(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) **1-0040273**

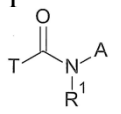
(51)[7] **C07D 405/12**; A61K 31/502; A61K 31/5025; C07D 471/04; A61P 33/10; A61K 31/4375; A61K 31/519

(13) **B**

(21) 1-2019-07378
(22) 22/06/2018
(86) PCT/EP2018/066776 22/06/2018
(87) WO 2019/002132 03/01/2019
(30) 17179149.4 30/06/2017 EP
(45) 25/06/2024 435
(43) 27/04/2020 385
(73) BAYER ANIMAL HEALTH GMBH (DE)
Kaiser-Wilhelm-Allee 10, 51373 Leverkusen, Germany
(72) GRIEBENOW, Nils (DE); ZHUANG, Wei (CN); KÖHLER, Adeline (FR); KULKE, Daniel (DE); BÖHM, Claudia (DE); BÖRNGEN, Kirsten (DE); ILG, Thomas (DE); SCHWARZ, Hans-Georg (DE); HALLENBACH, Werner (DE); GÖRGENS, Ulrich (DE); HÜBSCH, Walter (DE); ALIG, Bernd (DE); HEISLER, Iring (DE); JANSSEN, Isa, Jana, Irina (DE).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

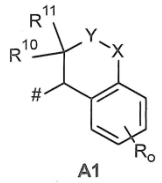
(54) CÁC HỢP CHẤT AZAQUINOLIN, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



(I), với

A là A1:



A1

, và

trong đó T, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, và Q là như được định nghĩa trong bản mô tả này, các phương pháp điều chế hợp chất này, hợp chất trung gian hữu dụng để điều chế hợp chất này, dược phẩm và tổ hợp chứa hợp chất này. Các hợp chất này có thể sử dụng để sản xuất dược phẩm để điều trị, kiểm soát và/hoặc ngăn ngừa bệnh, cụ thể là nhiễm giun sán, là tác nhân đơn nhất hoặc kết hợp với các hoạt chất khác.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất azaquinolin có công thức chung (I) như được mô tả và định nghĩa trong bản mô tả này, phương pháp điều chế các hợp chất này, hợp chất trung gian hữu dụng để điều chế các hợp chất này, dược phẩm và tổ hợp chứa các hợp chất này. Các hợp chất này có thể sử dụng để sản xuất dược phẩm để phòng trừ, điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh, cụ thể là để phòng trừ và/hoặc ngăn ngừa nhiễm giun sán, tốt hơn là nhiễm giun tròn ở dạ dày-ruột và ngoài ruột, ở động vật và người, các chế phẩm chứa hợp chất để phòng trừ và/hoặc ngăn ngừa nhiễm giun sán, tốt hơn là nhiễm giun tròn ở dạ dày-ruột và ngoài ruột, ở động vật và người làm tác nhân đơn nhất hoặc kết hợp với các hoạt chất khác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sự xuất hiện tính kháng chống lại tất cả các thuốc trừ giun sán có trên thị trường dường như đang trở thành vấn đề trong lĩnh vực thuốc thú y. Việc sử dụng rộng rãi thuốc chống giun sán để quản lý việc phòng trừ giun tròn dẫn đến việc lựa chọn đáng kể các quần thể giun kháng thuốc cao. Vì thế, sự lan truyền sức đề kháng chống lại tất cả các nhóm thuốc chống giun sán đe dọa việc phòng trừ giun hiệu quả ở gia súc, dê, cừu và ngựa. Hơn nữa, việc ngăn ngừa thành công bệnh giun chỉ ở chó, mà hiện nay chỉ dựa vào việc sử dụng các lacton vòng lớn, có nguy cơ mất hiệu quả đối với nhiều lacton vòng lớn đã được mô tả ở một số vùng ở Hoa Kỳ - đặc biệt là các khu vực có thách thức nhiễm giun chỉ ở mức cao Cuối cùng, các nghiên cứu lây nhiễm thực nghiệm với ấu trùng *Dirofilaria immitis* từ cánh đồng bị nghi ngờ mất tác dụng ở Lower Mississippi Delta đã cung cấp bằng chứng *in vivo* về sự hiện diện của việc kháng lacton vòng lớn.

Mặc dù tính kháng của giun sán ở người đối với các thuốc diệt giun sán hiện tại dường như rất hiếm, nhưng sự lây lan về tính kháng giun trong lĩnh vực thú y như đã đề cập trước đây cũng cần được xem xét trong điều trị bệnh giun sán ở người. Các phương pháp lâu dài dưới liều kháng bệnh giun chỉ bạch huyết có thể dẫn đến kiểu gen kháng thuốc cao và tính kháng đã được mô tả đối với một số thuốc diệt giun sán nhất định (ví dụ praziquantel, benzimidazol và niclosamit).

Vì thế, các thuốc giun sán phá vỡ tính kháng thuốc với các cơ chế tác động phân tử mới là yêu cầu cấp thiết.

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất mà có thể sử dụng làm thuốc diệt giun sán trong y tế, đặc biệt là trong lĩnh vực thú ý với hoạt tính diệt giun sán thỏa mãn hoặc cải thiện chống lại phổ rộng giun sán, rộng đặc biệt là ở liều tương đối thấp, để phòng trừ, điều trị và/hoặc ngăn ngừa sự nhiễm giun sán ở động vật và người, tốt hơn là không có tác dụng độc bất lợi bất kỳ trên sinh vật được điều trị.

Các xinnolin carboxamit nhất định được mô tả trong US 20070142328A1 làm các tác nhân thích hợp để điều trị và/hoặc dự phòng các rối loạn lo âu, rối loạn nhận thức và rối loạn tâm trạng hoặc tương tự.

Hơn nữa, WO 2013148603 mô tả xinnolin và hoạt tính của chúng làm chất ức chế Bruton tyrosin kinaza (BTK) để điều trị bệnh, các rối loạn hoặc tình trạng bệnh liên quan đến BTK.

WO 2018/087036 được công bố gần đây bộc lộ các dẫn xuất quinolin và sử dụng chúng trong phòng trừ và/hoặc ngăn ngừa bệnh, như nhiễm giun sán.

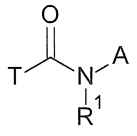
Tuy nhiên, tình trạng kỹ thuật không mô tả các dẫn xuất azaquinolin có công thức chung (I) của sáng chế như được mô tả và định nghĩa trong bản mô tả này.

Đã phát hiện ra, và phát hiện này cấu thành cơ sở của sáng chế này, là hợp chất theo sáng chế có các đặc tính bất ngờ và hữu ích.

Cụ thể, các hợp chất theo sáng chế đã bất ngờ được phát hiện là tương tác hiệu quả với Slo-1 của giun tròn. Tương tác này được đặc trưng bởi việc đạt được tê liệt/ức chế cụ thể là giun ở dạ dày-ruột, giun tròn sống tự do, và giun chỉ, mà các dữ liệu được nêu trong phần thử nghiệm sinh học. Vì thế các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm thuốc diệt giun sán để phòng trừ và/hoặc ngăn ngừa nhiễm giun sán ở dạ dày-ruột và ngoài ruột, cụ thể là nhiễm giun tròn ở dạ dày-ruột và ngoài ruột, bao gồm giun chỉ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

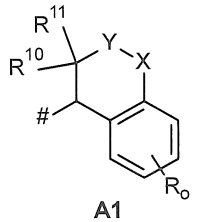
Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức chung (I):

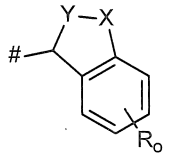


(I)

trong đó:

A là A1 hoặc A2,


A1


A2

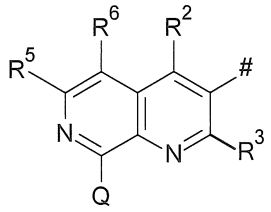
o bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4,

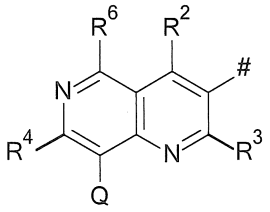
R được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, nitro, -OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4-alkyl), $-N(C_1$-C_4-alkyl$)_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, $-SO_2$-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl và $–SO_2$-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen,

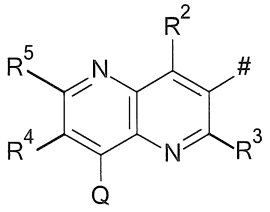
X, Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm CR^7R^8, O, S, và N-R^9, trong đó ít nhất một trong số X và Y là CR^7R^8, hoặc

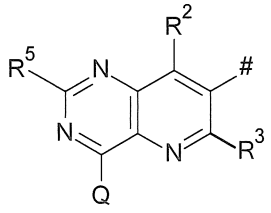
X, Y cùng nhau tạo thành thành phần của vòng được chọn từ nhóm bao gồm -C(O)-O-, -C(O)-NR^9-, -S(O)-NR^9-, $-SO_2$-NR^9- và $-SO_2$-O-

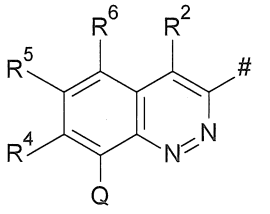
T được chọn từ T^1 – T^6

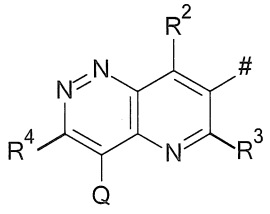

T^1


T^2


T^3


T^4


T^5


T^6

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, xyano, -CHO, -OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, C_3-C_6-halogenoxycloalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_4-alkenyl, C_3-C_4-alkynyl, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl-C_1-C_3-alkyl, xyano-C_1-C_4-alkyl, -NH-C_1-C_4-alkyl, -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, NH_2-C_1-C_4-alkyl-, C_1-C_4-alkyl-NH-C_1-C_4-alkyl-, (C_1-C_4-alkyl)$_2$N-C_1-C_4-alkyl-, C_1-C_4-alkyl-C(O)-, C_1-C_4-halogenoalkyl-C(O)- có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, benzyloxy-C(O)-, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl-C(O)-, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen;

phenyl-C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, -NO_2, xyano, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen;

heteroxyclyl-C_1-C_4-alkyl, trong đó phần tử thế heteroxyclyl được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, -NO_2, xyano, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen,

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm

hydro, halogen, xyano, -COOH, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4-alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$;

–$NR^{12}R^{13}$;

–OR^{14};

$-SR^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$;

C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkenyl, C_2-C_4-alkynyl hoặc phenyl-C_1-C_4-alkyl, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, $-NO_2$, xyano, C_1-C_4-alkyl-C(O)-, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_1-C_4\text{-alkyl})$, $-C(O)-N(C_1-C_4\text{-alkyl})_2$, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-alkyl})$, $-N(C_1-C_4\text{-alkyl})_2$, $-S-C_1-C_4$-alkyl, $-S(O)-C_1-C_4$-alkyl, $-SO_2-C_1-C_4$-alkyl, $-S-C_1-C_4$-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, $-S(O)-C_1-C_4$-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và $-SO_2-C_1-C_4$-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen;

heteroxyclyl-C_1-C_4-alkyl, trong đó phần tử thế heteroxyclyl được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, $-NO_2$, xyano, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-alkyl})$, $-N(C_1-C_4\text{-alkyl})_2$, $-S-C_1-C_4$-alkyl, $-S(O)-C_1-C_4$-alkyl, $-SO_2-C_1-C_4$-alkyl, $-S-C_1-C_4$-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, $-S(O)-C_1-C_4$-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và $-SO_2-C_1-C_4$-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen;

phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, -OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-alkyl})$, $-N(C_1-C_4\text{-alkyl})_2$, $-S-C_1-C_4$-alkyl, $-S(O)-C_1-C_4$-alkyl, $-SO_2-C_1-C_4$-alkyl, $-S-C_1-C_4$-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, $-S(O)-C_1-C_4$-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và $-SO_2-C_1-C_4$-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen; và

dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heterospiroxycloalkyl, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, -OH, oxo, thiono, -COOH, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_1-C_4\text{-alkyl})$, $-C(O)-N(C_1-C_4\text{-alkyl})_2$, C_1-C_4-alkyl,

C_1-C_4-alkyl-C(O)--, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, hydroxy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl-, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh,

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen hoặc C_1-C_4-alkyl,

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -OH, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-alkyl-C(O)-, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl,

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -OH, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-alkyl-C(O)-, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl,

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -OH, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-alkyl-C(O)-, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl,

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, halogen, C_1-C_4-alkyl và C_1-C_4-alkoxy,

R^8 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, halogen, C_1-C_4-alkyl và C_1-C_4-alkoxy,

hoặc R^7 và R^8 tạo thành, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, vòng 3 đến 6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm C_3-C_6-xycloalkyl và heteroxycloalkyl 3 đến 6 cạnh,

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và C_1-C_4-alkoxy,

R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, C_1-C_4-alkyl và C_1-C_4-alkoxy,

R^{11} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_4-alkyl và C_1-C_4-alkoxy,

hoặc R^{10} và R^{11} tạo thành, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, vòng 3 đến 6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm C_3-C_6-xycloalkyl và heteroxycloalkyl 3 đến 6 cạnh,

R^{12} và R^{13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm

hydro, -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -NH(-C(O)-C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)(-C(O)-C_1-C_4-alkyl), C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-;

C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, phenyl-C_1-C_4-alkyl, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, xyano, -COOH, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4-alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -NH-C(O)-C_1-C_4-alkyl, -N(C_1-C_4-alkyl)(-C(O)-C_1-C_4-alkyl), C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và (C_1-C_4-alkoxy)$_2$P(=O)-;

heteroxyclyl-C_1-C_4-alkyl, trong đó phần tử thế heteroxyclyl được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, -OH, oxo, thiono, -COOH, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4-alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, hydroxy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen;

phenyl, benzo-C_5-C_6-xycloalkyl, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, -OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -

$NH(C_1\text{-}C_4\text{-alkyl})$, $-N(C_1\text{-}C_4\text{-alkyl})_2$, $-S\text{-}C_1\text{-}C_4\text{-alkyl}$, $-S(O)\text{-}C_1\text{-}C_4\text{-alkyl}$, $-SO_2\text{-}C_1\text{-}C_4\text{-alkyl}$, $-S\text{-}C_1\text{-}C_4$-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, $-S(O)\text{-}C_1\text{-}C_4$-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và $-SO_2\text{-}C_1\text{-}C_4$-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen;

dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng được chọn từ nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, -OH, oxo, thiono, -COOH, $C_1\text{-}C_4\text{-alkoxy-C(O)-}$, $-C(O)\text{-}NH_2$, $-C(O)\text{-}NH(C_1\text{-}C_4\text{-alkyl})$, $-C(O)\text{-}N(C_1\text{-}C_4\text{-alkyl})_2$, $C_1\text{-}C_4\text{-alkyl}$, $C_1\text{-}C_4$-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, $C_1\text{-}C_4\text{-alkoxy}$, $\text{hydroxy-}C_1\text{-}C_4\text{-alkyl}$, $C_1\text{-}C_4$-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, $C_3\text{-}C_6\text{-xycloalkyl}$, $-NH_2$, $-NH(C_1\text{-}C_4\text{-alkyl})$, $-N(C_1\text{-}C_4\text{-alkyl})_2$, $-S\text{-}C_1\text{-}C_4\text{-alkyl}$, $-S(O)\text{-}C_1\text{-}C_4\text{-alkyl}$, $-SO_2\text{-}C_1\text{-}C_4\text{-alkyl}$, $-S\text{-}C_1\text{-}C_4$-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, $-S(O)\text{-}C_1\text{-}C_4$-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và $-SO_2\text{-}C_1\text{-}C_4$-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen,

R^{14} được chọn từ nhóm bao gồm

$-NH_2$, $-NH(C_1\text{-}C_4\text{-alkyl})$, $-N(C_1\text{-}C_4\text{-alkyl})_2$;

$C_1\text{-}C_4\text{-alkyl}$, $C_3\text{-}C_6\text{-xycloalkyl}$, $\text{phenyl-}C_1\text{-}C_4\text{-alkyl}$, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, xyano, -COOH, $C_1\text{-}C_4\text{-alkoxy-C(O)-}$, $-C(O)\text{-}NH_2$, $-C(O)\text{-}NH(C_1\text{-}C_4\text{-alkyl})$, $-C(O)\text{-}N(C_1\text{-}C_4\text{-alkyl})_2$, $C_1\text{-}C_4\text{-alkyl}$, $C_1\text{-}C_4$-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, $C_1\text{-}C_4\text{-alkoxy}$, $C_1\text{-}C_4$-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, $C_3\text{-}C_6\text{-xycloalkyl}$, $-NH_2$, $-NH(C_1\text{-}C_4\text{-alkyl})$, $-N(C_1\text{-}C_4\text{-alkyl})_2$, $-S\text{-}C_1\text{-}C_4\text{-alkyl}$, $-S(O)\text{-}C_1\text{-}C_4\text{-alkyl}$, $-SO_2\text{-}C_1\text{-}C_4\text{-alkyl}$, $-S\text{-}C_1\text{-}C_4$-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, $-S(O)\text{-}C_1\text{-}C_4$-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và $-SO_2\text{-}C_1\text{-}C_4$-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen;

$\text{heteroxyclyl-}C_1\text{-}C_4\text{-alkyl}$, trong đó phần tử thế heteroxyclyl được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, -OH, oxo, thiono, -COOH, $C_1\text{-}C_4\text{-alkoxy-C(O)-}$, $-C(O)\text{-}NH_2$, $-C(O)\text{-}NH(C_1\text{-}C_4\text{-alkyl})$, $-C(O)\text{-}N(C_1\text{-}C_4\text{-alkyl})_2$, $C_1\text{-}C_4\text{-alkyl}$, $C_1\text{-}C_4$-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, $C_1\text{-}C_4\text{-alkoxy}$,

hydroxy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen;

phenyl, tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, -OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen; và

dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, -OH, oxo, thiono, -COOH, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4-alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, hydroxy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen,

R^{15} được chọn từ nhóm bao gồm

C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, phenyl-C_1-C_4-alkyl, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, xyano, -COOH, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4-alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5

nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen;

heteroxyclyl-C_1-C_4-alkyl, trong đó phần tử thế heteroxyclyl được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, -OH, oxo, thiono, -COOH, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4-alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, hydroxy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen;

phenyl, tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, -OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen; và

dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, -OH, oxo, thiono, -COOH, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4-alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, hydroxy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen,

Q được chọn từ nhóm bao gồm aryl 6 hoặc 10 cạnh và heteroaryl 5- đến 10- cạnh, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, SF_5, xyano, -CHO, nitro, oxo, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-hydroxyalkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl-C_1-C_4-alkoxy, xyano-C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -NH-SO_2-(C_1-C_4-alkyl), -N(SO_2-[C_1-C_4-alkyl])(C_1-C_4-alkyl), (C_1-C_4-alkoxyimino)-C_1-C_4-alkyl, heteroxyclyl 4 đến 6 cạnh, mà tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, brom, metyl và xyano, -CH_2-O-(C_1-C_4-alkyl), -CH_2-NH(C_1-C_4-alkyl), -CH_2-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, metyl được thế bằng heteroxyclyl 4 đến 6 cạnh mà chính nó tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, brom, metyl và xyano, -CH_2-S-(C_1-C_4-alkyl), -CH_2-S(O)-(C_1-C_4-alkyl), -CH_2-SO_2-(C_1-C_4-alkyl), -S-(C_1-C_4-alkyl), -S(O)-(C_1-C_4-alkyl), -SO_2-(C_1-C_4-alkyl), -S-(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -S(O)-(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -SO_2-(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -CONH(C_1-C_4-alkyl), -CONH(C_3-C_6-xycloalkyl), -NHCO(C_1-C_4-alkyl), -NHCO(C_3-C_6-xycloalkyl), -NHCO(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen,

trong đó khi Y là O, S hoặc N-R^9, không có nhóm nào trong số R^7, R^8, R^{10} và R^{11} là -OH, và trong đó khi X là O, S hoặc N-R^9, không có nhóm nào trong số R^7 và R^8 là -OH,

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Thuật ngữ "được thế" có nghĩa là, một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên nguyên tử hoặc nhóm nhất định được thay thế bằng một phần tử lựa chọn từ nhóm đã định, với điều kiện là hóa trị bình thường của nguyên tử xác định trong các tình huống hiện tại không được vượt quá. Việc kết hợp các phần thử thế và/hoặc các biến thể là được phép.

Thuật ngữ "tùy ý được thế" có nghĩa là số lượng các nhóm thế có thể bằng hoặc khác không. Trừ khi có quy định khác, các nhóm tùy ý được thế có thể được thế bằng số lượng nhóm thế tùy ý nhiều như có thể được dàn xếp bằng cách thay thế nguyên tử hydro

bằng nhóm thế phi hydro trên nguyên tử cacbon hoặc nitơ có sẵn bất kỳ. Thông thường, số lượng các phần tử thay thế tùy ý (nếu có) có thể là 1, 2, 3, 4 hoặc 5, đặc biệt là 1, 2 hoặc 3.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "một hoặc nhiều", ví dụ trong định nghĩa về các phần tử thế của hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế, có nghĩa là "1, 2, 3, 4 hoặc 5, cụ thể là 1, 2, 3 hoặc 4, cụ thể hơn là 1, 2 hoặc 3, còn cụ thể hơn là 1 hoặc 2".

Như được sử dụng trong bản mô tả này, phần tử thế oxo là nguyên tử oxy, mà được gắn vào nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử lưu huỳnh qua liên kết đôi.

Thuật ngữ "phần tử thế hệ vòng" có nghĩa là phần tử thay thế được gắn vào hệ vòng thơm hoặc không thơm mà thay thế hydro sẵn có ở hệ vòng này.

Nếu một phần tử thế hỗn hợp nên bao gồm nhiều hơn một phần, ví dụ (C_1-C_4-alkoxy)-(C_1-C_4-alkyl)-, vị trí của một phần nhất định có thể là vị trí phù hợp bất kỳ nào của phần tử thế hỗn hợp nói trên, tức là phần C_1-C_4-alkoxy có thể gắn vào nguyên tử cacbon bất kỳ của phần C_1-C_4-alkyl của nhóm (C_1-C_4-alkoxy)-(C_1-C_4-alkyl) này. Dấu gạch nối ở đầu hoặc cuối của phần tử thế hỗn hợp như vậy chỉ ra điểm gắn của phần tử thế hỗn hợp này với phần còn lại của phân tử. Nếu vòng, bao gồm các nguyên tử cacbon và tùy ý một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, như các nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh ví dụ, được thế bằng phần tử thế, phần tử thế này có thể được liên kết ở vị trí thích hợp bất kỳ của vòng này, nó được liên kết với nguyên tử cacbon thích hợp và/hoặc nguyên tử khác loại thích hợp khác.

Khi được sử dụng ở đây, vị trí mà qua đó một phần tử thế tương ứng được nối với phần còn lại của phân tử có thể trong công thức cấu tạo được vẽ được mô tả bằng dấu thăng (#) hoặc đường đứt nét trong phần tử thế này.

Thuật ngữ "chứa" khi được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là bao gồm "gồm có".

Nếu trong bản mô tả này, yếu tố bất kỳ được đề cập là "như được nêu trong bản mô tả này", thì có nghĩa là nó có thể được nêu ở vị trí bất kỳ trong bản mô tả này.

Các thuật ngữ nêu trong bản mô tả này có ý nghĩa như sau:

Thuật ngữ "nguyên tử halogen" có nghĩa là nguyên tử flo, clo, brom hoặc iot, đặc biệt là nguyên tử flo, clo hoặc brom.

Thuật ngữ "C_1-C_6-alkyl" có nghĩa là nhóm hóa trị một mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no, hydrocacbon có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "C_1-C_4-alkyl" có nghĩa là hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no, hóa trị một nhóm có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử cacbon, *ví dụ* nhóm metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, isobutyl hoặc *tert*-butyl, hoặc chất đồng phân của chúng. Tốt hơn là nhóm này có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon ("C_1-C_3-alkyl"), *ví dụ* nhóm metyl, etyl, *n*-propyl hoặc isopropyl.

Thuật ngữ "C_1-C_4-hydroxyalkyl" có nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no, hóa trị một trong đó thuật ngữ "C_1-C_4-alkyl" được định nghĩa ở trên, và trong đó 1 hoặc 2 nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxy, *ví dụ* nhóm hydroxymetyl, 1-hydroxyetyl, 2-hydroxyetyl, 1,2-dihydroxyetyl, 3-hydroxypropyl, 2-hydroxypropyl, 1-hydroxypropyl, 1-hydroxypropan-2-yl, 2-hydroxypropan-2-yl, 2,3-dihydroxypropyl, 1,3-dihydroxypropan-2-yl, 3-hydroxy-2-metyl-propyl, 2-hydroxy-2-metyl-propyl, 1-hydroxy-2-metyl-propyl.

Thuật ngữ "-NH(C_1-C_4-alkyl)" hoặc "-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$" có nghĩa là nhóm mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no, hóa trị một trong đó thuật ngữ "C_1-C_4-alkyl" như được định nghĩa ở trên, *ví dụ* nhóm metylamino, etylamino, *n*-propylamino, isopropylamino, *N,N*-dimetylamino, *N*-metyl-*N*-etylamino hoặc *N,N*-dietylamino.

Thuật ngữ "-S-C_1-C_4-alkyl", "-S(O)-C_1-C_4-alkyl" hoặc "-SO_2-C_1-C_4-alkyl" có nghĩa là nhóm mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no trong đó thuật ngữ "C_1-C_4-alkyl" như được định nghĩa ở trên, ví dụ nhóm metylsulfanyl, etylsulfanyl, *n*-propylsulfanyl, isopropylsulfanyl, *n*-butylsulfanyl, *sec*-butylsulfanyl, isobutylsulfanyl hoặc *tert*-butylsulfanyl, nhóm metylsulfinyl, etylsulfinyl, *n*-propylsulfinyl, isopropylsulfinyl, *n*-butylsulfinyl, *sec*-butylsulfinyl, isobutylsulfinyl hoặc nhóm *tert*-butylsulfinyl, hoặc nhóm metylsulfonyl, etylsulfonyl, *n*-propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, *n*-butylsulfonyl, *sec*-butylsulfonyl, isobutylsulfonyl hoặc *tert*-butylsulfonyl.

Thuật ngữ "C_1-C_4-halogenoalkyl" có nghĩa nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no, hóa trị một trong đó thuật ngữ "C_1-C_4-alkyl" như được định nghĩa ở trên, và trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế theo cách giống hoặc khác nhau, bằng nguyên tử halogen. Đặc biệt, nguyên tử halogen này là nguyên tử flo. Cụ thể hơn, tất cả các nguyên tử halogen này đều là nguyên tử flo ("C_1-C_4-floalkyl"). Nhóm C_1-C_4-halogenoalkyl này là, ví dụ, flometyl, diflometyl, triflometyl, 2-floetyl,

2,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, pentafluoroetyl, 3,3,3-triflopropyl hoặc 1,3-diflopropan-2-yl.

Thuật ngữ "C_1-C_4-alkoxy" có nghĩa là nhóm mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no, hóa trị một có công thức (C_1-C_4-alkyl)-O-, trong đó thuật ngữ "C_1-C_4-alkyl" là như được định nghĩa ở trên, *ví dụ* nhóm metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, *sec*-butoxy, isobutoxy hoặc *tert*-butoxy, hoặc chất đồng phân của chúng.

Thuật ngữ "C_1-C_4-halogenoalkoxy" có nghĩa là nhóm C_1-C_4-alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no, hóa trị một, như được định nghĩa ở trên, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế theo cách giống hoặc khác nhau, bằng nguyên tử halogen. Đặc biệt, nguyên tử halogen này là nguyên tử flo. Nhóm C_1-C_4-halogenoalkoxy này là, ví dụ, flometoxy, diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy hoặc pentaflooetoxy.

Thuật ngữ "C_2-C_4-alkenyl" có nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hóa trị một, mà chứa liên kết đơn hoặc đôi, và có 2, 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon. Nhóm C_2-C_4-alkenyl này là, ví dụ, nhóm etenyl (hoặc "vinyl"), prop-2-en-1-yl (hoặc "allyl"), prop-1-en-1-yl, but-3-enyl, but-2-enyl, but-1-enyl, prop-1-en-2-yl (hoặc "isopropenyl"), 2-metylprop-2-enyl, 1-metylprop-2-enyl, 2-metylprop-1-enyl hoặc 1-metylprop-1-enyl. Tốt hơn là nhóm này là alyl.

Thuật ngữ "C_2-C_4-alkynyl" có nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng, hóa trị một chứa một liên kết ba, và chứa 2, 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon. Nhóm C_2-C_4-alkynyl này là, ví dụ, nhóm etynyl, prop-1-ynyl, prop-2-ynyl (hoặc "propargyl"), but-1-ynyl, but-2-ynyl, but-3-ynyl hoặc 1-metylprop-2-ynyl. Tốt hơn là nhóm alkynyl này là prop-1-ynyl hoặc prop-2-ynyl.

Thuật ngữ "C_3-C_6-xycloalkyl" có nghĩa là vòng hydrocacbon no, hóa trị một, đơn vòng chứa 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon ("C_3-C_6-xycloalkyl"). Nhóm C_3-C_6-xycloalkyl này là ví dụ, vòng hydrocacbon đơn vòng, *ví dụ* nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl.

Thuật ngữ "C_3-C_6-halogenoxycloalkyl" có nghĩa là vòng hydrocacbon đơn vòng no, hóa trị một, trong đó thuật ngữ "C_3-C_6-xycloalkyl" là như được định nghĩa ở trên, và trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế, theo cách giống nhau hoặc khác nhau, bằng nguyên tử halogen. Tốt hơn là nguyên tử halogen này là nguyên tử flo hoặc clo. Nhóm C_3-C_6-halogenoxycloalkyl là ví dụ, vòng hydrocacbon đơn vòng được thế bằng

một hoặc hai nguyên tử flo hoặc clo, *ví dụ* nhóm 1-flo-xyclopropyl, 2-floxyclopropyl, 2,2-difloxyclopropyl, 2,3-difloxyclopropyl, 1-cloxyclopropyl, 2-cloxyclopropyl, 2,2-dicloxyclopropyl, 2,3-dicloxyclopropyl, 2-flo-2-cloxyclopropyl và 2-flo-3-cloxyclopropyl.

Thuật ngữ "-NH(C_3-C_6-xycloalkyl)" hoặc "-N(C_1-C_4-alkyl)(C_3-C_6-xycloalkyl)" có nghĩa là nhóm mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no, hóa trị một trong đó mỗi thuật ngữ "C_1-C_4-alkyl" và thuật ngữ "C_3-C_6-xycloalkyl" là như được định nghĩa ở trên, *ví dụ* nhóm xyclopropylamino, xyclobutylamino, xyclopentylamino, xyclohexylamino, *N*-metyl-N-xyclopropylamino, *N*-etyl-*N*-xyclopropylamino, *N*-metyl-N-xyclobutylamino, *N*-etyl-*N*-xyclobutylamino, *N*-metyl-N-xyclopentylamino, *N*-etyl-*N*-xyclopentylamino, *N*-metyl-N-xyclohexylamino, hoặc *N*-etyl-*N*-xyclohexylamino.

Thuật ngữ "benzo-C_5-C_6-xycloalkyl" có nghĩa là vòng hydrocacbon hai vòng hóa trị một, trong đó vòng hydrocacbon đơn vòng no, hóa trị một, chứa 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon ("C_5-C_6-xycloalkyl") được tạo vòng mới với vòng phenyl. Nhóm benzo-C_5-C_6-xycloalkyl này là ví dụ, vòng hydrocacbon hai vòng, *ví dụ nhóm* indan (tức là 2,3-dihydro-1*H*-inden) hoặc tetralin (tức là 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen).

Thuật ngữ "spiroxycloalkyl" có nghĩa là nhóm hydrocacbon no, hóa trị một hai vòng trong đó hai vòng này chung nhau một nguyên tử cacbon thuộc vòng, và trong đó hai vòng nhóm hydrocacbon chứa 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc 11 nguyên tử cacbon, nhóm spiroxycloalkyl đã nêu có thể được gắn với phần còn lại của phân tử qua một nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử cacbon ngoại trừ nguyên tử cacbon spiro. Nhóm spiroxycloalkyl này là, ví dụ, spiro[2,2]pentyl, spiro[2,3]hexyl, spiro[2,4]heptyl, spiro[2,5]octyl, spiro[2,6]nonyl, spiro[3,3]heptyl, spiro[3,4]octyl, spiro[3,5]nonyl, spiro[3,6]dexyl, spiro[4,4]nonyl, spiro[4,5]dexyl, spiro[4,6]undexyl hoặc spiro[5,5]undexyl.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" có nghĩa là dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng, no hoặc no một phần với tổng số 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 nguyên tử trên vòng (nhóm "heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh"), cụ thể là 4, 5 hoặc 6 nguyên tử trên vòng (nhóm "heteroxycloalkyl 4 đến 6 cạnh"), mà chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại trên vòng giống hoặc khác nhau từ các nguyên tử N, O và S, nhóm heteroxycloalkyl đã nêu có thể được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua một nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử cacbon hoặc, nếu có mặt, nguyên tử nitơ.

Nhóm heteroxycloalkyl này, không bị giới hạn ở, có thể là vòng 4 cạnh, như azetidinyl, oxetanyl hoặc thietanyl, ví dụ; hoặc vòng 5 cạnh, như tetrahydrofuranyl, 1,3-dioxolanyl, thiolanyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, 1,1-dioxidothiolanyl, 1,2-oxazolidinyl, 1,3-oxazolidinyl, 1,3-thiazolidinyl hoặc 1,2,4-triazolidinyl, ví dụ; hoặc vòng 6 cạnh, như tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperidinyl, morpholinyl, dithianyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, 1,3-dioxanyl, 1,4-dioxanyl hoặc 1,2-oxazinanyl, ví dụ; hoặc vòng 7 cạnh, như azepanyl, 1,4-diazepanyl hoặc 1,4-oxazepanyl, ví dụ; hoặc vòng 7 cạnh hai vòng, như 6-oxa-3-azabixyclo[3,1,1]heptan, ví dụ; hoặc vòng 8 cạnh hai vòng, như 5,6-dihydro-4H-furo[2,3-c]pyrol hoặc 8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan, ví dụ; hoặc vòng 9 cạnh hai vòng, như octahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]pyridin, 1,3-dihydro-isoindol, 2,3-dihydro-indol hoặc 3,9-dioxa-7-azabixyclo[3,3,1]nonan, ví dụ; hoặc vòng 10 cạnh hai vòng, như decahydroquinolin hoặc 3,4-dihydroisoquinolin, ví dụ.

Thuật ngữ "heterospiroxycloalkyl" có nghĩa là dị vòng hai vòng, no với tổng số 6, 7, 8, 9, 10 hoặc 11 nguyên tử trên vòng, trong đó hai vòng này chung nhau một nguyên tử cacbon trên vòng, mà "heterospiroxycloalkyl" chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại trên vòng giống hoặc khác nhau ring từ nhóm: N, O, S; nhóm heterospiroxycloalkyl này có thể được gắn với phần còn lại của phân tử qua một nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử cacbon, ngoại trừ nguyên tử cacbon spiro, hoặc, nếu có, nguyên tử nitơ.

Nhóm heterospiroxycloalkyl này là, ví dụ, azaspiro[2,3]hexyl, azaspiro[3,3]heptyl, oxaazaspiro[3,3]heptyl, thiaazaspiro[3,3]heptyl, oxaspiro[3,3]heptyl, oxazaspiro[5,3]nonyl, oxazaspiro[4,3]octyl, oxaazaspiro[2,5]octyl, azaspiro[4,5]dexyl, oxazaspiro[5,5]undexyl, diazaspiro[3,3]heptyl, thiazaspiro[3,3]heptyl, thiazaspiro[4,3]octyl, azaspiro[5,5]undexyl, hoặc một trong các khung tương tự khác như spiro[3,4]-, spiro[4,4]-, spiro[2,4]-, spiro[2,5]-, spiro[2,6]-, spiro[3,5]-, spiro[3,6]-, spiro[4,5]- và spiro[4,6]-.

Thuật ngữ "aryl 6- hoặc 10-cạnh" có nghĩa là vòng thơm hóa trị một, đơn vòng hoặc hai vòng có 6 hoặc 10 nguyên tử trên vòng cacbon, ví dụ nhóm phenyl hoặc naphtyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" có nghĩa là vòng thơm hóa trị một, đơn vòng, hai vòng hoặc ba vòng có 5, 6, 9 hoặc 10 nguyên tử trên vòng (nhóm "heteroaryl 5- đến 10- cạnh"), cụ thể 5 hoặc 6 nguyên tử trên vòng (nhóm "heteroaryl 5 đến 6 cạnh"), mà chứa ít nhất một nguyên tử khác loại trên vòng và tùy ý một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại trên vòng

khác từ nhóm: N, O và/hoặc S, và được liên kết thông qua nguyên tử cacbon trên vòng hoặc tùy ý thông qua nguyên tử nitơ trên vòng (nếu hóa trị cho phép).

Nhóm heteroaryl nêu trên có thể là nhóm heteroaryl 5 cạnh, như, ví dụ, thienyl, furanyl, pyrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl hoặc tetrazolyl; hoặc nhóm heteroaryl 6 cạnh, như, ví dụ, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc triazinyl.

Thuật ngữ "heteroxyclyl" có nghĩa là dị vòng được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl và heteroaryl. Cụ thể, thuật ngữ "heteroxyclyl 4 đến 6 cạnh" có nghĩa là dị vòng được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl 4 đến 6 cạnh và heteroaryl 5 đến 6 cạnh.

Nói chung, và trừ khi được nêu theo cách khác, các nhóm heteroaryl hoặc heteroarylen gồm tất cả các dạng đồng phân có thể của chúng, ví dụ, các tautome và các chất đồng phân vị trí liên quan đến điểm liên kết với phần còn lại của phân tử. Do đó, đối với một số ví dụ minh họa không giới hạn, thuật ngữ pyridinyl bao gồm pyridin-2-yl, pyridin-3-yl và pyridin-4-yl; hoặc thuật ngữ thienyl bao gồm thien-2-yl và thien-3-yl.

Thuật ngữ "C_1-C_4", như được sử dụng trong ngữ cảnh này, *ví dụ* trong ngữ cảnh của định nghĩa về "C_1-C_4-alkyl", "C_1-C_4-halogenoalkyl", "C_1-C_4-hydroxyalkyl", "C_1-C_4-alkoxy" hoặc "C_1-C_4-halogenoalkoxy" có nghĩa là nhóm alkyl có số nguyên tử cacbon giới hạn là từ 1 đến 4, tức là 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon.

Ngoài ra, như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C_3-C_6", như được sử dụng trong ngữ cảnh của bản mô tả này, *ví dụ* trong ngữ cảnh của định nghĩa về "C_3-C_6-xycloalkyl" hoặc C_3-C_6-halogenoxycloalkyl, có nghĩa là nhóm xycloalkyl có số nguyên tử cacbon giới hạn là từ 3 đến 6, tức là 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon.

Khi khoảng trị số được đưa ra, khoảng này bao hàm mỗi trị số và các khoảng phụ nằm trong khoảng này.

Ví dụ:

"C_1-C_4" bao hàm C_1, C_2, C_3, C_4, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_4, C_2-C_3, và C_3-C_4;

"C_2-C_6" bao hàm C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5, và C_5-C_6;

"C_3-C_4" bao hàm C_3, C_4, và C_3-C_4;

"C_3-C_{10}" bao hàm C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_3-C_{10}, C_3-C_9, C_3-C_8, C_3-C_7, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_{10}, C_4-C_9, C_4-C_8, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_{10}, C_5-C_9, C_5-C_8, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_{10}, C_6-C_9, C_6-C_8, C_6-C_7, C_7-C_{10}, C_7-C_9, C_7-C_8, C_8-C_{10}, C_8-C_9 và C_9-C_{10};

"C_3-C_8" bao hàm C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_3-C_8, C_3-C_7, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_8, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_8, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_8, C_6-C_7 và C_7-C_8;

"C_3-C_6" bao hàm C_3, C_4, C_5, C_6, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5, và C_5-C_6;

"C_4-C_8" bao hàm C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_4-C_8, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_8, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_8, C_6-C_7 và C_7-C_8;

"C_4-C_7" bao hàm C_4, C_5, C_6, C_7, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_7, C_5-C_6 và C_6-C_7;

"C_4-C_6" bao hàm C_4, C_5, C_6, C_4-C_6, C_4-C_5 và C_5-C_6;

"C_5-C_{10}" bao hàm C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_5-C_{10}, C_5-C_9, C_5-C_8, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_{10}, C_6-C_9, C_6-C_8, C_6-C_7, C_7-C_{10}, C_7-C_9, C_7-C_8, C_8-C_{10}, C_8-C_9 và C_9-C_{10};

"C_6-C_{10}" bao hàm C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_6-C_{10}, C_6-C_9, C_6-C_8, C_6-C_7, C_7-C_{10}, C_7-C_9, C_7-C_8, C_8-C_{10}, C_8-C_9 và C_9-C_{10}.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "nhóm rời chuyển" có nghĩa nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử mà được thế chỗ trong một phản ứng hóa học khi các nhóm ổn định lấy đi cùng với nó các điện tử liên kết. Đặc biệt là, nhóm rời chuyển như vậy được chọn từ nhóm bao gồm: halogenua, đặc biệt là florua, clorua, bromua hoặc iodua, (metylsulfonyl)oxy, [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-metylphenyl)sulfonyl]oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy.

Phần tử thế oxo trong ngữ cảnh của sáng chế là nguyên tử oxy, mà được liên kết với nguyên tử cacbon thông qua liên kết đôi.

Hợp chất có công thức chung (I) có thể tồn tại dưới dạng các biến thể đồng vị. Do đó, sáng chế bao gồm một hoặc nhiều biến thể đồng vị của hợp chất có công thức chung (I), đặc biệt là hợp chất chứa đơteri có công thức chung (I).

Thuật ngữ "biến thể đồng vị" của hợp chất hoặc chất phản ứng được định nghĩa là hợp chất chứa tỷ phần không tự nhiên của một hoặc nhiều của chất đồng vị cấu thành hợp chất này.

Thuật ngữ "biến thể đồng vị của hợp chất có công thức chung (I)" được định nghĩa là hợp chất có công thức chung (I) chứa tỷ phần không tự nhiên của một hoặc nhiều của chất đồng vị cấu thành hợp chất này.

Thuật ngữ "tỷ phần không tự nhiên" được hiểu là tỷ phần của đồng vị này cao hơn độ phong phú tự nhiên của nó. Độ phong phú tự nhiên của chất đồng vị được áp dụng trong ngữ cảnh này được mô tả trong "Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998.

Ví dụ về chất đồng vị này bao gồm các chất đồng vị phóng xạ và bền của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo, clo, brom và iot, lần lượt như ^{2}H (đơteri), ^{3}H (triti), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I và ^{131}I.

Về việc điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn được nêu trong bản mô tả này, tốt hơn là biến thể đồng vị của hợp chất có công thức chung (I) chứa đơteri ("hợp chất chứa đơteri có công thức chung (I)"). Biến thể đồng vị của hợp chất có công thức chung (I) trong đó một hoặc nhiều nguyên tử đồng vị phóng xạ như ^{3}H hoặc ^{14}C, được đưa vào, là hữu dụng, ví dụ, trong các nghiên cứu về thuốc và/hoặc sự phân bố trong mô nền. Các chất đồng vị này là được đặc biệt ưu tiên do chúng dễ kết hợp và phát hiện. Chất đồng vị giải phóng positron như ^{18}F hoặc ^{11}C có thể được đưa vào hợp chất có công thức chung (I). Biến thể đồng vị này của hợp chất có công thức chung (I) là hữu dụng trong các ứng dụng chụp ảnh in vivo. Hợp chất chứa đơteri và chứa ^{13}C có công thức chung (I) có thể được sử dụng trong phép phân tích phổ khối trong ngữ cảnh các thử nghiệm lâm sàng hoặc tiền lâm sàng.

Nói chung, biến thể đồng vị của hợp chất có công thức chung (I) có thể được điều chế bằng các phương pháp mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết, như các phương pháp được mô tả trong các Sơ đồ và/hoặc các ví dụ trong bản mô tả này, bằng cách thay thế chất phản ứng bằng biến thể đồng vị của chất phản ứng này, tốt hơn là bằng chất phản ứng chứa đơtêri. Tùy thuộc vào vị trí đơteri hóa mong muốn, trong một số trường hợp đơteri từ D_2O có thể được kết hợp trực tiếp vào hợp chất hoặc vào chất phản ứng hữu ích

để tổng hợp các hợp chất này. Khí đơteri cũng là chất phản ứng hữu ích để kết hợp đơteri vào phân tử. Sự đơteri hóa có xúc tác đối với liên kết olefin và liên kết axetylen là cách nhanh chóng để đưa đơteri vào. Các chất xúc tác kim loại (nghĩa là, Pd, Pt, và Rh) với sự có mặt của khí đơteri có thể được sử dụng để trao đổi đơteri trực tiếp cho hydro trong nhóm chức chứa hydrocacbon. Nhiều loại chất phản ứng đơteri hóa và khối kiến tạo tổng hợp là có bán trên thị trường từ các công ty, ví dụ như C/D/N Isotopes, Quebec, Canada; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA; và CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA.

Thuật ngữ "hợp chất chứa đơteri có công thức chung (I)" được định nghĩa là hợp chất có công thức chung (I), trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri và trong đó độ phong phú của đơteri tại mỗi vị trí đơteri hóa của hợp chất có công thức chung (I) cao hơn độ phong phú tự nhiên của đơtêri, khoảng 0,015%. Đặc biệt, trong hợp chất chứa đơteri có công thức chung (I) độ phong phú của đơteri tại mỗi vị trí đơteri hóa hợp chất có công thức chung (I) cao hơn 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% hoặc 80%, tốt hơn là cao hơn 90%, 95%, 96% hoặc 97%, tốt hơn nữa là cao hơn 98% hoặc 99% tại mỗi vị trí đó. Cần phải hiểu rằng độ phong phú của đơteri tại mỗi vị trí đơteri hóa phụ thuộc vào độ phong phú của đơteri tại các vị trí đơteri hóa khác.

Việc kết hợp chọn lọc một hoặc nhiều nguyên tử đơteri vào hợp chất có công thức chung (I) có thể làm thay đổi đặc tính hóa học lẫn vật lý (ví dụ như tính axit [C. L. Perrin, et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490], tính bazơ [C. L. Perrin et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641], tính ưa lipit [B. Testa et al., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) và/hoặc profin chuyển hóa của phân tử và có thể làm thay đổi tỷ lệ của hợp chất gốc với các chất chuyển hóa hoặc lượng chất chuyển hóa được tạo thành. Các thay đổi này có thể tạo ra một số ưu điểm trị liệu nhất định và do đó, có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Tỷ lệ chuyển hóa và chuyển hướng chuyển hóa giảm, trong đó tỷ lệ các chất chuyển hóa được thay đổi, đã được báo cáo (A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Sự thay đổi này trong quá trình tiếp xúc với thuốc gốc và chất chuyển hóa có thể có tác động quan trọng đến dược lực học, khả năng dung nạp và hiệu quả của hợp chất chứa đơteri có công thức chung (I). Trong một số trường hợp, việc thay thế đơteri làm giảm hoặc loại trừ việc tạo thành chất chuyển hóa độc hoặc không mong muốn và tăng cường việc tạo thành chất chuyển hóa mong muốn (ví dụ Nevirapine: A. M. Sharma et

al., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Trong các trường hợp khác, tác dụng chính của việc đơteri hóa là làm giảm tốc độ thanh thải toàn thân. Kết quả là, thời gian bán hủy sinh học của hợp chất tăng lên. Các lợi ích lâm sàng tiềm năng có thể bao gồm khả năng duy trì việc tiếp xúc toàn thân tương tự với giảm nồng độ đỉnh và tăng nồng độ đáy. Điều này có thể làm giảm các tác dụng phụ và làm tăng hiệu quả, tùy thuộc vào mối quan hệ dược động học/ dược lực học của hợp chất cụ thể. ML-337 (C. J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) and Odanacatib (K. Kassahun et al., WO2012/112363) là các ví dụ về tác dụng của đơteri này. Các trường hợp khác nữa đã được báo cáo trong đó tỷ lệ chuyển hóa giảm dẫn đến tăng sự tiếp xúc của thuốc mà không làm thay đổi tốc độ thanh thải toàn thân (ví dụ Rofecoxib: F. Schneider et al., Arzneim. Forsch. / Drug. Res., 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993). Các thuốc đơteri hóa thể hiện tác dụng này có thể có yêu cầu về liều giảm (ví dụ, số liều dùng thấp hơn hoặc liều lượng thấp hơn vẫn đạt được hiệu quả mong muốn) và/hoặc có thể làm cho gánh nặng chuyển hóa thấp hơn.

Hợp chất có công thức chung (I) có thể có nhiều vị trí tấn công tiềm năng để chuyển hóa. Để tối ưu hóa các tác dụng được mô tả trên đây về đặc tính hóa lý và profin chuyển hóa, các hợp chất có công thức chung (I) chứa đơteri có kiểu trao đổi một hoặc nhiều đơteri-hydro nhất định có thể được chọn. Cụ thể, (các) nguyên tử đơteri của (các) hợp chất có công thức chung (I) chứa đơteri được gắn vào nguyên tử cacbon và/hoặc nằm ở các vị trí đó của hợp chất có công thức chung (I), là các vị trí tấn công của enzym chuyển hóa, ví dụ xytocrom P_{450}.

Trường hợp dạng số nhiều của thuật ngữ các hợp chất, các muối, các dạng đa hình, các hydrat, các solvat và dạng tương tự, được sử dụng ở đây, thì các thuật ngữ số nhiều này cũng có nghĩa là một hợp chất, muối, dạng đa hình, chất đồng phân, hydrat, solvat hoặc dạng tương tự.

Thuật ngữ "hợp chất ổn định" hoặc "cấu trúc ổn định" có nghĩa là hợp chất mà nó đủ vững chắc để vượt qua quá trình tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng tới mức độ tinh khiết hữu dụng và bào chế thành tác nhân trị liệu hiệu quả.

Hợp chất theo sáng chế tùy ý chứa một hoặc nhiều tâm bất đối, tùy thuộc vào vị trí và bản chất của các nhóm thế khác nhau mong muốn. Một hoặc nhiều nguyên tử cacbon

bất đối có thể tồn tại ở dạng cấu hình (R) hoặc (S), mà có thể dẫn đến các hỗn hợp triệt quang trong trường hợp tâm bất đối đơn và hỗn hợp không đối quang trong trường hợp nhiều tâm bất đối. Trong những trường hợp nhất định, tính bất đối cũng có thể hiện diện do sự quay hạn chế xung quanh một liên kết xác định, ví dụ, liên kết trung tâm nối hai vòng thơm được thế của các hợp chất xác định.

Hợp chất được ưu tiên là các hợp chất tạo ra hoạt tính sinh học được mong muốn hơn. Các chất đồng phân và chất đồng phân lập thể được tách, tinh khiết hoặc tinh khiết một phần hoặc các hỗn hợp raxemic hoặc hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang của hợp chất theo sáng chế cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Việc tinh chế và tách các chất này có thể được hoàn thành bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực.

Các chất đồng phân được ưu tiên là các hợp chất tạo ra hoạt tính sinh học được mong muốn hơn. Các chất đồng phân được tách, tinh khiết, hoặc được tinh chế một phần này hoặc các hỗn hợp raxemic của các hợp chất theo sáng chế cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Việc tinh chế và tách các chất này có thể được hoàn thành bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực.

Chất đồng phân quang học có thể thu được bằng cách tách các hỗn hợp raxemic theo quy trình thông thường, ví dụ, bằng việc tạo ra các muối đồng phân không đối quang nhờ sử dụng một axit hoặc bazơ có hoạt tính về mặt quang học hoặc tạo ra các chất đồng phân không đối quang cộng hóa trị. Ví dụ về các axit thích hợp đó là axit tartric, diaxetyltartric, ditoluoyltartric và axit camphorsulfonic. Hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang có thể được tách thành từng chất đồng phân không đối quang riêng biệt dựa trên cơ sở về sự khác biệt vật lý và/hoặc hóa học của chúng bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực, ví dụ, bằng phương pháp sắc ký hoặc kết tinh phân đoạn. Sau đó, các bazơ hoặc axit có tính hoạt quang được giải phóng từ các muối đồng phân không đối quang đã tách. Một quy trình tách các chất đồng phân quang học khác liên quan đến việc sử dụng phương pháp sắc ký bất đối (*ví dụ*, cột HPLC sử dụng pha bất đối), có hoặc không cần bước tạo dẫn xuất thông thường, được lựa chọn một cách tối ưu để tối đa hóa sự tách các chất đồng phân đối ảnh. Cột HPLC thích hợp sử dụng pha bất đối là có bán trên thị trường, như các cột được sản xuất bởi Daicel, ví dụ, Chiracel OD và Chiracel OJ, ví dụ, trong số nhiều loại khác, tất cả đều có thể được chọn theo cách thông thường. Quá trình tách enzym, có hoặc không có quá trình tạo dẫn xuất, cũng có thể hữu dụng. Tương tự, hợp chất quang

hoạt theo sáng chế có thể thu được bằng quá trình tổng hợp bất đối nhờ sử dụng các nguyên liệu khởi đầu có hoạt tính về mặt quang học.

Để phân biệt các kiểu khác của các chất đồng phân với nhau, tham khảo trong tài liệu IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể có thể của hợp chất theo sáng chế ở dạng chất đồng phân lập thể đơn, hoặc ở dạng hỗn hợp bất kỳ của các chất đồng phân lập thể này, ví dụ, các chất đồng phân (R)- hoặc (S)-, theo tỷ lệ bất kỳ. Quá trình tách một chất đồng phân lập thể đơn, ví dụ chất đồng phân đối ảnh đơn hoặc chất đồng phân không đối quang đơn, của hợp chất theo sáng chế đạt được bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực, như phương pháp sắc ký, nhất là phương pháp sắc ký bất đối.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng các chất hỗ biến. Ví dụ, hợp chất bất kỳ của sáng chế mà chứa kiểu thế dẫn đến gốc α-CH- ở azaquinolin có tính axit C-H- tăng có thể tồn tại dưới dạng chất hỗ biến, hoặc thậm chí hỗn hợp với lượng bất kỳ của hai chất hỗ biến này.

Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân hỗ biến có thể của hợp chất theo sáng chế ở dạng chất đồng phân hỗ biến đơn, hoặc ở dạng hỗn hợp bất kỳ của các chất đồng phân hỗ biến này, theo tỷ lệ bất kỳ.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng các N-oxit, các dạng này được xác định trong đó, ít nhất một nitơ của hợp chất theo sáng chế được oxy hóa. Sáng chế bao gồm tất cả các N-oxit khả dĩ này.

Sáng chế cũng bao gồm các dạng hữu dụng của hợp chất theo sáng chế, như các chất chuyển hóa, hydrat, solvat, tiền dược chất, muối, đặc biệt là các muối dược dụng, và/hoặc các chất đồng kết tủa.

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng hydrat, hoặc ở dạng solvat, trong đó hợp chất theo sáng chế chứa dung môi phân cực, cụ thể là nước, metanol hoặc etanol, ví dụ, làm yếu tố cấu trúc của mạng lưới tinh thể của hợp chất. Lượng dung môi phân cực, đặc biệt là nước, có thể tồn tại theo tỷ lệ hợp thức hoặc tỷ lệ không hợp thức. Trong trường hợp solvat hợp thức, ví dụ hydrat, lần lượt các dạng hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-,

tri-, tetra-, penta-, *v.v.*, solvat hoặc hydrat là khả dĩ. Sáng chế bao gồm tất cả các hydrat hoặc solvat như vậy.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng tự do, ví dụ ở dạng bazơ tự do, hoặc axit tự do, hoặc ở dạng ion lưỡng tính, hoặc có thể tồn tại ở dạng muối. Muối này có thể là muối bất kỳ, muối cộng hữu cơ hoặc vô cơ, đặc biệt là muối cộng hữu cơ hoặc vô cơ dược dụng, là muối được sử dụng thông thường trong lĩnh vực dược, hoặc được sử dụng để tách hoặc tinh chế các hợp chất theo sáng chế chẳng hạn.

Thuật ngữ "muối dược dụng" dùng để chỉ muối cộng axit vô cơ hoặc hữu cơ của hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, xem S. M. Berge, *et al.* "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Muối dược dụng thích hợp của hợp chất theo sáng chế có thể là, ví dụ, muối cộng axit của hợp chất theo sáng chế mang nguyên tử nitơ, trong mạch hoặc trong vòng, ví dụ, muối này có tính kiềm đầy đủ, như muối cộng axit với axit vô cơ, hoặc "axit khoáng", như axit clohydric, bromhydric, hydroiodic, sulfuric, sulfamic, bisulfuric, phosphoric, hoặc axit nitric chẳng hạn, hoặc với axit hữu cơ, như axit formic, axetic, axetoaxetic, pyruvic, trifloaxetic, propionic, butyric, hexanoic, heptanoic, undecanoic, lauric, benzoic, salixylic, 2-(4-hydroxybenzoyl)-benzoic, camphoric, xinamic, xyclopentanpropionic, digluconic, 3-hydroxy-2-naphtoic, nicotinic, pamoic, pectinic, 3-phenylpropionic, pivalic, 2-hydroxyetansulfonic, itaconic, triflometansulfonic, dodexylsulfuric, etansulfonic, benzensulfonic, para-toluensulfonic, metansulfonic, 2-naphtalensulfonic, naphtalindisulfonic, axit camphorsulfonic, axit xitric, tartric, stearic, lactic, oxalic, malonic, sucxinic, malic, adipic, alginic, maleic, fumaric, D-gluconic, mandelic, ascorbic, glucoheptanoic, glyxerophosphoric, aspartic, sulfosalixylic, hoặc axit thioxyanic chẳng hạn.

Ngoài ra, muối dược dụng thích hợp khác của hợp chất theo sáng chế có tính axit đầy đủ, là muối kim loại kiềm, ví dụ, muối natri hoặc kali, muối kim loại kiềm thổ, ví dụ, muối canxi, magie hoặc stronti, hoặc muối nhôm hoặc kẽm, hoặc muối amoni thu được từ amoniac hoặc từ amin hữu cơ bậc một, bậc hai hoặc bậc ba có 1 đến 20 nguyên tử cacbon, như etylamin, dietylamin, trietylamin, etyldiisopropylamin, monoetanolamin, dietanolamin, trietanolamin, dixyclohexylamin, dimetylaminoetanol, dietylaminoetanol, tris(hydroxymetyl)aminometan, procain, dibenzylamin, *N*-metylmorpholin, arginin,

lysin, 1,2-etylendiamin, *N*-metylpiperidin, *N*-metyl-glucamin, *N,N*-dimetyl-glucamin, *N*-etyl-glucamin, 1,6-hexandiamin, glucosamin, sarcosin, serinol, 2-amino-1,3-propandiol, 3-amino-1,2-propandiol, 4-amino-1,2,3-butantriol, hoặc muối với ion amoni bậc bốn có 1 đến 20 nguyên tử cacbon, như tetrametylamoni, tetraetylamoni, tetra(*n*-propyl)amoni, tetra(*n*-butyl)amoni, *N*-benzyl-*N,N,N*-trimetylamoni, cholin hoặc benzalkoni.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận thấy rằng, các muối cộng axit của hợp chất yêu cầu bảo hộ có thể được điều chế bằng phản ứng giữa các hợp chất với axit vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp thông qua phương pháp bất kỳ trong số nhiều phương pháp đã biết Theo cách khác, các muối của kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ của các hợp chất axit theo sáng chế được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất theo sáng chế với kiềm thích hợp thông qua nhiều phương pháp đã biết.

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

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

Trừ khi có quy định khác, hậu tố của tên hóa học hoặc công thức cấu trúc liên quan đến muối, như "hydroclorua", "trifloaxetat", "muối natri", hoặc "x HCl", "x CF_3COOH", "x Na^+", cần được hiểu không phải là chỉ rõ hệ số tỷ lượng của dạng muối, mà chỉ là dạng muối.

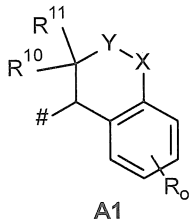
Cách hiểu này được áp dụng tương tự cho các trường hợp, trong đó việc tổng hợp các hợp chất trung gian hoặc hợp chất ví dụ hoặc muối của chúng đã thu được, bằng các quy trình điều chế và/hoặc tinh chế được mô tả, ở dạng solvat, như hydrat, với thành phần theo hệ số tỷ lượng chưa biết (nếu được xác định).

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

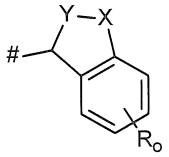
Ngoài ra, sáng chế còn bao gồm các tiền dược chất của các hợp chất theo sáng chế. Ở đây, thuật ngữ "các tiền dược chất" chỉ các hợp chất mà có thể có hoạt tính sinh học hoặc không có hoạt tính sinh học, nhưng được chuyển (ví dụ bằng cách chuyển hóa hoặc thủy phân) thành các hợp chất theo sáng chế trong thời gian chúng ở trong cơ thể.

