-phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)etanon

Bước 1: Bổ sung di-*tert*-butyl dicarbonat (0,610g; 2,79mmol) và DMAP (0,026g; 0,213mmol) vào dung dịch chứa etyl 4-phenyl-1*H*-pyrrol-3-carboxylat (0,500g; 2,32mmol) trong axetonitril (15ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ phòng và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phân tách sản phẩm thu được giữa diclorometan và dung dịch amoni clorua bão hòa. Phân tách các pha thu được. Rửa pha rắn bằng dung dịch natri bicarbonat nồng độ 1M và nước muối, làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh sạch phần thu được bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng etyl axetat (30%) trong heptan làm chất rửa giải để thu được 0,643g (88%) 1-*tert*-butyl 3-etyl 4-phenyl-1*H*-pyrrol-1,3-dicarboxylat ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7,82 (1H, s); 7,45-7,33 (6H, m); 4,16 (2H, q); 1,59 (9H, s); 1,19 (3H, t).

Bước 2: Bổ sung dung dịch DIBALH nồng độ 1M trong hexan (4,50ml; 4,50mmol) vào dung dịch chứa 1-*tert*-butyl 3-etyl 4-phenyl-1*H*-pyrrol-1,3-dicarboxylat (0,643g; 2,04mmol) trong diclorometan (20ml) được làm lạnh ở nhiệt độ -78°C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ 0°C và tiếp tục khuấy trong thời gian 1h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng thu được với etyl axetat và bổ sung dung dịch muối Rochelle nồng độ

1N. Sau khi khuấy 30 min ở nhiệt độ phòng, phân tách các pha thu được. Rửa pha rắn bằng nước muối, làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu 0,505g (91%) *tert*-butyl 3-(hydroxymetyl)-4-phenyl-1*H*-pyrol-1-carboxylat ở dạng dầu màu hồng nhạt. Sử dụng sản phẩm thô thu được trong bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Khuấy hỗn hợp gồm *tert*-butyl 3-(hydroxymetyl)-4-phenyl-1*H*-pyrol-1-carboxylat (0,505g; 1,85mmol) và mangan dioxit (1,650g; 19,0mmol) trong DMSO (8ml) ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 6 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ phòng và tiếp tục khuấy trong thời gian 60 giờ. Lọc dung dịch này qua xelit. Pha loãng dịch lọc thu được bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Rửa pha rắn bằng nước muối, làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (0% đến 20%) trong heptan thu được 0,149g (30%) *tert*-butyl 3-formyl-4-phenyl-1*H*-pyrol-1-carboxylat ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 9,88 (1H, s); 8,20 (1H, d); 7,58 (2H, d); 7,53 (1H, d); 7,41-7,32 (3H, m); 1,61 (9H, s).

Bước 4: Điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(4-phenyl-1*H*-pyrolo-3-yl)etanon theo quy trình chung E từ hỗn hợp gồm 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-methylthiazolium clorua (0,070g; 0,259mmol) và trietylamin (0,060ml; 0,430mmol) trong etanol (1ml), *tert*-butyl 3-formyl-4-phenyl-1*H*-pyrol-4-carboxylat (0,149g; 0,549mmol) và *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,601mmol) trong etanol (1,5ml). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan theo sau bằng bước tinh sạch dùng HPLC thu sản phẩm (cột XBridge, Phương pháp 1) thu được 0,010g (5%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 383 (M+H). ESI/APCI(-): 381 (M-H).

Ví dụ 24: Điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(4-phenylthiophen-3-yl)etanon

Bước 1: Điều chế 1-(4-bromothiophen-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon theo quy trình chung D từ hỗn hợp gồm 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-methylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,069ml; 0,498mmol) trong etanol (0,735ml), 4-bromothiophen-3-carboxaldehyt (0,229 g, 1,199mmol) và dung dịch *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,996mmol) trong etanol (0,735ml), gia nhiệt

ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 64 giờ. Tinh sạch phần thu được bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan. Bước tinh sạch tiếp theo bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (10% đến 50%) trong heptan tiếp đó là bước kết tinh hóa từ etyl axetat và heptan thu được 0,014g (15%) hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 402, 404 (M+H).

Bước 2: Điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(4-phenylthiophen-3-yl)etanon theo quy trình chung F từ 1-(4-bromothiophen-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon (0,058g; 0,144mmol), axit benzenboronic (0,026g; 0,213mmol), kali florua (0,033g; 0,568mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,017g; 0,015mmol) trong hỗn hợp của dioxan (2,3ml) và nước (0,6ml). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (10% đến 30%) trong heptan theo sau bằng bước tinh sạch dùng HPLC thu sản phẩm (cột XBridge; Phương pháp 1) thu được 0,028g (49%) hợp chất mong muốn ở dạng bột màu trắng. ESI/APCI(+): 400 (M+H); 422 (M+Na). ESI/APCI(-): 398 (M-H). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,98 (1H, d); 7,49 (3H, m); 7,35 (2H, m); 7,26 (4H, m); 6,91 (3H, m); 6,33 (3H, m); 6,18 (1H, d); 6,11 (1H, d); 3,62 (3H, s).

Ví dụ 25: Điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-3-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-phenyletanon

Điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-3-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-phenyletanon theo quy trình chung D từ hỗn hợp gồm 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,091g; 0,337mmol) và trietylamin (0,070ml; 0,502mmol) trong etanol (0,5ml), 1-metyl-3-phenyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyt (0,122g; 0,655mmol) và dung dịch *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,757mmol) trong etanol (1,5ml), gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 16 giờ. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan kế tiếp là bước tinh sạch bằng HPLC thu sản phẩm (cột XBridge; Phương pháp 20% axit) thu được 0,053g (20%) hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 398 (M+H). ESI/APCI(-): 396 (M-H).

Ví dụ 26: Điều chế 2-((3,5-dimetoxyphephenyl)amino)-1-(2-phenylpiperidin-1-yl)-2-(*p*-tolyl)etanon

Bước 1: Bỏ sung từng phần NBS (3,30g; 18,5mmol) vào dung dịch chứa ethyl *p*-tolylaxetat (2,97ml; 16,8mmol) trong carbon tetrachlorua (17ml). Sau khi bỏ sung một vài giọt dung dịch axit hydrobromic nồng độ 48%, hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong thời gian 4h. Làm mát đến nhiệt độ phòng và lọc hỗn hợp phản ứng này. Rửa chất rắn thu được sau lọc bằng carbon tetrachlorua và cô đặc dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan dung dịch thu được trong axetonitril (42ml). Sau khi bỏ sung 3,5-dimethoxyanilin (6,50g; 42,4mmol), hồi lưu hỗn hợp phản ứng qua đêm và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phân tách sản phẩm thu được giữa ethyl axetat và dung dịch axit clohydric nồng độ 1N. Rửa pha rắn bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước và nước muối, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh sạch phần thu được bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của ethyl axetat (20% đến 90%) trong heptan để thu được 0,737g (13%) ethyl 2-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-2-(*p*-tolyl)axetat ở dạng chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 330 (M+H). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7,38 (2H, m); 7,18 (2H, m); 6,27 (1H, d); 5,89 (2H, s); 5,77 (1H, s); 5,12 (1H, d); 4,10 (2H, m); 3,63 (6H, s); 2,29 (3H, s); 1,13 (3H, t).

Bước 2: Bỏ sung lithi hydroxit (0,280g; 11,7mmol) vào hỗn hợp gồm ethyl 2-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-2-(*p*-tolyl)axetat (0,721g; 2,19mmol) trong metanol (9ml), THF (9ml) và nước (9ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2,5 giờ. Loại bỏ dung môi hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm. Axit hóa dung dịch thu được bằng dung dịch axit clohydric nồng độ 3M và chiết bằng ethyl axetat. Làm khô pha hữu cơ qua natri sulfat, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu định lượng 0,663 g axit 2-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-2-(*p*-tolyl)axetic ở dạng chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 302 (M+H). ESI/APCI(-): 300 (M-H). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 12,8 (1H, brs); 7,36 (2H, m); 7,15 (2H, m); 6,20 (1H, brs); 5,86 (2H, s); 5,73 (1H, s); 4,99 (1H, s); 3,60 (6H, s); 2,28 (3H, s).

Bước 3: Điều chế 2-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-1-(2-phenylpiperidin-1-yl)-2-(*p*-tolyl)etanon theo quy trình chung A từ axit 2-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-2-(*p*-tolyl)axetic (0,070g; 0,232mmol), 2-phenylpiperidin (0,040g; 0,248mmol), triethylamin (0,150ml; 1,082mmol) và HATU (0,090g; 0,237mmol) trong diclorometan (3ml). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của ethyl axetat (0% đến 20%) trong heptan thu được 0,040g (39%) hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 445 (M+H).

Ví dụ 27: Điều chế 2-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-1-(2-phenylpyrrolidin-1-yl)-2-(*p*-tolyl)etanon

Điều chế 2-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-1-(2-phenylpyrrolidin-1-yl)-2-(*p*-tolyl)etanon theo quy trình chung A từ axit 2-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-2-(*p*-tolyl)axetic (0,080g; 0,265mmol), 2-phenylpyrrolidin (0,041g; 0,278mmol), triethylamin (0,220ml; 1,587mmol) và HATU (0,101g; 0,265mmol) trong diclorometan (2,9ml). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (20% đến 60%) trong heptan thu được 0,070g (61%) hợp chất mong muốn ở dạng bột màu trắng. ESI/APCI(+): 431 (M+H); 453 (M+Na).

Ví dụ 28: Điều chế 2-((3-methoxyphenyl)amino)-1-(2-metyl-4-phenylthiazol-5-yl)-2-phenyletanon

Điều chế 2-((3-methoxyphenyl)amino)-1-(2-metyl-4-phenylthiazol-5-yl)-2-phenyletanon theo quy trình chung D từ hỗn hợp gồm 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và triethylamin (0,069ml; 0,498mmol) trong etanol (0,735ml), 2-metyl-4-phenyl-1,3-thiazol-5-carboxaldehyt (0,244g; 1,200mmol) và dung dịch *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,996mmol) trong etanol (2ml), gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 16 giờ. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (20% đến 50%) trong heptan tiếp đó là bước tinh sạch dùng kỹ thuật kết tinh hóa từ etyl axetat và heptan thu được 0,013g (3%) hợp chất mong muốn ở dạng bột màu trắng. ESI/APCI(+): 415 (M+H). ESI/APCI(-): 413 (M-H). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7,48 (2H, m); 7,43 (3H, m); 7,31 (5H, m); 6,92 (1H, t); 6,60 (1H, d); 6,16 (3H, m); 5,58 (1H, d); 3,61 (3H, s); 2,70 (3H, s).

Ví dụ 29: Điều chế 2-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-1-(4-metyl-2-phenylpiperazin-1-yl)-2-(*p*-tolyl)etanon

Điều chế 2-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-1-(4-metyl-2-phenylpiperazin-1-yl)-2-(*p*-tolyl)etanon theo quy trình chung A từ axit 2-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-2-(*p*-tolyl)axetic (0,080g; 0,265mmol), 1-metyl-3-phenylpiperazin (0,040g; 0,227mmol), triethylamin (0,150ml; 1,082mmol) và HATU (0,101g; 0,265mmol) trong diclorometan (2ml). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (0% đến 20%) trong heptan theo sau bằng bước tinh sạch dùng HPLC thu sản phẩm (cột XBridge, Phương pháp 1) thu được 0,019g (18%) hợp chất mong muốn ở

dạng muối của axit formic. ESI/APCI(+): 460 (M+H).

Ví dụ 30: Điều chế 2-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-1-(2-phenylazepan-1-yl)-2-(*p*-tolyl)etanon

Điều chế 2-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-1-(2-phenylazepan-1-yl)-2-(*p*-tolyl)etanon theo quy trình chung A từ axit 2-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-2-(*p*-tolyl)axetic (0,080g; 0,265mmol), 2-phenylazepan (0,049g; 0,280mmol), triethylamin (0,220ml; 1,587mmol) và HATU (0,101g; 0,265mmol) trong diclorometan (2,9ml). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (10% đến 30%) trong heptan thu được 0,060g (49%) hợp chất mong muốn ở dạng bột màu trắng. ESI/APCI(+): 459 (M+H).

Ví dụ 31: Điều chế 1-(5-bromo-1-metyl-4-phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-2-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-2-phenyletan-1-on

Bước 1: Bổ sung từng giọt dung dịch etyl 4-phenylpyrrol-3-carboxylat (0,210g; 0,976mmol) trong DMF (2ml) vào huyền phù của natri hydrua (0,049g; 1,225mmol) trong DMF (1,1ml) được làm mát ở nhiệt độ 0°C. Sau thời gian 1h ở nhiệt độ phòng, bổ sung dung dịch metyl iot (0,072ml; 1,157mmol) trong DMF (1,9ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm. Đặt hỗn hợp phản ứng này trong nước lạnh và chiết bằng etyl axetat. Rửa pha rắn bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước và nước muối, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh sạch phần thu được bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan để thu 0,175g (78%) etyl 1-metyl-4-phenyl-1*H*-pyrrol-3-carboxylat ở dạng dầu màu vàng. ESI/APCI(+): 230 (M+H). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7,47 (1H, s); 7,41 (2H, m); 7,30 (2H, m); 7,21 (1H, t); 6,91 (1H, s); 4,09 (2H, q); 3,67 (3H, s); 1,19 (3H, t).

Bước 2: Bổ sung *N,O*-dimetylhydroxylamin hydroclorua (0,187g; 1,917mmol) và dung dịch isopropylmagie clorua nồng độ 2M trong THF (2ml; 4,0mmol) vào dung dịch chứa etyl 1-metyl-4-phenyl-1*H*-pyrrol-3-carboxylat (0,170g; 0,741mmol) trong THF (2,5ml) được làm mát ở nhiệt độ -40°C. Hỗn hợp phản ứng này làm ấm đến nhiệt độ 0°C qua thời gian 5h. Làm dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch natri clorua bão hòa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng thu được với etyl axetat. Phân tách các pha thu được. Rửa pha rắn bằng nước và nước muối, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc trong điều kiện

áp suất giảm. Tinh sạch phần thu được bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (30% đến 85%) trong heptan để thu 0,148g (82%) *N*-metoxy-*N*,1-dimetyl-4-phenyl-1*H*-pyrrol-3-carboxamit ở dạng dầu màu trắng. ESI/APCI(+): 245 (M+H). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7,28 (4H, m); 7,15 (2H, m); 6,95 (1H, s); 3,66 (3H, s); 3.53 (3H, s); 3,09 (3H, s).

