



(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)



1-0048163

(51)^{2020.01} C07D 471/14; A61K 31/5383; A61K 31/55; C07D 498/14; A61P 43/00; A61K 31/53; A61P 31/18 (13) B

(21) 1-2020-07667

(22) 30/05/2019

(86) PCT/JP2019/021446 30/05/2019

(87) WO 2019/230858 A1 05/12/2019

(30) 2018-104156 31/05/2018 JP

(45) 25/07/2025 448

(43) 25/03/2021 396A

(73) Shionogi & Co., Ltd. (JP)

1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

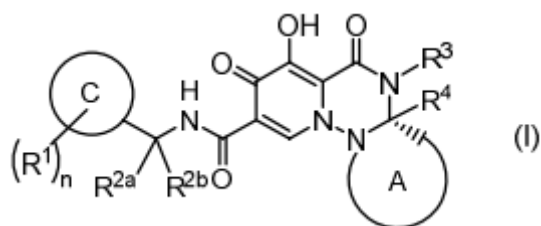
(72) TAODA Yoshiyuki (JP); UNOH Yuto (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT CARBAMOYLPYRIDON ĐA VÒNG VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2020-07667

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất được thể hiện bằng Công thức (I):



trong đó vòng A là dị vòng được thế hoặc không được thế; vòng C là vòng benzen hoặc tương tự; R^1 là halogen hoặc tương tự; mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập là hydro hoặc tương tự; R^3 là alkyl được thế hoặc không được thế hoặc tương tự; R^4 là hydro hoặc tương tự; và n là số nguyên từ 1 đến 3. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm và chất ức chế integraza HIV (human immunodeficiency virus - virus gây suy giảm miễn dịch ở người) chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất mới có hiệu quả chống virus. Cụ thể hơn là, sáng chế đề cập đến dẫn xuất carbamoylpyridon đa vòng có hoạt tính ức chế integrase HIV và sử dụng thuốc, đặc biệt là, thuốc chống HIV bao gồm dẫn xuất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong số các virus, virus gây suy giảm miễn dịch ở người (sau đây, viết tắt là HIV- human immunodeficiency virus), một loại retrovirus, được biết đến là gây ra hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (sau đây, viết tắt là AIDS-acquired immunodeficiency syndrome). Các hướng dẫn khác nhau hiện tại khuyến cáo các bệnh nhân điều trị lần đầu về kết hợp chất ức chế integrase (dolutegravir, v.v.) làm thuốc chính với hai chất ức chế phiên mã ngược của axit nucleic (ABC + 3TC, FTC + TAF, v.v.) khác nhau về đặc điểm kháng, làm thuốc điều trị AIDS. Do hiệu quả mạnh và độ an toàn cao, nên các kết hợp này có mức độ hài lòng cao so với các thuốc điều trị ban đầu. Trong khi đó, việc bắt đầu điều trị sau khi phát hiện lây nhiễm HIV đã khuyến cáo do đã có thuốc an toàn và sự chuẩn đoán tốt. Ngoài ra, giai đoạn sử dụng thuốc trở nên dài do người bị nhiễm HIV có tuổi thọ trung bình gần hơn với tuổi thọ trung bình của người khỏe mạnh. Nếu các tác dụng phụ bất lợi của các chất ức chế phiên mã ngược của axit nucleic xuất hiện hoặc một khi xuất hiện virus kháng do sử dụng thuốc lâu dài, thì không có phương pháp điều trị thích hợp nào khác. Do đó, có động thái đang diễn ra là không sử dụng các chất ức chế phiên mã ngược của axit nucleic. Do đó, mong muốn là thiết lập điều trị bằng hai thuốc với hai thuốc chính. Do đó, mong muốn là có sự phát triển thuốc chính mà có thể kết hợp được với chất ức chế. Ngoài ra, sự phát triển thuốc điều trị có thời gian sử dụng thuốc dài hơn, tức là, thuốc tiêm tác dụng lâu dài mà việc điều trị được hoàn thành bằng một mũi tiêm ở các khoảng thời gian 1 tháng hoặc dài hơn được mong muốn để cải thiện sự mệt mỏi trong việc sử dụng thuốc do sử dụng thuốc lâu dài và cải thiện QOL (quality of life-chất lượng cuộc sống) của các bệnh nhân theo cách

sao cho các bệnh nhân này tận hưởng hơn nữa cuộc sống hàng ngày.

Để đáp ứng các yêu cầu này, cabotegravir ức chế integraza đang được phát triển dưới dạng thuốc tiêm tác dụng lâu dài ở Ph3. Ngoài ra, rilpivirin ức chế phiên mã ngược không phải của axit nucleic cũng đang được phát triển dưới dạng thuốc tiêm tác dụng lâu dài. Việc thiết lập phương pháp điều trị đang được thực nghiệm bằng cách sử dụng hai thuốc này. Tuy nhiên, các thuốc này được tiêm một tháng hoặc hai tháng một lần và cần phải tiêm tổng cộng ở 3 hoặc 4 vị trí có chướng đau. Do đó, sự phát triển của thuốc mà việc điều trị được hoàn thành bằng một mũi tiêm mỗi 3 tháng có ít chướng đau ở liều thấp hơn được mong muốn để cải thiện thêm QOL của các bệnh nhân.

Raltegravir và elvitegravir là các thuốc dùng qua đường miệng thế hệ thứ nhất và dolutegravir là thuốc dùng qua đường miệng thế hệ thứ hai đã được đưa ra làm các chất ức chế integraza. Khi bệnh nhân điều trị lần đầu sử dụng dolutegravir, không xuất hiện sự đột biến kháng. Tuy nhiên, dolutegravir, khi được sử dụng để điều trị cho bệnh nhân bị nhiễm virus kháng chất ức chế integraza thế hệ thứ nhất, có thể không còn hiệu quả do có thêm sự đột biến kháng. Do đó, sự phát triển chất ức chế có rào chắn đề kháng cao hơn rào chắn đề kháng của dolutegravir cũng được mong muốn.

Dẫn xuất carbamoylpyridon đa vòng có hai vòng hoặc cao hơn đã được biết đến là một trong số các thuốc chống HIV có tác dụng ức chế integraza (Các tài liệu sáng chế 1 đến 29). Trong số chúng, Tài liệu sáng chế 3 mô tả dẫn xuất carbamoylpyridotriazin. Tuy nhiên, không có tài liệu nào mô tả dẫn xuất carbamoylpyridotriazin đa vòng có ba vòng trở lên có hoạt tính tùy ý mà là hợp chất theo sáng chế.

Danh mục tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 2006/088173

Tài liệu sáng chế 2: WO 2006/116764

Tài liệu sáng chế 3: WO 2007/049675

Tài liệu sáng chế 4: WO 2011/129095

Tài liệu sáng chế 5: WO 2014/099586

Tài liệu sáng chế 6: WO 2014/100323

Tài liệu sáng chế 7: WO 2014/104279

Tài liệu sáng chế 8: WO 2014/183532

Tài liệu sáng chế 9: WO 2014/200880

Tài liệu sáng chế 10: WO 2015/039348

Tài liệu sáng chế 11: WO 2015/048363

Tài liệu sáng chế 12: WO 2015/089847

Tài liệu sáng chế 13: WO 2015/095258

Tài liệu sáng chế 14: WO 2015/006731

Tài liệu sáng chế 15: WO 2015/006733

Tài liệu sáng chế 16: WO 2015/199167

Tài liệu sáng chế 17: WO 2016/090545

Tài liệu sáng chế 18: WO 2016/094198

Tài liệu sáng chế 19: WO 2016/094197

Tài liệu sáng chế 20: WO 2016/106237

Tài liệu sáng chế 21: WO 2016/154527

Tài liệu sáng chế 22: WO 2016/161382

Tài liệu sáng chế 23: WO 2016/187788

Tài liệu sáng chế 24: WO 2016/191239

Tài liệu sáng chế 25: WO 2017/087256

Tài liệu sáng chế 26: WO 2017/087257

Tài liệu sáng chế 27: WO 2017/106071

Tài liệu sáng chế 28: WO 2017/113288

Tài liệu sáng chế 29: WO 2017/116928

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần giải quyết

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có tác dụng lâu dài mới có hoạt tính ức chế integrase với hàng rào đề kháng cao.

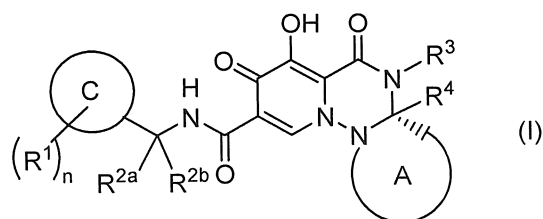
Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu kỹ lưỡng và sau đó đã phát hiện thấy rằng dẫn xuất carbamoylpyridon mới có tác dụng ức chế integrase với hàng rào đề kháng cao. Các tác giả sáng chế còn phát hiện thấy rằng hợp chất theo sáng chế và sử dụng thuốc bao gồm của chất hợp này là hữu dụng làm thuốc chống virus (ví dụ, thuốc chống retrovirus, thuốc chống HIV, thuốc chống HTLV-1 (virus gây bệnh bạch cầu tế bào T ở người tuýp 1), thuốc chống FIV (virus gây suy giảm miễn dịch ở mèo), và thuốc chống SIV (virus gây suy giảm miễn dịch ở khỉ)), đặc biệt là, thuốc chống HIV, thuốc chống AIDS, hoặc thuốc điều trị đối với các bệnh liên quan của nó, vân vân, việc hoàn thiện sáng chế được trình bày dưới đây.

Sáng chế đề cập đến các mục được trình bày dưới đây.

[1] Hợp chất được thể hiện bằng công thức (I) sau đây hoặc muối được dùng của nó:

[Công thức hóa học 1]



trong đó:

vòng A là dị vòng không thơm được thế hoặc không được thế;

vòng C là vòng benzen, vòng pyridin, hoặc dị vòng thơm 5 cạnh;

mỗi R^1 độc lập là halogen, alkyl, haloalkyl, alkyloxy, xyano, hoặc haloalkyloxy;

mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập là hydro, alkyl, hoặc haloalkyl;

R^{2a} và R^{2b} có thể được liên kết cùng với nguyên tử cacbon liền kề để tạo

ra vòng cacbon không thơm hoặc dị vòng không thơm;

R^3 là alkyl được thế hoặc không được thế, carboxycyl không thơm được thế hoặc không được thế, hoặc heteroxycyl không thơm được thế hoặc không được thế;

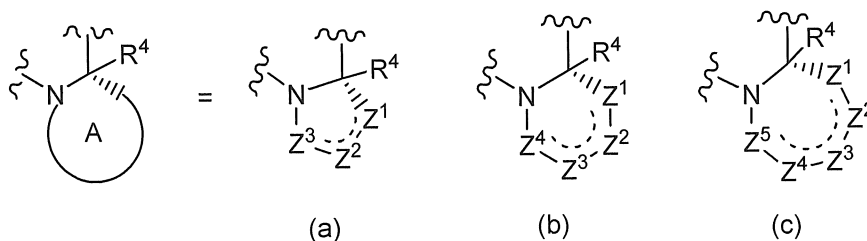
R^4 là hydro, hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

R^3 và R^4 , hoặc R^3 và gốc thế trên vòng A có thể được liên kết cùng với các nguyên tử liền kề để tạo ra dị vòng không thơm được thế hoặc không được thế; và

n là số nguyên từ 1 đến 3.

[2] Hợp chất theo mục [1] hoặc muối được dụng của nó, trong đó vòng A là bất kỳ trong số các vòng sau đây:

[Công thức hóa học 2]



trong đó:

R^4 là hydro, hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

đường đứt nét thể hiện việc có liên kết hay không;

mỗi Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 và Z^5 độc lập là $CR^{5a}R^{5b}$, CR^{5a} , O, N, NR^{5c} , hoặc S, trong đó số lượng các nguyên tử khác loại tạo thành cấu trúc vòng của vòng A trong Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 và Z^5 là 0 hoặc 1;

Z^1 và Z^3 , Z^1 và Z^4 , Z^1 và Z^5 , Z^2 và Z^4 , Z^2 và Z^5 , Z^3 và Z^5 , R^4 và Z^2 , R^4 và Z^3 , R^4 và Z^4 , hoặc R^4 và Z^5 có thể được liên kết cùng nhau để tạo ra liên kết ngang C1-C4 được thế hoặc không được thế một cách tùy ý được ngắt bởi nguyên tử khác loại được lựa chọn từ NR^{5c} , O và S;

mỗi R^{5a} và R^{5b} độc lập là hydro, halogen, alkyl được thế hoặc không được thế, hoặc alkyloxy được thế hoặc không được thế;

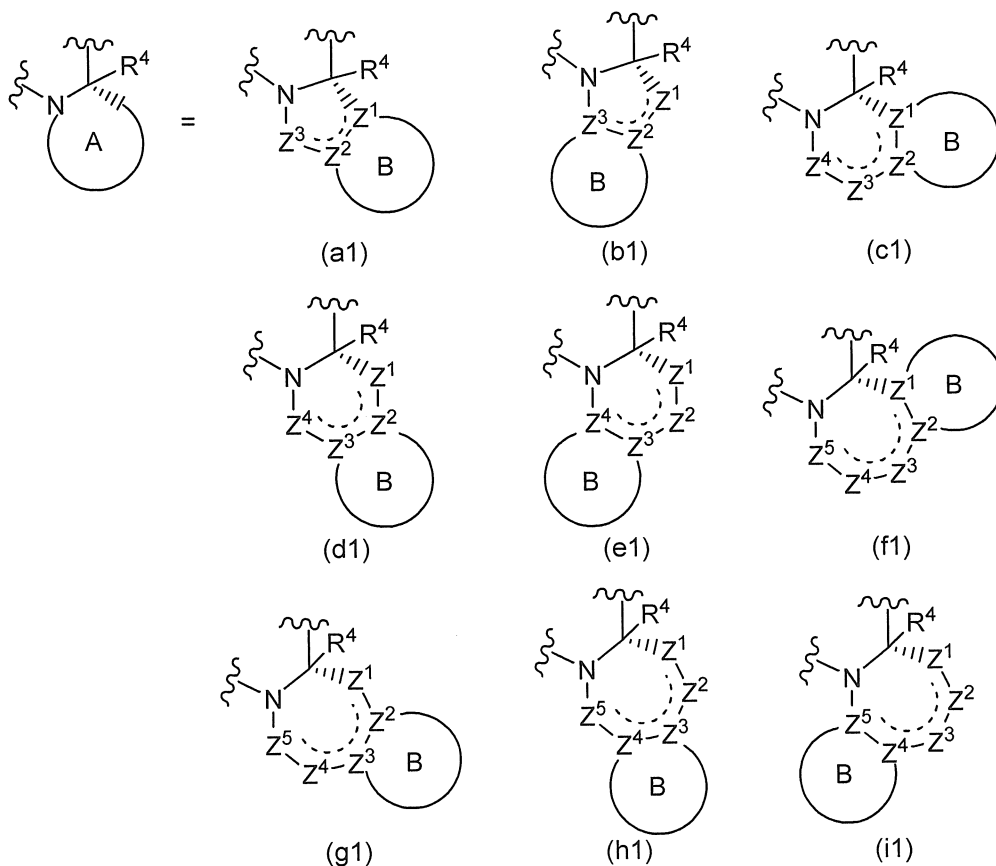
R^{5a} và R^{5b} trên cùng nguyên tử cacbon có thể được liên kết cùng nhau để tạo ra vòng cacbon không thơm được thế hoặc không được thế, hoặc dị vòng không thơm được thế hoặc không được thế;

mỗi R^{5c} độc lập là hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, alkylcarbonyl được thế hoặc không được thế, alkyloxycarbonyl được thế hoặc không được thế, carbamoyl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl thơm được thế hoặc không được thế, hoặc heteroxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế;

R^3 và R^4 có thể được liên kết cùng với các nguyên tử liền kề để tạo ra dị vòng không thơm được thế hoặc không được thế.

[3] Hợp chất theo mục [1] hoặc muối được dụng của nó, trong đó vòng A là bất kỳ trong số các vòng sau đây:

[Công thức hóa học 3]



trong đó:

R^4 là hydro, hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

đường đứt nét thể hiện việc có liên kết hay không;

vòng B là vòng cacbon thơm được thế hoặc không được thế, vòng cacbon không thơm được thế hoặc không được thế, hoặc dị vòng không thơm được thế hoặc không được thế;

mỗi Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 và Z^5 độc lập là $CR^{5a}R^{5b}$, CR^{5a} , C, O, N, NR^{5c} , hoặc S (miễn là nguyên tử cấu thành vòng B là CR^{5a} , C, hoặc N);

Z^1 và Z^3 , Z^1 và Z^4 , Z^1 và Z^5 , Z^2 và Z^4 , Z^2 và Z^5 , Z^3 và Z^5 , R^4 và Z^2 , R^4 và Z^3 , R^4 và Z^4 hoặc R^4 và Z^5 có thể được liên kết cùng nhau để tạo ra liên kết ngang C2-C4 được thế hoặc không được thế một cách tùy ý được ngắt bởi nguyên tử khác loại được lựa chọn từ NR^{5c} , O và S;

mỗi R^{5a} và R^{5b} độc lập là hydro, halogen, alkyl được thế hoặc không được thế, hoặc alkyloxy được thế hoặc không được thế;

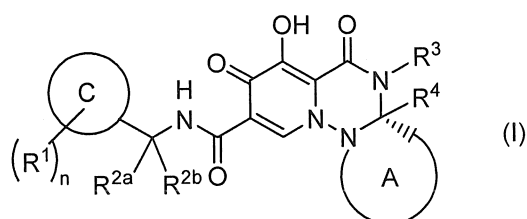
R^{5a} và R^{5b} trên cùng nguyên tử cacbon có thể được liên kết cùng nhau để tạo ra vòng cacbon không thơm được thế hoặc không được thế, hoặc dị vòng không thơm được thế hoặc không được thế;

R^{5c} là hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, alkylcarbonyl được thế hoặc không được thế, alkyloxycarbonyl được thế hoặc không được thế, carbamoyl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl thơm được thế hoặc không được thế, hoặc heteroxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế;

R^3 và R^4 có thể được liên kết cùng với các nguyên tử liền kề để tạo ra dị vòng không thơm được thế hoặc không được thế.