Theo phương án thứ hai của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

A là A1 hoặc A2,



A1



A2

o bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4,

R được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, nitro, -OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen,

X, Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm CR^7R^8, O, S, và N-R^9, trong đó ít nhất một trong số X và Y là CR^7R^8, hoặc

X, Y cùng nhau tạo thành thành phần của vòng được chọn từ nhóm bao gồm -C(O)-O-, -C(O)-NR^9-, -S(O)-NR^9-, -SO_2-NR^9- và -SO_2-O-,

T được chọn từ T^1 – T^6 như được định nghĩa ở trên

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, xyano, -CHO, -OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, C_3-C_6-halogenoxycloalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_4-alkenyl, C_3-C_4-alkynyl, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl-C_1-C_3-alkyl, xyano-C_1-C_4-alkyl, -NH-C_1-C_4-alkyl, -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, NH_2-C_1-C_4-alkyl-, C_1-C_4-alkyl-NH-C_1-C_4-alkyl-, (C_1-C_4-alkyl)$_2$N-C_1-C_4-alkyl-, C_1-C_4-alkyl-C(O)-, C_1-C_4-halogenoalkyl-C(O)- có 1 đến 5 nguyên tử

halogen, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, benzyloxy-C(O)-, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl-C(O)-, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen;

phenyl-C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, -NO_2, xyano, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen;

heteroxyclyl-C_1-C_4-alkyl, trong đó phần tử thế heteroxyclyl được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, -NO_2, xyano, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen,

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm

hydro, halogen, xyano, -COOH, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4-alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$;

–$NR^{12}R^{13}$;

–OR^{14};

-SR^{15}, -S(O)R^{15}, -SO_2R^{15};

C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkenyl, C_2-C_4-alkynyl hoặc phenyl-C_1-C_4-alkyl, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, -NO_2, xyano, C_1-C_4-alkyl-C(O)-, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4-alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-

C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen;

heteroxyclyl-C_1-C_4-alkyl, trong đó phần tử thế heteroxyclyl được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, -NO_2, xyano, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen;

phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, -OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen; và

dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heterospiroxycloalkyl, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, -OH, oxo, thiono, -COOH, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4-alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkyl-C(O)--, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, hydroxy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl-, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh,

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen hoặc C_1-C_4-alkyl,

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy,

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy,

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy,

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, flo, C_1-C_4-alkyl và C_1-C_4-alkoxy,

R^8 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, flo, C_1-C_4-alkyl và C_1-C_4-alkoxy,

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và C_1-C_4-alkoxy,

R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, C_1-C_4-alkyl và C_1-C_4-alkoxy,

R^{11} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_4-alkyl và C_1-C_4-alkoxy,

R^{12} và R^{13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm

hydro, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -NH(-C(O)-C_1-C_4-alkyl), C_1-C_4-alkoxy;

C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, phenyl-C_1-C_4-alkyl, mỗi một trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, xyano, -COOH, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4-alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -NH-C(O)-C_1-C_4-alkyl, -N(C_1-C_4-alkyl)-(-C(O)-C_1-C_4-alkyl), C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, $-SO_2$-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, $–SO_2$-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và (C_1-C_4-alkoxy)$_2$P(=O)-;

heteroxyclyl-C_1-C_4-alkyl, trong đó phần tử thế heteroxyclyl được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được

chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, -OH, oxo, thiono, -COOH, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4-alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, hydroxy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen;

phenyl, benzo-C_5-C_6-xycloalkyl, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, -OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen; và

dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng được chọn từ nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, -OH, oxo, thiono, -COOH, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4-alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, hydroxy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen,

R^{14} được chọn từ nhóm bao gồm

-NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$;

C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, phenyl-C_1-C_4-alkyl, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, xyano, -COOH, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-

C_4-alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen;

heteroxyclyl-C_1-C_4-alkyl, trong đó phần tử thế heteroxyclyl được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, -OH, oxo, thiono, -COOH, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4-alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, hydroxy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen;

phenyl, tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, -OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen; và

dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, -OH, oxo, thiono, -COOH, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4-alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, hydroxy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-

C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen,

R^{15} được chọn từ nhóm bao gồm

C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, phenyl-C_1-C_4-alkyl, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, xyano, -COOH, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4-alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen;

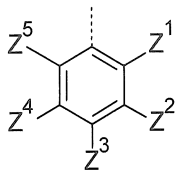
heteroxyclyl-C_1-C_4-alkyl, trong đó phần tử thế heteroxyclyl được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, -OH, oxo, thiono, -COOH, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4-alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, hydroxy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen;

phenyl, tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, -OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5

nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen; và

dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, -OH, oxo, thiono, -COOH, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4-alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, hydroxy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen,

Q là vòng phenyl được thế có công thức (Q1)



(Q1)

trong đó:

Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, và Z^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, SF_5, xyano, -CHO, nitro, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl-C_1-C_4-alkoxy, xyano-C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -NH-SO_2-(C_1-C_4-alkyl), -N(SO_2-[C_1-C_4-alkyl])(C_1-C_4-alkyl), (C_1-C_4-alkoxyimino)-C_1-C_4-alkyl, heteroxyclyl 4 đến 6 cạnh, mà tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, brom, metyl và xyano, -CH_2-O-(C_1-C_4-alkyl), -CH_2-NH(C_1-C_4-alkyl), -CH_2-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, metyl được thế bằng heteroxyclyl 4 đến 6 cạnh mà chính nó tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, brom, metyl và xyano, -CH_2-S-(C_1-C_4-

alkyl), -CH_2-S(O)-(C_1-C_4-alkyl), -CH_2-SO_2-(C_1-C_4-alkyl), -S-(C_1-C_4-alkyl), -S(O)-(C_1-C_4-alkyl), -SO_2-(C_1-C_4-alkyl), -S-(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -S(O)-(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -SO_2-(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -CONH(C_1-C_4-alkyl), -CONH(C_3-C_6-xycloalkyl), -NHCO(C_1-C_4-alkyl), -NHCO(C_3-C_6-xycloalkyl), -NHCO(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, hoặc

Z^1 và Z^2 tạo thành, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng nối vào, vòng dị vòng no hoặc no một phần 5 hoặc 6 cạnh, heteroaryl 5 cạnh, hoặc heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số các nhóm này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm metyl, flo và oxo, và

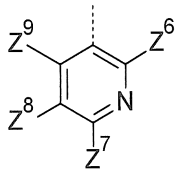
Z^3, Z^4, và Z^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, SF_5, xyano, CHO, nitro, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl-C_1-C_4-alkoxy, xyano-C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -NH-SO_2-(C_1-C_4-alkyl), -N(SO_2-[C_1-C_4-alkyl])(C_1-C_4-alkyl), (C_1-C_4-alkoxyimino)-C_1-C_4-alkyl, heteroxycloalkyl 4 đến 6 cạnh mà tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm flo, metyl hoặc xyano, -CH_2-O-(C_1-C_4-alkyl), -CH_2-NH(C_1-C_4-alkyl), -CH_2-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, metyl được thế bằng heteroxycloalkyl 4 đến 6 cạnh mà chính nó tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm flo, metyl hoặc xyano, -CH_2-S-(C_1-C_4-alkyl), -CH_2-S(O)-(C_1-C_4-alkyl), -CH_2-SO_2-(C_1-C_4-alkyl), -S-(C_1-C_4-alkyl), -S(O)-(C_1-C_4-alkyl), -SO_2-(C_1-C_4-alkyl), -S-(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -S(O)-(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -SO_2-(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -CONH(C_1-C_4-alkyl), -CONH(C_3-C_6-xycloalkyl), -NHCO(C_1-C_4-alkyl), -NHCO(C_3-C_6-xycloalkyl), -NHCO(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, hoặc

Z^2 và Z^3 tạo thành, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng nối vào, vòng dị vòng no hoặc no một phần 5 hoặc 6 cạnh, heteroaryl 5 cạnh, hoặc heteroaryl 6

cạnh, mỗi một trong số các nhóm này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm metyl, flo và oxo, và

Z^1, Z^4, và Z^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, SF_5, xyano, CHO, nitro, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl-C_1-C_4-alkoxy, xyano-C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -NH-SO_2-(C_1-C_4-alkyl), -N(SO_2-[C_1-C_4-alkyl])(C_1-C_4-alkyl), (C_1-C_4-alkoxyimino)-C_1-C_4-alkyl, heteroxycloalkyl 4 đến 6 cạnh mà tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm flo, metyl hoặc xyano, -CH_2-O-(C_1-C_4-alkyl), -CH_2-NH(C_1-C_4-alkyl), -CH_2-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, metyl được thế bằng heteroxycloalkyl 4 đến 6 cạnh mà chính nó tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm flo, metyl hoặc xyano, -CH_2-S-(C_1-C_4-alkyl), -CH_2-S(O)-(C_1-C_4-alkyl), -CH_2-SO_2-(C_1-C_4-alkyl), -S-(C_1-C_4-alkyl), -S(O)-(C_1-C_4-alkyl), -SO_2-(C_1-C_4-alkyl), -S-(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -S(O)-(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -SO_2-(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -CONH(C_1-C_4-alkyl), -CONH(C_3-C_6-xycloalkyl), -NHCO(C_1-C_4-alkyl), -NHCO(C_3-C_6-xycloalkyl), -NHCO(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, hoặc

Q là vòng pyridin có công thức (Q2)

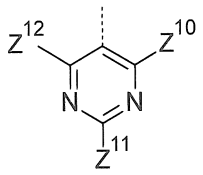


(Q2)

trong đó:

Z^6, Z^7, Z^8 và Z^9 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, hoặc

Q là vòng pyrimidin có công thức (Q3)

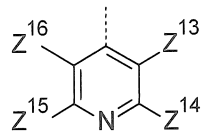


(Q3)

trong đó:

Z^{10}, Z^{11} và Z^{12} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, hoặc

Q là vòng pyridin có công thức (Q4)



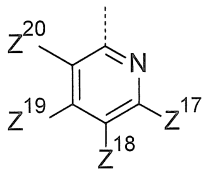
(Q4)

trong đó:

Z^{13}, Z^{14}, Z^{15} và Z^{16} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-hydroxyalkyl, NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -NH-CO-C_1-C_4-alkyl, và các dị vòng đơn vòng được chọn từ nhóm heteroxycloalkyl 4 đến 7 cạnh hoặc heteroaryl 5 cạnh có ít nhất một nguyên tử nitơ thông qua đó vòng heteroaryl được nối với vòng pyridin, mỗi một trong số đó mà tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, -OH, oxo, thiono, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, -S-(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -S(O)-(C_1-C_4-

halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -SO_2-(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, hoặc

Q là vòng pyridin có công thức (Q5)

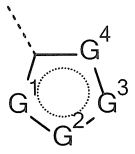


(Q5)

trong đó:

Z^{17}, Z^{18}, Z^{19} và Z^{20} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, hoặc

Q là dị vòng thơm 5 cạnh có công thức (Q6)



(Q6)

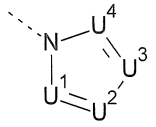
trong đó:

G^1 – G^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O, S, C-Z^{21} và N-Z^{22}, trong đó không nhiều hơn một trong số G^1 – G^4 là O, không nhiều hơn một trong số G^1 – G^4 là S, không nhiều hơn một trong số G^1 – G^4 là N-Z^{22}, và trong đó

mỗi Z^{21} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, và

mỗi Z^{22} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkyl-C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, hoặc

Q là dị vòng thơm 5 cạnh có công thức (Q7)



(Q7)

trong đó:

$U^1 – U^4$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N và C-Z^{23}, trong đó không nhiều hơn ba trong số $U^1 – U^4$ là N, và trong đó

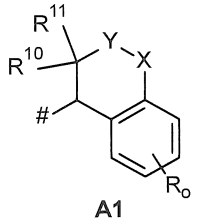
mỗi Z^{23} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen,

trong đó khi Y là O, S hoặc N-R^9, không có nhóm nào trong số R^7, R^8, R^{10} và R^{11} là -OH, và trong đó khi X là O, S hoặc N-R^9, không có nhóm nào trong số R^7 và R^8 là -OH,

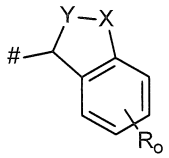
và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thứ ba của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

A là A1 hoặc A2,



A1



A2

o bằng 0, 1 hoặc 2,

R được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl và C_1-C_4-alkoxy, xyano, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen,

X, Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm CR^7R^8, O, S, và N-R^9, trong đó ít nhất một trong số X và Y là CR^7R^8,

T được chọn từ $T^1 – T^6$ như được định nghĩa ở trên

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_3-C_4-alkenyl, C_3-C_4-alkynyl, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl-C_1-C_3-alkyl, xyano-C_1-C_4-alkyl,

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm

hydro, halogen, xyano, -COOH, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4-alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$;

–$NR^{12}R^{13}$;

–OR^{14};

-SR^{15}, -S(O)R^{15}, -SO_2R^{15};

C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkenyl, C_2-C_4-alkynyl hoặc phenyl-C_1-C_4-alkyl, một một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, xyano, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4-alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen; và

dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heterospiroxycloalkyl, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, -OH, oxo, -COOH, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4-alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkyl-C(O)-, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, hydroxy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl-, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh,

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen hoặc C_1-C_4-alkyl,

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy,

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy,

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy,

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_4-alkyl,

R^8 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_4-alkyl,

R^9 là C_1-C_4-alkyl,

R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, C_1-C_4-alkyl và C_1-C_4-alkoxy,

R^{11} là hydro,

R^{12} và R^{13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm

hydro, -NH(-C(O)-C_1-C_4-alkyl), C_1-C_4-alkoxy;

C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, phenyl-C_1-C_4-alkyl, mỗi một trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, xyano, -COOH, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4-alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -NH-C(O)-C_1-C_4-alkyl, -N(C_1-C_4-alkyl)-(-C(O)-C_1-C_4-alkyl), C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và (C_1-C_4-alkoxy)$_2$P(=O)-;

heteroxyclyl-C_1-C_4-alkyl, trong đó phần tử thế heteroxyclyl được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, -OH, oxo, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen;

phenyl, benzo-C_5-C_6-xycloalkyl, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, C_1-C_4-

alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen; và

dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng được chọn từ nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, -OH, oxo, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen,

R^{14} được chọn từ nhóm bao gồm

C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, phenyl-C_1-C_4-alkyl, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl; và

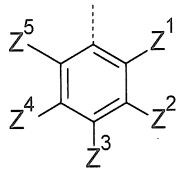
heteroxyclyl-C_1-C_4-alkyl, trong đó phần tử thế heteroxyclyl được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, -OH, oxo, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen;

R^{15} được chọn từ nhóm bao gồm

C_1-C_4-alkyl, phenyl-C_1-C_4-alkyl, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen;

heteroxyclyl-C_1-C_4-alkyl, trong đó phần tử thế heteroxyclyl được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen;

Q là vòng phenyl được thế có công thức (Q1)



(Q1)

trong đó:

Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, và Z^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, heteroxyclyl 4 đến 6 cạnh, mà tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, brom, metyl và xyano, -S-(C_1-C_4-alkyl), -S(O)-(C_1-C_4-alkyl), -SO_2-(C_1-C_4-alkyl), hoặc

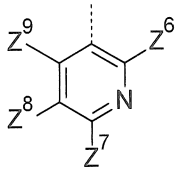
Z^1 và Z^2 tạo thành, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng nối vào, heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh, heteroaryl 5 cạnh, hoặc heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm metyl, flo và oxo, và

Z^3, Z^4, và Z^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, hoặc

Z^2 và Z^3 tạo thành, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng nối vào, vòng dị vòng no hoặc no một phần 5 hoặc 6 cạnh, heteroaryl 5 cạnh, hoặc heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số các nhóm này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm metyl, flo và oxo, và

Z^1, Z^4, và Z^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, hoặc

Q là vòng pyridin có công thức (Q2)

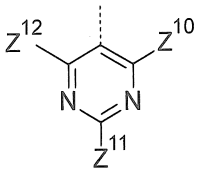


(Q2)

trong đó:

Z^6, Z^7, Z^8 và Z^9 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, hoặc

Q là vòng pyrimidin có công thức (Q3)

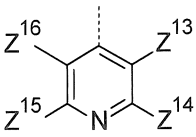


(Q3)

trong đó:

Z^{10}, Z^{11} và Z^{12} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, hoặc

Q là vòng pyridin có công thức (Q4)



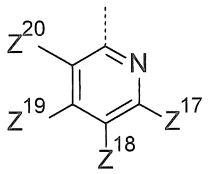
(Q4)

trong đó:

Z^{13}, Z^{14}, Z^{15} và Z^{16} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-

hydroxyalkyl, NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -NH-CO-C_1-C_4-alkyl, và các dị vòng đơn vòng được chọn từ nhóm heteroxycloalkyl 4 đến 7 cạnh hoặc heteroaryl 5 cạnh có ít nhất một nguyên tử nitơ mà qua đó vòng heteroaryl được nối với vòng pyridin, mỗi một trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, -OH, oxo, thiono, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, -S-(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -S(O)-(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -SO_2-(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, hoặc

Q là vòng pyridin có công thức (Q5)

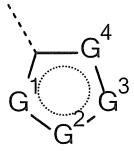


(Q5)

trong đó:

Z^{17}, Z^{18}, Z^{19} và Z^{20} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, hoặc

Q là dị vòng thơm 5 cạnh có công thức (Q6)



(Q6)

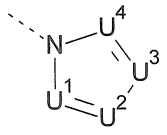
trong đó:

$G^1 – G^4$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O, S, C-Z^{21} và N-Z^{22}, trong đó không nhiều hơn một trong số $G^1 – G^4$ là O, không nhiều hơn một trong số $G^1 – G^4$ là S, không nhiều hơn một trong số $G^1 – G^4$ là N-Z^{22}, và trong đó

mỗi Z^{21} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, và

mỗi Z^{22} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkyl-C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, hoặc

Q là dị vòng thơm 5 cạnh có công thức (Q7)



(Q7)

trong đó:

$U^1 – U^4$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N và C-Z^{23}, trong đó không nhiều hơn ba trong số $U^1 – U^4$ là N, và trong đó

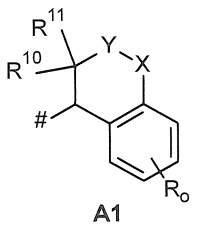
mỗi Z^{23} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy,

trong đó khi Y là O, S hoặc N-R^9, R^{10} không là -OH,

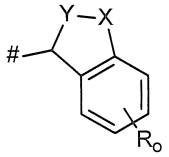
và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thứ tư của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

A là A1 hoặc A2,



A1



A2 ,

o bằng 0 hoặc 1,

R được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl và C_1-C_4-alkoxy,

X được chọn từ nhóm bao gồm CR^7R^8, O, S, và N-R^9,

Y là CR^7R^8,

T được chọn từ T^1 – T^6 như được định nghĩa ở trên

R^1 là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl,

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm

hydro, halogen,

–$NR^{12}R^{13}$;

–OR^{14};

-SR^{15}, -$S(O)R^{15}$, -SO_2R^{15};

C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_2-C_4-alkenyl hoặc C_3-C_6-xycloalkenyl, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, C_1-C_4-alkoxy-C(O)- và -C(O)-NH_2; và

dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heterospiroxycloalkyl, heteroaryl 5 cạnh, và heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, oxo, -COOH, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, -C(O)-NH_2, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkyl-C(O)-, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, hydroxy-C_1-C_4-alkyl-, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl-, -NH_2, -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh,

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen hoặc C_1-C_4-alkyl,

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy,

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy,

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy,

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_4-alkyl,

R^8 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_4-alkyl,

R^9 là C_1-C_4-alkyl,

R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH và C_1-C_4-alkyl,

R^{11} là hydro,

R^{12} và R^{13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm

hydro, -NH(-C(O)-C_1-C_4-alkyl), C_1-C_4-alkoxy;

C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, phenyl-C_1-C_4-alkyl, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, -COOH, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, -C(O)-NH_2, -C(O)-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -NH-C(O)-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, và (C_1-C_4-alkoxy)$_2$P(=O)-;

heteroxyclyl-C_1-C_4-alkyl, trong đó phần tử thế heteroxyclyl được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, -OH, oxo, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và C_1-C_4-alkoxy;

phenyl và benzo-C_5-C_6-xycloalkyl, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen; và

dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng được chọn từ nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, oxo, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen,

R^{14} được chọn từ nhóm bao gồm

C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, phenyl-C_1-C_4-alkyl, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy và C_3-C_6-xycloalkyl; và

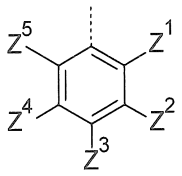
heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh,

R^{15} được chọn từ nhóm bao gồm

C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH và -COOH; và

heteroaryl 6 cạnh,

Q là vòng phenyl được thế có công thức (Q1)



(Q1)

trong đó:

Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl và C_1-C_4-alkoxy,

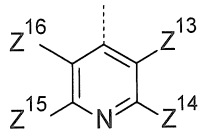
Z^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -NH(C_3-C_6-xycloalkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)(C_3-C_6-xycloalkyl), C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -S-(C_1-C_4-alkyl) và heteroxycloalkyl 4 đến 6 cạnh, và

Z^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, -NH(C_1-C_4-alkyl) và -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$,

Z^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -NH(C_3-C_6-xycloalkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)(C_3-C_6-xycloalkyl), C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -S-(C_1-C_4-alkyl) và heteroxycloalkyl 4 đến 6 cạnh,

Z^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl, và C_1-C_4-alkoxy,

Q là vòng pyridin có công thức (Q4)

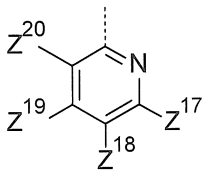


(Q4)

trong đó:

Z^{13}, Z^{14}, Z^{15} và Z^{16} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-hydroxyalkyl, NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -NH-CO-C_1-C_4-alkyl, và các dị vòng đơn vòng được chọn từ nhóm heteroxycloalkyl 4 đến 7 cạnh hoặc heteroaryl 5 cạnh có ít nhất một nguyên tử nitơ mà qua đó vòng heteroaryl được nối với vòng pyridin, mỗi một trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, -OH, oxo, thiono, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, -S-(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -S(O)-(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -SO_2-(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, hoặc

Q là vòng pyridin có công thức (Q5)

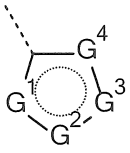


(Q5)

trong đó:

Z^{17}, Z^{18}, Z^{19} và Z^{20} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl và C_1-C_4-alkoxy, hoặc

Q là dị vòng thơm 5 cạnh có công thức (Q6)



(Q6)

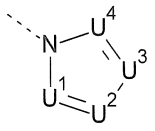
trong đó:

$G^1 – G^4$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O, S, C-Z^{21} và N-Z^{22}, trong đó không nhiều hơn một trong số $G^1 – G^4$ là O, không nhiều hơn một trong số $G^1 – G^4$ là S, không nhiều hơn một trong số $G^1 – G^4$ là N-Z^{22}, và trong đó

mỗi Z^{21} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, và

mỗi Z^{22} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkyl-C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, hoặc

Q là dị vòng thơm 5 cạnh có công thức (Q7)



(Q7)

trong đó:

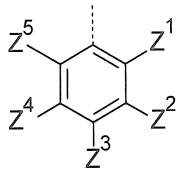
$U^1 – U^4$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N và C-Z^{23}, trong đó không nhiều hơn ba trong số $U^1 – U^4$ là N, và trong đó

mỗi Z^{23} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy,

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

Một phương án cụ thể của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) theo phương án thứ hai, thứ ba hoặc thứ tư nêu trên, trong đó:

Q là vòng phenyl được thế có công thức (Q1)



(Q1)

trong đó:

Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, và Z^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, SF_5, xyano, -CHO, nitro, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl-C_1-C_4-alkoxy, xyano-C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -NH-SO_2-(C_1-C_4-alkyl), -N(SO_2-[C_1-C_4-alkyl])(C_1-C_4-alkyl), (C_1-C_4-alkoxyimino)-C_1-C_4-alkyl, heteroxyclyl 4 đến 6 cạnh, mà tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, brom, metyl và xyano, -CH_2-O-(C_1-C_4-alkyl), -CH_2-NH(C_1-C_4-alkyl), -CH_2-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, metyl được thế bằng heteroxyclyl 4 đến 6 cạnh mà chính nó tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, brom, metyl và xyano, -CH_2-S-(C_1-C_4-alkyl), -CH_2-S(O)-(C_1-C_4-alkyl), -CH_2-SO_2-(C_1-C_4-alkyl), -S-(C_1-C_4-alkyl), -S(O)-(C_1-C_4-alkyl), -SO_2-(C_1-C_4-alkyl), -S-(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -S(O)-(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -SO_2-(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -CONH(C_1-C_4-alkyl), -CONH(C_3-C_6-xycloalkyl), -NHCO(C_1-C_4-alkyl), -NHCO(C_3-C_6-xycloalkyl), -NHCO(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, hoặc

Z^1 và Z^2 tạo thành, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng nối vào, vòng dị vòng no hoặc no một phần 5 hoặc 6 cạnh, heteroaryl 5 cạnh, hoặc heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số các nhóm này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm metyl, flo và oxo, và

Z^3, Z^4, và Z^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, SF_5, xyano, CHO, nitro, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl-C_1-C_4-alkoxy, xyano-C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5

nguyên tử halogen, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -NH-SO_2-(C_1-C_4-alkyl), -N(SO_2-[C_1-C_4-alkyl])(C_1-C_4-alkyl), (C_1-C_4-alkoxyimino)-C_1-C_4-alkyl, heteroxycloalkyl 4 đến 6 cạnh mà tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm flo, metyl hoặc xyano, -CH_2-O-(C_1-C_4-alkyl), -CH_2-NH(C_1-C_4-alkyl), -CH_2-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, metyl được thế bằng heteroxycloalkyl 4 đến 6 cạnh mà chính nó tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm flo, metyl hoặc xyano, -CH_2-S-(C_1-C_4-alkyl), -CH_2-S(O)-(C_1-C_4-alkyl), -CH_2-SO_2-(C_1-C_4-alkyl), -S-(C_1-C_4-alkyl), -S(O)-(C_1-C_4-alkyl), -SO_2-(C_1-C_4-alkyl), -S-(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -S(O)-(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -SO_2-(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -CONH(C_1-C_4-alkyl), -CONH(C_3-C_6-xycloalkyl), -NHCO(C_1-C_4-alkyl), -NHCO(C_3-C_6-xycloalkyl), -NHCO(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, hoặc

Z^2 và Z^3 tạo thành, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng nối vào, vòng dị vòng no hoặc no một phần 5 hoặc 6 cạnh, heteroaryl 5 cạnh, hoặc heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số các nhóm này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm metyl, flo và oxo, và

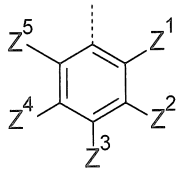
Z^1, Z^4, và Z^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, SF_5, xyano, CHO, nitro, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl-C_1-C_4-alkoxy, xyano-C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -NH-SO_2-(C_1-C_4-alkyl), -N(SO_2-[C_1-C_4-alkyl])(C_1-C_4-alkyl), (C_1-C_4-alkoxyimino)-C_1-C_4-alkyl, heteroxycloalkyl 4 đến 6 cạnh mà tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm flo, metyl hoặc xyano, -CH_2-O-(C_1-C_4-alkyl), -CH_2-NH(C_1-C_4-alkyl), -CH_2-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, metyl được thế bằng heteroxycloalkyl 4 đến 6 cạnh mà chính nó tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm flo, metyl hoặc xyano, -CH_2-S-(C_1-C_4-alkyl), -CH_2-S(O)-(C_1-C_4-alkyl), -CH_2-SO_2-(C_1-C_4-alkyl), -S-(C_1-C_4-alkyl), -S(O)-(C_1-C_4-alkyl), -SO_2-(C_1-C_4-alkyl), -S-(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -S(O)-(C_1-C_4-halogenoalkyl)

có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -SO_2-(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -CONH(C_1-C_4-alkyl), -CONH(C_3-C_6-xycloalkyl), -NHCO(C_1-C_4-alkyl), -NHCO(C_3-C_6-xycloalkyl), -NHCO(C_1-C_4-halogenoalkyl) có 1 đến 5 nguyên tử halogen,

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

Một phương án cụ thể của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) theo phương án thứ hai, thứ ba hoặc thứ tư nêu trên, trong đó:

Q là vòng phenyl được thế có công thức (Q1)



(Q1)

trong đó:

Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, và Z^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -NH(C_3-C_6-xycloalkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)(C_3-C_6-xycloalkyl), heteroxyclyl 4 đến 6 cạnh, mà tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, brom, metyl và xyano, -S-(C_1-C_4-alkyl), -S(O)-(C_1-C_4-alkyl), -SO_2-(C_1-C_4-alkyl), hoặc

Z^1 và Z^2 tạo thành, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng nối vào, heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh, heteroaryl 5 cạnh, hoặc heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm metyl, flo và oxo, và

Z^3, Z^4, và Z^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, hoặc

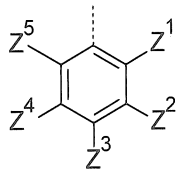
Z^2 và Z^3 tạo thành, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng nối vào, vòng dị vòng no hoặc no một phần 5 hoặc 6 cạnh, heteroaryl 5 cạnh, hoặc heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số các nhóm này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm metyl, flo và oxo, và

Z^1, Z^4, và Z^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen,

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

Một phương án cụ thể của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) theo phương án thứ hai, thứ ba hoặc thứ tư nêu trên, trong đó:

Q là vòng phenyl được thế có công thức (Q1)



(Q1)

trong đó:

Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl và C_1-C_4-alkoxy,

Z^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -NH(C_3-C_6-xycloalkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)(C_3-C_6-xycloalkyl), C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -S-(C_1-C_4-alkyl) và heteroxycloalkyl 4 đến 6 cạnh, và

Z^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, -NH(C_1-C_4-alkyl) và -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$,

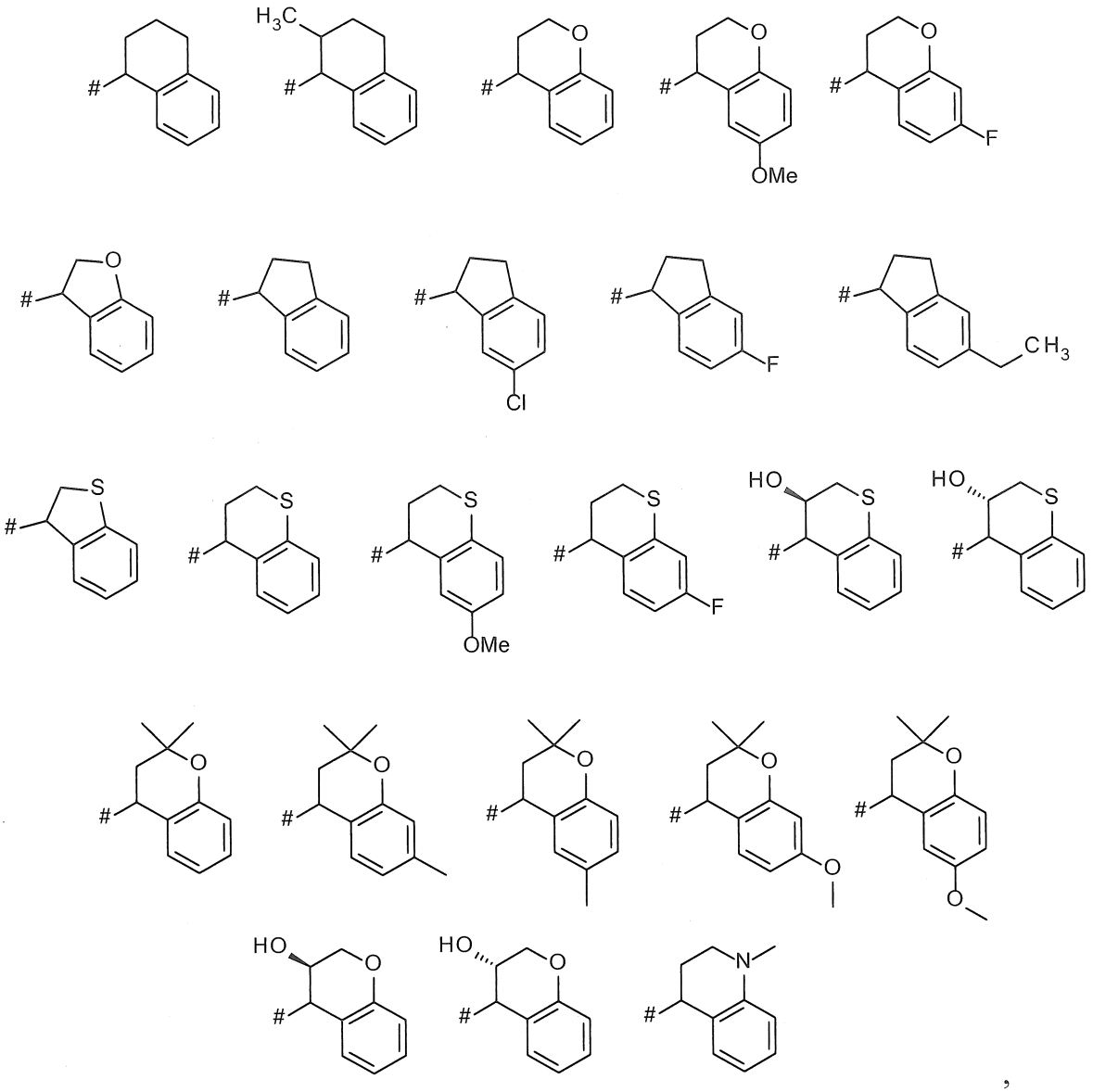
Z^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -NH(C_3-C_6-xycloalkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)(C_3-C_6-xycloalkyl), C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên

tử halogen, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -S-(C_1-C_4-alkyl) và heteroxycloalkyl 4 đến 6 cạnh,,

Z^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl, và C_1-C_4-alkoxy

Theo phương án thứ năm của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

A được chọn từ nhóm bao gồm



T được chọn từ T^1 – T^6 như được định nghĩa ở trên

R^1 là hydro hoặc metyl,

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm

hydro, clo, flo, brom,

$-NR^{12}R^{13}$;

$-OR^{14}$;

$-SR^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$;

metyl, etyl, propyl, isopropyl, xyclopropyl, xyclohexyl, propenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, etoxy-C(O)-, và $-C(O)-NH_2$; và

dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm azetidin, pyrolidin, pyrazolidin, imidazolidin, 1,2,4-triazolidin, piperidin, piperazin, tetrahydropyridin, dihydro-2*H*-pyran, tetrahydropyran, 1,2-oxazolidin, 1,2-oxazin, morpholin, thiomorpholin, 3,4-dihydroisoquinolin, 2,3-dihydro-indol, 1,3-dihydro-isoindol, 3,9-dioxa-7-azabixyclo[3,3,1]nonan, 6-oxa-3-azabixyclo[3,1,1]heptan, 8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan, imidazol, pyrazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3-triazol, 4-oxa-7-azaspiro[2,5]octan, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, xyano, -OH, oxo, -COOH, metoxy-C(O)-, etoxy-C(O)-, tert-butoxy-C(O)-, $-C(O)-NH_2$, metyl, metyl-C(O)-, triflometyl, hydroxymetyl-, metoxymetyl-, $-NH_2$, $-NMe_2$, pyrolidin,

R^3 là hydro, clo hoặc metyl,

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, xyano, metyl, metoxy và triflometyl,

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo và metyl,

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, metyl và metoxy,

R^{12} và R^{13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm

hydro, -NH(-C(O)-metyl), metoxy;

metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, xyclopropyl, xyclobutyl, benzyl, 1-phenyletyl, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, -OH, -COOH, metoxy-C(O)-, etoxy-C(O)-, tert-butoxy-C(O)-, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NMe_2$, -NH-C(O)-metyl, metyl, metoxy, xyclopropyl, $-NH_2$, NMe_2, S-metyl, S(O)-metyl, SO_2-metyl, và $(EtO)_2P(=O)$-;

heteroxyclyl-metyl, heteroxyclyl-etyl, trong đó phần tử thế heteroxyclyl được chọn từ nhóm bao gồm pyrolidin, morpholin, pyrazol, 1, 2, 4-oxadiazol, pyridin, mỗi

một trong số này tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, -OH, oxo và metyl;

phenyl; và

dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng được chọn từ nhóm oxetan, thietan, pyrolidin, morpholin, tetrahydropyran, pyridin và pyrazol, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, -OH, oxo, metyl;

R^{14} được chọn từ nhóm bao gồm

metyl, etyl, isopropyl, butyl, xyclopentyl, benzyl, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, -OH, metyl, metoxy và xyclopentyl; và

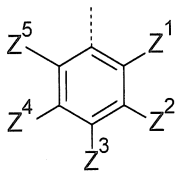
dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm pyrolidin và tetrahydropyran,

R^{15} được chọn từ nhóm bao gồm

metyl và etyl, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH và -COOH; và

pyridin,

Q là vòng phenyl được thế có công thức (Q1)



(Q1)

trong đó:

Z^1 và Z^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, metyl và metoxy,

Z^2 và Z^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, -OH, metyl, etyl, -NHMe, $-NMe_2$, triflometyl, metoxy, triflometoxy, -SMe và morpholinyl, và

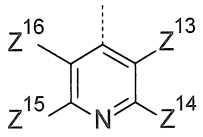
Z^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, metyl, metoxy và $-NMe_2$,

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thứ sáu của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

T, A và R^1 đến R^{15} có nghĩa như được định nghĩa đối với phương án thứ năm của khía cạnh thứ nhất nêu trên, và trong đó

Q là vòng pyridin có công thức (Q4)

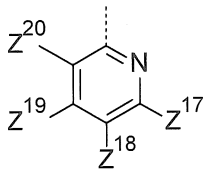


(Q4)

trong đó:

Z^{13}, Z^{14}, Z^{15} và Z^{16} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, xyano, metyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, hydroxymetyl, NH_2, -NHMe -NMe_2, -NH-C(O)-Me, morpholinyl, hoặc

Q là vòng pyridin có công thức (Q5)

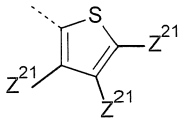


(Q5)

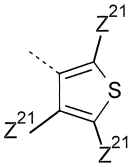
trong đó:

Z^{17}, Z^{18}, Z^{19} và Z^{20} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, metyl, etyl, metoxy và etoxy, hoặc

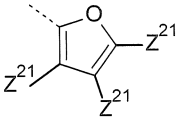
Q được chọn từ nhóm bao gồm



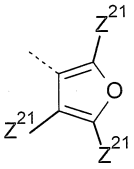
(Q6-1)



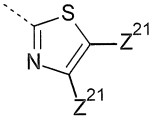
(Q6-2)



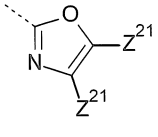
(Q6-3)



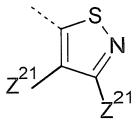
(Q6-4)



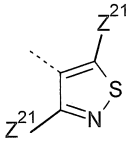
(Q6-5)



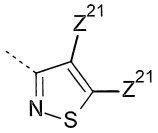
(Q6-6)



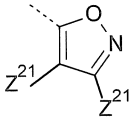
(Q6-7)



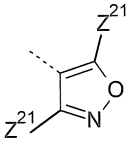
(Q6-8)



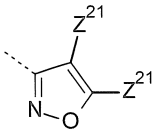
(Q6-9)



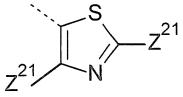
(Q6-10)



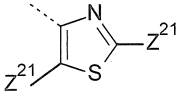
(Q6-11)



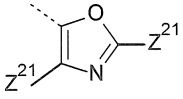
(Q6-12)



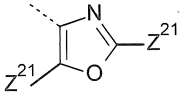
(Q6-13)



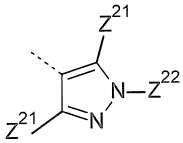
(Q6-14)



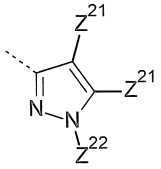
(Q6-15)



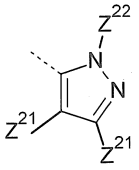
(Q6-16)



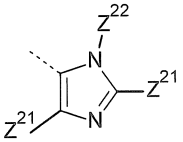
(Q6-17)



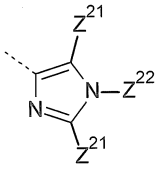
(Q6-18)



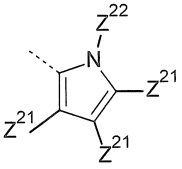
(Q6-19)



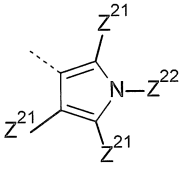
(Q6-20)



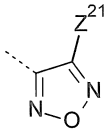
(Q6-21)



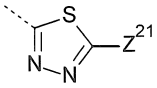
(Q6-22)



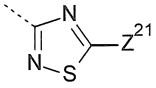
(Q6-23)



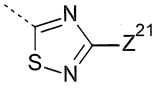
(Q6-24)



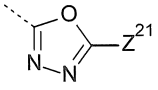
(Q6-25)



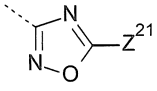
(Q6-26)



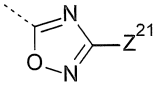
(Q6-27)



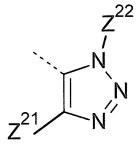
(Q6-28)



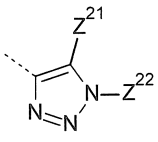
(Q6-29)



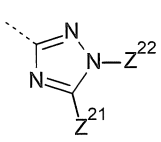
(Q6-30)



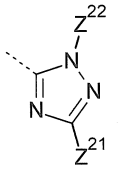
(Q6-31)



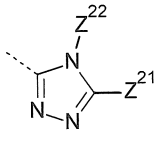
(Q6-32)



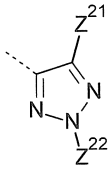
(Q6-33)



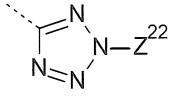
(Q6-34)



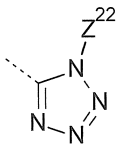
(Q6-35)



(Q6-36)



(Q6-37)



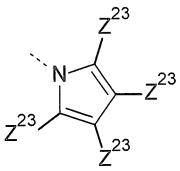
(Q6-38)

trong đó:

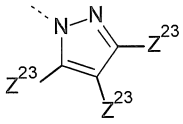
mỗi Z^{21} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, xyano, metyl, triflometyl, metoxy và

Z^{22} là hydro, metyl, hoặc

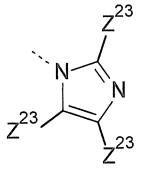
Q được chọn từ nhóm bao gồm



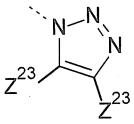
(Q7-1)



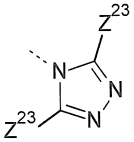
(Q7-2)



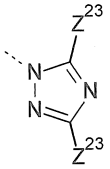
(Q7-3)



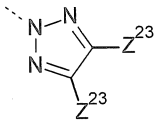
(Q7-4)



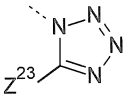
(Q7-5)



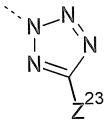
(Q7-6)



(Q7-7)



(Q7-8)

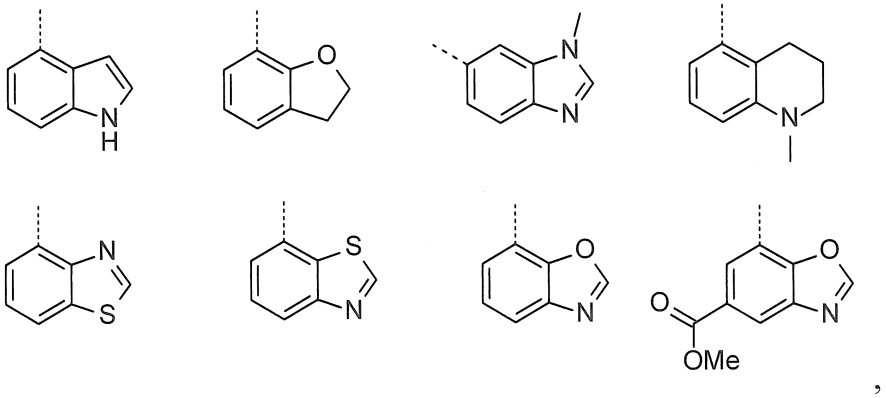


(Q7-9)

trong đó:

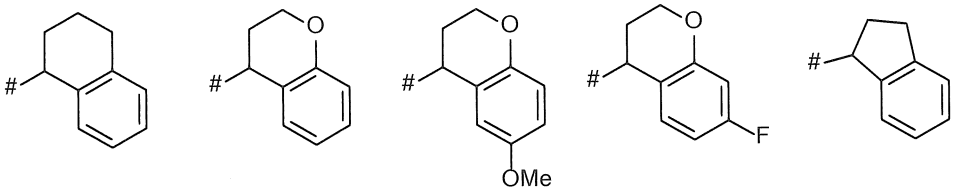
mỗi Z^{23} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, xyano, metyl, triflometyl, metoxy, hoặc

Q được chọn từ nhóm bao gồm

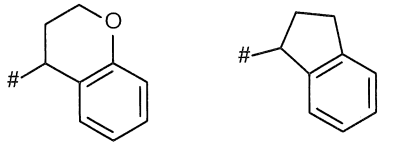


và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

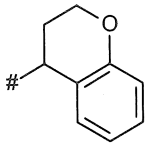
Theo một phương án khác của phương án thứ năm và thứ sáu của khía cạnh thứ nhất của sáng chế nêu trên, A được chọn từ nhóm bao gồm:



Theo một phương án khác của phương án thứ năm và thứ sáu của khía cạnh thứ nhất của sáng chế nêu trên, A được chọn từ nhóm bao gồm:

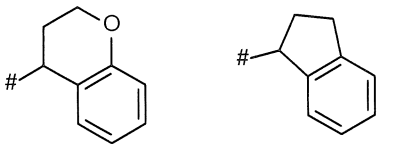


tốt hơn là A là

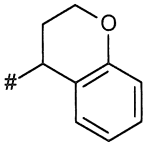


Theo phương án thứ bảy của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

A được chọn từ nhóm bao gồm:



tốt hơn là A là



T được chọn từ T^1 – T^6 như được định nghĩa ở trên

R^1 là hydro hoặc metyl,

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm

hydro, clo, flo, brom,

$-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$,

metoxy, etoxy,

metyl, etyl, propyl, isopropyl, xyclopropyl; và

dị vòng đơn vòng được chọn từ nhóm bao gồm azetidin, pyrolidin, pyrazolidin, imidazolidin, 1,2,4-triazolidin, piperazin, 1,2-oxazolidin, morpholin, thiomorpholin, tetrahydropyran, imidazol, pyrazol, 1,2,3-triazol, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, -OH, oxo, -COOH, metoxy-C(O)-, etoxy-C(O)-, tert-butoxy-C(O)-, $-C(O)-NH_2$, metyl, metyl-C(O)-, triflometyl, hydroxymetyl-, metoxymetyl-, $-NH_2$, $-NMe_2$, pyrolidin,

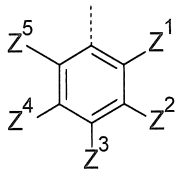
R^3 là hydro,

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, clo, flo, metyl, metoxy và triflometyl,

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, clo, flo và metyl,

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, metyl và metoxy,

Q là vòng phenyl được thế có công thức (Q1)



(Q1)

trong đó:

Z^1 và Z^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, metyl và metoxy,

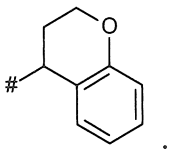
Z^2 và Z^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, -OH, metyl, etyl, -NHMe, $-NMe_2$, triflometyl, metoxy, triflometoxy, -SMe và morpholinyl, và

Z^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, metyl, metoxy và $-NMe_2$

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thứ tám của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

A là



;

T được chọn từ T^1 – T^6 như được định nghĩa ở trên

R^1 là hydro hoặc metyl,

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm

hydro, clo, flo, brom,

$-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$,

metoxy, etoxy,

metyl, etyl, propyl, isopropyl, xyclopropyl; và

dị vòng đơn vòng được chọn từ nhóm bao gồm tetrahydropyran, morpholin, và 2-flo azetidin,

R^3 là hydro,

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, clo, flo, metyl, metoxy và triflometyl,

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, clo, flo và metyl,

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, metyl và metoxy,

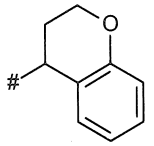
Q được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, 1,3-benzothiazol-4-yl, 1,3-benzothiazol-7-yl, 1,3-benzoxazol-7-yl, 1H-indol-4-yl, 1-metyl-1H-benzimidazol-6-yl, 2,3,4-triflophenyl, 2,3,4-triclophenyl, 2,3,5-triflophenyl, 2,3,5-triclophenyl, 2,3,6-triflophenyl, 2,3,6-triclophenyl, 2,3-diflophenyl, 2,3-diclophenyl, 2,4,5-triflophenyl, 2,4,5-triclophenyl, 2,4,6-triflophenyl, 2,4,6-triclophenyl, 2,4,6-triflo-3-metoxyphenyl, 2,4,6-triclo-3-metoxyphenyl, 2,4-diflo-3-hydroxyphenyl, 2,4-diclo-3-hydroxyphenyl, 2,4-diflo-3-metoxyphenyl, 2,4-diclo-3-metoxyphenyl, 2,4-diflo-3-(dimetylamino)phenyl, 2,4-diclo-3-(dimetylamino)phenyl, 2,5-diflo-4-

metoxyphenyl, 2,5-diclo-4-metoxyphenyl, 2,6-diflophenyl, 2,6-diclophenyl, 2-flo-3-clophenyl, 2-clo-3-flophenyl, 2-flo-3-(dimetylamino)phenyl, 2-clo-3-(dimetylamino)phenyl, 2-clo-4-flophenyl, 2-flo-4-clophenyl, 2-clo-5-flophenyl, 2-flo-4-(dimetylamino)phenyl, 2-clo-4-(dimetylamino)phenyl, 2-clo-6-flophenyl, 2-flophenyl, 2-clophenyl, 2-flo-3-(triflometoxy)phenyl, 2-clo-3-(triflometoxy)phenyl, 2-flo-3-(triflometyl)phenyl, 2-clo-3-(triflometyl)phenyl, 3-(dimetylamino)phenyl, 3-(metylamino)phenyl, 3-(triflometoxy)phenyl, 3,4,5-triflophenyl, 3,4,5-triclophenyl, 3,4-diflo-5-(dimetylamino)phenyl, 3,4-diclo-5-(dimetylamino)phenyl, 3,4-diflophenyl, 3,4-diclophenyl, 3,4-diflo-2-metoxyphenyl, 3,4-diclo-2-metoxyphenyl, 3,5-diflo-4-(dimetylamino)phenyl, 3,5-diclo-4-(dimetylamino)phenyl, 3,5-diflo-4-clophenyl, 3,5-diclo-4-flophenyl, 3,5-diflophenyl, 3,5-diclophenyl, 3,5-dimetylphenyl, 3-flo-2-clo-5-metylphenyl, 3-clo-2-flo-5-metylphenyl, 3-clo-2-metylphenyl, 3-flo-4-(dimetylamino)-5-clophenyl, 3-flo-4-(dimetylamino)phenyl, 3-clo-4-(dimetylamino)phenyl, 3-clo-4-flophenyl, 3-flo-4-metylphenyl, 3-clo-4-metylphenyl, 3-flo-5-(dimetylamino)phenyl, 3-clo-5-(dimetylamino)phenyl, 3-flo-5-(metylsulfanyl)phenyl, 3-clo-5-(metylsulfanyl)phenyl, 3-flo-5-(morpholin-4-yl)phenyl, 3-clo-5-(morpholin-4-yl)phenyl, 3-flo-5-(triflometyl)phenyl, 3-clo-5-(triflometyl)phenyl, 3-flo-5-etylphenyl, 3-clo-5-etylphenyl, 3-clo-5-flophenyl, 3-flo-5-metoxyphenyl, 3-clo-5-metoxyphenyl, 3-flo-5-metylphenyl, 3-flophenyl, 3-clophenyl, 3-flo-4-metoxyphenyl, 3-clo-4-metoxyphenyl, 3-flo-5-metylphenyl, 3-clo-5-metylphenyl, 4-flo-3-(dimetylamino)phenyl, 4-clo-3-(dimetylamino)phenyl, 4-flo-3-metoxyphenyl, 4-clo-3-metoxyphenyl, 5-clo-2,4-diflophenyl, 5-flo-2,4-diclophenyl, 5-flo-2-clo-3-metylphenyl, 5-clo-2-flo-3-metylphenyl, 5-flo-2-clo-4-metylphenyl, 5-clo-2-flo-4-metylphenyl, 5-clo-2-flophenyl, 5-clo-2-metoxyphenyl, và 5-flo-2-metoxyphenyl,

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thứ chín của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

A là



;

T được chọn từ T^1 – T^6 như được định nghĩa ở trên

R^1 là hydro hoặc metyl,

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm

hydro, clo, flo, brom

$-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$,

metoxy, etoxy,

metyl, etyl, propyl, isopropyl, xyclopropyl; và

dị vòng đơn vòng được chọn từ nhóm bao gồm tetrahydropyran, morpholin, và 2-flo azetidin,

R^3 là hydro,

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, clo, flo, metyl, metoxy và triflometyl,

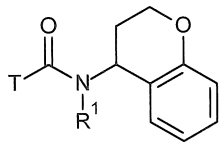
R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, clo, flo và metyl,

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, metyl và metoxy,

Q được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, 2,3,4-triflophenyl, 2,3,4-triclophenyl, 2,3,5-triflophenyl, 2,3,5-triclophenyl, 2,3,6-triflophenyl, 2,3,6-triclophenyl, 2,3-diflophenyl, 2,3-diclophenyl, 2,4,5-triflophenyl, 2,4,5-triclophenyl, 2,4,6-triflophenyl, 2,4,6-triclophenyl, 2,6-diflophenyl, 2,6-diclophenyl, 2-flo-3-clophenyl, 2-clo-3-flophenyl, 2-clo-4-flophenyl, 2-flo-4-clophenyl, 2-clo-5-flophenyl, 2-clo-6-flophenyl, 2-flophenyl, 2-clophenyl, 3,4,5-triflophenyl, 3,4,5-triclophenyl, 3,4-diflophenyl, 3,4-diclophenyl, 3,5-diflo-4-clophenyl, 3,5-diclo-4-flophenyl, 3,5-diflophenyl, 3,5-diclophenyl, 3-clo-4-flophenyl, 3-clo-5-flophenyl, 3-flophenyl, 3-clophenyl, 5-clo-2,4-diflophenyl, 5-flo-2,4-diclophenyl, 5-clo-2-flophenyl,

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thứ mười của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (Ia):



(II)

trong đó:

T được chọn từ T^1 – T^6 như được định nghĩa ở trên

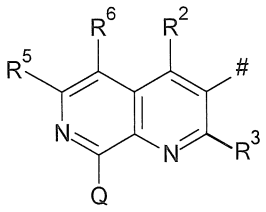
tốt hơn là T được chọn từ T^1, T^2 hoặc T^3 như được định nghĩa ở trên, và

R^1 đến R^6 và R^{12} đến R^{15} có nghĩa như được định nghĩa đối với bất kỳ trong số các phương án của khía cạnh thứ nhất nêu trên,

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án cụ thể nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

T là T^1 như được định nghĩa ở trên:



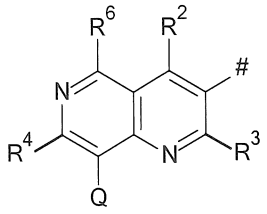
T^1 , và

A và R^1 đến R^{15} có nghĩa như được định nghĩa đối với bất kỳ trong số các phương án của khía cạnh thứ nhất nêu trên,

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án cụ thể nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

T là T^2 như được định nghĩa ở trên:



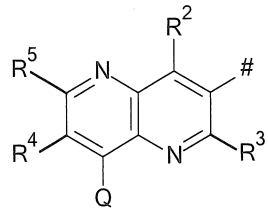
T^2 , và

A và R^1 đến R^{15} có nghĩa như được định nghĩa đối với bất kỳ trong số các phương án của khía cạnh thứ nhất nêu trên,

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án cụ thể nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

T là T^3 như được định nghĩa ở trên:



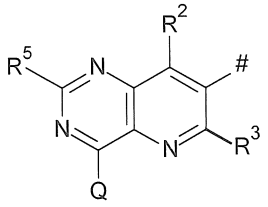
T^3 , và

A và R^1 đến R^{15} có nghĩa như được định nghĩa đối với bất kỳ trong số các phương án của khía cạnh thứ nhất nêu trên,

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án cụ thể nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

T là T^4 như được định nghĩa ở trên:



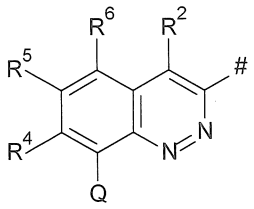
T4 , và

A và R^1 đến R^{15} có nghĩa như được định nghĩa đối với bất kỳ trong số các phương án của khía cạnh thứ nhất nêu trên,

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án cụ thể nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

T là T^5 như được định nghĩa ở trên:



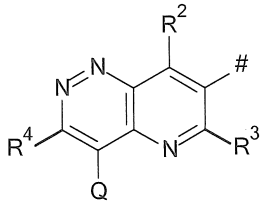
T5 , và

A và R^1 đến R^{15} có nghĩa như được định nghĩa đối với bất kỳ trong số các phương án của khía cạnh thứ nhất nêu trên,

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án cụ thể nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

T là T^6 như được định nghĩa ở trên:



T6 , và

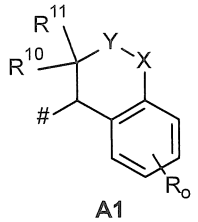
A và R^1 đến R^{15} có nghĩa như được định nghĩa đối với bất kỳ trong số các phương án của khía cạnh thứ nhất nêu trên,

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

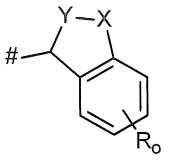
Các phương án của khía cạnh thứ nhất của sáng chế:

Theo một phương án khác của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm các hợp chất có công thức (I), *nêu trên*, trong đó:

A là A1 hoặc A2,



A1



A2 ,

o bằng 0, 1 hoặc 2,

R được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl và C_1-C_4-alkoxy, xyano, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen,

T được chọn từ T^1 – T^6 như được định nghĩa ở trên

X, Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm CR^7R^8, O, S, và N-R^9, trong đó ít nhất một trong số X và Y là CR^7R^8,

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_4-alkyl,

R^8 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_4-alkyl,

R^9 là C_1-C_4-alkyl,

R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, C_1-C_4-alkyl và C_1-C_4-alkoxy, và

R^{11} là hydro,

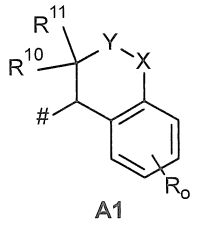
trong đó khi Y là O, S hoặc N-R^9, R^{10} không là -OH,

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

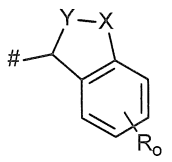
Theo một phương án khác của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm các hợp chất có công thức (I), *nêu trên*, trong đó:

T được chọn từ T^1 – T^6 như được định nghĩa ở trên

A là A1 hoặc A2,



A1



A2 ,

o bằng 0 hoặc 1,

R được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_4-alkyl và C_1-C_4-alkoxy,

X được chọn từ nhóm bao gồm CR^7R^8, O, S, và N-R^9,

Y là CR^7R^8,

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_4-alkyl,

R^8 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_4-alkyl,

R^9 là C_1-C_4-alkyl,

R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH và C_1-C_4-alkyl, và

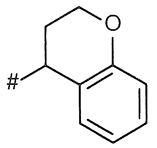
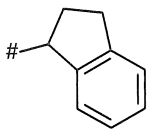
R^{11} là hydro,

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

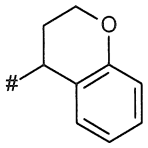
Theo một phương án khác của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm các hợp chất có công thức (I), *nêu trên*, trong đó:

T được chọn từ T^1 *nêu trên* và

A được chọn từ nhóm bao gồm

tốt hơn là A là



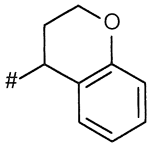
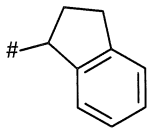
và R^1 đến R^9 và R^{12} đến R^{15} có nghĩa như được định nghĩa đối với bất kỳ trong số các phương án của khía cạnh thứ nhất nêu trên,

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

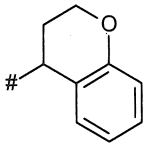
Theo một phương án khác của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm các hợp chất có công thức (I), *nêu trên*, trong đó:

T được chọn từ T^2 *nêu trên* và

A được chọn từ nhóm bao gồm

tốt hơn là A là



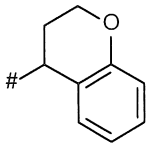
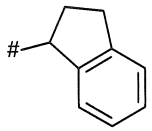
và R^1 đến R^9 và R^{12} đến R^{15} có nghĩa như được định nghĩa đối với bất kỳ trong số các phương án của khía cạnh thứ nhất nêu trên,

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

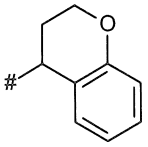
Theo một phương án khác của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm các hợp chất có công thức (I), *nêu trên*, trong đó:

T được chọn từ T^3 *nêu trên* và

A được chọn từ nhóm bao gồm



,

tốt hơn là A là


,

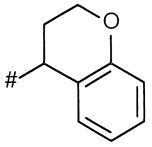
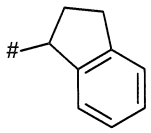
và R^1 đến R^9 và R^{12} đến R^{15} có nghĩa như được định nghĩa đối với bất kỳ trong số các phương án của khía cạnh thứ nhất nêu trên,

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

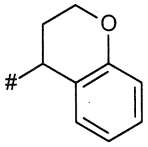
Theo một phương án khác của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm các hợp chất có công thức (I), *nêu trên*, trong đó:

T được chọn từ T^4 *nêu trên* và

A được chọn từ nhóm bao gồm



,

tốt hơn là A là


,

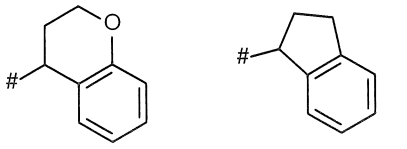
và R^1 đến R^9 và R^{12} đến R^{15} có nghĩa như được định nghĩa đối với bất kỳ trong số các phương án của khía cạnh thứ nhất nêu trên,

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án khác của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm các hợp chất có công thức (I), *nêu trên*, trong đó:

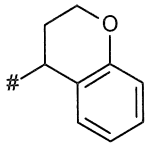
T được chọn từ T^5 *nêu trên* và

A được chọn từ nhóm bao gồm



,

tốt hơn là A là



,

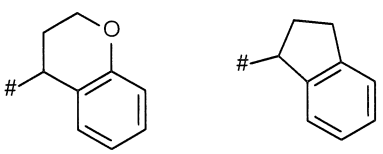
và R^1 đến R^9 và R^{12} đến R^{15} có nghĩa như được định nghĩa đối với bất kỳ trong số các phương án của khía cạnh thứ nhất nêu trên,

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án khác của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm các hợp chất có công thức (I), *nêu trên*, trong đó:

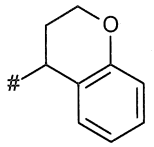
T được chọn từ T^6 *nêu trên* và

A được chọn từ nhóm bao gồm



,

tốt hơn là A là



,

và R^1 đến R^9 và R^{12} đến R^{15} có nghĩa như được định nghĩa đối với bất kỳ trong số các phương án của khía cạnh thứ nhất nêu trên,

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án cụ thể nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức (I) nêu trên, trong đó:

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm

hydro, halogen, xyano, -COOH, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4-alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$;

–$NR^{12}R^{13}$;

–OR^{14};

-SR^{15}, -S(O)R^{15}, -SO_2R^{15};

C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkenyl, C_2-C_4-alkynyl hoặc phenyl-C_1-C_4-alkyl, một một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, xyano, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4-alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen; và

dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heterospiroxycloalkyl, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, -OH, oxo, -COOH, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4-alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkyl-

C(O)-, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, hydroxy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl-, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, và heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh,

R^{12} và R^{13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm

hydro, -NH(-C(O)-C_1-C_4-alkyl), C_1-C_4-alkoxy;

C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, phenyl-C_1-C_4-alkyl, mỗi một trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, xyano, -COOH, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4-alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -NH-C(O)-C_1-C_4-alkyl, -N(C_1-C_4-alkyl)-(-C(O)-C_1-C_4-alkyl), C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, -S-C_1-C_4-alkyl, -S(O)-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_1-C_4-alkyl, –S-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –S(O)-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, –SO_2-C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen và (C_1-C_4-alkoxy)$_2$P(=O)-;

heteroxyclyl-C_1-C_4-alkyl, trong đó phần tử thế heteroxyclyl được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, -OH, oxo, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen;

Phenyl, benzo-C_5-C_6-xycloalkyl, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen; và

dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng được chọn từ nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, -OH, oxo, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen,

R^{14} được chọn từ nhóm bao gồm

C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, phenyl-C_1-C_4-alkyl, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_3-C_6-xycloalkyl; và

heteroxyclyl-C_1-C_4-alkyl, trong đó phần tử thế heteroxyclyl được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, -OH, oxo, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen;

R^{15} được chọn từ nhóm bao gồm

C_1-C_4-alkyl, phenyl-C_1-C_4-alkyl, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen;

heteroxyclyl-C_1-C_4-alkyl, trong đó phần tử thế heteroxyclyl được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, heteroaryl 5 cạnh và heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen;

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án cụ thể nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức (I) nêu trên, trong đó:

R^1 là hydro hoặc metyl;

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án cụ thể nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức (I) nêu trên, trong đó:

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm

hydro, clo,

$-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$,

metoxy, etoxy,

metyl, etyl, propyl, isopropyl, xyclopropyl; và

dị vòng đơn vòng được chọn từ nhóm bao gồm tetrahydropyran, morpholin, và thiomorpholin;

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án cụ thể nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức (I) nêu trên, trong đó:

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, clo hoặc metyl;

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án cụ thể nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức (I) nêu trên, trong đó:

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, metyl, metoxy và triflometyl;

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án cụ thể nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức (I) nêu trên, trong đó:

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, và metyl;

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

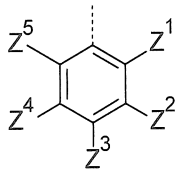
Theo một phương án khác của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm các hợp chất có công thức (I) hoặc (II), nêu trên, trong đó:

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, metyl và metoxy;

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án khác của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm các hợp chất có công thức (I) hoặc (II), nêu trên, trong đó:

Q là vòng phenyl được thế có công thức (Q1)



(Q1)

trong đó:

Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, và Z^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, heteroxyclyl 4 đến 6 cạnh, mà tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, brom, metyl và xyano, -S-(C_1-C_4-alkyl), -S(O)-(C_1-C_4-alkyl), -SO_2-(C_1-C_4-alkyl), hoặc

Z^1 và Z^2 tạo thành, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng nối vào, heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh, heteroaryl 5 cạnh, hoặc heteroaryl 6 cạnh, mỗi một trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm metyl, flo và oxo, và

Z^3, Z^4, và Z^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-alkoxy-C(O)-, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, hoặc

Z^2 và Z^3 tạo thành, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng nối vào, vòng dị vòng no hoặc no một phần 5 hoặc 6 cạnh, heteroaryl 5 cạnh, hoặc heteroaryl 6

cạnh, mỗi một trong số các nhóm này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm metyl, flo và oxo, và

Z^1, Z^4, và Z^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen,

tốt hơn là

Z^1 và Z^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl và C_1-C_4-alkoxy,

Z^2 và Z^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, -NH(C_1-C_4-alkyl), -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-halogenoalkoxy có 1 đến 5 nguyên tử halogen, -S-(C_1-C_4-alkyl) và heteroxycloalkyl 4 đến 6 cạnh, và

Z^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy và -N(C_1-C_4-alkyl)$_2$, hoặc

Z^1 và Z^2 tạo thành, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng nối vào, heteroxycloalkyl 5 cạnh hoặc heteroaryl 5 cạnh, mỗi một trong số các nhóm này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm metyl, flo và oxo,

Z^3 và Z^5 là hydro, và

Z^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_4-alkoxy-C(O)-,

tốt hơn nữa là

Z^1 và Z^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, metyl và metoxy,

Z^2 và Z^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, -OH, metyl, etyl, -NHMe, -NMe$_2$, triflometyl, metoxy, triflometoxy, -SMe và morpholinyl, và

Z^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, metyl, metoxy và –NMe$_2$,

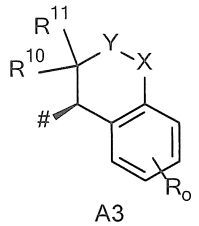
còn tốt hơn nữa là

Q được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, 2,3-diflophenyl, 2,3-diclophenyl, 2,6-diflophenyl, 2,6-diclophenyl, 2-flo-3-clophenyl, 2-clo-3-flophenyl, 2-clo-4-flophenyl, 2-flo-4-clophenyl, 2-clo-5-flophenyl, 2-clo-6-flophenyl, 2-flophenyl, 2-clophenyl, 3,4-diflophenyl, 3,4-diclophenyl, 3,5-diflophenyl, 3,5-diclophenyl, 3-clo-4-flophenyl, 3-clo-5-flophenyl, 3-flophenyl, 3-clophenyl, 5-clo-2-flophenyl, 2,3,5-triflophenyl và 2,3,5-triclophenyl

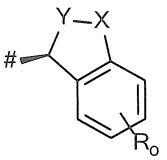
và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án khác của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm các hợp chất có công thức (I), *nêu trên*, trong đó

A là A3 hoặc A4



A3



A4 ,

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

Theo phương án cụ thể khác của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm các kết hợp của hai hoặc nhiều phương án nêu trên dưới dạng "các phương án khác của khía cạnh thứ nhất của sáng chế".