Bước 3: Bổ sung dung dịch benzylmagie clorua nồng độ 1M trong THF (1,7ml; 1,7mmol) vào dung dịch chứa *N*-metoxy-*N*,1-dimetyl-4-phenyl-1*H*-pyrrol-3-carboxamit (0,138g; 0,565mmol) trong THF (4ml) được làm lạnh ở nhiệt độ -70°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -70°C trong thời gian 3h. Bổ sung lần nữa dung dịch benzylmagie clorua nồng độ 1M trong THF (1,7ml; 1,7mmol). Sau thời gian 3h ở nhiệt độ -70°C, làm ấm từ từ dung dịch benzylmagie clorua nồng độ 1M trong THF (1,7ml; 1,7mmol) và hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ phòng và khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Làm dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch natri clorua bão hòa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng thu được bằng etyl axetat. Phân tách các pha thu được. Rửa pha rắn bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước và nước muối, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh sạch phần thu được bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (20% đến 60%) trong heptan để thu được 0,095g (61%) 1-(1-metyl-4-phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-2-phenyletan-1-on ở dạng dầu màu trắng. ESI/APCI(+): 276 (M+H). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7,89 (1H, d); 7,1-7,3 (10H, m); 6,92 (1H, d); 3.99 (2H, s); 3,70 (3H, s).

Bước 4: Bổ sung dung dịch phenyltrimetylamoni tribromua (0,176g; 0,468mmol) trong THF (4,9ml) vào dung dịch chứa 1-(1-metyl-4-phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-2-phenyletan-1-on (0,090g; 0,327mmol) trong THF (4ml) được làm mát ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1h và ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3h. Bổ sung dung dịch phenyltrimetylamoni tribromua (0,050g; 0,133mmol) trong THF (1.4ml) và tiếp tục khuấy trong thời gian 3,5h. Bổ sung 3,5-dimetoxyanilin (0,507g; 3,310mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 64 giờ và hồi lưu trong thời gian 6,5 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Phân tách sản phẩm thu được giữa etyl axetat và dung dịch axit clohydric nồng độ 1N. Rửa pha rắn bằng nước và nước muối, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (20% đến 60%) trong heptan tiếp đó là bước kết tinh hóa từ etyl axetat

và heptan thu được 0,021g (13%) 1-(5-bromo-1-metyl-4-phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-2-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-2-phenyletan-1-on ở dạng bột màu be. ESI/APCI(+): 505, 507 (M+H). ESI/APCI(-): 503, 505 (M-H). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,53 (1H, s); 7,51 (2H, m); 7,2-7,4 (6H, m); 7,11 (2H, m); 6,22 (1H, m); 5,94 (2H, s); 5,83 (1H, m); 5,72 (1H, s); 3,72 (3H, s); 3,62 (6H, s).

Ví dụ 32: Điều chế 2-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-1-(3-phenylmorpholino)-2-(*p*-tolyl)etan-1-on

Điều chế 2-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-1-(3-phenylmorpholino)-2-(*p*-tolyl)etanon theo quy trình chung A từ axit 2-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-2-(*p*-tolyl)axetic (0,061g; 0,202mmol), 3-phenylmorpholin (0,040g; 0,245mmol), triethylamin (0,115ml; 0,825mmol) và HATU (0,087g; 0,229mmol) trong diclorometan (2ml). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (0% đến 30%) trong heptan thu được 0,029g (24%) hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 447 (M+H).

Ví dụ 33: Điều chế 2-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-1-(3-phenylthiomorpholino)-2-(*p*-tolyl)etan-1-on

Điều chế 2-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-1-(3-phenylthiomorpholino)-2-(*p*-tolyl)etan-1-on theo quy trình chung A từ axit 2-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-2-(*p*-tolyl)axetic (0,080g; 0,265mmol), 3-phenylthiomorpholin (0,050g; 0,279mmol), triethylamin (0,220ml; 1,587mmol) và HATU (0,101g; 0,265mmol) trong diclorometan (2,9ml). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan thu được 0,011g (9%) chất đồng phân lập thể phân cực ít hơn ở dạng chất rắn màu trắng và 0,047g (39%) chất đồng phân lập thể phân cực nhiều hơn ở dạng bột màu trắng. ESI/APCI(+): 463 (M+H).

Ví dụ 34: Điều chế 2-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-1-(1,1-dioxido-3-phenylthiomorpholino)-2-(*p*-tolyl)etan-1-on

Điều chế 2-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-1-(1,1-dioxido-3-phenylthiomorpholino)-2-(*p*-tolyl)etan-1-on theo quy trình chung A từ axit 2-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-2-(*p*-tolyl)axetic (0,080g; 0,265mmol), 3-phenyl-1λ⁶,4-thiomorpholin-1,1-dion (0,058g; 0,275mmol), triethylamin (0,220ml; 1,587mmol) và HATU (0,101g; 0,265mmol) trong diclorometan (2,9ml). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng nồng độ

gradien của etyl axetat (30% đến 70%) trong heptan thu được 0,067g (51%) 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1,1-dioxido-3-phenylthiomorpholino)-2-(*p*-tolyl)etan-1-on ở dạng bột màu trắng. ESI/APCI(+): 495 (M+H). ESI/APCI(-): 493 (M-H).

Không nhằm giới hạn sáng chế, một số ví dụ về các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình thực hiện tương tự như được mô tả ở đây như thể hiện trong bảng 1.

Phần B

Ví dụ 35: Hoạt tính kháng virus của hợp chất theo sáng chế

Với virus Dengue: Cấy các tế bào Vero-B hoặc Vero-M (5×10^4) trong các đĩa 96 giếng. Một ngày sau đó, thay thế môi trường nuôi cấy bằng 100µl môi trường thử nghiệm chứa dải nồng độ pha loãng 2x của hợp chất thử nghiệm (khoảng nồng độ: 50µg/ml – 0,004 µg/ml) và 100µl dung dịch vi khuẩn virus dengue (DENV). Sau khi ủ trong 2 giờ, rửa đơn lớp tế bào này 3 lần bằng môi trường thử nghiệm để loại bỏ virus còn dư, không được hấp thụ và tiếp theo ủ dịch nuôi cấy trong thời gian 4 ngày (DENV-2 NGC), 5 ngày (DENV-4 chủng H241) hoặc 7 ngày DENV-1 Djibouti chủng D1/H/IMTSSA/98/606 và DENV-3 chủng H87 prototyp) với sự có mặt của chất ức chế. Thu dịch nổi và xác định tải lượng ARN virus bằng kỹ thuật RT-PCR định lượng thời gian thực. Xác định giá trị nồng độ hữu hiệu 50% (50% effective concentration-EC₅₀), được xác định là nồng độ của hợp chất được yêu cầu để ức chế 50% sự sao chép của ARN virus, bằng cách sử dụng logarit nội suy.

Hoạt tính kháng virus của các hợp chất kháng DENV-2 NGC cũng được thử nghiệm trong các tế bào biểu mô nền đáy ung thư phổi của người (tế bào A549), sử dụng quy trình đã nêu với sự khác biệt ở số tế bào/giếng được cấy (2×10^4 tế bào/giếng).

Với virus gây bệnh sốt vàng: Cấy các tế bào Vero-B (5×10^4) trong các đĩa 96 giếng. Một ngày sau đó, thay thế môi trường nuôi cấy bằng 100µl môi trường thử nghiệm chứa dải nồng độ pha loãng 2x của hợp chất thử nghiệm (khoảng nồng độ: 50µg/ml – 0,004 µg/ml) và 100µl dung dịch vi khuẩn virus gây bệnh sốt vàng (YFV-17D). Sau khi ủ trong 2 giờ, rửa đơn lớp tế bào này 3 lần bằng môi trường thử nghiệm

để loại bỏ virus còn dư, không được hấp thụ và tiếp theo ủ dịch nuôi cấy trong thời gian 4 ngày với sự có mặt của hợp chất thử nghiệm (chất ức chế). Thu dịch nổi và xác định tải lượng ARN virus bằng kỹ thuật RT-PCR định lượng thời gian thực. Xác định giá trị nồng độ hữu hiệu 50%, được xác định là nồng độ của hợp chất được yêu cầu để ức chế 50% sự sao chép của ARN virus, bằng cách sử dụng logarit nội suy.

PCR định lượng sử dụng enzym phiên mã ngược (Quantitative reverse transcriptase-PCR -RT-qPCR)

Phân lập ARN từ 100 μ l (hoặc trong một số trường hợp là 150 μ l) dịch nổi bằng kit NucleoSpin 96 Virus (hãng Macherey-Nagel, Düren, Đức) như được mô tả bởi nhà sản xuất. Chọn các trình tự mỗi TaqMan (Mỗi xuôi của DENV, Mỗi ngược của DENV, Mỗi xuôi của YFV, Mỗi ngược của YFV; bảng 2) và các mẫu dò TaqMan (mẫu dò của DENV và mẫu dò của YFV; bảng 2) từ gen không cấu trúc 3 (non-structural gene 3 - NS3) hoặc NS5, của virus Flavi tương ứng sử dụng phần mềm Primer Express (bản 2.0; Applied Biosystems, Lennik, Bỉ). Mẫu dò TaqMan đã được đánh dấu huỳnh quang bằng 6-carboxyfluorescein (FAM) ở đầu 5' làm chất nhuộm màu báo cáo, và bằng chất liên kết khe phụ (minor groove binder -MGB) ở đầu 3' làm chất dập tắt (Bảng 2). Thực hiện phản ứng RT-PCR định lượng, một bước với tổng thể tích là 25 μ l, bao gồm 13,9375 μ l H₂O, 6,25 μ l master mix (Eurogentec, Seraing, Bỉ), 0,375 μ l mỗi xuôi, 0,375 μ l mỗi ngược, 1 μ l mẫu dò, 0,0625 μ l enzyme phiên mã ngược reverse transcriptaza (Eurogentec) và 3 μ l mẫu. Tiến hành RT-PCR sử dụng hệ thống Realtime-PCR ABI 7500 Fast (Applied Biosystems, Branchburg, New Jersey, Mỹ) sử dụng các điều kiện sau: 30 phút ở 48°C và 10 phút ở 95 °C, sau đó là 40 chu kỳ của 15 giây ở 95°C và 1 phút ở 60 °C. Phân tích dữ liệu thu được sử dụng phần mềm ABI PRISM 7500 SDS (bản 1.3.1; Applied Biosystems). Với sự định lượng tuyệt đối, tạo đường chuẩn sử dụng dải pha loãng 10 của chế phẩm khuôn có nồng độ đã biết.

Bảng 2: Mỗi và mẫu dò đã sử dụng trong RT-PCR định lượng, thời gian thực

Mỗi/Mẫu dò	Trình tự (5' $\rightarrow$ 3') ^a	Nguồn ^b	Đích
Mỗi xuôi	TCGGAGCCGGAGTTTACAAA	DENV 2	NS3

của DENV	(SEQ ID N.1)	NGC	
Mỗi ngược của DENV	TCTTAACGTCCGCCCATGAT (SEQ ID N.2)		
Mẫu dò của DENV	<i>FAM</i> – ATTCCACACAATGTGGCAT– <i>MGB</i> (SEQ ID N.3)		
DenS	GGATAGACCAGAGATCCTGCTGT (SEQ ID N.4)	DENV-1, - 3, -4	NS5
DenAS1-3	CATTCCATTTTCTGGCGTTC (SEQ ID N.5)	DENV-1, - 3	
DenAS4	CAATCCATCTTGCGGCGCTC (SEQ ID N.6)	DENV-4	
Mẫu dò của DEN_1-3	<i>FAM</i> – CAGCATCATTCAGGCACAG– <i>MGB</i> (SEQ ID N.7)	DENV-1, - 3	
Mẫu dò của DEN_4	<i>FAM</i> – CAACATCAATCCAGGCACAG– <i>MGB</i> (SEQ ID N.8)	DENV-4	
Mỗi xuôi của YFV	TGGCATATTCCAGTCAACCTTCT (SEQ ID N.9)	YFV-17D	NS3
Mỗi ngược của YFV	GAAGCCCAAGATGGAATCAACT (SEQ ID N.10)		
Mẫu dò của YFV	<i>FAM</i> – TTCCACACAATGTGGCATG– <i>MGB</i> (SEQ ID N.11)		

^a Các phần tử chất nhuộm màu báo cáo (FAM) và chất dập tắt (MGB/TAMRA) được biểu thị bằng chữ nghiêng và in đậm.

^b Trình tự nucleotit và vị trí của các đoạn mỗi và mẫu dò trong hệ gen được suy từ trình tự nucleotit của DENV 2 NGC (số truy nhập trong GenBank M29095; Irie et al., 1989),

serotyp 1 Djibouti của virus dengue chủng D1/H/IMTSSA/98/606 (số lưu giữ trong GenBank AF298808), serotyp 3 của virus dengue chủng H87 prototyp (c93130), serotyp 3 của virus dengue chủng H241 (hiện chưa có trình tự hiển thị) và YFV-17D (số truy nhập trong GenBank X03700; Rice et al., 1985).

Thử nghiệm tính gây độc tế bào

Đánh giá các tác động gây độc tế bào tiềm năng của các hợp chất thử nghiệm trong các tế bào Vero-B hoặc Vero-M ở trạng thái nghỉ, không bị xâm nhiễm. Cây các tế bào ở nồng độ 5×10^4 tế bào/giếng trong đĩa 96 giếng với sự có mặt của dải pha loãng hai (nằm trong khoảng từ $50 \mu\text{g/ml}$ – $0,004 \mu\text{g/ml}$) hợp chất và ủ trong thời gian 4 đến 7 ngày. Loại bỏ dịch nuôi cấy tế bào và bổ sung vào mỗi giếng $100 \mu\text{l}$ 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazoli/phenazinmetosulfat (MTS/PMS; Promega, Leiden, The Netherlands) trong PBS. Sau khoảng thời gian ủ 2 giờ ở nhiệt độ 37°C , xác định mật độ quang học ở bước sóng 498nm. Tính toán hoạt tính gây độc tế bào sử dụng công thức sau: % tế bào sống sót = $100 \times (\text{OD}_{\text{Hợp chất}}/\text{OD}_{\text{CC}})$, trong đó $\text{OD}_{\text{Hợp chất}}$ và OD_{CC} tương ứng với mật độ quang học ở bước sóng 498nm lần lượt là của dịch nuôi tế bào không bị xâm nhiễm được xử lý với hợp chất thử nghiệm và dịch nuôi tế bào không bị xâm nhiễm không được xử lý với hợp chất thử nghiệm. Tính toán nồng độ gây độc 50% tế bào (có nghĩa là, nồng độ làm giảm tổng số tế bào xuống 50%; CC_{50}) sử dụng phép nội suy tuyến tính.

Sử dụng quy trình tương tự để đánh giá tính gây độc tế bào trong các tế bào A549 với sự khác biệt ở số tế bào được cấy vào mỗi giếng là 2×10^4 tế bào/giếng.