[4] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3] hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất được thể hiện bằng công thức (I) sau đây:

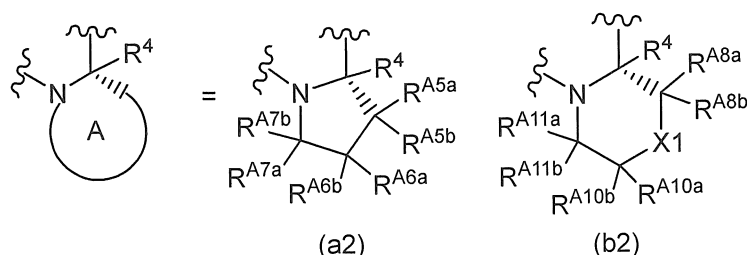
[Công thức hóa học 4]



trong đó:

vòng A là bất kỳ trong số vòng sau đây:

[Công thức hóa học 5]



X1 là $\text{CR}^{\text{A9a}}\text{R}^{\text{A9b}}$ hoặc O;

mỗi R^{A5a} , R^{A5b} , R^{A6a} , R^{A6b} , R^{A7a} và R^{A7b} độc lập là hydro, alkyl, alkyloxy, hoặc alkyloxyalkyl;

R^{A5a} và R^{A6a} , hoặc R^{A6a} và R^{A7a} có thể được liên kết cùng với các nguyên tử liền kề để tạo ra vòng cacbon thơm được thế một cách tùy ý bằng halogen, vòng cacbon không thơm 3 đến 6 cạnh được thế một cách tùy ý bằng halogen, hoặc dị vòng không thơm 4 đến 6 cạnh được thế một cách tùy ý bằng halogen (miễn là, khi tạo vòng cacbon thơm, R^{A5b} và R^{A6b} , hoặc R^{A6b} và R^{A7b} được liên kết cùng nhau để tạo ra liên kết);

R^{A5b} và R^{A6b} có thể được liên kết cùng nhau để tạo ra liên kết;

mỗi R^{A8a} , R^{A8b} , R^{A9a} , R^{A9b} , R^{A10a} , R^{A10b} , R^{A11a} và R^{A11b} độc lập là hydro, alkyl, alkyloxy, hoặc alkyloxyalkyl;

R^{A8a} và R^{A10a} có thể được liên kết cùng nhau để tạo ra liên kết ngang C1-C3;

R^{A10a} và R^{A11a} có thể được liên kết cùng với các nguyên tử liền kề để tạo ra vòng cacbon không thơm 5 cạnh;

R^{A9a} và R^{A9b} có thể được liên kết cùng với nguyên tử liền kề để tạo ra vòng cacbon không thơm 4 cạnh hoặc dị vòng không thơm 5 cạnh;

R^{A8a} và R^{A9a} có thể được liên kết cùng nhau để tạo ra liên kết;

vòng C là vòng benzen hoặc vòng pyridin;

mỗi R^1 độc lập là halogen, alkyl, haloalkyl, alkyloxy, xyano, hoặc haloalkyloxy;

mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập là hydro, alkyl, hoặc haloalkyl;

R^3 là alkyl hoặc haloalkyl;

R^4 là hydro hoặc alkyl;

n là số nguyên từ 1 đến 3.

[5] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3] hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là alkyl hoặc haloalkyl.

[6] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [4] hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là alkyl.

[7] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3], [5] và [6] hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 là hydro hoặc alkyl.

[8] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7] hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^1 độc lập là halogen, alkyl, hoặc haloalkyl.

[9] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7] hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^1 độc lập là halogen.

[10] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3] và [5] đến [9] hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{2a} là hydro và R^{2b} là hydro hoặc alkyl, hoặc R^{2a} và R^{2b} được liên kết cùng với nguyên tử cacbon liền kề để tạo ra vòng cacbon C3-C4.

[11] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [9] hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{2a} là hydro và R^{2b} là hydro hoặc alkyl.

[12] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3] và [5] đến [11] hoặc muối được dụng của nó, trong đó vòng C là vòng benzen hoặc vòng pyridin.

[13] Hợp chất theo mục [1] hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này được lựa chọn từ nhóm gồm các hợp chất I-2, I-6, I-11, và I-15.

[14] Hợp chất theo mục [1] hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này được lựa chọn từ nhóm gồm các hợp chất II-4, II-8, II-9, II-15, II-18, II-20, II-21, II-22, II-23, II-24, II-26, II-28, II-31, II-37, II-40, II-41, II-42, II-44, II-46, II-49, II-51, II-53, II-57, II-60, II-66, II-70, II-71, II-87, II-90, II-99, II-106, II-112, II-133, II-136, II-153 và II-156.

[15] Dược phẩm chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [14] hoặc muối dược dụng của nó.

[16] Dược phẩm theo mục [15], trong đó dược phẩm này là thuốc chống HIV.

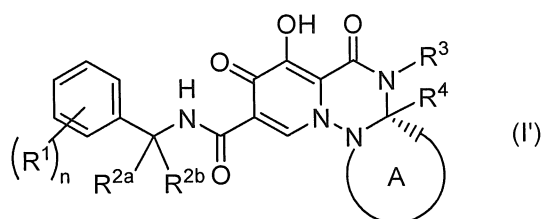
[17] Chất ức chế integraza HIV chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến đến [14] hoặc muối dược dụng của nó.

[18] Phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm HIV, bao gồm sử dụng hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [14] hoặc muối dược dụng của nó.

[19] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [14] hoặc muối dược dụng của nó sử dụng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm HIV.

[1'] Hợp chất được thể hiện bằng công thức (I') sau đây hoặc muối dược dụng của nó:

[Công thức hóa học 6]



trong đó:

vòng A là dị vòng được thế hoặc không được thế;

mỗi R^1 độc lập là halogen, alkyl, haloalkyl, alkyloxy, nitril, hoặc haloalkyloxy;

mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập là hydro, alkyl, hoặc haloalkyl;

R^{2a} và R^{2b} có thể được liên kết cùng với nguyên tử carbon liền kề để tạo ra vòng cacbon hoặc dị vòng;

R^3 là alkyl được thế hoặc không được thế, carboxycyl không thơm được thế hoặc không được thế, hoặc heteroxycyl không thơm được thế hoặc không được thế;

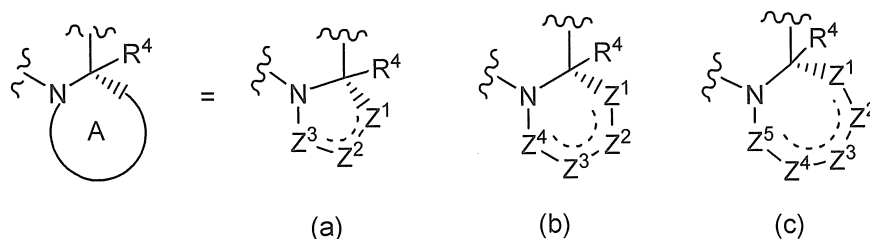
R^4 là hydro, hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

R^3 và R^4 , hoặc R^3 và gốc thế trên vòng A có thể được liên kết cùng với các nguyên tử liền kề để tạo ra dị vòng được thế hoặc không được thế; và

n là số nguyên từ 1 đến 3.

[2'] Hợp chất theo mục [1'] hoặc muối được dụng của nó, trong đó vòng A là bất kỳ trong số các vòng sau đây:

[Công thức hóa học 7]



trong đó:

R^4 là hydro, hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

đường đứt nét thể hiện việc có liên kết hay không;

mỗi Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 và Z^5 độc lập là $CR^{5a}R^{5b}$, CR^{5a} , O, N, NR^{5c} , S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, hoặc $S(=O)=NR^{5d}$, trong đó số lượng các nguyên tử khác loại trong số Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 và Z^5 là 0 hoặc 1;

Z^1 và Z^3 , Z^1 và Z^4 , Z^1 và Z^5 , Z^2 và Z^4 , Z^2 và Z^5 , Z^3 và Z^5 , R^4 và Z^2 , R^4 và Z^3 , R^4 và Z^4 , hoặc R^4 và Z^5 có thể được liên kết cùng nhau để tạo ra liên kết ngang C2-C4 được thế hoặc không được thế;

mỗi R^{5a} và R^{5b} độc lập là hydro, halogen, hydroxy, alkyl được thế hoặc không được thế, alkyloxy được thế hoặc không được thế, alkyloxycarbonyl được thế hoặc không được thế, amino được thế hoặc không được thế, carbamoyl được thế hoặc không được thế, ureido được thế hoặc không được thế, carboxyclyl thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclyloxy thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclyloxy không thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyloxy thơm được thế hoặc không được thế, hoặc heteroxyclyloxy không thơm được thế hoặc không được thế;

R^{5a} và R^{5b} trên cùng nguyên tử cacbon có thể được liên kết cùng nhau để tạo ra oxo, thioxo hoặc vòng spiro được thế hoặc không được thế;

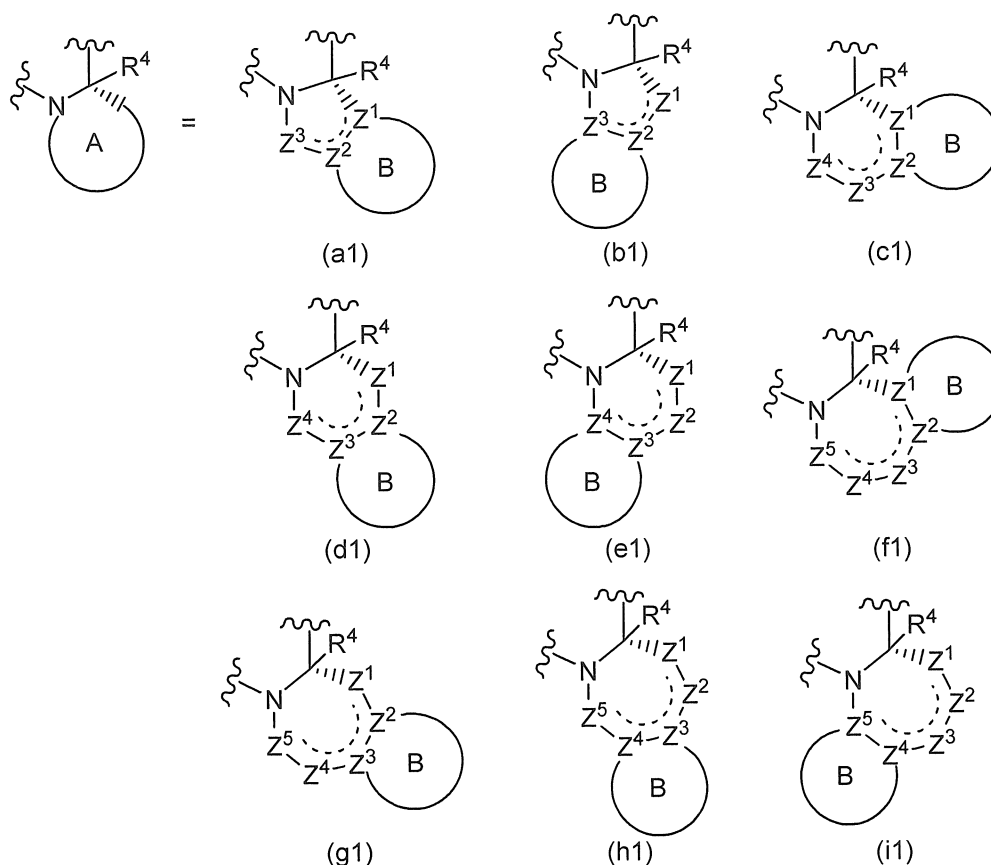
R^{5c} là hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, alkylcarbonyl được thế hoặc không được thế, alkyloxycarbonyl được thế hoặc không được thế, carbamoyl được thế hoặc không được thế, carboxyclylcarbonyl thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclylcarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclylcarbonyl thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclylcarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, carboxycyloxycarbonyl thơm được thế hoặc không được thế, carboxycyloxycarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, heteroxycyloxycarbonyl thơm được thế hoặc không được thế, hoặc heteroxycyloxycarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế;

R^{5d} là hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, alkylcarbonyl được thế hoặc không được thế, alkyloxycarbonyl được thế hoặc không được thế, carbamoyl được thế hoặc không được thế, carboxyclylcarbonyl thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclylcarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclylcarbonyl thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclylcarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, carboxycyloxycarbonyl thơm được thế hoặc không được thế, carboxycyloxycarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, heteroxycyloxycarbonyl thơm được thế hoặc không được thế, hoặc heteroxycyloxycarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế; và

R^3 và R^4 , hoặc R^3 và gốc thế trên Z^1 có thể được liên kết cùng với các nguyên tử liền kề để tạo ra dị vòng được thế hoặc không được thế.

[3'] Hợp chất theo mục [1'] hoặc muối được dụng của nó, trong đó vòng A là bất kỳ trong số các vòng sau đây:

[Công thức hóa học 8]



trong đó:

R⁴ là hydro, hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

đường đứt nét thể hiện việc có liên kết hay không;

vòng B là vòng carbon được thế hoặc không được thế, hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế;

mỗi Z¹, Z², Z³, Z⁴ và Z⁵ độc lập là CR^{5a}R^{5b}, CR^{5a}, C, O, N, NR^{5c}, S, S(=O), S(=O)₂, hoặc S(=O)=NR^{5c} (miễn là nguyên tử cấu thành vòng B là CR^{5a}, C, hoặc N);Z¹ và Z³, Z¹ và Z⁴, Z¹ và Z⁵, Z² và Z⁴, Z² và Z⁵, Z³ và Z⁵, R⁴ và Z², R⁴ và Z³, R⁴ và Z⁴, hoặc R⁴ và Z⁵ có thể được liên kết cùng nhau để tạo ra liên kết ngang C2-C4 được thế hoặc không được thế;mỗi R^{5a} và R^{5b} độc lập là hydro, halogen, hydroxy, alkyl được thế hoặc không được thế, alkyloxy được thế hoặc không được thế, alkyloxycarbonyl được thế hoặc không được thế, amino được thế hoặc không được thế, carbamoyl được

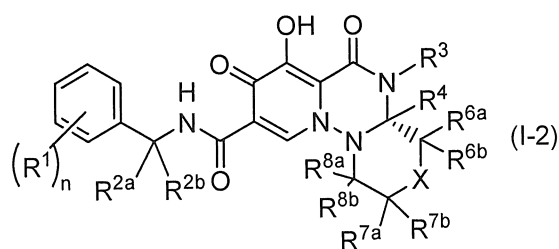
thể hoặc không được thể, ureido được thể hoặc không được thể, carboxyclyl thơm được thể hoặc không được thể, carboxyclyl không thơm được thể hoặc không được thể, heteroxyclyl thơm được thể hoặc không được thể, heteroxyclyl không thơm được thể hoặc không được thể, carboxycyloxy thơm được thể hoặc không được thể, carboxycyloxy không thơm được thể hoặc không được thể, heteroxycyloxy thơm được thể hoặc không được thể, hoặc heteroxycyloxy không thơm được thể hoặc không được thể;

R^{5a} và R^{5b} trên cùng nguyên tử cacbon có thể được liên kết cùng nhau để tạo ra oxo, thioxo hoặc vòng spiro được thể hoặc không được thể;

R^{5c} là hydro, alkyl được thể hoặc không được thể, alkylcarbonyl được thể hoặc không được thể, alkyloxycarbonyl được thể hoặc không được thể, carbamoyl được thể hoặc không được thể, carboxyclylcarbonyl thơm được thể hoặc không được thể, carboxyclylcarbonyl không thơm được thể hoặc không được thể, heteroxyclylcarbonyl thơm được thể hoặc không được thể, heteroxyclylcarbonyl không thơm được thể hoặc không được thể, carboxycyloxycarbonyl thơm được thể hoặc không được thể, carboxycyloxycarbonyl không thơm được thể hoặc không được thể, heteroxycyloxycarbonyl thơm được thể hoặc không được thể, hoặc heteroxycyloxycarbonyl không thơm được thể hoặc không được thể; và

R^3 và R^4 , hoặc R^3 và gốc thể trên Z^1 có thể được liên kết cùng với các nguyên tử liền kề để tạo ra dị vòng được thể hoặc không được thể.