Các tổ hợp bổ sung bất kỳ trong phương án hoặc khía cạnh bất kỳ của sáng chế của các hợp chất có công thức chung (I) hoặc (II), *nêu trên*.

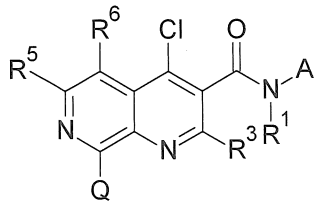
Sáng chế bao hàm các hợp chất có công thức chung (I) mà được bộc bộ *dưới đây* trong phần ví dụ của bản mô tả này.

Các hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) và (II) có thể được điều chế theo cách sơ đồ từ 1 đến 6 như được thể hiện trong phần thí nghiệm của sáng chế (các quy trình chung). Các sơ đồ và các phương thức mô tả minh họa các con đường tổng hợp cho hợp chất có công thức chung (I) và (II) theo sáng chế và không dự định giới hạn sáng chế. Điều rõ ràng đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực là thứ tự chuyển đổi như được minh

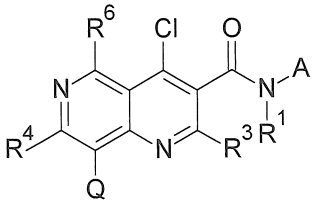
họa trên các Sơ đồ từ 1 đến 6 có thể được cải biến theo nhiều cách khác nhau. Do đó, thứ tự chuyển đổi được minh họa trong các sơ đồ này không dự định giới hạn bởi thứ tự này. Ngoài ra, sự hoán chuyển của bất kỳ trong số các phần tử thế, T, Q, A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 hoặc R^6 có thể đạt được trước và/hoặc sau các chuyển đổi minh họa. Các cải biến này có thể là đưa vào nhóm bảo vệ, tách nhóm bảo vệ, phản ứng khử hoặc oxy hóa nhóm chức, phản ứng halogen hóa, thế nguyên tử H bằng kim loại, phản ứng thế hoặc các phản ứng khác đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực. Các chuyển đổi này bao gồm các chuyển đổi để đưa vào nhóm chức mà nhóm chức này cho phép hoán chuyển thêm các phần tử thế. Nhóm bảo vệ thích hợp và việc đưa vào và tách các nhóm này là đã biết với người có kỹ năng trong lĩnh vực (ví dụ, xem trong tài liệu T.W. Greene and P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999). Các ví dụ cụ thể được mô tả trong các đoạn tiếp sau.

Dưới đây, một vài con đường điều chế các hợp chất có công thức chung (I) và (II) được mô tả trong các sơ đồ từ 1 đến 6.

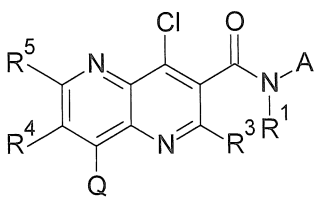
Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế bao hàm phương pháp điều chế các hợp chất có công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên, phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất trung gian có công thức chung **1N-T1, 1N-T2, 1N-T3, 1N-T4, 1N-T5,** hoặc **1N-T6**:



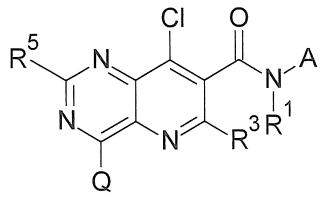
1N-T1



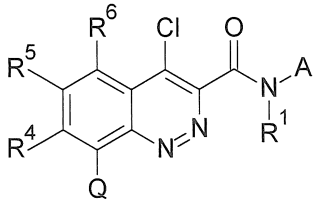
1N-T2



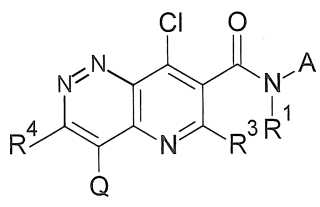
1N-T3



1N-T4



1N-T5



1N-T6

trong đó A, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, và Q là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên,

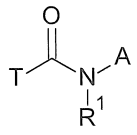
phản ứng với hợp chất có công thức chung **1F** :

R^2H

1F,

trong đó R^2 là $NR^{12}R^{13}$, OR^{14}, hoặc SR^{15}, mỗi nhóm là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên,

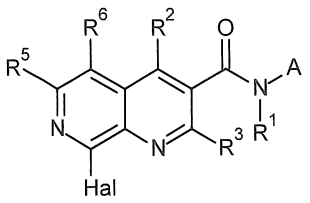
nhờ đó, tạo ra hợp chất có công thức chung (I):



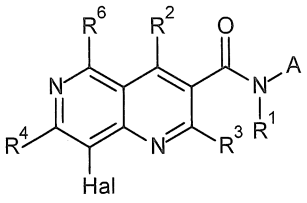
(I)

trong đó T, A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, và Q như được định nghĩa ở trên.

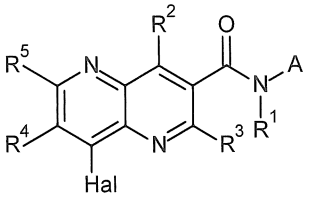
Theo một phương án khác của khía cạnh thứ hai, sáng chế bao hàm phương pháp điều chế các hợp chất có công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên, phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất trung gian có công thức chung **1M-T1, 1M-T2, 1M-T3, 1M-T4, 1M-T5,** hoặc **1M-T6**:



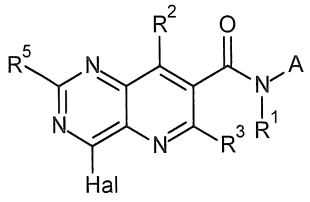
1M-T1



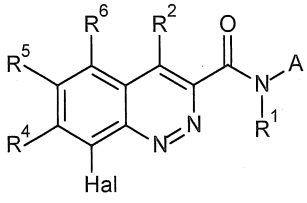
1M-T2



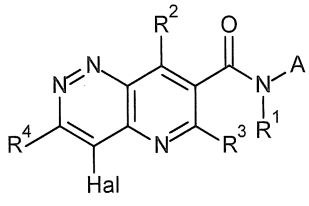
1M-T3



1M-T4



1M-T5



1M-T6

trong đó A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 và R^6 là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên, và trong đó Hal là halogen, cụ thể là clo, brom hoặc iot,

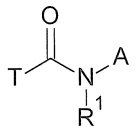
phản ứng với hợp chất có công thức chung **1H** :

$Q\text{-}B(OR)_2$

1H,

trong đó Q là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên, và mỗi R có thể riêng rẽ là H hoặc Me hoặc các R đều là pinacolat,

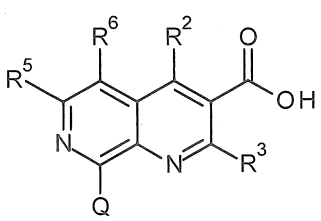
nhờ đó, tạo ra hợp chất có công thức chung (I):



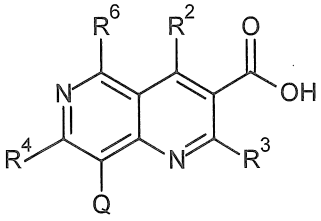
(I)

trong đó T, A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, và Q như được định nghĩa ở trên.

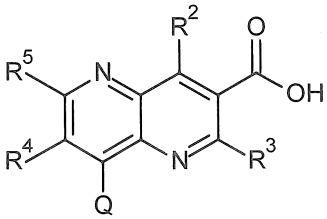
Theo một phương án khác của khía cạnh thứ hai, sáng chế bao hàm phương pháp điều chế các hợp chất có công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên, phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất trung gian có công thức chung **1W-T1, 1W-T2, 1W-T3, 1W-T4, 1W-T5,** hoặc **1W-T6**:



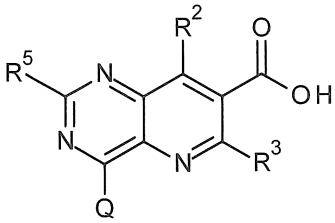
1W-T1



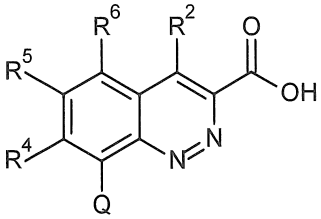
1W-T2



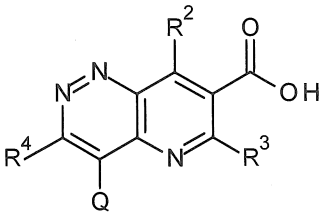
1W-T3



1W-T4



1W-T5



1W-T6

trong đó Q, R^2, R^3, R^4, R^5 và R^6 là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên,

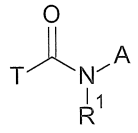
phản ứng với hợp chất có công thức chung **1V** :



1V,

trong đó R^1 và A là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên,

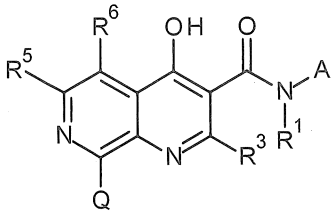
nhờ đó, tạo ra hợp chất có công thức chung (I):



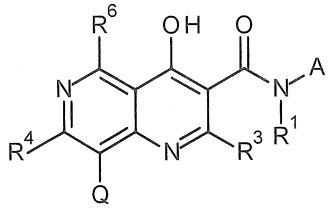
(I)

trong đó T, A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, và Q như được định nghĩa ở trên.

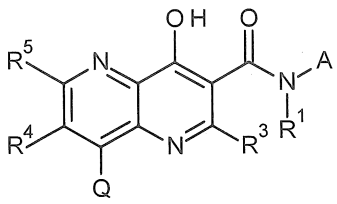
Theo một phương án khác của khía cạnh thứ hai, sáng chế bao hàm phương pháp điều chế các hợp chất có công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên, phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất trung gian có công thức chung **1X-T1, 1X-T2, 1X-T3, 1X-T4, 1X-T5,** hoặc **1X-T6**:



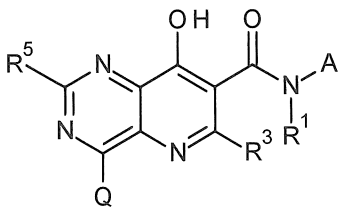
1X-T1



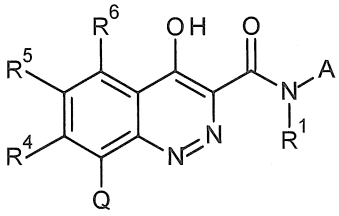
1X-T2



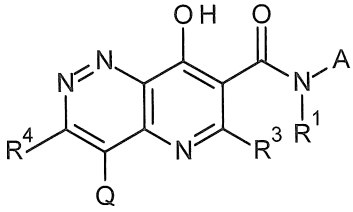
1X-T3



1X-T4



1X-T5



1X-T6

trong đó Q, A, R^1, R^3, R^4, R^5 và R^6 là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên,

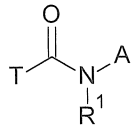
phản ứng với hợp chất có công thức chung **1Y** :

R^2H

1Y,

trong đó R^2 là C^1-C^4-alkoxy mà tùy ý được thế như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên,

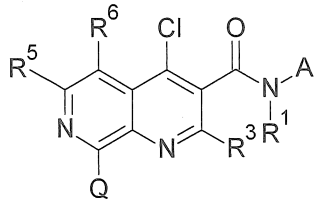
nhờ đó, tạo ra hợp chất có công thức chung (I):



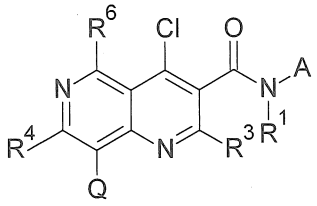
(I)

trong đó T, A, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, và Q là như được định nghĩa ở trên và R^2 là C^1-C^4-alkoxy mà tùy ý được thế như được định nghĩa ở trên.

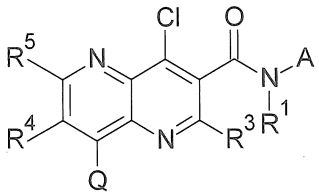
Theo một phương án khác của khía cạnh thứ hai, sáng chế bao hàm phương pháp điều chế các hợp chất có công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên, phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất trung gian có công thức chung **1N-T1, 1N-T2, 1N-T3, 1N-T4, 1N-T5,** hoặc **1N-T6**:



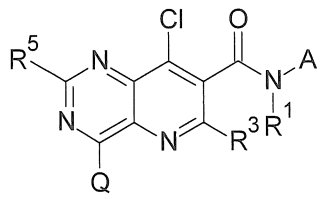
1N-T1



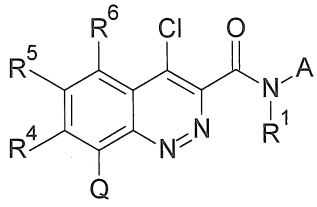
1N-T2



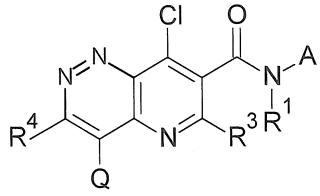
1N-T3



1N-T4



1N-T5



1N-T6

trong đó A, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, và Q là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên,

phản ứng với hợp chất có công thức chung **2A** :

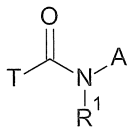
R^2Met-X

2A,

trong đó R^2 là C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkenyl, C_2-C_4-alkynyl, phenyl-C_1-C_4-alkyl, heteroxyclyl-C_1-C_4-alkyl, phenyl hoặc dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng, mỗi một trong số các nhóm này như được xác định đối với hợp chất có

công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên, Met là magie, hoặc kẽm, và X là clo, brom hoặc iot,

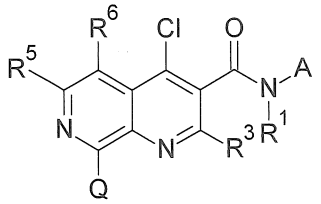
nhờ đó, tạo ra hợp chất có công thức chung (I):



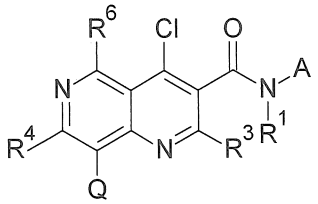
(I)

trong đó T, A, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, và Q là như được định nghĩa ở trên và R^2 là C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkenyl, C_2-C_4-alkynyl hoặc phenyl-C_1-C_4-alkyl, mỗi nhóm trong số này tùy ý được thế như được định nghĩa ở trên.

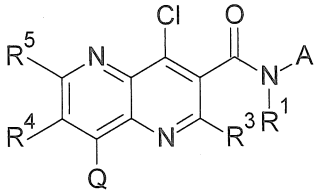
Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế bao hàm phương pháp điều chế các hợp chất có công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên, phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất trung gian có công thức chung **1N-T1, 1N-T2, 1N-T3, 1N-T4, 1N-T5,** hoặc **1N-T6**:



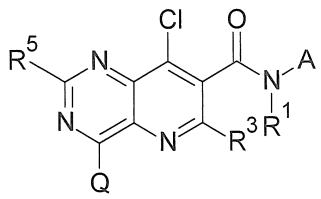
1N-T1



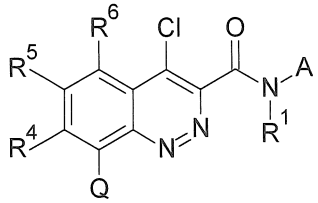
1N-T2



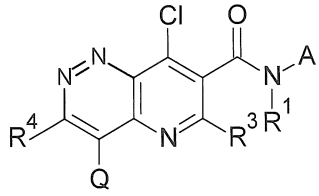
1N-T3



1N-T4



1N-T5



1N-T6

trong đó A, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, và Q là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên,

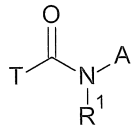
phản ứng với hợp chất có công thức chung **1F** :

R^2H

1F,

trong đó R^2 là $NR^{12}R^{13}$, OR^{14}, SR^{15} như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên,

nhờ đó, tạo ra hợp chất có công thức chung (I):

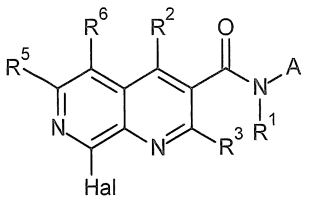


(I)

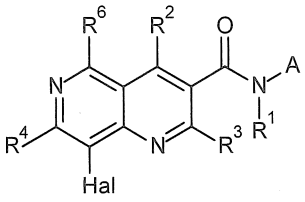
trong đó T, A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, và Q như được định nghĩa ở trên.

tiếp theo, tuỳ ý chuyển hoá hợp chất này thành solvat, muối và/hoặc solvat của muối này bằng cách sử dụng (i) dung môi và/hoặc (ii) bazơ hoặc axit tương ứng.

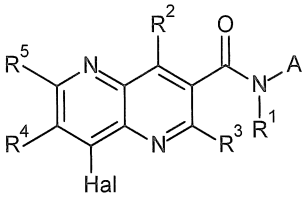
Theo một phương án khác của khía cạnh thứ ba, sáng chế bao hàm phương pháp điều chế các hợp chất có công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên, phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất trung gian có công thức chung **1M-T1, 1M-T2, 1M-T3, 1M-T4, 1M-T5, hoặc 1M-T6**:



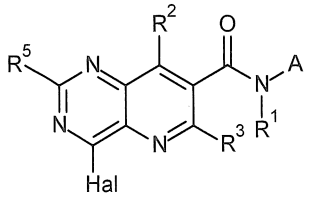
1M-T1



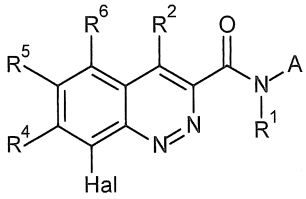
1M-T2



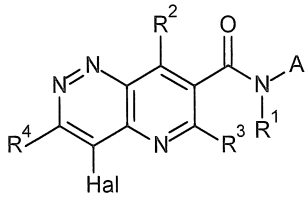
1M-T3



1M-T4



1M-T5



1M-T6

trong đó A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 và R^6 là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên, và trong đó Hal là halogen, cụ thể là clo, brom hoặc iot,

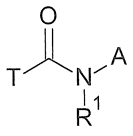
phản ứng với hợp chất có công thức chung **1H** :

$$Q\text{-}B(OR)_2$$

1H,

trong đó Q là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên, và mỗi R có thể riêng rẽ là H hoặc Me hoặc các R đều là pinacolat,

nhờ đó, tạo ra hợp chất có công thức chung (I):

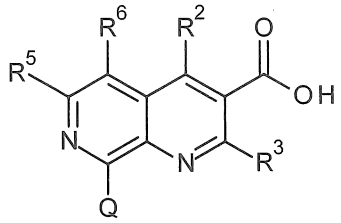


(I)

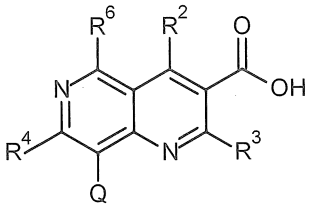
trong đó T, A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, và Q như được định nghĩa ở trên.

tiếp theo, tuỳ ý chuyển hoá hợp chất này thành solvat, muối và/hoặc solvat của muối này bằng cách sử dụng (i) dung môi và/hoặc (ii) bazơ hoặc axit tương ứng.

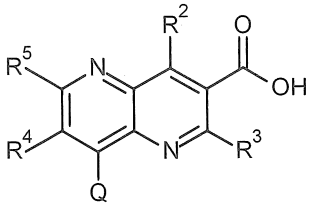
Theo một phương án khác của khía cạnh thứ ba, sáng chế bao hàm phương pháp điều chế các hợp chất có công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên, phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất trung gian có công thức chung **1W-T1, 1W-T2, 1W-T3, 1W-T4, 1W-T5, hoặc 1W-T6**:



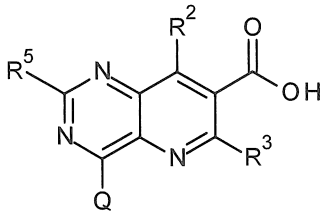
1W-T1



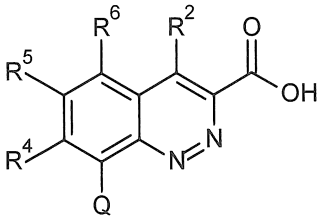
1W-T2



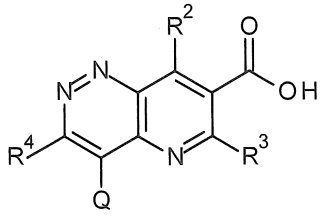
1W-T3



1W-T4



1W-T5



1W-T6

trong đó Q, R^2, R^3, R^4, R^5 và R^6 là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên,

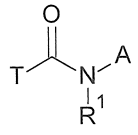
phản ứng với hợp chất có công thức chung **1V** :



1V,

trong đó R^1 và A là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên,

nhờ đó, tạo ra hợp chất có công thức chung (I):

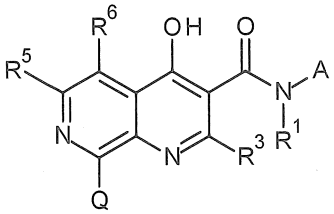


(I)

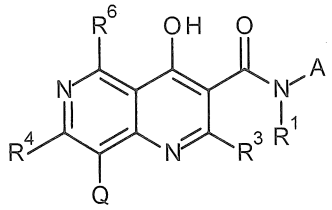
trong đó T, A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, và Q là như được định nghĩa ở trên,

tiếp theo, tuỳ ý chuyển hoá hợp chất này thành solvat, muối và/hoặc solvat của muối này bằng cách sử dụng (i) dung môi và/hoặc (ii) bazơ hoặc axit tương ứng.

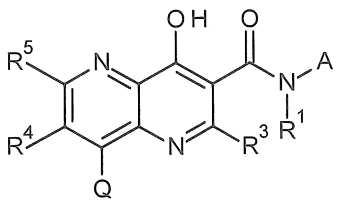
Theo một phương án khác của khía cạnh thứ ba, sáng chế bao hàm phương pháp điều chế các hợp chất có công thức chung (I) như đã xác định **1X-T1, 1X-T2, 1X-T3, 1X-T4, 1X-T5,** hoặc **1X-T6**:



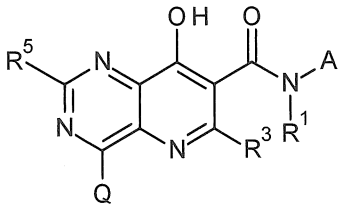
1X-T1



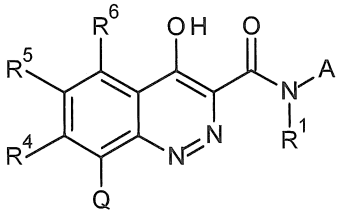
1X-T2



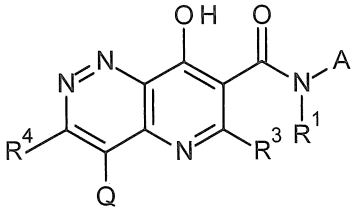
1X-T3



1X-T4



1X-T5



1X-T6

trong đó Q, A, R^1, R^3, R^4, R^5 và R^6 là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên,

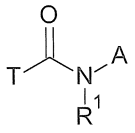
phản ứng với hợp chất có công thức chung **1Y** :

R^2H

1Y,

trong đó R^2 là C_1-C_4-alkoxy mà tùy ý được thế như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên,

nhờ đó, tạo ra hợp chất có công thức chung (I):

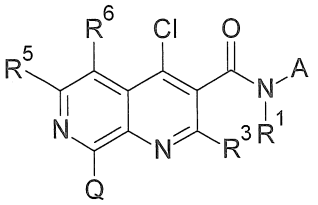


(I)

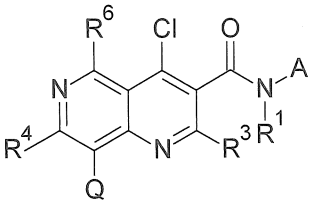
trong đó T, A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, và Q là như được định nghĩa ở trên và R^2 là C_1-C_4-alkoxy mà tùy ý được thế như được định nghĩa ở trên,

tiếp theo, tuỳ ý chuyển hoá hợp chất này thành solvat, muối và/hoặc solvat của muối này bằng cách sử dụng (i) dung môi và/hoặc (ii) bazơ hoặc axit tương ứng.

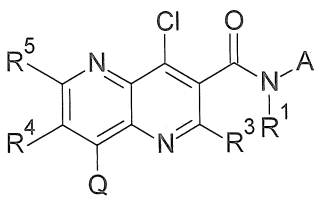
Theo một phương án khác của khía cạnh thứ ba, sáng chế bao hàm phương pháp điều chế các hợp chất có công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên, phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất trung gian có công thức chung **1N-T1, 1N-T2, 1N-T3, 1N-T4, 1N-T5, hoặc 1N-T6**:



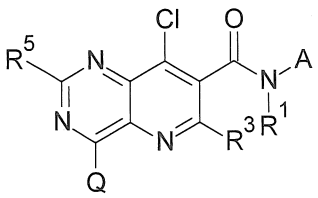
1N-T1



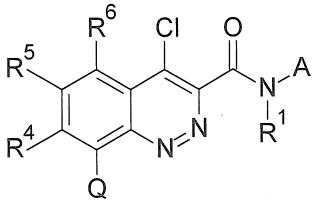
1N-T2



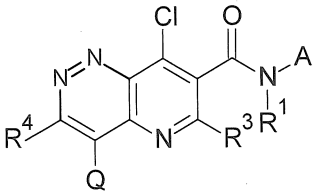
1N-T3



1N-T4



1N-T5



1N-T6

trong đó Q, A, R^1, R^3, R^4, R^5 và R^6 là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên,

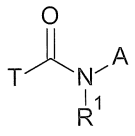
phản ứng với hợp chất có công thức chung **2A** :

R^2Met-X

2A,

trong đó R^2 là C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkenyl, C_2-C_4-alkynyl, phenyl-C_1-C_4-alkyl, heteroxyclyl-C_1-C_4-alkyl, phenyl hoặc dị vòng đơn vòng

hoặc hai vòng, mỗi một trong số đó như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên, Met là magie hoặc kẽm, và X là clo, brom hoặc iot, nhờ đó, tạo ra hợp chất có công thức chung (I):



(I)

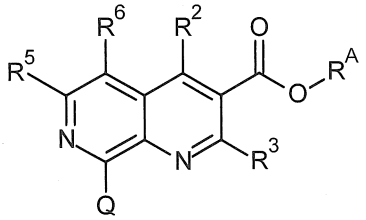
trong đó T, A, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, và Q là như được định nghĩa ở trên *và* R^2 là C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkenyl, C_2-C_4-alkynyl hoặc phenyl-C_1-C_4-alkyl, mỗi một trong số này tùy ý được thế như được định nghĩa ở trên,

tiếp theo, tuỳ ý chuyển hoá hợp chất này thành solvat, muối và/hoặc solvat của muối này bằng cách sử dụng (i) dung môi và/hoặc (ii) bazơ hoặc axit tương ứng.

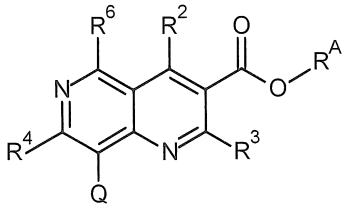
Sáng chế bao gồm các phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) và (II), các phương pháp này bao gồm các bước như được mô tả trong phần thực nghiệm.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế bao hàm hợp chất trung gian mà hữu dụng để điều chế các hợp chất có công thức chung (I) và (II), *nêu trên*.

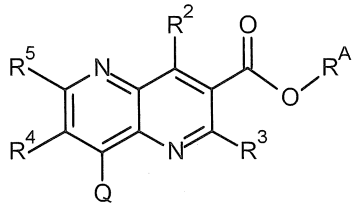
Cụ thể, sáng chế bao hàm các hợp chất trung gian có công thức chung (I-INT-T1), (I-INT-T2), (I-INT-T3), (I-INT-T4), (I-INT-T5) và (I-INT-T6):



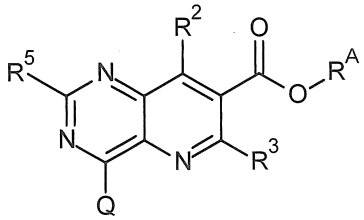
(I-INT-T1)



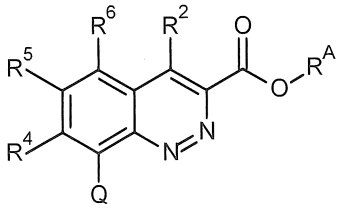
(I-INT-T2)



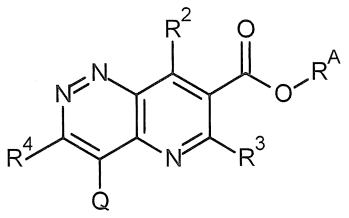
(I-INT-T3)



(I-INT-T4)



(I-INT-T5)



(I-INT-T6)

trong đó

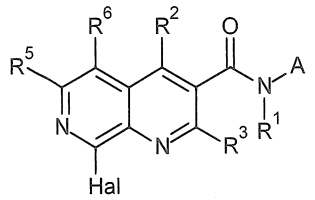
R^2 là -OH hoặc như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) *nêu trên,*

R^3, R^4, R^5, R^6, và Q là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) *nêu trên*, và

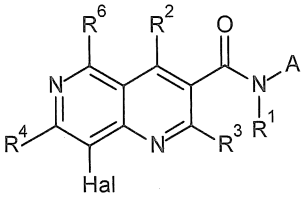
R^A là H hoặc C_1-C_4-alkyl,

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

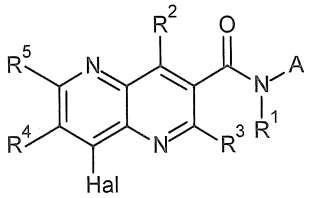
Cụ thể, sáng chế cũng bao hàm hợp chất trung gian có công thức chung (II-INT-T1), (II-INT-T2), (II-INT-T3), (II-INT-T4), (II-INT-T5) và (II-INT-T6):



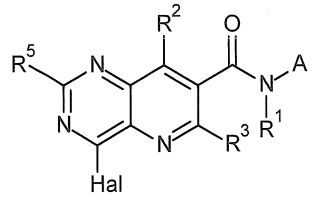
(II-INT-T1)



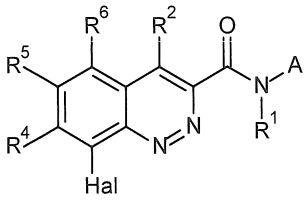
(II-INT-T2)



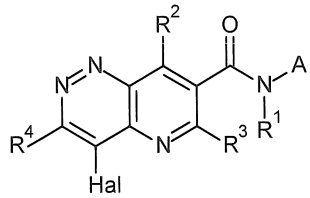
(II-INT-T3)



(II-INT-T4)



(II-INT-T5)



(II-INT-T6)

trong đó

R^2 là -OH hoặc như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) *nêu trên,*

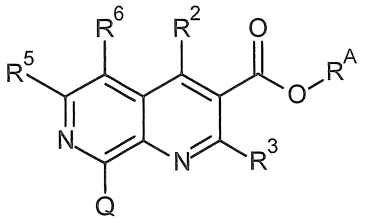
A, R^1, R^3, R^4, R^5, và R^6 là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) *nêu trên*, và

Hal là halogen,

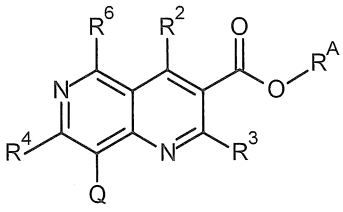
và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế bao hàm việc sử dụng hợp chất trung gian này để điều chế hợp chất có công thức chung (I) như được định nghĩa ở trên.

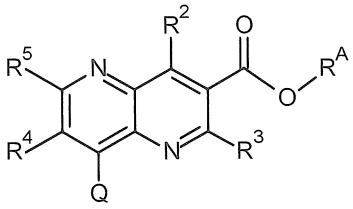
Cụ thể, sáng chế bao hàm việc sử dụng hợp chất trung gian có công thức chung (I-INT-T1), (I-INT-T2), (I-INT-T3), (I-INT-T4), (I-INT-T5) và (I-INT-T6):



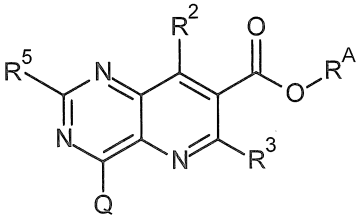
(I-INT-T1)



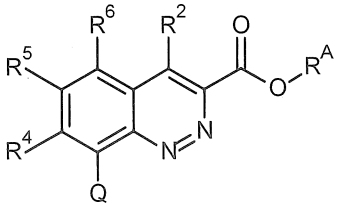
(I-INT-T2)



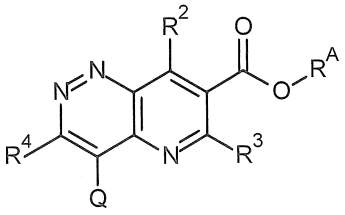
(I-INT-T3)



(I-INT-T4)



(I-INT-T5)



(I-INT-T6)

trong đó

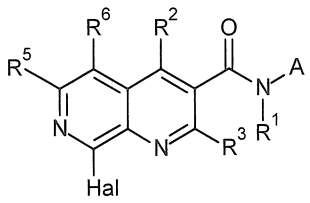
R^2 là -OH hoặc như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) *nêu trên,*

R^3, R^4, R^5, R^6, và Q là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) *nêu trên*, và

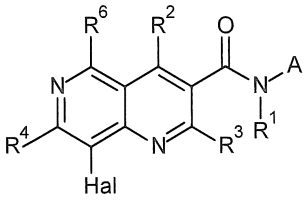
R^A là H hoặc C_1-C_4-alkyl,

để điều chế hợp chất có công thức chung (I) như được xác định ở trên.

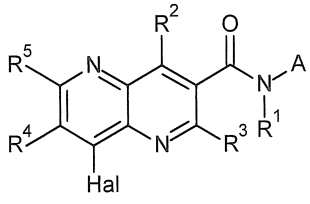
Cụ thể, sáng chế cũng bao hàm việc sử dụng hợp chất trung gian có công thức chung (II-INT-T1), (II-INT-T2), (II-INT-T3), (II-INT-T4), (II-INT-T5) và (II-INT-T6):



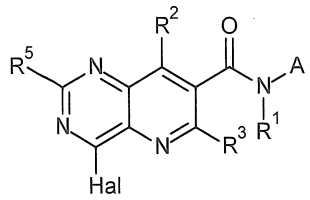
(II-INT-T1)



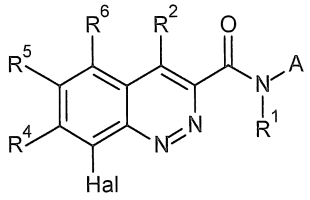
(II-INT-T2)



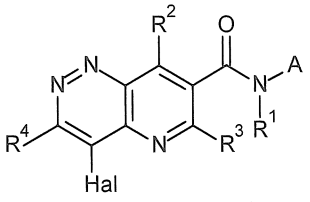
(II-INT-T3)



(II-INT-T4)



(II-INT-T5)



(II-INT-T6)

trong đó

R^2 là -OH như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) *nêu trên*,

A, R^1, R^3, R^4, R^5, và R^6 là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) *nêu trên*, và

Hal là halogen,

để điều chế hợp chất có công thức chung (I) như được xác định ở trên.

Sáng chế bao hàm hợp chất trung gian mà được bộc lộ trong phần ví dụ *dưới đây* của bản mô tả này.

Hợp chất có công thức chung (I) và (II) theo sáng chế có thể được chuyển hóa thành muối bất kỳ, tốt hơn là muối dược dụng, như được mô tả ở đây, bằng phương pháp bất kỳ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Tương tự, muối bất kỳ của hợp chất có công thức chung (I) và (II) theo sáng chế có thể được chuyển hóa thành hợp chất tự do, bằng phương pháp bất kỳ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các hợp chất có công thức chung (I) và (II) theo sáng chế cho thấy phổ tác dụng dược lý có giá trị, phổ này không thể dự đoán được. Các hợp chất theo sáng chế bất ngờ được phát hiện là tương tác hiệu quả với Slo-1 và vì thế có thể là các hợp chất này được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tốt hơn là nhiễm giun sán, cụ thể là nhiễm giun sán ở dạ dày-ruột và ngoài ruột, cụ thể hơn là nhiễm giun tròn dạ dày-ruột và ngoài ruột ở người và động vật.

Các hợp chất theo sáng chế có thể sử dụng để kiểm soát, điều trị và/hoặc ngăn ngừa nhiễm giun sán, cụ thể là nhiễm giun sán ở dạ dày-ruột và ngoài ruột. Phương pháp này bao gồm bước sử dụng cho động vật có vú cần điều trị một lượng hợp chất theo sáng chế,

hoặc muối dược dụng, chất đồng phân, dạng đa hình, chất chuyển hóa, hydrat, solvat hoặc este của nó; mà có hiệu quả điều trị rối loạn nêu trên.

Theo một khía cạnh khác, phương pháp này bao gồm bước sử dụng cho chim, cụ thể là chim nuôi nhốt lồng hoặc cụ thể là gia cầm, có nhu cầu một lượng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân, dạng đa hình, chất chuyển hóa, hydrat, solvat hoặc este của chúng; mà hữu hiệu để điều trị rối loạn này.

Cụ thể trong lĩnh vực thuốc thú y, các hợp chất theo sáng chế thích hợp, không gây độc cho động vật máu nóng, để phòng trừ ký sinh trùng, tốt hơn là giun sán, xuất hiện trong chăn nuôi và chăm sóc động vật đối với gia súc, động vật nhân giống, động vật trong vườn thú, phòng thí nghiệm, động vật thực nghiệm và động vật nuôi trong gia đình. Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính chống lại tất cả các giai đoạn hoặc các giai đoạn phát triển cụ thể của sinh vật ký sinh, cụ thể là giun sán.

Gia súc nông nghiệp bao gồm, ví dụ, động vật có vú, như cừu, dê, ngựa, lừa, lạc đà, trâu, thỏ, tuần lộc, đa-ma, và đặc biệt là gia súc và lợn; hoặc gia cầm như gà tây, vịt, ngỗng và đặc biệt là gà; hoặc cá hoặc loài giáp xác, ví dụ trong nuôi trồng thủy sản.

Vật nuôi trong gia đình bao gồm, ví dụ, động vật có vú, như chuột đồng, chuột lang, chuột cống, chuột nhắt, sóc sinsin, chồn sương hoặc đặc biệt là chó, mèo; chim cảnh, bò sát, động vật lưỡng cư hoặc cá cảnh.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều trị nhiễm giun sán, cụ thể là nhiễm giun sán ở dạ dày-ruột và ngoài ruột, tốt hơn là nhiễm giun tròn ở dạ dày-ruột và ngoài ruột.

Các rối loạn này đã được mô tả đặc trưng ở động vật, và có thể được điều trị bằng cách sử dụng dược phẩm theo sáng chế.

Thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị" như được sử dụng trong bản mô tả này được sử dụng theo cách thông thường, ví dụ, quản lý hoặc chăm sóc đối tượng nhằm mục đích chiến thắng, làm thuyên giảm, làm giảm, làm dịu, cải thiện tình trạng của bệnh hoặc rối loạn, như nhiễm giun tròn. Cụ thể, và đặc biệt trong ngữ cảnh về sức khỏe động vật hoặc thuốc thú y này, thuật ngữ "việc điều trị" hoặc "điều trị" bao gồm việc điều trị dự phòng, dự phòng bùng phát và điều trị trị liệu.

Giun sán gây bệnh cho người hoặc động vật bao gồm, ví dụ, động vật đầu móc, giun tròn, pentastoma và giun dẹp (ví dụ sán lá đơn chủ, sán dây và sán lá).

Các giun sán lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở:

sán lá đơn chủ: ví dụ: Dactylogyrus spp., Gyrodactylus spp., Microbothrium spp., Polystoma spp., Troglocephalus spp.

Sán dây: thuộc bộ Pseudophyllidea, ví dụ: Bothridium spp., Diphyllobothrium spp., Diplogonoporus spp., Ichthyobothrium spp., Ligula spp., Schistocephalus spp., Spirometra spp.

từ bộ Cyclophyllida, ví dụ: Andyra spp., Anoplocephala spp., Avitellina spp., Bertiella spp., Cittotaenia spp., Davainea spp., Diorchis spp., Diplopylidium spp., Dipylidium spp., Echinococcus spp., Echinocotyle spp., Echinolepis spp., Hydatigera spp., Hymenolepis spp., Joyeuxiella spp., Mesocestoides spp., Moniezia spp., Paranoplocephala spp., Raillietina spp., Stilesia spp., Taenia spp., Thysaniezia spp., Thysanosoma spp.

Sán máng: thuộc lớp Digenea, ví dụ: Austrobilharzia spp., Brachylaima spp., Calicophoron spp., Catatropis spp., Clonorchis spp. Collyriclum spp., Cotylophoron spp., Cyclocoelum spp., Dicrocoelium spp., Diplostomum spp., Echinochasmus spp., Echinoparyphium spp., Echinostoma spp., Eurytrema spp., Fasciola spp., Fasciolides spp., Fasciolopsis spp., Fischoederius spp., Gastrothylacus spp., Gigantobilharzia spp., Gigantocotyle spp., Heterophyes spp., Hypoderaeum spp., Leucochloridium spp., Metagonimus spp., Metorchis spp., Nanophyetus spp., Notocotylus spp., Opisthorchis spp., Ornithobilharzia spp., Paragonimus spp., Paramphistomum spp., Plagiorchis spp., Posthodiplostomum spp., Prosthogonimus spp., Schistosoma spp., Trichobilharzia spp., Troglotrema spp., Typhlocoelum spp.

Giun tròn: thuộc bộ Trichinellida, ví dụ: Capillaria spp., Eucoleus spp., Paracapillaria spp., Trichinella spp., Trichomosoides spp., Trichuris spp.

thuộc bộ Tylenchida, ví dụ: Micronema spp., Parastrongyloides spp., Strongyloides spp.

thuộc bộ Rhabditina, ví dụ: Aelurostrongylus spp., Amidostomum spp., Ancylostoma spp., Angiostrongylus spp., Bronchonema spp., Bunostomum spp., Chabertia spp., Cooperia spp., Cooperioides spp., Crenosoma spp., Cyathostomum spp., Cyclococercus spp., Cyclodontostomum spp., Cylicocyclus spp., Cylicostephanus spp., Cylindropharynx spp., Cystocaulus spp., Dictyocaulus spp., Elaphostrongylus spp., Filaroides spp., Globocephalus spp., Graphidium spp., Gyalocephalus spp., Haemonchus spp.,

Heligmosomoides spp., Hyostrongylus spp., Marshallagia spp., Metastrongylus spp., Muellerius spp., Necator spp., Nematodirus spp., Neostrongylus spp., Nippostrongylus spp., Obeliscoides spp., Oesophagodontus spp., Oesophagostomum spp., Ollulanus spp.; Ornithostrongylus spp., Oslerus spp., Ostertagia spp., Paracooperia spp., Paracrenosoma spp., Parafilaroides spp., Parelaphostrongylus spp., Pneumocaulus spp., Pneumostrongylus spp., Poteriostomum spp., Protostrongylus spp., Spicocaulus spp., Stephanurus spp., Strongylus spp., Syngamus spp., Teladorsagia spp., Trichonema spp., Trichostrongylus spp., Triodontophorus spp., Troglostrongylus spp., Uncinaria spp.

thuộc bộ Spirurida, ví dụ: Acanthocheilonema spp., Anisakis spp., Ascaridia spp.; Ascaris spp., Ascarops spp., Aspiculuris spp., Baylisascaris spp., Brugia spp., Cercopithifilaria spp., Crassicauda spp., Dipetalonema spp., Dirofilaria spp., Dracunculus spp.; Draschia spp., Enterobius spp., Filaria spp., Gnathostoma spp., Gongylonema spp., Habronema spp., Heterakis spp.; Litomosoides spp., Loa spp., Onchocerca spp., Oxyuris spp., Parabronema spp., Parafilaria spp., Parascaris spp., Passalurus spp., Physaloptera spp., Probstmayria spp., Pseudofilaria spp., Setaria spp., Skjrabinema spp., Spirocerca spp., Stephanofilaria spp., Strongyluris spp., Syphacia spp., Thelazia spp., Toxascaris spp., Toxocara spp., Wuchereria spp.

Acantocephala: thuộc bộ Oligacanthorhynchida, ví dụ: Macracanthorhynchus spp., Prosthenorchis spp.; thuộc bộ Moniliformida, ví dụ: Moniliformis spp.

thuộc bộ Polymorphida, ví dụ: Filicollis spp.; thuộc bộ Echinorhynchida, ví dụ: Acanthocephalus spp., Echinorhynchus spp., Leptorhynchoides spp.

Pentastoma: thuộc bộ Porocephalida, ví dụ: Linguatula spp.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cụ thể là trong điều trị và ngăn ngừa, tức là phòng ngừa nhiễm giun sán, cụ thể là nhiễm giun sán ở dạ dày-ruột và ngoài ruột, tốt hơn là nhiễm giun tròn ở dạ dày-ruột và ngoài ruột.

Bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế để kiểm soát ký sinh trùng trên động vật, cụ thể là giun sán, dự tính có thể giảm thiểu hoặc phòng ngừa sự đau ốm, các trường hợp tử vong và giảm năng suất (trong trường hợp thịt, sữa, len, da sống, trứng, mật và tương tự), sao cho việc chăn nuôi động vật có thể được thực hiện một cách kinh tế hơn và đơn giản hơn và động vật có thể có được sức khỏe tốt hơn.

Thuật ngữ “phòng trừ” hoặc “kiểm soát” được sử dụng trong bản mô tả liên quan đến lĩnh vực sức khỏe động vật, có nghĩa là các hợp chất theo sáng chế có tác dụng làm giảm tỷ lệ mắc ký sinh trùng tương ứng ở động vật bị nhiễm ký sinh trùng như vậy xuống mức không gây hại. Cụ thể hơn, "phòng trừ", như được sử dụng trong bản mô tả có nghĩa là, các hợp chất theo sáng chế có tác dụng tiêu diệt ký sinh trùng tương ứng, ức chế sự phát triển của chúng, và/hoặc ức chế sự tăng sinh của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế bao hàm các hợp chất có công thức chung (I), như được mô tả ở trên, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, cụ thể là muối dược dụng của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, cụ thể là nhiễm giun sán, cụ thể là nhiễm giun sán ở dạ dày-ruột và ngoài ruột, cụ thể hơn là nhiễm giun tròn ở dạ dày-ruột và ngoài ruột.

Hoạt tính dược lý của các hợp chất theo sáng chế có thể được giải thích bằng sự tương tác của chúng với kênh ion Slo-1.

Theo khía cạnh khác, sáng chế bao hàm việc sử dụng các hợp chất có công thức chung (I), như được mô tả ở trên, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, cụ thể muối dược dụng của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, cụ thể là nhiễm giun sán, cụ thể là nhiễm giun sán ở dạ dày-ruột và ngoài ruột, cụ thể hơn là nhiễm giun tròn ở dạ dày-ruột và ngoài ruột.

Theo khía cạnh khác, sáng chế bao hàm việc sử dụng các hợp chất có công thức chung (I), như được mô tả ở trên, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, cụ thể là muối dược dụng của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, cụ thể là nhiễm giun sán, cụ thể là nhiễm giun sán ở dạ dày-ruột và ngoài ruột, cụ thể hơn là nhiễm giun tròn ở dạ dày-ruột và ngoài ruột.

Theo khía cạnh khác, sáng chế bao hàm việc sử dụng hợp chất có công thức chung (I), như được mô tả ở trên, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, cụ thể là muối dược dụng của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, để bào chế dược phẩm, tốt hơn là thuốc, để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh, cụ thể là nhiễm giun sán, cụ thể là nhiễm giun sán ở dạ dày-ruột và ngoài ruột, cụ thể hơn là nhiễm giun tròn ở dạ dày-ruột và ngoài ruột.

Theo khía cạnh khác, sáng chế bao hàm phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, cụ thể là nhiễm giun sán, cụ thể là nhiễm giun sán ở dạ dày-ruột và ngoài ruột, cụ thể hơn là nhiễm giun tròn ở dạ dày-ruột và ngoài ruột, bằng cách sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức chung (I), như được mô tả ở trên, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, cụ thể là muối dược dụng của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế bao hàm các hợp chất có công thức chung (I), như được mô tả ở trên, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, cụ thể là muối dược dụng của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, để sử dụng làm tác nhân chống nội ký sinh.

Theo khía cạnh khác, sáng chế bao hàm các hợp chất có công thức chung (I), như được mô tả ở trên, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, cụ thể là muối dược dụng của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, để sử dụng làm tác nhân chống giun sán, cụ thể là để sử dụng làm tác nhân chống giun tròn, tác nhân chống giun dẹp, tác nhân chống động vật đầu móc hoặc tác nhân chống pentastomida.

Theo khía cạnh khác, sáng chế bao hàm dược phẩm, cụ thể là thuốc thú y, chứa hợp chất có công thức chung (I), như được mô tả ở trên, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, muối của chúng, cụ thể là muối dược dụng, hoặc hỗn hợp của chúng, và một hoặc nhiều tá dược), cụ thể là một hoặc nhiều tá dược dược dụng. Các quy trình thông thường để bào chế dược phẩm như vậy ở dạng liều lượng thích hợp có thể được sử dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế bao hàm phương pháp bào chế dược phẩm, cụ thể là thuốc thú y, bao gồm bước trộn hợp chất có công thức chung (I), như được mô tả ở trên, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, muối của chúng, cụ thể là muối dược dụng, hoặc hỗn hợp của chúng, với một hoặc nhiều tá dược), cụ thể là một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế bao hàm phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, cụ thể là nhiễm giun sán, cụ thể là nhiễm giun sán ở dạ dày-ruột và ngoài ruột, cụ thể hơn là nhiễm giun tròn ở dạ dày-ruột và ngoài ruột, bằng cách sử dụng dược phẩm, cụ thể là thuốc thú y, chứa lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức chung (I), như được mô tả ở

trên, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, cụ thể là muối dược dụng của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng.

Do đó, sáng chế bao hàm phương pháp phòng trừ nhiễm giun sán ở người và/hoặc động vật bằng cách sử dụng lượng có tác dụng diệt giun sán của ít nhất một hợp chất có công thức chung (I) hoặc (II) nêu trên cho người hoặc động vật có nhu cầu.

Sáng chế còn bao hàm dược phẩm, cụ thể là thuốc thú y, chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, thường cùng với một hoặc nhiều tá dược dược dụng, và việc sử dụng chúng cho những mục đích nêu trên.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có hoạt tính trên toàn thân và/hoặc tại chỗ. Đối với mục đích này, các dược phẩm có thể được dùng theo cách thích hợp, ví dụ như theo đường uống, đường ngoài tiêu hóa, đường phổi, đường mũi, đường dưới lưỡi, đường lưỡi, đường miệng má, đường trực tràng, đường âm đạo, đường da, đường qua da, đường kết mạc, đường tai hoặc đường cấy implant hoặc stent. Việc sử dụng như vậy có thể được thực hiện theo cách phòng ngừa, hoặc theo cách điều trị.

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

Để dùng theo đường uống, có thể phối chế các hợp chất theo sáng chế thành các dạng liều bào chế đã biết trong lĩnh vực để phân phối hợp chất theo sáng chế một cách nhanh chóng và/hoặc theo cách được cải biến, ví dụ như viên nén (viên nén không bọc hoặc có bọc, ví dụ với nguyên liệu bọc tan trong ruột hoặc để giải phóng có kiểm soát mà các nguyên liệu phủ này hòa tan chậm hoặc không hòa tan), viên nén phân hủy theo đường uống, dạng bao màng/viên nhện, bao màng/đông khô, viên nang (ví dụ, viên nang gelatin cứng hoặc mềm), viên nén bọc đường, viên cốm, hạt nhỏ nhai được (ví dụ mềm nhai được), bột, nhũ tương, huyền phù, sol khí hoặc dung dịch. Có thể kết hợp các hợp chất theo sáng chế ở dạng tinh thể và/hoặc vô định hình và/hoặc dạng hòa tan vào trong các dạng liều bào chế.

Việc dùng theo đường ngoài tiêu hóa có thể được thực hiện để tránh bước hấp thu (ví dụ, theo đường tĩnh mạch, đường trong động mạch, đường trong tim, đường trong ống sống hoặc ống sống vùng thắt lưng) hoặc bao gồm bước hấp thu (ví dụ, theo đường trong cơ, đường dưới da, đường trong da, đường qua da hoặc đường trong phúc mạc). Các dạng

dùng thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa là các chế phẩm tiêm và truyền ở dạng dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, dạng đông khô hoặc bột vô trùng, ngoài các dạng khác.

Các ví dụ thích hợp để dùng theo các đường dùng khác là các dạng dược phẩm để dùng theo đường xông hít [ngoài những dạng khác, dạng bột xông hít, khí dung], nhỏ giọt ở mũi, dung dịch nhỏ mũi, phun xịt mũi; viên nén/bao màng/viên nhện/viên nang để dùng theo đường lưỡi, dưới lưỡi hoặc miệng má; dạng đạn đặt; nhỏ mắt, mỡ bôi mắt, rửa mắt, đặt trong ổ mắt, nhỏ tai, phun xịt ở tai, bột dùng ở tai, rửa tai, tăm bông ngoáy tai; viên nang âm đạo, huyền phù nước (nước xức, hỗn hợp lắc khi dùng), huyền phù ưa béo, nhũ tương, mỡ bôi, kem bôi, các hệ trị liệu qua da (ví dụ như tấm dán), sữa, bột nhão, bọt, bột tạo bụi, implant hoặc stent.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được đưa vào các dạng sử dụng vừa nêu. Các hợp chất của sáng chế có thể được chuyển thành các dạng sử dụng đã nêu. Các tá dược dược dụng bao gồm, ngoài những tá dược khác,

- chất độn và chất mang (ví dụ, xenluloza, xenluloza vi tinh thể (ví dụ như Avicel®), lactoza, manitol, tinh bột, canxi phosphat (ví dụ như Di-Cafos®)),
- nền mỡ (ví dụ mỡ bôi trơn, parafin, triglyxerit, sáp, sáp lông cừu, rượu từ sáp lông cừu, mỡ lông cừu, mỡ ưa nước, polyetylen glycol),
- nền cho thuốc đạn (ví dụ polyetylen glycol, bơ cacao, chất béo ở dạng rắn),
- dung môi (ví dụ nước, etanol, isopropanol, glyxerol, propylen glycol, dầu béo triglyxerit có chiều dài mạch trung bình, polyetylen glycol ở dạng lỏng, parafin),
- các chất hoạt động bề mặt, chất nhũ hóa, chất phân tán hoặc chất thấm ướt (ví dụ, natri dodexyl sulfat), lecithin, phospholipit, rượu béo (ví dụ như Lanette®), các este của axit béo với sorbitan (ví dụ như Span®), các este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan (ví dụ như Tween®), các glyxerit của axit béo với polyoxyetylen (ví dụ như Cremophor®), các este của axit béo với polyoxetylen, các ete của rượu béo với polyoxyetylen, các este của axit béo với glyxerol, các poloxame (ví dụ như Pluronic®),
- các chất đệm, axit và bazơ (ví dụ phosphat, cacbonat, axit xitric, axit axetic, axit clohydric, dung dịch natri hydroxit, amoni cacbonat, trometamol, trietanolamin),

- các chất đẳng trương (ví dụ glucoza, natri clorua),
- các chất hấp phụ (ví dụ, silic oxit có độ phân tán cao),
- chất làm tăng độ nhớt, chất tạo gel, chất làm đặc và/hoặc chất kết dính (ví dụ, polyvinylpyrolidon, metylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, natri-carboxymetylxenluloza, tinh bột, carbome, axit polyacrylic, ví dụ như Carbopol®, alginat, gelatin),
- chất gây rã (ví dụ, tinh bột biến tính, carboxymetylxenluloza-natri, tinh bột natri glycolat (ví dụ như Explotab®), polyvinylpyrolidon liên kết ngang, croscarmeloza-natri (ví dụ như AcDiSol®)),
- chất điều chỉnh tốc độ chảy, chất làm trơn, chất làm trượt và chất tách khuôn (ví dụ, magie stearat, axit stearic, bột talc, silic oxit có độ phân tán cao (ví dụ như Aerosil®)),
- nguyên liệu bọc (ví dụ, đường, selac) và các chất tạo màng dùng cho các các màng hoặc màng khuếch tán mà chúng hòa tan nhanh chóng hoặc theo cách được cải biến (ví dụ, polyvinylpyrolidon (ví dụ như Kollidon®), rượu polyvinyl, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, etylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza phtalat, xenluloza axetat, xenluloza axetat phtalat, polyacrylat, polymetacrylat, ví dụ như Eudragit®)),
- nguyên liệu bao nang (ví dụ gelatin, hydroxypropylmetylxenluloza),
- các polyme tổng hợp (ví dụ, polylactit, polyglycolit, polyacrylat, polymethacrylat (ví dụ như Eudragit®), polyvinylpyrolidon (ví dụ như Kollidon®), rượu polyvinyl, polyvinyl axetat, polyetylen oxit, polyetylen glycol và các copolyme và copolyme khối của chúng),
- các chất dẻo hóa (ví dụ polyetylen glycol, propylen glycol, glyxerol, triaxetin, triaxetyl xitrat, dibutyl phtalat),
- các chất tăng cường tính thấm,
- các chất làm ổn định (ví dụ các chất chống oxy hóa như, ví dụ, axit ascorbic, ascorbyl palmitat, natri ascorbat, butylhydroxyanisol, butylhydroxytoluen, propyl galat),

- các chất làm ổn định (ví dụ các chất chống oxy hóa như, ví dụ, axit ascorbic, ascorbyl palmitat, natri ascorbat, butylhydroxyanisol, butylhydroxytoluen, propyl galat),
- các chất tạo màu (ví dụ các chất màu vô cơ như, ví dụ, các oxit sắt, titan dioxit),
- chất tạo hương, chất tạo ngọt, chất che giấu mùi và/hoặc vị.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, thông thường cùng với một hoặc nhiều tá dược dược dụng và phần mô tả còn bộc lộc việc sử dụng chúng theo sáng chế.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế bao gồm các tổ hợp dược phẩm, đặc biệt là các thuốc, chứa ít nhất một hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế và ít nhất một hoặc nhiều hoạt chất khác, đặc biệt là để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh bên ngoài và/hoặc ký sinh bên trong.