Bảng 3 biểu diễn hoạt tính kháng DENV-2 trong các tế bào Vero-B và tính gây độc tế bào của một số hợp chất ví dụ theo sáng chế.

Bảng 3

Mã	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI	Mã	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
CPD-001	0,323	> 125	> 390	CPD-016	1,874	> 103	> 55
CPD-002	0,095	> 120	> 1273	CPD-017	1,636	> 106	> 65
CPD-003	1,665	> 125	> 75	CPD-018	1,266	> 115	> 91
CPD-004	1,553	> 120	> 77	CPD-019	39,881	80	2
CPD-005	0,383	> 120	> 314	CPD-020	13,171	> 116	> 9
CPD-006	0,517	> 120	> 233	CPD-023	0,443	> 130	> 294
CPD-007	15,543	> 125	> 8	CPD-024	0,207	25	121
CPD-008	0,096	> 120	> 1248	CPD-027	1,215	> 112	> 93
CPD-009	3,289	> 120	> 37	CPD-028	0,221	> 116	> 526
CPD-010	2,109	> 121	> 57	CPD-238	2,817	> 99	> 35
CPD-011	0,745	> 116	> 156	CPD-242	1,156	> 109	> 94
CPD-012	71,251	> 116	> 2	CPD-311	0,047	> 99	> 2092
CPD-013	0,343	> 114	> 333	CPD-312	5,646	> 112	> 20
CPD-014	2,292	> 108	> 47	CPD-313	0,951	> 108	> 114
CPD-015	0,016	> 113	> 7257	CPD-314	4,468	> 101	> 23

Bảng 4 biểu diễn hoạt tính kháng DENV-1 trong các tế bào Vero-B và tính gây độc tế bào của một số hợp chất ví dụ theo sáng chế.

Bảng 4

Mẫu	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI	Mẫu	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
CPD-001	2,642	> 126	> 48	CPD-023	0,939	31	33
CPD-002	2,094	> 120	> 57	CPD-024	1,526	30	20
CPD-003	7,012	104	15	CPD-025	3,630	> 125	> 34
CPD-004	9,777	> 120	> 12	CPD-026	2,390	> 126	> 53
CPD-008	2,639	> 120	> 46	CPD-027	2,085	> 112	> 54
CPD-013	2,240	> 114	> 51	CPD-028	17,188	70	4
CPD-015	0,132	> 113	> 859	CPD-311	0,016	> 99	> 6350

Bảng 5 biểu diễn hoạt tính kháng DENV-3 trong các tế bào Vero-B và tính gây độc tế bào của một số hợp chất ví dụ theo sáng chế.

Bảng 5

Mã	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI	Mã	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
CPD-001	2,116	> 126	> 59	CPD-024	1,906	> 131	> 69
CPD-002	0,794	> 120	> 151	CPD-027	7,230	10	1
CPD-008	1,010	> 120	> 119	CPD-311	0,266	> 99	> 371
CPD-015	0,188	> 113	> 604				

Bảng 6 biểu diễn hoạt tính kháng DENV-4 trong các tế bào Vero-M và tính gây độc tế bào của một số hợp chất ví dụ theo sáng chế.

Bảng 6

Mã	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI	Mã	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
CPD-002	8,208	> 120	> 15	CPD-024	1,595	10	6
CPD-008	4,742	> 120	> 25	CPD-028	6,666	> 116	> 17
CPD-015	3,148	> 113	> 36				

Ví dụ 36: Hoạt tính *in vivo* của hợp chất theo sáng chế kháng sự xâm nhiễm của virus Dengue

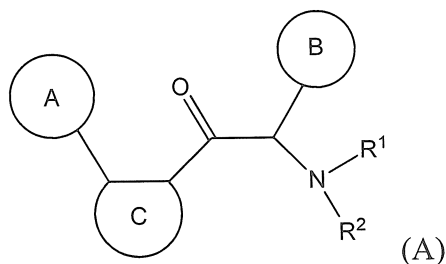
Mô hình chứa virus dengue trong máu chuột đã được đề cập trong Schul W, Liu W, Xu HY, Flamand M, Vasudevan SG. J. Infect Dis. 2007; 95(5):665-74) (được bao gồm trong bản mô tả bằng cách tham chiếu) có thể được sử dụng để kiểm tra hiệu quả *in vivo* của các hợp chất thử nghiệm. Trong mô hình này, cấy truyền 2 x10⁶ đơn vị tạo mảng (plaque-forming unit -PFU) DENV-2 (chủng TSV01) vào chuột AG129 (thiếu các thụ thể anpha/beta intopheron và gama intopheron) vào ngày 0. Điều trị ngay lập tức các chuột đã bị xâm nhiễm (6 hoặc 8 con/nhóm) bằng hợp chất thử nghiệm để kiểm tra ở một hoặc nhiều liều lượng đã chọn qua đường tiêm IP, IV hoặc SC hoặc qua đường miệng và chất dẫn thuốc làm đối chứng trong thời gian 3 ngày liên tiếp. Vào ngày thứ 4, lấy mẫu máu, và xác định hàm lượng virus sử dụng thử nghiệm mảng.

Mô hình tử vong do virus dengue ở chuột AG129 (thiếu các thụ thể anpha/beta intophoron và gama intophoron) đã được công bố bởi Tan et al (PLoS Negl Trop Dis

2010; 4(4) và Ann Acad Med Singapore 2011;40:523-32) (được bao gồm trong bản mô tả bằng cách tham chiếu) được sử dụng để kiểm tra hiệu quả *in vivo* của các hợp chất theo sáng chế. Chia ngẫu nhiên các chuột AG129 cái (B&K Universal, UK), 7-9 tuần tuổi thành 3 nhóm thử nghiệm ($n = 4$ hoặc 5 con/nhóm): 1 nhóm bị lây nhiễm chỉ nhận chất dẫn thuốc và 2 nhóm bị xâm nhiễm còn lại được điều trị có thể bằng hợp chất thử nghiệm theo sáng chế (liều lượng 60mg/kg/ngày, sc, ngày 2 lần, hòa tan trong 10% DMSO, 5% Solutol trong nước muối (0,9%)) hoặc hợp chất tham chiếu (ví dụ, Celgosivir (liều lượng 100mg/kg/ngày; ip, ngày 2 lần, hòa tan trong 0,9% NaCl)). Cấy truyền dưới da chuột thử nghiệm vào ngày 0 với 1×10^7 đơn vị tạo mảng (PFU) của DENV-2 không phải của chuột được thích ứng chủng D2Y98P, chủng xâm nhiễm cao ở chuột AG129, dẫn đến bệnh nghiêm trọng và thậm chí là chết trong thời gian 2 tuần. Sau đó, chuột bị xâm nhiễm được điều trị BID trong nhiều ngày liên tục (ví dụ, 17 ngày liên tục) có thể là với chất dẫn thuốc, chất tham chiếu (ví dụ, Celgosivir) hoặc hợp chất theo sáng chế. Chuột được làm chết êm dịu ngay khi chúng có các dấu hiệu tê liệt được cảm ứng bởi virus và/hoặc mất $\geq 30\%$ trọng lượng cơ thể.

YÊU CẦU BẢO HỘ

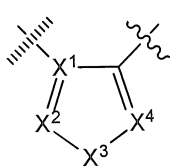
1. Hợp chất có công thức (A),



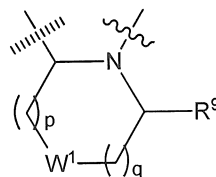
trong đó,

- vòng A được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl; và dị vòng; trong đó xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl và dị vòng đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH, -NH₂, NH(alkyl), hoặc N(alkyl)₂;

- vòng C là đơn vòng được chọn từ



(a1);



(a3);

trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với carbonyl của công thức chính (A) và đường gạch sọc (-----) biểu thị vị trí gắn với vòng A của công thức chính (A);

- X¹ được chọn từ C; và N;

- X² được chọn từ CR¹²; NR¹³; N; O; và S;

- X³ được chọn từ CR¹⁴; NR¹⁵; N; O; và S;

- X⁴ được chọn từ CR¹⁶; NR¹⁷; N; O; và S;

- mỗi R⁹ độc lập được chọn từ hydro; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; =O; và =S; trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một

hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- W¹ được chọn từ CR³²R^{32a}, NR³³; O; S; và SO₂;

- mỗi p và q độc lập được chọn từ 1 và 2, do đó p+q được chọn từ 2 và 3;

- vòng B được chọn từ aryl; và dị vòng; trong đó aryl và dị vòng đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a};

- R¹ được chọn từ xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl và dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b};

- R² được chọn từ hydro; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1c};

- mỗi R¹², R¹⁴, và R¹⁶ độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; triflometyl; triflometoxy; nitro; amino; xyano; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- R¹³, R¹⁵, và R¹⁷ độc lập được chọn từ hydro; hydroxyl; sulfhydryl; -S(O)Z²; -S(O)₂Z³; -S(O)₂NZ⁴Z⁵; triflometyl; -C(O)Z³; -C(O)OZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)H; alkyl; xycloalkyl;

alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, hoặc heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R³² và R^{32a} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; =O; =S; triflometyl; triflometoxy; xyano; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R³³ độc lập được chọn từ hydro; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen; hydroxyl; sulfhydryl; -OZ²; =O; -SZ²; =S; -S(O)Z²; -S(O)₂Z³; -S(O)₂NZ⁴Z⁵; triflometyl; triflometoxy; nitro; -NZ⁴Z⁵; -NZ⁴S(O)₂Z²; -NZ⁴C(O)Z²; -NZ⁴C(O)NZ⁴Z⁵; xyano; -C(O)Z³; -C(O)OZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)H; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl,

heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z² độc lập được chọn từ alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

và trong đó Z⁴ và Z⁵ có thể được nhóm cùng nhau để tạo ra dị vòng có (5, 6, hoặc 7 cạnh), dị vòng này có thể không được thế hoặc được thế bằng alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc -NH₂;

và các chất đồng phân (cụ thể là chất đồng phân lập thể hoặc chất hữ biến), solvat, hoặc muối (cụ thể là muối được dụng) của nó,

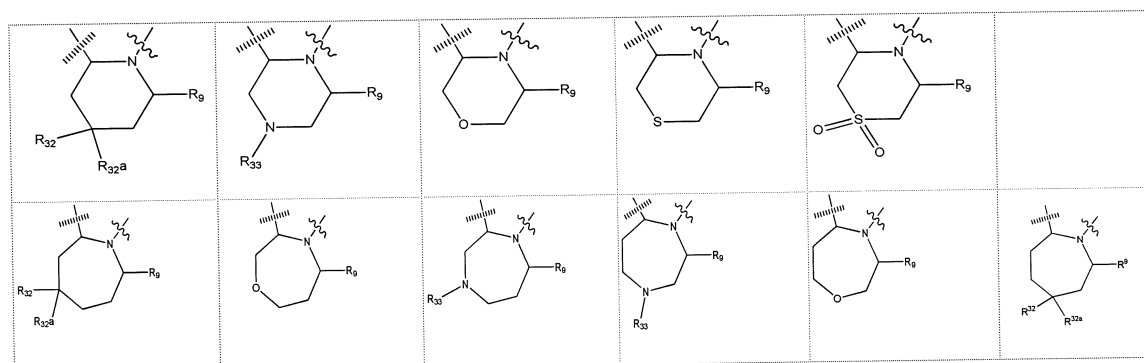
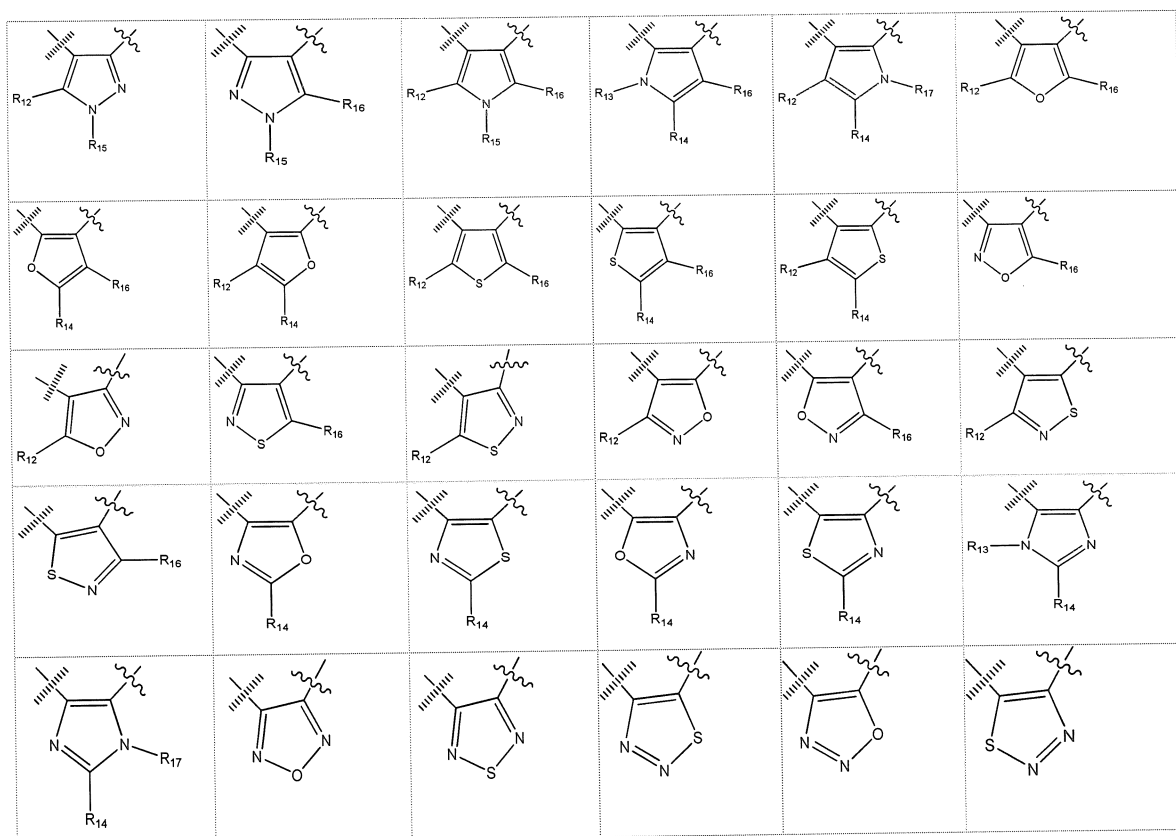
với điều kiện là hợp chất đã nêu không phải là

2-anilino-2-(4-tert-butylphenyl)-1-(2-phenyl-1-piperidyl)etanon;

2-anilino-1-(2-phenyl-1-piperidyl)-2-[4-(triflometyl)phenyl]etanon;