[4'] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1'] đến [3'] hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-2) sau đây: [Công thức hóa học 9]



trong đó:

R^3 là alkyl được thể hoặc không được thể, carboxyclyl không thơm được

thế hoặc không được thế, hoặc heteroxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế;

R^4 là hydro, hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

X là $CR^{9a}R^{9b}$, NR^{10} , O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, hoặc $S(=O)=NR^{11}$;

mỗi R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , và R^{9b} độc lập là hydro, halogen, hydroxy, alkyl được thế hoặc không được thế, alkyloxy được thế hoặc không được thế, hoặc amino được thế hoặc không được thế;

R^{6b} và R^{9b} , R^{9b} và R^{7b} , hoặc R^{7b} và R^{8b} có thể được liên kết cùng với các nguyên tử liền kề để tạo ra vòng cacbon được thế hoặc không được thế hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế;

R^4 và R^{7b} , hoặc R^{6b} và R^{8b} có thể được liên kết cùng nhau để tạo ra liên kết ngang C2-C4 được thế hoặc không được thế;

R^{6b} và R^{10} , hoặc R^{10} và R^{7b} có thể được liên kết cùng với các nguyên tử liền kề để tạo ra dị vòng được thế hoặc không được thế;

R^3 và R^4 , hoặc R^3 và R^{6b} có thể được liên kết cùng với các nguyên tử liền kề để tạo ra dị vòng được thế hoặc không được thế;

R^{10} là alkyl được thế hoặc không được thế, alkylcarbonyl được thế hoặc không được thế, alkyloxycarbonyl được thế hoặc không được thế, carbamoyl được thế hoặc không được thế, carboxyclylcarbonyl thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclylcarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclylcarbonyl thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclylcarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclyloxycarbonyl thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclyloxycarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyloxycarbonyl thơm được thế hoặc không được thế, hoặc heteroxyclyloxycarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế;

R^{11} là alkyl được thế hoặc không được thế, alkylcarbonyl được thế hoặc không được thế, alkyloxycarbonyl được thế hoặc không được thế, carbamoyl được thế hoặc không được thế, carboxyclylcarbonyl thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclylcarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclylcarbonyl thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclylcarbonyl

không thơm được thể hoặc không được thể, carboxycyloxy carbonyl thơm được thể hoặc không được thể, carboxycyloxy carbonyl không thơm được thể hoặc không được thể, heterocyloxy carbonyl thơm được thể hoặc không được thể, hoặc heterocyloxy carbonyl không thơm được thể hoặc không được thể; và

R^1 , R^{2a} , R^{2b} và n là giống như được xác định trong mục [1'].

[5'] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1'] đến [4'] hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là alkyl hoặc haloalkyl.

[6'] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1'] đến [5'] hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 là hydro.

[7'] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1'] đến [6'] hoặc muối được dụng của nó, trong đó n là số nguyên bằng 2 hoặc 3, và mỗi R^1 độc lập là halogen, alkyl, hoặc haloalkyl.

[8'] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1'] đến [7'] hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{2a} là hydro, và R^{2b} là hydro hoặc alkyl,

hoặc R^{2a} và R^{2b} được liên kết cùng với nguyên tử cacbon liền kề để tạo ra vòng cacbon C3-C4.

[9'] Hợp chất theo mục [1'] hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này được lựa chọn từ nhóm gồm có các hợp chất sau đây:

[12'] Được phẩm theo mục [10'], trong đó được phẩm này là chất ức chế integrase HIV.

Sáng chế còn đề cập đến sử dụng hợp chất ở trên làm thuốc chống HIV.

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế integraza và/hoặc hoạt tính ức chế sự tăng sinh tế bào chống lại virus, đặc biệt là, HIV hoặc virus kháng HIV. Do đó, hợp chất theo sáng chế là hữu dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh khác nhau, các sự lây nhiễm virus (ví dụ, AIDS), và tương tự liên quan đến integraza. Tốt hơn nữa là, hợp chất theo sáng chế là hữu dụng làm chất ức chế integraza có tác dụng lâu dài. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế cũng là tuyệt vời về đặc điểm kháng mà hợp chất này không thể dễ dàng tạo ra virus kháng HIV mới, và tương tự. Còn tốt hơn nữa là, hợp chất theo sáng chế cũng có tác

dụng ngăn ngừa hoặc điều trị virus kháng thuốc HIV. Còn tốt hơn nữa là, hợp chất theo sáng chế có sự thanh thải nhỏ, chu kỳ bán rã *in vivo* dài, và độ hòa tan tuyệt vời, độ ổn định chuyển hóa, hoặc sinh khả dụng, vân vân và cũng là hữu dụng dưới dạng sử dụng thuốc có ít lo ngại về độc tính tế bào hoặc tác dụng phụ (ví dụ, tính gây đột biến, kéo dài khoảng thời gian QT của điện tâm đồ, và chứng rối loạn nhịp tim).

Mô tả chi tiết sáng chế

Ý nghĩa của mỗi thuật ngữ được sử dụng trong phần mô tả hiện tại được giải thích dưới đây. Mỗi thuật ngữ được sử dụng theo nghĩa thống nhất, và được sử dụng theo cùng một nghĩa khi được sử dụng riêng rẽ, hoặc khi được sử dụng kết hợp với các thuật ngữ khác, trừ khi được chỉ định khác.

Thuật ngữ "gồm có" có nghĩa là chỉ có các thành phần.

Thuật ngữ "chứa" có nghĩa là không giới hạn các thành phần và không loại trừ các nhân tố chưa được mô tả.

Thuật ngữ "halogen" bao gồm nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, và nguyên tử iot. Đặc biệt là, nguyên tử flo và nguyên tử clo được ưu tiên.

Thuật ngữ "alkyl" bao gồm nhóm hydrocarbon thẳng hoặc có nhánh C1 đến C15, tốt hơn là C1 đến C10, tốt hơn nữa là C1 đến C6, còn tốt hơn nữa là C1 đến C4. Các ví dụ của nó bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, isohexyl, n-heptyl, isoheptyl, n-octyl, isooctyl, n-nonyl, và n-dexyl.

Các ví về các phương án ưu tiên của "alkyl" bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, và n-pentyl. Các ví dụ về các phương án được ưu tiên hơn bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, và tert-butyl.

Thuật ngữ "alkenyl" bao gồm nhóm hydrocarbon thẳng hoặc có nhánh có một hoặc nhiều liên kết đôi ở (các) vị trí bất kỳ C2 đến C15, tốt hơn là C2 đến C10, tốt hơn nữa là C2 đến C6, còn tốt hơn nữa là C2 đến C4. Các ví dụ của nó bao gồm vinyl, allyl, propenyl, isopropenyl, butenyl, isobutenyl, prenyl, butadienyl, pentenyl, isopentenyl, pentadienyl, hexenyl, isohexenyl, hexadienyl,

heptenyl, octenyl, nonenyl, dextenyl, undextenyl, dodextenyl, tridextenyl, tetradextenyl, và pentadextenyl.

Các ví về các phương án ưu tiên của "alkenyl" bao gồm vinyl, allyl, propenyl, isopropenyl, và butenyl.

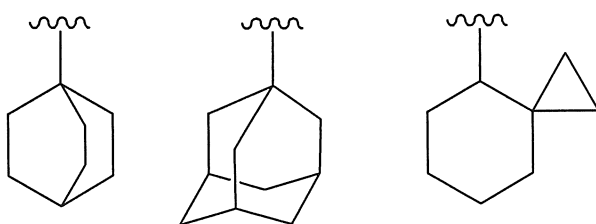
Thuật ngữ "carboxyclyl thơm" có nghĩa là nhóm hydrocarbon thơm vòng mà là đơn vòng hoặc đa vòng có hai hoặc nhiều vòng. Các ví dụ của nó bao gồm phenyl, naphthyl, antryl, và phenantryl.

Các ví về các phương án ưu tiên của "carboxyclyl thơm" bao gồm phenyl.

Thuật ngữ "carboxyclyl không thơm" có nghĩa là nhóm hydrocarbon no vòng hoặc nhóm hydrocarbon không thơm chưa no vòng, mà là đơn vòng hoặc đa vòng có hai hoặc nhiều vòng. "Carboxyclyl không thơm", mà là đa vòng có hai hoặc nhiều vòng, bao gồm nhóm vòng ngưng tụ trong đó carboxyclyl không thơm, mà là đơn vòng hoặc đa vòng có hai hoặc nhiều vòng, được ngưng tụ bằng vòng "carboxyclyl thơm" ở trên.

Ngoài ra, "carboxyclyl không thơm" còn bao gồm nhóm có liên kết ngang hoặc nhóm tạo vòng spiro như sau:

[Công thức hóa học 11]



Carboxyclyl không thơm mà là đơn vòng tốt hơn là carboxyclyl C3 đến C16, tốt hơn nữa là C3 đến C12, còn tốt hơn nữa là C4 đến C8. Các ví dụ của nó bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, xyclononyl, xyclodexyl, xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, và xyclohexadienyl.

Carboxyclyl không thơm mà là đa vòng có hai hoặc nhiều vòng tốt hơn là carboxyclyl C8 đến C20, và tốt hơn nữa là C8 đến C16. Các ví dụ của nó bao gồm indanyl, indenyl, axenaphtyl, tetrahydronaphtyl, và florenyl.

Thuật ngữ "heteroxyclyl thơm" có nghĩa là xyclyl thơm, mà là đơn vòng

hoặc đa vòng có hai hoặc nhiều vòng, chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại và giống hoặc khác nhau được lựa chọn một cách độc lập từ O, S và N.

Heteroxyclyl thơm, mà là đa vòng có hai hoặc nhiều vòng, bao gồm nhóm vòng ngưng tụ trong đó heteroxyclyl thơm, mà là đơn vòng hoặc đa vòng có hai hoặc nhiều vòng, được ngưng tụ bằng vòng "carboxyclyl thơm" ở trên. Liên kết có thể có mặt trên bất kỳ vòng nào.

Heteroxyclyl thơm, mà là đơn vòng, tốt hơn là heteroxyclyl thơm 5 đến 8 cạnh, tốt hơn nữa là 5 đến 6 cạnh. Các ví dụ về heteroxyclyl thơm 5 cạnh bao gồm pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, và thiadiazolyl. Các ví dụ về heteroxyclyl thơm 6 cạnh bao gồm pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, và triazinyl.

Heteroxyclyl thơm, mà là hai vòng, tốt hơn là heteroxyclyl thơm 8 đến 10 cạnh, tốt hơn nữa là 9 hoặc 10. Các ví dụ của nó bao gồm indolyl, isoindolyl, indazolyl, indolizinyl, quinolynyl, isoquinolynyl, xinolynyl, phthalazinyl, quinazolinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, purinyl, pteridinyl, benzimidazolyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, benzoxadiazolyl, benzisothiazolyl, benzothiazolyl, benzothiadinolyl, benzofuryl, isobenzofuryl, benzothienyl, benzotriazolyl, imidazopyridyl, triazolopyridyl, imidazothiazolyl, pyrazinopyridazinyl, oxazolopyridyl, và thiazolopyridyl.

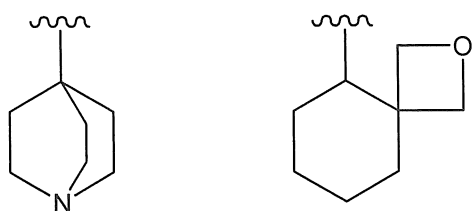
Heteroxyclyl thơm, mà là đa vòng có từ ba vòng trở lên, tốt hơn là heteroxyclyl thơm 13 đến 15 cạnh. Các ví dụ của nó bao gồm carbazolyl, acridinyl, xantenyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, và dibenzofuryl.

Thuật ngữ "heteroxyclyl không thơm" có nghĩa là xyclyl không thơm, mà là đơn vòng hoặc đa vòng có hai hoặc nhiều vòng, chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại và giống hoặc khác nhau được lựa chọn một cách độc lập từ O, S và N trong vòng này. Heteroxyclyl không thơm, mà là đa vòng có hai hoặc nhiều vòng, bao gồm nhóm vòng ngưng tụ trong đó heteroxyclyl không thơm, mà là đơn vòng hoặc đa vòng có hai hoặc nhiều vòng, được ngưng tụ bằng vòng "carboxyclyl thơm", "carboxyclyl không thơm", và/hoặc "heteroxyclyl thơm"

được mô tả ở trên, và còn bao gồm nhóm vòng ngưng tụ trong đó carboxyclyl không thơm, mà là đơn vòng hoặc đa vòng có hai hoặc nhiều vòng, được ngưng tụ bằng vòng "heteroxyclyl thơm" ở trên. Liên kết có thể có mặt trên bất kỳ vòng nào.

“Heteroxyclyl không thơm” còn bao gồm nhóm có liên kết ngang hoặc nhóm để tạo ra vòng spiro như sau:

[Công thức hóa học 12]



Heteroxyclyl không thơm, mà là đơn vòng, tốt hơn là heteroxyclyl không thơm 3 đến 8 cạnh, tốt hơn nữa là 5 hoặc 6 cạnh.

Các ví dụ về heteroxyclyl không thơm 3 cạnh bao gồm thiiranyl, oxiranyl, và aziridinyl. Các ví dụ về heteroxyclyl không thơm 4 cạnh bao gồm oxetanyl và azetidiny. Các ví dụ về heteroxyclyl không thơm 5 cạnh bao gồm oxathiolanyl, thiazolidinyl, pyrrolidinyl, pyrolinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, tetrahydrofuryl, dihydrothiazolyl, tetrahydroisothiazolyl, dioxolanyl, dioxolyl, và thiolanyl. Các ví dụ về heteroxyclyl không thơm 6 cạnh bao gồm dioxanyl, thianyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, morpholino, thiomorpholinyl, thiomorpholino, dihydropyridyl, tetrahydropyridyl, tetrahydropyranyl, dihydrooxazinyl, tetrahydropyridazinyl, hexahydropyrimidinyl, dioxazinyl, thiinyl, và thiazinyl. Các ví dụ về heteroxyclyl không thơm 7 cạnh bao gồm hexahydroazepinyl, tetrahydrodiazepinyl, và oxepanyl.

Heteroxyclyl không thơm, mà là đa vòng có hai hoặc nhiều vòng, tốt hơn là heteroxyclyl không thơm 8 đến 20 cạnh, tốt hơn nữa là 8 đến 10 cạnh. Các ví dụ của nó bao gồm indolinyl, isoindolinyl, chromanyl, và isochromanyl.

Các thuật ngữ "vòng cacbon thơm", "vòng cacbon không thơm", "dị vòng thơm" và "dị vòng không thơm" có nghĩa là các vòng lần lượt được dẫn xuất từ "carboxyclyl thơm", "carboxyclyl không thơm", "heteroxyclyl thơm" và

“heteroxyclyl không thơm” được mô tả ở trên.

Thuật ngữ "vòng cacbon" có nghĩa là “vòng cacbon thơm” hoặc “vòng cacbon không thơm” được mô tả ở trên.

Thuật ngữ "dị vòng" có nghĩa là “dị vòng thơm” hoặc “dị vòng không thơm” được mô tả ở trên.

Thuật ngữ "vòng spiro" có nghĩa là “vòng cacbon không thơm” hoặc “dị vòng không thơm” được mô tả ở trên.

Trong phần mô tả hiện tại, cụm từ "được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế α " có nghĩa là "được thể một cách tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được lựa chọn từ nhóm thế α ". Điều tương tự cũng áp dụng cho các cụm từ "được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế β ", "được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ ", và "được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' ".

Các ví dụ về gốc thế của "alkyl được thể", "alkyloxy được thể", "alkylcarbonyl được thể", "alkyloxycarbonyl được thể", “liên kết ngang C1-C4 được thể”, và “liên kết ngang C2-C4 được thể” bao gồm nhóm thế A được trình bày dưới đây. Nguyên tử cacbon ở (các) vị trí bất kỳ có thể được liên kết vào một hoặc nhiều nhóm được lựa chọn từ nhóm thế A sau đây.

Nhóm thế A: halogen, hydroxy, carboxy, formyl, formyloxy, sulfanyl, sulfinyl, sulfo, thioformyl, thiocarboxy, dithiocarboxy, thiocarbamoyl, xyano, nitro, nitroso, azit, hydrazino, ureido, amidino, guanidino,

alkyloxy được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkenyloxy được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkylcarbonyloxy được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkenylcarbonyloxy được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkylcarbonyl được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkenylcarbonyl được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkyloxycarbonyl được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkenyloxycarbonyl được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkylsulfanyl được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkenylsulfanyl được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkylsulfinyl được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkenylsulfinyl được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkylsulfonyl được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkenylsulfonyl được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế α ,

amino được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế β , imino được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế β , carbamoyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế β , sulfamoyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế β , ureido được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế β ,

carboxyclyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxyclyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heteroxyclyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heteroxyclyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxyclyloxy thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxyclyloxy không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heteroxyclyloxy thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heteroxyclyloxy không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxyclylcarbonyloxy thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxyclylcarbonyloxy không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heteroxyclylcarbonyloxy thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heteroxyclylcarbonyloxy không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxyclylcarbonyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxyclylcarbonyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heteroxyclylcarbonyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heteroxyclylcarbonyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxyclyloxycarbonyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxyclyloxycarbonyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heteroxyclyloxycarbonyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heteroxyclyloxycarbonyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxyclylalkyloxy thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxyclylalkyloxy không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heteroxyclylalkyloxy thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heteroxyclylalkyloxy không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxyclylalkyloxycarbonyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxyclylalkyloxycarbonyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heteroxyclylalkyloxycarbonyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heteroxyclylalkyloxycarbonyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxyclylsulfanyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxyclylsulfanyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' ,

heteroxyclylsulfanyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heteroxyclylsulfanyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxyclylsulfinyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxyclylsulfinyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heteroxyclylsulfinyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heteroxyclylsulfinyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxyclylsulfonyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxyclylsulfonyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heteroxyclylsulfonyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , và heteroxyclylsulfonyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' .

Nhóm thế α : halogen, hydroxy, carboxy, alkyloxy, haloalkyloxy, alkenyloxy, sulfanyl, xyano, nitro, và guanidino.

Nhóm thế β : alkyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkenyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkylcarbonyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkenylcarbonyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkylsulfanyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkenylsulfanyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkylsulfinyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkenylsulfinyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkylsulfonyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkenylsulfonyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α ,

carboxyclyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxyclyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heteroxyclyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heteroxyclyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxyclylalkyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxyclylalkyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heteroxyclylalkyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heteroxyclylalkyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxyclylcarbonyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxyclylcarbonyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heteroxyclylcarbonyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heteroxyclylcarbonyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxycyloxycarbonyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ ,

carboxycyloxy carbonyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heterocyloxy carbonyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxycylsulfanyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxycylsulfanyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heterocylsulfanyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heterocylsulfanyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxycylsulfinyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxycylsulfinyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heterocylsulfinyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heterocylsulfinyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxycylsulfonyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxycylsulfonyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heterocylsulfonyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , và heterocylsulfonyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' .

Nhóm thế γ : nhóm thế α , alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkenyl, alkylcarbonyl, haloalkylcarbonyl, và alkenylcarbonyl.