Thuật ngữ "vật ký sinh bên trong" trong sáng chế được sử dụng với nghĩa như người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực này biết, và để chỉ cụ thể là giun sán. Thuật ngữ "vật ký sinh bên ngoài" trong sáng chế được sử dụng với nghĩa như người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực này biết, và để chỉ cụ thể là động vật chân đốt, cụ thể là côn trùng hoặc ve bét.

Đặc biệt, sáng chế bao gồm tổ hợp dược phẩm, cụ thể là thuốc thú y gồm:

- một hoặc nhiều hoạt chất thứ nhất, cụ thể là hợp chất có công thức chung (I) như nêu trên đây, và
- một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là một hoặc nhiều thuốc diệt vật ký sinh bên trong và/hoặc vật ký sinh bên ngoài.

Thuật ngữ "tổ hợp" theo sáng chế được sử dụng như đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực này, tổ hợp này có thể là ở dạng tổ hợp cố định, tổ hợp không cố định hoặc kit gồm nhiều phần.

"Tổ hợp cố định" theo sáng chế được sử dụng như đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực và được xác định là sự kết hợp, trong đó, chẳng hạn, hoạt chất thứ nhất, như một hoặc nhiều hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế, và hoạt chất khác cùng có mặt trong một dạng liều đơn vị hoặc trong một thực thể duy nhất. Một ví dụ về

"tổ hợp cố định" là dược phẩm, trong đó hoạt chất thứ nhất và hoạt chất khác có mặt trong hỗn hợp để dùng đồng thời, như trong chế phẩm phối chế. Một ví dụ khác về "tổ hợp cố định" là dược phẩm, trong đó hoạt chất thứ nhất và hoạt chất khác có mặt trong một đơn vị mà không ở dạng hỗn hợp.

Tổ hợp không cố định hoặc "kit gồm nhiều phần" theo sáng chế được sử dụng như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này và được xác định là kết hợp, trong đó hoạt chất thứ nhất và hoạt chất khác có mặt trong nhiều hơn một đơn vị. Một ví dụ về tổ hợp không cố định hoặc kit nhiều phần là tổ hợp, trong đó hoạt chất thứ nhất và hoạt chất khác tồn tại riêng biệt. Các thành phần của tổ hợp không cố định hoặc kit gồm nhiều phần có thể được dùng theo cách riêng biệt, tuần tự, cùng lúc, đồng thời hoặc được bố trí theo thứ tự thời gian.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng dược chất duy nhất hoặc kết hợp với một hoặc nhiều thành phần dược tính khác, trong đó việc kết hợp không gây ra các tác dụng phụ không mong muốn. Sáng chế cũng bao gồm những dược phẩm kết hợp như vậy. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với thuốc diệt vật ký sinh ngoài và/hoặc thuốc diệt vật ký sinh trong đã biết.

Các hoạt chất khác hoặc thêm nữa được nêu ở đây bằng các tên tên thông thường của chúng là đã biết và được mô tả, ví dụ, trong sổ tay về thuốc trừ loài gây hại ("The Pesticide Manual" 16th Ed., British Crop Protection Council 2012) hoặc có thể được tìm thấy trên internet (ví dụ http://www.alanwood.net/pesticides). Việc phân loại dựa trên hệ thống phân loại IRAC Mode of Action Classification Scheme hiện ở thời điểm nộp đơn sáng chế này.

Các ví dụ về thuốc diệt vật ký sinh ngoài và/hoặc thuốc diệt vật ký sinh trong là thuốc trừ sâu, thuốc diệt ve bét và thuốc diệt giun tròn, và bao gồm cụ thể:

(1) Các chất ức chế axetylcholinesteraza (AChE), ví dụ như, các loại cacbamat, ví dụ alanycarb, aldicarb, bendiocarb, benfuracarb, butocarboxim, butoxycarboxim, carbaryl, carbofuran, carbosulfan, ethiofencarb, fenobucarb, formetanat, furathiocarb, isoprocarb, methiocarb, methomyl, metolcarb, oxamyl, pirimicarb, propoxur, thiodicarb, thiofanox, triazamat, trimethacarb, XMC và xylylcarb; hoặc phosphat hữu cơ, ví dụ axephat, azamethiphos, azinphos-etyl, azinphos-metyl, cadusafos, chloretoxyfos, chlorfenvinphos, chlormephos, chlorpyrifos-metyl, coumaphos, xyanophos, demeton-S-metyl, diazinon,

diclovos/DDVP, dicrotophos, dimethoat, dimetylvinphos, disulfoton, EPN, ethion, ethoprophos, famphur, fenamiphos, fenitrothion, fenthion, fosthiazat, heptenophos, imicyafos, isofenphos, isopropyl O-(metoxyaminothiophosphoryl) salixylat, isoxathion, malathion, mecarbam, methamidophos, methidathion, mevinphos, monocrotophos, naled, omethoat, oxydemeton-metyl, parathion-metyl, phenthoat, phorat, phosalon, phosmet, phosphamidon, phoxim, pirimiphos-metyl, profenofos, propetamphos, prothiofos, pyraclofos, pyridaphenthion, quinalphos, sulfotep, tebupirimfos, temephos, terbufos, tetrachlorvinphos, thiometon, triazophos, triclorfon và vamidothion.

(2) các chất phóng bế kênh clorua qua cổng GABA, ví dụ như, các xyclodien-clo hữu cơ, ví dụ clordan và endosulfan hoặc phenylpyrazol (fiproles), ví dụ ethiprol và fipronil.

(3) Các chất điều biến kênh natri, ví dụ các pyrethroid, ví dụ acrinathrin, allethrin, d-cis-trans allethrin, d-trans allethrin, bifenthrin, bioallethrin, chất đồng phân bioallethrin s-xyclopentenyl, bioresmethrin, xycloprothrin, xyfluthrin, beta-xyfluthrin, xyhalothrin, lambda-xyhalothrin, gamma-xyhalothrin, xypermethrin, alpha-xypermethrin, beta-xypermethrin, theta-xypermethrin, zeta-xypermethrin, chất đồng phân xyphenothrin [(1R)-trans], deltamethrin, chất đồng phân empenthrin [(EZ)-(1R)], esfenvalerat, etofenprox, fenpropathrin, fenvalerat, flucythrinat, flumethrin, tau-fluvalinat, halfenprox, imiprothrin, kadethrin, momflothrin, permethrin, phenothrin [chất đồng phân (1R)-trans], prallethrin, các pyrethrin (pyrethrum), resmethrin, silafluofen, tefluthrin, tetramethrin, tetramethrin [(chất đồng phân (1R))], tralomethrin và transfluthrin hoặc DDT hoặc metoxychlor.

(4) Các chất điều biến cạnh tranh với thụ thể axetylcholin nicotinic (nicotinic axetylcholine receptor - nAChR) ví dụ, các neonicotinoid, ví dụ, axetamiprid, clothianidin, dinotefuran, imidacloprid, nitenpyram, thiacloprid và thiametoxam hoặc nicotin hoặc sulfoxaflor hoặc flupyradifuron.

(5) Các chất điều biến dị lập thể của thụ thể axetylcholin nicotinic (nAChR), ví dụ các spinosyn, ví dụ spinetoram và spinosad.

(6) Các chất điều biến dị lập thể kênh clorua qua cổng glutamat (Glutamate-gated chloride channel - GluCl), ví dụ, các avermectin/milbemycin, ví dụ, abamectin, emamectin benzoat, lepimectin và milbemectin.

(7) Các chất bắt chước hocmon ấu trùng, ví dụ như, chất tương tự hocmon ấu trùng, ví dụ, hydropren, kinopren và methopren hoặc fenoxycarb hoặc pyriproxyfen.

(9) Các chất điều biến cơ quan dây âm, ví dụ như pymetrozin hoặc flonicamid.

(10) Các chất ức chế sự sinh trưởng của ve bét, ví dụ như clofentezin, hexythiazox và diflovidazin hoặc etoxazol.

(12) Các chất ức chế enzym tổng hợp ATP synthaza ty thể, như các chất phá hủy ATP, ví dụ như diafenthiuron hoặc các hợp chất hữu cơ thiếc, ví dụ azoxyclotin, xyhexatin và fenbutatin oxit hoặc propargit hoặc tetradifon.

(13) Các chất phân tách quá trình phosphoryl hóa oxy hóa bằng cách làm gián đoạn gradien proton, ví dụ như chlorfenapyr, DNOC và sulfluramid.

(14) Các chất phong bế kênh thụ thể axetylcholin nicotinic, ví dụ như bensultap, cartap hydroclorua, thioxylam, và thiosultap-natri.

(15) Các chất ức chế sinh tổng hợp chitin, typ 0, ví dụ như bistrifluron, chlorfluazuron, diflubenzuron, fluxycloxuron, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, noviflumuron, teflubenzuron và triflumuron.

(16) Các chất ức chế sinh tổng hợp chitin, typ 1, ví dụ buprofezin.

(17) Chất phá vỡ quá trình lột xác (đặc biệt đối với Diptera, tức là, côn trùng hai cánh), ví dụ như xyromazin.

(18) Các chất chủ vận thụ thể hocmon lột xác, ví dụ, chromafenozit, halofenozit, metoxyfenozit và tebufenozit.

((19) Các chất chủ vận octopamin, ví dụ, amitraz.

(20) Các chất ức chế vận chuyển điện tử phức III ty thể, ví dụ như hydrametylnon hoặc axequinoxyl hoặc fluacrypyrim.

(21) Các chất ức chế vận chuyển điện tử phức I ty thể, ví dụ như từ nhóm gồm chất diệt ve bét METI, ví dụ, fenazaquin, fenpyroximat, pyrimidifen, pyridaben, tebufenpyrad và tolfenpyrad hoặc rotenon (Derris).

(22) Các chất phong bế kênh natri phụ thuộc điện thế, ví dụ như indoxacarb hoặc metaflumizon.

(23) Các chất ức chế axetyl CoA carboxylaza, ví dụ như các dẫn xuất axit tetronic và tetramic, ví dụ, spirodiclofen, spiromesifen và spirotetramat.

(25) Các chất ức chế vận chuyển điện tử phức II ty thể, ví dụ như các dẫn xuất *beta*-ketonitril, ví dụ, xyenopyrafen và xyflumetofen và carboxanilit, ví dụ như pyflubumit.

(28) Các chất điều biến thụ thể ryanodin, ví dụ như diamit, ví dụ, chlorantraniliprol, xyantraniliprol và flubendiamit,

các hoạt chất khác, ví dụ như Afidopyropen, Afoxolaner, Azadirachtin, Benclothiaz, Benzoximate, Bifenazate, Broflanilide, Bromopropylate, Chinomethionat, cloprallethrin, Cryolite, Cyclaniliprole, xycloxaprid, Cyhalodiamide, Dicloromezotiaz, Dicofol, epsilon-Metofluthrin, epsilon-Momfluthrin, Flometoquin, Fluazaindolizine, Fluensulfone, Flufenerim, Flufenoxystrobin, Flufiprole, Fluhexafon, Fluopyram, Fluralaner, Fluxametamide, Fufenozit, Guadipyr, Heptafluthrin, Imidaclothiz, Iprodione, kappa-Bifenthrin, kappa-Tefluthrin, Lotilaner, Meperfluthrin, Paichongding, Pyridalyl, Pyrifluquinazon, Pyriminostrobin, Spirobudiclofen, Tetrametylfluthrin, Tetraniliprole, Tetrachlorantraniliprole, Tioxazafen, Thiofluoximate, Triflumezopyrim và iodometan; ngoài ra, các chế phẩm trên cơ sở *Bacillus firmus* (I-1582, BioNeem, Votivo), và cả các hợp chất sau đây: 1-{2-flo-4-metyl-5-[(2,2,2-trifloetyl)sulphinyl]phenyl}-3-(triflometyl)-1H-1,2,4-triazol-5-amin (được biết từ WO2006/043635) (CAS 885026-50-6), {1'-[(2E)-3-(4-clophenyl)prop-2-en-1-yl]-5-flospiro[indol-3,4'-piperidin]-1(2H)-yl}(2-clopyridin-4-yl)metanon (được biết từ WO2003/106457) (CAS 637360-23-7), 2-clo-N-[2-{1-[(2E)-3-(4-clophenyl)prop-2-en-1-yl]piperidin-4-yl}-4-(triflometyl)phenyl]isonicotinamit (được biết từ WO2006/003494) (CAS 872999-66-1), 3-(4-clo-2,6-dimetylphenyl)-4-hydroxy-8-metoxy-1,8-diazaspiro[4,5]dec-3-en-2-on (được biết từ WO 2010052161) (CAS 1225292-17-0), 3-(4-clo-2,6-dimetylphenyl)-8-metoxy-2-oxo-1,8-diazaspiro[4,5] dec-3-en-4-yl etyl cacbonat (được biết từ EP2647626) (CAS 1440516-42-6) , 4-(but-2-yn-1-yloxy)-6-(3,5-dimetylpiperidin-1-yl)-5-flopyrimidin (được biết từ WO2004/099160) (CAS 792914-58-0), PF1364 (được biết từ JP2010/018586) (CAS 1204776-60-2), N-[(2E)-1-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit (được biết từ WO2012/029672) (CAS 1363400-41-2), (3*E*)-3-[1-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-2-pyridyliden]-1,1,1-triflo-propan-2-on (được biết từ WO2013/144213) (CAS 1461743-15-6), *N*-[3-(benzylcarbamoyl)-4-clophenyl]-1-metyl-3-

(pentafluoroetyl)-4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (được biết từ WO2010/051926) (CAS 1226889-14-0), 5-brom-4-clo-*N*-[4-clo-2-metyl-6-(metylcarbamoyl)phenyl]-2-(3-clo-2-pyridyl)pyrazol-3-carboxamit (được biết từ CN103232431) (CAS 1449220-44-3), 4-[5-(3,5-diclophenyl)-4,5-dihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-2-metyl-*N*-(*cis*-1-oxido-3-thietanyl)-benzamit, 4-[5-(3,5-diclophenyl)-4,5-dihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-2-metyl-*N*-(*trans*-1-oxido-3-thietanyl)-benzamit và 4-[(5*S*)-5-(3,5-diclophenyl)-4,5-dihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-2-metyl-*N*-(*cis*-1-oxido-3-thietanyl)benzamit (được biết từ WO 2013/050317 A1) (CAS 1332628-83-7), *N*-[3-clo-1-(3-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*-etyl-3-[(3,3,3-triflopropyl)sulfinyl]-propanamit, (+)-*N*-[3-clo-1-(3-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*-etyl-3-[(3,3,3-triflopropyl)sulfinyl]-propanamit và (-)-*N*-[3-clo-1-(3-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*-etyl-3-[(3,3,3-triflopropyl)sulfinyl]-propanamit (được biết từ WO 2013/162715 A2, WO 2013/162716 A2, US 2014/0213448 A1) (CAS 1477923-37-7), 5-[[(2*E*)-3-clo-2-propen-1-yl]amino]-1-[2,6-diclo-4-(triflometyl)phenyl]-4-[(triflometyl)sulfinyl]-1*H*-pyrazol-3-carbonitril (được biết từ CN 101337937 A) (CAS 1105672-77-2), 3-bromo-*N*-[4-clo-2-metyl-6-[(metylamino)thioxometyl]phenyl]-1-(3-clo-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit, (Liudaibenjiaxuanan, được biết từ CN 103109816 A) (CAS 1232543-85-9); *N*-[4-clo-2-[[(1,1-dimetyletyl)amino]carbonyl]-6-metylphenyl]-1-(3-clo-2-pyridinyl)-3-(flometoxy)-1*H*-Pyrazol-5-carboxamit (được biết từ WO 2012/034403 A1) (CAS 1268277-22-0), *N*-[2-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-clo-6-metylphenyl]-3-bromo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (được biết từ WO 2011/085575 A1) (CAS 1233882-22-8), 4-[3-[2,6-diclo-4-[(3,3-diclo-2-propen-1-yl)oxy]phenoxy]propoxy]-2-metoxy-6-(triflometyl)-pyrimidin (được biết từ CN 101337940 A) (CAS 1108184-52-6); (2*E*)- và 2(*Z*)-2-[2-(4-xyanophenyl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]etyliden]-*N*-[4-(diflometoxy)phenyl]-hydrazincarboxamit (được biết từ CN 101715774 A) (CAS 1232543-85-9); este của axit 3-(2,2-dicloetenyl)-2,2-dimetyl-4-(1*H*-benzimidazol-2-yl) phenyl-xyclopropancarboxylic (được biết từ CN 103524422 A) (CAS 1542271-46-4); metyl este của axit (4a*S*)-7-clo-2,5-dihydro-2-[[(metoxycarbonyl)[4-[(triflometyl)thio] phenyl]amino]carbonyl]-indeno[1,2-*e*][1,3,4]oxadiazin-4a(3*H*)-carboxylic (được biết từ CN 102391261 A) (CAS 1370358-69-2); 6-deoxy-3-*O*-etyl-2,4-di-*O*-metyl-, 1-[*N*-[4-[1-[4-(1,1,2,2,2-pentafloetoxy)phenyl]-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]phenyl]carbamat]-α-L-mannopyranoza (được biết từ US 2014/0275503 A1) (CAS 1181213-14-8); 8-(2-

xyclopropylmetoxy-4-triflometyl-phenoxy)-3-(6-triflometyl-pyridazin-3-yl)-3-aza-bixyclo[3,2,1]octan (CAS 1253850-56-4), (8-*anti*)-8-(2-xyclopropylmetoxy-4-triflometyl-phenoxy)-3-(6-triflometyl-pyridazin-3-yl)-3-aza-bixyclo[3,2,1]octan (CAS 933798-27-7), (8-*syn*)-8-(2-xyclopropylmetoxy-4-triflometyl-phenoxy)-3-(6-triflometyl-pyridazin-3-yl)-3-aza-bixyclo[3,2,1]octan (được biết từ WO 2007040280 A1, WO 2007040282 A1) (CAS 934001-66-8) và N-[3-clo-1-(3-pyridinyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-etyl-3-[(3,3,3-triflopropyl)thio]-propanamit (được biết từ WO 2015/058021 A1, WO 2015/058028 A1) (CAS 1477919-27-9) và N-[4-(aminothioxometyl)-2-metyl-6-[(metylamino)carbonyl]phenyl]-3-bromo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (được biết từ CN 103265527 A) (CAS 1452877-50-7), 5-(1,3-dioxan-2-yl)-4-[[4-(triflometyl)phenyl]metoxy]-pyrimidin (được biết từ WO 2013/115391 A1) (CAS 1449021-97-9), 3-(4-clo-2,6-dimetylphenyl)-4-hydroxy-8-metoxy-1-metyl-1,8-diazaspiro[4,5]dec-3-en-2-on (được biết từ WO 2010/066780 A1, WO 2011/151146 A1) (CAS 1229023-34-0), 3-(4-clo-2,6-dimetylphenyl)-8-metoxy-1-metyl-1,8-diazaspiro[4,5]decan-2,4-dion (được biết từ WO 2014/187846 A1) (CAS 1638765-58-8), etyl este của axit 3-(4-clo-2,6-dimetylphenyl)-8-metoxy-1-metyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4,5]dec-3-en-4-yl-carbonic (được biết từ WO 2010/066780 A1, WO 2011151146 A1) (CAS 1229023-00-0), N-[1-[(6-clo-3-pyridinyl)metyl]-2(1*H*)-pyridinyliden]-2,2,2-triflo-axetamit (được biết từ DE 3639877 A1, WO 2012029672 A1) (CAS 1363400-41-2), [N(*E*)]-N-[1-[(6-clo-3-pyridinyl)metyl]-2(1H)-pyridinyliden]-2,2,2-triflo-axetamit, (được biết từ WO 2016005276 A1) (CAS 1689566-03-7), [N(*Z*)]-N-[1-[(6-clo-3-pyridinyl)metyl]-2(1H)-pyridinyliden]-2,2,2-triflo-axetamit, (CAS 1702305-40-5), 3-*endo*-3-[2-propoxy-4-(triflometyl)phenoxy]-9-[[5-(triflometyl)-2-pyridinyl]oxy]-9-azabixyclo[3,3,1]nonan (được biết từ WO 2011/105506 A1, WO 2016/133011 A1) (CAS 1332838-17-1).

Hoạt chất với các cơ chế tác động chưa biết hoặc không đặc hiệu, ví dụ, fentrifanil, fenoxacrim, xyclopren, clobenzilat, chlordimeform, flubenzimin, dicyclanil, amidoflumet, quinomethionat, triarathen, clothiazoben, tetrasul, kali oleat, dầu mỏ, metoxadiazon, gossyplur, flutenzin, bromopropylat, cryolit;

Hoạt chất thuộc các nhóm khác, ví dụ butacarb, dimetilan, cloethocarb, phosphocarb, pirimiphos (-etyl), parathion (-etyl), methacrifos, isopropyl o-salixylat, trichlorfon, sulprofos, propaphos, sebufos, pyridathion, prothoat, dichlofenthion,

demeton-S-metylsulphon, isazofos, xyanofenphos, dialifos, carbophenothion, autathiofos, aromfenvinfos (-metyl), azinphos (-etyl), chlorpyrifos (-etyl), fosmethilan, iodofenphos, dioxabenzofos, formothion, fonofos, flupyrazofos, fensulfothion, etrimfos;

Các hợp chất clo hữu cơ, ví dụ camphechlor, lindane, heptachlor; hoặc phenylpyrazol, ví dụ acetoprol, pyrafluprol, pyriprol, vaniliprol, sisapronil; hoặc isoxazolines, ví dụ sarolaner, afoxolaner, lotilaner, fluralaner;

các pyrethroit, ví dụ (cis-, trans-), metofluthrin, profluthrin, flufenprox, flubroxythrinat, fubfenprox, fenfluthrin, protrifenbut, pyresmethrin, RU15525, terallethrin, cis-resmethrin, heptafluthrin, bioethanomethrin, biopermethrin, fenpyrithrin, cis-cypermethrin, cis-permethrin, clocythrin, cyhalothrin (lambda-), chlovaporthrin, hoặc các hợp chất hydrocacbon được halogen hóa (HCHs);

các neonicotinoid, ví dụ nithiazine;

dicloromezotiaz, triflumezopyrim;

các lacton vòng lớn, ví dụ nemadectin, ivermectin, latidectin, moxidectin, selamectin, eprinomectin, doramectin, emamectin benzoate; milbemycin oxime;

triprene, epofenonan, diofenolan;

các hợp chất sinh học, hormon hoặc pheromon, ví dụ các sản phẩm tự nhiên, ví dụ thuringiensin, codlemon hoặc các thành phần của cây sầu đâu;

các dinitrophenol, ví dụ dinocap, dinobuton, binapacryl;

các benzoylure, ví dụ fluazuron, penfluron;

các dẫn xuất amidin, ví dụ chlormebuform, cymiazol, demiditraz;

chất diệt ve bét varroa ở tổ ong, ví dụ các axit hữu cơ, ví dụ axit formic, axit oxalic.

Các ví dụ không giới hạn về thuốc trừ sâu và thuốc diệt ve bét đặc biệt quan tâm để sử dụng trong lĩnh vực sức khỏe động vật và bao gồm cụ thể là [tức là Mehlhorn et al Encyclpaedic Reference of Parasitology 4th edition (ISBN 978-3-662-43978-4)]:

Các chất tác động tại các kênh clorua có cổng phối tử động vật chân đốt: chlordane, heptachlor, endoculfan. Dieldrin, bromocyclen, toxaphene, lindane, fipronil, pyriprole, sisapronil, afoxolaner, fluralaner, sarolaner, lotilaner, fluxametamide, broflanilide, avermectin, doramectin, eprinomectin, ivermectin, milbemycin, moxidectin, selamectin;

Chất điều biến thụ thể tiết octopamin động vật chân đốt: amitraz, BTS27271, cymiazol, demiditraz;

Các chất tác động tại các kênh natri cổng đóng mở theo điện thế ở động vật chân đốt: DDT, metoxychlor, metaflumizone, indoxacarb, cinerin I, cinerin II, jasmolin I, jasmolin II, pyrethrin I, pyrethrin II, allethrin, alphacypermethrin, bioallethrin, betacyfluthrin, cyfluthrin, cyhalothrin, cypermethrin, deltamethrin, etofenprox, fenvalerat, flucythrinat, flumethrin, halfenprox, permethrin, phenothrin, resmethrin, tau-fluvalinate, tetramethrin;

Các chất tác động ở synap nicotinic cholinergic động vật chân đốt (axetylcholin esteraza, thụ thể axetylcholin): bromoprypylat, bendiocarb, carbaryl, methomyl, promacyl, propoxur, azamethiphos, chlorfenvinphos, chlorpyrifos, coumaphos, cythioate, diazinon, diclorvos, dicrotophos, dimethoate, ethion, famphur, fenitrothion, fenthion, heptenophos, malathion, naled, phosmet, phoxim, phtalofos, propetamphos, temephos, tetrachlorvinphos, trichlorfon, imidacloprid, nitenpyram, dinotefuran, spinosad, spinetoram;

Các chất tác động lên quá trình phát triển của động vật chân đốt: cyromazine, dicyclanil, diflubenzuron, fluazuron, lufenuron, triflumuron, fenoxycarb, hydroprene, methoprene, pyriproxyfen, fenoxycarb, hydroprene, S-methoprene, pyriproxyfen.

Các hoạt chất lấy làm ví dụ từ nhóm thuốc diệt vật ký sinh trong, với vai trò là hoạt chất khác hoặc hoạt chất bổ sung trong sáng chế, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hoạt chất diệt giun sán và hoạt chất diệt loài chân đốt.

Các hoạt chất diệt giun sán bao gồm, nhưng không giới hạn ở các hoạt chất diệt giun tròn, diệt sán lá và/hoặc diệt sán dây sau đây:

từ nhóm lacton vòng lớn, ví dụ: eprinomectin, abamectin, nemadectin, moxidectin, doramectin, selamectin, lepimectin, latidectin, milbemectin, ivermectin, emamectin, milbemycin;

từ nhóm benzimidazol và probenzimidazol, ví dụ: oxibendazol, mebendazol, triclabendazol, thiophanat, parbendazol, oxfendazol, netobimin, fenbendazol, febantel, thiabendazol, xyclobendazol, cambendazol, albendazol sulfoxit, albendazol, flubendazol;

từ nhóm depsipeptit, tốt hơn là các depsipeptit vòng, cụ thể là các depsipeptit vòng 24 cạnh, ví dụ: emodepsit, PF1022A;

từ nhóm tetrahydropyrimidin, ví dụ: morantel, pyrantel, oxantel;

từ nhóm imidazothiazol, ví dụ: butamisol, levamisol, tetramisol;

từ nhóm aminophenylamidin, ví dụ: amidantel, amidantel loại axyl hóa (dAMD), tribendimidin;

từ nhóm aminoaxetonitril, ví dụ: monepantel;

từ nhóm paraherquamit, ví dụ: paraherquamit, derquantel;

từ nhóm salixylanilit, ví dụ: tribromsalan, bromoxanid, brotianid, clioxanid, closantel, niclosamid, oxyclozanid, rafoxanid;

từ nhóm các phenol được thế, ví dụ: nitroxynil, bithionol, disophenol, hexaclophene, niclofolan, meniclopholan;

từ nhóm các hợp chất phosphat hữu cơ, ví dụ: trichlorfon, naphthalofos, dichlorvos/DDVP, crufomat, coumaphos, haloxon;

từ nhóm piperazinon/quinolin, ví dụ: praziquantel, epsiprantel;

từ nhóm piperazin, ví dụ: piperazin, hydroxyzin;

từ nhóm tetraxyclin, ví dụ: tetraxyclin, clotetraxyclin, doxyxyclin, oxytetraxyclin, rolitetraxyclin;

từ các nhóm khác, ví dụ: bunamidin, niridazol, resorantel, omphalotin, oltipraz, nitroscanat, nitroxynil, oxamniquin, mirasan, miraxil, lucanthon, hycanthon, hetolin, emetin, dietylcarbamazin, diclophen, diamfenetit, clonazepam, bephenium, amoscanate, clorsulon.

Các hoạt chất diệt loài chân đốt theo sáng chế, bao gồm, nhưng không giới hạn, các hoạt chất sau đây:

từ nhóm triazin, ví dụ: diclazuril, ponazuril, letrazuril, toltrazuril;

thuộc nhóm thể mang ion polyete, ví dụ: monensin, salinomycin, maduramicin, narasin;

thuộc nhóm lacton vòng lớn, ví dụ: milbemycin, erythromycin;

thuộc nhóm quinolon, ví dụ: enrofloxacin, pradofloxacin;

thuộc nhóm quinin, ví dụ: cloquin;

thuộc nhóm pyrimidin, ví dụ: pyrimethamine;

thuộc nhóm sulfonamit, ví dụ: sulfaquinoxalin, trimetoprim, sulfaclozin;

thuộc nhóm thiamin, ví dụ: amprolium;

thuộc nhóm lincosamit, ví dụ: clindamycin;

thuộc nhóm carbanilide, ví dụ: imidocarb;

thuộc nhóm nitrofuran, ví dụ: nifurtimox;

thuộc nhóm quinazolinon alkaloit, ví dụ: halofuginon;

thuộc các nhóm khác, ví dụ: oxamniquin, paromomycin;

thuộc nhóm vacxin hoặc kháng nguyên từ vi sinh vật, ví dụ: Babesia canis rossi, Eimeria tenella, Eimeria praecox, Eimeria necatrix, Eimeria mitis, Eimeria maxima, Eimeria brunetti, Eimeria acervulina, Babesia canis vogeli, Leishmania infantum, Babesia canis canis, Dictyocaulus viviparus.

Tất cả các thành phần hoạt tính khác hoặc bổ sung được nêu tên trong sáng chế, nếu các nhóm chức của chúng cho phép điều này, tùy ý có thể tạo ra muối với kiềm hoặc axit thích hợp.

Dựa vào các kỹ thuật xét nghiệm chuẩn đã biết để đánh giá hợp chất hữu dụng trong điều trị nhiễm giun sán bằng các xét nghiệm độc tính chuẩn và bằng các thử nghiệm phân tích dược lý chuẩn để quyết định việc điều trị tình trạng bệnh xác định ở trên ở động vật và bằng cách so sánh các kết quả này với kết quả của các thành phần hoạt tính hoặc thuốc đã biết được sử dụng để điều trị các tình bệnh này, liều lượng hiệu quả của hợp chất theo sáng chế có thể được xác định một cách dễ dàng để điều trị cho mỗi một chỉ định mong muốn. Lượng hoạt chất cần sử dụng trong điều trị cho một trong số các tình trạng bệnh này có thể thay đổi trong phạm vi rộng theo các cân nhắc về hợp chất và đơn vị liều lượng cụ thể sử dụng, phương thức sử dụng, thời gian điều trị, tuổi và giới tính của đối tượng được điều trị và bản chất và mức độ tình trạng bệnh lý cần điều trị.

Tổng lượng hoạt chất cần được sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 0,001mg/kg đến 200mg/kg thể trọng mỗi ngày và tốt hơn từ 0,01mg/kg đến 20mg/kg thể trọng mỗi ngày. Phác đồ liều lượng hữu dụng trên lâm sàng nằm trong khoảng từ một đến

ba lần một ngày đến một lần mỗi 4 tuần. Ngoài ra, có thể có "những ngày nghỉ thuốc" trong đó, đối tượng không được dùng thuốc trong một thời gian nhất định, có thể có lợi đối với sự cân bằng chung giữa tác dụng dược lý và khả năng dung nạp. Ngoài ra, có thể có việc xử lý tác động dài, trong đó đối tượng nhận được điều trị một lần trong hơn bốn tuần. Liều lượng đơn vị có thể chứa từ 0,5mg đến 1500mg hoạt chất, và có thể được sử dụng một hoặc nhiều lần mỗi ngày hoặc dưới một lần mỗi ngày. Liều lượng trung bình hàng ngày để dùng theo đường tiêm, bao gồm tiêm tĩnh mạch, trong bắp, dưới da và ngoài đường tiêu hóa, và sử dụng các kỹ thuật truyền tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,01 đến 200mg/kg tổng thể trọng. Phác đồ liều lượng trung bình hàng ngày theo đường trực tràng tốt hơn từ 0,01 đến 200mg/kg tổng thể trọng. Phác đồ liều lượng trung bình hàng ngày theo đường âm đạo tốt hơn từ 0,01 đến 200mg/kg tổng thể trọng. Phác độ liều lượng trung bình hàng ngày theo đường khu trú tốt hơn từ 0,1 đến 200mg được dùng từ một đến bốn lần mỗi ngày. Nồng độ qua da tốt hơn là nồng độ cần thiết để duy trì liều lượng hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,01 đến 200mg/kg. Phác đồ liều lượng trung bình hàng ngày theo đường xông hít tốt hơn từ 0,01 đến 100mg/kg tổng thể trọng.

Đương nhiên, phác đồ liều lượng ban đầu và tiếp tục cụ thể cho mỗi một đối tượng sẽ thay đổi tùy theo bản chất và mức độ nặng của tình trạng bệnh được xác định bởi bác sỹ chẩn đoán, hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, tuổi và tình trạng toàn thân của đối tượng, thời gian dùng, đường dùng, tốc độ bài tiết thuốc, sự kết hợp thuốc và yếu tố tương tự. Phương thức điều trị mong muốn và số lượng liều lượng của hợp chất theo sáng chế hoặc muối hoặc este dược dụng hoặc chế phẩm của chúng có thể được xác định bởi người có kỹ năng trong lĩnh vực bằng cách sử dụng các xét nghiệm điều trị thông thường.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phần thực nghiệm

Các chữ viết tắt

atm	atmosphe tiêu chuẩn
DAD	bộ dò mảng điot (diode array detector)
DMSO	dimetyl sulfoxit
ELSD	đầu dò tán xạ bay hơi (evaporating light scattering detector)

ESI	phương pháp ion hóa phun điện tử (electrospray ionization)
giờ	giờ
LC-MS	phổ khối kết hợp sắc ký lỏng
min	phút
NMR	phổ cộng hưởng từ hạt nhân
R_t	thời gian lưu
TLC	sắc ký lớp mỏng

Các khía cạnh của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này được minh họa bằng các ví dụ sau, là các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ.

Các thử nghiệm kiểm tra ví dụ mô tả ở đây dùng để minh họa sáng chế và sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ xác định này.

Phần thử nghiệm-Phần chung

Toàn bộ các chất phản ứng, mà việc tổng hợp chúng không được mô tả trong phần thử nghiệm, là sẵn có trên thị trường, hoặc là hợp chất đã biết hoặc có thể được tạo thành từ hợp chất đã biết bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Hợp chất và hợp chất trung gian được tạo ra bằng phương pháp theo sáng chế có thể cần phải tinh chế. Phương pháp tinh chế các hợp chất hữu cơ là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể có nhiều cách tinh chế hợp chất này. Trong một số trường hợp, có thể không cần thiết phải tinh chế. Trong một số trường hợp, hợp chất có thể được tinh chế bằng phương pháp kết tinh. Trong một số trường hợp, tạp chất có thể được khuấy lên nhờ sử dụng dung môi thích hợp. Trong một số trường hợp, hợp chất có thể được tinh chế bằng phương pháp sắc ký, đặc biệt là sắc ký cột nhanh, ví dụ bằng cách sử dụng ống silicagel đã nhồi trước, ví dụ, ống Biotage SNAP KP-Sil® hoặc KP-NH® kết hợp với hệ tự động tinh chế Biotage (SP4® hoặc Isolera Four®) và chất rửa giải như gradien gồm hexan/etyl axetat hoặc diclometan/metanol. Trong một số trường hợp, hợp chất có thể được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế nhờ sử dụng, ví dụ, hệ tinh chế tự động Waters được trang bị đầu dò mảng điot và/hoặc khối phổ kế ion hóa phun điện tử trực tuyến kết hợp với cột pha đảo nạp sẵn thích hợp và dung môi rửa

giải, ví dụ như gradien gồm nước và axetonitril mà hỗn hợp này có thể chứa các chất phụ gia như axit trifloaxetic, axit formic hoặc dung dịch amoniac.

Trong một số trường hợp, các phương pháp tinh chế như được mô tả trên đây có thể cung cấp cho hợp chất theo sáng chế có đủ nhóm chức bazơ hoặc axit ở dạng muối, như trong trường hợp hợp chất theo sáng chế đủ nhóm chức bazơ, ví dụ là muối trifloaxetat hoặc format, hoặc trong trường hợp hợp chất theo sáng chế đủ nhóm chức axit, ví dụ là muối amoni. Muối thuộc loại này có thể được biến đổi lần lượt thành dạng bazơ tự do hoặc axit tự do của nó, bằng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, hoặc được sử dụng dưới dạng muối trong các thử nghiệm sinh học tiếp theo. Cần phải hiểu rằng dạng cụ thể (ví dụ, muối, bazơ tự do v.v.) của hợp chất theo sáng chế như được tách và như được mô tả trong bản mô tả này là không nhất thiết chỉ ở dạng trong đó hợp chất này có thể áp dụng cho thử nghiệm sinh học để định lượng hoạt tính sinh học đặc hiệu.

Các phương pháp phân tích

Sắc ký lỏng phân tích

(UP)LC-MS phân tích được thực hiện bằng các thiết bị khác nhau như được mô tả dưới đây. Tỷ số khối lượng/điện tích (m/z) được thông báo từ ion hóa phun điện kiểu dương trừ khi kiểu âm được chỉ ra (ESI-).

Phương pháp L1:

Loại thiết bị: Hệ thống UPLC Waters; cột: Zorbax Eclipse Plus C18, 50 mm x 2,1 mm, 1,8 µm; dung môi rửa giải A: axetonitril + 1 ml axit formic / L, dung môi rửa giải B: nước Millipore + 0,9 ml axit formic / L; gradien: 0,0 phút 10% A → 1,7 phút 95% A → 2,40 phút 95% A → 2,41 phút 10% A→ 2,50 phút 10% A; lò sấy: 55°C; tốc độ dòng: 0,85 ml/phút; bước sóng dò UV: 210 nm. Bộ dò Waters SQD2 MS: 100-1000 Amu, ion hóa ES, dương hoặc âm.

Phương pháp L2:

Loại thiết bị: Agilent 1290; cột: Zorbax Eclipse Plus C18, 50 mm x 2,1 mm, 1,8 µm; dung môi rửa giải A: axetonitril + 1 ml axit formic / L, dung môi rửa giải B: nước Millipore + 0,9 ml axit formic / L; gradien: 0,0 phút 10% A → 1,8 phút 95% A → 2,50

phút 95% A → 2,52 phút 10% A→ 2,60 phút 10% A; lò sấy: 55°C; tốc độ dòng: 1ml/phút; phát hiện UV: 210 nm. Bộ dò Agilent MS: 100-1000 Amu, ion hóa ES, dương hoặc âm.

Phương pháp L3:

Loại thiết bị MS: Agilent Technologies 6130 Quadrupole LC-MS; loại thiết bị HPLC: Agilent Technologies 1260 Infinity; cột Waters XSelect (C18, 30x2,1mm, 3,5µ); lưu lượng: 1 mL/phút; nhiệt độ cột: 35°C; dung môi rửa giải A: axit formic 0,1% trong axetonitril; chất rửa giải B: axit formic 0,1% trong nước; gradien tuyến tính: t=0 phút 5% A, t=1,6 phút 98% A, t=3 phút 98% A; phát hiện: DAD (220-320 nm); phát hiện: Khoảng khối lượng MSD (ESI dương/âm): 100 – 800; phát hiện: ELSD (PL-ELS 2100): lưu lượng khí 1,2 mL/phút, nhiệt độ khí: 70°C, neb: 50°C.

Phương pháp L4:

Loại thiết bị MS: Agilent Technologies 6130 Quadrupole LC-MS; loại thiết bị HPLC: Agilent Technologies 1260 Infinity; cột Waters XSelect (C18, 50x2,1mm, 3,5µ); lưu lượng: 0,8 mL/phút; nhiệt độ cột: 35°C; dung môi rửa giải A: axit formic 0,1% trong axetonitril; chất rửa giải B: axit formic 0,1% trong nước; gradien tuyến tính: t=0 phút 5% A, t=3,5 phút 98% A, t=6 phút 98% A; phát hiện: DAD (220-320 nm); phát hiện: Khoảng khối lượng MSD (ESI dương/âm): 100 – 800; phát hiện: ELSD (PL-ELS 2100): lưu lượng khí 1,2 mL/phút, nhiệt độ khí: 70°C, neb: 50°C.

Phương pháp L5:

Loại thiết bị MS: Agilent Technologies LC/MSD SL; loại thiết bị HPLC: Agilent Technologies 1100 Series; cột: Waters XSelect (C18, 30x2,1mm, 3,5µ); lưu lượng: 1 mL/phút; nhiệt độ cột: 25°C, dung môi rửa giải A: 95% axetonitril + 5% amonibicarbonat 10 mM trong nước, chất rửa giải B: amonibicarbonat 10mM trong nước độ pH=9,0; gradien tuyến tính: t=0 phút 5% A, t=1,6 phút 98% A, t=3 phút 98% A; phát hiện: DAD (220-320 nm); phát hiện: Khoảng khối lượng MSD (ESI dương/âm): 100 – 800.

Phương pháp L6:

Loại thiết bị MS: Agilent Technologies LC/MSD SL; loại thiết bị HPLC: Agilent Technologies 1100 Series; cột: Waters XSelect (C18, 50x2,1mm, 3,5µ; lưu lượng: 0,8 mL/phút; nhiệt độ cột: 25°C; dung môi rửa giải A: 95% axetonitril + 5% amonibicarbonat 10 mM trong nước, chất rửa giải B: amonibicarbonat 10mM trong nước độ pH=9,0;

gradien tuyến tính: t=0 phút 5% A, t=3,5 phút 98% A, t=6 phút 98% A; phát hiện: DAD (220-320 nm); phát hiện: Khoảng khối lượng MSD (ESI dương/âm): 100-800.

Đối với các phương pháp sắc ký lỏng dưới đây:

Các phân tích LCMS được thực hiện trên SHIMADZU LCMS bao gồm bộ dò UFLC 20-AD và LCMS 2020 MS. Bộ dò mảng điot (Diode Array Detector) được quét từ 190-400 nm. Khối phổ kế được lắp với nguồn ion hóa phun điện tử (ESI) vận hành theo kiểu dương hoặc âm. Khối phổ kế được quét trong khoảng m/z 90-900 với thời gian quét từ 0,5 đến 1,0 giây.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M1:

Cột được sử dụng: là Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 1,80 phút với tổng thời gian chạy là 2,10 phút. Nhiệt độ cột là 45 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M2:

Cột được sử dụng là EVO, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,1% FA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 4,20 phút với tổng thời gian chạy là 4,50 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M3:

Cột được sử dụng là CORTECS C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,09% FA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 1,70 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M4:

Cột được sử dụng là CORTECS C18+, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,1% FA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 1,70 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 45 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M5:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,1% FA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 1,70 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M6:

Cột được sử dụng là CORTECS C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,09% FA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 2,6 0 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M7:

Cột được sử dụng: là Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 2,80 phút với tổng thời gian chạy là 3,30 phút. Nhiệt độ cột là 45 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M8:

Cột được sử dụng là CORTECS C18+, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,1% FA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 1,70 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M9:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,1% FA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 4,20 phút với tổng thời gian chạy là 4,50 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M10:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,1% FA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 1,70 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M11:

Cột được sử dụng là CORTECS C18+, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,1% FA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 2,70 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M12:

Cột được sử dụng là Ascentis Express C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,09% FA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 1,70 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,50 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M13:

Cột được sử dụng là Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 1,70 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M14:

Cột được sử dụng là Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 2,70 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M15:

Cột được sử dụng là Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 70% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 2,70 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M16:

Cột được sử dụng là CORTECS C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,09% FA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,1% FA

trong MeCN) trong 1,70 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M17:

Cột được sử dụng là CORTECS C18+ 100A, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,1% FA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 1,60 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M18:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,09% FA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 1,70 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M19:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18 100A, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,1% FA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 1,60 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M20:

Cột được sử dụng là Ascentis Express C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 1,70 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,50 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M21:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,09% FA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 1,70 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,50 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M22:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,09% FA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 2,70 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,50 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M23:

Cột được sử dụng là Ascentis Express C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,09% FA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 2,70 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,50 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M24:

Cột được sử dụng là Ascentis Express C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 2,70 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,50 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M25:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 4,6 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 5mM NH_4HCO_3 trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 1,75 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,80 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M26:

Cột được sử dụng là Ascentis Express C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 4,90 phút với tổng thời gian chạy là 5,30 phút. Nhiệt độ cột là 45 °C với lưu lượng là 1,50 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M27:

Cột được sử dụng là Poroshell HPH-C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,1% FA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 1,70 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M28:

Cột được sử dụng là CORTECS C18+, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,1% FA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 2,70 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 45 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M29:

Cột được sử dụng: là Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 4,60 phút với tổng thời gian chạy là 5,30 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M30:

Cột được sử dụng: là Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 2,80 phút với tổng thời gian chạy là 3,30 phút. Nhiệt độ cột là 45 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M31:

Cột được sử dụng: là Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 4,70 phút với tổng thời gian chạy là 5,00 phút. Nhiệt độ cột là 45 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M32:

Cột được sử dụng là CORTECS C18+, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,1% FA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 5,20 phút với tổng thời gian chạy là 5,70 phút. Nhiệt độ cột là 45 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M33:

Cột được sử dụng: là Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B:

0,05% TFA trong MeCN) trong 2,20 phút với tổng thời gian chạy là 2,6 0 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M34:

Cột được sử dụng: là Shim-pack XR-ODS, 2,2 μm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 1,70 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M35:

Cột được sử dụng là CORTECS C18+, 2,7 μm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,09% FA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 2,70 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M36:

Cột được sử dụng là CORTECS C18+ 100A, 2,7 μm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,1% FA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 2,6 0 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M37:

Cột được sử dụng là CORTECS C18, 2,7 μm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,09% FA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 2,6 0 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M38:

Cột được sử dụng là CORTECS C18, 2,7 μm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 1,80 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 45 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M39:

Cột được sử dụng là Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 70% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 5,70 phút với tổng thời gian chạy là 6,50 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M40:

Cột được sử dụng là Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 60% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 2,70 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M41:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 5 mM NH4HCO3 trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 1,80 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 45 °C với lưu lượng là 1,50 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M42:

Cột được sử dụng: là Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 1,70 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M43:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18 100A, 2,6 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 5 mM NH4HCO3 trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 2,6 0 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M44:

Cột được sử dụng là HPH-C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 5 mM NH4HCO3 trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: MeCN) trong 2,6 0 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,50 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M45:

Cột được sử dụng là Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 3,10 phút với tổng thời gian chạy là 3,6 0 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M46:

Cột được sử dụng là Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 2,10 phút với tổng thời gian chạy là 2,6 0 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M47:

Cột được sử dụng là Ascentis Express C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 4,20 phút với tổng thời gian chạy là 4,50 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,50 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M48:

Cột được sử dụng: là Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 80% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 5,00 phút với tổng thời gian chạy là 5,6 0 phút. Nhiệt độ cột là 45 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M49:

Cột được sử dụng là Poroshell HPH-C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 6,5 mM NH_4HCO_3+NH_3H_2O trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 1,10 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M50:

Cột được sử dụng là CORTECS C18+, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,1% FA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,1%

FA trong MeCN) trong 2,00 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 0,80 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M51:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18 100A, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,03% NH_3H_2O trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 1,70 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M52:

Cột được sử dụng là Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,1% FA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 2,70 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M53:

Cột được sử dụng là Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,1% FA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 1,70 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M54:

Cột được sử dụng là Omega, 3,0µm, 2,1 × 30 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,09% FA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 2,6 0 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M55:

Cột được sử dụng là Poroshell HPH-C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 6,5 mM NH4HCO3 + NH3H2O trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 1,80 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M56:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 5 mM NH_4HCO_3 trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 2,70 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M57:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO, 2,6 µm, 4,6 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 5 mM NH_4HCO_3 trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 2,70 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,80 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M58:

Cột được sử dụng là Poroshell HPH-C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 6,5 mM NH_4HCO_3 + NH_3H_2O trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 2,70 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M59:

Cột được sử dụng là CORTECS C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 2,80 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 45 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M60:

Cột được sử dụng là Kinetex 2,6 µm EVO C18 100A, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 5 mM NH4HCO3 trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 1,80 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M61:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,03%NH_3H_2O trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 1,6 0 phút với tổng thời gian chạy là 1,80 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M62:

Cột được sử dụng là Poroshell HPH-C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 6,5 mM NH4HCO3+NH3H2O trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 1,80 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M63:

Cột được sử dụng là Kinetex 2,6 µm EVO C18 100A, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 5 mM NH4HCO3 trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 2,70 phút với tổng thời gian chạy là 2,90 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M64:

Cột được sử dụng là XBridge C18, 2,5 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 5 mM NH_4HCO_3 trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 2,70 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M65:

Cột được sử dụng là Kinelex 2,6 u XB-C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 2,80 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 45 °C với lưu lượng là 1,50 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M66:

Cột được sử dụng: là Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 1,6 0 phút với tổng thời gian chạy là 1,80 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,50 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M67:

Cột được sử dụng: là Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B:

0,05% TFA trong MeCN) trong 2,70 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,50 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M68:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 5 mM NH_4HCO_3 trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 2,6 0 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M69:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,03% NH3H2O trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: Axetonitril) trong 1,6 0 phút với tổng thời gian chạy là 1,80 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M70:

Cột được sử dụng là Kinetex 2,6 um EVO C18 100A, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 5 mM NH_4HCO_3 trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 5,00 phút với tổng thời gian chạy là 5,60 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M71:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,03%NH3H2O trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 2,6 0 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M72:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,03%NH3H2O trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 4,20 phút với tổng thời gian chạy là 4,50 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M73:

Cột được sử dụng là Kinetex 2,6 um EVO C18 100A, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 5 mM NH4HCO3 trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 1,80 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M74:

Cột được sử dụng là Kinetex 2,6 um EVO C18 100A, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 5 mM NH_4HCO_3 trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 1,80 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M75:

Cột được sử dụng là XBridge C18, 2,5 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,04% NH_3H_2O trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 1,80 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M76:

Cột được sử dụng là XBridge C18, 2,5 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 5 mM NH_4HCO_3 trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 1,80 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M77:

Cột được sử dụng là XBridge C18, 2,5 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 5 mM NH_4HCO_3 trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 2,70 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M78:

Cột được sử dụng là XBridge C18, 2,5 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 70% A (A: 5 mM NH_4HCO_3 trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 2,70 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M79:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 60% A (A: 0,1% FA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 5,00 phút với tổng thời gian chạy là 5,30 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M80:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 60% A (A: 0,1% FA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 5,00 phút với tổng thời gian chạy là 5,30 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M81:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 40% A (A: 0,03% NH_3H_2O trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 2,6 0 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M82:

Cột được sử dụng là Kinelex 2,6 u XB-C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 1,80 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,50 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M83:

Cột được sử dụng là Ascentis Express C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,1% FA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 5,20 phút với tổng thời gian chạy là 5,70 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M84:

Cột được sử dụng là Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,1% FA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B:

0,1% FA trong MeCN) trong 5,20 phút với tổng thời gian chạy là 5,70 phút. Nhiệt độ cột là 45 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M85:

Cột được sử dụng là CORTECS C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,09% FA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 2,6 0 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M86:

Cột được sử dụng là Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 70% A (A: 0,1% FA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 4,80 phút với tổng thời gian chạy là 5,20 phút. Nhiệt độ cột là 45 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M87:

Cột được sử dụng: là Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 1,70 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,50 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M88:

Cột được sử dụng là Ascentis Express C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 1,80 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,50 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M89:

Cột được sử dụng là Ascentis Express C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 100% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 2,70 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,50 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M90:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,1% FA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 2,70 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M91:

Cột được sử dụng: là Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 4,20 phút với tổng thời gian chạy là 4,50 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,50 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M92:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18 100A, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 5 mM NH4HCO3) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 4,0 phút với tổng thời gian chạy là 5,6 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M93:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 3,0× 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,03%NH3H2O trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 3,50 phút với tổng thời gian chạy là 4,50 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M94:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18 100A, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 5 mM NH4HCO3) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 1,8 phút với tổng thời gian chạy là 2,0 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M95:

Cột được sử dụng là Ascentis Express C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 1,6 0 phút với tổng thời gian chạy là 1,80 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,50 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M96:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18 100A, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 5 mM NH4HCO3 trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 2,7 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M97:

Cột được sử dụng: là Shim-pack XR-ODS, 3,0 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 1,6 5 phút với tổng thời gian chạy là 1,90 phút. Nhiệt độ cột là 45 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M98:

Cột được sử dụng là Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,1%FA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 1,7 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M99:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,04% NH4OH trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 1,70 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M100:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18 100A, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 5 mM NH4HCO3 trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 5,20 phút với tổng thời gian chạy là 5,60 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M101:

Cột được sử dụng là Kinetex XB-C18 100A, 2,6µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,1% FA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B:

0,1% FA trong MeCN) trong 1,6 0 phút với tổng thời gian chạy là 1,90 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M102:

Cột được sử dụng: là Shim-pack XR-ODS, 2,2 μm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 1,6 5 phút với tổng thời gian chạy là 1,90 phút. Nhiệt độ cột là 45 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M103:

Cột được sử dụng là Poroshell HPH-C18, 2,7 μm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 6,5 mM NH_4HCO_3+NH_3H_2O trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: MeCN) trong 1,80 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 45 °C với lưu lượng là 1,50 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M104:

Cột được sử dụng là InertSustain AQ-C18, 3,0 μm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,03%NH_3H_2O trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 1,70 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M105:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18, 2,6 μm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,03%NH3H2O trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 1,70 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M106:

Cột được sử dụng là Kinelex 2,6 u XB-C18, 2,6 μm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 2,50 phút với tổng thời gian chạy là 6,00 phút. Nhiệt độ cột là 45 °C với lưu lượng là 1,50 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M107:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,03%NH3H2O trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 2,70 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M108:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18 100A, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 5 mM NH4HCO3 trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 4,6 0 phút với tổng thời gian chạy là 5,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M109:

Cột được sử dụng là Poroshell HPH-C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 75% A (A: 6,5 mM NH_4HCO_3+NH_3H_2O trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: MeCN) trong 6,00 phút với tổng thời gian chạy là 6,60 phút. Nhiệt độ cột là 45 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M110:

Cột được sử dụng: là Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 1,80 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M111:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 70% A (A: 0,1% FA trong nước) và kết thúc ở 80% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 4,8 phút với tổng thời gian chạy là 5,2 phút. Nhiệt độ cột là 45 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M112:

Cột được sử dụng: là Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 65% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 5,00 phút với tổng thời gian chạy là 5,6 0 phút. Nhiệt độ cột là 45 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M113:

Cột được sử dụng là Poroshell HPH-C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 5 mM NH_4HCO_3 trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 2,70 phút với tổng thời gian chạy là 2,95 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M114:

Cột được sử dụng: là Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 60% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 5,00 phút với tổng thời gian chạy là 5,6 0 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M115:

Cột được sử dụng là CORTECS C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,09% FA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 1,6 phút với tổng thời gian chạy là 1,8 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M116:

Cột được sử dụng là Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,1%FA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,1%FA trong MeCN) trong 4,7 phút với tổng thời gian chạy là 5,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M117:

Cột được sử dụng là CORTECS C18+, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,1% FA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 1,6 0 phút với tổng thời gian chạy là 1,90 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M118:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 3,0× 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,03%NH3H2O trong nước) và kết thúc ở 95% B (B:

MeCN) trong 1,6 0 phút với tổng thời gian chạy là 1,80 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M119:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18 100A, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 70% A (A: 5 mM NH4HCO3 trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 2,70 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M120:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 5 mM NH4HCO3) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 1,6 phút với tổng thời gian chạy là 1,8 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M121:

Cột được sử dụng là XSelect CSH C18, 2,5 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,1% FA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 1,75 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 45 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M122:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18 100A, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 75% A (A: 5 mM NH4HCO3 trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 5,00 phút với tổng thời gian chạy là 5,60 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M123:

Cột được sử dụng là Xselect CSH C18, 2,5 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,1%FA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,1%FA trong MeCN) trong 1,7 phút với tổng thời gian chạy là 2 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M124:

Cột được sử dụng là Poroshell HPH-C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,1% FA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 1,70 phút với tổng thời gian chạy là 2,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M125:

Cột được sử dụng là Poroshell HPH-C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 6,5 mM NH_4HCO_3+NH_3H_2O trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 4,7 phút với tổng thời gian chạy là 5,0 phút. Nhiệt độ cột là 45 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M126:

Cột được sử dụng là Omega, 3,0µm, 2,1 × 30 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,09% FA trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: 0,1% FA trong MeCN) trong 1,37 phút với tổng thời gian chạy là 1,50 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M127:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO C18 100A, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 70% A (A: 5 mM NH4HCO3 trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 5,2 phút với tổng thời gian chạy là 5,6 0 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M128:

Cột được sử dụng là CORTECS C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 95% A (A: 0,05% TFA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,05% TFA trong MeCN) trong 4,4 phút với tổng thời gian chạy là 5,0 phút. Nhiệt độ cột là 45 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M129:

Cột được sử dụng là Poroshell HPH-C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 6,5 mM NH_4HCO_3+NH_3H_2O trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 4,8 phút với tổng thời gian chạy là 5,1 phút. Nhiệt độ cột là 45 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M130:

Cột được sử dụng là Kinetex EVO, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 70% A (A: 5 mM NH4HCO3 trong nước) và kết thúc ở 95% B (B: MeCN) trong 2,7 phút với tổng thời gian chạy là 3,0 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M131:

Cột được sử dụng là Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,05%TFA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,05%TFA trong MeCN) trong 2,70 phút với tổng thời gian chạy là 3,00 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,00 mL/phút.

Phương pháp Sắc ký lỏng - Phổ khối M132:

Cột được sử dụng: là Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở 90% A (A: 0,1% FA trong nước) và kết thúc ở 100% B (B: 0,05% FA trong MeCN) trong 1,60 phút với tổng thời gian chạy là 1,80 phút. Nhiệt độ cột là 40 °C với lưu lượng là 1,20 mL/phút.

Dữ liệu ^{1}H-NMR

Dữ liệu 1H-NMR được xác định bằng thiết bị Bruker Avance 400 (có trang bị ngăn lưu lượng (thể tích 60 µl), hoặc bằng thiết bị Bruker AVIII 400 có trang bị đầu dò cryo CPTCI 1,7 mm, hoặc bằng Bruker AVIII 400 (400,13MHz) có trang bị đầu dò 5 mm, hoặc bằng thiết bị Bruker AVII 600 (600,13 MHz) có trang bị đầu dò cryo TCI 5 mm, hoặc bằng thiết bị Bruker AVIII 600 (601,6 MHz) có trang bị đầu dò cryo CPMNP 5 mm, hoặc bằng thiết bị Bruker AVIII 500 (500,13MHz) có trang bị đầu dải rộng 5 mm hoặc đầu dò Prodigy™ 5 mm, hoặc tetrametylsilan làm tham chiếu (0,0) và các dung môi CD_3CN, $CDCl_3$ hoặc D_6-DMSO. Các loại thiết bị ^{1}H- và ^{13}C-NMR thay thế: Bruker DMX300 (^{1}H NMR: 300 MHz; ^{13}C NMR: 75 MHz), Bruker Avance III 400 (^{1}H NMR: 400 MHz; ^{13}C NMR: 100 MHz), Bruker 400 Ultrashield (^{1}H NMR: 400 MHz; ^{13}C NMR: 100 MHz) hoặc phổ kế NMR Bruker Mercury Plus 300/400.

Độ chuyển dịch hóa học (δ) được biểu diễn theo phần triệu [ppm]; các chữ viết tắt sau được sử dụng: s = vạch đơn, d = vạch đôi, t = vạch ba, q = vạch tư, m = đa vạch, br. = độ rộng; hằng số ghép cặp được biểu diễn theo Hertz [Hz].

Danh sách đỉnh NMR

Dữ liệu ^{1}H-NMR của các ví dụ đã chọn được thể hiện dưới dạng danh sách đỉnh ^{1}H-NMR. Đối với mỗi đỉnh tín hiệu có liệt kê giá trị δtheo ppm và cường độ tín hiệu trong ngoặc tròn. Giữa các cặp giá trị δ – cường độ tín hiệu là dấu chấm phẩy làm dấu phân tách.

Danh mục đỉnh làm ví dụ do đó có dạng:

δ_1 (cường độ$_1$); δ_2 (cường độ$_2$);……..; δ_i (cường độ$_i$);……; δ_n (cường độ$_n$)

Cường độ của các tín hiệu rõ nét tương ứng với độ cao của các tín hiệu trong ví dụ được in ra về phổ NMR tính bằng cm và thể hiện các mối quan hệ thực của các cường độ tín hiệu. Từ các tín hiệu rộng, một số đỉnh hoặc giá trị trung bình của tín hiệu và cường độ tương đối của chúng so với tín hiệu cường độ cao nhất trong phổ có thể được thể hiện.

Để hiệu chỉnh sự chuyển vị hóa học đối với phổ ^{1}H, các tác giả sử dụng tetrametylsilan và/hoặc sự chuyển vị hóa học của dung môi sử dụng, nhất là trong trường hợp phổ được đo trong DMSO. Do đó, trong danh sách liệt kê đỉnh NMR, đỉnh tetrametylsilan có thể xuất hiện nhưng không nhất thiết.

Danh mục đỉnh ^{1}H-NMR là tương tự như trong bản in ^{1}H-NMR cổ điển và do đó thường chứa tất cả các đỉnh mà các đỉnh này được liệt kê ở phần diễn giải NMR cổ điển.

Ngoài ra, các bảng này có thể cũng thể hiện các tín hiệu in ^{1}H-NMR cổ điển tương tự của các dung môi, chất đồng phân lập thể của các hợp chất đích, các hợp chất này cũng là đối tượng của sáng chế và/hoặc đỉnh của các tạp chất.

Để thể hiện các tín hiệu hợp chất trong khoảng delta của dung môi và/hoặc nước, các đỉnh thường dùng của dung môi, ví dụ các đỉnh DMSO trong DMSO-D_6 và đỉnh của nước được thể hiện trong bảng liệt kê đỉnh ^{1}H-NMR của tác giả sáng chế và thường lấy giá trị trung bình của cường độ cao.

Các đỉnh của chất đồng phân lập thể của hợp chất đích và/hoặc các đỉnh của tạp chất thường có giá trị trung bình của cường độ thấp hơn các đỉnh của hợp chất đích (ví dụ, với độ tinh khiết >90%).

Các chất đồng phân lập thể và/hoặc tạp chất có thể là điển hình trong quy trình điều chế cụ thể. Do đó, các đỉnh của chúng có thể giúp để nhận diện sự mô phỏng quy trình của tác giả sáng chế thông qua "các dấu ấn sản phẩm phụ".