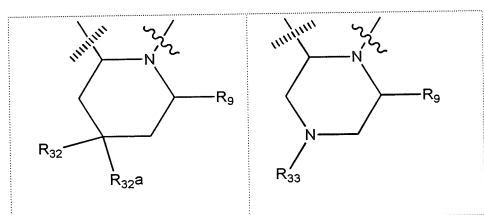
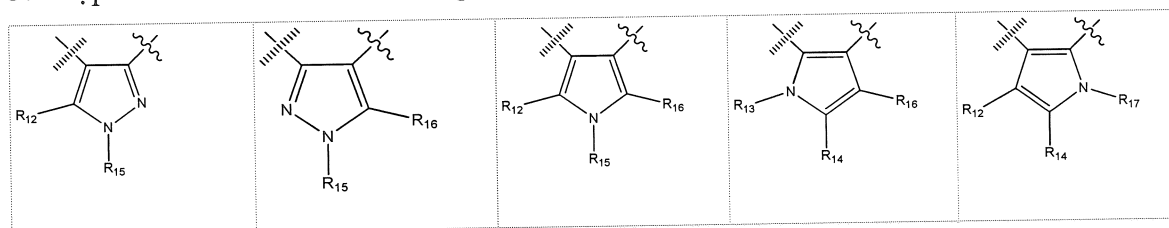
2-anilino-2-(4-tert-butylphenyl)-1-(2-phenylazepan-1-yl)etanon.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó vòng C được chọn từ nhóm các vòng sau:



•

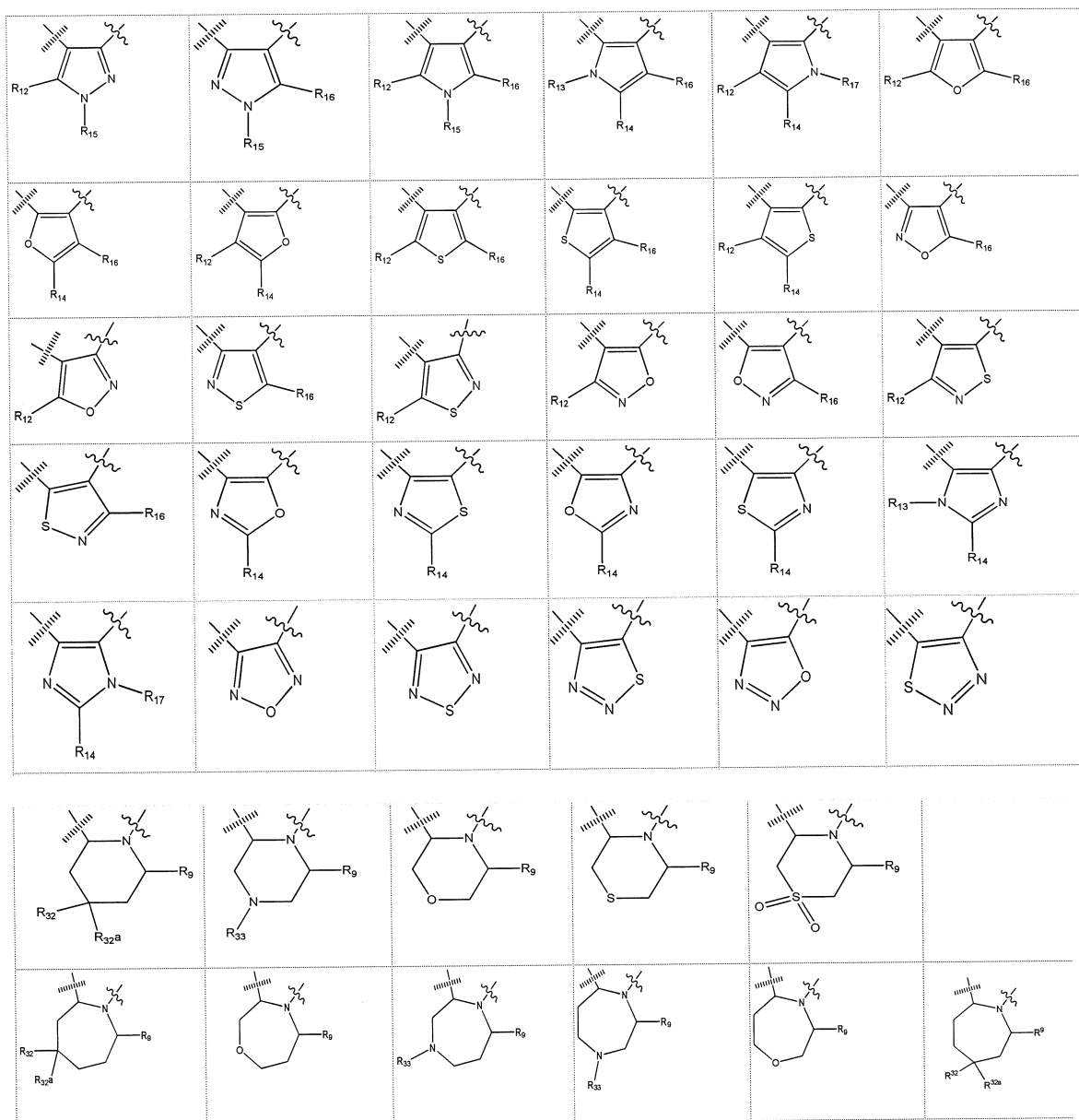
3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó vòng C được chọn từ nhóm các vòng sau



•

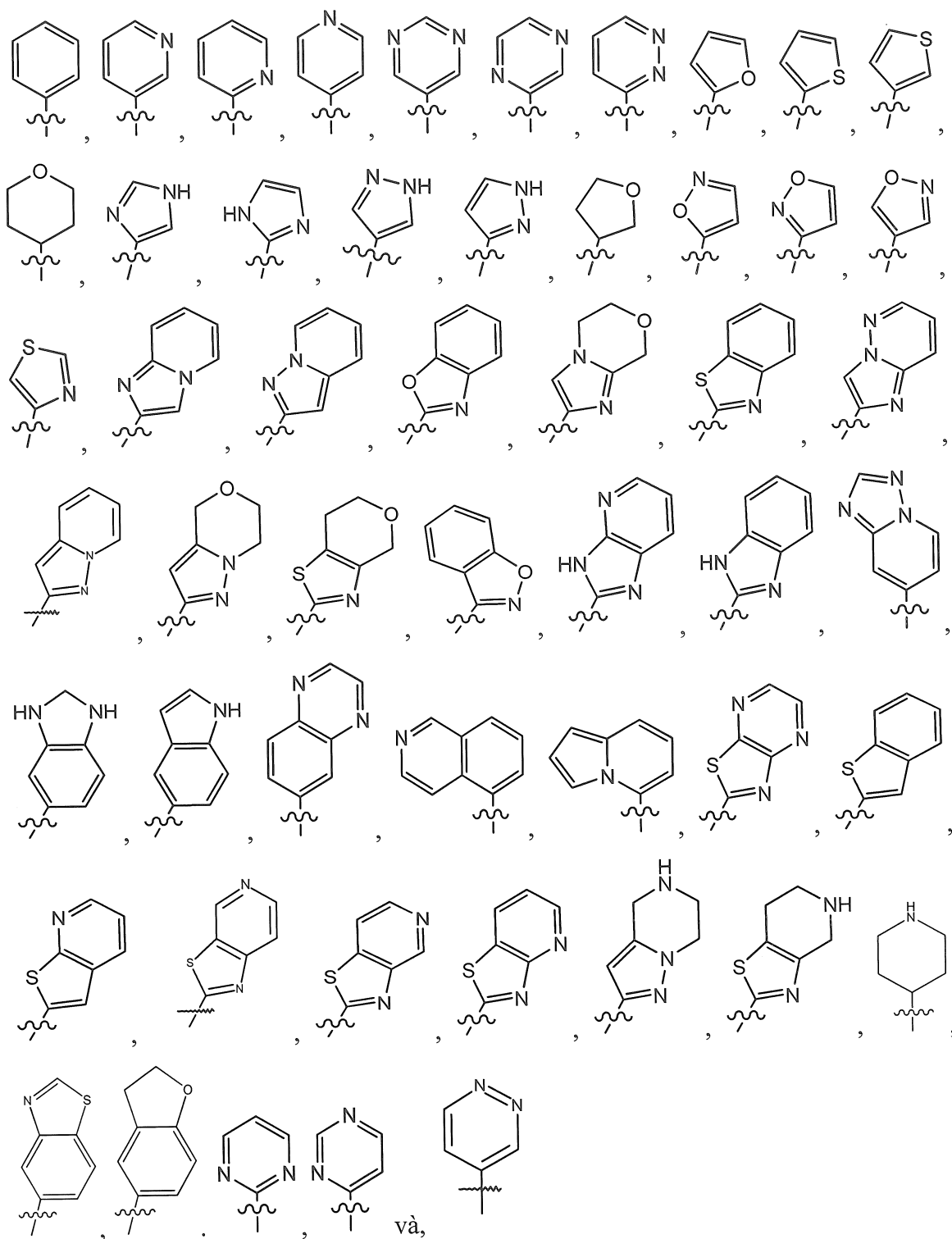
4. Hợp chất theo điểm 1 trong đó,

- vòng C là đơn vòng được chọn từ



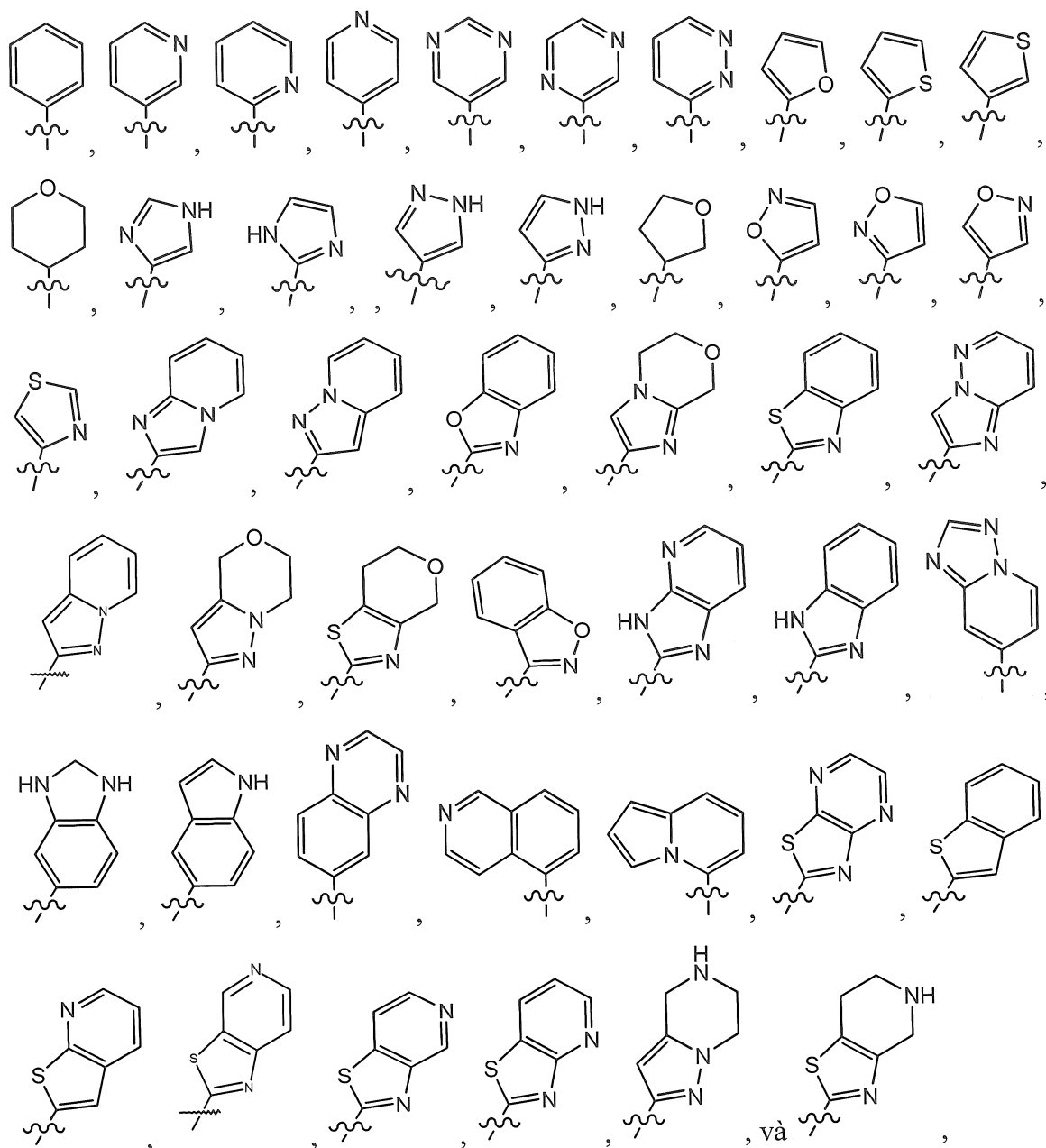
trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với carbonyl của công thức chính (A) và đường gạch sọc (|||||) biểu thị vị trí gắn với vòng A của công thức chính (A);

- vòng A được chọn từ aryl; và dị vòng; tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế (cụ thể hơn là một hoặc hai phần tử thế) được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH, NH₂, NH(alkyl), hoặc N(alkyl)₂; cụ thể hơn là vòng A được chọn từ



trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với nguyên tử của vòng C, và trong đó các vòng đã được mô tả có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH, NH₂, NH(alkyl), hoặc N(alkyl)₂;

- vòng B được chọn từ aryl; và dị vòng; trong đó aryl và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a} ; cụ thể hơn là vòng B được chọn từ



trong đó đường dạng sóng ($\sim$) biểu thị vị trí gắn với nguyên tử cacbon của công thức chính (A), và trong đó các vòng đã được mô tả có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a} ;

- R^1 được chọn từ C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkenyl, C_{3-7} xycloalkynyl, aryl, dị vòng, aryl C_{1-6} alkyl, aryl C_{2-6} alkenyl, aryl C_{2-6} alkynyl, dị vòng- C_{1-6} alkyl, dị vòng- C_{2-6} alkenyl, dị vòng- C_{2-6} alkynyl, arylhetero C_{1-6} alkyl, arylhetero C_{2-6} alkenyl, arylhetero C_{2-6} alkynyl, dị vòng-hetero C_{1-6} alkyl, dị vòng-hetero C_{2-6} alkenyl, và dị vòng-hetero C_{2-6} alkynyl; tốt hơn

nếu R^1 được chọn từ C_{3-7} cycloalkyl, aryl, dị vòng;

và trong đó C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkenyl, C_{3-7} cycloalkynyl, aryl, dị vòng, aryl C_{1-6} alkyl, aryl C_{2-6} alkenyl, aryl C_{2-6} alkynyl, dị vòng- C_{1-6} alkyl, dị vòng- C_{2-6} alkenyl, dị vòng- C_{2-6} alkynyl, arylhetero C_{1-6} alkyl, arylhetero C_{2-6} alkenyl, arylhetero C_{2-6} alkynyl, dị vòng-hetero C_{1-6} alkyl, dị vòng-hetero C_{2-6} alkenyl, và dị vòng-hetero C_{2-6} alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b} ; tốt hơn nếu C_{3-7} cycloalkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b} ;