Nhóm thế γ' : nhóm thế γ và oxo.

Các ví dụ về gốc thế trên vòng của “vòng cacbon thơm” và “dị vòng thơm” của “vòng cacbon được thế”, “dị vòng được thế”, “carboxycyl thơm được thế”, “heterocyl thơm được thế”, “carboxycyloxy thơm được thế”, “heterocyloxy thơm được thế”, “carboxycylcarbonyl thơm được thế”, “heterocylcarbonyl thơm được thế”, “carboxycyloxy carbonyl thơm được thế” và “heterocyloxy carbonyl thơm được thế” bao gồm nhóm thế B được trình bày dưới đây. Nguyên tử ở (các) vị trí bất kỳ trên vòng có thể được liên kết vào một hoặc nhiều nhóm được lựa chọn từ nhóm thế B sau đây.

Nhóm thế B: halogen, hydroxy, carboxy, formyl, formyloxy, sulfanyl, sulfinyl, sulfo, thioformyl, thiocarboxy, dithiocarboxy, thiocarbamoyl, xyano, nitro, nitroso, azit, hydrazino, ureido, amidino, và guanidino,

alkyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkenyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkyloxy được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkenyloxy được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkylcarbonyloxy được

thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkenylcarbonyloxy được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkylcarbonyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkenylcarbonyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkyloxycarbonyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkenyloxycarbonyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkylsulfanyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkenylsulfanyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkylsulfinyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkenylsulfinyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkylsulfonyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkenylsulfonyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α ,

amino được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế β , imino được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế β , carbamoyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế β , sulfamoyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế β , ureido được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế β ,

carboxyclyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxyclyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heteroxyclyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heteroxyclyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxyclyloxy thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxyclyloxy không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heteroxyclyloxy thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heteroxyclyloxy không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxyclylcarbonyloxy thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxyclylcarbonyloxy không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heteroxyclylcarbonyloxy thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heteroxyclylcarbonyloxy không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxyclylcarbonyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxyclylcarbonyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heteroxyclylcarbonyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heteroxyclylcarbonyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxyclyloxycarbonyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxyclyloxycarbonyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heteroxyclyloxycarbonyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heteroxyclyloxycarbonyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxyclylalkyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ ,

carboxycyclalkyl không thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heteroxycyclalkyl thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heteroxycyclalkyl không thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxycyclalkyloxy thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxycyclalkyloxy không thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heteroxycyclalkyloxy thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heteroxycyclalkyloxy không thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxycyclalkyloxycarbonyl thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxycyclalkyloxycarbonyl không thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heteroxycyclalkyloxycarbonyl thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heteroxycyclalkyloxycarbonyl không thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxycyclalkyloxyalkyl thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxycyclalkyloxyalkyl không thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heteroxycyclalkyloxyalkyl thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heteroxycyclalkyloxyalkyl không thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxycylsulfanyl thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxycylsulfanyl không thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heteroxycylsulfanyl thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heteroxycylsulfanyl không thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxycylsulfinyl thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxycylsulfinyl không thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heteroxycylsulfinyl thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heteroxycylsulfinyl không thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxycylsulfonyl thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxycylsulfonyl không thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heteroxycylsulfonyl thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , và heteroxycylsulfonyl không thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' .

Các ví dụ về gốc thế trên vòng của “vòng cacbon không thơm” và “dị vòng không thơm” của “vòng cacbon được thế”, “dị vòng được thế”, “carboxycyl không thơm được thế”, “heteroxycyl không thơm được thế”, “carboxycyloxy không thơm được thế”, “heteroxycyloxy không thơm được thế”, “carboxycylcarbonyl không thơm được thế”, “heteroxycylcarbonyl không thơm

được thế", "carboxycyloxy carbonyl không thơm được thế" và "heterocyloxy carbonyl không thơm được thế" bao gồm nhóm thế C được trình bày dưới đây. Nguyên tử ở (các) vị trí bất kỳ trên vòng có thể được liên kết vào một hoặc nhiều nhóm được lựa chọn từ nhóm thế C sau đây.

Nhóm thế C: nhóm thế B và oxo.

Các ví dụ về gốc thế của "amino được thế", "carbamoyl được thế", và "ureido được thế" bao gồm nhóm thế D được trình bày dưới đây. Một nửa được thế một cách tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm được lựa chọn từ nhóm thế D.

Nhóm thế D: alkyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkenyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkylcarbonyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkenylcarbonyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkylsulfanyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkenylsulfanyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkylsulfinyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkenylsulfinyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkylsulfonyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α , alkenylsulfonyl được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế α ,

carboxycyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxycyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heterocyyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heterocyyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxycylalkyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxycylalkyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heterocyylalkyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heterocyylalkyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxycylcarbonyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxycylcarbonyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heterocyylcarbonyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heterocyylcarbonyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxycyloxy carbonyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxycyloxy carbonyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heterocyloxy carbonyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heterocyloxy carbonyl không thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxycylsulfanyl thơm được thế một cách tùy ý bằng nhóm thế γ ,

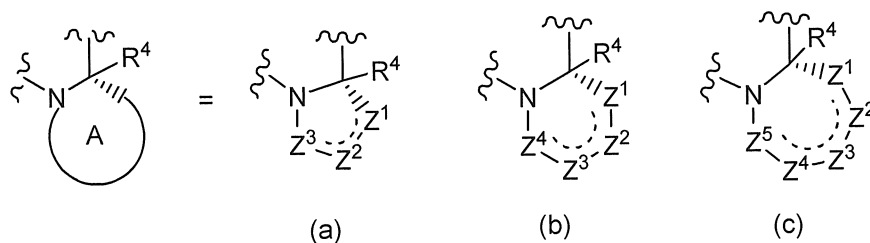
carboxyclylsulfanyl không thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heteroxyclylsulfanyl thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heteroxyclylsulfanyl không thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxyclylsulfinyl thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxyclylsulfinyl không thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heteroxyclylsulfinyl thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , heteroxyclylsulfinyl không thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , carboxyclylsulfonyl thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , carboxyclylsulfonyl không thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' , heteroxyclylsulfonyl thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ , và heteroxyclylsulfonyl không thơm được thể một cách tùy ý bằng nhóm thế γ' .

Các phương án ưu tiên về mỗi ký hiệu trong hợp chất được thể hiện bằng Công thức (I) hoặc (I') được mô tả dưới đây. Các ví dụ về hợp chất được thể hiện bằng Công thức (I) hoặc (I') bao gồm các phương án về tất cả các kết hợp của các ví dụ cụ thể được trình bày dưới đây.

Các ví dụ về vòng A bao gồm các dị vòng không thơm được thể hoặc không được thể.

Vòng A tốt hơn là vòng 5 đến 7 cạnh có 1 đến 3, tốt hơn là 1 hoặc 2 nguyên tử O, S và/hoặc N, tốt hơn nữa là vòng được lựa chọn từ các dị vòng không thơm được mô tả ở trên. Một phương án ưu tiên về vòng A là vòng (a), (b) hoặc (c) sau đây, tốt hơn nữa là vòng (a) hoặc (b):

[Công thức hóa học 13]



Mỗi Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 và Z^5 độc lập là $CR^{5a}R^{5b}$, CR^{5a} , O, N, NR^{5c} , hoặc S, trong đó số lượng các nguyên tử khác loại tạo thành cấu trúc vòng của vòng A trong Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 và Z^5 là 0 hoặc 1.

Một phương án ưu tiên về Z^1 là $CR^{5a}R^{5b}$, O, S hoặc NR^{5c} , tốt hơn nữa là $CR^{5a}R^{5b}$.

Một phương án ưu tiên về Z^2 là $CR^{5a}R^{5b}$, O, S hoặc NR^{5c} , tốt hơn nữa là $CR^{5a}R^{5b}$, O hoặc NR^{5c} , đặc biệt là tốt hơn là $CR^{5a}R^{5b}$ hoặc O.

Một phương án ưu tiên về Z^3 là $CR^{5a}R^{5b}$, O, S hoặc NR^{5c} , tốt hơn nữa là $CR^{5a}R^{5b}$ hoặc O, đặc biệt là tốt hơn là $CR^{5a}R^{5b}$.

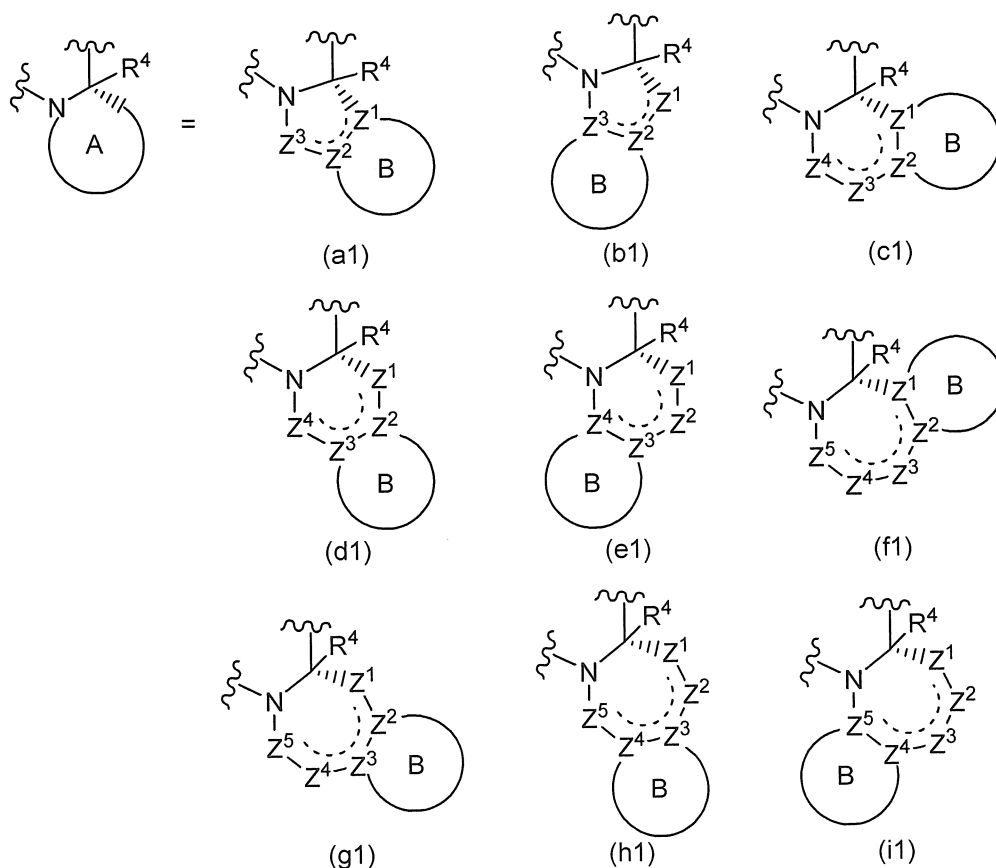
Một phương án ưu tiên về Z^4 là $CR^{5a}R^{5b}$, O, S hoặc NR^{5c} , tốt hơn nữa là $CR^{5a}R^{5b}$.

Một phương án ưu tiên về Z^5 là $CR^{5a}R^{5b}$, O, S hoặc NR^{5c} , tốt hơn nữa là $CR^{5a}R^{5b}$.

Ngoài ra, Z^1 và Z^3 , Z^1 và Z^4 , Z^1 và Z^5 , Z^2 và Z^4 , Z^2 và Z^5 , Z^3 và Z^5 , R^4 và Z^2 , R^4 và Z^3 , R^4 và Z^4 , hoặc R^4 và Z^5 có thể được liên kết cùng nhau để tạo ra liên kết ngang C1-C4 được thể hoặc không được thể. Tốt hơn là, Z^1 và Z^3 , Z^1 và Z^4 , Z^1 và Z^5 , Z^2 và Z^4 , Z^2 và Z^5 , hoặc Z^3 và Z^5 có thể được liên kết cùng nhau để tạo ra liên kết ngang (C1-C4) được thể hoặc không được thể.

Vòng A còn có thể có vòng B như được thể hiện dưới đây. Trong trường hợp này, mỗi Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 và Z^5 tạo thành vòng B độc lập là CR^{5a} , C hoặc N.

[Công thức hóa học 14]



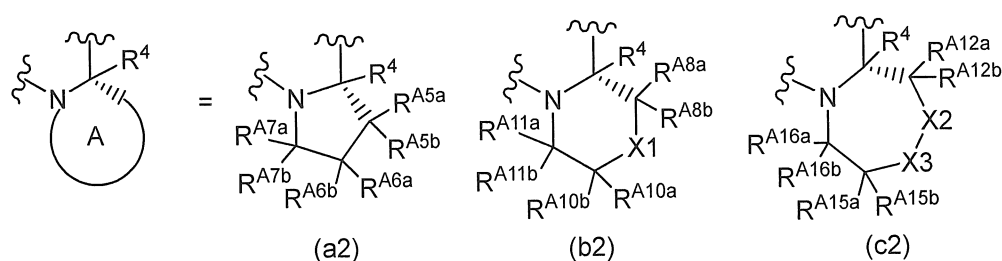
Một phương án ưu tiên hơn về vòng A là vòng (a1), (b1), (c1) hoặc (e1)

sau đây, đặc biệt là tốt hơn là vòng (a1) hoặc (b1).

Vòng B tốt hơn là vòng cacbon 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế (trong đó các ví dụ về gốc thế bao gồm alkyl, halogen, hydroxy, và haloalkyl) hoặc dị vòng 4 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế (trong đó các ví dụ về gốc thế bao gồm alkyl, halogen, hydroxy, và haloalkyl), tốt hơn nữa là vòng benzen, vòng cacbon không được thế 5 đến 6 cạnh hoặc dị vòng không được thế 5 đến 6 cạnh.

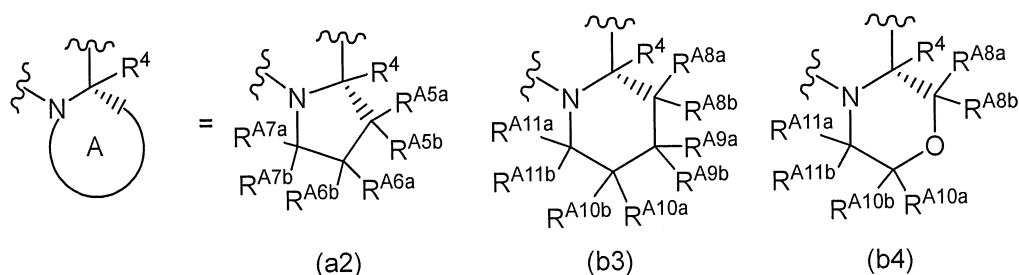
Các ví dụ về phương án ưu tiên khác về vòng A bao gồm vòng sau đây:

[Công thức hóa học 15]



Một phương án còn được ưu tiên về vòng A là vòng sau đây:

[Công thức hóa học 16]



Phương án được ưu tiên hơn về vòng A là (a2) hoặc (b3) ở trên.

Các ví dụ về X1 bao gồm $\text{CR}^{\text{A9a}}\text{R}^{\text{A9b}}$, O, hoặc NR^{A9c} .

Một phương án ưu tiên về X1 là $\text{CR}^{\text{A9a}}\text{R}^{\text{A9b}}$ hoặc O.

Các ví dụ về X2 bao gồm $\text{CR}^{\text{A13a}}\text{R}^{\text{A13b}}$, O, hoặc NR^{A13c} .

Một phương án ưu tiên về X2 là $\text{CR}^{\text{A13a}}\text{R}^{\text{A13b}}$ hoặc O.

Các ví dụ về X3 bao gồm $\text{CR}^{\text{A14a}}\text{R}^{\text{A14b}}$, O, hoặc NR^{A14c} .

Một phương án ưu tiên về X3 là $\text{CR}^{\text{A14a}}\text{R}^{\text{A14b}}$ hoặc O.

Tuy nhiên, khi hoặc một trong số X2 hoặc X3 là NR^{A13c} , NR^{A14c} , hoặc O, X2 hoặc X3 còn lại là $\text{CR}^{\text{A13a}}\text{R}^{\text{A13b}}$ hoặc $\text{CR}^{\text{A14a}}\text{R}^{\text{A14b}}$.

Các ví dụ về mỗi R^{A5a} , R^{A5b} , R^{A6a} , R^{A6b} , R^{A7a} và R^{A7b} độc lập bao gồm

hydro, alkyl, alkyloxy, hoặc alkyloxyalkyl.

Một phương án ưu tiên về R^{A5a} là hydro hoặc alkyl, tốt hơn là hydro.

Một phương án ưu tiên về R^{A5b} là hydro hoặc alkyl, tốt hơn là hydro.

Một phương án ưu tiên về R^{A6a} là hydro, alkyl hoặc alkyloxyalkyl, tốt hơn là hydro.

Một phương án ưu tiên về R^{A6b} là hydro.

Một phương án ưu tiên về R^{A7a} là hydro, alkyl hoặc alkyloxyalkyl, tốt hơn là alkyloxyalkyl.

Một phương án ưu tiên về R^{A7b} là hydro.

R^{A5a} và R^{A6a} , hoặc R^{A6a} và R^{A7a} có thể được liên kết cùng với các nguyên tử liền kề để tạo ra vòng cacbon thơm được thế một cách tùy ý bằng halogen, vòng cacbon không thơm 3 đến 6 cạnh được thế một cách tùy ý bằng halogen, hoặc dị vòng không thơm 4 đến 6 cạnh được thế một cách tùy ý bằng halogen (miễn là, khi tạo vòng cacbon thơm, R^{A5b} và R^{A6b} , hoặc R^{A6b} và R^{A7b} được liên kết cùng nhau để tạo ra liên kết).

R^{A5b} và R^{A6b} có thể được liên kết cùng nhau để tạo ra liên kết.

R^{A6a} và R^{A6b} có thể được liên kết cùng với nguyên tử liền kề để tạo ra vòng cacbon không thơm 3 đến 6 cạnh hoặc dị vòng không thơm 4 đến 6 cạnh.