Chuyên gia sẽ tính toán các đỉnh của hợp chất đích bằng các phương pháp đã biết (MestreC, mô phỏng ACD, và cả bằng các giá trị kỳ vọng đánh giá theo kinh nghiệm) có thể tách riêng các đỉnh của hợp chất đích khi cần tùy ý sử dụng các bộ lọc cường độ. Sự tách riêng này có thể sẽ tương tự như việc chọn đỉnh thích hợp trong cách diễn giải ^{1}H-NMR cổ điển.

Mô tả chi tiết về dữ liệu NMR với danh mục đỉnh có thể xem trong ấn phẩm "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications", Research Disclosure Database Number 564025.

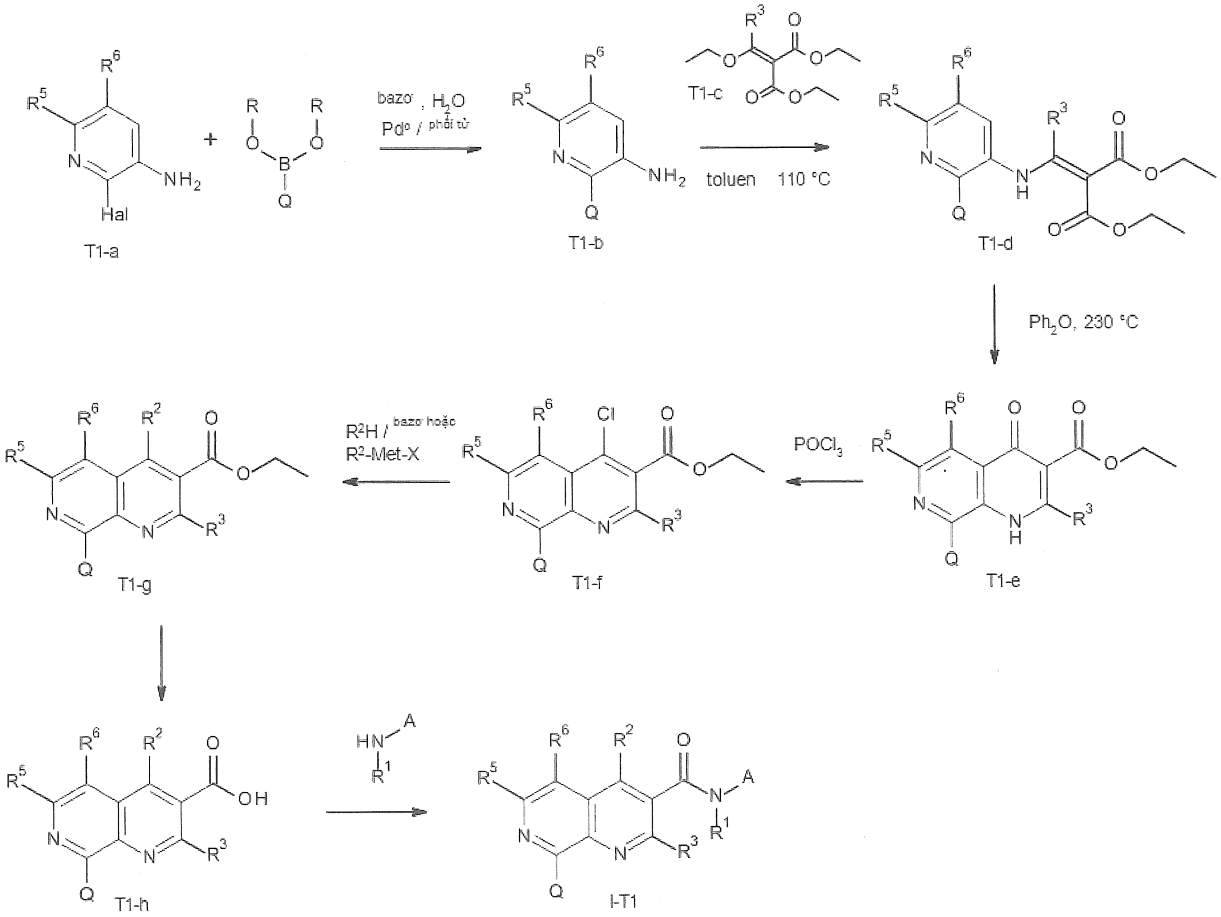
Vi sóng

Biotage™ Initiator, thiết bị phát vi sóng; khoảng nhiệt độ: 40°C – 250°C; khoảng áp suất: 0 – 20 bar; khoảng công suất: 0 – 400 W.

PHẦN THỬ NGHIỆM - QUY TRÌNH CHUNG

Việc tổng hợp các hợp chất có công thức (I) có thể được thực hiện theo đúng hoặc tương tự như các sơ đồ dưới đây (Sơ đồ 1-6). Ở đây và trong toàn bộ ngữ cảnh của sáng chế các liên kết ngang cho biết các hỗn hợp cis/trans.

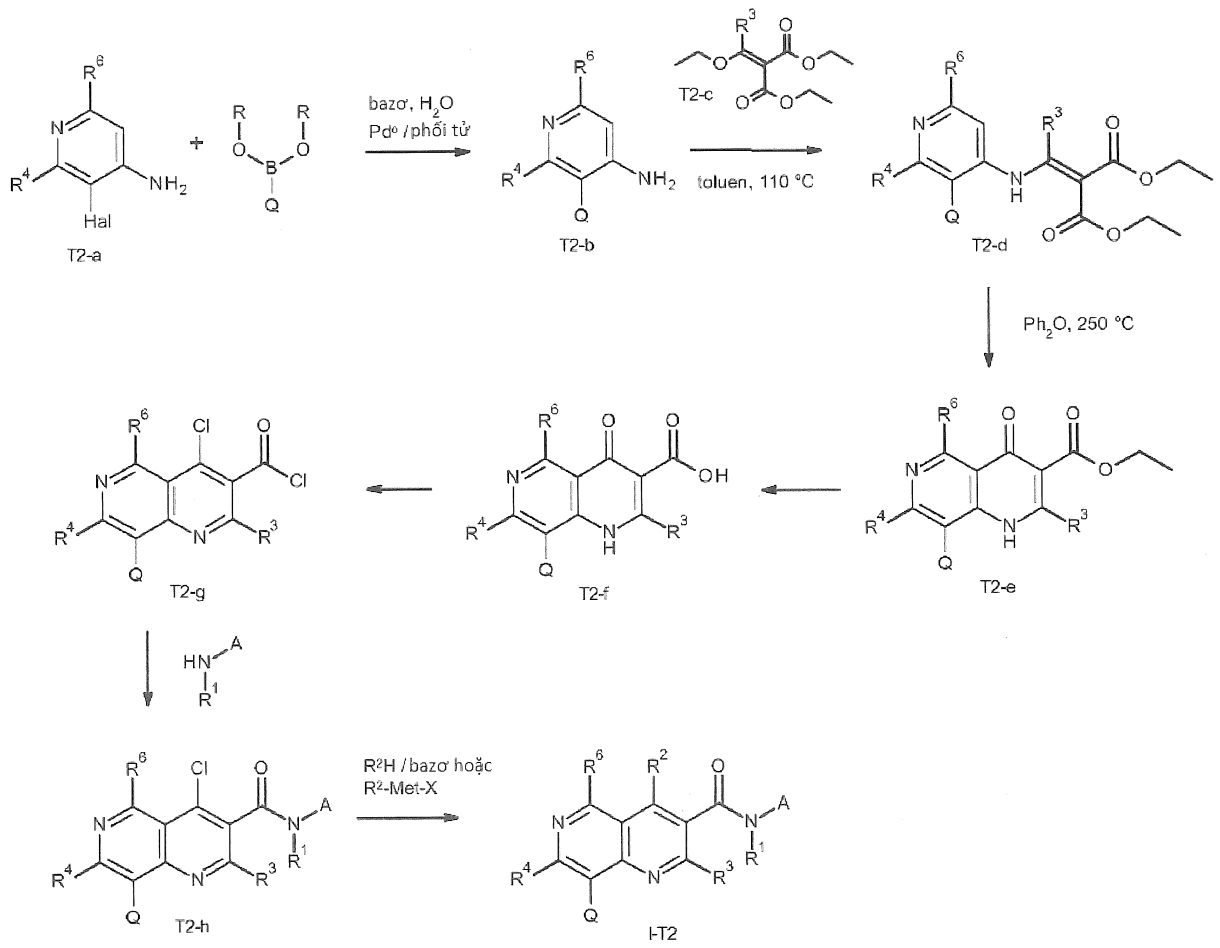
Sơ đồ 1 để điều chế hợp chất (I) với T = T^1 (I-T1)



Các aminopyridin **T1-a** có thể được chuyển hóa thông qua phản ứng liên hợp chéo *Suzuki* với axit boric hoặc este boric Q-B(OR)$_2$ (R=H; R = Me hoặc R,R = pinacolat) như được mô tả trong European Journal of Organic Chemistry, 2012 (31), 6248-6259, thành aminopyridin được thế **aryl- hoặc hetaryl T1-b**. Các aminopyridin được thế có thể dễ dàng được chuyển hóa với (alkoxymetylen)malonat **T1-c** được hòa tan trong dung môi rượu hoặc toluen tương ứng, tốt hơn là trong điều kiện sôi, thành (pyrid-3-ylaminometylen)-malonat **T1-d** hoặc không có dung môi bất kỳ như được mô tả trong WO 20060135551. Việc đóng vòng được thực hiện trong dung môi đang sôi ở nhiệt độ cao, tốt hơn là trong diphenylete hoặc xylol, để thu được aza-quinolon carboxylic este **T1-e** như được mô tả trong WO 2002004444. Các aza-quinolon carboxylic este **T1-e** có thể được chuyển hóa thành các cloro aza-quinolin tương ứng **T1-f** với sự có mặt của các chất clo hóa như phospho oxyclorua như được mô tả trong WO 2008154447 với các aza-quinolin tương tự. Phụ thuộc vào bản chất của R^{2}H ái nhân, các cloro aza-quinolin **T1-f** phản ứng với R^{2}H với sự có mặt của bazơ, ví dụ natri etylat, natri metylat, kali t-butylat, trietylamin *N,N*-diisopropyl etylamin, diazabixycloundecan, natri hydrua, lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, kali cacbonat, xesi cacbonat, hoặc các chất tương tự để thu

được aza-quinolin carboxylic ester **T1-g** như được mô tả trong WO 199703074. Theo cách khác, **T1-f** có thể được chuyển hóa với các hợp chất *Grignard*- hoặc kim loại hữu cơ nhất định R^2Met-X, ví dụ C_1-C_4-alkyl-Met-X, C_3-C_6-xycloalkyl-Met-X, C_2-C_4-alkenyl-Met-X, C_3-C_6-xycloalkenyl-Met-X, C_2-C_4-alkynyl-Met-X hoặc phenyl-C_1-C_4-alkyl-Met-X (Met = Mg, Zn; X = I, Br, Cl) đưa C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkenyl, C_2-C_4-alkynyl hoặc phenyl-C_1-C_4-alkyl, mỗi một trong số các hợp chất này tùy ý được thế như được định nghĩa ở trên đối với nhóm R^2, như được mô tả trong Tetrahedron Letters, 2000, 41(33), 6387-6391 ví dụ, vào các aza-quinolin carboxylic este **T1-g**. Các este trung gian **T1-g** phản ứng trong các điều kiện thủy phân để thu được các axit aza-quinolin carboxylic **T1-h** như được mô tả với các quy trình tổng hợp tương tự như trong CN 102199152. Các sản phẩm cuối **I-T1** thu được bằng các điều kiện kết hợp amit, ví dụ thông qua axit carboxylic clorua được tạo thành từ **T1-h** mà được kết hợp với các amin R^1-NH-A trong các điều kiện bazơ, ví dụ pyridin, trietylamin hoặc *N,N*-diisopropyl etylamin hoặc thông qua sự tạo thành amit từ axit carboxylic **T1-h** mà được kết hợp với amin R^1-NH-A và các chất phản ứng khử hydrat, ví dụ *N*-(3-dimetylaminoisopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit-hydroclorua (EDC). Các quy trình tổng hợp tương tự được mô tả trong WO 2015014768 ví dụ.

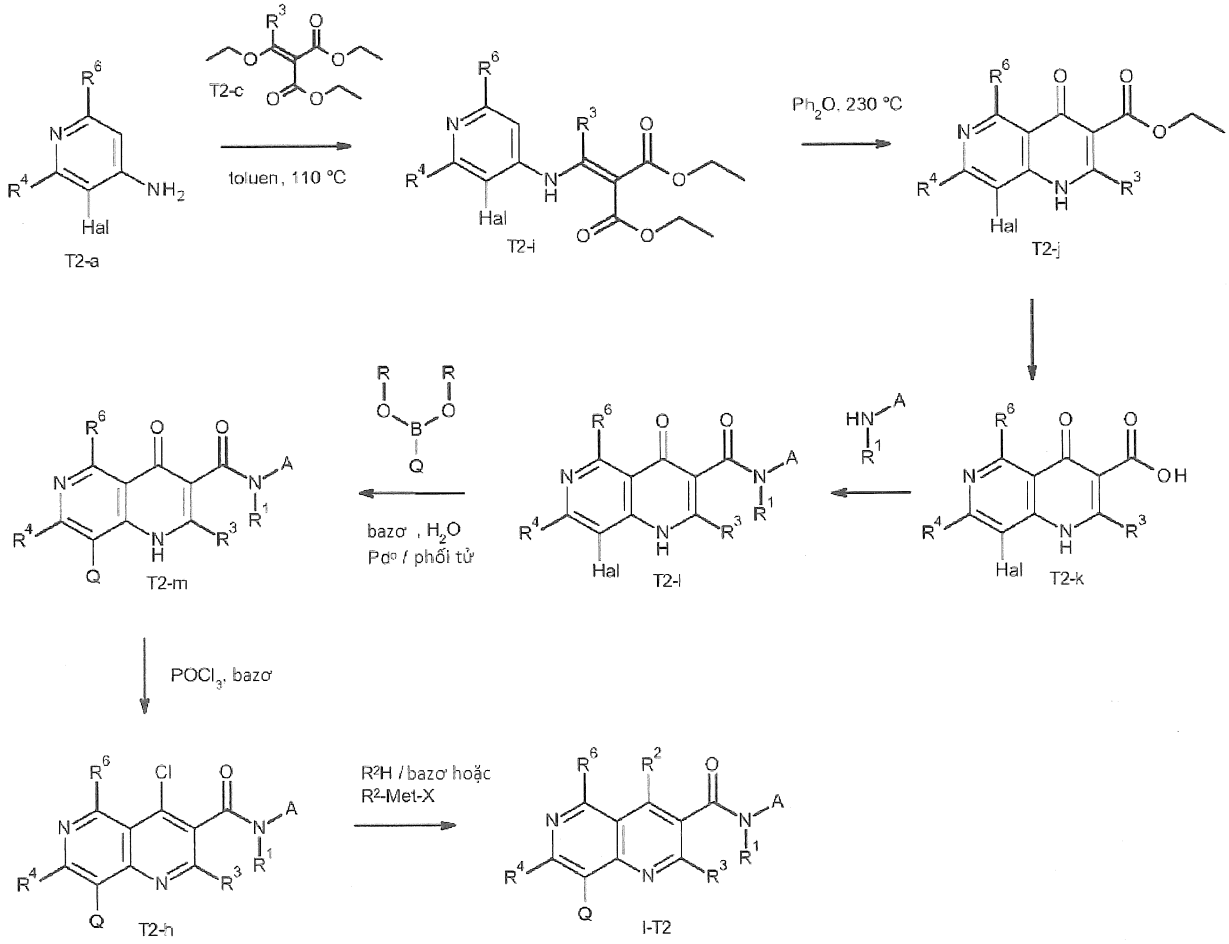
Sơ đồ 2a để điều chế hợp chất (I) với T = T^2 (I-T2)



Các aminopyridin **T2-a** có thể được chuyển hóa thông qua phản ứng liên hợp chéo *Suzuki* với axit boric hoặc este boric Q-B(OR)$_2$ (R=H; R = Me or R,R = pinacolat) như được mô tả trong Journal of Organic Chemistry, 1999, 64 (26), 9430-9443, thành aminopyridin được thế aryl- hoặc hetaryl-**T2-b**. Such aminopyridins có thể dễ dàng được chuyển hóa với (alkoxymetylen)malonat **T2-c** được hòa tan trong dung môi rượu hoặc toluen tương ứng, tốt hơn là trong điều kiện sôi, thành pyrid-4-ylaminometylen)-malonat **T2-d** như được mô tả trong Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50 (22), 5471-5484, hoặc không có dung môi bất kỳ như được mô tả trong Medicinal Chemistry Letters, 2012, 3 (1), 74-78. Việc đóng vòng được thực hiện trong dung môi đang sôi ở nhiệt độ cao, tốt hơn là trong diphenylete hoặc xylol, để thu được aza-quinolon carboxylic este **T2-e** như được mô tả trong WO 2016196961. Các este trung gian **T2-e** phản ứng trong các điều kiện thủy phân để thu được axit aza-quinolon carboxylic **T2-f** như được mô tả với các quy trình tổng hợp tương tự trong WO 2009036412. Các axit aza-quinolon carboxylic **T2-f** có thể được chuyển hóa thành cloro aza-quinolin tương ứng **T2-g** với sự có mặt của các chất clo hóa như phospho oxyclorua như được mô tả trong WO 2016196961 với các aza-quinolin tương tự. Các clorua axit được hình thành đồng thời và có thể dễ dàng được

chuyển hóa với các amin R^1-NH-A thành amit **T2-h** với sự có mặt của các bazơ như trietylamin. Phụ thuộc vào bản chất của R^2H ái nhân, các clo aza-quinolin **T2-h** phản ứng với R^2H với sự có mặt của bazơ, ví dụ natri etylat, natri metylat, kali t-butylat, trietylamin *N,N*-diisopropyl etylamin, diazabixycloundecan, natri hydrua, lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, kali cacbonat, xeri cacbonat, hoặc tương tự để thu được các hợp chất cuối **I-T2**. Theo cách khác, **T2-h** có thể được chuyển hóa với các hợp chất *Grignard*- hoặc kim loại hữu cơ nhất định R^2Met-X, ví dụ C_1-C_4-alkyl-Met-X, C_3-C_6-xycloalkyl-Met-X, C_2-C_4-alkenyl-Met-X, C_3-C_6-xycloalkenyl-Met-X, C_2-C_4-alkynyl-Met-X hoặc phenyl-C_1-C_4-alkyl-Met-X (Met = Mg, Zn; X = I, Br, Cl) đưa C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkenyl, C_2-C_4-alkynyl hoặc phenyl-C_1-C_4-alkyl, mỗi một trong số các nhóm này tùy ý được thế như được định nghĩa ở trên đối với nhóm R^2, như được mô tả trong Tetrahedron Letters, 2000, 41(33), 6387-6391 ví dụ, vào các hợp chất cuối **I-T2**.

Sơ đồ 2b để điều chế hợp chất (I) với T = T^2 (I-T2)



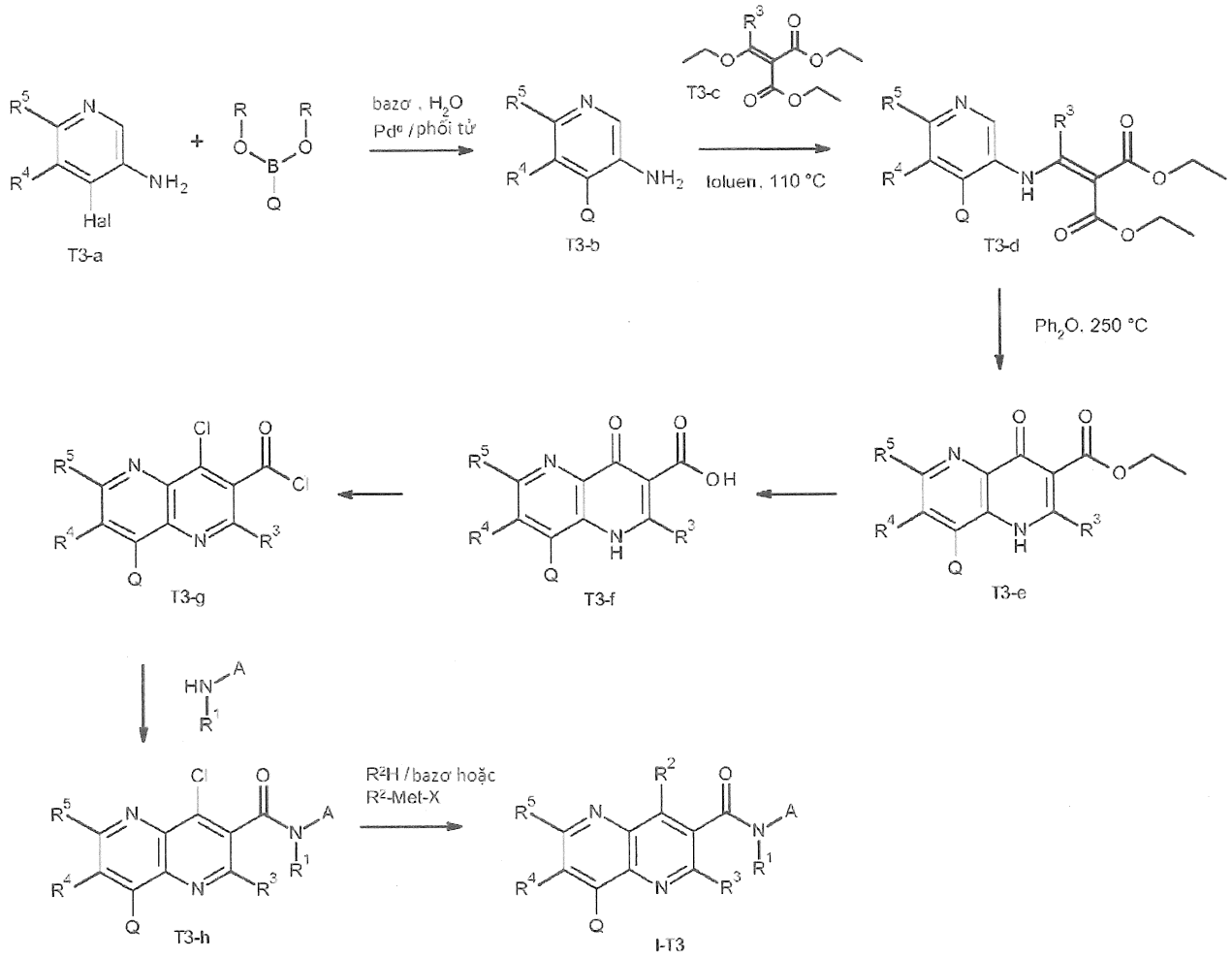
Các aminopyridin **T2-a** có thể dễ dàng được chuyển hóa với (alkoxymetylen)malonat **T2-c** được hòa tan trong dung môi rượu hoặc toluen tương ứng, tốt hơn là trong điều kiện sôi, thành (pyrid-4-ylaminometylen)-malonat **T2-i** như được mô tả trong Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50 (22), 5471-5484, hoặc không có dung môi bất kỳ như được mô tả trong Medicinal Chemistry Letters, 2012, 3 (1), 74-78. Việc đóng vòng được thực hiện trong dung môi đang sôi ở nhiệt độ cao, tốt hơn là trong diphenylete hoặc xylol, để thu được aza-quinolon carboxylic este **T2-j** như được mô tả trong WO 2016196961. Các este trung gian **T2-j** phản ứng trong các điều kiện thủy phân để thu được các axit aza-quinolon carboxylic **T2-k** như được mô tả với các quy trình tổng hợp tương tự trong WO 2009036412. Các axit aza-quinolon carboxylic **T2-k** có thể được chuyển hóa thành amit tương ứng **T2-l** bằng các điều kiện kết hợp amit, ví dụ thông qua axit carboxylic clorua được tạo ra từ **T2-k** mà được kết hợp với amin R^1-NH-A trong các điều kiện bazơ, ví dụ pyridin, trietylamin hoặc *N,N*-diisopropyl etylamin hoặc thông qua sự tạo thành amit từ axit carboxylic **T2-k** mà được kết hợp với amin R^1-NH-A và các chất

phản ứng khử hydrat, ví dụ *N*-(3-dimetylaminoisopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit-hydroclorua (EDC). Các quy trình tổng hợp tương tự được mô tả trong WO 2009036412 ví dụ.

Aza-quinolon amit **T2-l** có thể được chuyển hóa thông qua phản ứng liên hợp chéo *Suzuki* với axit boric hoặc este boric Q-B(OR)$_2$ (R=H; R = Me hoặc R,R = pinacolat) như được mô tả với các phản ứng tương tự trong WO 2015144001, thành Aza-quinolon amit được thế aryl- hoặc hetaryl- **T2-m**.

Các aza-quinolon amit **T2-m** có thể được chuyển hóa thành cloro aza-quinolin tương ứng **T2-h** với sự có mặt của các chất clo hóa như phospho oxyclorua hoặc oxalyl clorua như được mô tả trong WO 2008154447 với các aza-quinolin tương tự. Phụ thuộc vào bản chất của R^2H ái nhân, các clo aza-quinolin **T2-h** phản ứng với R^2H với sự có mặt của bazơ, ví dụ natri etylat, natri metylat, kali t-butylat, trietylamin *N,N*-diisopropyl etylamin, diazabixycloundecan, natri hydrua, lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, kali cacbonat, xeri cacbonat, hoặc tương tự để thu được các hợp chất cuối **I-T2**. Theo cách khác, **T2-h** có thể được chuyển hóa với các hợp chất *Grignard*- hoặc kim loại hữu cơ nhất định R^2Met-X, ví dụ C_1-C_4-alkyl-Met-X, C_3-C_6-xycloalkyl-Met-X, C_2-C_4-alkenyl-Met-X, C_3-C_6-xycloalkenyl-Met-X, C_2-C_4-alkynyl-Met-X hoặc phenyl-C_1-C_4-alkyl-Met-X (Met = Mg, Zn; X = I, Br, Cl) đưa C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkenyl, C_2-C_4-alkynyl hoặc phenyl-C_1-C_4-alkyl, mỗi một trong số các nhóm này tùy ý được thế như được định nghĩa ở trên đối với nhóm R^2, như được mô tả trong Tetrahedron Letters, 2000, 41(33), 6387-6391 ví dụ, vào các hợp chất cuối **I-T2**.

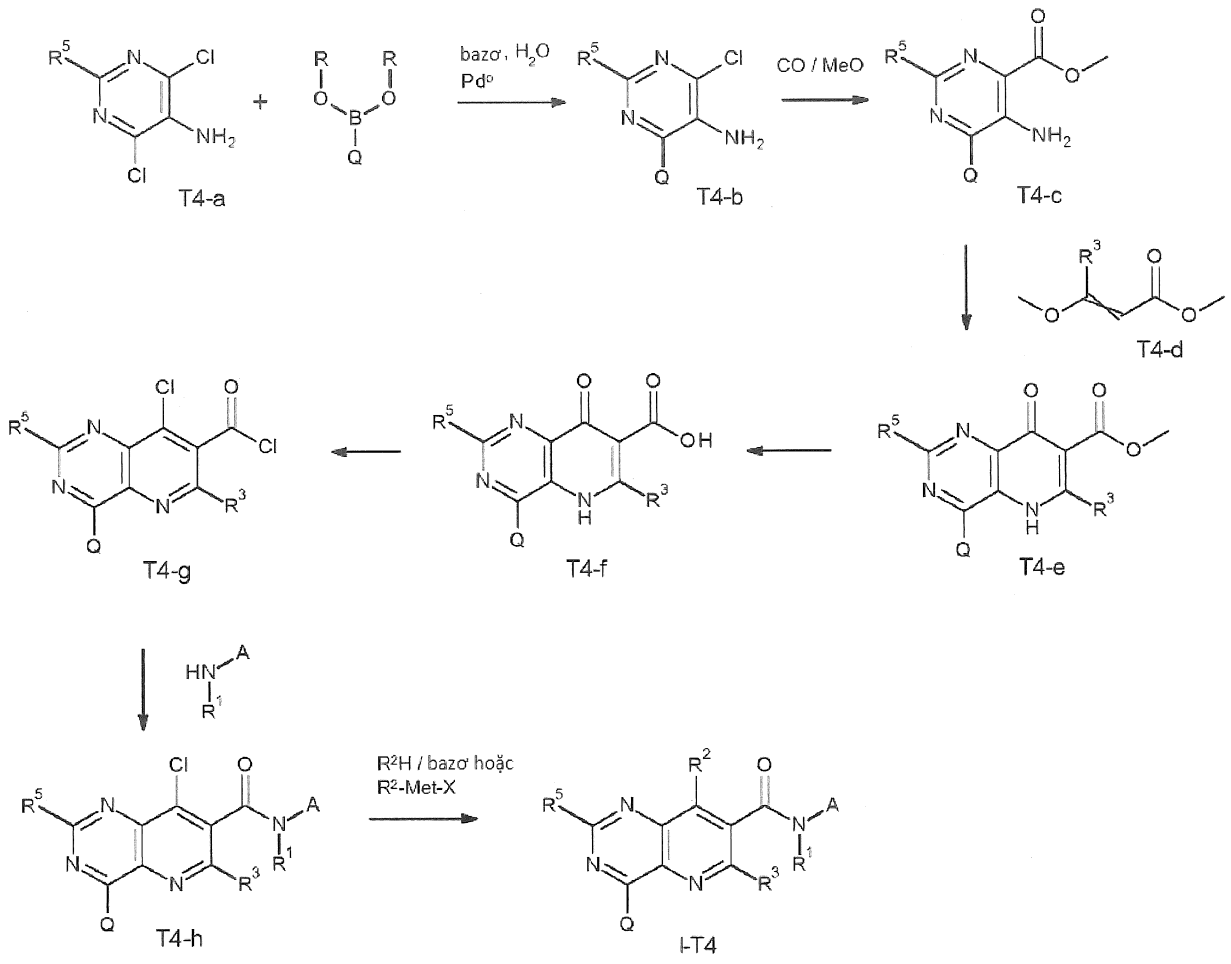
Sơ đồ 3 để điều chế hợp chất (I) với T = T^3 (I-T3)



Các aminopyridin **T3-a** có thể được chuyển hóa thông qua phản ứng liên hợp chéo Suzuki với axit boric hoặc este boric Q-B(OR)$_2$ (R=H; R = Me hoặc R,R = pinacolat) như được mô tả trong WO 2015170693 thành aminopyridin được thế aryl hoặc hetaryl **T3-b**. Các aminopyridin này có thể dễ dàng được chuyển hóa với (alkoxymetylen)malonat **T3-c** được hòa tan trong dung môi rượu hoặc toluen, tốt hơn là trong điều kiện sôi, thành (pyrid-3-ylaminometylen)-malonat **T3-d** như được mô tả trong US 20140336182, hoặc không có dung môi bất kỳ như được mô tả trong Journal of the American Chemical Society, 1946, 68, 1204-1208. Việc đóng vòng được thực hiện trong dung môi đang sôi ở nhiệt độ cao, tốt hơn là trong diphenylete hoặc xylol, để thu được aza-quinolon carboxylic este **T3-e** như được mô tả trong WO 2013132376. Các este trung gian **T3-e** phản ứng trong các điều kiện thủy phân để thu được các axit aza-quinolon carboxylic **T3-f** như được mô tả với các quy trình tổng hợp tương tự trong WO 20060223843. Các axit carboxylic **T3-f** có thể được chuyển hóa thành clorua axit tương ứng **T3-g** với sự có mặt của các chất clo hóa như phospho oxyclorua như được mô tả trong WO 2006125974 với các aza-quinolin tương tự. Các clorua axit có thể dễ dàng được chuyển hóa với các amin R^1-NH-

A thành amit **T3-h** với sự có mặt của các bazơ như trietylamin. Phụ thuộc vào bản chất của R^2H ái nhân, các clo aza-quinolin **T3-h** phản ứng với R^2H với sự có mặt của bazơ, ví dụ natri etylat, natri metylat, kali t-butylat, trietylamin *N,N*-diisopropyl etylamin, diazabixycloundecan, natri hydrua, lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, kali cacbonat, xeri cacbonat, hoặc tương tự để thu được các hợp chất cuối **I-T3**. Theo cách khác, **T3-h** có thể được chuyển hóa với các hợp chất *Grignard*- hoặc kim loại hữu cơ nhất định R^2Met-X, ví dụ C_1-C_4-alkyl-Met-X, C_3-C_6-xycloalkyl-Met-X, C_2-C_4-alkenyl-Met-X, C_3-C_6-xycloalkenyl-Met-X, C_2-C_4-alkynyl-Met-X hoặc phenyl-C_1-C_4-alkyl-Met-X (Met = Mg, Zn; X = I, Br, Cl) đưa C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkenyl, C_2-C_4-alkynyl hoặc phenyl-C_1-C_4-alkyl, mỗi một trong số các nhóm này tùy ý được thế như được định nghĩa ở trên đối với nhóm R^2, như được mô tả trong Tetrahedron Letters, 2000, 41(33), 6387-6391 ví dụ, vào các hợp chất cuối **I-T3**.

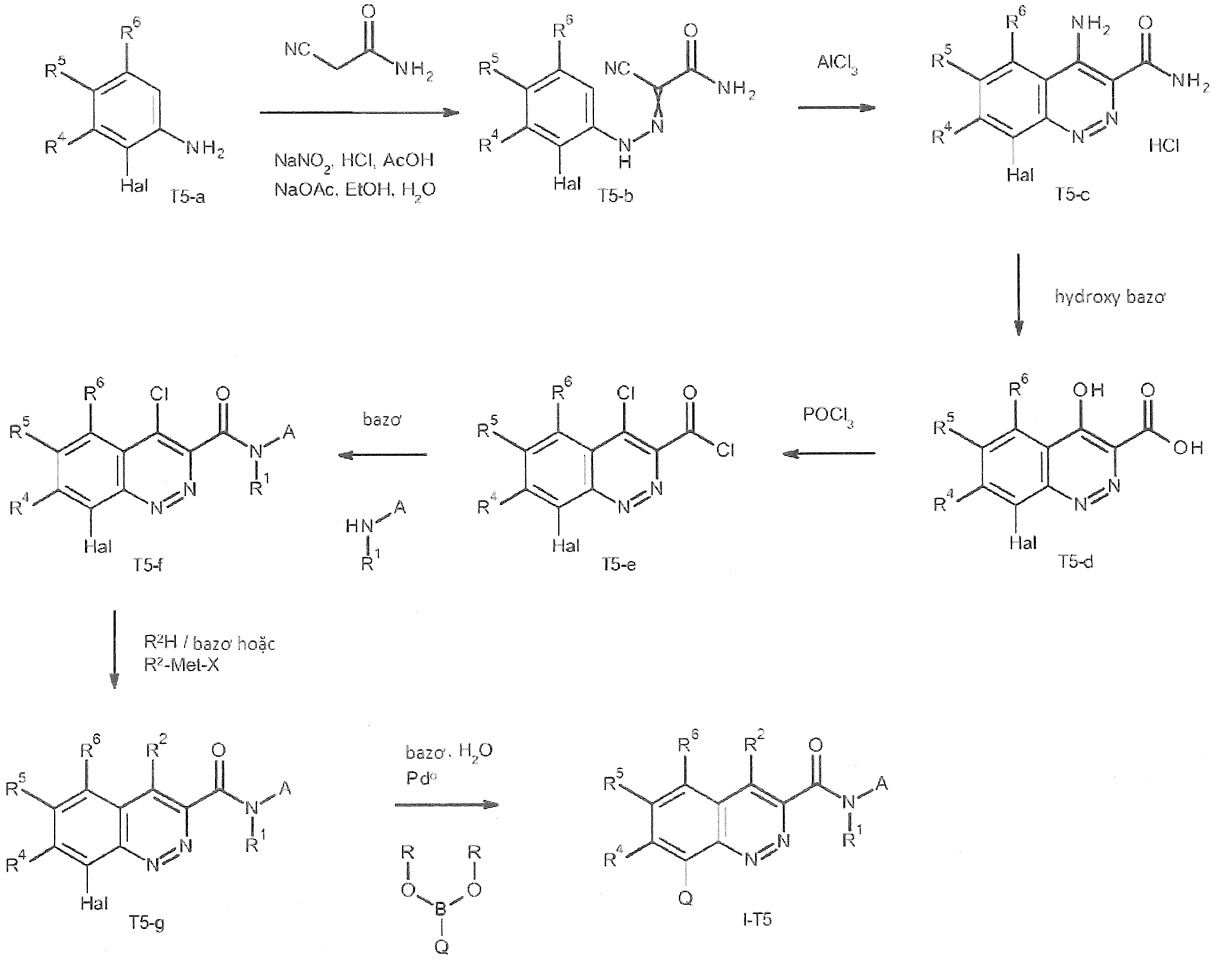
Sơ đồ 4 để điều chế hợp chất (I) với T = T^4 (I-T4)



Các aminopyrimidin **T4-a** có thể được chuyển hóa thông qua phản ứng liên hợp chéo *Suzuki* với axit boric hoặc este boric Q-B(OR)$_2$ (R=H; R = Me hoặc R,R = pinacolat)

như được mô tả trong WO 2008134679 hoặc WO 2009112461 thành pyrimidin được thế aryl- hoặc hetaryl **T4-b**. Sau đó, **T4-b** có thể dễ dàng được chuyển hóa thành pyrimidinyl este **T4-c** trong điều kiện nồi hấp và khí cacbon monoxit với sự có mặt của metanol như được mô tả trong WO 199835967. Bước tiếp theo bao gồm acryleste **T4-d** mà có thể được ngưng tụ với **T4-c** để tạo ra aza-quinolon như **T4-e** như được mô tả trong Journal of the Chemical Society [Section C: Organic] (1967), (18), 1745-1750. Các chất trung gian **T4-e** phản ứng trong các điều kiện thủy phân để thu được các axit aza-quinolon carboxylic **T4-f** như được mô tả với các quy trình tổng hợp tương tự trong WO 2009089263. Các axit carboxylic **T4-f** có thể được chuyển hóa thành clorua axit tương ứng **T4-g** với sự có mặt của các chất clo hóa như phospho oxyclorua như được mô tả trong EP 115469 với các naphtyridin tương tự. Các clorua axit có thể dễ dàng được chuyển hóa với các amin R^1-NH-A thành amit **T4-h** với sự có mặt của các bazơ như trietylamin. Phụ thuộc vào bản chất của R^2H ái nhân, các clo aza-quinolin **T4-h** phản ứng với R^2H với sự có mặt của bazơ, ví dụ natri etylat, natri metylat, kali t-butylat, trietylamin *N,N*-diisopropyl etylamin, diazabixycloundecan, natri hydrua, lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, kali cacbonat, xeri cacbonat, hoặc tương tự để thu được các hợp chất cuối **I-T4**. Theo cách khác, **T4-h** có thể được chuyển hóa với các hợp chất *Grignard*- hoặc kim loại hữu cơ nhất định R^2Met-X, ví dụ C_1-C_4-alkyl-Met-X, C_3-C_6-xycloalkyl-Met-X, C_2-C_4-alkenyl-Met-X, C_3-C_6-xycloalkenyl-Met-X, C_2-C_4-alkynyl-Met-X hoặc phenyl-C_1-C_4-alkyl-Met-X (Met = Mg, Zn; X = I, Br, Cl) đưa C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkenyl, C_2-C_4-alkynyl hoặc phenyl-C_1-C_4-alkyl, mỗi một trong số các nhóm này tùy ý được thế như được định nghĩa ở trên đối với nhóm R^2, như được mô tả trong Tetrahedron Letters, 2000, 41(33), 6387-6391 ví dụ, vào các hợp chất cuối **I-T4**.

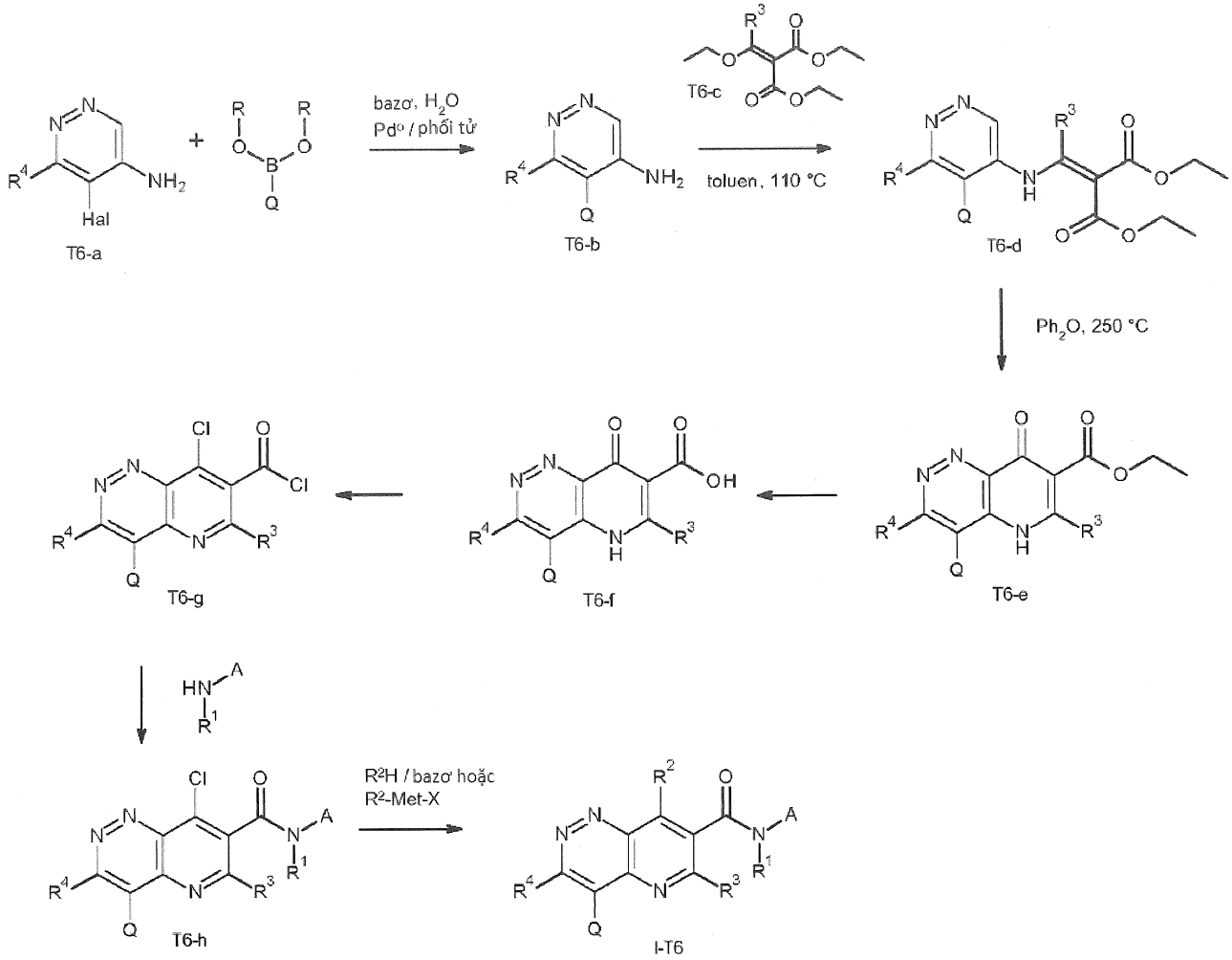
Sơ đồ 5 để điều chế hợp chất (I) với T = T^5 (I-T5)



2-Halogenanilin **T5-a** có thể dễ dàng được chuyển hóa thành oxoaxetohydrazonoyl xyanua **T5-b** trong phản ứng diazo hóa-ngưng tụ hai bước với 2-xyanoaxetamit như được mô tả trong Journal of Medicinal Chemistry, 2015, 58(14), 5437-5444. Việc đóng vòng **T5-b** thành xinnolin carboxamit **T5-c** diễn ra với sự có mặt của axit*Lewis*, ví dụ aluminin triclorua, như được mô tả trong WO 2013148603. Các chức amino của **T5-c** có thể được saponin hóa với sự có mặt của hydroxyl bazơ, ví dụ kali hydroxit, để thu được axit xinnolin carboxylic **T5-d** như được mô tả trong WO 2004016615. **T5-d** có thể dễ dàng được clo hóa, ví dụ bằng phospho oxyclorua, thành axit xinnolin caroboxylic clorua **T5-e** như được mô tả trong WO 2012162254. Clorid axit có thể được chuyển hóa với các amin R^1-NH-A thành amit **T5-f** với sự có mặt của các bazơ như trietylamin như được mô tả trong WO 2012162254. Phụ thuộc vào bản chất của R^2H ái nhân, cloro xinnolin **T5-f** phản ứng với R^2H với sự có mặt của bazơ, ví dụ natri etylat, natri metylat, kali t-butylat, trietylamin *N,N*-diisopropyl etylamin, diazabixycloundecan, natri hydrua, lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, kali cacbonat, xesi cacbonat, hoặc chất tương tự để thu được xinnolin carboxamit **T5-g** như được mô tả trong Bioorganic & Medicinal Chemistry

Letters, 2013, 23(1), 71-74.. Theo cách khác, **T5-h** có thể được chuyển hóa với các hợp chất *Grignard*- hoặc kim loại hữu cơ nhất định R^2Met-X, ví dụ C_1-C_4-alkyl-Met-X, C_3-C_6-xycloalkyl-Met-X, C_2-C_4-alkenyl-Met-X, C_3-C_6-xycloalkenyl-Met-X, C_2-C_4-alkynyl-Met-X hoặc phenyl-C_1-C_4-alkyl-Met-X (Met = Mg, Zn; X = I, Br, Cl) đưa C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkenyl, C_2-C_4-alkynyl hoặc phenyl-C_1-C_4-alkyl, mỗi một trong số các nhóm này tùy ý được thế như được định nghĩa ở trên đối với nhóm R^2, như được mô tả trong Journal of Medicinal Chemistry, 2013, 56(3), 1023-1040. Cuối cùng, **T5-g** có thể được chuyển hóa thông qua phản ứng liên hợp chéo *Suzuki* với axit boric hoặc este boric Q-B(OR)$_2$ (R=H; R = Me hoặc R,R = pinacolat) như được mô tả trong WO 2013148603 để tạo ra các hợp chất cuối **I-T5**.

Sơ đồ 6 để điều chế hợp chất (I) với T = T^6 (I-T6)



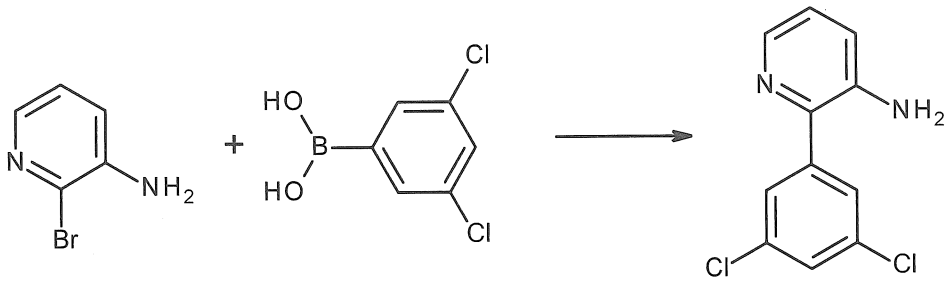
Các aminopyridazin **T6-a** có thể được chuyển hóa thông qua phản ứng liên hợp chéo Suzuki với axit boric hoặc este boric Q-B(OR)$_2$ (R=H; R = Me hoặc R,R = pinacolat) như được mô tả trong WO 2014143241 thành aminopyridazin được thế aryl hoặc hetaryl **T3**-

b. Các aminopyridazin này có thể dễ dàng được chuyển hóa với (alkoxymetylen)malonat **T6-c** được hòa tan trong dung môi rượu hoặc toluen, tốt hơn là trong điều kiện sôi, thành (pyridazin-4-ylaminometylen)-malonat **T6-d** như được mô tả với các phản ứng tương tự trong US 20140336182, hoặc không có dung môi bất kỳ như được mô tả trong Journal of the American Chemical Society, 1946, 68, 1204-1208. Việc đóng vòng được thực hiện trong dung môi đang sôi ở nhiệt độ cao, tốt hơn là trong diphenylete hoặc xylol, để thu được 8-oxo-5,8-dihydropyrido[3,2-c]pyridazin carboxylic este **T6-e** như được mô tả trong WO 2013132376. Các este trung gian **T6-e** phản ứng trong các điều kiện thủy phân để thu được axit 8-oxo-5,8-dihydropyrido[3,2-c]pyridazin-7-carboxylic **T6-f** như được mô tả với các quy trình tổng hợp tương tự trong WO 20060223843. Các axit carboxylic **T6-f** có thể được chuyển hóa thành clorua axit tương ứng **T6-g** với sự có mặt của các chất clo hóa như phospho oxyclorua như được mô tả trong WO 2006125974 với aza-quinolin tương tự. Các clorua axit có thể dễ dàng được chuyển hóa với các amin R^1-NH-A thành amit **T6-h** với sự có mặt của các bazơ như trietylamin. Phụ thuộc vào bản chất của R^2H ái nhân, 8-clo-pyrido[3,2-c]pyridazin-7-carboxamit **T6-h** phản ứng với R^2H với sự có mặt của bazơ, ví dụ natri etylat, natri metylat, kali t-butylat, trietylamin *N,N*-diisopropyl etylamin, diazabixycloundecan, natri hydrua, lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, kali cacbonat, xesi cacbonat, hoặc các chất tương tự để thu được các hợp chất cuối **I-T6**. Theo cách khác, **T6-h** có thể được chuyển hóa với các hợp chất *Grignard*- hoặc kim loại hữu cơ nhất định R^2Met-X, ví dụ C_1-C_4-alkyl-Met-X, C_3-C_6-xycloalkyl-Met-X, C_2-C_4-alkenyl-Met-X, C_3-C_6-xycloalkenyl-Met-X, C_2-C_4-alkynyl-Met-X hoặc phenyl-C_1-C_4-alkyl-Met-X (Met = Mg, Zn; X = I, Br, Cl) đưa C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkenyl, C_2-C_4-alkynyl hoặc phenyl-C_1-C_4-alkyl, mỗi một trong số các nhóm này tùy ý được thế như được định nghĩa ở trên đối với nhóm R^2, như được mô tả trong Tetrahedron Letters, 2000, 41(33), 6387-6391 ví dụ, vào các hợp chất cuối **I-T6**.

PHẦN THỰC NGHIỆM – CÁC VÍ DỤ

Các chất trung gian (T^1)

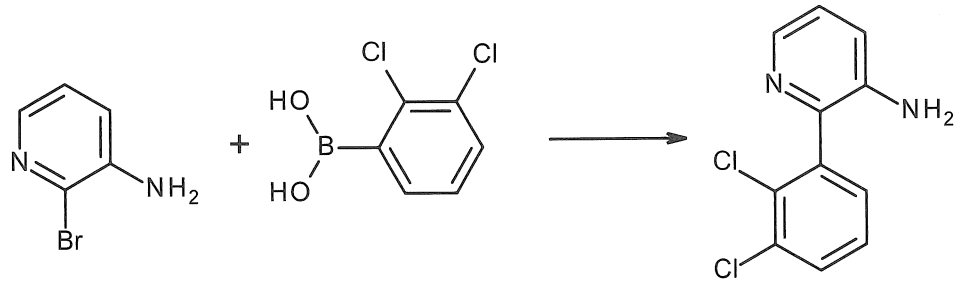
2-(3,5-Diclophenyl)pyridin-3-amin (T1-b-1)



2-Bromopyridin-3-amin, 2,00 g (11,6 mmol), axit 3,5-diclophenylboronic, 3,30 g (17,3 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi, 0,50 g (0,6 mmol), tri-tert-butylphosphin tetrafloborat, 0,30 g (1,2 mmol), và kali florua, 2,00 g (34,7 mmol), được hòa tan trong 80 mL tetrahydrofuran và 20 mL nước. Hỗn hợp này được khuấy ở 60 °C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Nước được bổ sung, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (ete dầu mỏ / etyl axetat = 10:1) để thu được 1,40 g (51%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng.

LC-MS (Phương pháp M34): R_t = 0,77 phút; m/z = 239 $(M+1)^+$.

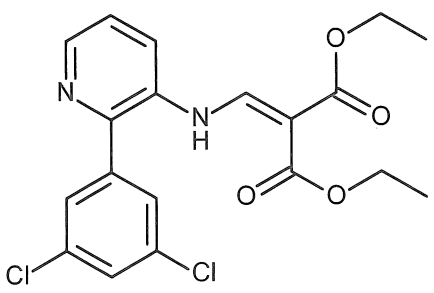
2-(2,3-Diclophenyl)pyridin-3-amin (T1-b-2)



Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như được mô tả trong T1-b-1 để thu được 1,56 g (62%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng.

LC-MS (Phương pháp M34): R_t = 0,82 phút; m/z = 239 $(M+1)^+$.

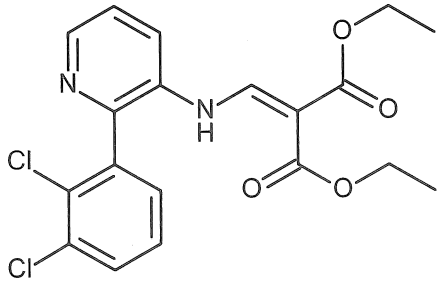
Dietyl ({[2-(3,5-diclophenyl)pyridin-3-yl]amino}metylen)malonat (T1-d-1)



2-(3,5-diclophenyl)pyridin-3-amin, 1,40 g (5,6 mmol) và dietyl 2-(etoxymetylen)-malonat, 3,80 g (17,6 mmol), được hòa tan trong 30 mL toluen. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 110 °C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (ete dầu mỏ / etyl axetat = 1:2) để thu được 2,40 g (40%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng.

LC-MS (Phương pháp M20): R_t = 1,32 phút; m/z = 409 $(M+1)^+$.

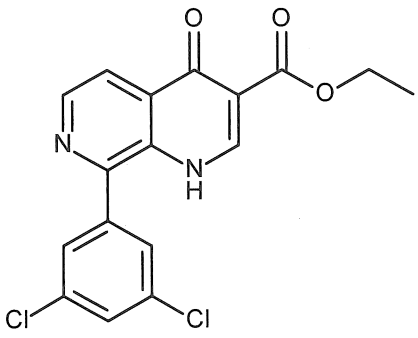
Dietyl ({[2-(2,3-diclophenyl)pyridin-3-yl]amino}metylen)malonat (T1-d-2)



Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như được mô tả trong T1-d-1 để thu được 2,10 g (70%) sản phẩm dưới dạng dầu màu vàng.

LC-MS (Phương pháp M20): R_t = 1,19 phút; m/z = 409 $(M+1)^+$.

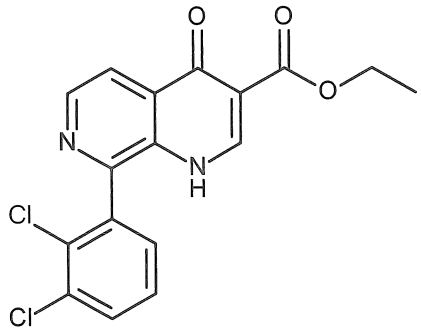
Etyl 8-(3,5-diclophenyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,7-naphtyridin-3-carboxylat (T1-e-1)



Dietyl ({[2-(3,5-diclophenyl)pyridin-3-yl]amino}metylen)malonat, 2,40 g (5,9 mmol), được hòa tan trong 50 mL diphenyl ete. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 230 °C trong 30 phút. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ phòng, 500 mL ete dầu mỏ được bổ sung và chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được 460 mg (9%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu nâu.

LC-MS (Phương pháp M17): R_t = 0,77 phút; m/z = 363 $(M+1)^+$.

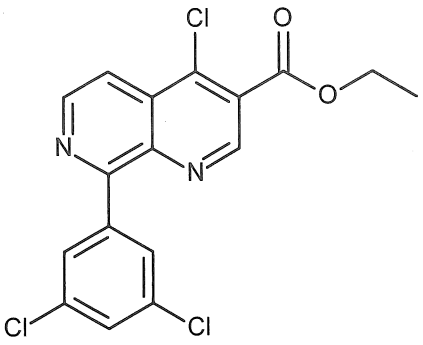
Etyl 8-(2,3-diclophenyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,7-naphtyridin-3-carboxylat (T1-e-2)



Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như được mô tả trong T1-e-1 để thu được 460 mg (21%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu nâu.

LC-MS (Phương pháp M20): R_t = 0,93 phút; m/z = 363 $(M+1)^+$.

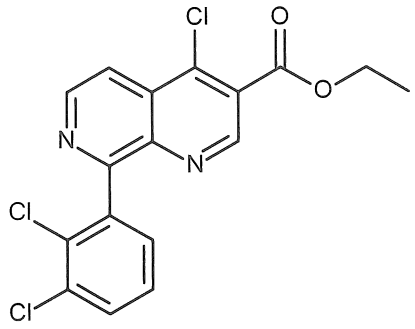
Etyl 4-clo-8-(3,5-diclophenyl)-1,7-naphtyridin-3-carboxylat (T1-f-1)



Etyl 8-(3,5-diclophenyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,7-naphtyridin-3-carboxylat, 460 mg (1,3 mmol), được hòa tan trong 10 mL phospho oxyclorua. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 100 °C trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được 460 mg (thô) sản phẩm dưới dạng dầu màu đen.

LC-MS (Phương pháp M20): R_t = 1,55 phút; m/z = 381 $(M+1)^+$.

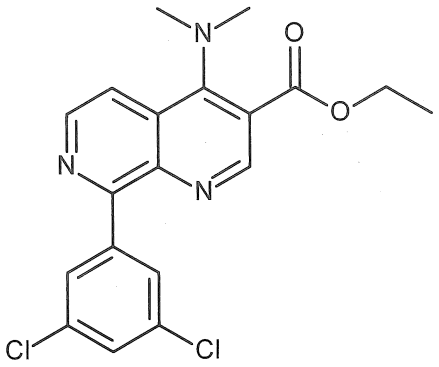
Etyl 4-clo-8-(2,3-diclophenyl)-1,7-naphtyridin-3-carboxylat (T1-f-2)



Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như được mô tả trong T1-f-1 để thu được 460 mg (55%) sản phẩm dưới dạng dầu màu đen.

LC-MS (Phương pháp M3): R_t = 1,32 phút; m/z = 381 $(M+1)^+$.

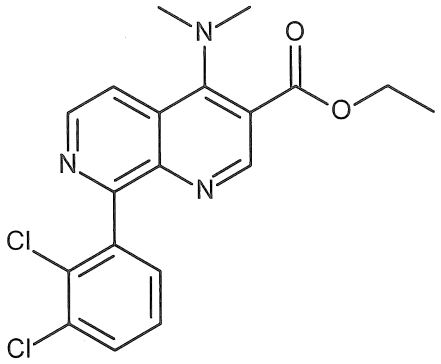
Etyl 8-(3,5-diclophenyl)-4-(dimetylamino)-1,7-naphtyridin-3-carboxylat (T1-g-1)



Etyl 4-clo-8-(3,5-diclophenyl)-1,7-naphtyridin-3-carboxylat, 230 mg (0,6 mmol), được hòa tan trong 10 mL tetrahydrofuran. Dimetylamin, 3,0 mL (2M trong tetrahydrofuran, 6,0 mmol), được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Nước được bổ sung, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được 230 mg (thô) sản phẩm dưới dạng dầu màu nâu.

LC-MS (Phương pháp M21): R_t = 1,24 phút; m/z = 390 $(M+1)^+$.

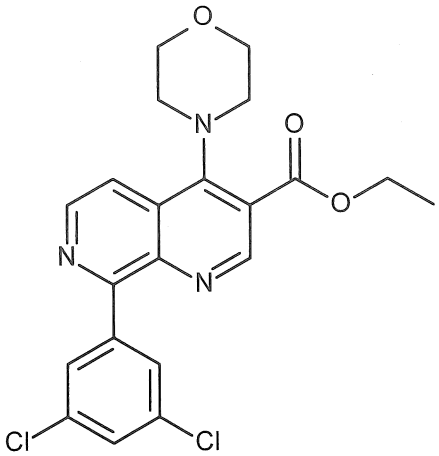
Etyl 8-(2,3-diclophenyl)-4-(dimetylamino)-1,7-naphtyridin-3-carboxylat (T1-g-2)



Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như được mô tả trong T1-g-1 để thu được 210 mg (63%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu nâu.

LC-MS (Phương pháp M3): R_t = 1,14 phút; m/z = 390 $(M+1)^+$.

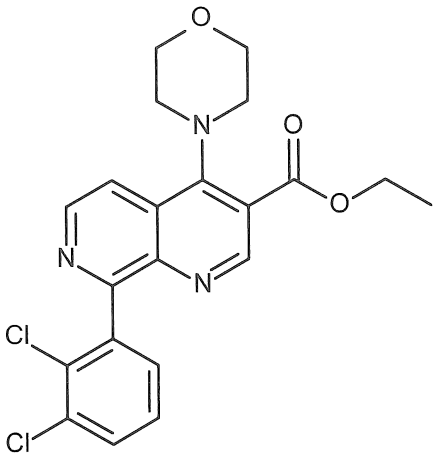
Etyl 8-(3,5-diclophenyl)-4-(morpholin-4-yl)-1,7-naphtyridin-3-carboxylat (T1-g-3)



Etyl 4-clo-8-(3,5-diclophenyl)-1,7-naphtyridin-3-carboxylat, 260 mg (thô), được hòa tan trong 5 mL tetrahydrofuran. Morpholin, 310 mg (5,2 đương lượng), được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Nước được bổ sung, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan để thu được 230 mg (78%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC-MS (Phương pháp M21): R_t = 1,23 phút; m/z = 432 $(M+1)^+$.

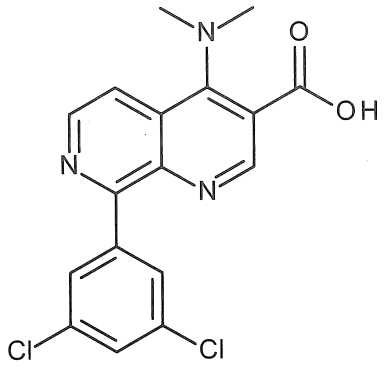
Etyl 8-(3,5-diclophenyl)-4-(morpholin-4-yl)-1,7-naphtyridin-3-carboxylat (T1-g-4)



Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như được mô tả trong T1-g-3 để thu được 200 mg (64%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng.

LC-MS (Phương pháp M21): R_t = 1,19 phút; m/z = 432 $(M+1)^+$.

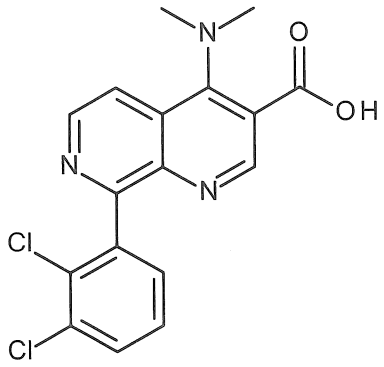
8-(3,5-diclophenyl)-4-(dimetylamino)-1,7-naphtyridin-3-carboxylic (T1-h-1)



Etyl 8-(3,5-diclophenyl)-4-(dimetylamino)-1,7-naphtyridin-3-carboxylat, 230 mg (0,6 mmol), được hòa tan trong 4,0 mL tetrahydrofuran và 1,0 mL nước. Lithi hydroxit, 140 mg (5,9 mmol), được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 60 °C qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ phòng, dung môi được loại bỏ trong chân không. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và độ pH của pha nước được điều chỉnh đến 7 bằng dung dịch hydro clorua 2N. Chất rắn kết tủa được lọc sạch, được rửa bằng nước và làm khô trong không khí để thu được 130 mg (57%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng.