- R^2 được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, hetero C_{1-6} alkyl, hetero C_{2-6} alkenyl, và hetero C_{2-6} alkynyl; tốt hơn nếu R^2 được chọn từ hydro, và C_{1-6} alkyl;

và trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, hetero C_{1-6} alkyl, hetero C_{2-6} alkenyl, và hetero C_{2-6} alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c} ; tốt hơn nếu C_{1-6} alkyl đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c} ;

- R^9 được chọn từ hydro; C_{1-6} alkyl; hetero C_{1-6} alkyl; và =O;

- mỗi R^{12} , R^{14} và R^{16} độc lập được chọn từ hydro; halogen; triflometyl; xyano; C_{1-6} alkyl và C_{3-7} cycloalkyl;

- mỗi R^{13} , R^{15} và R^{17} độc lập được chọn từ hydro; C_{3-7} alkyl; và C_{1-6} cycloalkyl;

- mỗi R^{32} và R^{32a} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; triflometyl; triflometoxy; xyano; C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} alkynyl; hetero C_{1-6} alkyl; hetero C_{2-6} alkenyl; và hetero C_{2-6} alkynyl;

- R^{33} độc lập được chọn từ hydro và C_{1-6} alkyl;

- mỗi Z^{1a} , Z^{1b} , và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, hetero C_{1-6} alkyl, hetero C_{2-6} alkenyl, hetero C_{2-6} alkynyl, aryl, dị vòng, aryl C_{1-6} alkyl, aryl C_{2-6} alkenyl, aryl C_{2-6} alkynyl, arylhetero C_{1-6} alkyl, arylhetero C_{2-6} alkenyl, arylhetero C_{2-6} alkynyl, dị vòng- C_{1-6} alkyl, dị vòng- C_{2-6} alkenyl, dị vòng- C_{2-6} alkynyl, dị vòng-hetero C_{1-6} alkyl, dị vòng-hetero C_{2-6} alkenyl, và dị vòng-hetero C_{2-6} alkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} , và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl,

triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, aryl, dị vòng, và dị vòng- $C_{1-6}alkyl$; tốt hơn nữa nếu mỗi Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} , và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, $-OZ^2$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, aryl, dị vòng, và dị vòng- $C_{1-6}alkyl$;

và trong đó $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{2-6}alkenyl$, hetero $C_{2-6}alkynyl$, aryl, dị vòng, aryl $C_{1-6}alkyl$, aryl $C_{2-6}alkenyl$, aryl $C_{2-6}alkynyl$, arylhetero $C_{1-6}alkyl$, arylhetero $C_{2-6}alkenyl$, arylhetero $C_{2-6}alkynyl$, dị vòng- $C_{1-6}alkyl$, dị vòng- $C_{2-6}alkenyl$, dị vòng- $C_{2-6}alkynyl$, dị vòng-hetero $C_{1-6}alkyl$, dị vòng-hetero $C_{2-6}alkenyl$, và dị vòng-hetero $C_{2-6}alkynyl$ đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{2-6}alkenyl$, hetero $C_{2-6}alkynyl$, hydroxyl, $=O$, halogen, $-SH$, $=S$, triflometyl, $-OCF_3$, xyano, nitro, $-C(O)OH$, $-NH_2$, tốt hơn nếu $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, aryl, dị vòng, và dị vòng- $C_{1-6}alkyl$ đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, $=O$, halogen, $-SH$, $=S$, triflometyl, $-OCF_3$, xyano, nitro, $-C(O)OH$, $-NH_2$; tốt hơn nữa nếu $C_{1-6}alkyl$, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, $=O$, xyano, $-C(O)OH$, $-NH_2$;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{2-6}alkenyl$, hetero $C_{2-6}alkynyl$, aryl, dị vòng, aryl $C_{1-6}alkyl$, aryl $C_{2-6}alkenyl$, aryl $C_{2-6}alkynyl$, arylhetero $C_{1-6}alkyl$, arylhetero $C_{1-6}alkenyl$, arylhetero $C_{1-6}alkynyl$, dị vòng- $C_{1-6}alkyl$, dị vòng- $C_{2-6}alkenyl$, dị vòng- $C_{2-6}alkynyl$, dị vòng-hetero $C_{1-6}alkyl$, dị vòng-hetero $C_{2-6}alkenyl$, và dị vòng-hetero $C_{2-6}alkynyl$; tốt hơn nếu Z^2 độc lập được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, aryl, dị vòng, và dị vòng- $C_{1-6}alkyl$; tốt hơn nữa nếu Z^2 độc lập được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, aryl, và dị vòng- $C_{1-6}alkyl$;

trong đó $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{2-6}alkenyl$, hetero $C_{2-6}alkynyl$, aryl, dị vòng, aryl $C_{1-6}alkyl$, aryl $C_{2-6}alkenyl$, aryl $C_{2-6}alkynyl$, arylhetero $C_{1-6}alkyl$, arylhetero $C_{2-6}alkenyl$, arylhetero $C_{2-6}alkynyl$, dị vòng- $C_{1-6}alkyl$, dị vòng- $C_{2-6}alkenyl$, dị vòng- $C_{2-6}alkynyl$, dị vòng-hetero $C_{1-6}alkyl$, dị vòng-hetero $C_{2-6}alkenyl$, và dị vòng-hetero $C_{2-6}alkynyl$ đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, hydroxyl, $=O$, halogen,

-SH, =S, triflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(=O)OH, -NH₂; tốt hơn nếu C₁₋₆alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C₁₋₆alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(=O)OH, -NH₂; tốt hơn nữa nếu C₁₋₆alkyl, và aryl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, -O-C₁₋₆alkyl, -C(=O)OH, -NH₂ ;

- mỗi Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl; tốt hơn nếu Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl, C₁₋₆alkyl, aryl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl, C₁₋₆alkyl, và dị vòng;

trong đó C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(=O)OH, -NH₂; tốt hơn nếu C₁₋₆alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl; tốt hơn nữa nếu C₁₋₆alkyl và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl;

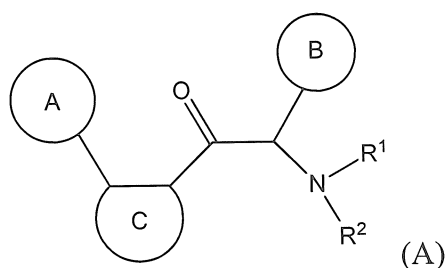
- mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, C₃₋₇xycloalkyl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₆alkyl, aryl, C₃₋₇xycloalkyl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₆alkyl, và C₃₋₇xycloalkyl;

trong đó C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl,

heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, C₃₋₇cycloalkyl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(=O)OH hoặc -NH₂;

và trong đó Z⁴ và Z⁵ có thể được nhóm cùng nhau để tạo ra dị vòng có (5, 6, hoặc 7 cạnh), dị vòng này tùy ý được thế bằng C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(=O)OH, hoặc -NH₂.

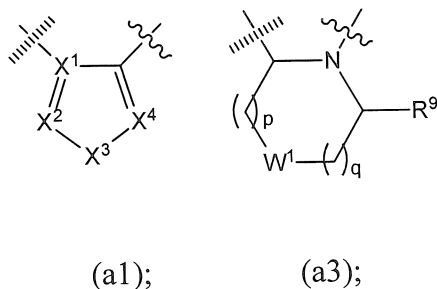
5. Hợp chất có công thức (A),



trong đó,

- vòng A được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl; và dị vòng; trong đó xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl và dị vòng đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH, -NH₂, NH(alkyl), hoặc N(alkyl)₂;

- vòng C là đơn vòng được chọn từ



trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với carbonyl của công thức chính

(A) và đường gạch sọc (|||||) biểu thị vị trí gắn với vòng A của công thức chính (A);

- X^1 được chọn từ C; và N;
- X^2 được chọn từ CR^{12} ; NR^{13} ; N; O; và S;
- X^3 được chọn từ CR^{14} , NR^{15} ; N; O; và S;
- X^4 được chọn từ CR^{16} , NR^{17} ; N; O; và S;
- mỗi R^9 độc lập được chọn từ hydro; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; =O; và =S; trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;
- W^1 được chọn từ $CR^{32}R^{32a}$; NR^{33} ; O; S; và SO₂;
- mỗi p và q độc lập được chọn từ 1 và 2, do đó p+q được chọn từ 2 và 3;
- vòng B được chọn từ aryl; và dị vòng; trong đó aryl và dị vòng đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a} ;
- R^1 được chọn từ xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; dị vòng-heteroalkynyl;
- và trong đó xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl và dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b} ;
- R^2 được chọn từ hydro; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl;
- và trong đó alkyl, xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1c} ;
- mỗi R^{12} , R^{14} , và R^{16} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl;

triflometyl; triflometoxy; nitro; amino; xyano; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- R¹³, R¹⁵, và R¹⁷ độc lập được chọn từ hydro; hydroxyl; sulfhydryl; -S(O)Z²; -S(O)₂Z³; -S(O)₂NZ⁴Z⁵; triflometyl; -C(O)Z³; -C(O)OZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)H; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, hoặc heteroalkynyl đã nêu có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R³² và R^{32a} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; =O; =S; triflometyl; triflometoxy; xyano; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R³³ độc lập được chọn từ hydro; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen; hydroxyl; sulfhydryl; -OZ²; =O; -SZ²; =S; -S(O)Z²; -S(O)₂Z³; -S(O)₂NZ⁴Z⁵; triflometyl; triflometoxy; nitro; -NZ⁴Z⁵; -NZ⁴S(O)₂Z²; -NZ⁴C(O)Z²; -NZ⁴C(O)NZ⁴Z⁵; xyano; -C(O)Z³; -C(O)OZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)H; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng;

arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z² độc lập được chọn từ alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-

alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

và trong đó Z⁴ và Z⁵ có thể được nhóm cùng nhau để tạo ra dị vòng có (5, 6, hoặc 7 cạnh), dị vòng này có thể không được thế hoặc được thế bằng alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc -NH₂;

và các chất đồng phân (cụ thể là chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗn biến), solvat, hoặc muối (cụ thể là muối được dụng) của nó,

với điều kiện là hợp chất đã nêu không phải là

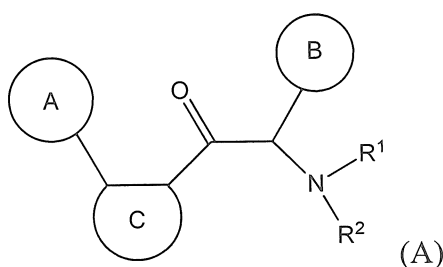
2-anilino-2-(4-tert-butylphenyl)-1-(2-phenyl-1-piperidyl)etanon;

2-anilino-1-(2-phenyl-1-piperidyl)-2-[4-(triflometyl)phenyl]etanon;

2-anilino-2-(4-tert-butylphenyl)-1-(2-phenylazepan-1-yl)etanon;

trong đó hợp chất đã nêu để dùng làm thuốc điều trị bệnh.

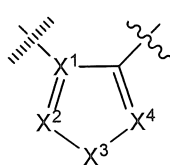
6. Hợp chất có công thức (A),



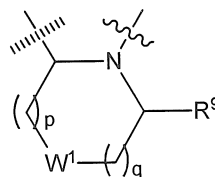
trong đó,

- vòng A được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl; và dị vòng; trong đó xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl và dị vòng đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH, -NH₂, NH(alkyl), hoặc N(alkyl)₂;

- vòng C là đơn vòng được chọn từ



(a1);



(a3);

trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với carbonyl của công thức chính (A) và đường gạch sọc (|||||) biểu thị vị trí gắn với vòng A của công thức chính (A);

- X¹ được chọn từ C; và N;

- X² được chọn từ CR¹²; NR¹³; N; O; và S;

- X³ được chọn từ CR¹⁴; NR¹⁵; N; O; và S;

- X⁴ được chọn từ CR¹⁶; NR¹⁷; N; O; và S;

- mỗi R⁹ độc lập được chọn từ hydro; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; =O; và =S; trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- W^1 được chọn từ $CR^{32}R^{32a}$; NR^{33} ; O; S; và SO_2 ;
- mỗi p và q độc lập được chọn từ 1 và 2, do đó p+q được chọn từ 2 và 3;
- vòng B được chọn từ aryl; và dị vòng; trong đó aryl và dị vòng đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a} ;
- R^1 được chọn từ xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; dị vòng-heteroalkynyl;
- và trong đó xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl và dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b} ;
- R^2 được chọn từ hydro; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl;
- và trong đó alkyl, xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1c} ;
- mỗi R^{12} , R^{14} , và R^{16} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; triflometyl; triflometoxy; nitro; amino; xyano; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl;
- trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;
- R^{13} , R^{15} , và R^{17} độc lập được chọn từ hydro; hydroxyl; sulfhydryl; -S(O)Z²; -S(O)₂Z³; -S(O)₂NZ⁴Z⁵; triflometyl; -C(O)Z³; -C(O)OZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)H; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl;
- trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl,

heteroalkenyl, hoặc heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R³² và R^{32a} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; =O; =S; triflometyl; triflometoxy; xyano; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R³³ độc lập được chọn từ hydro; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen; hydroxyl; sulfhydryl; -OZ²; =O; -SZ²; =S; -S(O)Z²; -S(O)₂Z³; -S(O)₂NZ⁴Z⁵; triflometyl; triflometoxy; nitro; -NZ⁴Z⁵; -NZ⁴S(O)₂Z²; -NZ⁴C(O)Z²; -NZ⁴C(O)NZ⁴Z⁵; xyano; -C(O)Z³; -C(O)OZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)H; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl,

arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

và trong đó Z⁴ và Z⁵ có thể được nhóm cùng nhau để tạo ra dị vòng có (5, 6, hoặc 7 cạnh), dị vòng này có thể không được thế hoặc được thế bằng alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc -NH₂;

và các chất đồng phân (cụ thể là chất đồng phân lập thể hoặc chất hổ biến), solvat, hoặc muối (cụ thể là muối được dụng) của nó,

với điều kiện là hợp chất đã nêu không phải là

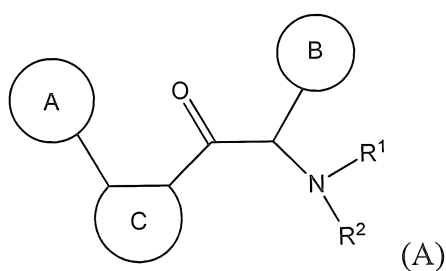
2-anilino-2-(4-tert-butylphenyl)-1-(2-phenyl-1-piperidyl)etanon;

2-anilino-1-(2-phenyl-1-piperidyl)-2-[4-(triflometyl)phenyl]etanon;

2-anilino-2-(4-tert-butylphenyl)-1-(2-phenylazepan-1-yl)etanon;

trong đó hợp chất đã nêu để phòng ngừa hoặc điều trị sự xâm nhiễm flavivirut ở động vật, động vật có vú hoặc con người.