Các ví dụ về mỗi R^{A8a} , R^{A8b} , R^{A9a} , R^{A9b} , R^{A10a} , R^{A10b} , R^{A11a} và R^{A11b} độc lập bao gồm hydro, alkyl, haloalkyl, alkyloxy, hoặc alkyloxyalkyl.

Một phương án ưu tiên về R^{A8a} là hydro hoặc alkyl, tốt hơn là hydro.

Một phương án ưu tiên về R^{A8b} là hydro hoặc alkyl, tốt hơn là hydro.

Một phương án ưu tiên về R^{A9a} là hydro, alkyl hoặc alkyloxyalkyl.

Một phương án ưu tiên về R^{A9b} là hydro hoặc alkyl, tốt hơn là hydro.

Một phương án ưu tiên về R^{A10a} là hydro, alkyl hoặc alkyloxy, tốt hơn là hydro.

Một phương án ưu tiên về R^{A10b} là hydro.

Một phương án ưu tiên về R^{A11a} là hydro hoặc alkyl, tốt hơn là hydro.

Một phương án ưu tiên về R^{A11b} là hydro.

R^{A8a} và R^{A10a} , hoặc R^{A8a} và R^{A11a} có thể được liên kết cùng nhau để tạo ra liên kết ngang C1-C3.

R^{A10a} và R^{A11a} có thể được liên kết cùng với các nguyên tử liền kề để tạo ra vòng cacbon không thơm 5 cạnh.

R^{A9a} và R^{A9b} có thể được liên kết cùng với các nguyên tử liền kề để tạo ra vòng cacbon không thơm 4 cạnh hoặc dị vòng không thơm 5 cạnh.

R^{A8a} và R^{A9a} có thể được liên kết cùng nhau để tạo ra liên kết.

R^{A9c} là hydro, alkyl, alkyloxyalkyl, alkyloxycarbonyl, alkylcarbamoyl, carboxyclyl thơm, heteroxyclyl thơm, carboxyclylalkyl thơm, hoặc heteroxyclylalkyl thơm.

Mỗi R^{A12a} , R^{A12b} , R^{A13a} , R^{A13b} , R^{A14a} , R^{A14b} , R^{A15a} , R^{A15b} , R^{A16a} và R^{A16b} độc lập là hydro, alkyl, alkyloxy, hoặc alkyloxyalkyl.

Mỗi R^{A13c} hoặc R^{A14c} độc lập là alkyl, alkyloxyalkyl, alkyloxycarbonyl, alkylcarbamoyl, carboxyclyl thơm, heteroxyclyl thơm, carboxyclylalkyl thơm, hoặc heteroxyclylalkyl thơm.

Các ví dụ về mỗi R^1 độc lập bao gồm halogen, alkyl, haloalkyl, alkyloxy, xyano, hoặc haloalkyloxy.

Một phương án ưu tiên về R^1 là halogen, alkyl hoặc haloalkyl.

R^1 tốt hơn là halogen.

Các ví dụ về mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập bao gồm hydro, alkyl, và haloalkyl.

Một phương án ưu tiên về R^{2a} và R^{2b} là hydro.

Phương án ưu tiên khác về R^{2a} và R^{2b} được liên kết cùng với nguyên tử cacbon liền kề để tạo ra vòng cacbon.

R^{2a} tốt hơn là hydro.

R^{2b} tốt hơn là hydro hoặc metyl, tốt hơn nữa là hydro.

R^{2a} và R^{2b} tốt hơn là được liên kết cùng với nguyên tử cacbon liền kề để tạo ra C3-C4 vòng cacbon không thơm.

R^3 là alkyl được thế hoặc không được thế (trong đó các ví dụ về gốc thế bao gồm halogen, alkyloxy, haloalkyloxy, xyclyl không thơm, hoặc heteroxyclyl không thơm), carboxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế (trong đó

các ví dụ về gốc thế bao gồm halogen), hoặc heteroxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế (trong đó các ví dụ về gốc thế bao gồm halogen).

Một phương án ưu tiên về R^3 là alkyl hoặc haloalkyl.

R^3 tốt hơn là alkyl.

Các ví dụ về R^4 bao gồm hydro và alkyl.

Một phương án ưu tiên về R^4 là hydro hoặc metyl, tốt hơn nữa là hydro.

Các ví dụ về mỗi R^{5a} và R^{5b} độc lập bao gồm hydro, halogen, alkyl được thế hoặc không được thế (trong đó các ví dụ về gốc thế bao gồm halogen và alkyloxy), và alkyloxy được thế hoặc không được thế (trong đó các ví dụ về gốc thế bao gồm halogen). R^{5a} và R^{5b} trên cùng nguyên tử cacbon có thể được liên kết cùng nhau để tạo ra vòng cacbon không thơm được thế hoặc không được thế (trong đó các ví dụ về gốc thế bao gồm halogen), hoặc dị vòng không thơm được thế hoặc không được thế (trong đó các ví dụ về gốc thế bao gồm halogen).

Một phương án ưu tiên về mỗi R^{5a} và R^{5b} độc là hydro, alkyl, hoặc alkyloxyalkyl.

Các ví dụ về mỗi R^{5c} độc lập bao gồm hydro, alkyl được thế hoặc không được thế (trong đó các ví dụ về gốc thế bao gồm alkyloxy, carboxyclyl thơm, và heteroxyclyl thơm), alkylcarbonyl được thế hoặc không được thế, alkyloxycarbonyl được thế hoặc không được thế, carbamoyl được thế hoặc không được thế (trong đó các ví dụ về gốc thế bao gồm alkyl), carboxyclyl thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl thơm được thế hoặc không được thế, hoặc heteroxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế.

Một phương án ưu tiên về mỗi R^{5c} độc lập là mỗi hydro, hoặc alkyl được thế hoặc không được thế (trong đó các ví dụ về gốc thế bao gồm alkyloxy).

Các ví dụ về n bao gồm số nguyên từ 1 đến 3.

Một phương án ưu tiên về n là số nguyên từ 2 đến 3.

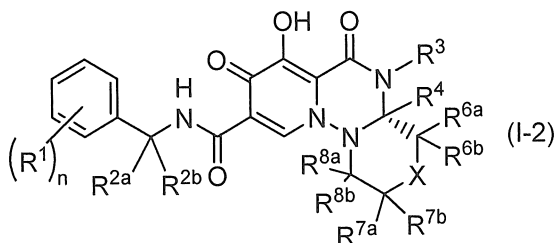
Một phương án ưu tiên hơn về n là số nguyên từ 1 đến 2.

Các ví dụ về vòng C bao gồm vòng benzen, vòng pyridin, hoặc dị vòng thơm 5 cạnh.

Một phương án ưu tiên về vòng C là vòng benzen hoặc vòng pyridin, tốt hơn là vòng benzen.

Hợp chất được thể hiện bằng Công thức (I') tốt hơn là hợp chất được thể hiện bằng công thức (I-2) sau đây:

[Công thức hóa học 17]



Các phương án ưu tiên về mỗi ký hiệu trong hợp chất được thể hiện bằng Công thức (I-2) được mô tả dưới đây. Các ví dụ về hợp chất được thể hiện bằng Công thức (I-2) bao gồm các phương án về tất cả các kết hợp của các ví dụ cụ thể được trình bày dưới đây.

R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , và n là giống như được xác định trong các phương án ưu tiên về hợp chất được thể hiện bằng Công thức (I').

Một phương án ưu tiên về X là $CR^{9a}R^{9b}$, NR^{10} , hoặc O , tốt hơn nữa là $CR^{9a}R^{9b}$ hoặc NR^{10} , đặc biệt là tốt hơn là $CR^{9a}R^{9b}$.

Một phương án ưu tiên về mỗi R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , và R^{9b} độc lập là hydro, hoặc alkyl được thế hoặc không được thế.

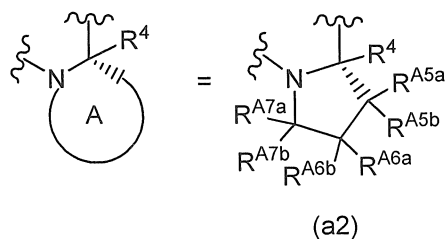
Mỗi R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , và R^{9b} độc lập tốt hơn là, hydro, hoặc alkyl được thế hoặc không được thế (trong đó ví dụ về gốc thế bao gồm halogen), đặc biệt là tốt hơn là hydro hoặc methyl.

Một phương án ưu tiên về R^{10} là alkyl được thế hoặc không được thế.

Một phương án ưu tiên trong hợp chất được thể hiện bằng Công thức (I) được mô tả dưới đây.

Vòng A là vòng sau đây:

[Công thức hóa học 18]



trong đó:

mỗi R^{A5a} , R^{A5b} , R^{A6a} , R^{A6b} , R^{A7a} và R^{A7b} độc lập là hydro, alkyl, alkyloxy, hoặc alkyloxyalkyl;

R^{A5a} và R^{A6a} , hoặc R^{A6a} và R^{A7a} có thể được liên kết cùng với các nguyên tử liền kề để tạo ra vòng cacbon thơm được thế một cách tùy ý bằng halogen, vòng cacbon không thơm 3 đến 6 cạnh được thế một cách tùy ý bằng halogen, hoặc dị vòng không thơm 4 đến 6 cạnh được thế một cách tùy ý bằng halogen (miễn là, khi tạo vòng cacbon thơm, R^{A5b} và R^{A6b} , hoặc R^{A6b} và R^{A7b} được liên kết cùng nhau để tạo ra liên kết);

vòng C là vòng benzen;

mỗi R^1 độc lập là halogen;

mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập là hydro;

R^3 là alkyl;

R^4 là hydro hoặc alkyl; và

n là số nguyên từ 1 đến 3.

Khác biệt của hợp chất theo sáng chế là việc vòng A trong Công thức (I), (I') hoặc (I-2) được cố định vào cấu hình riêng cụ thể để đạt được profil kháng tuyệt vời, động học *in vivo* và sự an toàn. Đặc trưng khác của hợp chất theo sáng chế là việc dẫn xuất carbamoylpyridotriazin ba hoặc nhiều vòng có hoạt tính một cách tùy ý thu được trong Công thức (I), (I') hoặc (I-2) để đạt được profil kháng tuyệt vời, động học *in vivo* và sự an toàn.

Hợp chất theo sáng chế không bị giới hạn ở isome cụ thể và bao gồm tất cả các isome có thể có (ví dụ, các isome keto-enol, các isome imin-enamin, các diastereome, các isome quang học, và các isome quay), các raxemat hoặc các hỗn hợp của nó, trừ khi được chỉ định khác.

Các ví dụ về muối được dụng của hợp chất theo sáng chế bao gồm các muối của hợp chất theo sáng chế với các kim loại kiềm (ví dụ, lithi, natri, hoặc kali), các kim loại kiềm thổ (ví dụ, canxi, hoặc bari), magiê, các kim loại chuyển tiếp (ví dụ, kẽm và sắt), amoniac, các bazơ hữu cơ (ví dụ, trimetylamin, trietylamin, dixyclohexylamin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, meglumin, etylendiamin, pyridin, picolin, hoặc quinolin) hoặc các axit amino, và các muối của hợp chất theo sáng chế với các axit vô cơ (ví dụ, axit clohydric, axit sulfuric, axit nitric, axit carbonic, axit bromhydric, axit phosphoric, hoặc axit hydroiodic) hoặc các axit hữu cơ (ví dụ, axit formic, axit axetic, axit propionic, axit trifloaxetic, axit xitric, axit lactic, axit tartaric, axit oxalic, axit maleic, axit fumaric, axit mandelic, axit glutaric, malic axit, axit benzoic, axit phthalic, axit ascorbic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit metansulfonic, hoặc axit etansulfonic). Các muối này có thể được tạo ra bằng phương pháp mà thông thường được thực hiện.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể tạo ra solvat (ví dụ, hydrat), đồng tinh thể và/hoặc đa hình tinh thể. Sáng chế cũng bao gồm các solvat, các đồng tinh thể và các đa hình tinh thể khác nhau như vậy. "Solvat" có thể là solvat trong đó số lượng bất kỳ các phân tử dung môi (ví dụ, các phân tử nước) được phối trí với hợp chất theo sáng chế. Hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó, khi để lâu trong môi trường, có thể liên kết nước hấp phụ hoặc có thể tạo ra hydrat, bằng cách hấp thụ hơi ẩm. Hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể tạo ra đa hình tinh thể bằng sự tái kết tinh. "Đồng tinh thể" có nghĩa là hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó và phân tử ngược cùng tồn tại trong cùng một mạng tinh thể, và có thể là đồng tinh thể được tạo ra với số lượng các phân tử ngược bất kỳ.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể tạo ra tiền chất. Sáng chế cũng bao gồm các tiền chất khác nhau như vậy. Tiền chất là dẫn xuất của hợp chất theo sáng chế có nhóm phân giải được về mặt hóa học và chuyển hóa, và là hợp chất mà trở thành hợp chất được tính theo sáng chế bằng sự dung môi phân hoặc dưới các trạng thái sinh lý *in vivo*. Tiền chất này bao gồm, ví dụ, hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất được thể hiện bằng Công thức (I), (I') hoặc (I-2) qua quá trình oxy hóa enzym, khử, thủy phân, hoặc tương tự dưới các trạng thái sinh lý *in vivo*, và hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất được thể hiện bằng Công thức (I), (I') hoặc (I-2) qua sự thủy phân

bằng axit dạ dày hoặc tương tự. Các phương pháp lựa chọn và điều chế các dẫn xuất tiền chất phù hợp được mô tả trong, ví dụ, "Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam, 1985 ". Bản thân các tiền chất có thể có một vài hoạt tính.

Khi hợp chất được thể hiện bằng Công thức (I), (I') hoặc (I-2) hoặc muối được dụng của nó có nhóm hydroxyl, các ví dụ về tiền chất bao gồm các tiền chất chẳng hạn như các dẫn xuất axetyloxy và các dẫn xuất sulfonyloxy được sản xuất bằng cách tiến hành phản ứng hợp chất có nhóm hydroxyl với axyl halogenua thích hợp, axit anhydrit thích hợp, sulfonyl clorua thích hợp, sulfonyl anhydrit thích hợp và anhydrit hỗn hợp, hoặc sử dụng chất làm ngưng tụ. Các ví dụ của nó bao gồm $\text{CH}_3\text{COO}-$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$, $\text{tert-BuCOO}-$, $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}-$, $\text{PhCOO}-$, $(\text{m-NaOOCPh})\text{COO}-$, $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}-$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}-$, CH_3SO_3- , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$, CF_3SO_3- , CH_2FSO_3- , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$, $\text{p-CH}_3\text{O-PhSO}_3-$, PhSO_3- , và $\text{p-CH}_3\text{PhSO}_3-$.

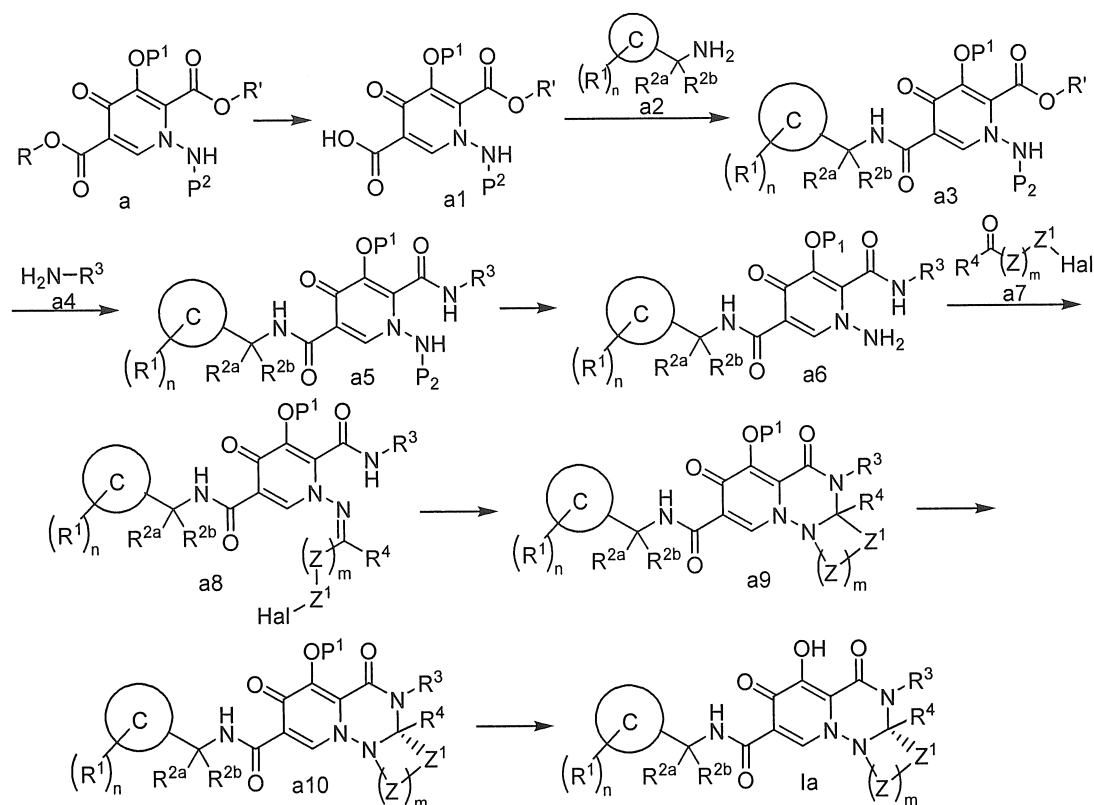
(Phương pháp sản xuất hợp chất theo sáng chế)

Hợp chất theo sáng chế có thể được sản xuất bằng, ví dụ, các phương pháp tổng hợp thông thường được thể hiện dưới đây. Các phương pháp chiết, tinh chế, và tương tự có thể được tiến hành bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường dùng cho các thí nghiệm của hóa học hữu cơ.

Hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng cách tham khảo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực.

(Quy trình 1)

[Công thức hóa học 19]



trong đó P^1 là nhóm bảo vệ hydroxy; P^2 là nhóm bảo vệ amino; mỗi trong số R và R' là nhóm bảo vệ carboxy; Z là Z^2 , Z^3 , Z^4 hoặc Z^5 ; m là số nguyên từ 1 đến 4; Hal là halogen; mỗi trong số P^1 , P^2 , R và R' có thể là nhóm mà có thể được bảo vệ và/hoặc được loại nhóm bảo vệ bằng phương pháp được mô tả trong, ví dụ, Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons Inc.), và, ví dụ, P^1 là carboxycylalkyl thơm hoặc tương tự, P^2 là alkyloxycarbonyl hoặc tương tự, và mỗi trong số R và R' là alkyl hoặc tương tự; và các ký hiệu khác là giống như được xác định ở trên.

Bước 1

Hợp chất a1 có thể thu được bằng cách đưa hợp chất a mà có thể sẵn có về mặt thương mại hoặc được điều chế bằng phương pháp đã biết đối với phản ứng loại nhóm bảo vệ thông thường của các nhóm bảo vệ carboxy.

Bước 2

Hợp chất a3 có thể thu được bằng cách bổ sung chất làm ngưng tụ chẳng hạn như HATU, WSC·HCl, hoặc PyBOP vào hợp chất a1 có mặt dung môi chẳng hạn như DMF, DMA, NMP, THF, cloroform, hoặc diclometan, bổ sung vào đó hợp chất a2 mà có thể sẵn có về mặt thương mại hoặc được điều chế bằng phương

pháp đã biết, và amin bậc ba chẳng hạn như triethylamin, N-metylmorpholin, pyridin, hoặc DIEA, và tiến hành phản ứng hỗn hợp này ở 10°C đến 60°C, tốt hơn là 20°C đến 40°C, trong khoảng 0,1 giờ đến 24 giờ, tốt hơn là 1 giờ đến 12 giờ.

Bước 3

Hợp chất a5 có thể thu được bằng cách bổ sung hợp chất a4 vào hợp chất a3 có mặt dung môi chẳng hạn như THF, metanol, etanol, cloroform, diclometan, hoặc THF, và tiến hành phản ứng hỗn hợp này ở 60°C đến 120°C, tốt hơn là 80°C đến 100°C, trong khoảng 0,5 giờ đến 24 giờ, tốt hơn là 1 giờ đến 12 giờ.

Bước 4

Hợp chất a6 có thể thu được bằng cách đưa hợp chất a5 vào phản ứng loại nhóm bảo vệ thông thường của các nhóm bảo vệ amino.

Bước 5

Hợp chất a8 có thể thu được bằng cách bổ sung hợp chất a7 mà có thể sẵn có về mặt thương mại hoặc được điều chế bằng phương pháp đã biết, và axit chẳng hạn như axit axetic, axit p-toluensulfonic, hoặc axit metansulfonic vào hợp chất a6 có mặt dung môi chẳng hạn như diclometan, dicloetan, cloroform, metanol, etanol, toluen, DMF, DMA, hoặc THF, và tiến hành phản ứng hỗn hợp này ở 20°C đến 130°C, tốt hơn là 20°C đến 100°C, trong khoảng 0,1 giờ đến 24 giờ, tốt hơn là 1 giờ đến 12 giờ.

Bước 6

Hợp chất a9 có thể thu được bằng cách bổ sung bazơ chẳng hạn như xesi carbonat hoặc kali carbonat và muối chẳng hạn như natri iodua hoặc kali iodua vào hợp chất a8 có mặt dung môi chẳng hạn như DMF, DMA, NMP, hoặc THF, và tiến hành phản ứng hỗn hợp này ở 0°C đến 60°C, tốt hơn là 0°C đến 40°C, trong khoảng 0,1 giờ đến 24 giờ, tốt hơn là 1 giờ đến 12 giờ.

Bước 7

Hợp chất a9 có thể được phân giải trong hợp chất a10 bằng SFC không đối xứng.

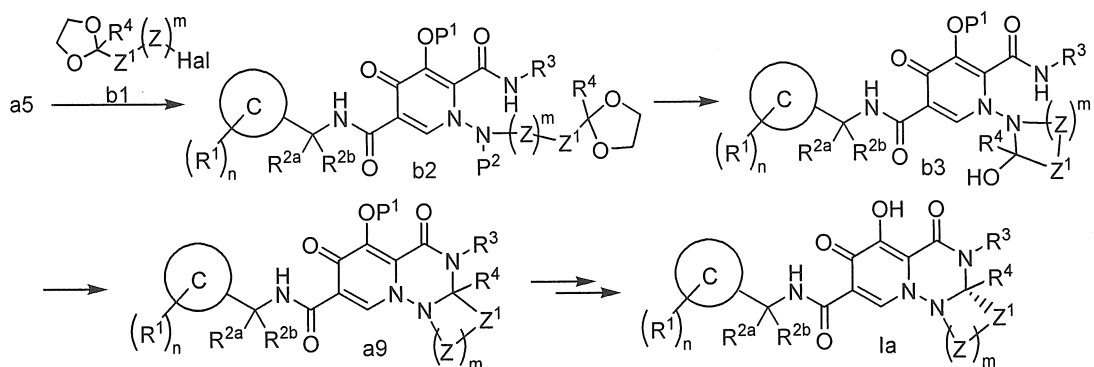
Bước 8

Hợp chất Ia có thể thu được bằng cách đưa hợp chất a10 vào phản ứng loại

nhóm bảo vệ thông thường của các nhóm bảo vệ hydroxy.

(Quy trình 2)

[Công thức hóa học 20]



trong đó mỗi ký hiệu là giống như được xác định ở trên.

Bước 1

Hợp chất b2 có thể thu được bằng cách bổ sung bazơ chẳng hạn như xesi carbonat, kali carbonat, hoặc triethylamin và, khi Hal là clo, muối chẳng hạn như natri iodua hoặc kali iodua vào hợp chất a5 có mặt dung môi chẳng hạn như DMF, DMA, NMP, hoặc THF, bổ sung vào đó hợp chất b1 mà có thể sẵn có về mặt thương mại hoặc được điều chế bằng phương pháp đã biết, và tiến hành phản ứng hỗn hợp này ở 0°C đến 60°C, tốt hơn là 20°C đến 40°C, trong khoảng 0,1 giờ đến 24 giờ, tốt hơn là 1 giờ đến 12 giờ.

Bước 2

Hợp chất b3 có thể thu được bằng cách đưa hợp chất b2 vào phản ứng loại nhóm bảo vệ thông thường của các axetal.

Bước 3

Hợp chất a9 có thể thu được bằng cách bổ sung axit chẳng hạn như axit axetic, axit p-toluensulfonic, axit metansulfonic, hoặc axit trifloaxetic vào hợp chất b3 có mặt dung môi chẳng hạn như diclometan, dicloetan, cloroform, axetonitril, metanol, etanol, toluen, DMF, DMA, hoặc THF, và tiến hành phản ứng hỗn hợp này ở 20°C đến 130°C, tốt hơn là 80°C đến 120°C, trong khoảng 0,1 giờ đến 24 giờ, tốt hơn là 1 giờ đến 12 giờ.

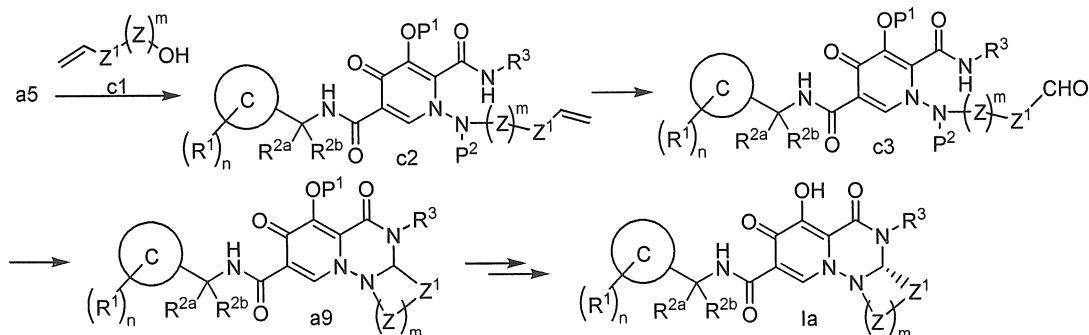
Bước 4

Hợp chất Ia có thể được tổng hợp theo các bước 7 và 8 của quy trình 1

được mô tả ở trên.

(Quy trình 3)

[Công thức hóa học 21]



trong đó mỗi ký hiệu là giống như được xác định ở trên.

Bước 1

Hợp chất c2 có thể thu được bằng cách bổ sung hợp chất c1 mà có thể sẵn có về mặt thương mại hoặc được điều chế bằng phương pháp đã biết, và thuốc thử Mitsunobu chẳng hạn như DEAD/PPh₃, DIAD/PPh₃, DMEAD/PPh₃, ADDP/n-Bu₃P vào hợp chất a5 có mặt dung môi chẳng hạn như THF hoặc toluen, và tiến hành phản ứng hỗn hợp này ở 0°C đến 100°C, tốt hơn là 20°C đến 80°C, trong khoảng 0,1 giờ đến 24 giờ, tốt hơn là 1 giờ đến 12 giờ.

Bước 2

Hợp chất c3 có thể thu được bằng cách đưa hợp chất c2 vào phản ứng phân giải oxy hóa thông thường của alken. Các ví dụ về phản ứng này bao gồm phản ứng bằng sự phân giải ozon hoặc bằng cách sử dụng K₂OsO₄/NaIO₄ hoặc tương tự.

Bước 3

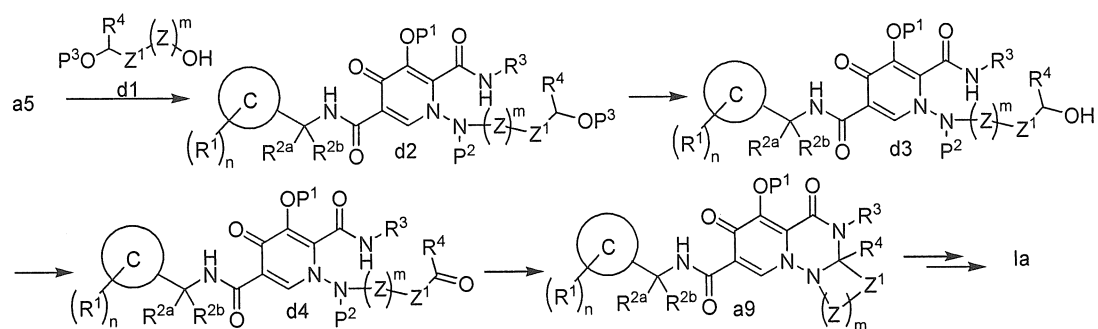
Hợp chất a9 có thể thu được bằng cách tiến hành phản ứng hợp chất c3 theo các điều kiện giống như trong bước 3 của quy trình 2.

Bước 4

Hợp chất 1a có thể được tổng hợp theo các bước 7 và 8 của quy trình 1.

(Quy trình 4)

[Công thức hóa học 22]



trong đó mỗi ký hiệu là giống như được xác định ở trên.

Bước 1

Hợp chất d2 có thể thu được bằng cách tiến hành phản ứng hợp chất a5 và hợp chất d1 theo các điều kiện giống như trong bước 1 của quy trình 3.

Bước 2

Hợp chất d3 có thể thu được bằng cách đưa hợp chất d2 vào phản ứng loại nhóm bảo vệ thông thường của các nhóm bảo vệ hydroxy.

Bước 3

Hợp chất d4 có thể thu được bằng cách đưa hợp chất d3 vào phản ứng oxy hóa thông thường của các nhóm hydroxyl.

Bước 4

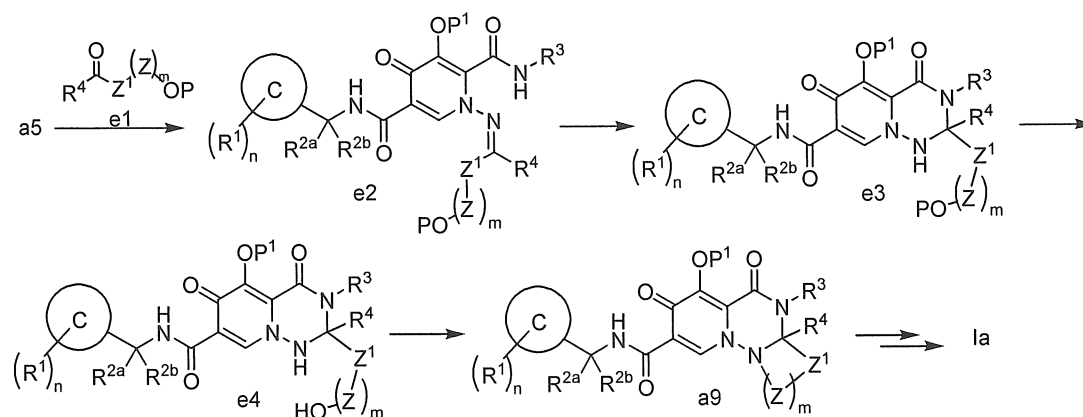
Hợp chất a9 có thể thu được bằng cách tiến hành phản ứng hợp chất d4 theo các điều kiện giống như trong bước 3 của quy trình 2.

Bước 5

Hợp chất Ia có thể được tổng hợp theo các bước 7 và 8 của quy trình 1.

(Quy trình 5)

[Công thức hóa học 23]



trong đó mỗi ký hiệu là giống như được xác định ở trên.

Bước 1

Hợp chất e2 có thể thu được bằng cách tiến hành phản ứng hợp chất a5 và hợp chất e1 theo các điều kiện giống như trong bước 5 của quy trình 1.

Bước 2

Hợp chất e3 có thể thu được bằng cách bổ sung bazơ chẳng hạn như xesi carbonat hoặc kali carbonat vào hợp chất e2 có mặt dung môi chẳng hạn như DMF, DMA, NMP, hoặc THF, và tiến hành phản ứng hỗn hợp này ở 0°C đến 60°C, tốt hơn là 0°C đến 40°C, trong khoảng 0,1 giờ đến 24 giờ, tốt hơn là 1 giờ đến 12 giờ.

Bước 3

Hợp chất e4 có thể thu được bằng cách đưa hợp chất e3 vào phản ứng loại nhóm bảo vệ thông thường của các nhóm bảo vệ hydroxy.

Bước 4

Hợp chất a9 có thể thu được bằng cách bổ sung thuốc thử Mitsunobu chẳng hạn như DEAD/PPh₃, DIAD/PPh₃, DMEAD/PPh₃, hoặc ADDP/n-Bu₃P vào hợp chất e4 có mặt dung môi chẳng hạn như THF hoặc toluen, và tiến hành phản ứng hỗn hợp này ở 0°C đến 100°C, tốt hơn là 20°C đến 80°C, trong khoảng 0,1 giờ đến 24 giờ, tốt hơn là 1 giờ đến 12 giờ.

Bước 5

Hợp chất Ia có thể được tổng hợp theo các bước 7 và 8 của quy trình 1.

Do đó hợp chất theo sáng chế thu được còn được cải biến về mặt hóa học

để tổng hợp hợp chất khác. Khi nhóm chức phản ứng (ví dụ, OH, COOH, hoặc NH₂) có mặt ở một nửa mạch bên hoặc tương tự khi phản ứng, nhóm chức này có thể được bảo vệ trước khi phản ứng và được loại nhóm bảo vệ sau khi phản ứng, nếu cần.

Các ví dụ về các nhóm bảo vệ (nhóm bảo vệ amino, nhóm bảo vệ hydroxy, v.v.) có thể bao gồm các nhóm bảo vệ được mô tả trong, ví dụ, *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1991), chẳng hạn như etoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, axetyl, và benzyl. Các phương pháp đưa và loại bỏ các nhóm bảo vệ có thể được thực hiện bằng cách phương pháp được sử dụng theo thông lệ trong hóa học tổng hợp hữu cơ [ví dụ, xem *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1991)] hoặc các phương pháp tương đương trong đó. Sự chuyển hóa của nhóm chức được chứa trong mỗi gốc thế có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết [ví dụ, *Comprehensive Organic Transformations*, R.C. Larock (1989)] khác với các phương pháp sản xuất được mô tả ở trên. Một vài hợp chất theo sáng chế có thể còn được chuyển hóa thành các dẫn xuất mới với các hợp chất dưới dạng các hợp chất trung gian dùng để tổng hợp. Hợp chất trung gian và hợp chất đáng quan tâm trong mỗi phương pháp sản xuất được mô tả ở trên có thể được đưa vào phương pháp tinh chế được sử dụng theo thông lệ trong hóa học tổng hợp hữu cơ, ví dụ, trung hòa, lọc, chiết, rửa, làm khô, cô, tái kết tinh, hoặc các kỹ thuật phép sắc ký khác nhau, và nhờ đó được cô lập hoặc được tinh chế. Ngoài ra, hợp chất trung gian có thể được đưa vào phản ứng kế tiếp mà không cần tinh chế đặc thù.