LC-MS (Phương pháp M21): R_t = 0,81 phút; m/z = 362 $(M+1)^+$.

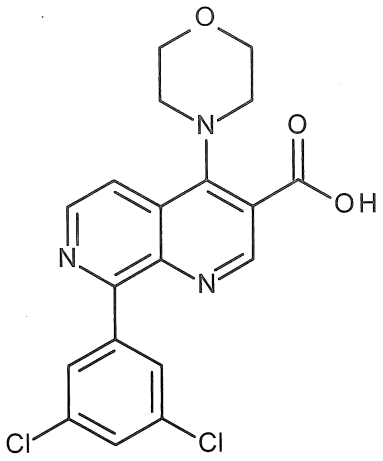
8-(2,3-diclophenyl)-4-(dimetylamino)-1,7-naphtyridin-3-carboxylic (T1-h-2)



Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như được mô tả trong T1-h-1 để thu được 190 mg (89%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng.

LC-MS (Phương pháp M3): R_t = 0,82 phút; m/z = 362 $(M+1)^+$.

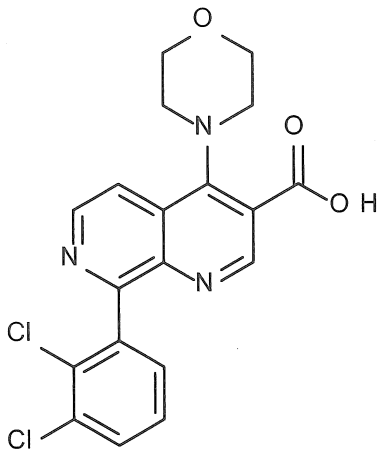
Axit 8-(3,5-diclophenyl)-4-(morpholin-4-yl)-1,7-naphtyridin-3-carboxylic (T1-h-3)



Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như được mô tả trong T1-h-1 để thu được 100 mg (44%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng.

LC-MS (Phương pháp M21): R_t = 1,00 phút; m/z = 404 $(M+1)^+$.

Axit 8-(2,3-diclophenyl)-4-(morpholin-4-yl)-1,7-naphtyridin-3-carboxylic (T1-h-4)



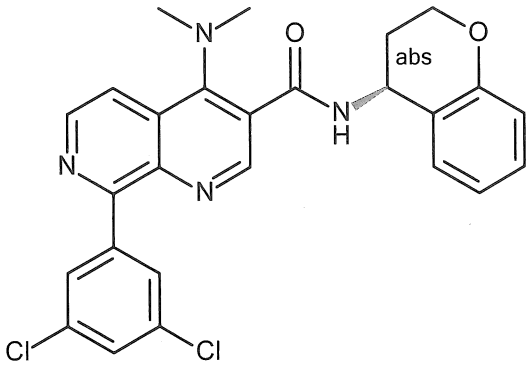
Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như được mô tả trong T1-h-1 để thu được 160 mg (73%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng.

LC-MS (Phương pháp M3): R_t = 0,99 phút; m/z = 404 $(M+1)^+$.

Các ví dụ (T^1)

Ví dụ T1-1

8-(3,5-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-(dimetylamino)-1,7-naphtyridin-3-carboxamit



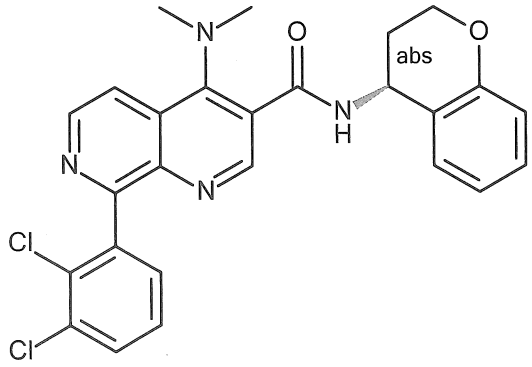
Axit 8-(3,5-diclophenyl)-4-(dimetylamino)-1,7-naphtyridin-3-carboxylic, 120 mg (0,3 mmol), (S)-chroman-4-amin, 60 mg (0,4 mmol), HATU,189 mg (0,5 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin, 129 mg (1,0 mmol), được hòa tan trong 3 mL *N,N*-dimetylformamit. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được 36 mg (20%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng.

LC-MS (Phương pháp M30): R_t = 1,61 phút; m/z = 493 $(M+1)^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,05-2,08 (m, 1H), 2,19-2,24 (m, 1H), 3,11 (s, 6H), 4,22-4,31 (m, 2H), 5,25 (q, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,06-8,09 (m, 3H), 8,6 5 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,18 (d, 1H).

Ví dụ T1-2

8-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-(dimetylamino)-1,7-naphtyridin-3-carboxamit



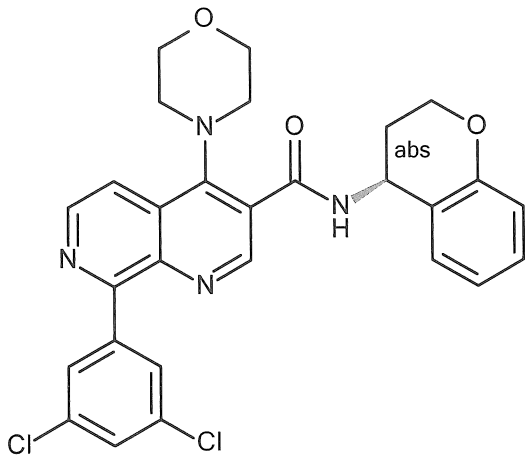
Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như được mô tả trong ví dụ T1-1 để thu được 74 mg (29%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng.

LC-MS (Phương pháp M36): R_t = 1,20 phút; m/z = 493 $(M+1)^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,01-2,07 (m, 1H), 2,17-2,20 (m, 1H), 3,16 (s, 6H), 4,17-4,29 (m, 2H), 5,22 (q, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,40-7,49 (m, 2H), 7,7-7,8 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,57 (s, 1 H), 8,6 4 (d, 1H), 9,16(d, 1H).

Ví dụ T1-3

8-(3,5-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-(morpholin-4-yl)-1,7-naphtyridin-3-carboxamit



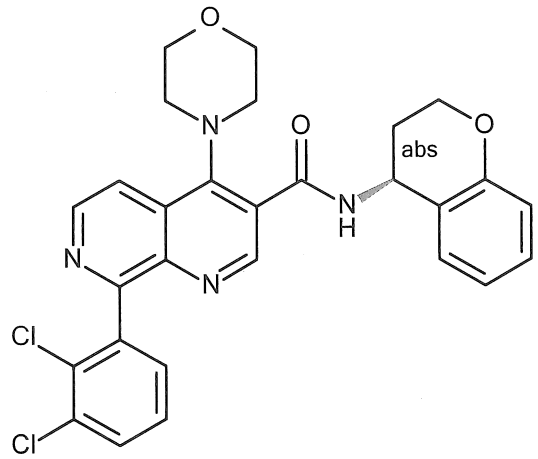
Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như được mô tả trong ví dụ T1-1 để thu được 78 mg (57%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

LC-MS (Phương pháp M35: R_t = 1,85 phút; m/z = 535 $(M+1)^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ [ppm] = 2,07-2,11 (m, 1H), 2,20-2,27 (m, 1H), 3,31-3,40 (m, 4H), 3,87-3,90 (m, 4H), 4,24-4,30 (m, 2H), 5,27 (q, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,19 (t, 1H),7,41 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 8,06-8,10 (m, 3H), 8,71 (d, 1H), 8,83 (s, 1 H), 9,28 (d, 1H).

Ví dụ T1-4

8-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-(morpholin-4-yl)-1,7-naphtyridin-3-carboxamit



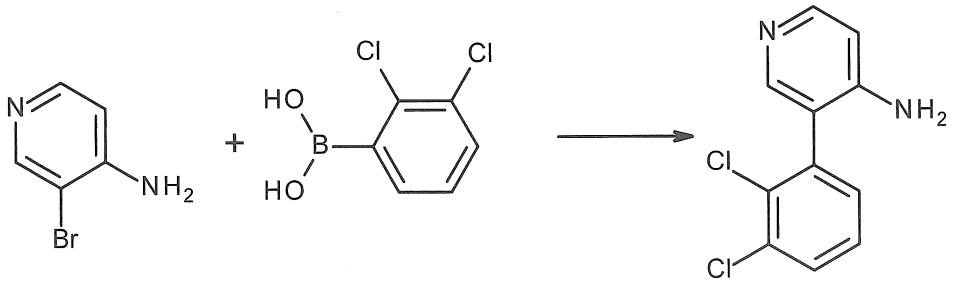
Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như được mô tả trong ví dụ T1-1 để thu được 59 mg (29%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng.

LC-MS (Phương pháp M37): R_t = 1,6 0 phút; m/z = 535 $(M+1)^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,03-2,08 (m, 1H), 2,18-2,23 (m, 1H), 3,32-3,33 (m, 4H), 3,88 (m, 4H), 4,22-4,48 (m, 2H), 5,24 (q, 1H), 6,78-6,80 (m, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,11-7,20 (m, 1H), 7,35-7,51 (m, 3H), 7,75-7,78 (m, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,6 7-8,6 9 (m, 2H), 9,25 (d, 1H).

Các chất trung gian (T^2)

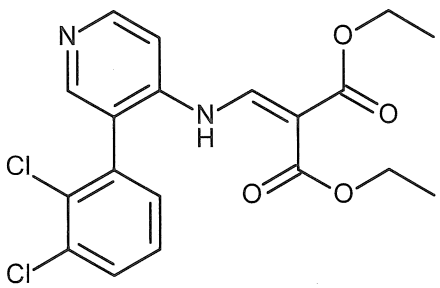
3-(2,3-diclophenyl)pyridin-4-amin (T2-b-1)



3-Bromopyridin-4-amin, 2,00 g (11,6 mmol), axit 2,3-diclophenylboronic, 3,30 g (17,3 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi, 530 mg (0,6 mmol), tri-tert-butylphosphin tetrafloborat, 335 mg (1,2 mmol), và kali florua, 2,00 g (34,7 mmol), được hòa tan trong 40 mL tetrahydrofuran và 10 mL nước. Hỗn hợp này được khuấy ở 110 °C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Nước được bổ sung, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (diclometan / metanol = 20:1) để thu được 1,90 g (59%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng.

LC-MS (Phương pháp M33): R_t = 1,22 phút; m/z = 239 $(M+1)^+$.

Dietyl ({[3-(2,3-diclophenyl)pyridin-4-yl]amino}metylen)malonat (T2-d-1)

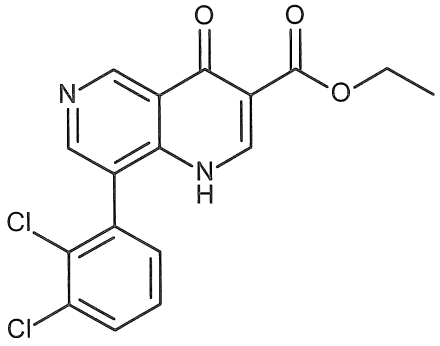


3-(2,3-diclophenyl)pyridin-4-amin, 1,90 g (8,0 mmol) và dietyl 2-(etoxymetylen)malonat, 5,70 g (23,8 mmol), được hòa tan trong 30 mL toluen. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 110 °C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không và

phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (ete dầu mỏ / etyl axetat = 1:2) để thu được 1,10 g (33%) sản phẩm dưới dạng dầu màu vàng.

LC-MS (Phương pháp M33): R_t = 1,52 phút; m/z = 409 $(M+1)^+$.

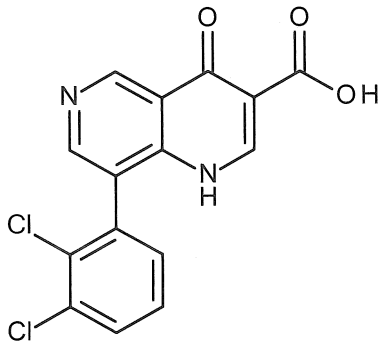
Etyl 8-(2,3-diclophenyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxylat (T2-e-1)



1000 mL diphenyl ete được đặt trong bình ba cổ, dietyl ({[3-(2,3-diclophenyl)pyridin-4-yl]amino}metylen)malonat, 1,00 g (2,4 mmol), được hòa tan trong 100 mL diphenyl ete, được bổ sung ở điều kiện hồi lưu. Hỗn hợp thu được được khuấy ở điều kiện hồi lưu trong 10 phút. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ phòng, hệ phản ứng được rửa 5 lần bằng dung dịch hydro clorua 4N. Pha nước được đông khô và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 để thu được 540 mg (61%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng.

LC-MS (Phương pháp M31): R_t = 1,93 phút; m/z = 363 $(M+1)^+$.

Axit 8-(2,3-diclophenyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxylic (T2-f-1)

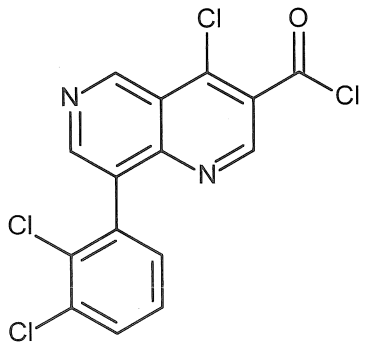


Etyl 8-(2,3-diclophenyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxylat, 540 mg (1,5 mmol), được hòa tan trong 16 mL tetrahydrofuran và 4 mL nước. Lithi hydroxit, 625 mg (14,9 mmol), được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 60 °C qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ phòng, dung môi được loại bỏ trong

chân không. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và độ pH của pha nước được điều chỉnh đến 7 bằng dung dịch hydro clorua 2N. Chất rắn kết tủa được lọc sạch, được rửa bằng nước và làm khô trong không khí để thu được 300 mg (50%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng.

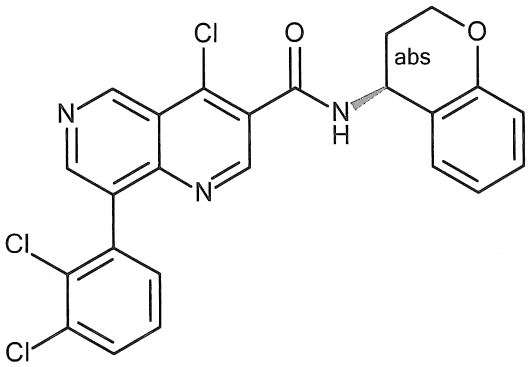
LC-MS (Phương pháp M17): R_t = 0,80 phút; m/z = 335 $(M+1)^+$.

4-clo-8-(2,3-diclophenyl)-1,6-naphtyridin-3-carbonyl clorua (T2-g-1)



Axit 8-(2,3-diclophenyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxylic, 250 mg (0,8 mmol), được hòa tan trong 5 mL toluen. *N,N*-Diisopropyletylamin, 289 mg (2,2 mmol), được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 60 °C trong 1 giờ. Phospho oxyclorua, 572 mg (3,7 mmol), được bổ sung ở 60 °C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 60 °C trong 30 phút. Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được 250 mg (thô) sản phẩm dưới dạng dầu màu nâu. Phần cặn được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

4-clo-8-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (T2-h-2)

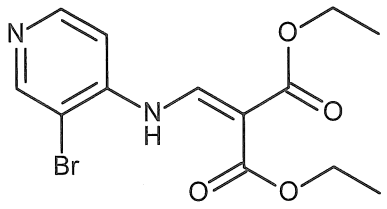


4-clo-8-(2,3-diclophenyl)-1,6-naphtyridin-3-carbonyl clorua, 250 mg (0,7 mmol) và (S)-chroman-4-amin, 120 mg (0,8 mmol), được hòa tan trong 5 mL diclometan.

Trietylamin, 340 mg (3,4 mmol), được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được 250 mg (thô) sản phẩm dưới dạng dầu màu nâu.

LC-MS (Phương pháp M17): R_t = 1,06; m/z = 484 $(M+1)^+$.

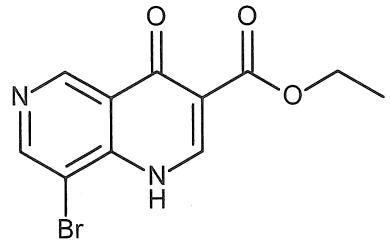
Dietyl {[(3-bromopyridin-4-yl)amino]metylen}malonat (T2-i-1)



3-Bromopyridin-4-amin, 2,00 g (11,6 mmol) và dietyl 2-(etoxymetylen)malonat, 7,49 g (34,7 mmol), được hòa tan trong 50 mL toluen. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 110 °C qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ phòng, dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (ete dầu mỏ/ etyl axetat = 2:3) để thu được 3,50 g (88%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu nâu.

LC-MS (Phương pháp M20): R_t = 0,86 phút; m/z = 343/345 $(M+1)^+$.

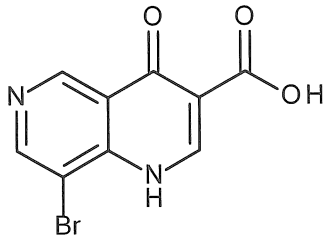
Etyl 8-bromo-4-oxo-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxylat (T2-j-1)



Dietyl {[(3-bromopyridin-4-yl)amino]metylen}malonat, 3,00 g (8,7 mmol), được hòa tan trong 50 mL diphenyl ete. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 230 °C trong 40 phút. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ phòng, 500 mL ete dầu mỏ được bổ sung, chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được 1,42 g (50%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu nâu.

LC-MS (Phương pháp M12): R_t = 0,59 phút; m/z = 297/299 $(M+1)^+$.

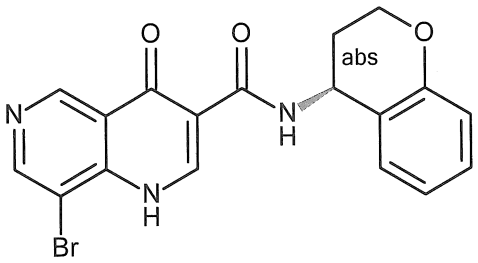
Axit 8-Bromo-4-oxo-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxylic (T2-k-1)



Etyl 8-bromo-4-oxo-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxylat, 1,42 g (4,8 mmol), được hòa tan trong 40,0 mL tetrahydrofuran và 10 mL nước. Lithi hydroxit, 1,15 g (47,8 mmol), được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 65 °C qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ phòng, dung môi được loại bỏ trong chân không. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và độ pH của pha nước được điều chỉnh đến 7 bằng dung dịch hydro clorua 2N. Chất rắn kết tủa được lọc sạch, được rửa bằng nước và làm khô trong không khí để thu được 1,10 g (86%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC-MS (Phương pháp M12): R_t = 0,56 phút; m/z = 269/271 $(M+1)^+$.

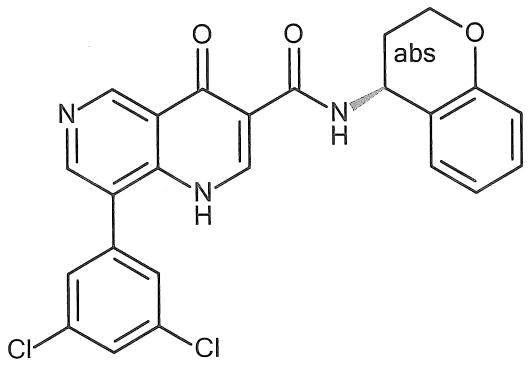
8-Bromo-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (T2-l-1)



Axit 8-Bromo-4-oxo-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxylic, 600 mg (2,2 mmol), (S)-chroman-4-amin, 400 mg (2,7 mmol), HATU, 1,27 g (3,3 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin, 865 mg (6,7 mmol), được hòa tan trong 10 mL *N,N*-dimetylformamit. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được làm ngừng bằng dung dịch natri. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và làm khô trong chân không để thu được 650 mg (73%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC-MS (Phương pháp M20): R_t = 0,94 phút; m/z = 400/402 $(M+1)^+$.

8-(3,5-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (T2-m-1)

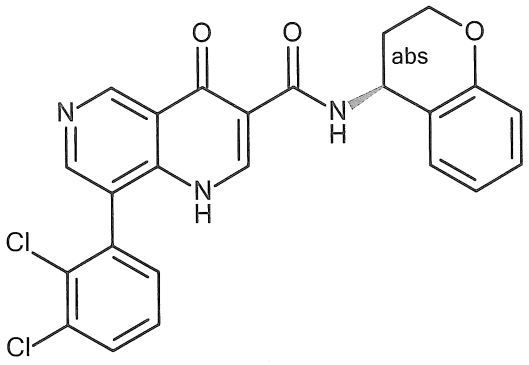


8-Bromo-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit, 450 mg (1,1 mmol), axit 3,5-diclophenylboronic, 322 mg (1,7 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi, 52 mg (0,06 mmol), tri-tert-butylphosphin tetrafloborat, 33 mg (0,1 mmol), và kali florua, 196 mg (3,4 mmol), được hòa tan trong 8 mL tetrahydrofuran và 2 mL nước. Hỗn hợp này được khuấy ở 60 °C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ phòng, nước được bổ sung, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (ete dầu mỏ / etyl axetat = 20:1) để thu được 420 mg (40%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng.

LC-MS (Phương pháp M29): R_t = 3,21 phút; m/z = 466 $(M+1)^+$.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,04-2,09 (m, 1H), 2,20-2,27 (m, 1H), 4,15-4,20 (m, 1H), 4,29-4,34 (m, 1H), 5,24 (q, 1H), 6,82-6,93 (m, 2H), 7,18-7,26 (m, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 8,6 4-8,6 8 (m, 2H), 9,39 (s, 1H), 10,10 (d, 1H), 11,98-11,99 (m, 1H).

8-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (T2-m-2)

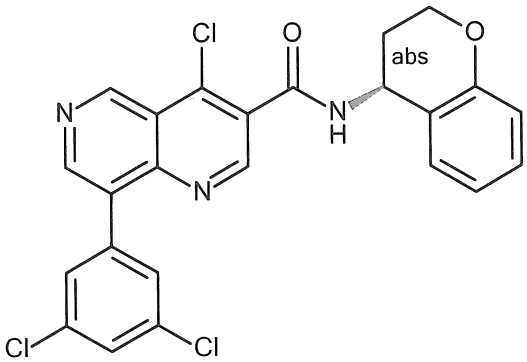


Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như được mô tả với T2-m-1 để thu được 460 mg (70%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng.

LC-MS (Phương pháp M30): R_t = 1,73 phút; m/z = 466 $(M+1)^+$.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ [ppm] = 2,03-2,08 (m, 1H), 2,18-2,24 (m, 1H), 4,14-4,20 (m, 1H), 4,28-4,35 (m, 1H), 5,23 (q, 1H), 6,82-6,93 (m, 2H), 7,18-7,27 (m, 2H), 7,54-7,6 3 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,6 2-8,6 6 (m, 2H), 9,43 (s, 1H), 10,06 (d, 1H), 12,02 (br, 1H).

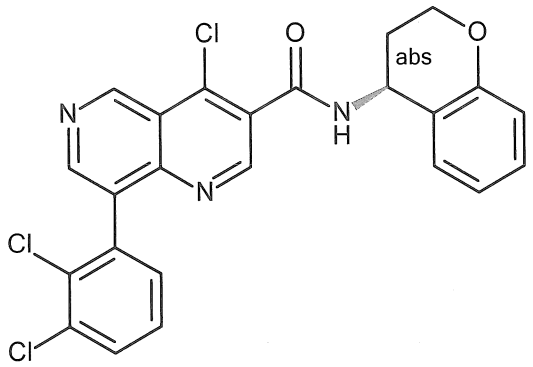
4-clo-8-(3,5-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (T2-h-1)



8-(3,5-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit, 200 mg (0,4 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin, 166 mg (1,29 mmol), được hòa tan trong 10 mL toluen. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 80 °C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ phòng, phospho oxyclorua, 329 mg (2,1 mmol), được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được 200 mg (thô) sản phẩm dưới dạng dầu màu nâu được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

LC-MS (Phương pháp M2): R_t = 2,71 phút; m/z = 484 $(M+1)^+$.

4-clo-8-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (T2-h-2)



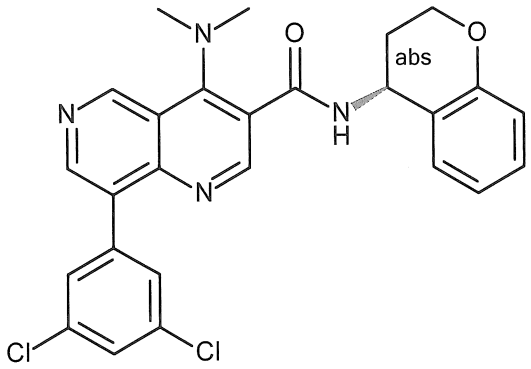
Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như được mô tả với T2-h-1 để thu được 300 mg (thô) sản phẩm dưới dạng dầu màu cam mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

LC-MS (Phương pháp M20): R_t = 1,17 phút; m/z = 484 $(M+1)^+$.

Các ví dụ (T^2)

Ví dụ T2-1

8-(3,5-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-(dimetylamino)-1,6-naphtyridin-3-carboxamit



(4-clo-8-(3,5-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-1,6-naphtyridin-3-carboxamit, 100 mg (0,2 mmol), được hòa tan trong 5 mL tetrahydrofuran. Dimetylamin, 1,0 mL (2M trong tetrahydrofuran, 2,1 mmol), được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Nước được bổ sung, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và các pha hữu cơ kết

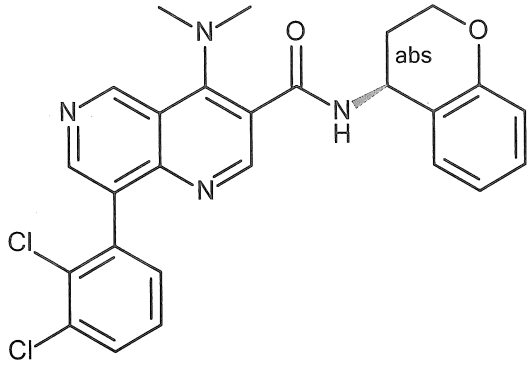
hợp được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được 8,8 mg (8,1%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng.

LC-MS (Phương pháp M29): R_t = 2,62 phút; m/z = 493 $(M+1)^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,02-2,07 (m, 1H), 2,19-2,22 (m, 1H), 3,20 (s, 6H), 4,21-4,28 (m, 2H), 5,24 (q, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,6 8 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 8,73 (d, 2H), 9,13 (d, 1H), 9,54 (s, 1H).

Ví dụ T2-2

8-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-(dimetylamino)-1,6-naphtyridin-3-carboxamit



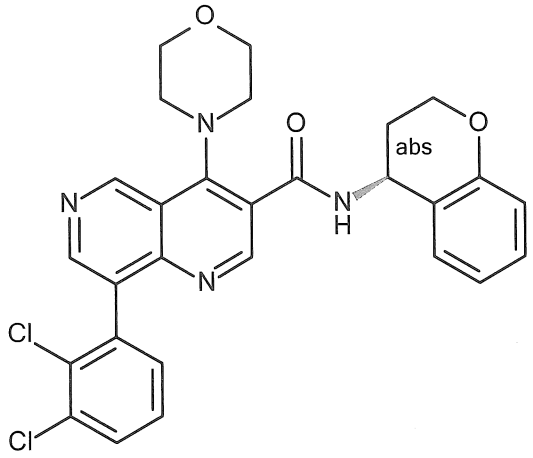
Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như được mô tả trong ví dụ T2-1 để thu được 19,4 mg (12%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng

LC-MS (Phương pháp M14): R_t = 1,30 phút; m/z = 493 $(M+1)^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,02-2,05 (m, 1H),2,16-2,23 (m, 1H), 3,42 (s, 6H), 4,15-4,30 (m, 2H), 5,19 (q, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,47-7,56 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,6 8 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,6 5 (s, 1H).

Ví dụ T2-3

8-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-(morpholin-4-yl)-1,6-naphtyridin-3-carboxamit



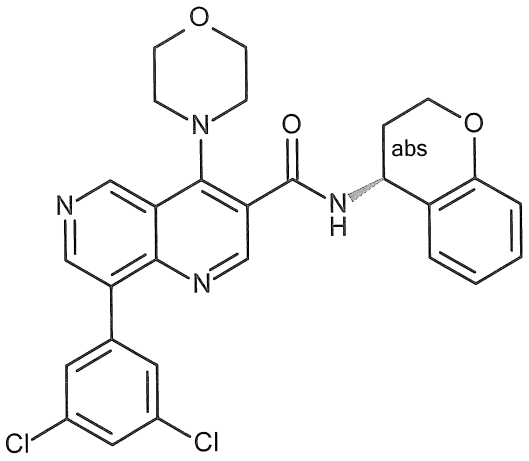
4-clo-8-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-1,6-naphtyridin-3-carboxamit, 250 mg (thô), được hòa tan trong 5 mL tetrahydrofuran. Morpholin, 450 mg (5,2 mmol), được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Nước được bổ sung, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được 86,8 mg (31%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC-MS (Phương pháp M33): R_t = 3,34 phút; m/z = 535 $(M+1)^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,03-2,07 (m, 1H), 2,19-2,23 (m, 1H), 3,40-3,44 (m, 4H), 3,90-3,92 (m, 4H), 4,20-4,30 (m, 2H), 5,23 (q, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,35-7,50 (m, 3H), 7,77 (d, 1H), 8,6 5 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,22 (d, 1H), 9,58 (s, 1H).

Ví dụ T2-4

8-(3,5-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-(morpholin-4-yl)-1,6-naphtyridin-3-carboxamit



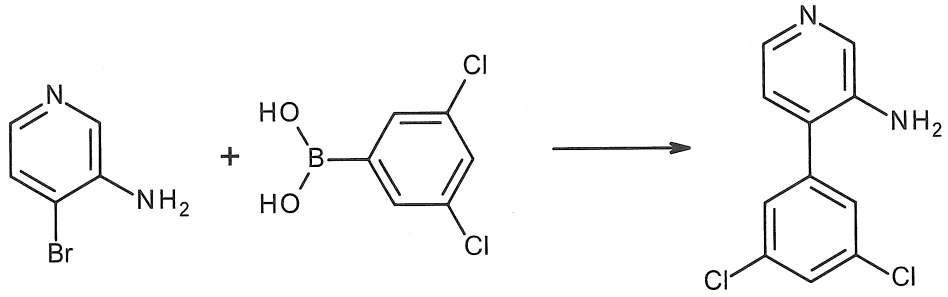
Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như được mô tả trong ví dụ T2-3 để thu được 14,1 mg (12%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC-MS (Phương pháp M29): R_t = 1,77 phút; m/z = 535 $(M+1)^+$.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ [ppm] = 2,04-2,28 (m, 2H),3,39-3,40 (m, 4H), 3,89-3,92 (m, 4H), 4,22-4,26 (m, 2H), 5,24 (q, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,70-7,75 (m, 3H), 8,81 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,24 (d, 1H), 9,54 (s, 1H).

Các chất trung gian (T^3)

4-(3,5-diclophenyl)pyridin-3-amin (T3-b-1)

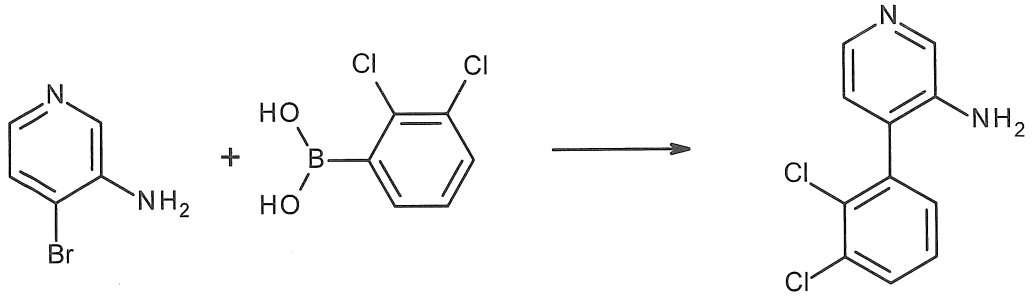


4-Bromopyridin-3-amin, 2,00 g (11,6 mmol), axit 3,5-diclophenylboronic, 3,30 g (17,3 mmol), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi, 265 mg (0,3 mmol), tri-tert-butylphosphin tetrafloborat, 168 mg (0,6 mmoll), và kali florua, 2,00 g (34,7 mmol), được hòa tan trong 16 mL tetrahydrofuran và 4 mL nước. Hỗn hợp này được khuấy ở 60 °C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Nước được bổ sung, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel

(diclometan / metanol = 20:1) để thu được 2,96 g (91%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng.

LC-MS (Phương pháp M16): R_t = 0,74 phút; m/z = 239 $(M+1)^+$.

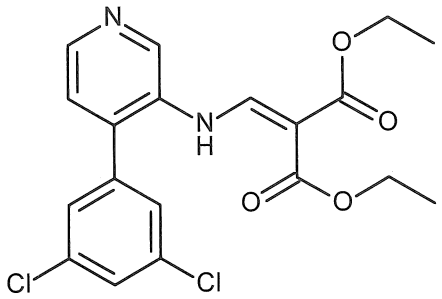
4-(2,3-diclophenyl)pyridin-3-amin (T3-b-2)



Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như được mô tả trong ví dụ T3-b-1 để thu được 2,36 g (79%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng.

LC-MS (Phương pháp M3): R_t = 0,68 phút; m/z = 239 $(M+1)^+$.

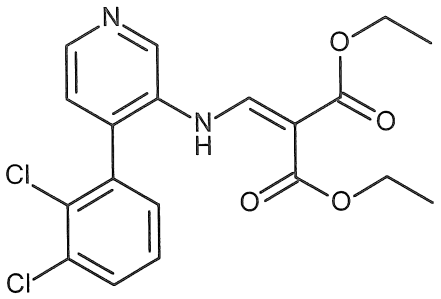
Dietyl ({[4-(3,5-diclophenyl)pyridin-3-yl]amino}metylen)malonat (T3-d-1)



4-(3,5-diclophenyl)pyridin-3-amin, 2,96 g (12,4 mmol) và dietyl 2-(etoxymetylen)malonat, 8,02 g (37,1 mmol), được hòa tan trong 30 mL toluen. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 110 °C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (ete dầu mỏ / etyl axetat = 1:2) để thu được 3,90 g (63 %) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC-MS (Phương pháp M16): R_t = 1,30 phút; m/z = 409 $(M+1)^+$.

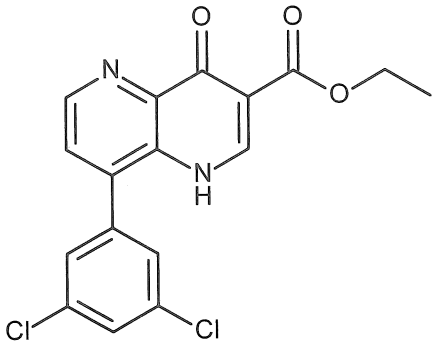
Dietyl ({[4-(2,3-diclophenyl)pyridin-3-yl]amino}metylen)malonat (T3-d-2)



Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như được mô tả trong ví dụ T3-d-1 để thu được 3,0 g (67%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC-MS (Phương pháp M3): R_t = 1,24 phút; m/z = 409 $(M+1)^+$.

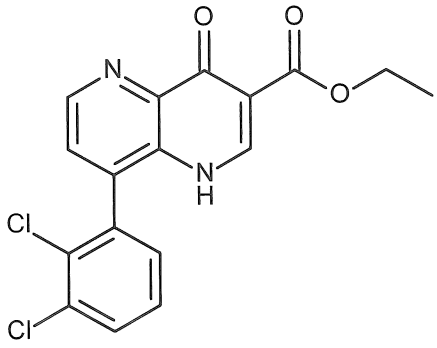
Etyl 8-(3,5-diclophenyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,5-naphtyridin-3-carboxylat (T3-e-1)



100 mL diphenyl ete được cho vào bình ba cổ, dietyl dietyl ({[4-(3,5-diclophenyl)pyridin-3-yl]amino}metylen)malonat, 3,90 g (9,5 mmol), được hòa tan trong 50 mL diphenyl ete, được bổ sung ở điều kiện hồi lưu. Hỗn hợp thu được được khuấy ở điều kiện hồi lưu trong 5 phút. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được rửa 5 lần bằng dung dịch hydro clorua 4N. Pha nước được đông khô và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 (axetonitril / nước = 2:3) để thu được 300 mg (9%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng.

LC-MS (Phương pháp M17): R_t = 0,83 phút; m/z = 363 $(M+1)^+$.

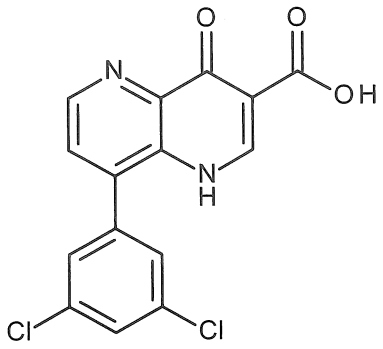
Etyl 8-(2,3-diclophenyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,5-naphtyridin-3-carboxylat (T3-e-2)



Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như được mô tả trong ví dụ T3-e-1 để thu được 300 mg (11%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng.

LC-MS (Phương pháp M5): R_t = 0,98 phút; m/z = 363 $(M+1)^+$.

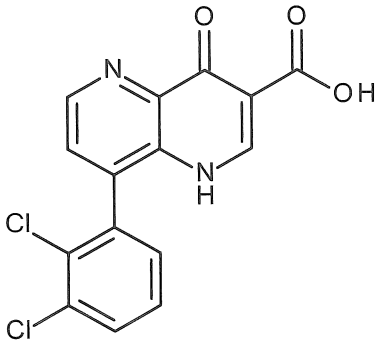
Axit 8-(3,5-diclophenyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,5-naphtyridin-3-carboxylic (T3-f-1)



Etyl 8-(3,5-diclophenyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,5-naphtyridin-3-carboxylat, 270 mg (0,7 mmol), được hòa tan trong 8,0 mL tetrahydrofuran và 2,0 mL nước. Lithi hydroxit, 312 mg (7,4 mmol), được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 60 °C qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ phòng, dung môi được loại bỏ trong chân không. Nước được bổ sung, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Độ pH của pha nước được điều chỉnh đến 7 bằng dung dịch hydro clorua 2N. Chất rắn kết tủa được lọc sạch, được rửa bằng nước và làm khô trong chân không để thu được 180 mg (73%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng.

LC-MS (Phương pháp M25): R_t = 0,89 phút; m/z = 335 $(M+1)^+$.

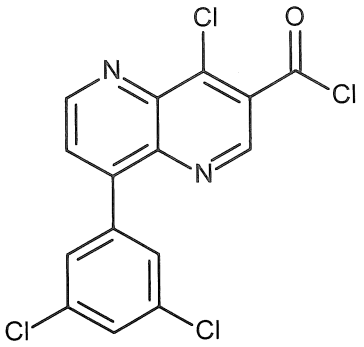
Axit 8-(2,3-diclophenyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,5-naphtyridin-3-carboxylic (T3-f-2)



Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như được mô tả trong ví dụ 1 (bước 4) để thu được 200 mg (69%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng.

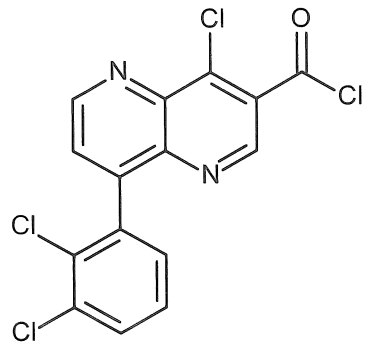
LC-MS (Phương pháp M4): R_t = 0,81 phút; m/z = 335 $(M+1)^+$.

4-clo-8-(3,5-diclophenyl)-1,5-naphtyridin-3-carbonyl clorua (T3-g-1)



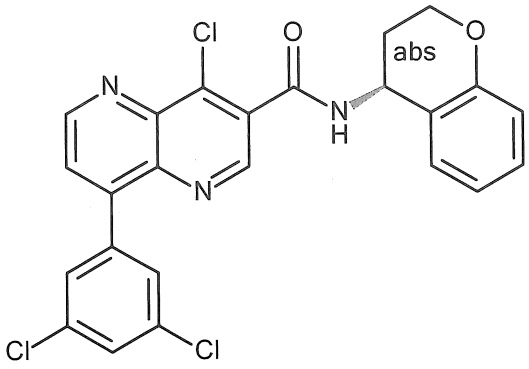
Axit 8-(3,5-diclophenyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,5-naphtyridin-3-carboxylic, 160 mg (0,5 mmol), được hòa tan trong 5 mL toluen. *N,N*-Diisopropyletylamin, 185 mg (1,4 mmol), được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 60 °C trong 1 giờ. Phospho oxyclorua, 366 mg (2,4 mmol), được bổ sung ở 60 °C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 60 °C trong 30 phút. Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được 160 mg (thô) sản phẩm dưới dạng dầu màu nâu. Phần cặn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

4-clo-8-(2,3-diclophenyl)-1,5-naphtyridin-3-carbonyl clorua (T3-g-2)



Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như được mô tả trong ví dụ T3-g-1 để thu được 200 mg (thô) sản phẩm dưới dạng dầu màu nâu. Phần cặn được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

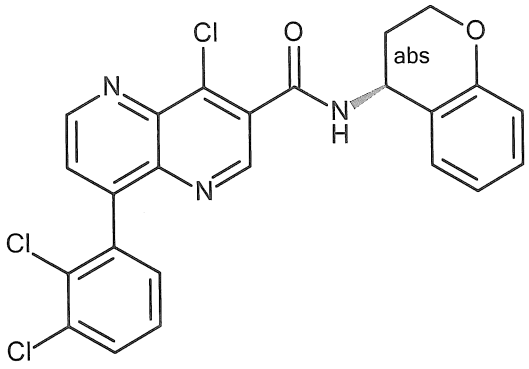
4-clo-8-(3,5-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-1,5-naphtyridin-3-carboxamit (T3-h-1)



4-clo-8-(3,5-diclophenyl)-1,5-naphtyridin-3-carbonyl clorua, 160 mg (0,4 mmol) và (S)-chroman-4-amin, 77 mg (0,5 mmol), được hòa tan trong 5 mL diclometan. Trietylamin, 218 mg (2,2 mmol), được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được 160 mg (thô) sản phẩm dưới dạng dầu màu nâu.

LC-MS (Phương pháp M17): R_t = 1,29 phút; m/z = 484 $(M+1)^+$.

4-clo-8-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-1,5-naphtyridin-3-carboxamit (T3-h-2)



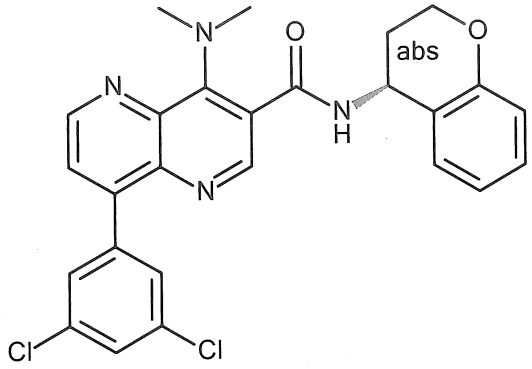
Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như được mô tả trong ví dụ T3-h-1 để thu được 200 mg (thô) sản phẩm dưới dạng dầu màu nâu.

LC-MS (Phương pháp M27): R_t = 1,29 phút; m/z = 484 $(M+1)^+$.

Các ví dụ (T^3)

Ví dụ T3-1

8-(3,5-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-(dimetylamino)-1,5-naphtyridin-3-carboxamit



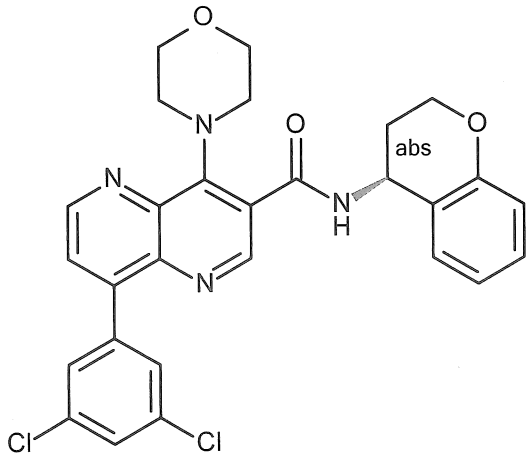
4-clo-8-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-1,5-naphtyridin-3-carboxamit (T3-h-2) 80 mg (thô), được hòa tan trong 10 mL tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng. Dimetylamin, 1,7 mL (1 M trong tetrahydrofuran, 1,7 mmol), được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Nước được bổ sung, hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được 12 mg (14,5 %) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

LC-MS (Phương pháp M26): R_t = 1,99 phút; m/z = 493 $(M+1)^+$.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,02-2,08 (m, 1H), 2,15-2,20 (m, 1H), 3,31 (s, 6H), 4,23-4,26 (m, 2H), 5,23 (q, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,73-7,77 (m, 4H), 8,57 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 9,09 (d, 1H).

Ví dụ T3-2

8-(3,5-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-(morpholin-4-yl)-1,5-naphtyridin-3-carboxamit



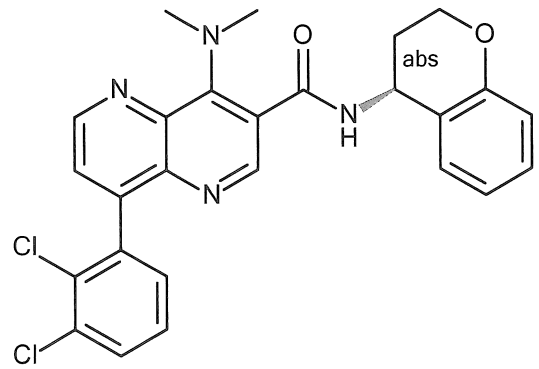
Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như được mô tả trong ví dụ T3-1 để thu được 8,4 mg (9%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

LC-MS (Phương pháp M24): R_t = 1,46 phút; m/z = 535 $(M+1)^+$.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,05-2,21 (m, 2H),3,6 3-3,6 5 (m, 4H), 3,82-3,84 (m, 4H), 4,23-4,29 (m, 2H), 5,25 (q, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,45-7,48 (m, 3H), 7,81 (d, 1H), 8,6 8 (s, 1H), 8,94 (d, 1H), 9,17 (d, 1H).

Ví dụ T3-3

8-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-(dimetylamino)-1,5-naphtyridin-3-carboxamit



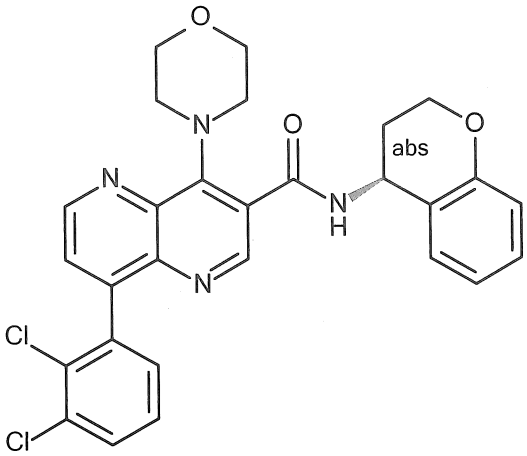
Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như được mô tả trong ví dụ T3-1 để thu được 20,0 mg (20%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

LC-MS (Phương pháp M28): R_t = 1,23 phút; m/z = 493 $(M+1)^+$.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,99-2,05 (m, 1H), 2,15-2,22 (m, 1H), 3,31 (s, 6H), 4,23-4,27 (m, 2H), 5,23 (q, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,6 4 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,05 (d, 1H).

Ví dụ T3-4

8-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-(morpholin-4-yl)-1,5-naphtyridin-3-carboxamit



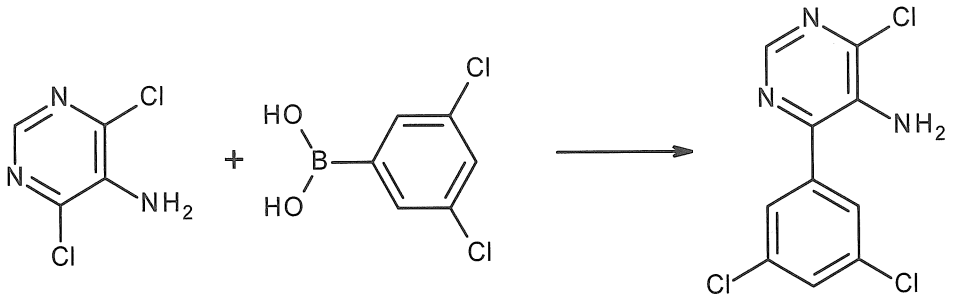
Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như được mô tả trong ví dụ T3-1 để thu được 17,8 mg (16%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

LC-MS (Phương pháp M28): R_t = 1,52 phút; m/z = 535 $(M+1)^+$.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,06-2,07 (m, 1H), 2,17-2,22 (m, 1H), 3,6 4-3,6 6 (m, 4H), 3,82-3,83 (m, 4H), 4,23-4,28 (m, 2H), 5,24 (q, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,6 8 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,97 (d, 1H), 9,15 (d, 1H).

Các chất trung gian (T^4)

4-clo-6-(3,5-diclophenyl)pyrimidin-5-amin (T4-b-1)

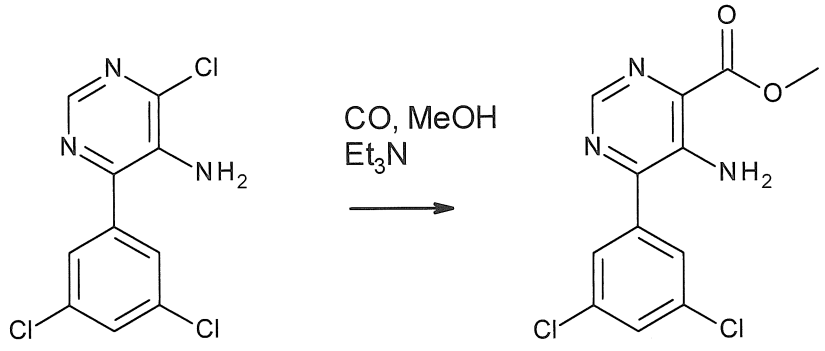


Dung dịch được khuấy của 4,6-diclopyrimidin-5-amin (12,5 g, 76,2 mmol) và axit (3,5-diclophenyl)boric (11,28 g, 59 mmol) trong dioxan (275 mL) được bổ sung dung dịch nước của kali cacbonat 2 M (120 mL, 250 mmol) và (2,75 g, 2,38 mmol) tetrakis(triphenyl-phosphin)paladi(0). Hỗn hợp được làm sạch bằng argon và được gia nhiệt đến 90 °C trong 14 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ môi trường và bay hơi dung môi nguyên liệu còn lại được hòa tan trong diclometan (500 mL), được rửa bằng nước muối (250 mL), được làm khô bằng natri sulfat và được giảm trong chân không lần nữa. Chất rắn còn lại được nghiền mịn trong diclometan, được lọc sạch và được rửa bằng ete dầu mỏ và được làm khô trong không khí để thu được 4,26 g hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn. Các lượng bổ sung có thể thu được từ nước cái sau khi làm bay hơi dung môi và sắc ký nhanh để thu được thêm 1,46 g hợp chất nêu ở tiêu đề.

Danh sách đỉnh ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) NMR:

δ= 8,6084 (0,4); 8,3369 (10,5); 7,7350 (0,8); 7,7303 (0,9); 7,6528 (13,7); 7,6481 (16,0); 7,5954 (4,8); 7,5907 (7,6); 7,5861 (4,0); 5,4476 (1,2); 4,8312 (2,8); 3,6002 (0,6); 2,1641 (110,8); 2,1139 (0,4); 2,1077 (0,4); 1,9644 (1,8); 1,9581 (3,5); 1,9526 (22,8); 1,9464 (42,4); 1,9403 (58,5); 1,9341 (40,9); 1,9280 (21,2); 1,7687 (0,3); 0,1460 (0,7); 0,0078 (7,0); -0,0003 (143,1); -0,1497 (0,7)

Metyl 5-amino-6-(3,5-diclophenyl)pyrimidin-4-carboxylat (T4-c-1)

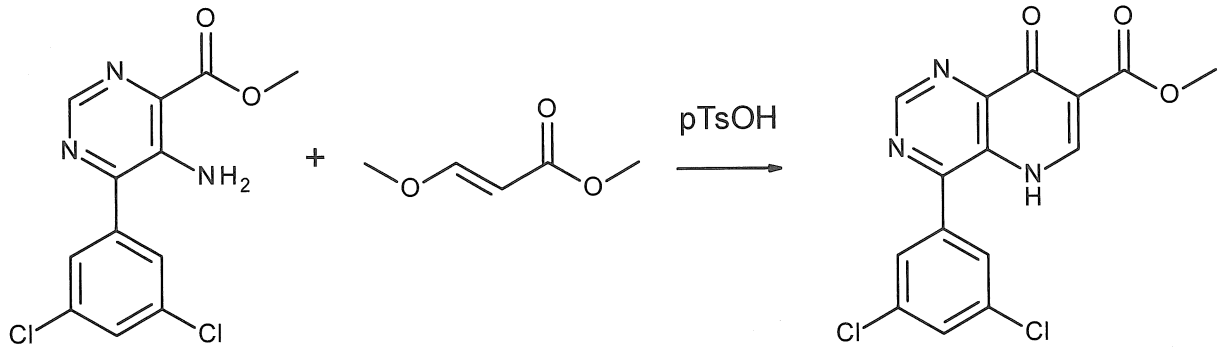


Nồi hấp được xả 4-clo-6-(3,5-diclophenyl)pyrimidin-5-amin (5,72 g, 20,8 mmol), metanol (280 mL) và trietylamin (4,46 g, 44 mmol). Sau đó nó được làm sạch bằng argon, sau đo bằng cách bổ sung [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (1,53 g, 2,09 mmol). Môi trường trong nồi hấp được làm sạch hai lần bằng cacbon monoxit 10 bar và được khuấy trong áp suất cacbon monoxit 5 bar 50 °C trong 18 giờ. Nồi hấp được làm nguội xuống nhiệt độ môi trường, áp suất được giải phóng và hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không. Nguyên liệu còn lại được tinh chế bằng sắc ký nhanh (khay silica gel 12 g, gradien của etyl axtetat trong xyclohexan - 5%-95% thể tích/thể tích). Thu được 3,93 g hợp chất nêu ở tiêu đề.

Danh sách đỉnh ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) NMR:

δ= 8,5682 (4,4); 7,6344 (3,7); 7,6298 (7,1); 7,6207 (2,7); 7,6167 (2,2); 7,6114 (0,9); 6,1151 (0,9); 3,9277 (16,0); 2,4658 (0,4); 2,1813 (92,7); 1,9718 (0,4); 1,9647 (1,1); 1,9585 (2,2); 1,9528 (15,0); 1,9467 (27,8); 1,9405 (38,4); 1,9343 (26,2); 1,9281 (13,4); 0,1461 (0,5); 0,0079 (5,1); -0,0002 (102,0); -0,0086 (4,1); -0,1496 (0,5)

Metyl 4-(3,5-diclophenyl)-8-oxo-5,8-dihydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxylat (T4-e-1)



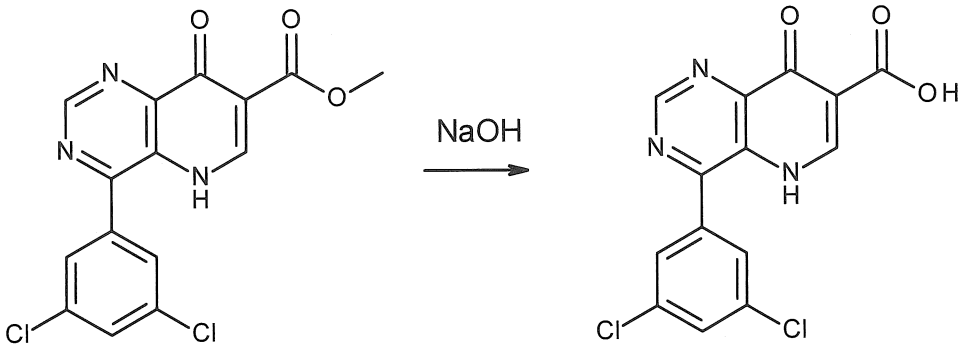
Hỗn hợp của metyl 5-amino-6-(3,5-diclophenyl)pyrimidin-4-carboxylat (1 g, 3,29 mmol) và hydrat của axit p-toluen sulfonic (81,3 mg, 0,42 mmol) trong xylen (80 mL) được điều chế và 40 mL xylen được chưng cất dưới argon. Metyl (2E)-3-metoxyacrylat (572 mg, 4,9 mmol) được bổ sung vào 20 mL dung môi nữa được chưng cất sạch. Hỗn hợp còn lại được gia nhiệt đến hồi lưu trong 2 giờ. Xylen (40 mL) và metyl (2E)-3-metoxyacrylat (572 mg, 4,9 mmol) được bổ sung và 40 mL dung môi được chưng cất hết trong vòng 1 giờ. Việc bổ sung xylen và metyl (2E)-3-metoxyacrylat, sau đó việc chưng cất dung môi được lặp lại một lần nữa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được giữ ở nhiệt độ môi

trường qua đêm và được xử lý bằng 1*M* kali *t*-butylat (5 mL, 5 mmol trong tetrahydrofuran) và được khuấy ở 80 °C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và được trung hòa bằng axit axetic băng và được bay hơi trong chân không. Chất rắn còn lại được nghiền mịn trong axit axetic băng và được lọc sạch. Chất rắn được rửa bằng axit axetic, sau đó bằng nước và được làm khô trong lò sấy trên axit sulfuric để thu được 528 mg hợp chất nêu ở tiêu đề.

Danh sách đỉnh **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) NMR:**

δ= 12,1844 (0,4); 12,1612 (0,4); 12,1560 (0,4); 12,1378 (0,4); 12,1283 (0,4); 12,1003 (0,4); 12,0909 (0,5); 12,0611 (0,4); 12,0376 (0,4); 12,0210 (0,3); 9,2667 (4,6); 8,5652 (4,0); 8,4972 (0,4); 8,0140 (8,5); 7,8870 (5,1); 4,0136 (0,4); 3,9796 (0,4); 3,7912 (16,0); 3,7025 (0,7); 3,6 821 (0,6); 3,6748 (0,5); 3,6349 (0,5); 3,6 071 (0,6); 3,5829 (0,5); 3,5598 (0,6); 3,5418(0,6); 3,5368 (0,6); 3,4934 (0,8); 3,3240 (10,1); 3,2140 (1,3); 3,1102 (0,5); 3,0507 (0,4); 3,0424 (0,4); 2,9703 (0,4); 2,9348 (0,4); 2,8559 (0,6); 2,8507 (0,5); 2,8363 (0,6); 2,8280 (0,6); 2,7080 (1,4); 2,6730 (2,6); 2,6688 (2,7); 2,5022 (168,9); 2,3323 (2,3); 2,2539 (1,7); 2,1681 (0,4); 2,1523 (0,4); 1,9857 (0,4); 0,1400 (0,5); 0,1290 (0,5); 0,1005 (0,7); -0,0004 (30,3)

Axit 4-(3,5-diclophenyl)-8-oxo-5,8-dihydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxylic (T4-f-1)



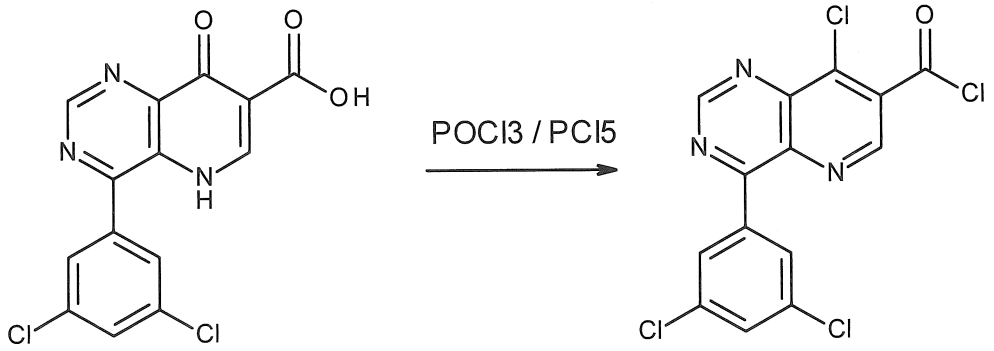
(250 mg, 0,71 mmol) Metyl 4-(3,5-diclophenyl)-8-oxo-5,8-dihydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxylat và natri hydroxit (102 mg, 2,55 mmol) trong nước (15 mL) được hồi lưu trong 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và thể huyền phù lọc bằng cách hút. Phần cặn lọc được rửa bằng một lượng nước nhỏ. Dịch lọc kết hợp được axit hóa bằng axit axetic, và sản phẩm được kết tủa sau khi bổ sung một ít etyl axetat. Chất

rắn được lọc sạch, được rửa bằng etyl axetat và nước và được làm khô trong lò sấy trên axit sulfuric để thu được 125 mg hợp chất nêu ở tiêu đề.