7. Hợp chất có công thức (A), để phòng ngừa hoặc điều trị sự xâm nhiễm flavivirut ở động vật, động vật có vú hoặc con người;

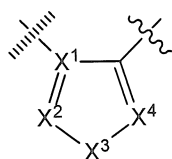


trong đó,

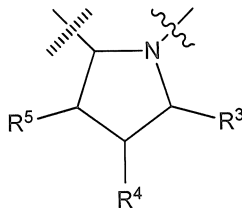
- vòng A được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl; và dị vòng; trong đó xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl và dị vòng đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl,

heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH, -NH₂, NH(alkyl), hoặc N(alkyl)₂;

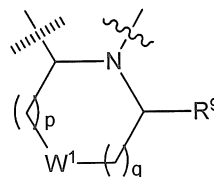
- vòng C là đơn vòng được chọn từ



(a1);



(a2);



(a3);

trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với carbonyl của công thức chính (A) và đường gạch sọc (||||||) biểu thị vị trí gắn với vòng A của công thức chính (A);

- X¹ được chọn từ C; và N;

- X² được chọn từ CR¹²; NR¹³; N; O; và S;

- X³ được chọn từ CR¹⁴; NR¹⁵; N; O; và S;

- X⁴ được chọn từ CR¹⁶; NR¹⁷; N; O; và S;

- mỗi R³ và R⁹ độc lập được chọn từ hydro; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; =O; và =S; trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R⁴ và R⁵ độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; =O; =S; triflometyl; triflometoxy; xyano; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- W¹ được chọn từ CR³²R^{32a}; NR³³; O; S; và SO₂;

- mỗi p và q độc lập được chọn từ 1 và 2, do đó p+q được chọn từ 2 và 3;

- vòng B được chọn từ aryl; và dị vòng; trong đó aryl và dị vòng đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a};

- R^1 được chọn từ xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl và dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b} ;

- R^2 được chọn từ hydro; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1c} ;

- mỗi R^{12} , R^{14} , và R^{16} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; triflometyl; triflometoxy; nitro; amino; xyano; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- R^{13} , R^{15} , và R^{17} độc lập được chọn từ hydro; hydroxyl; sulfhydryl; -S(O)Z²; -S(O)Z³; -S(O)₂NZ⁴Z⁵; triflometyl; -C(O)Z³; -C(O)OZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)H; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, hoặc heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R^{32} và R^{32a} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; =O; =S; triflometyl; triflometoxy; xyano; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R^{33} độc lập được chọn từ hydro; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z^{1a} , Z^{1b} , và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen; hydroxyl; sulfhydryl; -OZ²; =O; -SZ²; =S; -S(O)Z²; -S(O)₂Z³; -S(O)₂NZ⁴Z⁵; triflometyl; triflometoxy; nitro; -NZ⁴Z⁵; -NZ⁴S(O)₂Z²; -NZ⁴C(O)Z²; -NZ⁴C(O)NZ⁴Z⁵; xyano; -C(O)Z³; -C(O)OZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)H; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl;

hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

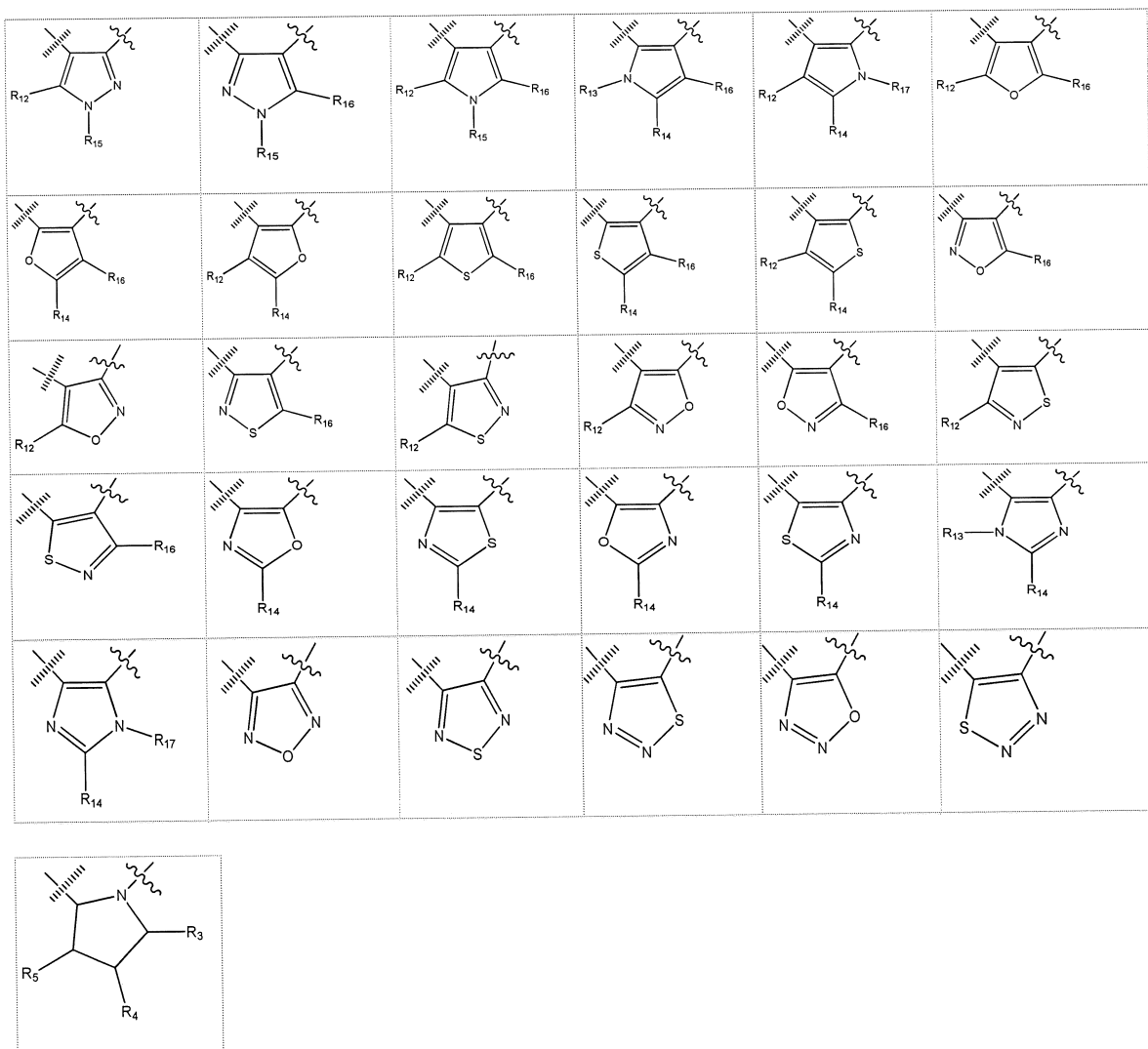
trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S,

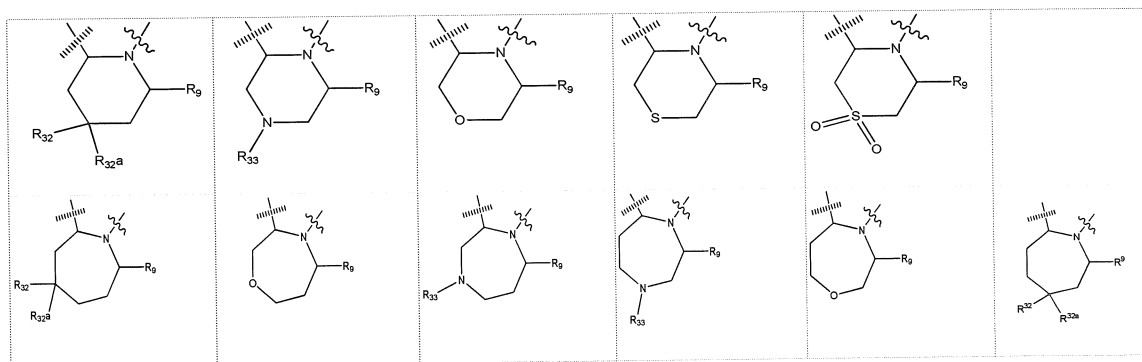
triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

và trong đó Z⁴ và Z⁵ có thể được nhóm cùng nhau để tạo ra dị vòng có (5, 6, hoặc 7 cạnh) dị vòng này có thể không được thế hoặc được thế bằng alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc -NH₂;

và các chất đồng phân (cụ thể là chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗn biến), solvat hoặc muối (cụ thể là muối được dụng) của nó.

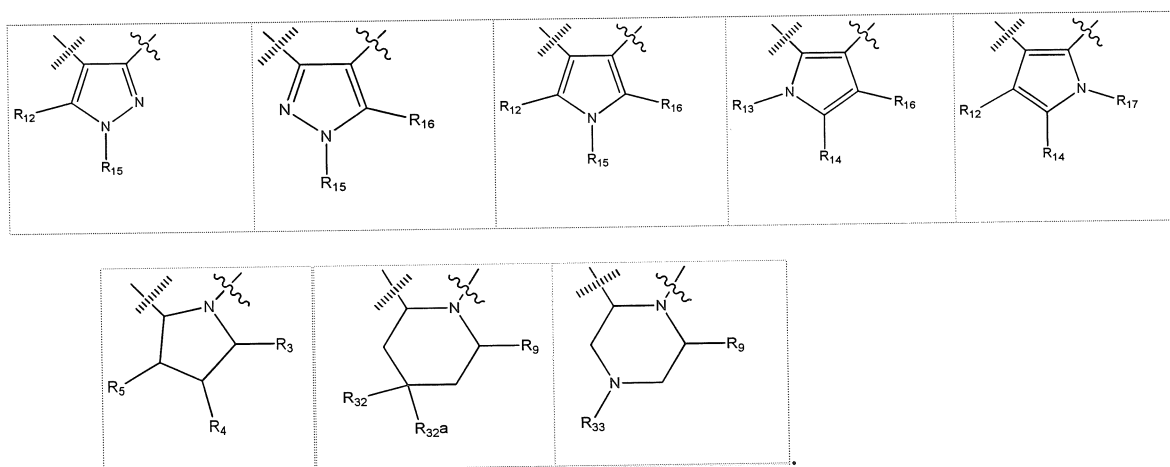
8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó vòng C được chọn từ nhóm các vòng sau





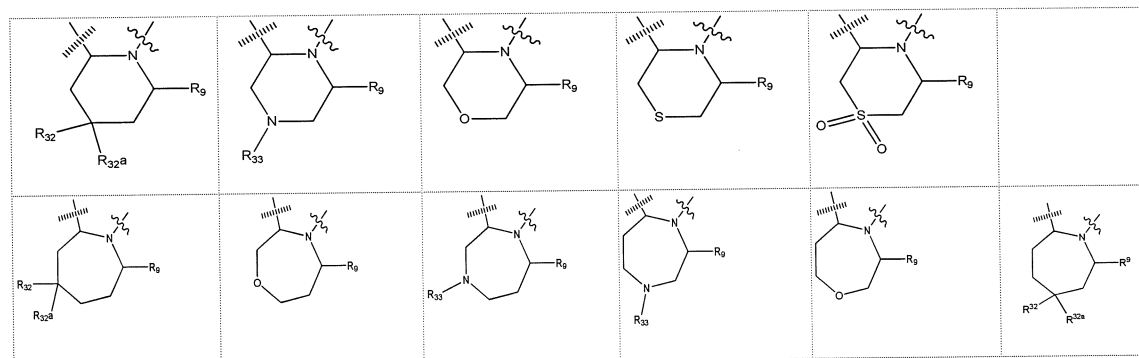
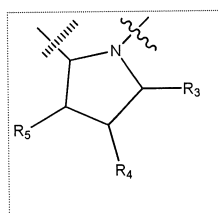
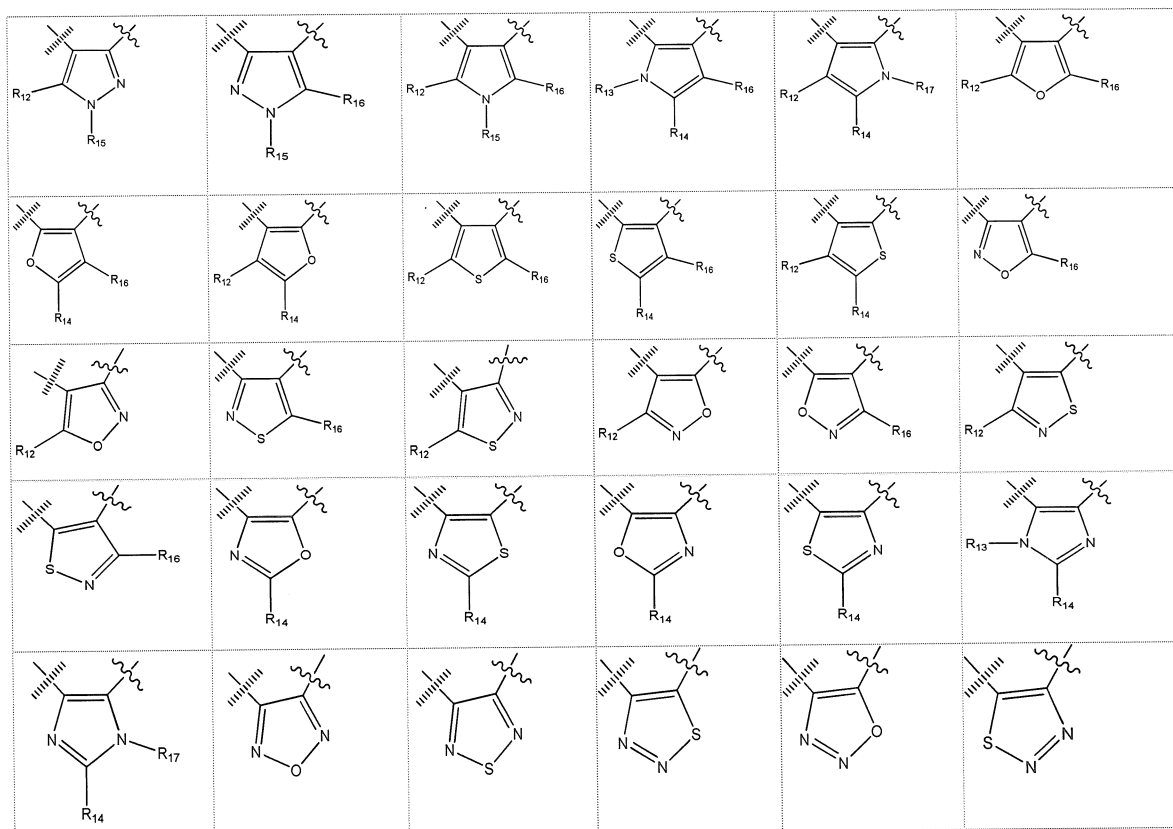
•