Hợp chất theo sáng chế là hữu dụng làm thuốc sử dụng thuốc, ví dụ, thuốc chống virus. Hợp chất theo sáng chế có tác dụng ức chế rõ rệt lên integrase virus. Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể được kỳ vọng có hiệu quả ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh khác nhau do các virus mà tăng sinh bằng cách sản xuất ít nhất integrase tại thời điểm lây nhiễm ở các tế bào động vật gây ra, và là hữu dụng làm, ví dụ, chất ức chế integrase retrovirus (ví dụ, HIV-1, HIV-2, HTLV-1, SIV, hoặc FIV) và làm thuốc chống HIV. Hợp chất ưu tiên cũng có các đặc tính dưới dạng dược động học sau đây trong cơ thể: nồng độ máu là cao; thời gian tác dụng là dài; tính truyền ứng đến mô là đáng chú ý; và/hoặc tương tự. Ngoài ra, hợp chất ưu tiên này là an toàn về tác dụng phụ (ví dụ, ức chế các enzym CYP, tính gây đột biến, kéo dài khoảng thời gian QT của điện tâm đồ, và chứng rối loạn

nhịp tim).

Hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng điều trị kết hợp với thuốc chống HIV có cơ cấu tác dụng khác nhau, chẳng hạn như chất ức chế phiên mã ngược, chất ức chế proteaza, và/hoặc chất ức chế xâm nhập.

Việc sử dụng được mô tả ở trên không chỉ bao gồm sử dụng kết hợp chống HIV mà còn sử dụng dưới dạng thuốc đi kèm mà nâng cao hoạt tính chống HIV của thuốc chống HIV khác, như trong điều trị bằng dung dịch hỗn hợp thuốc hoặc tương tự.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để ngăn vật chủ trung gian retrovirus lây nhiễm không mở rộng đến các mô khác với mô đáng quan tâm khi vật chủ trung gian retrovirus dựa trên HIV hoặc MLV được sử dụng trong lĩnh vực điều trị gen. Đặc biệt là, khi các tế bào hoặc tương tự bị lây nhiễm vật chủ trung gian *in vitro* và được đưa trở lại cơ thể, việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trước đó có thể ngăn ngừa sự lây nhiễm không cần thiết cho cơ thể.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Các ví dụ về phương pháp sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm sử dụng qua da, sử dụng dưới da, sử dụng trong tĩnh mạch, sử dụng trong động mạch, sử dụng trong cơ, sử dụng trong màng bụng, sử dụng qua niêm mạc, xông, sử dụng qua mũi, thuốc nhỏ mắt, thuốc nhỏ tai, và sử dụng trong âm đạo.

Đối với việc sử dụng qua đường miệng, dạng liều bất kỳ thông thường được sử dụng chẳng hạn như chế phẩm dạng rắn để sử dụng bên trong (ví dụ, viên nén, bột, hạt, viên nang, viên tròn, và màng) hoặc chế phẩm dạng lỏng để sử dụng bên trong (ví dụ, huyền phù, nhũ tương, rượu thuốc thơm ngọt, xi rô, nước chanh, cốm, nước thơm, dịch chiết, nước sắc, và cốm thuốc) có thể được điều chế theo phương pháp thông lệ, và được sử dụng. Viên nén có thể là viên nén bọc đường, viên nén bọc màng, viên nén tan trong ruột, viên nén giải phóng chậm, viên nén ngậm, viên nén ngậm dưới lưỡi, viên nén đặt trong má, viên nén có thể nhai hoặc viên nén rã nhanh trong miệng. Bột và hạt có thể là xi rô khô. Viên nang có thể là viên nang mềm, vi nang hoặc viên nang giải phóng chậm.

Để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, dạng liều bất kỳ thông thường được sử dụng chẳng hạn như thuốc tiêm, thuốc nhỏ, và chế phẩm bên ngoài (ví dụ, thuốc

nhỏ mắt, thuốc nhỏ mũi, thuốc nhỏ tai, sol khí, thuốc xông, thuốc rửa, thuốc ngâm, thuốc xoa, thuốc súc miệng, dung dịch thụt, dầu cao, cao dán, keo đông, kem, miếng dán, thuốc đắp nóng, thuốc bột dùng bên ngoài, và thuốc đạn) có thể được sử dụng một cách phù hợp. Thuốc tiêm có thể là nhũ tương gồm loại O/W, W/O, O/W/O, W/O/W, hoặc tương tự.

Dược phẩm có thể được sản xuất bằng cách trộn lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế với các chất phụ gia được khác nhau phù hợp để bào chế, chẳng hạn như các tá dược, các chất kết dính, các nhóm tá dược rã, các chất bôi trơn, và tương tự. Ngoài ra, dược phẩm này có thể dùng cho các bệnh nhi, các bệnh nhân cao tuổi, các trường hợp hiếm nghèo hoặc các ca phẫu thuật bằng cách thay đổi một cách thích hợp lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế, cách bào chế và/hoặc các chất phụ gia được khác nhau. Ví dụ, các dược phẩm nhi khoa có thể được sử dụng cho trẻ sơ sinh (dưới 4 tuần sau khi sinh), trẻ còn ẵm ngửa (4 tuần sau khi sinh đến dưới 1 tuổi), trẻ biết đi (từ 1 tuổi trở lên và dưới 7 tuổi), trẻ em (từ 7 tuổi trở lên và dưới 15 tuổi) hoặc các bệnh nhân từ 15 đến 18 tuổi. Các dược phẩm lão khoa, ví dụ, được sử dụng cho các bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên.

Liều của dược phẩm theo sáng chế mong muốn được thiết đặt theo tuổi hoặc thể trọng của bệnh nhân, loại hoặc tính nghiêm trọng của bệnh, đường sử dụng, vân vân. Đối với việc sử dụng qua đường miệng, liều này nằm trong khoảng thông thường là 0,05 đến 100 mg/kg/ngày, tốt hơn là 0,1 đến 10 mg/kg/ngày. Để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, liều này khác biệt lớn tùy theo đường sử dụng và nằm trong khoảng thông thường là 0,005 đến 10 mg/kg/ngày, tốt hơn là 0,01 đến 1 mg/kg/ngày. Liều này có thể được sử dụng một ngày một lần đến một tháng một lần hoặc ba tháng một lần.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, các ví dụ được mô tả.

<Chữ viết tắt>

ADDP: 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidin

Bn: benzyl

DEAD: diethyl azodicarboxylat

DIAD: diisopropyl azodicarboxylat

DIEA: N,N-diisopropyletylamin

DMA: dimetylaxetamit

DMEAD: di-2-metoxetylazodicarboxylat

DMF: dimetylformamit

DMSO: dimetyl sulfoxit

HATU: O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium
hexaflophosphat

NMP: N-metylpyrolidon

PyBOP: (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium hexaflophosphat

TBAF: tetrabutylamoni florua

THF: tetrahydrofuran

WSC·HCl: 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua

Phân tích NMR thu được trong mỗi ví dụ được tiến hành ở 300 MHz hoặc 400 MHz, và thực hiện đo bằng cách sử dụng DMSO-d₆ hoặc CDCl₃. Đôi khi không phải tất cả các đỉnh được phát hiện cũng được thể hiện trong dữ liệu NMR.

Trong các ví dụ, "Số" là số lượng hợp chất, "Cấu trúc" có nghĩa là cấu trúc hóa học, và "MS" là trọng lượng phân tử trong LC/MS (liquid chromatography/mass spectrometry-phép sắc ký lỏng/phép phân tích phổ khối).

(Các điều kiện đo)

(A) Cột: ACQUITY UPLC(R) BEH C18 (1,7 µm i.d. 2,1 x 50 mm) (Waters Corporation)

Tốc độ dòng: 0,8 mL/phút; Bước sóng phát hiện UV: 254 nm;

Pha di động: [A]: dung dịch nước chứa 0,1% axit formic, [B]: dung dịch axetonitril chứa 0,1% axit formic

Gradient tuyến tính của 5% đến 100% dung môi [B] được thực hiện trong 3,5 phút, và sau đó 100% dung môi [B] được giữ trong khoảng 0,5 phút.

(B) Cột: Shim-pack XR-ODS (2,2 µm, i.d. 50 x 3,0 mm) (Shimadzu Corporation)

Tốc độ dòng: 1,6 mL/phút; Bước sóng phát hiện UV: 254 nm;

Pha di động: [A]: dung dịch nước chứa 0,1% axit formic, [B]: dung dịch axetonitril chứa 0,1% axit formic

Gradient: gradient tuyến tính của 10% đến 100% dung môi [B] được thực hiện trong 3 phút, và 100% dung môi [B] được giữ trong khoảng 0,5 phút.

(C) Cột: Shim-pack XR-ODS (2,2 μm , i.d. 50 x 3,0 mm) (Shimadzu Corporation)

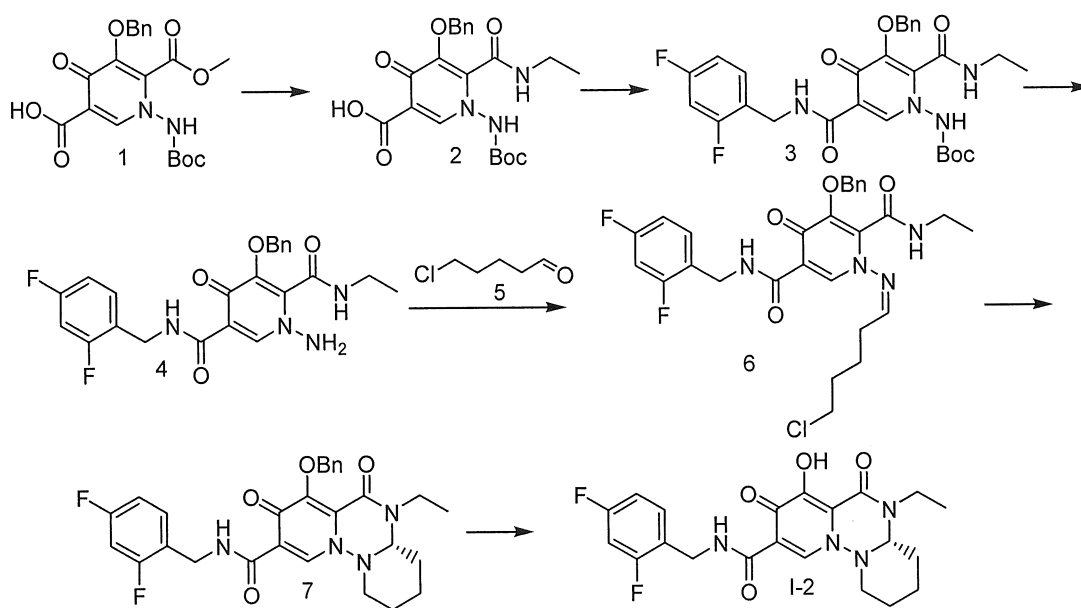
Tốc độ dòng: 1,6 mL/phút; Bước sóng phát hiện UV: 254 nm;

Pha di động: [A]: dung dịch nước chứa 0,1% axit formic, [B]: dung dịch axetonitril chứa 0,1% axit formic

Gradient: gradient tuyến tính của 10% đến 100% dung môi [B] được thực hiện trong 8 phút, và 100% dung môi [B] được giữ trong khoảng 0,5 phút.

Ví dụ 1

[Công thức hóa học 24]



Bước 1

Đối với hợp chất 1 (1,50 g, 3,59 mmol), 2 mol/L dung dịch etylamin trong metanol (17,9 ml, 35,9 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong khoảng 1 giờ dưới việc chiếu xạ bằng vi sóng. Dung môi trong dung dịch phản ứng được chưng cất dưới áp suất giảm. Bã sau đó được chuyển thành axit bằng cách bổ sung axit clohydric loãng, sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat, và dung môi sau đó được chưng cất. Bã

thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (cloroform-metanol) để cho ra hợp chất 2 (1,15 g, hiệu suất 74%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 14,53 (s, 1H), 8,64 (brs, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,37 (m, 5H), 6,57 (brs, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,24 (dt, $J=14,0$, 6,6Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,02 (t, $J=7,3\text{Hz}$, 4H).

Bước 2

Hợp chất 2 (9,59 g, 22,2 mmol) được hòa tan trong diclometan (180 ml). Đối với dung dịch này, (2,4-diflophenyl)metanamin (4,77 g, 33,3 mmol), PyBOP (13,9 g, 26,7 mmol) và DIEA (11,7 ml, 66,7 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 18 giờ. Dung dịch phản ứng được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat, và dung môi sau đó được chưng cất. Bã thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (cloroform-metanol) để cho ra hợp chất 3 (11,5 g, hiệu suất 93%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10,20 (t, $J=5,8\text{Hz}$, 1H), 8,54 (brs, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,38 (m, 5H), 6,87-6,79 (m, 2H), 6,61 (t, $J=5,5\text{Hz}$, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,64 (d, $J=5,9\text{Hz}$, 2H), 3,18 (ddt, $J=18,8$, 10,2, 3,8Hz, 3H), 1,83-1,80 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,99 (t, $J=7,3\text{Hz}$, 3H).

Bước 3

Hợp chất 3 (11,5 g, 9,54 mmol) được hòa tan trong dioxan (57,5 ml). Đối với dung dịch này, 4 mol/L dung dịch axit clohydric trong dioxan (300 ml) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 4 giờ. Dung môi trong dung dịch phản ứng được chưng cất dưới áp suất giảm. Sau đó, dung dịch nước bão hòa của natri carbonat được bổ sung vào bã, và hỗn hợp này được chiết bằng cloroform-metanol. Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat, và dung môi sau đó được chưng cất. Sản phẩm thô thu được được hóa rắn từ diisopropyl ete để cho ra hợp chất 4 (7,80 g, hiệu suất 83%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10,33 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,39 (m, 5H), 6,83 (m, 3H), 5,82 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,64 (d, $J=5,8\text{Hz}$, 2H), 3,28-3,21 (m, 2H), 1,02 (t, $J=7,3\text{Hz}$, 3H).

Bước 4

Hợp chất 4 (200 mg, 0,438 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml). Đối với dung dịch, hợp chất 5 (111 mg, 0,920 mmol) và axit axetic (lượng xúc

tác) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 19 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và bã được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (cloroform-metanol) để cho ra hợp chất 6 (265 mg, hiệu suất 100%).

MS: $m/z = 559 [M+H]^+$

Bước 5

Hợp chất 6 (245 mg, 0,438 mmol) được hòa tan trong DMF (5 ml). Đối với dung dịch này, xesi carbonat (428 mg, 1,31 mmol) được bổ sung ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 18 giờ. Đối với dung dịch phản ứng, axit clohydric loãng được bổ sung, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô qua natri sulfat, và dung môi sau đó được chưng cất. Bã thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (cloroform-metanol) để cho ra hỗn hợp raxemic (139 mg, hiệu suất 60%).

Hỗn hợp raxemic thu được được phân giải một cách tùy ý bằng SFC để cho ra hợp chất 7.

Cột: CHIRALPAK IA/SFC (5 μ m, i.d. 250 x 20 mm)

Tốc độ dòng: 30 mL/phút

Bước sóng phát hiện UV: 250 nm

Các điều kiện cắt phân đoạn: giữ tỷ lệ hợp phần của MeOH/CO₂ = 45/55, và dung dịch được gửi trong khoảng 21 phút.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 10,46 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,34 (m, 4H), 6,81 (m, 2H), 5,41 (d, J=10,4Hz, 1H), 5,26 (d, J=10,4Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,39 (dd, J=14,3, 7,2Hz, 1H), 3,18-2,88 (m, 3H), 2,24 (d, J=14,7Hz, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,72 (d, J=13,6Hz, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,16 (t, J=7,1Hz, 3H).

Bước 6

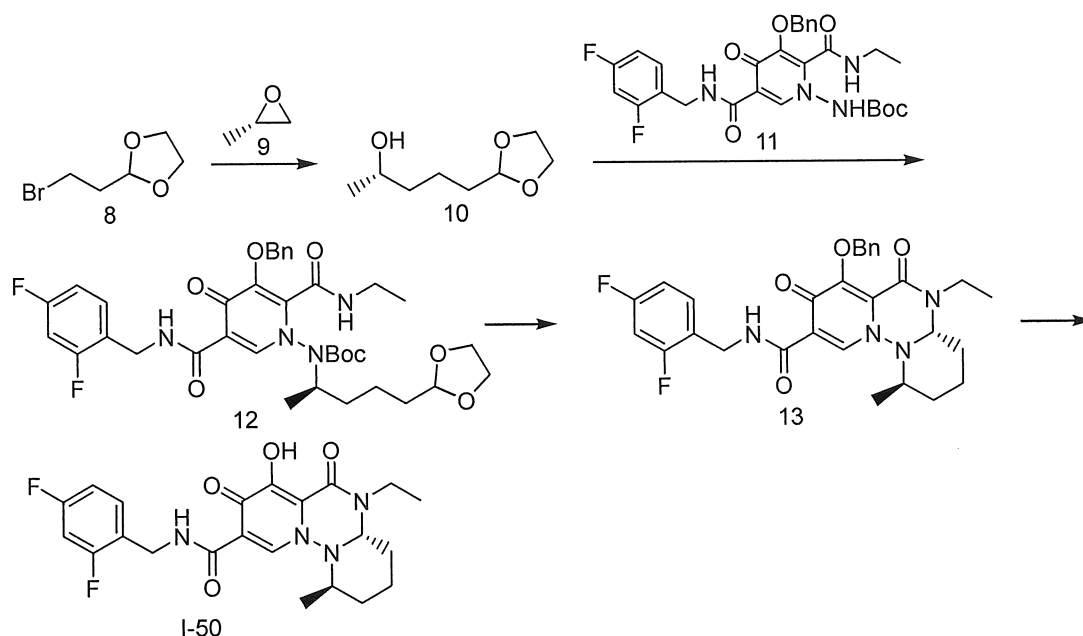
Hợp chất 7 (44,0 mg, 0,0840 mmol) được hòa tan trong DMF (0,88 ml). Đối với dung dịch này, lithi clorua (35,7 mg, 0,842 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong khoảng 1,5 giờ. Đối với dung dịch phản ứng, nước được bổ sung, và hỗn hợp này được chuyển thành axit với 10% dung dịch

axit xitric nước, sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô qua natri sulfat, và dung môi sau đó được chưng cất. Sản phẩm thô thu được được hóa rắn từ diethyl ete để cho ra hợp chất I-2 (19 mg, hiệu suất 52%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11,98 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,36 (dd, $J=15,2$, 8,6Hz, 1H), 6,83-6,77 (m, 2H), 5,06 (s, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,35 (td, $J=14,2$, 6,9Hz, 1H), 3,20-3,09 (m, 2H), 3,00 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 2,31 (d, $J=15,4$ Hz, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,42-1,36 (m, 1H), 1,24 (t, $J=7,1$ Hz, 4H).