Danh sách đỉnh **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) NMR:**

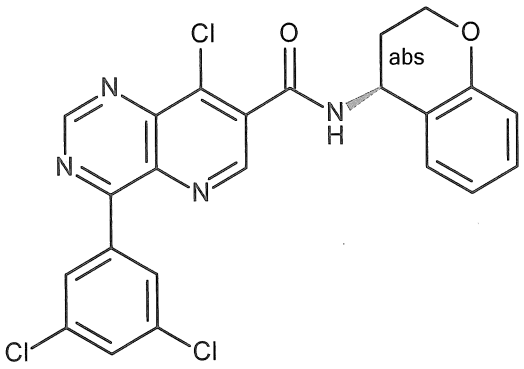
δ= 9,4552 (0,8); 9,4143 (9,9); 8,7817 (0,5); 8,7307 (9,6); 8,3910 (0,5); 8,3158 (0,4); 8,0823 (0,4); 7,9650 (16,0); 7,9448 (12,1); 7,8925 (0,4); 7,8871 (0,3); 4,7406 (0,3); 4,6683 (0,4); 4,6475(0,4); 4,6429(0,3); 4,6323 (0,4); 4,6242 (0,4); 4,6074 (0,3); 4,5946(0,4); 4,5679 (0,4); 4,5355 (0,4); 4,5192 (0,4); 4,5058 (0,4); 4,5040 (0,4); 4,4750(0,4); 4,4600 (0,5); 4,4393 (0,4); 4,4208 (0,4); 4,3917 (0,6); 4,3818 (0,6); 4,3478(0,6); 4,3289 (0,6); 4,3186(0,6); 4,3055 (0,5); 4,2824(0,6); 4,2673(0,6); 4,2346(0,7); 4,2035(0,8); 4,2006(0,7); 4,1870(0,7); 4,1702(0,7); 4,1397(0,8); 4,1162(0,8); 4,1023(0,9); 4,0929(0,9); 4,0826(0,9); 4,0736(0,9); 4,0642(1,0); 4,0495(1,0); 4,0426(1,0); 3,9996(1,1); 3,9954(1,1); 3,9814(1,2); 3,9695(1,2); 39196(1,4); 3,9107(1,5); 3,8791(1,6); 3,8665(1,7); 3,8264(2,0); 3,8158(2,0); 3,8050(2,2); 3,7605(2,6); 3,5606(5,6); 3,5545(5,7); 3,5344(5,9); 3,5057(5,9); 3,4894(5,8); 3,3851(4,3); 3,3242(3,2); 3,2824(2,7); 3,2439(2,3); 3,2274(2,1); 3,2134(2,0); 3,2077(1,9); 3,1987(1,9); 3,1939(1,8); 3,1667(1,7); 3,1225(1,4); 3,1196(1,4); 3,1115(1,5); 3,0976(1,4); 2,9984(1,2); 2,9819(1,2); 2,9617(1,1); 2,9556(1,1); 2,9335(1,2); 2,9178(1,1); 2,9005(1,2); 2,8700(1,2); 2,8653(1,2); 2,8599(1,2); 2,8424(1,3); 2,8019(1,3); 2,7898(1,3); 2,7362(1,7); 2,6709(6,0); 2,6432(3,4); 2,5015(616,2); 2,3276(4,2); 2,2651 (0,5); 2,2588(0,5); 2,2501(0,4); 2,2079(0,3); 1,9082(2,2); 1,3579(0,3); 1,3411(0,3); 1,3264(0,3); 1,3037(0,4); 1,2823(0,5); 1,2747(0,6); 1,2353(3,2); 1,2025(0,7); 1,1808(0,4); 1,1737(0,4); 1,1509(0,3); 1,1232(0,4); 1,1116(0,4); 1,0978(0,4); 1,0773(0,4); 0,9278(0,3); 0,8832(0,4); 0,8491(0,6); 0,8357 (0,6); 0,8260(0,5); -0,0004(8,0)

8-clo-4-(3,5-diclophenyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carbonyl clorua (T4-g-1)



Hỗn hợp được khuấy của axit 4-(3,5-diclophenyl)-8-oxo-5,8-dihydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxylic (105 mg, 0,312 mmol) và phospho oxyclorua (291 µL, 3,12 mmol) được gia nhiệt đến hồi lưu trong 1 giờ, và phospho pentaclorua (260 mg, 1,25 mmol) sau đó được bổ sung. Hỗn hợp được gia nhiệt đến hồi lưu trong 2,5 giờ nữa, sau đó được giảm trong chân không. Toluen (1 mL) được bổ sung và hỗn hợp được giảm trong chân không lần nữa để thu được 116 mg hợp chất nêu ở tiêu đề. Nguyên liệu này được sử dụng nguyên dạng trong bước tiếp theo.

8-clo-4-(3,5-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit (T4-h-1)

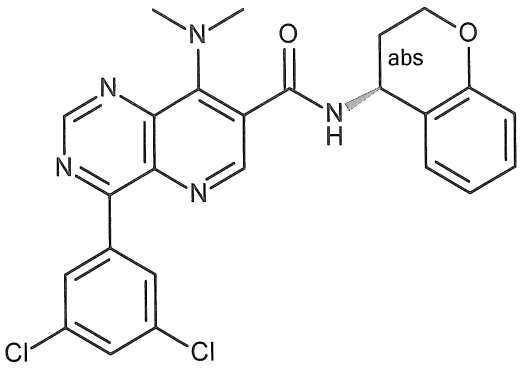


Dung dịch 8-clo-4-(3,5-diclophenyl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carbonyl clorua (116 mg, 0,31 mmol) trong cloroform (10 mL) được làm lạnh đến -5 °C. Sau đó, dung dịch (S)-chroman-4-amin hydroclorua (58 mg, 0,31 mmol) và trietylamin (87 µL, 0,62 mmol) trong cloroform (2 mL) được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp được khuấy trong 60 phút nữa ở -5 °C, sau đó được pha loãng bằng một thể tích cloroform nữa. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch mononatri phosphat 5% sau đó rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được tách, được làm khô bằng natri sulfat và được giảm trong chân không để thu được 120 mg hợp chất nêu ở tiêu đề. Nguyên liệu này được sử dụng nguyên dạng trong bước tiếp theo.

Các ví dụ (T^4)

Ví dụ T4-1

4-(3,5-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-8-(dimetylamino)-pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit



Dung dịch được khuấy của 8-clo-4-(3,5-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit (71 mg, 0,14 mmol) trong tetrahydrofuran (20 mL) được bổ sung trimetylamin (61 µL, 0,437 mmol) ở 0 °C và nhỏ giọt dung dịch dimetylamin 2M trong tetrahydrofuran (219 µL, 0,437 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường trong 1,5 giờ và được làm loãng bằng diclometan. Hỗn hợp được rửa bằng dung dịch mononatri phosphat 5% sau đó rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ đã tách được làm khô qua natri sulfat và dung môi được loại bỏ *trong chân không*. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng sắc ký nhanh (hộp silicagel 15 g, gradien etyl axetat trong xyclohexan - 10%-30% thể tích/thể tích), và 60,9 mg hợp chất nêu ở tiêu đề thu được.

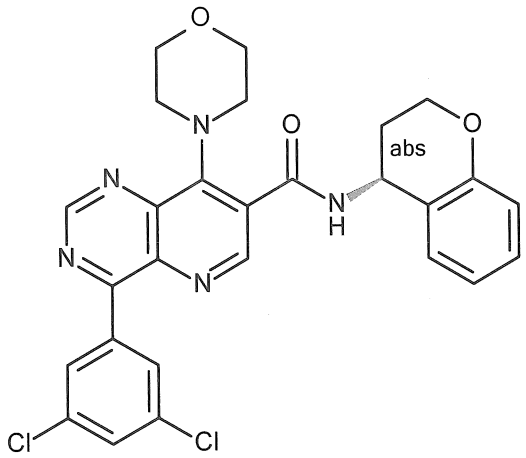
LC-MS (Phương pháp L1): R_t = 1,58 phút; m/z = 494 $(M+1)^+$.

Danh sách đỉnh ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) NMR:

δ= 9,2386(2,6); 8,6644(2,4); 8,2811(2,6); 8,2763(2,6); 7,6454(0,9); 7,6405(1,6); 7,6356(0,9); 7,3788(0,6);7,3622(0,6); 7,2063(0,3); 7,1852(0,6); 7,1679(0,4); 6,9507(0,5); 6,9323(0,8); 6,9162(0,4); 6,8303(0,8); 6,8088(0,7); 5,4466(0,7); 5,3040(0,4); 5,2867(0,4); 4,3127(0,4); 4,3039(0,4); 4,2962 (0,4); 4,2875(0,3); 4,2545(0,4); 4,2473(0,5); 4,2315(0,4); 4,2244(0,6); 3,7967(0,6); 3,3678(16,0); 2,4629(0,4); 2,2848(0,4); 2,2747(0,4); 2,2624(0,5); 2,2480(0,4); 2,1473(61,9); 2,1131(1,2); 2,1069(1,2); 2,1007(0,9); 2,0950(0,5); 1,9637(3,8); 1,9576(6,6); 1,9518(52,1); 1,9456(97,7); 1,9395(135,7); 1,9333(92,8); 1,9271(47,4); 1,7740(0,5); 1,7679(0,7); 1,7617(0,5); 1,2702(2,0); 0,1460(1,7); 0,0902(1,5); 0,0847(1,2); 0,0780(1,0); 0,0521(0,9); 0,0079(16,0); -0,0002(388,0); -0,0086(15,9); -0,1495(1,7)

Ví dụ T4-2

4-(3,5-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-8-(morpholin-4-yl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với T4-1.

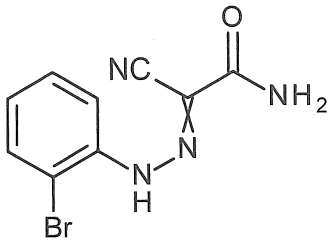
LC-MS (Phương pháp L2): R_t = 1,6 4 phút; m/z = 536 $(M+1)^+$.

Danh sách đỉnh **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) NMR:**

δ= 16,8598(0,4); 9,3671(14,9); 9,2292(4,0); 9,2090(3,8); 8,7746(14,1); 8,3142(1,3); 8,2962(15,9); 8,2916(16,0); 7,8651(4,7); 7,8603(8,3); 7,3908(3,6); 7,3726(4,1); 7,2010(2,0); 7,1818(3,9); 7,1633(2,4); 6,9600(2,7); 6,9408(4,7); 6,9223(2,3); 6,8172(5,0); 6,7967(4,9); 5,2719(1,0); 5,2591(2,5); 5,2410(2,4); 5,2271(1,0); 4,3086(1,1); 4,2950(2,2); 4,2792(2,8); 4,2719(3,3); 4,2429(2,5); 4,2214(1,1); 3,9161(0,5); 3,8573(7,8); 3,8499(11,8); 3,8379(9,5); 3,8081(0,5); 3,7043(0,5); 3,6730(9,4); 3,6 628(11,1); 3,3795(0,5); 3,3473(1,7); 3,3188(397,9); 2,6705(4,1); 2,6143(0,5); 2,5939(0,5); 2,5055(532,4); 2,5015(671,9); 2,4976(498,7); 2,3281(4,0); 2,3052(0,5); 2,2558(1,0); 2,2437(1,3); 2,2331(1,5); 2,2225(1,6); 2,2096(1,7); 2,1960(1,4); 2,1173(1,0); 2,1093(1,3); 2,1012(1,7); 2,0945(1,9); 2,0809(1,6); 2,0661(1,3); 2,0591(1,4); 1,9882(0,8); 1,3981(2,0); 1,2348(6,6); 1,1749(0,5); 1,1067(0,5); 0,8539(0,8); 0,8302(0,5); 0,1461(1,6); 0,0377(0,5); -0,0002(324,9); -0,1497(1,6); -0,7272(0,5)

Các chất trung gian (T^5)

2-Amino-N'-(2-bromophenyl)-2-oxoaxetohydrazonoyl xyanua (T5-b-1)

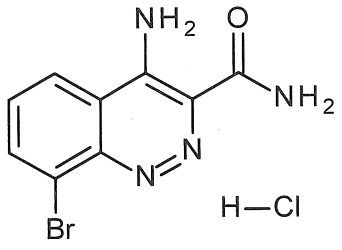


Dung dịch được khuấy của 2-bromoanilin (10,0 g, 58 mmol) trong axit axetic (30 mL) được bổ sung nước (18 mL) và axit clohydric (18,2 g, 174 mmol, 15 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được làm lạnh xuống -10 °C. Dung dịch natri nitrit (4,4 g, 64 mmol) trong nước (18 mL) được bổ sung nhỏ giọt ở tốc độ mà nhiệt độ bên trong không quá 0 °C. Dung dịch màu cam thu được được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5 °C đến -10 °C trong 30 phút. Ở -10 °C dung dịch này được bổ sung trong khoảng thời gian 10 phút vào dung dịch được khuấy của 2-xyanoaxetamit (6,1 g, 73 mmol) và natri axetat (7,6 g, 93 mmol) trong hỗn hợp etanol (135 mL) và nước (360 mL). Thể huyền phù màu vàng thu được được khuấy trong 18 giờ ở 0 °C trong làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0 °C. Chất rắn được lọc sạch, được rửa bằng nước đá (1000 mL) và làm khô trong chân không. 15,1 g (60 mmol, 98% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở tiêu đề thu được (hỗn hợp cis/trans).

LC-MS (Phương pháp L3): R_t = 1,84 phút; m/z = 267/269 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,02 (s, 1H), 8,02 – 7,91 (m, 2H), 7,73 – 7,57 (m, 2H), 7,48 – 7,35 (m, 1H), 7,09 (td, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H).

4-Amino-8-bromoxinnolin-3-carboxamit hydroclorua (T5-c-1)

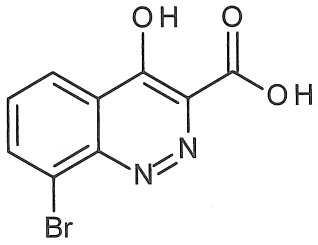


Thể huyền phù của 2-amino-*N*'-(2-bromophenyl)-2-oxoaxetohydrazonoyl xyanua(5,00 g, 18,72 mmol) trong clobenzen (37 mL) được bổ sung trong khi khuấy vào alumin clorua (11,23 g, 84,00 mmol). Thể huyền phù thu được được khuấy trong khí nitơ ở 130 °C trong 1 giờ và được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng qua đêm. Axit clohydric (2 M; 50 mL) được bổ sung cẩn thận trong khi khuấy. Hỗn hợp thu được được khuấy ở

100 °C trong 1 giờ và sau đó làm mát xuống nhiệt độ trong phòng. Kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước (50 mL) và làm khô trong chân không. Nghiền mịn trong etyl axetat thu được 4,97 g (16,37 mmol, 87% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở tiêu đề.

LC-MS (Phương pháp L3): R_t = 1,10 phút, m/z = 267/269 $(M+H)^+$ [amin tự do].

Axit 8-Bromo-4-hydroxyxinnolin-3-carboxylic (T5-d-1)

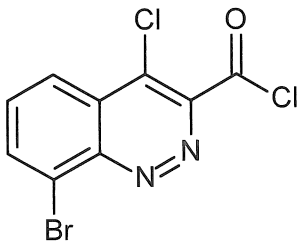


Hỗn hợp của 4-amino-8-bromoxinnolin-3-carboxamit hydroclorua (1,00 g, 3,29 mmol) và dung dịch kali hydroxit (15 g, 66 mmol; 25%) trong 1,4-dioxan (10 mL) được khuấy ở 100 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được rót từ từ vào axit clohydric (1 M, 350 mL). Thể huyền phù tạo thành được khuấy trong 15 phút. Kết tủa được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong không khí để thu được 0,71 g (2,6 4 mmol, 80% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở tiêu đề.

LC-MS (Phương pháp L3): R_t = 1,6 0 phút; m/z = 269/271 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 14,16 (s, 2H), 8,33 – 8,18 (m, 2H), 7,55 (t, J = 7,9 Hz, 1H).

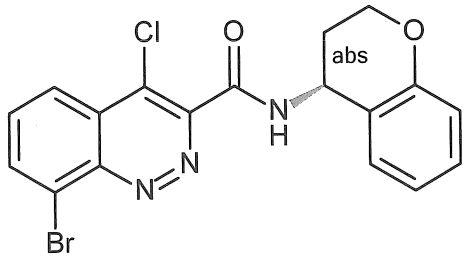
8-Bromo-4-cloxinnolin-3-carbonyl clorua (T5-e-1)



Trong khí nitơ thể huyền phù của axit 8-bromo-4-hydroxyxinnolin-3-carboxylic (0,61 g, 2,27 mmol) trong phospho oxyclorua (3,48 g, 22,6 7 mmol, 2,11 mL) được khuấy ở 110 °C trong 2 giờ. Dung dịch màu xanh thu được được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được xử lý trong khí argon. Nguyên

liệu được đồng bay hơi với diclometan khô để thu được hợp chất được nêu ở đề mục dạng thô. Nguyên liệu được giữ trong khí argon và được sử dụng nguyên dạng trong bước tiếp theo.

(8-Bromo-4-clo-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]xinnolin-3-carboxamit (T5-f-1)

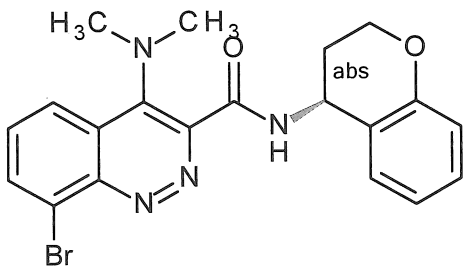


Trong khí nitơ, dung dịch được khuấy của 8-bromo-4-cloxinnolin-3-carbonyl clorua thô (2,27 mmol) trong diclometan (25 mL) được bổ sung trietylamin (688 mg, 6,80 mmol, 0,95 mL) và (S)-chroman-4-amin hydroclorua (463 mg, 2,49 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng was được rửa bằng axit clohydric (1 M, 20 mL). Lớp nước được chiết bằng diclometan (2x20 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và cô đặc *trong chân không*. 922 mg (2,20 mmol, 97% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở tiêu đề thu được.

LC-MS (Phương pháp L3): R_t = 2,07 phút; m/z = 418/420 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 1H), 6,95 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 5,38 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 4,40 - 4,19 (m, 2H), 2,32 - 2,19 (m, 1H), 2,19 - 2,05 (m, 1H).

8-Bromo-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-(dimetylamino)xinnolin-3-carboxamit (T5-g-1)

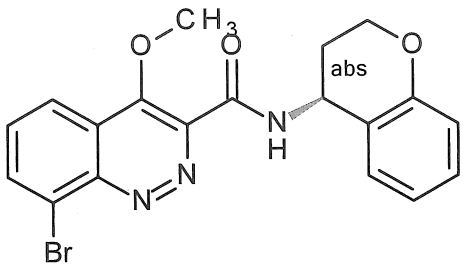


Dung dịch được khuấy của (8-bromo-4-clo-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]xinnolin-3-carboxamit (400 mg, 0,96 mmol) trong tetrahydrofuran (5 mL) trong khí nitơ được bổ sung trietylamin (193 mg, 1,91 mmol, 0,27 mL) và dung dịch dimetylamin trong tetrahydrofuran (2 M; 1,05 mmol, 0,53 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong bình kín trong 72 giờ. Chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (gradien heptan / 5%-100% etyl axetat) tạo ra 340 mg (0,80 mmol; 83% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp L3): R_t = 1,70 phút; m/z = 427/429 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,27 – 8,18 (m, 2H), 7,6 2 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 6,94 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 5,33 (q, J = 5,9 Hz, 1H), 4,36 – 4,21 (m, 2H), 3,17 (s, 6H), 2,28 – 2,17 (m, 1H), 2,14 – 2,02 (m, 1H).

8-Bromo-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-metoxyxinnolin-3-carboxamit (T5-g-2)



Dung dịch được khuấy của (8-bromo-4-clo-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]xinnolin-3-carboxamit (400 mg, 0,96 mmol) trong hỗn hợp của metanol (5 mL) và tetrahydrofuran (1 mL) trong khí khí nitơ được bổ sung natri tert-butoxit (96 mg, 1,00 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong bình kín qua đêm. Trong khi khuấy hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào axit clohydric (1 M, 20 mL). Thể huyền phù tạo thành được khuấy trong 10 phút. Kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước (20 mL) và làm khô trên không khí. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (gradien heptan / 5%-100% etyl axetat) tạo ra 260 mg (0,63 mmol; 66% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

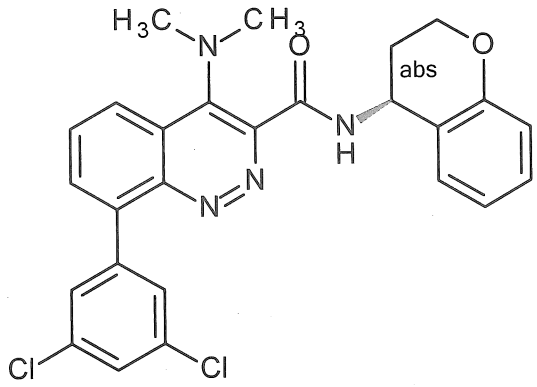
LC-MS (Phương pháp L3): R_t = 2,03 phút; m/z = 414/416 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,39 – 8,25 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 1H), 7,25 – 7,15 (m, 1H), 7,00 – 6,90 (m, 1H), 6,82 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 5,44 – 5,33 (m, 1H), 4,35 – 4,26 (m, 2H), 4,24 (s, 3H), 2,30 – 2,18 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 1H).

Các ví dụ (T^5)

Ví dụ T5-1

8-(3,5-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-(dimetylamino)xinnolin-3-carboxamit



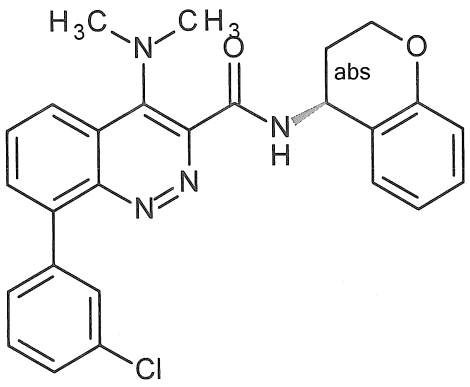
Hỗn hợp được khuấy của 8-bromo-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-(dimetylamino)xinnolin-3-carboxamit (65 mg, 0,15 mmol), axit (3,5-diclophenyl)boronic (32 mg, 0,17 mmol) và natri cacbonat (32 mg, 0,30 mmol) trong 1,4-dioxan (1 mL) và nước (0,15 mL) được phun nitơ. [1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (7 mg, 0,01 mmol) được bổ sung và hỗn hợp thu được được khuấy ở 60 °C trong 4 giờ trong khí nitơ trong bình kín. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (gradien heptan / 5%-100% etyl axetat) tạo ra 68 mg (0,14 mmol; 91% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp L4): R_t = 3,51 phút; m/z = 493/495 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,6 , 1,2 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,6 , 7,1 Hz, 1H), 7,76 – 7,6 7 (m, 3H), 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 – 7,11 (m, 1H), 6,97 – 6,89 (m, 1H), 6,80 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 5,33 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 4,29 (q, J = 6,6 , 6,1 Hz, 2H), 3,17 (s, 6H), 2,27 – 2,15 (m, 1H), 2,15 – 2,02 (m, 1H).

Ví dụ T5-2

8-(3-clophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-(dimetylamino)xinnolin-3-carboxamit



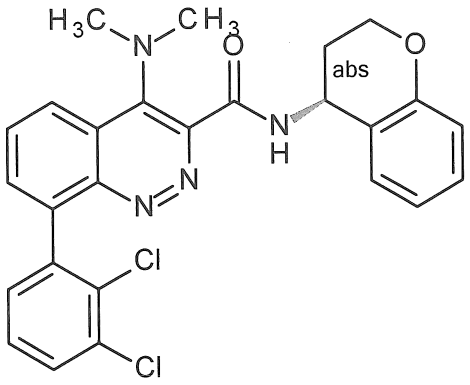
Hỗn hợp được khuấy của 8-bromo-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-(dimetylamino)xinnolin-3-carboxamit (65 mg, 0,15 mmol), axit (3-clophenyl)boronic (26 mg, 0,17 mmol) và natri cacbonat (32 mg, 0,30 mmol) trong 1,4-dioxan (1 mL) và nước (0,15 mL) được phun nitơ. [1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (7 mg, 0,01 mmol) được bổ sung và hỗn hợp thu được được khuấy ở 60 °C trong 4 giờ trong khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (gradien heptan / 5%-100% etyl axetat) tạo ra 51 mg (0,11 mmol; 73% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS LC-MS (Phương pháp L4): R_t = 3,10 phút; m/z = 459/461 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,92 – 7,79 (m, 2H), 7,73 (q, J = 1,4 Hz, 1H), 7,6 7 – 7,58 (m, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 2H), 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 1H), 6,97 – 6,88 (m, 1H), 6,80 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 5,33 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,16 (s, 6H), 2,28 – 2,16 (m, 1H), 2,15 – 2,02 (m, 1H).

Ví dụ T5-3

8-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-(dimetylamino)xinnolin-3-carboxamit



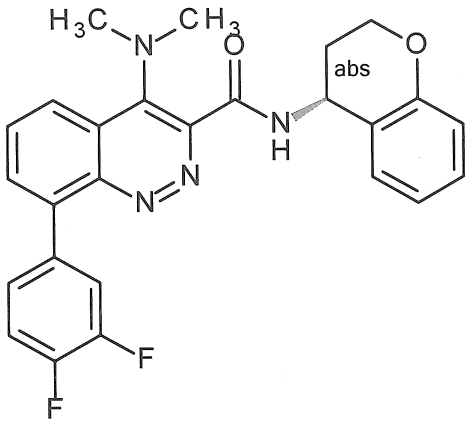
Hỗn hợp được khuấy của 8-bromo-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-(dimetylamino)xinnolin-3-carboxamit (65 mg, 0,15 mmol), axit (2,3-diclophenyl)boronic (32 mg, 0,17 mmol) và natri cacbonat (32 mg, 0,30 mmol) trong 1,4-dioxan (1 mL) và nước (0,15 mL) được phun nitơ. [1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (7 mg, 0,01 mmol) được bổ sung và hỗn hợp thu được được khuấy ở 60 °C trong 4 giờ trong khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (gradien heptan / 5%-100% etyl axetat) tạo ra 60 mg (0,12 mmol; 80% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp L4): R_t = 3,17 phút; m/z = 493/495 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,19 (dd, J = 12,0, 8,4 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,6 , 1,3 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,6 , 7,0 Hz, 1H), 7,80 – 7,71 (m, 2H), 7,54 – 7,37 (m, 2H), 7,33 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,21 – 7,11 (m, 1H), 6,90 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,18 (s, 6H), 2,26 – 2,13 (m, 1H), 2,12 – 1,99 (m, 1H).

Ví dụ T5-4

8-(3,4-Difllophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-(dimetylamino)xinnolin-3-carboxamit



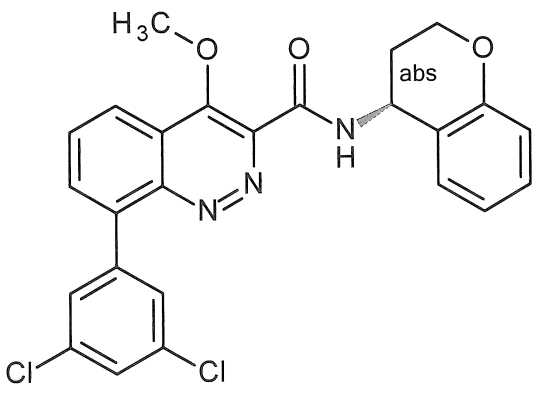
Hỗn hợp được khuấy của 8-bromo-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-(dimetylamino)xinnolin-3-carboxamit (65 mg, 0,15 mmol), axit (3,4-diflophenyl)boronic (26 mg, 0,17 mmol) và natri cacbonat (32 mg, 0,30 mmol) trong 1,4-dioxan (1 mL) và nước (0,15 mL) được phun nitơ. [1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (7 mg, 0,01 mmol) được bổ sung và hỗn hợp thu được được khuấy ở 60 °C trong 4 giờ trong khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (gradien heptan / 5%-100% etyl axetat) tạo ra 60 mg (0,12 mmol; 80% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp L4): R_t = 3,03 phút; m/z = 461 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,92 – 7,72 (m, 3H), 7,6 3 – 7,48 (m, 2H), 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 1H), 6,97 – 6,88 (m, 1H), 6,80 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 5,33 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 4,36 – 4,22 (m, 2H), 3,16 (s, 6H), 2,27 – 2,14 (m, 1H), 2,14 – 2,01 (m, 1H).

Ví dụ T5-5

8-(3,5-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-metoxyxinnolin-3-carboxamit



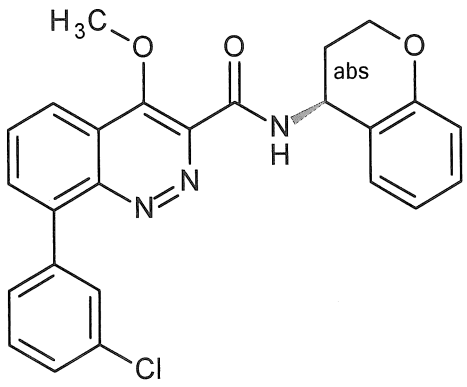
Hỗn hợp được khuấy của 8-bromo-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-metoxyxinnolin-3-carboxamit, axit (3,5-diclophenyl)boric (25 mg, 0,13 mmol) và natri cacbonat (26 mg, 0,24 mmol) trong 1,4-dioxan (1 mL) và nước (0,15 mL) được phun nitơ. [1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (5 mg, 0,01 mmol) được bổ sung và hỗn hợp thu được được khuấy ở 60 °C trong 4 giờ trong khí nitơ trong bình kín. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, được hòa tan bằng etyl axetat (1 mL), được lọc và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (gradien heptan / 5%-100% etyl axetat) tạo ra 39 mg (0,08 mmol; 67% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp L4): R_t = 4,20 phút; m/z = 480/482 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,4, 7,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,74 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 – 7,13 (m, 1H), 6,99 – 6,88 (m, 1H), 6,81 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 5,38 (q, J = 6,1 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,25 (s, 3H), 2,28 – 2,18 (m, 1H), 2,18 – 2,07 (m, 1H).

Ví dụ T5-6

8-(3-clophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-metoxyxinnolin-3-carboxamit



Hỗn hợp được khuấy của 8-bromo-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-metoxyxinnolin-3-carboxamit, axit (3-clophenyl)boronic (21 mg, 0,13 mmol) và natri cacbonat (26 mg, 0,24 mmol) trong 1,4-dioxan (1 mL) và nước (0,15 mL) được phun nitơ. [1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (5 mg, 0,01 mmol) được bổ sung và hỗn hợp thu được được khuấy ở 60 °C trong 4 giờ trong khí nitơ trong bình kín. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, được hòa tan bằng etyl axetat (1

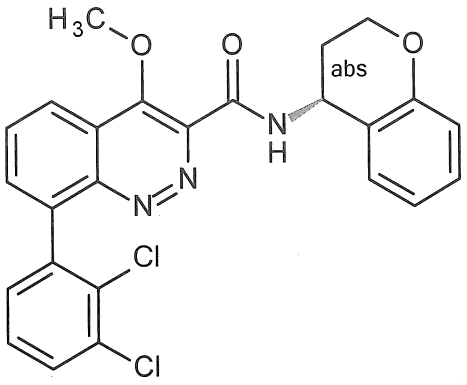
mL), được lọc và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (gradien heptan / 5%-100% etyl axetat) tạo ra 32 mg (0,07 mmol; 60% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp L4): R_t = 4,05 phút; m/z = 446/448 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 8,06 – 7,94 (m, 2H), 7,79 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 7,71 – 7,6 2 (m, 1H), 7,57 – 7,53 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 – 7,12 (m, 1H), 6,98 – 6,87 (m, 1H), 6,81 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 5,38 (q, J = 6,1 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,25 (s, 3H), 2,29 – 2,18 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 1H).

Ví dụ T5-7

8-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-metoxyxinnolin-3-carboxamit



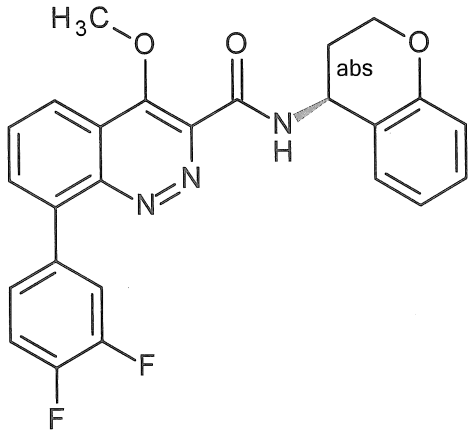
Hỗn hợp được khuấy của 8-bromo-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-metoxyxinnolin-3-carboxamit, axit (2,3-diclophenyl)boric (25 mg, 0,13 mmol) và natri cacbonat (26 mg, 0,24 mmol) trong 1,4-dioxan (1 mL) và nước (0,15 mL) được phun nitơ. [1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (5 mg, 0,01 mmol) được bổ sung và hỗn hợp thu được được khuấy ở 60 °C trong 4 giờ trong khí nitơ trong bình kín. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, được hòa tan bằng etyl axetat (1 mL), được lọc và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (gradien heptan / 5%-100% etyl axetat) và HPLC điều chế thu được 32 mg (0,07 mmol, 55% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở tiêu đề.

LC-MS (Phương pháp L4): R_t = 3,99 phút; m/z = 480/482 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,50 – 9,39 (m, 1H), 8,39 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,4, 7,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,56 – 7,43 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 7,1, 3,2 Hz, 1H), 7,22 – 7,11 (m, 1H), 6,96 – 6,87 (m, 1H), 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,36 (q, J = 6,1 Hz, 1H), 4,25 (s, 5H), 2,28 – 2,15 (m, 1H), 2,15 – 2,03 (m, 1H).

Ví dụ T5-8

8-(3,4-Difluorophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-metoxyxinnolin-3-carboxamit



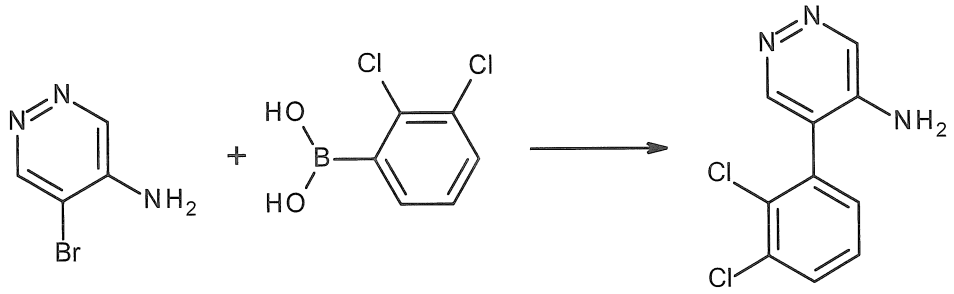
Hỗn hợp được khuấy của 8-bromo-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-metoxyxinnolin-3-carboxamit (50 mg, 0,12 mmol), axit (3,4-diflophenyl)boric (21 mg, 0,13 mmol) và natri cacbonat (26 mg, 0,24 mmol) trong 1,4-dioxan (1 mL) và nước (0,15 mL) được phun nitơ. [1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (5 mg, 0,01 mmol) được bổ sung và hỗn hợp thu được được khuấy ở 60 °C trong 4 giờ trong khí nitơ trong bình kín. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, được hòa tan bằng etyl axetat (1 mL), được lọc và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (gradien heptan / 5%-100% etyl axetat) và HPLC điều chế thu được 30 mg (0,07 mmol, 55% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở tiêu đề.

LC-MS (Phương pháp L4): R_t = 3,87 phút; m/z = 448 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 8,07 – 7,93 (m, 2H), 7,89 – 7,78 (m, 1H), 7,6 5 – 7,54 (m, 2H), 7,35 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,23 – 7,14 (m, 1H), 6,98 – 6,88 (m, 1H), 6,81 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 5,43 – 5,33 (m, 1H), 4,29 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,25 (s, 3H), 2,29 – 2,18 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 1H).

Các chất trung gian (T^6)

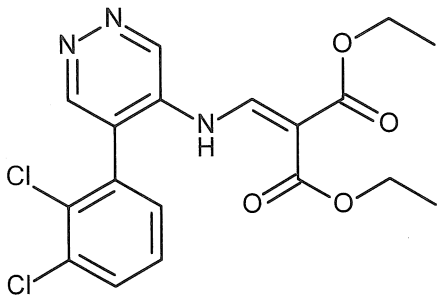
5-(2,3-diclophenyl)pyridazin-4-amin (T6-b-1)



5-Bromopyridazin-4-amin, 2,00 g (11,5 mmol), axit 2,3-diclophenylboric, 3,30 g (17,2 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi, 265 mg (0,3 mmol), tri-tert-butylphosphin tetrafloborat, 167 mg (0,6 mmol), và kali florua, 2,00 g (34,7 mmol), được hòa tan trong 16 mL tetrahydrofuran và 4 mL nước. Hỗn hợp này được khuấy ở 60 °C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Nước được bổ sung, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (diclometan / metanol = 20:1) để thu được 2,1 g (75%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng.

LC-MS (Phương pháp M1): R_t = 0,91 phút; m/z = 240 $(M+1)^+$.

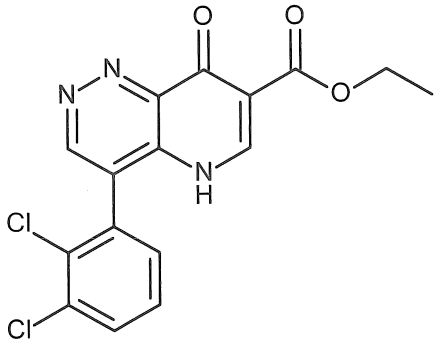
Dietyl ({[5-(2,3-diclophenyl)pyridazin-4-yl]amino}metylen)malonat (T6-d-2)



5-(2,3-diclophenyl)pyridazin-4-amin, 2,10 g (8,8 mmol) và dietyl 2-(etoxymetylen)malonat, 5,70 g (26,2 mmol), được hòa tan trong 30 mL toluen. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 110 °C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (ete dầu mỏ / etyl axetat = 1:2) để thu được 1,7 g (46 %) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC-MS (Phương pháp M2): R_t = 2,21 phút; m/z = 410 $(M+1)^+$.

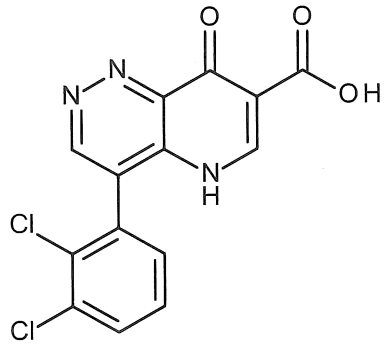
Etyl 4-(2,3-diclophenyl)-8-oxo-5,8-dihydropyrido[3,2-c]pyridazin-7-carboxylat (T6-e-1)



100 mL diphenyl ete được cho vào bình ba cổ, dietyl ({[5-(2,3-diclophenyl)pyridazin-4-yl]amino}metylen)malonat, 1,70 g (4,1 mmol), được hòa tan trong 50 mL diphenyl ete, được bổ sung ở điều kiện hồi lưu. Hỗn hợp thu được được khuấy ở điều kiện hồi lưu trong 15 phút. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được rửa 5 lần bằng dung dịch hydro clorua 4N. Pha nước được đông khô và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột pha đảo C18 (axetonitril / nước = 2:3) để thu được 280 mg (15%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng.

LC-MS (Phương pháp M3): R_t = 0,87 phút; m/z = 364 $(M+1)^+$.

Axit 4-(2,3-diclophenyl)-8-oxo-5,8-dihydropyrido[3,2-c]pyridazin-7-carboxylic (T6-f-1)

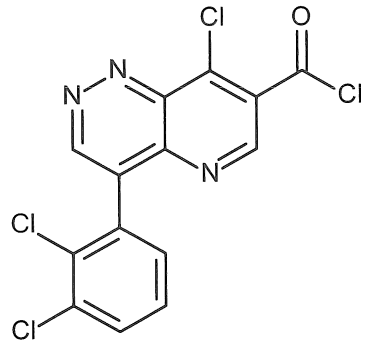


Etyl 4-(2,3-diclophenyl)-8-oxo-5,8-dihydropyrido[3,2-c]pyridazin-7-carboxylat, 280 mg (0,8 mmol), được hòa tan trong 5 mL tetrahydrofuran và 5 mL nước. Lithi hydroxit, 55 mg (2,3 mmol), được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 60 °C qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ phòng, dung môi được loại bỏ trong chân không. Nước được bổ sung, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Độ pH của pha nước được điều chỉnh đến 7 bằng dung dịch hydro clorua 2N. Chất rắn kết tủa

được lọc sạch, được rửa bằng nước và làm khô trong chân không để thu được 150 mg (56%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng.

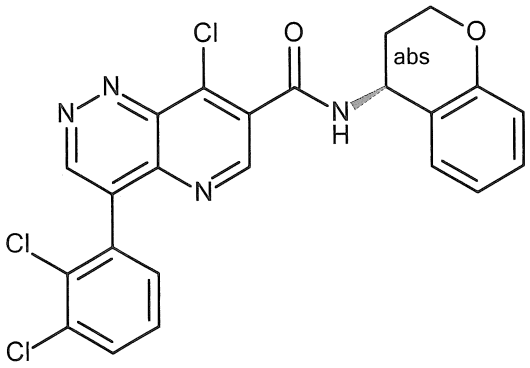
LC-MS (Phương pháp M4): R_t = 0,78 phút; m/z = 336 $(M+1)^+$.

8-clo-4-(2,3-diclophenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-7-carbonyl clorua (T6-g-1)



Axit 4-(2,3-diclophenyl)-8-oxo-5,8-dihydropyrido[3,2-c]pyridazin-7-carboxylic, 150 mg (0,5 mmol), được hòa tan trong 5 mL toluen. *N,N*-Diisopropyletylamin, 173 mg (1,3 mmol), được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 60 °C trong 1 giờ. Phospho oxyclorua, 684 mg (4,5 mmol), được bổ sung ở 60 °C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 60 °C trong 30 phút. Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được 150 mg (thô) sản phẩm dưới dạng dầu màu nâu. Phần cặn được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

8-clo-4-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]pyrido[3,2-c]pyridazin-7-carboxamit (T6-h-1)



8-clo-4-(2,3-diclophenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-7-carbonyl clorua, 150 mg (0,4 mmol), và (S)-chroman-4-amin, 72 mg (0,5 mmol), được hòa tan trong 5 mL diclometan. Trietylamin, 203 mg (2,0 mmol), được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được

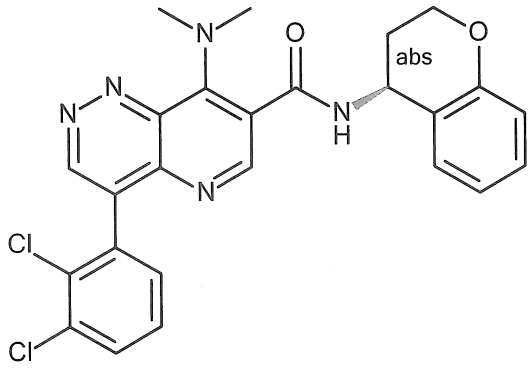
được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được 150 mg (thô) sản phẩm dưới dạng dầu màu nâu.

LC-MS (Phương pháp M5): R_t = 1,20 phút; m/z = 485 $(M+1)^+$.

Các ví dụ (T^6)

Ví dụ T6-1

4-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-8-(dimetylamino) pyrido[3,2-c]pyridazin-7-carboxamit



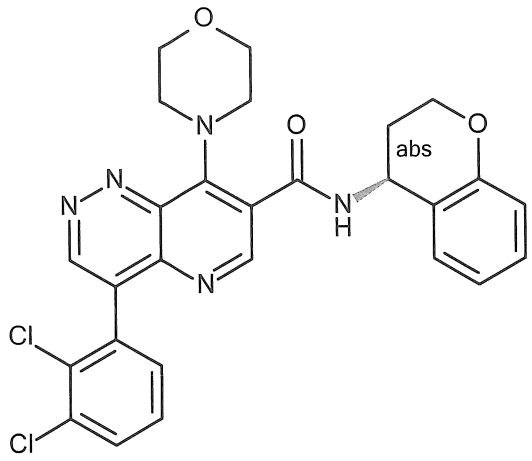
8-clo-4-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]pyrido[3,2-c]pyridazin-7-carboxamit (T6-h-1) 75 mg (thô), được hòa tan trong 10 mL tetrahydrofuran. Dimetylamin, 1,6 mL (1 M trong THF, 1,6 mmol), được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Nước được bổ sung, hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat và pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 3,3 mg (4,2 %) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng.

LC-MS (Phương pháp M6): R_t = 1,51 phút; m/z = 494 $(M+1)^+$.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,02-2,05 (m, 1H), 2,15-2,17 (m, 1H), 3,48 (s, 6H), 4,26-4,27 (m, 2H), 5,20-5,22 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 9,40 (s, 1H).

Ví dụ T6-2

4-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-8-(morpholin-4-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-7-carboxamit



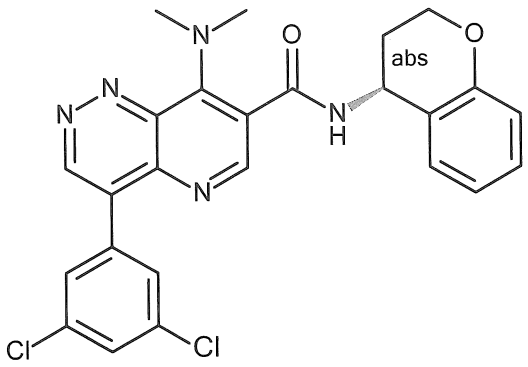
8-clo-4-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]pyrido[3,2-c]pyridazin-7-carboxamit (T6-h-1) 75 mg (thô), được hòa tan trong 10 mL tetrahydrofuran. Dimetylamin, 1,6 mL (1 M trong THF, 1,6 mmol), được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Nước được bổ sung, hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat và pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 4,2 mg (4 %) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng.

LC-MS (Phương pháp M7): R_t = 1,73 phút; m/z = 536 $(M+1)^+$.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,08-2,09 (m, 1H), 2,21-2,27 (m, 1H), 3,82-3,84 (m, 4H), 3,88-3,40 (m, 4H), 4,23-4,29 (m, 2H), 5,22-5,25 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,6 9 (s, 1H), 9,18 (d, 1H), 9,47 (s, 1H).

Ví dụ T6-3

4-(3,5-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-8-(dimetylamino) pyrido[3,2-c]pyridazin-7-carboxamit



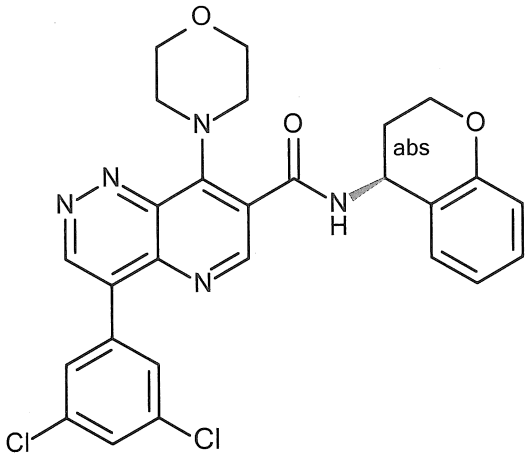
Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như được mô tả trong ví dụ T6-1 để thu được 9,7 mg (9 %) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng.

LC-MS (Phương pháp M7): R_t = 1,65 phút; m/z = 494 $(M+1)^+$.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 2,14-2,20 (m, 1H), 2,24-2,31 (m, 1H), 3,54 (s, 6H), 4,20-4,30 (m, 2H), 5,29 (q, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 8,6 1 (s, 1H), 9,32 (d, 1H).

Ví dụ T6-4

4-(3,5-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-8-(morpholin-4-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-7-carboxamit



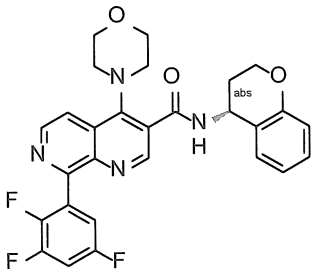
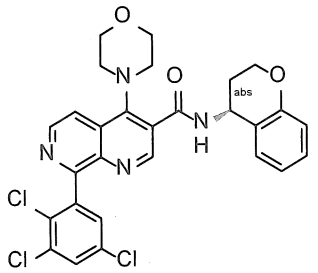
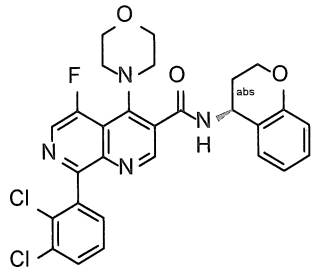
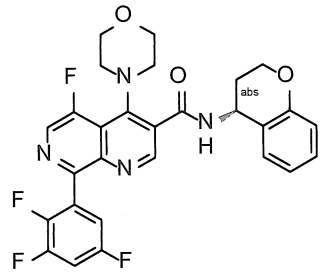
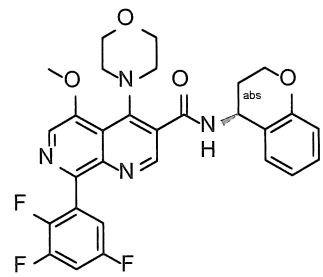
Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như được mô tả trong ví dụ T6-2 để thu được 9 mg (10 %) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng.

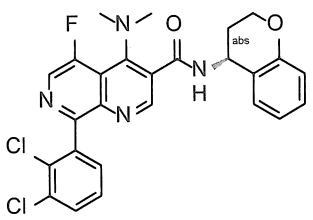
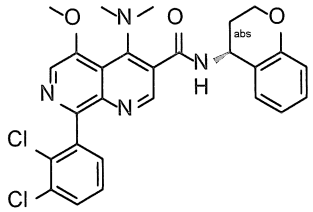
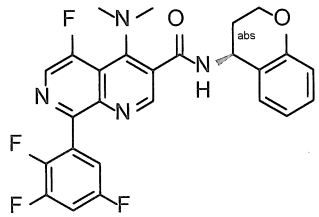
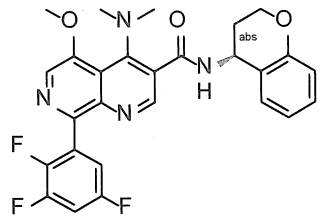
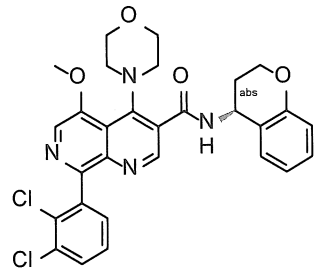
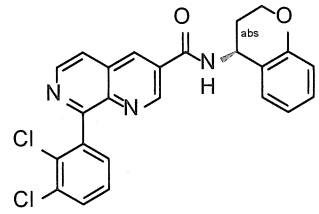
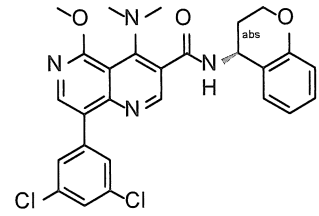
LC-MS (Phương pháp M11): R_t = 1,70 phút; m/z = 536 $(M+1)^+$.

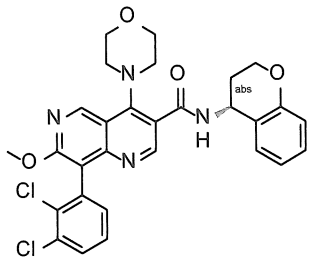
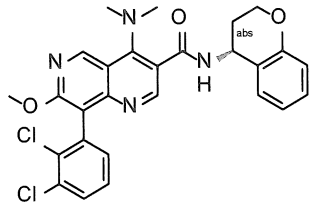
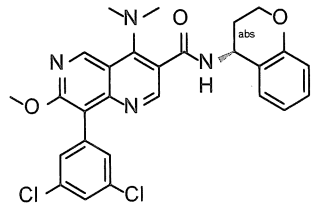
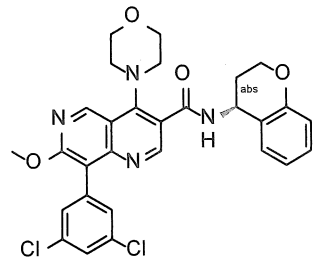
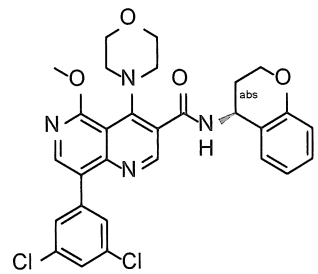
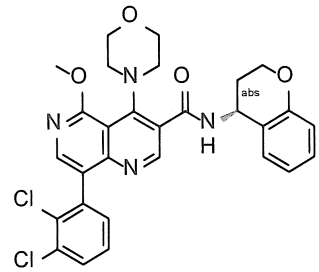
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,07-2,11 (m, 1H), 2,21-2,27 (m, 1H), 3,80-3,81 (m, 4H), 3,90-3,91 (m, 4H), 4,23-4,33 (m, 2H), 5,26 (q, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,95 (t,

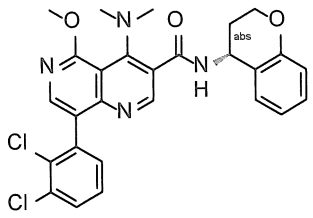
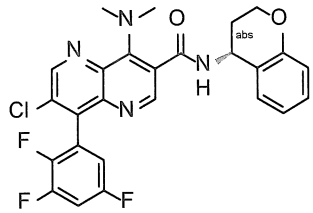
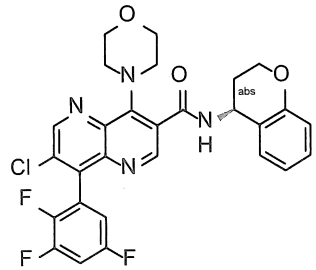
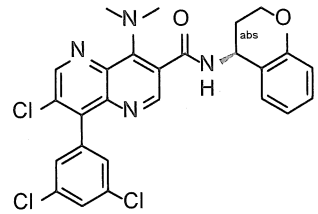
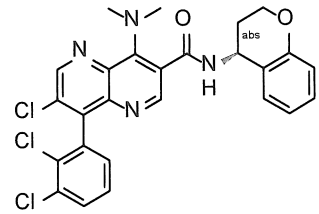
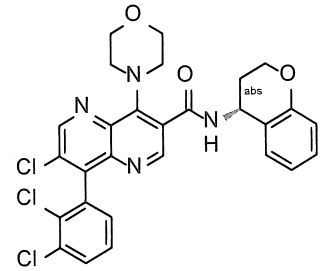
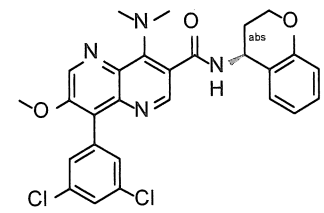
1H), 7,19 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 8,81 (s, 1H), 9,20 (d, 1H), 9,6 1 (s, 1H).

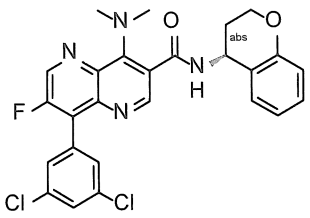
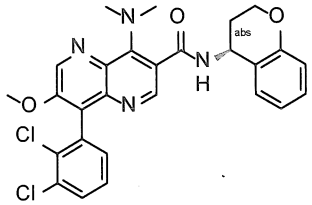
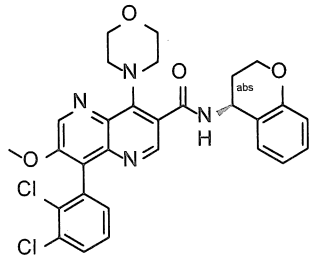
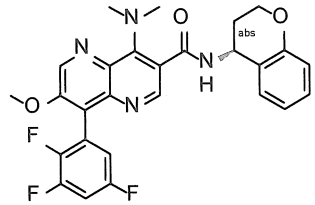
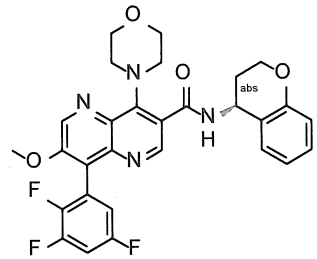
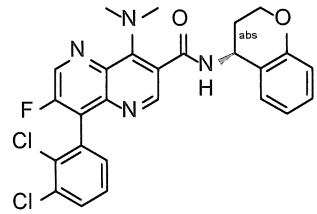
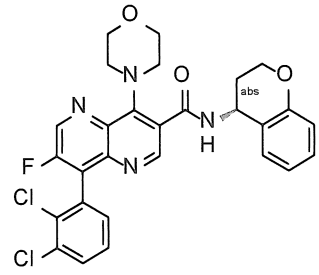
Bảng 1: Các ví dụ T1-5 đến T1-15, T2-5 đến T2-12 và T3-5 đến T3-20

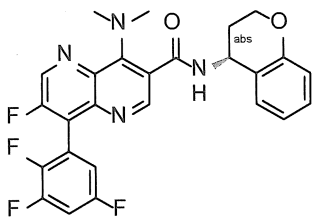
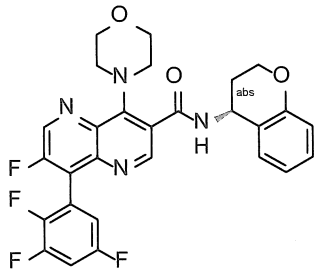
Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC
T1-5		N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-(morpholin-4-yl)-8-(2,3,5-triflophenyl)-1,7-naphtyridin-3-carboxamit
T1-6		N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-4-(morpholin-4-yl)-8-(2,3,5-triclophenyl)-1,7-naphtyridin-3-carboxamit
T1-7		8-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-5-flo-4-(morpholin-4-yl)-1,7-naphtyridin-3-carboxamit
T1-8		N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-5-flo-4-(morpholin-4-yl)-8-(2,3,5-triflophenyl)-1,7-naphtyridin-3-carboxamit
T1-9		N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-5-metoxy-4-(morpholin-4-yl)-8-(2,3,5-triflophenyl)-1,7-naphtyridin-3-carboxamit

T1-10		8-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-(dimetylamino)-5-flo-1,7-naphtyridin-3-carboxamit
T1-11		8-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-(dimetylamino)-5-metoxy-1,7-naphtyridin-3-carboxamit
T1-12		N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-(dimetylamino)-5-flo-8-(2,3,5-triflophenyl)-1,7-naphtyridin-3-carboxamit
T1-13		N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-(dimetylamino)-5-metoxy-8-(2,3,5-triflophenyl)-1,7-naphtyridin-3-carboxamit
T1-14		8-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-5-metoxy-4-(morpholin-4-yl)-1,7-naphtyridin-3-carboxamit
T1-15		8-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-1,7-naphtyridin-3-carboxamit
T2-5		8-(3,5-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-(dimetylamino)-5-metoxy-1,6-naphtyridin-3-carboxamit

T2-6		8-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-7-metoxy-4-(morpholin-4-yl)-1,6-naphtyridin-3-carboxamit
T2-7		8-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-(dimetylamino)-7-metoxy-1,6-naphtyridin-3-carboxamit
T2-8		8-(3,5-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-(dimetylamino)-7-metoxy-1,6-naphtyridin-3-carboxamit
T2-9		8-(3,5-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-7-metoxy-4-(morpholin-4-yl)-1,6-naphtyridin-3-carboxamit
T2-10		8-(3,5-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-5-metoxy-4-(morpholin-4-yl)-1,6-naphtyridin-3-carboxamit
T2-11		8-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-5-metoxy-4-(morpholin-4-yl)-1,6-naphtyridin-3-carboxamit

T2-12		8-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-(dimetylamino)-5-metoxy-1,6-naphtyridin-3-carboxamit
T3-5		7-clo-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-(dimetylamino)-8-(2,3,5-triflophenyl)-1,5-naphtyridin-3-carboxamit
T3-6		7-clo-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-(morpholin-4-yl)-8-(2,3,5-triflophenyl)-1,5-naphtyridin-3-carboxamit
T3-7		7-clo-8-(3,5-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-(dimetylamino)-1,5-naphtyridin-3-carboxamit
T3-8		7-clo-8-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-(dimetylamino)-1,5-naphtyridin-3-carboxamit
T3-9		7-clo-8-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-(morpholin-4-yl)-1,5-naphtyridin-3-carboxamit
T3-10		8-(3,5-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-(dimetylamino)-7-metoxy-1,5-naphtyridin-3-carboxamit

T3-11		8-(3,5-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-(dimetylamino)-7-flo-1,5-naphtyridin-3-carboxamit
T3-12		8-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-(dimetylamino)-7-metoxy-1,5-naphtyridin-3-carboxamit
T3-14		8-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-7-metoxy-4-(morpholin-4-yl)-1,5-naphtyridin-3-carboxamit
T3-15		N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-(dimetylamino)-7-metoxy-8-(2,3,5-triflophenyl)-1,5-naphtyridin-3-carboxamit
T3-16		N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-7-metoxy-4-(morpholin-4-yl)-8-(2,3,5-triflophenyl)-1,5-naphtyridin-3-carboxamit
T3-17		8-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-(dimetylamino)-7-flo-1,5-naphtyridin-3-carboxamit
T3-18		8-(2,3-diclophenyl)-N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-7-flo-4-(morpholin-4-yl)-1,5-naphtyridin-3-carboxamit

T3-19		N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-(dimetylamino)-7-flo-8-(2,3,5-triflophenyl)-1,5-naphtyridin-3-carboxamit
T3-20		N-[(4S)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]-7-flo-4-(morpholin-4-yl)-8-(2,3,5-triflophenyl)-1,5-naphtyridin-3-carboxamit

Bảng 2: Dữ liệu phân tích về các ví dụ T1-5 đến T1-15, T2-5 đến T2-12 và T3-5 đến T3-20

Ví dụ số	LC-MS	NMR
T1-5	MS (ESIpos): m/z = 521(M+H)+. LC-MS (Phương pháp M125): Rt = 2,86 phút	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] =2,04-2,08 (m, 1H), 2,20-2,25 (m, 1H), 3,32 (s, 4H), 3,89 (t, 4H), 4,20-4,31 (m, 2H), 5,25 (q, 1H), 6,79-6,81 (m, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,6 7-7,70 (m, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,70-8,75 (m, 2H), 9,26-9,28 (m, 1H).
T1-6	MS (ESIpos): m/z= 569 (M+H)+. LC-MS (Phương pháp M7): Rt =1,91 phút	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] =2,06-2,08 (m, 1H), 2,19-2,33 (m, 1H), 3,32 (s, 4H), 3,89 (t, 4H), 4,20-4,30 (m, 2H), 5,24 (q, 1H), 6,78-6,80 (m, 1H), 6,90-6,93 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,70-8,71 (m, 2H), 9,26 (d, 1H).
T1-7	MS (ESIpos): m/z = 553 (M+H)+. LC-MS (Phương pháp M96): Rt =1,82 phút.	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] =2,02-2,08 (m, 1H), 2,18-2,24 (m, 1H), 3,32 (s, 4H), 3,80 (t, 4H), 4,22-4,30 (m, 2H), 5,30 (q, 1H), 6,79-6,81 (m, 1H), 6,89-6,94 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,75-7,78 (m, 1H) 8,6 5 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,29 (s, 1H).
T1-8	MS (ESIpos): m/z = 539 (M+H)+. LC-MS (Phương pháp M127): Rt =2,11 phút.	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] =2,04-2,09 (m, 1H), 2,19-2,27 (m, 1H), 3,30-3,33(m, 4H), 3,79-3,80 (m,4H), 4,22-4,29 (m, 2H), 5,24 (q, 1H), 6,79-6,82 (m, 1H), 6,90-6,95 (m,1H) ,7,15-7,21 (m, 1H), 7,29-7,33(m, 1H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,70-7,72 (m, 1H), 8,6 8 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,31 (d, 1H).