9. Hợp chất theo điểm 7 hoặc 8, trong đó vòng C được chọn từ nhóm các vòng sau



10. Hợp chất theo điểm 7 trong đó,

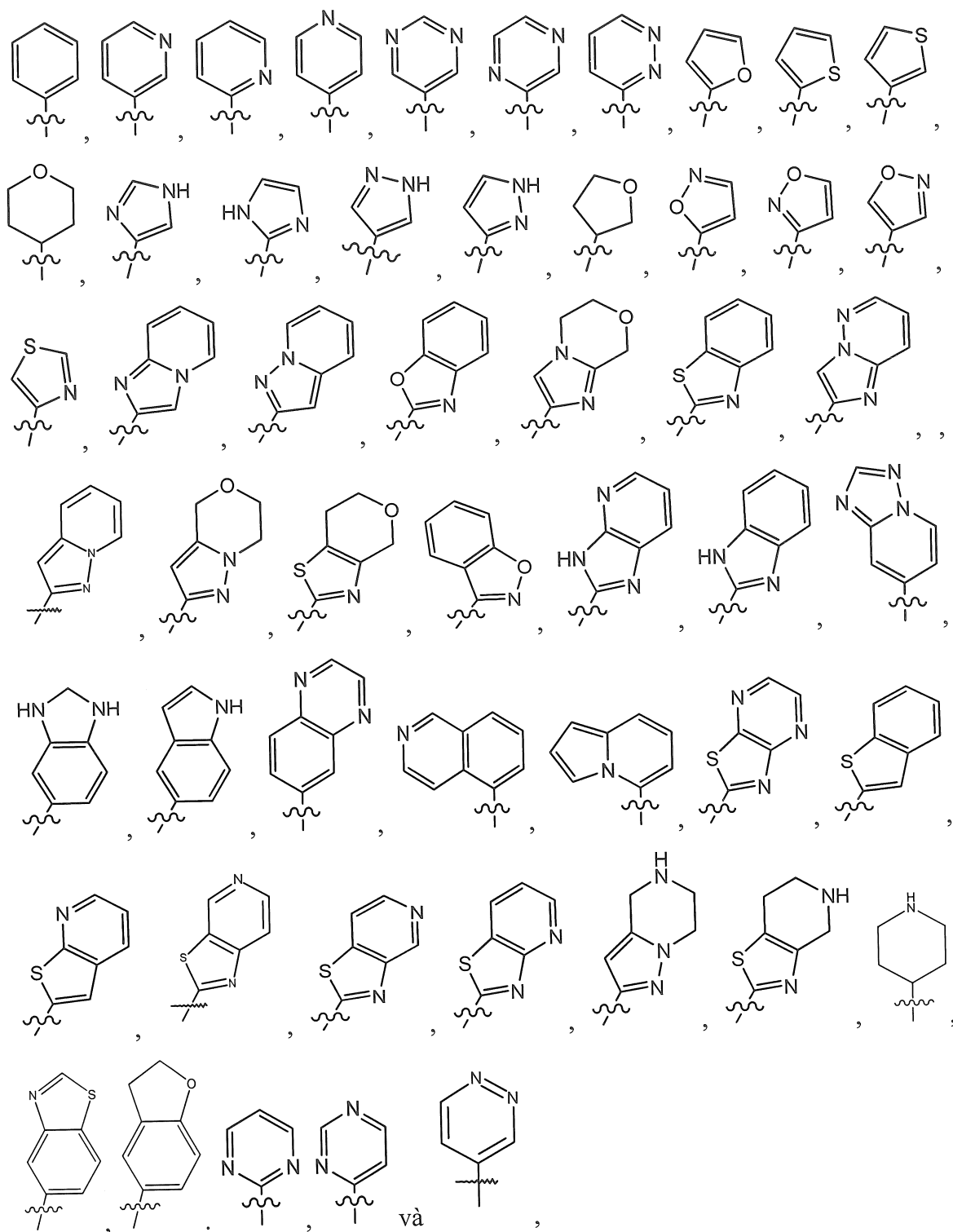
- vòng C là đơn vòng được chọn từ



trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với carbonyl của công thức chính (A) và đường gạch sọc (|||||) biểu thị vị trí gắn với vòng A của công thức chính (A);

- vòng A được chọn từ aryl; và dị vòng; tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế (cụ thể hơn là một hoặc hai phần tử thế) được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH, NH₂,

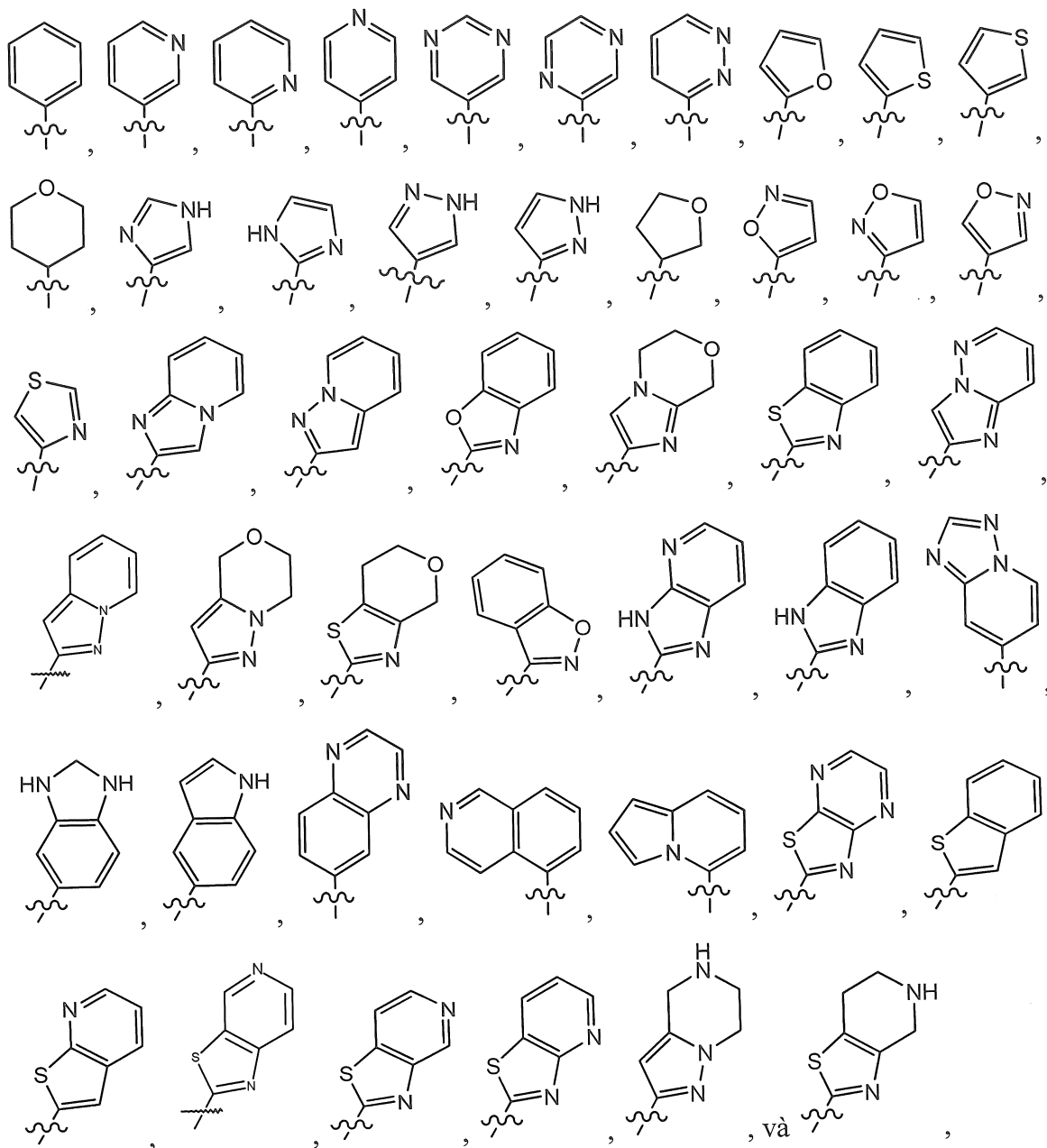
NH(alkyl), hoặc N(alkyl)₂; cụ thể hơn là vòng A được chọn từ



trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với nguyên tử của vòng C, và trong đó các vòng đã được mô tả có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl,

-OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH, NH₂, NH(alkyl), hoặc N(alkyl)₂;

- vòng B được chọn từ aryl; và dị vòng; trong đó aryl và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a}; cụ thể hơn là vòng B được chọn từ



trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với nguyên tử cacbon của công thức chính (A), và trong đó các vòng đã được mô tả có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a};

- R¹ được chọn từ C₃₋₇xycloalkyl, C₃₋₇xycloalkenyl, C₃₋₇xycloalkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị

vòng-C₂-alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆ alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl; tốt hơn nếu R¹ được chọn từ C₃₋₇xycloalkyl, aryl, dị vòng;

và trong đó C₃₋₇xycloalkyl, C₃₋₇xycloalkenyl, C₃₋₇xycloalkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b}; tốt hơn nếu C₃₋₇xycloalkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b};

- R² được chọn từ hydro, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, và heteroC₂₋₆alkynyl; tốt hơn nếu R² được chọn từ hydro;

và trong đó C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, và heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c}; tốt hơn nếu C₁₋₆alkyl đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c};

- R³ được chọn từ hydro; C₁₋₆alkyl; heteroC₁₋₆alkyl; và =O;

- mỗi R⁴ và R⁵ độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; triflometyl; triflometoxy; xyano; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; heteroC₁₋₆alkyl; heteroC₁₋₆alkenyl; và heteroC₁₋₆alkynyl;

- R⁹ được chọn từ hydro; C₁₋₆alkyl; heteroC₁₋₆alkyl; và =O;

- mỗi R¹², R¹⁴ và R¹⁶ độc lập được chọn từ hydro; halogen; triflometyl; xyano; C₁₋₆alkyl và C₃₋₇xycloalkyl;

- mỗi R¹³, R¹⁵ và R¹⁷ độc lập được chọn từ hydro; C₁₋₆alkyl; và C₃₋₇xycloalkyl;

- mỗi R³² và R^{32a} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; triflometyl; triflometoxy; xyano; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; hetero C₁₋₆alkyl; heteroC₂₋₆alkenyl; và hetero C₂₋₆alkynyl;

- R³³ độc lập được chọn từ hydro và C₁₋₆alkyl;

- mỗi Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, -OZ², =O, -SZ², =S, -S(=O)Z², -S(=O)₂Z³, -S(=O)₂NZ⁴Z⁵, triflometyl, triflometoxy, nitro, -NZ⁴Z⁵, -NZ⁴S(=O)₂Z², -NZ⁴C(=O)Z², -NZ⁴C(=O)NZ⁴Z⁵, xyano, -

$C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{2-6}alkenyl$, hetero $C_{2-6}alkynyl$, aryl, dị vòng, aryl $C_{1-6}alkyl$, aryl $C_{2-6}alkenyl$, aryl $C_{2-6}alkynyl$, arylhetero $C_{1-6}alkyl$, arylhetero $C_{2-6}alkenyl$, arylhetero $C_{2-6}alkynyl$, dị vòng- $C_{1-6}alkyl$, dị vòng- $C_{2-6}alkenyl$, dị vòng- $C_{2-6}alkynyl$, dị vòng-hetero $C_{1-6}alkyl$, dị vòng-hetero $C_{2-6}alkenyl$, và dị vòng-hetero $C_{2-6}alkynyl$; tốt hơn nếu mỗi Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} , và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, aryl, dị vòng, và dị vòng- $C_{1-6}alkyl$; tốt hơn nữa nếu mỗi Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} , và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, $-OZ^2$, $-$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, aryl, dị vòng, và dị vòng- $C_{1-6}alkyl$;

và trong đó $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{2-6}alkenyl$, hetero $C_{2-6}alkynyl$, aryl, dị vòng, aryl $C_{1-6}alkyl$, aryl $C_{2-6}alkenyl$, aryl $C_{2-6}alkynyl$, arylhetero $C_{1-6}alkyl$, arylhetero $C_{2-6}alkenyl$, arylhetero $C_{2-6}alkynyl$, dị vòng- $C_{1-6}alkyl$, dị vòng- $C_{2-6}alkenyl$, dị vòng- $C_{2-6}alkynyl$, dị vòng-hetero $C_{1-6}alkyl$, dị vòng-hetero $C_{2-6}alkenyl$, và dị vòng-hetero $C_{2-6}alkynyl$ đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{2-6}alkenyl$, hetero $C_{2-6}alkynyl$, hydroxyl, $=O$, halogen, $-SH$, $=S$, triflometyl, $-OCF_3$, $-$, xyano, nitro, $-C(O)OH$, $-NH_2$; tốt hơn nếu $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, aryl, dị vòng, và dị vòng- $C_{1-6}alkyl$ đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, $=O$, halogen, $-SH$, $=S$, triflometyl, $-OCF_3$, $-$, xyano, nitro, $-C(O)OH$, $-NH_2$; tốt hơn nữa nếu $C_{1-6}alkyl$, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, $=O$, $-$, xyano, $-C(O)OH$, $-NH_2$;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, hetero $C_{1-6}alkyl$, hetero $C_{2-6}alkenyl$, hetero $C_{2-6}alkynyl$, aryl, dị vòng, aryl $C_{1-6}alkyl$, aryl $C_{2-6}alkenyl$, aryl $C_{2-6}alkynyl$, arylhetero $C_{1-6}alkyl$, arylhetero $C_{1-6}alkenyl$, arylhetero $C_{1-6}alkynyl$, dị vòng- $C_{1-6}alkyl$, dị vòng- $C_{2-6}alkenyl$, dị vòng- $C_{2-6}alkynyl$, dị vòng-hetero $C_{1-6}alkyl$, dị vòng-hetero $C_{2-6}alkenyl$, và dị vòng-hetero $C_{2-6}alkynyl$; tốt hơn nếu Z^2 độc lập được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, aryl, dị vòng, và dị vòng- $C_{1-6}alkyl$; tốt hơn nữa nếu Z^2 độc lập được chọn

từ C₁₋₆alkyl, aryl, và dị vòng-C₁₋₆alkyl;

trong đó C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(=O)OH, -NH₂; tốt hơn nếu C₁₋₆alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C₁₋₆alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflorometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(=O)OH, -NH₂; tốt hơn nữa nếu C₁₋₆alkyl, và aryl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, -O-C₁₋₆alkyl, -C(=O)OH, -NH₂;