T1-9	MS (ESIpos): m/z = 551 (M+H)+. LC-MS (Phương pháp M128): Rt =2,6 5 phút.	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] =2,03-2,08 (m, 1H), 2,18 -2,23 (m, 1H), 3,22-3,33(m, 4H), 3,78-3,80(m, 4H), 4,12(s, 3H),4,20-4,30 (m, 2H), 5,23 (q, 1H), 6,78-6,80 (m,1H) ,6,91-6,95 (m, 1H), 7,15-7,20 (m,1H), 7,22-7,26 (m,1H),7,37-7,40 (m, 1H), 7,6 1-7,6 6 (m,1H), 8,38 (s, 1H), 8,6 3 (s, 1H), 9,22 (d, 1H).
T1-10	MS (ESIpos): m/z = 511 (M+H)+. LC-MS (Phương pháp M52): Rt =1,72 phút.	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] =2,00-2,07 (m, 1H), 2,16-2,22 (m, 1H), 3,03 (d, 6H), 4,21-4,30 (m, 2H), 5,22 (q, 1H), 6,78-6,81 (m, 1H), 6,88-6,93 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,34-7,42 (m, 2H), 7,46-7,51 (m, 1H),7,74-7,77 (m, 1H), 8,57-8,6 0 (m, 2H), 9,21 (d, 1H).
T1-11	MS (ESIpos): m/z = 523 (M+H)+. LC-MS (Phương pháp M58): Rt =1,74 phút.	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] =1,99-2,07 (m, 1H), 2,15-2,22 (m, 1H), 2,98 (s, 6H), 4,10 (s, 3H), 4,20-4,27 (m, 2H), 5,22 (q, 1H), 6,78-6,80 (m, 1H), 6,88-6,93 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,70-7,73 (m, 1H) 8,27 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,10 (d, 1H).
T1-12	MS (ESIpos): m/z = 497 (M+H)+. LC-MS (Phương pháp M127): Rt =2,23 phút.	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] =2,06-2,08 (m, 1H), 2,18-2,27 (m, 1H), 3,03 (d, 6H), 4,21-4,28 (m,2H), 5,22 (q, 1H), 6,79-6,81 (m, 1H), 6,89-7,15 (m,1H) ,7,16-7,20 (m, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,6 7-7,71 (m, 1H), 8,6 1 (d, 1H), 8,6 5 (s, 1H), 9,23 (d, 1H).
T1-13	MS (ESIpos): m/z = 509 (M+H)+. LC-MS (Phương pháp M58): Rt =1,73 phút.	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] =2,01-2,07 (m, 1H), 2,15 -2,20 (m, 1H), 3,34 (s, 6H), 4,11 (s,4H), 4,22-4,28 (m, 1H), 5,24 (q, 1H), 6,78-6,81 (m,1H), 6,89-6,94 (m, 1H), 7,14-7,26 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,59-7,6 5 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,13 (d, 1H).
T1-14	MS (ESIpos): m/z = 565 (M+H)+. LC-MS (Phương pháp M125): Rt =2,83 phút.	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] =2,02-2,08 (m, 1H), 2,17-2,22 (m, 1H), 3,21-3,33 (m, 4H), 3,78-3,81 (m,4H), 4,13(s, 3H), 4,15-4,28 (m, 2H), 5,24 (q, 1H), 6,78-6,81 (m, 1H), 6,89-6,94 (m, 1H), 7,14-7,20 (m, 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,71-7,74 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,19 (d, 1H).

T1-15	MS (ESIpos): m/z (M+H)+ = 450,0; 451,9	1H-NMR(600,1 MHz, d6-DMSO): δ [ppm] = 9,3675 (5,6); 9,3541 (5,6); 9,3139 (12,1); 9,3103 (12,4); 9,1564 (0,5); 9,1358 (0,4); 8,9923 (0,4); 8,9889 (0,4); 8,9759 (11,7); 8,9723 (11,7); 8,7852 (9,4); 8,7759 (10,0); 8,1320 (11,2); 8,1227 (10,9); 7,8178 (0,4); 7,8030 (5,9); 7,7995 (5,3); 7,7908 (5,8); 7,7871 (6,5); 7,5991 (0,4); 7,5856 (0,3); 7,5368 (3,5); 7,5242 (10,0); 7,5117 (16,0); 7,5079 (9,3); 7,4988 (2,6); 7,4953 (1,6); 7,3889 (0,4); 7,3794 (0,4); 7,3625 (0,3); 7,2809 (5,6); 7,2683 (5,9); 7,2017 (2,8); 7,1995 (2,9); 7,1877 (5,7); 7,1760 (3,3); 7,1738 (3,2); 7,1462 (0,4); 7,1336 (0,6); 7,1209 (0,4); 6,9130 (3,8); 6,9113 (4,1); 6,8990 (7,1); 6,8882 (3,4); 6,8865 (3,6); 6,8620 (0,4); 6,8493 (0,4); 6,8354 (7,4); 6,8341 (7,4); 6,8217 (6,8); 6,8203 (6,7); 6,7661 (0,6); 6,7527 (0,6); 5,7562 (4,2); 5,3399 (1,7); 5,3293 (3,6); 5,3171 (3,5); 5,3069 (1,6); 4,3318 (1,0); 4,3265 (1,4); 4,3192 (1,1); 4,3132 (4,3); 4,3078 (3,5); 4,3000 (5,5); 4,2941 (5,2); 4,2876 (3,4); 4,2814 (3,7); 4,2744 (0,9); 4,2690 (1,3); 4,2630 (0,9); 3,8747 (1,7); 3,3175 (298,2); 3,3042 (3,9); 3,0969 (0,7); 2,8900 (0,4); 2,8754 (0,5); 2,6 161 (2,4); 2,6 131 (3,3); 2,6 101 (2,5); 2,5221 (6,8); 2,5190 (9,0); 2,5159 (10,3); 2,5041 (407,2); 2,5011 (550,0); 2,4981 (416,4); 2,3880 (2,4); 2,3850 (3,3); 2,3821 (2,5); 2,2158 (0,9); 2,2100 (1,2); 2,2070 (1,1); 2,2014 (1,6); 2,1931 (2,1); 2,1869 (2,3); 2,1839 (2,0); 2,1782 (2,1); 2,1742 (1,7); 2,1717 (1,7); 2,1653 (1,2); 2,1176 (1,4); 2,1121 (1,6); 2,1070 (2,5); 2,1013 (2,6); 2,0956 (2,2); 2,0900 (2,1); 2,0837 (2,0); 2,0785 (1,6); 2,0726 (1,1); 2,0673 (0,8); 1,3512 (0,4); 1,2982 (0,9); 1,2701 (0,4); 1,2584 (1,6); 1,2350 (2,2); 1,1404 (0,6); 0,8531 (0,4); 0,0053 (1,3); -0,0001 (34,4); -0,0056 (1,2)
T2-5	MS (ESIpos): m/z = 523 (M+H)+. LC-MS (Phương pháp M59): Rt = 1,33 phút	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,01-2,07 (m, 1H), 2,15-2,21(m, 1H), 3,02 (s, 6H), 4,07-4,14 (m, 3H), 4,20-4,29 (m, 2H), 5,20 (q, 1H), 6,79-6,81 (m, 1H), 6,90-6,94 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,34-7,36 (m, 1H), 7,6 0-7,6 2 (m, 1H), 7,6 4 (d,2H), 8,21 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,07 (d, 1H).
T2-6	MS (ESIpos): m/z = 565 (M+H)+; LC-MS (Phương pháp YCT 20): Rt =2,29 phút	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,98-2,07 (m, 1H), 2,18-2,27 (m, 1H), 3,38-3,42 (m, 4H), 3,88-3,90 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 4,22-4,27 (m, 2H), 5,21-5,23 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,26-7,35 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,6 8 (d, 1H), 8,6 0 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 9,30 (s, 1H).

T2-7	MS (ESIpos): m/z = 523 (M+H)+; LC-MS (Phương pháp YCT 19): Rt =2,67 phút	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,97-2,03 (m, 1H), 2,15-2,17 (m, 1H), 3,18-3,19 (m, 6H), 3,98 (s, 3H), 4,22-4,25 (m, 2H), 5,10-5,21 (m, 1H), 6,77-6,79 (m, 1H), 6,88-6,92 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,40-7,41 (m, 1H), 7,59-7,6 0 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,02-9,05 (m, 1H), 9,31 (s, 1H).
T2-8	MS (ESIpos): m/z = 523 (M+H)+; LC-MS (Phương pháp M127): Rt =2,67 phút	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,97-2,03 (m, 1H), 2,15-2,17 (m, 1H), 3,18-3,19 (m, 6H), 3,98 (s, 3H), 4,22-4,25 (m, 2H), 5,10-5,21 (m, 1H), 6,77-6,79 (m, 1H), 6,88-6,92 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,31-7,34 (m, 1H), 7,40-7,41 (m, 2H), 7,59-7,6 0 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,02-9,05 (m, 1H), 9,31 (s, 1H).
T2-9	MS (ESIpos): m/z = 565 (M+H)+; LC-MS (Phương pháp M128): Rt =2,29 phút	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,23-1,31 (m, 1H), 1,98-2,07 (m, 1H), 2,18-2,27 (m, 1H), 3,32-3,37 (m, 3H), 3,87-3,93 (m, 3H), 4,18-4,19 (m, 3H), 4,22-4,30 (m, 2H), 5,20-5,23 (m, 1H), 6,77-6,80 (m, 1H), 6,89-6,94 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,42-7,43 (m, 3H), 7,6 0-7,6 2 (m, 1H), 8,6 6 (s, 1H), 9,10-9,15 (m, 1H), 9,30 (s, 1H).
T2-10	MS (ESIpos): m/z = 565 (M+H)+. LC-MS (Phương pháp M43): Rt = 2,00 phút.	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,02-2,06 (m, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 3,28 (s, 4H), 3,78 (s, 4H), 4,09 (s, 3H), 4,18-4,28 (m, 2H), 5,20 (q, 1H), 6,77-6,79 (m, 1H), 6,89-6,93 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,59 (s, 3H), 8,25 (s, 1H), 8,6 4 (s, 1H), 9,12 (d, 1H).
T2-11	MS (ESIpos): m/z =565 (M+H)+. LC-MS (Phương pháp M52): Rt = 1,52 phút.	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,05-2,19 (m, 2H), 3,28-3,31 (m, 4H), 3,81 (s, 4H), 4,12 (s, 3H), 4,19-4,27 (m, 2H), 5,20 (q, 1H), 6,77-6,80 (m, 1H), 6,88-6,93 (m, 1H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,34-7,46 (m, 3H), 7,6 7-7,71 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,16 (d, 1H).
T2-12	MS (ESIpos): m/z = 523 (M+H)+. LC-MS (Phương pháp MY-15): Rt = 1,13 phút.	LC-MS (Phương pháp Y-15): Rt = 1,13 phút. 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,02-2,03 (m, 2H), 3,02 (s, 6H), 4,10 (s, 3H), 4,19-4,29 (m, 2H), 5,21 (q, 1H), 6,77-6,79 (m, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,31-7,45 (m, 3H), 7,6 7-7,70 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,05 (d, 1H).
T3-5	MS (ESIpos): m/z = 513 (M+H)+. LC-MS (Phương pháp M68): Rt = 1,91 phút.	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,93-1,97 (m, 1H), 2,10-2,13 (m, 1H), 3,24 (s, 6H), 4,13-4,21 (m, 2H), 5,14-5,15 (m, 1H), 6,70-6,72 (m, 1H), 6,83 (t, 1H), 7,07-7,10 (m, 1H), 7,17-7,26 (m, 2H), 7,6 1-7,6 9 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,94-9,00 (m, 2H).

T3-6	MS (ESIpos): m/z = 555 (M+H)+. LC-MS (Phương pháp M68): Rt = 1,89 phút.	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,05-2,07 (m, 1H), 2,19-2,21 (m, 1H), 3,6 4 (s, 4H), 3,82 (s, 4H), 4,22-4,28 (m, 2H), 5,21-5,24 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,287,29 (m, 1H), 7,33-7,35 (m, 1H), 7,73-7,74 (m, 1H), 8,59 (d, 1H), 9,08(s, 1H), 9,12-9,14 (d, 1H).
T3-7	MS(ESIpos): m/z = 527 (M+H)+. LC-MS (Phương pháp M130): Rt = 2,01 phút.	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,00-2,05 (m, 1H), 2,15-2,21 (m, 1H), 3,29 (s, 6H), 4,20-4,29 (m, 2H), 5,19-5,24 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,46 (s, 2H) 7,74 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,07 (d, 1H).
T3-8	MS(ESIpos): m/z = 528 (M+H)+. LC-MS (Phương pháp M130): Rt = 1,91 phút.	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,99-2,04 (m, 1H), 2,15-2,21 (m, 1H), 3,31-3,33 (m, 6H), 4,22-4,28 (m, 2H), 5,21 (q, 1H), 6,77-6,79 (m, 1H), 6,87-6,91 (m, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H),7,49-7,54 (m, 1H) 7,76-7,78 (m, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,06 (d, 1H).
T3-9	MS(ESIpos): m/z = 570 (M+H)+. LC-MS (Phương pháp M130): Rt = 1,79 phút.	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,01-2,05 (m, 1H), 2,18-2,50 (m, 1H), 3,6 4 (s, 4H), 3,82-3,90 (m, 4H), 4,20-4,30 (m, 2H), 5,22 (q, 1H), 6,78-6,80 (m, 1H), 6,88-6,92 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,77-7,79 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,12 (d, 1H).
T3-10	MS (ESIpos): m/z = 524 (M+H)+. LC-MS (Phương pháp M68): Rt = 1,92 phút.	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,98-2,04 (m, 1H), 2,15-2,18 (m, 1H), 3,33 (s, 6H), 4,03-4,04 (s, 3H), 4,21-4,29 (m, 2H), 5,19-5,24 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,14-7,17 (m, 2H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,6 4 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,98-9,00 (m, 2H).
T3-11	MS (ESIpos): m/z = 512 (M+H)+. LC-MS (Phương pháp M68): Rt = 1,82 phút.	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,98-2,07 (m, 1H), 2,18-2,50 (m, 1H), 6,27 (d, 6H), 4,21-4,29 (m, 2H), 5,21-5,24 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,6 0 (m, 1H), 7,75 (t, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,06 (d, 1H).
T3-12	MS (ESIpos): m/z = 524 (M+H)+. LC-MS (Phương pháp M68): Rt = 1,79 phút.	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,98-2,07 (m, 1H), 2,18-2,50 (m, 1H), 3,33 (d, 6H), 4,02-4,28 (m, 5H), 5,21-5,24 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,6 0 (m, 1H), 7,75 (t, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,97-9,00 (m, 2H).

T3-14	MS (ESIpos): m/z = 566 (M+H)+. LC-MS (Phương pháp M68): Rt = 1,79 phút.	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,98-2,07 (m, 1H), 2,18-2,50 (m, 1H), 3,6 5(s, 4H), 3,82 (s, 4H), 4,03-4,26 (m, 3H), 4,30-4,31 (m, 2H), 5,23-5,25 (m, 1H), 6,789 (d, 1H),6,91 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,42-7,48 (m, 1H),7,71-7,72 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,07-9,12 (m, 2H)
T3-15	MS (ESIpos): m/z = 509 (M+H)+. LC-MS (Phương pháp M68): Rt = 1,74 phút.	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,98-2,04 (m, 1H), 2,15-2,18 (m, 1H), 3,32 (d, 6H), 4,05 (s, 3H), 4,20-4,28 (m, 2H), 5,21-5,22 (m, 1H), 6,77-6,79 (m, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,19-7,17 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,57-7,6 4 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,98-9,00 (m, 2H).
T3-16	MS (ESIpos): m/z = 551 (M+H)+. LC-MS (Phương pháp M68): Rt = 1,73 phút.	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,98-2,22 (m, 2H), 3,34(s, 4H), 3,6 4 (s, 4H), 4,07-4,08 (m, 3H), 4,21-4,29 (m, 2H), 5,22-5,26 (m, 1H), 6,79 (d, 1H),6,88-6,93 (m, 1H), 7,10-7,18 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,6 0-7,6 5 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,07-9,11(m, 2H)
T3-17	MS(ESIpos): m/z = 512 (M+H)+. LC-MS (Phương pháp M92): Rt = 2,06 phút.	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,99-2,03 (m, 1H), 2,15-2,21 (m, 1H), 3,31 (s, 6H), 4,20-4,28 (m, 2H), 5,20-5,22 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,78-7,80 (m, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,03-9,05 (m, 2H)
T3-18	MS (ESIpos): m/z =535 (M+H)+. LC-MS (Phương pháp M92): Rt = 1,97 phút.	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,02-2,07 (m, 1H), 2,19-2,21 (m, 1H), 3,6 4 (s, 4H), 3,82 (s, 4H), 4,19-4,29 (m, 2H), 5,20-5,25 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,32-7,55 (m, 3H), 7,79-7,81 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,11-9,13 (m, 2H)
T3-19	MS (ESIpos): m/z = 497 (M+H)+. LC-MS (Phương pháp M119): Rt =1,29 phút.	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,98-2,07 (m, 1H), 2,18-2,50 (m, 1H), 3,30-3,33 (d, 6H), 4,22-4,27 (m, 1H), 5,21-5,22 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,74-7,77 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,05-9,07 (m, 2H).
T3-20	MS (ESIpos): m/z = 539 (M+H)+. LC-MS (Phương pháp M68): Rt = 1,79 phút.	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,98-2,07 (m, 1H), 2,18-2,50 (m, 1H), 3,6 4(s, 4H), 3,82 (s, 4H), 4,20-4,28 (m, 2H), 5,23 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,73-7,80 (m, 1H), 8,6 2 (s, 1H), 9,12-9,15 (m, 2H)

Phần thử nghiệm – các thử nghiệm sinh học

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

• trị số trung bình, còn được gọi là trị số trung bình số học, là tổng các trị số thu được chia cho số lần thử nghiệm, và

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

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

Hoạt tính in vitro của các hợp chất theo sáng chế có thể được chứng minh trong các thử nghiệm dưới đây:

Thử nghiệm *in vitro* 1: *C. elegans* Slo-1a - Tác động ở dòng tế bào C. elegans tái tổ hợp

Tạo ra dòng tế bào CHO C. elegans ổn định

Dòng tế bào CHO thu được từ ATCC, mã ATCC CRL-9096. Để chuyển nhiễm bằng plasmit ADN để biểu hiện *C. elegans* Slo-1a (số truy cập AAL28102) tế bào CHO được cấy truyền đến độ bám dính 40% trước khi bổ sung dung dịch chuyển nhiễm vào giống nuôi cấy tế bào. Dung dịch chuyển nhiễm bao gồm 300 µL OptiMEM (Life Technologies, Nr.: 31985), 2 µL (= 6 µg) ADN plasmit chứa gen Slo 1a C. elegans và 9µL FugeneHD (Promega, Nr.: E2311), và được bổ sung vào tế bào trước khi ủ trong 48 giờ ở 37°C, 5% CO_2. Môi trường chuyển nhiễm được trao đổi cho môi trường chọn lọc mà chứa G418 bổ sung (2 mg/ml, Invitrogen, Nr.: 10131) và tế bào được cấy vào các đĩa 384 lỗ (300 tế bào/lỗ). Sau vài tuần, các tế bào sống sót còn lại được thử nghiệm với thuốc nhuộm nhạy điện áp (Membrane Potential Assay Kit, Molecular Devices Nr.: R8034) đối với sự biểu hiện kênh K+. Các dòng tế bào dương tính được tinh chế bằng kỹ thuật pha loãng giới

hạn. Đối với việc này, dòng với tín hiệu cao nhất và mạnh nhất trong thử nghiệm thuốc nhuộm điện áp được tách dòng phụ (được ủ) trong các đĩa 384 lỗ (0,7 tế bào/lỗ) để thu được độ tinh khiết dòng vô tính. Quy trình này tạo ra dòng tế bào CHO ổn định biểu hiện Slo-1a C. elegans.

Các điều kiện nuôi cấy tế bào

Các tế bào được nuôi cấy ở 37 °C và 5% CO_2 trong MEMalpha với Gutamax I (Invitrogen, Nr.: 32571), được bổ sung 10% (thể tích/thể tích) huyết thanh bào thai bê bất hoạt bằng nhiệt (Invitrogen, Nr.: 10500), G418 (1 mg/ml, Invitrogen, Nr.: 10131). Các tế bào được tách bằng cách sử dụng Accutase (Sigma, Nr.: A6964).

Các thông số điện thế màng

Các hợp chất thí nghiệm được thực hiện trên các đĩa vi chuẩn 384 lỗ (MTPs, Greiner, Nr.: 781092). 8000 tế bào/lỗ được dàn mỏng trên các MTP 384 lỗ và được cấy trong 20 đến 24 giờ ở 37 °C và 5% CO_2. Sau khi loại bỏ môi trường nuôi cấy tế bào, tế bào được rửa một lần bằng tyrode (150 mM NaCl, 0,3 mM KCl, 2 mM $CaCl_2$, 1mM $MgCl_2$, 0,8 mM NaH_2PO_4, 5mM Glucoza, 28 mM Hepes, pH 7,4) và sau đó được tải thuốc nhuộm nhạy điện áp của Kit thử nghiệm điện thế màng Membrane Potential Assay Kit được pha loãng trong tyrode trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng.

Sau khi bắt đầu đo mức phát huỳnh quang bằng cách sử dụng FLIPR Tetra (Molecular Devices, Exc. 510-545 nm, Emm. 565-625 nm), các hợp chất thử nghiệm được bổ sung sau đó bổ sung KCl tyrode (nồng độ thử nghiệm cuối cùng: 70 mM KCl, 2 mM $CaCl_2$, 1mM $MgCl_2$, 0,8 mM NaH_2PO_4, 5mM Glucoza, 28 mM Hepes, độ pH=7,4, bao gồm thuốc nhuộm nhạy điện áp). Việc đo được hoàn thành sau 7 phút.

Thống kê

Dữ liệu được tính bằng cách sử dụng phần mềm ActivityBase XLfit (IDBS) để lập đường cong theo các điểm và tính nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC_{50}) và được thông báo dưới dạng logarit thập phân âm (pE_{50}).

Đối với các ví dụ sau, pE_{50} >6,5-7,5 được phát hiện đối với: T1-15, T5-4, T6-2, T6-4.

Đối với các ví dụ sau, pE_{50} >7,5-8,5 được phát hiện đối với: T1-1, T1-2, T1-3, T1-4, T1-5, T1-9,T1-10, T1-11, T1-14, T2-1, T2-2, T2-3, T2-4, T3-1, T3-2, T4-1, T4-2, T5-2, T5-5, T5-6, T5-8, T6-1, T6-3.

Đối với các ví dụ sau, pE_{50} >8,5 được phát hiện đối với: T1-6, T1-7, T2-11, T2-12,T3-1, T3-3, T3-4, T5-1, T5-3, T5-7.

Thử nghiệm *in vitro* 2: *D. immitis* Slo-1 - tác động ở dòng tế bào D. immitis tái tổ hợp

Tạo dòng tế bào CHO D. immitis_Slo-1 ổn định

Dòng tế bào CHO thu được từ ATCC, mã ATCC CRL-9096. Để chuyển nhiễm với ADN plasmit để biểu hiện Slo-1 *D. immitis* (dựa trên trình tự protein JQ730003, codon được tối ưu hóa cho chuột hamster) các tế bào CHO được cấy chuyển đến mức độ bao phủ 40% trước khi bổ sung dung dịch chuyển nhiễm vào giống nuôi cấy tế bào. Dung dịch chuyển nhiễm bao gồm 300 µL OptiMEM (Life Technologies, Nr.: 31985), 2 µL (= 6 µg) ADN plasmit chứa gen Slo 1 D. immitis và 9µL FugeneHD (Promega, Nr.: E2311), và được bổ sung vào tế bào trước khi ủ trong 48 giờ ở 37°C, 5% CO2. Môi trường chuyển nhiễm được trao đổi cho môi trường chọn lọc mà chứa G418 bổ sung (2 mg/ml, Invitrogen, Nr.: 10131) và tế bào được cấy vào các đĩa 384 lỗ (300 tế bào/lỗ). Sau vài tuần, các tế bào sống sót còn lại được thử nghiệm với thuốc nhuộm nhạy điện áp (Membrane Potential Assay Kit, Molecular Devices Nr.: R8034) đối với sự biểu hiện kênh K+. Các dòng tế bào dương tính được tinh chế bằng kỹ thuật pha loãng giới hạn. Đối với việc này, dòng với tín hiệu cao nhất và mạnh nhất trong thử nghiệm thuốc nhuộm điện áp được tách dòng phụ (được ủ) trong các đĩa 384 lỗ (0,7 tế bào/lỗ) để thu được độ tinh khiết dòng vô tính. Quy trình này tạo ra dòng tế bào CHO ổn định biểu hiện Slo-1a D. immitis.

Các điều kiện nuôi cấy tế bào

Các tế bào được nuôi cấy ở 37 °C và 5% CO_2 trong MEMalpha với Gutamax I (Invitrogen, Nr.: 32571), được bổ sung 10% (thể tích/thể tích) huyết thanh bào thai bê bất hoạt bằng nhiệt (Invitrogen, Nr.: 10500), G418 (1 mg/ml, Invitrogen, Nr.: 10131). Các tế bào được tách bằng cách sử dụng Accutase (Sigma, Nr.: A6964).

Các thông số điện thế màng

Các hợp chất thí nghiệm được thực hiện trên các đĩa vi chuẩn 384 lỗ (MTPs, Greiner, Nr.: 781092). 8000 tế bào/lỗ được dàn mỏng trên các MTP 384 lỗ và được cấy trong 20 đến 24 giờ ở 37 °C và 5% CO_2. Sau khi loại bỏ môi trường nuôi cấy tế bào, tế bào được rửa một lần bằng tyrode (150 mM NaCl, 0,3 mM KCl, 2 mM $CaCl_2$, 1mM $MgCl_2$, 0,8 mM NaH_2PO_4, 5mM Glucoza, 28 mM Hepes, pH 7,4) và sau đó được tải thuốc nhuộm nhạy điện áp của Kit thử nghiệm điện thế màng Membrane Potential Assay Kit được pha loãng trong tyrode trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng.

Sau khi bắt đầu đo mức phát huỳnh quang bằng cách sử dụng FLIPR Tetra (Molecular Devices, Exc. 510-545 nm, Emm. 565-625 nm), các hợp chất thử nghiệm được bổ sung sau đó bổ sung KCl tyrode (nồng độ thử nghiệm cuối cùng: 70 mM KCl, 2 mM $CaCl_2$, 1mM $MgCl_2$, 0,8 mM NaH_2PO_4, 5mM Glucoza, 28 mM Hepes, độ pH=7,4, bao gồm thuốc nhuộm nhạy điện áp). Việc đo được hoàn thành sau 7 phút.

Thống kê

Dữ liệu được tính bằng cách sử dụng phần mềm ActivityBase XLfit (IDBS) để vẽ đường cong theo các điểm và tính nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC_{50}) và được thông báo dưới dạng logarit thập phân âm (pE_{50}).

Đối với các ví dụ sau, pE_{50} >6,5-7,5 được phát hiện đối với: T1-1, T1-2, T1-3, T1-4, T1-5, T1-8, T1-9, T1-10, T1-11, T1-12, T1-13, T1-14, T2-1, T2-4, T2-5, T2-10, T2-11, T2-12, T4-1, T4-2, T5-1, T5-2, T5-4, T5-5, T5-6, T5-7, T5-8, T6-3, T6-4.

Đối với các ví dụ sau, pE_{50} >7,5-8,5 được phát hiện đối với: T1-6, T1-7, T2-3, T2-6, T2-7, T2-8, T2-9, T3-1, T3-3, T3-4, T3-5, T3-6, T3-7, T3-8, T3-9, T3-10, T3-11, T3-12, T3-14, T3-15, T3-16, T3-17, T3-18, T3-19, T3-20, T5-3.

Thử nghiệm *in vitro* 3: *Nippostrongylus brasiliensis* (NIPOBR)

Nippostrongylus brasiliensis trưởng thành được rửa bằng nước muối đệm chứa 100 U/ml penixilin, 0,1 mg/ml streptomycin và 2,5 µg/ml amphotericin B. Các hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO, và các giun được ủ trong môi trường với nồng độ cuối lần lượt là 10 µg/ml (10 ppm) tương ứng với 1µg/ml (1 ppm). Một phần phân ước của môi trường được dùng để xác định hoạt tính axetylcholin esteraza so với đối chứng âm. Nguyên tắc xác định axetylcholin esteraza dưới dạng thông tin về hoạt tính diệt giun sán

được mô tả trong tài liệu của Rapson và các đồng tác giả (1986) và Rapson và các đồng tác giả (1987).

Đối với các hợp chất ví dụ sau đây, hoạt tính (độ giảm AChE so với đối chứng âm) cao hơn 85% hơn ở 10µg/ml: T1-2, T1-3, T1-4, T1-5, T1-7, T1-8, T1-9, T1-10, T1-11, T1-12, T1-13, T1-14, T2-2, T2-5, T2-8, T2-9, T2-10, T2-11, T2-12, T3-8, T3-9, T3-10, T3-11, T3-12, T3-14, T3-15, T3-16, T3-17, T3-18, T3-19, T3-20, T4-1, T4-2.

Đối với các hợp chất ví dụ sau đây, hoạt tính (độ giảm AChE so với đối chứng âm) cao hơn 85% hơn ở 1µg/ml: T1-1, T1-2, T1-3, T1-4, T1-5, T1-6, T1-7, T1-8, T1-9, T1-11, T1-12, T1-13, T1-14, T2-1, T2-3, T2-4, T2-5, T2-8, T2-9, T2-10, T2-11, T2-12, T3-1, T3-3, T3-4, T3-8, T3-9, T3-10, T3-11, T3-12, T3-14, T3-15, T3-16, T3-17, T3-18, T3-19, T3-20, T4-1, T4-2, T5-1, T5-3, T5-5, T5-7, T6-1, T6-2, T6-3.

Thử nghiệm *in vitro* 4: Ấu trùng *Dirofilaria immitis* (DIROIM L1)

≥ 250 ấu trùng *Dirofilaria immitis* chưa trưởng thành, mới được tinh chế từ máu, được bổ sung vào các giếng của đĩa vi chuẩn chứa môi trường dinh dưỡng và hợp chất thử nghiệm trong DMSO. Các hợp chất được thử nghiệm trong thử nghiệm đáp ứng nồng độ theo bộ đôi. Các ấu trùng tiếp xúc với DMSO và không có các hợp chất thử nghiệm được dùng làm đối chứng âm. Các ấu trùng được đánh giá sau 72 giờ ủ với hợp chất. Hiệu quả được xác định bằng sự giảm độ di động so với đối chứng âm. Dựa trên đánh giá này, khoảng nồng độ rộng, đường cong nồng độ-đáp ứng cũng như các giá trị EC_{50} được tính toán.

Đối với các ví dụ sau, giá trị EC_{50} là < 0,1 ppm: T1-1, T1-2, T1-3, T1-4, T1-5, T1-6, T1-7, T1-8, T1-10, T1-11, T1-12, T1-13, T1-14, T2-1, T2-2, T2-3, T2-4, T2-5, T2-6, T2-7, T2-8, T2-9, T2-10, T2-11, T2-12, T3-1, T3-2, T3-3, T3-4, T3-5, T3-6, T3-7, T3-8, T3-9, T3-10, T3-11, T3-12, T3-14, T3-15, T3-16, T3-17, T3-18, T3-19, T3-20, T4-1, T4-2, T5-1, T5-2, T5-3, T5-4, T5-5, T5-6, T5-7, T5-8, T6-1, T6-2, T6-3.

Thử nghiệm *in vitro* 5: *Dirofilaria immitis* (DIROIM L4)

10 ấu trùng *Dirofilaria immitis* giai đoạn ba, mới được tách ra từ vectơ của chúng (vật chủ trung gian), được bổ sung vào các lỗ của các đĩa vi chuẩn chứa môi trường dinh dưỡng và hợp chất thử nghiệm trong DMSO. Các hợp chất được thử nghiệm trong thử nghiệm đáp ứng nồng độ theo bộ đôi. Các ấu trùng tiếp xúc với DMSO và không có các

hợp chất thử nghiệm được dùng làm đối chứng âm. Các ấu trùng được đánh giá sau 72 giờ ủ với hợp chất. Trong vòng 72 giờ ủ này phần lớn ấu trùng trong đối chứng âm tính lột xác thành ấu trùng giai đoạn thứ tư. Hiệu quả được xác định bằng sự giảm độ di động so với đối chứng âm. Dựa trên đánh giá này, khoảng nồng độ rộng, đường cong nồng độ-đáp ứng cũng như các giá trị EC_{50} được tính toán.

Đối với các ví dụ sau, giá trị EC_{50} là < 0,1 ppm: T1-1, T1-2, T1-3, T1-4, T1-5, T1-6, T1-7, T1-8, T1-9, T1-10, T1-11, T1-12, T1-13, T1-14, T2-1, T2-3, T2-4, T2-5, T2-6, T2-7, T2-8, T2-9, T2-10, T2-11, T2-12, T3-1, T3-2, T3-3, T3-4, T3-5, T3-6, T3-7, T3-8, T3-9, T3-10, T3-11, T3-12, T3-14, T3-15, T3-16, T3-17, T3-18, T3-19, T3-20, T4-1, T4-2, T5-1, T5-3, T5-5, T5-7, T6-1, T6-3.

Thử nghiệm *in vitro* 6: *Litomosoides sigmodontis* (LTMOSI L3)

10 ấu trùng giai đoạn ba *Litomosoides sigmodontis*, mới được tách ra từ khoang màng phổi của loài gặm nhấm bị lây nhiễm, được bổ sung vào các lỗ của đĩa vi chuẩn chứa môi trường dinh dưỡng và hợp chất thử nghiệm trong DMSO. Các hợp chất được thử nghiệm trong thử nghiệm đáp ứng nồng độ theo bộ đôi. Các ấu trùng tiếp xúc với DMSO và không có các hợp chất thử nghiệm được dùng làm đối chứng âm. Các ấu trùng được đánh giá sau 72 giờ ủ với hợp chất. Hiệu quả được xác định bằng sự giảm độ di động so với đối chứng âm. Dựa trên đánh giá này, khoảng nồng độ rộng, đường cong nồng độ-đáp ứng cũng như các giá trị EC_{50} được tính toán.

Đối với các ví dụ sau, giá trị EC_{50} là < 0,1 ppm: T1-1, T1-4, T1-5, T1-10, T1-12, T2-5, T2-12, T3-1, T3-3, T3-15, T3-17, T3-20, T5-7.

Thử nghiệm *in vitro* 6: *Cooperia curticei*

Dung môi: dimetyl sulfoxit

Để tạo ra chế phẩm thích hợp chứa hoạt chất, 10 mg hoạt chất được hòa tan trong 0,5 ml dung môi, và thể đặc này được pha loãng bằng "dung dịch Ringer" đến nồng độ mong muốn.

Khoảng 40 ấu trùng của giun tròn (*Cooperia curticei*) được đưa vào ống nghiệm chứa dung dịch hợp chất.

Sau 5 ngày, tỷ lệ phần trăm sống sót của ấu trùng được ghi nhận. Hiệu quả 100 % nghĩa là tất cả ấu trùng bị tiêu diệt; hiệu quả 0% nghĩa là không có ấu trùng nào bị tiêu diệt.

Trong thử nghiệm này, ví dụ, các hợp chất sau từ các ví dụ điều chế thể hiện hoạt tính tốt ở mức 100% với tỷ lệ áp dụng 20 ppm: T1-1, T1-2, T1-3, T1-5, T1-6, T2-1, T2-3, T3-1, T3-3, T3-4, T5-7.

Trong thử nghiệm này, ví dụ, các hợp chất sau từ các ví dụ điều chế thể hiện hoạt tính tốt ở mức 90% với tỷ lệ áp dụng 20 ppm: T3-2, T6-1, T6-2, T6-4.

Trong thử nghiệm này, ví dụ, các hợp chất sau từ các ví dụ điều chế thể hiện hoạt tính tốt ở mức 80% với tỷ lệ áp dụng 20 ppm: T4-1, T5-2, T5-3, T5-5, T5-6.

Trong ví dụ thử nghiệm này, các hợp chất sau đây từ các ví dụ điều chế thể hiện hoạt tính tốt ở mức 100% với tỷ lệ áp dụng 4ppm: T1-1, T1-2, T1-3, T1-4, T1-5, T1-6, T2-1, T3-1, T3-3, T3-4, T5-7.

Trong ví dụ thử nghiệm này, các hợp chất sau đây từ các ví dụ điều chế thể hiện hoạt tính tốt ở mức 90% với tỷ lệ áp dụng 4ppm: T3-2.

Trong ví dụ thử nghiệm này, các hợp chất sau đây từ các ví dụ điều chế thể hiện hoạt tính tốt ở mức 80% với tỷ lệ áp dụng 4ppm: T2-3, T5-5.

Thử nghiệm *in vitro* 7: *Haemonchus contortus*

Dung môi: dimetyl sulfoxit

Để tạo ra chế phẩm thích hợp chứa hoạt chất, 10 mg hoạt chất được hòa tan trong 0,5 ml dung môi, và thể đặc này được pha loãng bằng "dung dịch Ringer" đến nồng độ mong muốn.

Khoảng 40 ấu trùng giun đỏ dạ dày (*Haemonchus contortus*) được chuyển vào ống nghiệm chứa dung dịch hợp chất.

Sau 5 ngày, tỷ lệ phần trăm sống sót của ấu trùng được ghi nhận. Hiệu quả 100 % nghĩa là tất cả ấu trùng bị tiêu diệt, hiệu quả 0% nghĩa là không có ấu trùng nào bị tiêu diệt.

Trong ví dụ thử nghiệm này, các hợp chất sau đây từ các ví dụ điều chế thể hiện hoạt tính tốt ở mức 100% với tỷ lệ áp dụng 20ppm: T1-1, T1-3, T1-6, T2-1, T3-1, T3-3, T3-4, T6-1.

Trong ví dụ thử nghiệm này, các hợp chất sau đây từ các ví dụ điều chế thể hiện hoạt tính tốt ở mức 90% với tỷ lệ áp dụng 20ppm: T1-2, T2-3, T3-2, T5-7, T6-3.

Trong ví dụ thử nghiệm này, các hợp chất sau đây từ các ví dụ điều chế thể hiện hoạt tính tốt ở mức 80% với tỷ lệ áp dụng 20ppm: T1-5, T5-2, T5-5, T6-4.

Ví dụ bào chế

Các chế phẩm được lấy làm ví dụ chứa hoạt chất trong 10% Transcutol, 10% Cremophor EL và dung dịch nước muối đẳng trương 80%. Hoạt chất thứ nhất được hòa tan trong Transcutol. Sau khi dung dịch trong Transcutol, Cremophor và dung dịch nước muối đẳng trương được bổ sung. Các chế phẩm này được sử dụng làm các chế phẩm thử nghiệm trong các thử nghiệm *in vivo* sau đây.

Các chế phẩm được lấy làm ví dụ chứa hoạt chất trong 10% Transcutol, 10% Cremophor EL và dung dịch nước muối đẳng trương 80%. Hoạt chất thứ nhất được hòa tan trong Transcutol. Sau khi dung dịch trong Transcutol, Cremophor và dung dịch nước muối đẳng trương được bổ sung. Các chế phẩm này được sử dụng làm các chế phẩm thử nghiệm trong các thử nghiệm *in vivo* sau đây.

Một ví dụ về chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm ví dụ F1 sau đây. Ở đây, hoạt chất được hòa tan trong Transcutol để tạo thành dung dịch gốc A. Sau đó 0,100 mL dung dịch gốc A này được lấy và 0,100 mL Cremophor EL và 0,800 mL dung dịch nước muối đẳng trương được bổ sung. Chế phẩm lỏng tạo thành (chế phẩm ví dụ F1) có thể tích là 1 mL.

Dung dịch gốc A:

4,0 mg hợp chất của ví dụ T5-1,

0,100 mL Transcutol.

Chế phẩm ví dụ F1:

0,100 mL dung dịch gốc A,

0,100 mL Cremophor EL, và

0,800 mL dung dịch nước muối đẳng trương.

Thử nghiệm *in vivo*

Haemonchus contortus / *Trichostrongylus colubriformis* / chuột nhảy

Các chuột nhảy, được gây nhiễm thực nghiệm bằng *Haemonchus* và/hoặc *Trichostrongylus*, được điều trị một lần trong giai đoạn tiền phát muộn. Các hợp chất thử nghiệm được bào chế dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù và sử dụng trong màng bụng hoặc qua đường miệng. Đối với cả hai ứng dụng cùng một chế phẩm thử nghiệm được sử dụng. Thể tích ứng dụng được tính bình thường tối đa là 20 ml/kg. Theo cách ví dụ, chuột nhảy với thể trọng 40 g được điều trị bằng 0,200 mL chế phẩm của chế phẩm ví dụ F1. Điều này tương ứng với 20 mg/kg thể trọng.

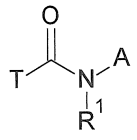
Hiệu quả được xác định theo nhóm dưới dạng độ giảm số giun lần lượt trong dạ dày và ruột non, sau khi mổ tử thi so với số giun bị nhiễm và trong nhóm đối chứng được điều trị bằng giả dược.

Các hợp chất ví dụ sau đây được thử nghiệm và có hoạt tính ≥ 70% hoặc cao hơn trong việc điều trị đã chỉ định:

Điều trị	*Haemonchus contortus*	*Trichostrongylus colubriformis*
≤ 2,5 mg/kg trong màng bụng	T1-3, T1-5, T1-6, T2-1, T2-3, T3-3, T3-4, T5-1	T3-3

YÊU CẦU BẢO HỘ

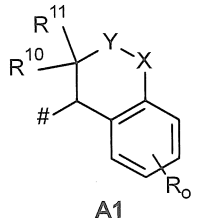
1. Hợp chất có công thức chung (I):



(I)

trong đó :

A là A1,



A1

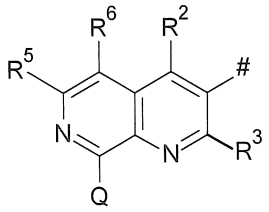
o là 0, 1, 2, 3 hoặc 4,

R được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl và C_1-C_4-alkoxy,

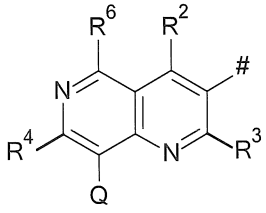
X được chọn từ nhóm bao gồm CR^7R^8 và O,

Y là CR^7R^8

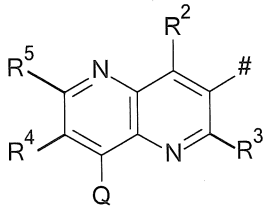
T được chọn từ T^1 – T^6



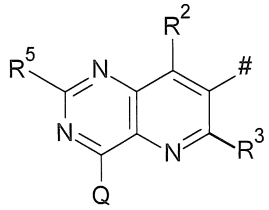
T^1



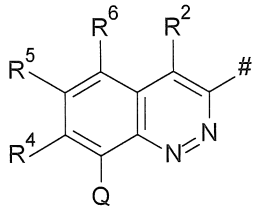
T^2



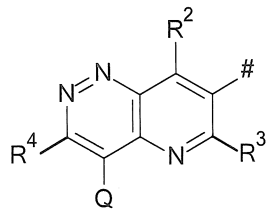
T^3



T^4



T^5



T^6

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_4-alkyl

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm

hydro, halogen,

$-NR^{12}R^{13}$;

$-OR^{14}$;

C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl,

heteroxycloalkyl một vòng có 4 đến 10 cạnh, mà tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, -OH, oxo, thiono, -COOH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, $-NH_2$,

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen hoặc C_1-C_4-alkyl,

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy,

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy,

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy,

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl và C_1-C_4-alkoxy,

R^8 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl và C_1-C_4-alkoxy,

R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_4-alkyl và C_1-C_4-alkoxy,

R^{11} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_4-alkyl và C_1-C_4-alkoxy,

R^{12} và R^{13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm

hydro,

C_1-C_4-alkyl, mà tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, xyano, -COOH,

heteroxycloalkyl một vòng có 4 đến 10 cạnh, mà tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, -OH, oxo, thiono, -COOH, $-C(O)-NH_2$, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, $-NH_2$,

R^{14} được chọn từ nhóm bao gồm

C_1-C_4-alkyl mà tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, xyano, -COOH, $-C(O)-NH_2$, $-NH_2$,

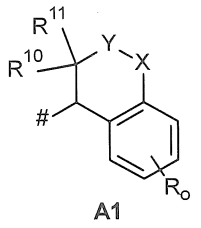
Q được chọn từ nhóm bao gồm aryl 6 cạnh mà tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy,

trong đó khi X là O, không có R^7 và R^8 nào là -OH,

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó

A là A1,



A1

o là 0 hoặc 1,

R được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl và C_1-C_4-alkoxy,

X được chọn từ nhóm bao gồm CR^7R^8 và O,

Y là CR^7R^8,

R^1 là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl,

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm

hydro, halogen,

$-NR^{12}R^{13}$;

$-OR^{14}$;

C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl,

heteroxycloalkyl một vòng có 4 đến 10 cạnh, mà tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, oxo, -COOH, C_1-C_4-alkyl, $-NH_2$,

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen hoặc C_1-C_4-alkyl,

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-halogenoalkyl có 1 đến 5 nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkoxy,

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy,

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy,

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_4-alkyl,

R^8 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_4-alkyl,

R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_4-alkyl,

R^{11} là hydro,

R^{12} và R^{13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm

hydro,

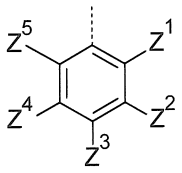
C_1-C_4-alkyl, mà tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, -COOH,

heteroxycloalkyl một vòng có 4 đến 10 cạnh, mà tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -OH, oxo, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy,

R^{14} được chọn từ nhóm bao gồm

C_1-C_4-alkyl mà tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen và -OH,

Q là vòng phenyl được thế có công thức (Q1)



(Q1)

trong đó:

Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl và C_1-C_4-alkoxy,

Z^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -OH, C_1-C_4-alkyl, và C_1-C_4-alkoxy,

Z^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl, và C_1-C_4-alkoxy,

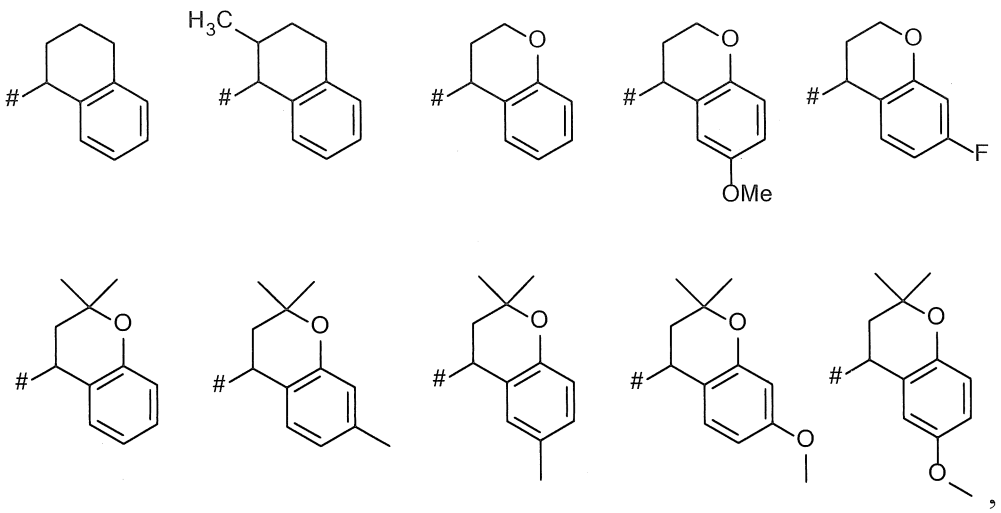
Z^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy,

Z^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl, và C_1-C_4-alkoxy,

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

A được chọn từ nhóm bao gồm



R^1 là hydro hoặc metyl,

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm

hydro, clo, flo, brom;

$-NR^{12}R^{13}$;

$-OR^{14}$;

metyl, etyl, propyl, isopropyl, xyclopropyl,

piperidin, piperazin, tetrahydropyridin, tetrahydropyran, morpholin, thiomorpholin, mỗi một trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, xyano, -OH, oxo, -COOH, metyl, metoxymetyl-, $-NH_2$,

R^3 là hydro, clo hoặc metyl,

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, metyl, metoxy và triflometyl,

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo và metyl,

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, metyl và metoxy,

R^{12} và R^{13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm

hydro;

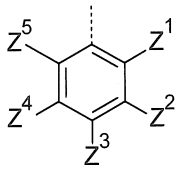
metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, mỗi một trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, -OH, -COOH,

morpholin, tetrahydropyran, mỗi một trong số đó tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, -OH, oxo, metyl;

R^{14} được chọn từ nhóm bao gồm

metyl, etyl, isopropyl, butyl, mỗi một trong số đó tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo và -OH

Q là vòng phenyl được thế có công thức (Q1)



(Q1)

trong đó:

Z^1 và Z^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, metyl và metoxy,

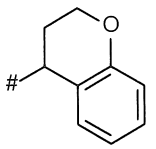
Z^2 và Z^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, -OH, metyl, etyl, metoxy, và

Z^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, metyl, metoxy,

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

4. Hợp chất theo điểm 1, 2, hoặc 3, trong đó:

A là

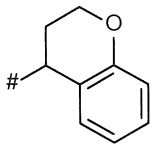


,

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

5. Hợp chất theo điểm 1, 2, 3, hoặc 4, trong đó:

A là



,

R^1 là hydro hoặc metyl,

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm

hydro, clo, flo, brom,

$-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$,

metoxy, etoxy,

metyl, etyl, propyl, isopropyl, xyclopropyl; và

piperazin, tetrahydropyran, morpholin, thiomorpholin, mỗi một trong số đó tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, -OH, oxo, -COOH, metyl, metoxymetyl-, $-NH_2$,

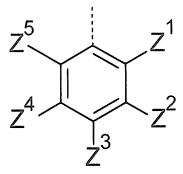
R^3 là hydro,

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, clo, flo, metyl, metoxy và triflometyl,

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, clo, flo và metyl,

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, metyl và metoxy,

Q là vòng phenyl được thế có công thức (Q1)



(Q1)

trong đó:

Z^1 và Z^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, metyl và metoxy,

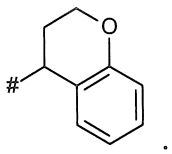
Z^2 và Z^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, -OH, metyl, etyl, triflometyl, metoxy, và

Z^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, metyl, metoxy

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

6. Hợp chất theo điểm 1, 2, 3, 4, hoặc 5, trong đó:

A là



;

T được chọn từ T^1 – T^6 như được định nghĩa ở trên

R^1 là hydro hoặc metyl,

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm

hydro, clo, flo, brom,

-$NH(CH_3)$, -$N(CH_3)_2$,

metoxy, etoxy,

metyl, etyl, propyl, isopropyl, xyclopropyl; và

dị vòng một vòng được chọn từ nhóm bao gồm tetrahydropyran, morpholin, và thiomorpholin,

R^3 là hydro,

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, clo, flo, metyl, metoxy và triflometyl,

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, clo, flo và metyl,

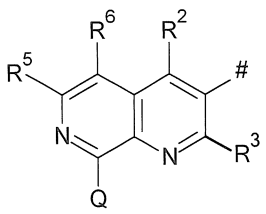
R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, metyl và metoxy,

Q được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, 2,3,4-triflophenyl, 2,3,4-triclophenyl, 2,3,5-triflophenyl, 2,3,5-triclophenyl, 2,3,6-triflophenyl, 2,3,6-triclophenyl, 2,3-diflophenyl, 2,3-diclophenyl, 2,4,5-triflophenyl, 2,4,5-triclophenyl, 2,4,6-triflophenyl, 2,4,6-triclophenyl, 2,6-diflophenyl, 2,6-diclophenyl, 2-flo-3-clophenyl, 2-clo-3-flophenyl, 2-clo-4-flophenyl, 2-flo-4-clophenyl, 2-clo-5-flophenyl, 2-clo-6-flophenyl, 2-flophenyl, 2-clophenyl, 3,4,5-triflophenyl, 3,4,5-triclophenyl, 3,4-diflophenyl, 3,4-diclophenyl, 3,5-diflo-4-clophenyl, 3,5-diclo-4-flophenyl, 3,5-diflophenyl, 3,5-diclophenyl, 3-clo-4-flophenyl, 3-clo-5-flophenyl, 3-flophenyl, 3-clophenyl, 5-clo-2,4-diflophenyl, 5-flo-2,4-diclophenyl, 5-clo-2-flophenyl,

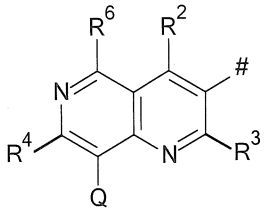
và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

7. Hợp chất theo điểm 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6, trong đó

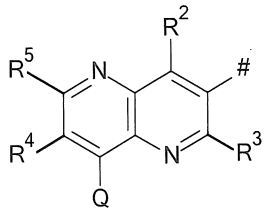
T được chọn từ nhóm bao gồm T^1, T^2 và T^3



T^1



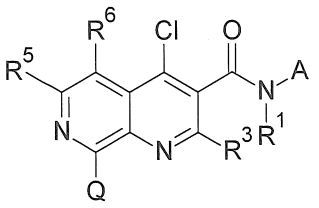
T^2



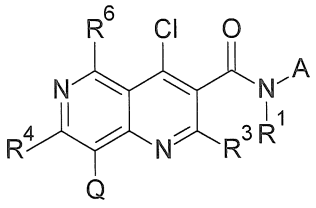
T^3

và chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của chúng, và hỗn hợp của chúng.

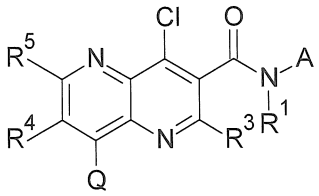
8. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất trung gian có công thức chung **1N-T1, 1N-T2, 1N-T3, 1N-T4, 1N-T5,** hoặc **1N-T6**:



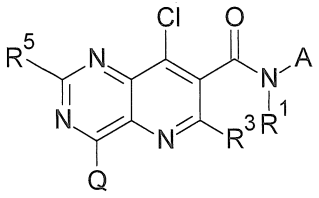
1N-T1



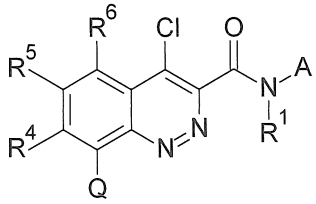
1N-T2



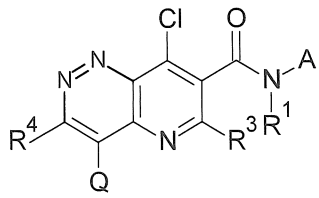
1N-T3



1N-T4



1N-T5



1N-T6

trong đó A, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, và Q là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7,

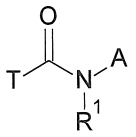
phản ứng với hợp chất có công thức chung **1F** :

R^2H

1F,

trong đó R^2 là $NR^{12}R^{13}$ hoặc OR^{14}, mỗi nhóm là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7,

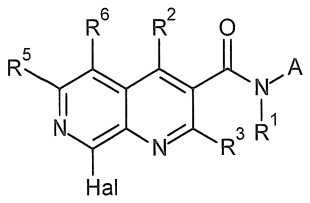
nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức chung (I) :



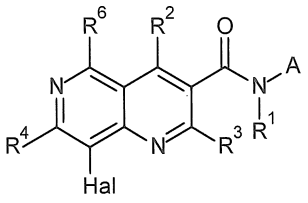
(I)

trong đó T, A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, và Q là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7;

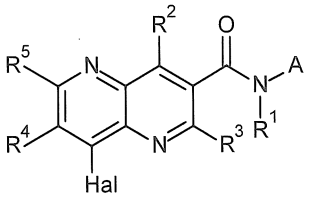
hoặc bước cho hợp chất trung gian có công thức chung **1M-T1, 1M-T2, 1M-T3, 1M-T4, 1M-T5,** hoặc **1M-T6**:



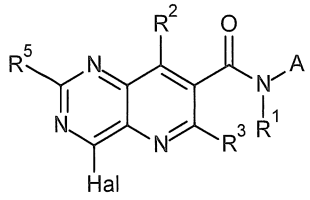
1M-T1



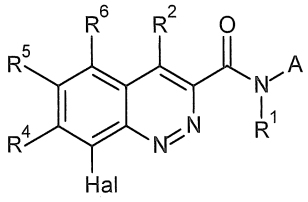
1M-T2



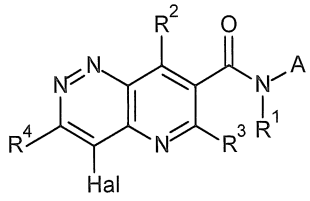
1M-T3



1M-T4



1M-T5



1M-T6

trong đó A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 và R^6 là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, và trong đó Hal là halogen, cụ thể là clo, brom hoặc iot,

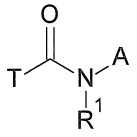
phản ứng với hợp chất có công thức chung **1H** :

$$Q\text{-}B(OR)_2$$

1H,

trong đó Q là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, và mỗi R có thể độc lập là H hoặc Me hoặc cả hai R đều là pinacolat,

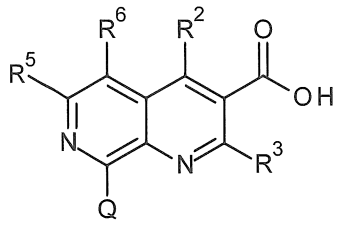
nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức chung (I) :



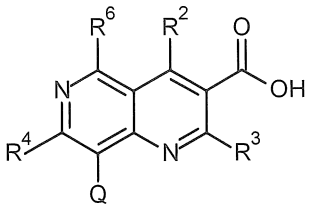
(I)

trong đó T, A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, và Q là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7;

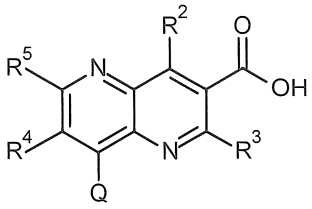
hoặc bước cho hợp chất trung gian có công thức chung **1W-T1, 1W-T2, 1W-T3, 1W-T4, 1W-T5,** hoặc **1W-T6**:



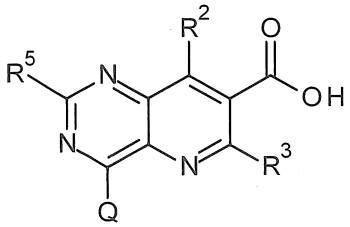
1W-T1



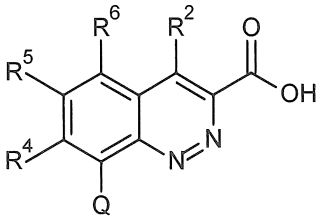
1W-T2



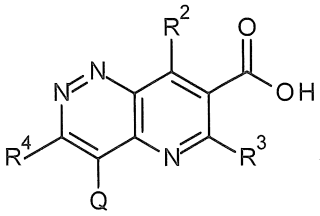
1W-T3



1W-T4



1W-T5



1W-T6

trong đó Q, R^2, R^3, R^4, R^5 và R^6 là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7,

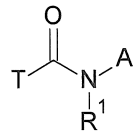
phản ứng với hợp chất có công thức chung **1V** :



1V,

trong đó R^1 và A là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7,

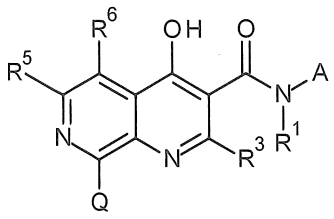
nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức chung (I) :



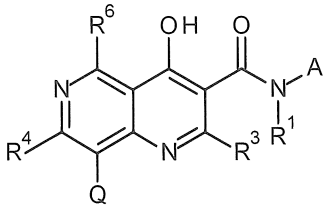
(I)

trong đó T, A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, và Q là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7;

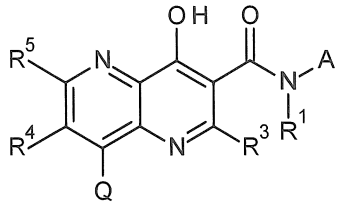
hoặc bước cho hợp chất trung gian có công thức chung **1X-T1, 1X-T2, 1X-T3, 1X-T4, 1X-T5,** hoặc **1X-T6**:



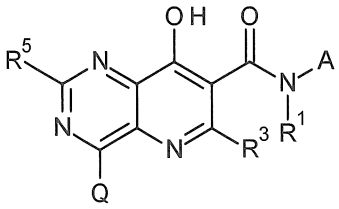
1X-T1



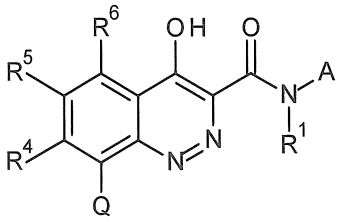
1X-T2



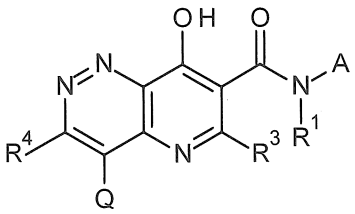
1X-T3



1X-T4



1X-T5



1X-T6

trong đó Q, A, R^1, R^3, R^4, R^5 và R^6 là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7,

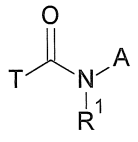
phản ứng với hợp chất có công thức chung **1Y** :

R^2H

1Y,

trong đó R^2 là C^1-C^4-alkoxy tùy ý được thế như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7,

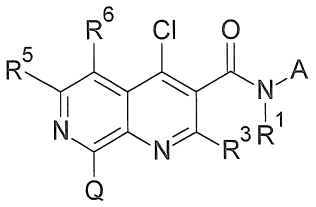
nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức chung (I) :



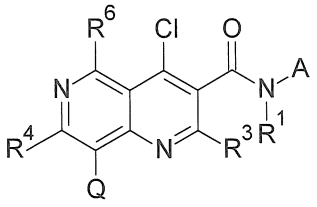
(I)

trong đó T, A, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, và Q là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 và R^2 là C^1-C^4-alkoxy tùy ý được thế bằng hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7;

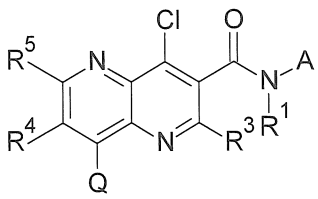
hoặc bước cho hợp chất trung gian có công thức chung **1N-T1, 1N-T2, 1N-T3, 1N-T4, 1N-T5,** hoặc **1N-T6**:



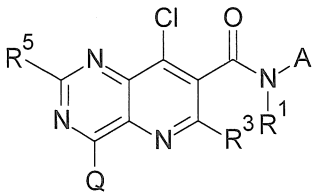
1N-T1



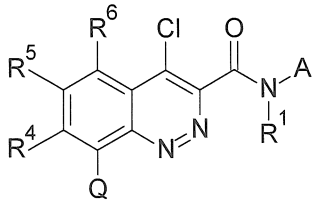
1N-T2



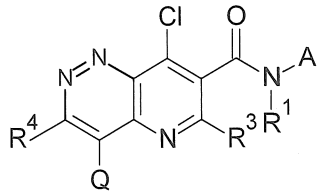
1N-T3



1N-T4



1N-T5



1N-T6

trong đó A, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, và Q là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7,

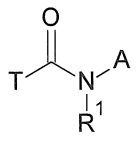
phản ứng với hợp chất có công thức chung **2A** :

$R^2Met\text{-}X$

2A,

trong đó R^2 là C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, hoặc dị vòng một vòng, mỗi một trong số đó là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, Met là magie hoặc kẽm, và X là clo, brom hoặc iot,

nhờ đó thu được hợp chất có công thức chung (I) :



(I)

trong đó T, A, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, và Q là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 và R^2 là C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, mỗi một trong số đó tùy ý được thế như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7.

9. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 và một hoặc nhiều tá dược dược dụng.