- mỗi Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl; tốt hơn nếu Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl, C₁₋₆alkyl, aryl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu Z³ độc lập được chọn từ hydroxyl, C₁₋₆alkyl, và dị vòng;

trong đó C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(=O)OH, -NH₂; tốt hơn nếu C₁₋₆alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl; tốt hơn nữa nếu C₁₋₆alkyl và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl;

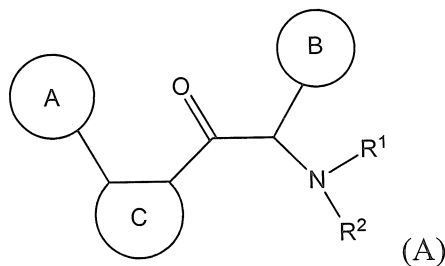
- mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋

alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₆alkyl, aryl, C₃₋₇cycloalkyl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₆alkyl, và C₃₋₇cycloalkyl;

trong đó C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, heteroC₁₋₆alkyl, heteroC₂₋₆alkenyl, heteroC₂₋₆alkynyl, aryl, C₃₋₇cycloalkyl, dị vòng, arylC₁₋₆alkyl, arylC₂₋₆alkenyl, arylC₂₋₆alkynyl, arylheteroC₁₋₆alkyl, arylheteroC₂₋₆alkenyl, arylheteroC₂₋₆alkynyl, dị vòng-C₁₋₆alkyl, dị vòng-C₂₋₆alkenyl, dị vòng-C₂₋₆alkynyl, dị vòng-heteroC₁₋₆alkyl, dị vòng-heteroC₂₋₆alkenyl, và dị vòng-heteroC₂₋₆alkynyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(=O)OH hoặc -NH₂;

và trong đó Z⁴ và Z⁵ có thể được nhóm cùng nhau để tạo ra dị vòng có (5, 6, hoặc 7 cạnh) dị vòng này tùy ý được thế bằng C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-C₁₋₆alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(=O)OH, hoặc -NH₂.

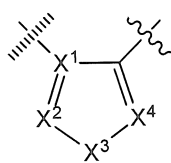
11. Hợp chất có công thức (A),



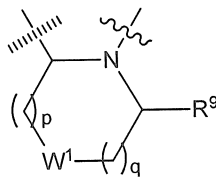
trong đó,

- vòng A được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl; và dị vòng; trong đó xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl và dị vòng đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH, -NH₂, NH(alkyl), hoặc N(alkyl)₂;

- vòng C là đơn vòng được chọn từ



(a1);



(a3);

trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với carbonyl của công thức chính (A) và đường gạch sọc (-----) biểu thị vị trí gắn với vòng A của công thức chính (A);

- X^1 được chọn từ C; và N;

- X^2 được chọn từ CR^{12} ; NR^{13} ; N; O; và S;

- X^3 được chọn từ CR^{14} ; NR^{15} ; N; O; và S;

- X^4 được chọn từ CR^{16} ; NR^{17} ; N; O; và S;

- mỗi R^9 độc lập được chọn từ hydro; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; =O; và =S; trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- W^1 được chọn từ $CR^{32}R^{32a}$; NR^{33} ; O; S; và SO₂;

- mỗi p và q độc lập được chọn từ 1 và 2, do đó p+q được chọn từ 2 và 3;

- vòng B được chọn từ aryl; và dị vòng; trong đó aryl và dị vòng đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a} ;

- R^1 được chọn từ xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl và dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế

bằng một hoặc nhiều Z^{1b} ;

- R^2 được chọn từ hydro; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1c} ;

- mỗi R^{12} , R^{14} , và R^{16} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; triflometyl; triflometoxy; nitro; amino; xyano; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- R^{13} , R^{15} , và R^{17} độc lập được chọn từ hydro; hydroxyl; sulfhydryl; -S(O)Z²; -S(O)₂Z³; -S(O)₂NZ⁴Z⁵; triflometyl; -C(O)Z³; -C(O)OZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)H; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, hoặc heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R^{32} và R^{32a} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; =O; =S; triflometyl; triflometoxy; xyano; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R^{33} độc lập được chọn từ hydro; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl,

heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen; hydroxyl; sulfhydryl; -OZ²; =O; -SZ²; =S; -S(O)Z²; -S(O)₂Z³; -S(O)₂NZ⁴Z⁵; triflometyl; triflometoxy; nitro; -NZ⁴Z⁵; -NZ⁴S(O)₂Z²; -NZ⁴C(O)Z²; -NZ⁴C(O)NZ⁴Z⁵; xyano; -C(O)Z³; -C(O)OZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)H; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z² độc lập được chọn từ alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

và trong đó Z^4 và Z^5 có thể được nhóm cùng nhau để tạo ra dị vòng có (5, 6, hoặc 7 cạnh), dị vòng này có thể không được thế hoặc được thế bằng alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc -NH₂;

và các chất đồng phân (cụ thể là chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗ biến), solvat, hoặc muối (cụ thể là muối được dụng) của nó,

với điều kiện là hợp chất đã nêu không phải là

2-anilino-2-(4-tert-butylphenyl)-1-(2-phenyl-1-piperidyl)etanon;

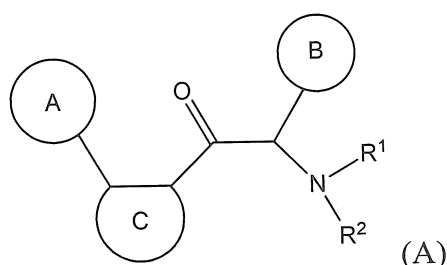
2-anilino-1-(2-phenyl-1-piperidyl)-2-[4-(triflometyl)phenyl]etanon;

2-anilino-2-(4-tert-butylphenyl)-1-(2-phenylazepan-1-yl)etanon;

trong đó hợp chất đã nêu để phòng ngừa hoặc điều trị sự xâm nhiễm flavivirus ở động vật, động vật có vú hoặc con người;

trong đó sự xâm nhiễm flavivirus là sự xâm nhiễm virus Dengue hoặc virus gây bệnh sốt vàng.

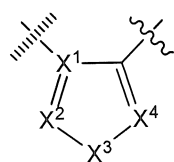
12. Hợp chất có công thức (A), để phòng ngừa hoặc điều trị sự xâm nhiễm flavivirus ở động vật, động vật có vú hoặc con người;



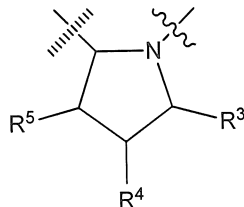
trong đó,

- vòng A được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl; và dị vòng; trong đó xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl và dị vòng đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH, -NH₂, NH(alkyl), hoặc N(alkyl)₂;

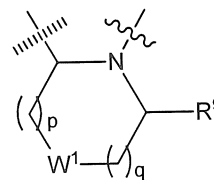
- vòng C là đơn vòng được chọn từ



(a1);



(a2);



(a3);

trong đó đường dạng sóng (~~~~) biểu thị vị trí gắn với carbonyl của công thức chính (A) và đường gạch sọc (-----) biểu thị vị trí gắn với vòng A của công thức chính (A);

- X^1 được chọn từ C; và N;
- X^2 được chọn từ CR^{12} ; NR^{13} ; N; O; và S;
- X^3 được chọn từ CR^{14} ; NR^{15} ; N; O; và S;
- X^4 được chọn từ CR^{16} ; NR^{17} ; N; O; và S;
- mỗi R^3 và R^9 độc lập được chọn từ hydro; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; =O; và =S; trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;
- mỗi R^4 và R^5 độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; =O; =S; triflometyl; triflometoxy; xyano; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;
- W^1 được chọn từ $CR^{32}R^{32a}$; NR^{33} ; O; S; và SO₂;
- mỗi p và q độc lập được chọn từ 1 và 2, do đó p+q được chọn từ 2 và 3;
- vòng B được chọn từ aryl; và dị vòng; trong đó aryl và dị vòng đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a} ;
- R^1 được chọn từ xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; dị vòng-heteroalkynyl;
- và trong đó xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl và dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b} ;
- R^2 được chọn từ hydro; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl;

xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1c} ;

- mỗi R^{12} , R^{14} , và R^{16} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; triflometyl; triflometoxy; nitro; amino; xyano; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- R^{13} , R^{15} , và R^{17} độc lập được chọn từ hydro; hydroxyl; sulfhydryl; -S(O)Z²; -S(O)₂Z³; -S(O)₂NZ⁴Z⁵; triflometyl; -C(O)Z³; -C(O)OZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)H; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, hoặc heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R^{32} và R^{32a} độc lập được chọn từ hydro; halogen; hydroxyl; sulfhydryl; =O; =S; triflometyl; triflometoxy; xyano; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi R^{33} độc lập được chọn từ hydro; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl; và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl đã nêu, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S,

triflometyl, $-\text{OCF}_3$, xyano, nitro, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ hoặc NH_2 ;

- mỗi Z^{1a} , Z^{1b} , và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen; hydroxyl; sulfhydryl; $-\text{OZ}^2$; $=\text{O}$; $-\text{SZ}^2$; $=\text{S}$; $-\text{S}(\text{O})\text{Z}^2$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{Z}^3$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NZ}^4\text{Z}^5$; triflometyl; triflometoxy; nitro; $-\text{NZ}^4\text{Z}^5$; $-\text{NZ}^4\text{S}(\text{O})_2\text{Z}^2$; $-\text{NZ}^4\text{C}(\text{O})\text{Z}^2$; $-\text{NZ}^4\text{C}(\text{O})\text{NZ}^4\text{Z}^5$; xyano; $-\text{C}(\text{O})\text{Z}^3$; $-\text{C}(\text{O})\text{OZ}^2$; $-\text{C}(\text{O})\text{NZ}^4\text{Z}^5$; $-\text{C}(\text{O})\text{H}$; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, $=\text{O}$, halogen, $-\text{SH}$, $=\text{S}$, triflometyl, $-\text{OCF}_3$, xyano, nitro, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ hoặc NH_2 ;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, $=\text{O}$, halogen, $-\text{SH}$, $=\text{S}$, triflometyl, $-\text{O-alkyl}$, $-\text{OCF}_3$, xyano, nitro, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ hoặc NH_2 ;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng;

arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

- mỗi Z⁴ và Z⁵ độc lập được chọn từ hydro; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; xycloalkenyl; alkynyl; xycloalkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl đã nêu có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH₂;

và trong đó Z⁴ và Z⁵ có thể được nhóm cùng nhau để tạo ra dị vòng có (5, 6, hoặc 7 cạnh) dị vòng này có thể không được thế hoặc được thế bằng alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-alkyl, -OCF₃, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc -NH₂;

và các chất đồng phân (cụ thể là chất đồng phân lập thể hoặc chất hổ biến), solvat hoặc muối (cụ thể là muối được dụng) của nó;

trong đó sự xâm nhiễm flavivirus là sự xâm nhiễm virus Dengue hoặc virus gây bệnh sốt vàng.

13. Dược phẩm chứa chất mang được dụng, và lượng có hiệu quả của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 4 hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

14. Dược phẩm chứa chất mang được dụng, và lượng có hiệu quả của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 7 đến 10 hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

15. Phương pháp điều chế hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 4 bao gồm các bước

- cho imin phản ứng với andehyt trong các điều kiện đảo ngược phân cực với sự có mặt của chất xúc tác thiazoli để thu được hợp chất mong muốn theo sáng chế; hoặc
- cho dẫn xuất keton có metylen liền kề phản ứng với carbonyl trong các điều kiện halogen hóa để thu được anpha-halogenketon, và
- thể anpha-halogenketon thu được trước đó bằng amin để thu được hợp chất mong muốn theo sáng chế; hoặc cho heteroxyciamin phản ứng với halogenua của axit 2-halogeno-axetic để thu được dẫn xuất anpha-halogenamit, và
- thể anpha-halogenamit thu được trước đó bằng amin để thu được hợp chất mong muốn theo sáng chế.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN

<120> Chất ức chế tái bản virus, dược phẩm và phương pháp điều chế hợp chất này

<130> LRD-031-PCT

<150> GB1305376.4

<151> 2013-03-25

<150> US61/805,054

<151> 2013-03-25

<160> 11

<170> PatentIn bản 3.5

<210> 1

<211> 20

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> mới

<400> 1

tcggagccgg agtttacaaa

20

<210> 2

<211> 20

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> mới

<400> 2

tcttaacgtc cgcccatgat

20

<210> 3

<211> 19

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> mẫu dò

<220>

<221> vùng có đặc điểm mới hoặc hiếm

<222> (1)..(1)

<223> 6-carboxyfluorescein

<220>

<221> vùng có đặc điểm mới hoặc hiếm

<222> (19)..(19)

<223> chất gắn kết khe phụ

<400> 3

attccacaca atgtggcat

19

<210> 4

<211> 23

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> mới

<400> 4

ggatagacca gagatcctgc tgt

23

<210> 5

<211> 20

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> mới

<400> 5

cattccattt tctggcggttc

20

<210> 6

<211> 20

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> mỗi

<400> 6

caatccatct tgcggcgctc

20

<210> 7

<211> 20

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> mẫu dò

<220>

<221> vùng có đặc điểm mới hoặc hiếm

<222> (1)..(1)

<223> 6-carboxyfluorescein

<220>

<221> vùng có đặc điểm mới hoặc hiếm

<222> (20)..(20)

<223> chất gắn kết khe phụ

<400> 7

cagcatcatt ccaggcacag

20

<210> 8

<211> 20

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> mẫu dò

<220>

<221> vùng có đặc điểm mới hoặc hiếm

<222> (1)..(1)

<223> 6-carboxyfluorescein

<220>

<221> vùng có đặc điểm mới hoặc hiếm

<222> (20)..(20)

<223> chất gắn kết khe phụ

<400> 8

caacatcaat ccaggcacag

20

<210> 9

<211> 23

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> mỗi

<400> 9

tggcatattc cagtcaacct tct

23

<210> 10

<211> 22

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> mỗi

<400> 10

gaagcccaag atggaatcaa ct

22

<210> 11

<211> 19

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> mẫu dò

<220>

<221> vùng có đặc điểm mới hoặc hiếm

<222> (1)..(1)

<223> 6-carboxyfluorescein

<220>

<221> vùng có đặc điểm mới hoặc hiếm

<222> (19)..(19)

<223> chất gắn kết khe phụ

<400> 11

ttccacacaa tgtggcatg

19