Ví dụ 2

[Công thức hóa học 25]



Bước 1

Trong môi trường nitơ, dung dịch của hợp chất 8 (1,3 mL, 11,1 mmol) trong THF (7,0 mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của magiê (322 mg, 13,3 mmol) trong THF (3,0 mL), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 30 phút. Dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống 0°C , và đồng iodua (210 mg, 1,1 mmol) được bổ sung, và dung dịch của hợp chất 9 (1,2 mL, 16,6 mmol) trong THF (6,0 mL) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp này được làm nóng đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong khoảng 2 giờ. Đối với dung dịch phản ứng, dung dịch nước bão hòa của amoni clorua được bổ sung. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được làm

khô qua natri sulfat khan, và dung môi sau đó được chưng cất. Bã thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (hexan-ethyl axetat) để cho ra hợp chất 10 (192 mg, hiệu suất 11%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,86 (t, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,90-3,79 (m, 3H), 1,72-1,67 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 4H), 1,36 (d, $J=4,5\text{Hz}$, 1H), 1,20 (d, $J=6,3\text{Hz}$, 3H).

Bước 2

Đối với dung dịch của hợp chất 11 (334 mg, 0,60 mmol) trong THF (2,0 mL), hợp chất 10 (192,2 mg, 1,2 mmol), triphenylphosphin (315 mg, 1,2 mmol) và bis(2-metoxyletyl) azodicarboxylat (281 mg, 1,0 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 1 giờ. Đối với dung dịch phản ứng, nước được bổ sung, và hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được làm khô qua natri sulfat khan, và dung môi sau đó được chưng cất. Bã thu được được tinh chế thô bằng phép sắc ký cột silicagel (hexan-ethyl axetat).

MS: $m/z = 699$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước 3

Đối với dung dịch của sản phẩm được tinh chế thô (100 mg) thu được trong bước 2 trong axetonitril (1,0 mL), axit p-toluensulfonic hydrat (45,1 mg, 0,242 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp này được gia nhiệt để hồi lưu trong khoảng 210 phút. Dung dịch phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ phòng, và dung dịch nước bão hòa của natri hydro carbonat được bổ sung. Hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được làm khô qua natri sulfat khan, và dung môi sau đó được chưng cất. Bã thu được được hòa tan trong DMF (1,0 mL). Đối với dung dịch, xesi carbonat (140 mg, 0,43 mmol) và benzyl bromua (34,1 μL , 0,29 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 3 giờ. Đối với dung dịch phản ứng, nước được bổ sung, và hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được làm khô qua natri sulfat khan, và dung môi sau đó được chưng cất. Bã thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (cloroform-metanol) để cho ra hợp chất 13 (65,1 mg).

MS: $m/z = 537$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

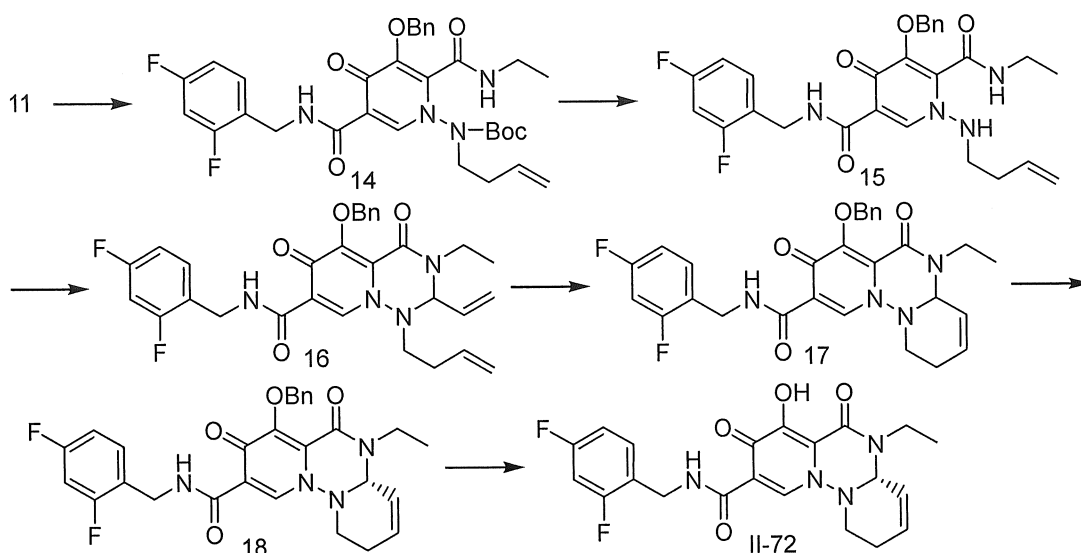
Bước 4

Hợp chất 13 được tiến hành phản ứng giống như trong bước 6 của ví dụ 1 để cho ra hợp chất I-50 (31 mg, hiệu suất 57%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11,93 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 2H), 5,11-5,09 (m, 1H), 4,64 (d, $J=5,8\text{Hz}$, 2H), 4,40-4,31 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,86-1,83 (m, 1H), 1,79-1,75 (m, 1H), 1,63-1,48 (m, 2H), 1,21 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 0,89 (d, $J=6,3\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 3

[Công thức hóa học 26]



Bước 1

Đối với dung dịch của hợp chất 11 (352 mg, 0,629 mmol) trong DMF (3,5 ml), kali carbonat (261 mg, 1,89 mmol) và 4-brombuten (147 mg, 0,943 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp này được tiến hành phản ứng qua đêm ở nhiệt độ phòng. Đối với dung dịch phản ứng, nước được bổ sung, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và được làm khô qua natri sulfat khan, và dung môi sau đó được chưng cất.

MS: $m/z = 611$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước 2

Đối với sản phẩm thô thu được trong bước 1, 4 mol/L dung dịch axit clohydric trong dioxan (3,15 ml) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy ở

nhiệt độ phòng trong khoảng 2 giờ. Đối với dung dịch phản ứng, dung dịch nước bão hòa của natri bicarbonat được bổ sung, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được làm khô qua natri sulfat khan, và dung môi sau đó được chưng cất.

MS: $m/z = 511 [M+H]^+$

Bước 3

Sản phẩm thô thu được trong bước 2, acrolein (102 mg, 1,83 mmol) và axit p-toluensulfonic hydrat (11,6 mg, 0,061 mmol) được hòa tan trong dicloetan (9,6 mL). Dung dịch này được khuấy ở 100°C trong khoảng 6 giờ. Sau khi dung dịch phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ phòng, nước và dung dịch nước bão hòa của natri bicarbonat được bổ sung, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được làm khô qua natri sulfat khan, và dung môi sau đó được chưng cất. Bã thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để cho ra hợp chất 16 (115 mg).

MS: $m/z = 549 [M+H]^+$

Bước 4

Hợp chất 16 (66,4 mg, 0,121 mmol) và chất xúc tác thế hệ thứ hai Hoveyda-Grubbs (60 mg, 0,139 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 mL). Dung dịch này được gia nhiệt để hồi lưu trong khoảng 6 giờ. Dung môi của dung dịch phản ứng sau đó được chưng cất, và bã thu được được tinh chế thô bằng phép sắc ký cột silicagel (etyl axetat-metanol).

MS: $m/z = 521 [M+H]^+$

Bước 5

Hợp chất 17 thu được trong bước 4 được phân giải một cách tùy ý bằng SFC để cho ra hợp chất 18.

Cột: CHIRALPAK IC/SFC (5 μ m, i.d. 250 x 20 mm)

Tốc độ dòng: 20 mL/phút

Bước sóng phát hiện UV: 220 nm

Các điều kiện phân tích: giữ tỷ lệ hợp phần của MeOH/CO₂ = 70/30, và dung dịch được gửi trong khoảng 21 phút.

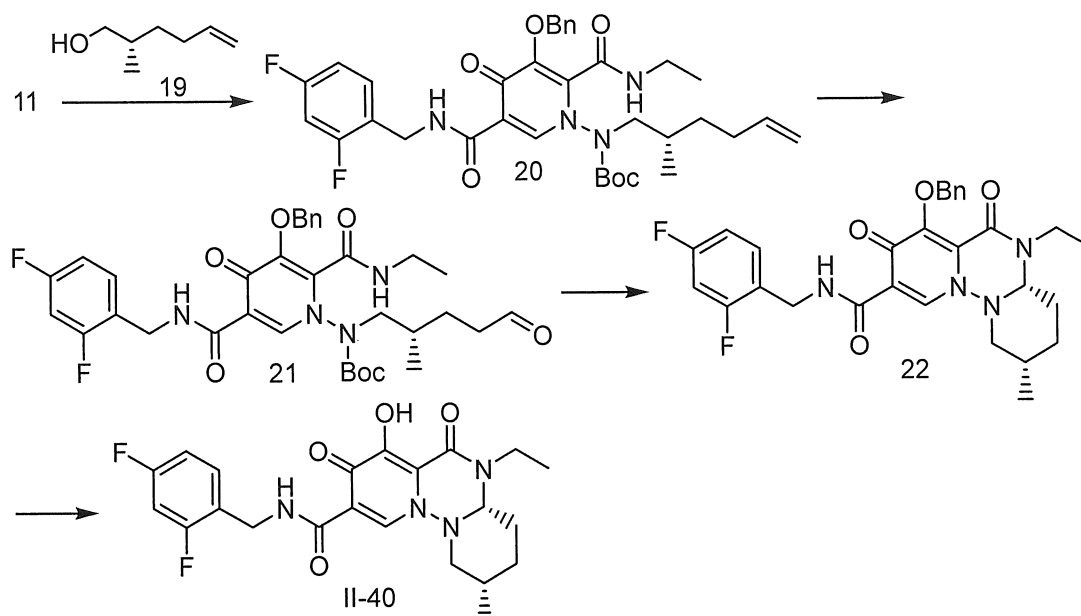
Bước 6

Hợp chất 18 được tiến hành phản ứng giống như trong bước 6 của ví dụ 1 để cho ra hợp chất II-72 (11 mg, hiệu suất 74%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11,93 (s, 1H), 10,42 (t, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 2H), 6,28-6,24 (m, 1H), 5,96-5,91 (m, 1H), 5,32 (d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 4,68 (dd, $J=15,2, 6,0\text{Hz}$, 1H), 4,61 (dd, $J=15,6, 6,0\text{Hz}$, 1H), 3,83 (dt, $J=21,2, 7,2\text{Hz}$, 1H), 3,53 (dt, $J=20,8, 6,8\text{Hz}$, 1H), 3,39 (td, $J=11,2, 4,4\text{Hz}$, 1H), 3,04 (dd, $J=10,8, 6,8\text{Hz}$, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,35 (dt, $J=18,8, 4,8\text{Hz}$, 1H), 1,23 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 4

[Công thức hóa học 27]



Bước 1

Đối với dung dịch của hợp chất 11 (326 mg, 0,59 mmol), hợp chất 19 (87 mg, 0,77 mmol), và triphenylphosphin (307 mg, 1,18 mmol) trong THF (3,5 mL), di-2-metoxyletyl azodicarboxylat (274 mg, 1,18 mmol) được bổ sung ở 0°C , và hỗn hợp này được để nguyên ở nhiệt độ phòng trong khoảng 12 giờ. Đối với dung dịch phản ứng, nước được bổ sung, và hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và được làm khô qua natri sulfat khan, và dung môi sau đó được chưng cất. Bã thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (hexan-ethyl axetat) để cho ra hợp chất 20 (293 mg, hiệu suất 77%).

MS: $m/z = 653 [M+H]^+$

Bước 2

Hợp chất 20 (287 mg, 0,44 mmol) được tạo huyền phù trong dioxan (3,4 mL) và nước (2,3 mL). Đối với huyền phù này, 2,6-lutidin (0,10 mL), natri hydro periodat (282 mg, 1,32 mmol), và kali osimi (VI) axit dihydrat (8,0 mg, 0,02 mmol) được bổ sung ở 0°C, và hỗn hợp này được làm nóng từ 0°C đến nhiệt độ phòng trong khoảng 5 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc bằng Xelit(R) và 10% dung dịch nước natri thiosulfat được bổ sung. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và được làm khô qua natri sulfat khan, và dung môi sau đó được chưng cất. Bã thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để cho ra hợp chất 21 (223 mg, hiệu suất 78%).

MS: $m/z = 655 [M+H]^+$

Bước 3

Hợp chất 21 (192 mg, 0,29 mmol) được hòa tan trong 4 mol/L dung dịch axit clohydric trong dioxan (1,47 ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 2 giờ. Dung môi được chưng cất, và sản phẩm thô thu được được hòa tan trong toluen (2,0 ml). Đối với dung dịch này, lượng xúc tác của axit axetic được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong khoảng 2 giờ. Đối với dung dịch phản ứng, dung dịch nước bão hòa của natri bicarbonat được bổ sung, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và được làm khô qua natri sulfat, và dung môi sau đó được chưng cất. Bã thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để cho ra hỗn hợp diastereomeric. Hỗn hợp diastereomeric thu được được phân giải một cách tùy ý bằng SFC để cho ra hợp chất 22 (69 mg, hiệu suất 44%).

Cột: Hai cột, CHIRALPAK IC/SFC (5 μ m, i.d. 250 x 20 mm), được sử dụng nối tiếp.

Tốc độ dòng: 20 mL/phút

Bước sóng phát hiện UV: 220 nm

Các điều kiện cắt phân đoạn: giữ tỷ lệ hợp phần của MeOH/CO₂ = 65/35, và dung dịch được gửi trong khoảng 35 phút.

MS: $m/z = 537 [M+H]^+$

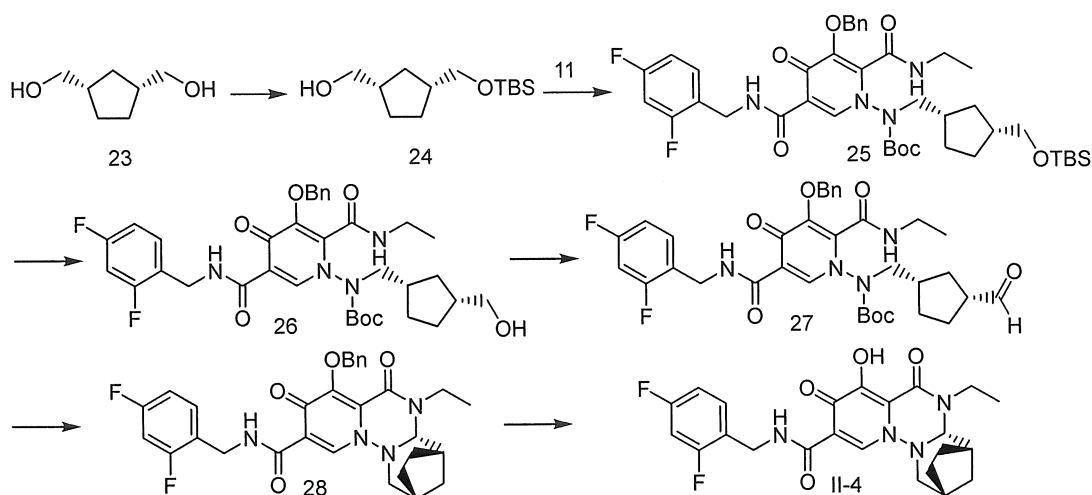
Bước 4

Hợp chất 22 được tiến hành phản ứng giống như trong bước 6 của ví dụ 1 để cho ra hợp chất II-40.

MS: $m/z = 447 [M+H]^+$

Ví dụ 5

[Công thức hóa học 28]



Bước 1

Đối với dung dịch của hợp chất 23 (1,59 g, 12,2 mmol) trong DMF (16,0 mL), imidazol (0,998 g, 14,66 mmol) và t-butyldimetylsilyl clorua (1,84 g, 12,21 mmol) được bổ sung ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 3 giờ. Đối với dung dịch phản ứng, dung dịch nước bão hòa của amoni clorua được bổ sung, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và được làm khô qua natri sulfat khan, và dung môi sau đó được chưng cất. Bã thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để cho ra hợp chất 24 (1,39 g, 47%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,47-3,55 (m, 4H), 2,09-2,15 (m, 2H), 1,88-1,95 (s, 1H), 1,65-1,79 (m, 2H), 1,32-1,42 (m, 2H), 0,88-0,89 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), 0,039 (s, 6H).

Bước 2

Đối với dung dịch của hợp chất 24 (400 mg, 0,164 mmol), hợp chất 11

(700 mg, 1,26 mmol), và triphenylphosphin (660 mg, 2,52 mmol) trong THF (7 mL), di-2-metoxyletyl azodicarboxylat (589 mg, 2,52 mmol) được bổ sung ở 0°C, và hỗn hợp này được để nguyên ở nhiệt độ phòng trong khoảng 12 giờ. Đối với dung dịch phản ứng, nước được bổ sung, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô qua natri sulfat khan, và dung môi sau đó được chưng cất. Bã thu được được tinh chế thô bằng phép sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat).

Bước 3

Đối với dung dịch của hợp chất 25 (1,06 g, 1,35 mmol) trong THF (10,0 mL), 1 mol/L dung dịch TBAF trong THF (1,63 mL, 1,63 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 12 giờ. Đối với dung dịch phản ứng, dung dịch nước bão hòa của amoni clorua được bổ sung, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và được làm khô qua natri sulfat khan, và dung môi sau đó được chưng cất. Bã thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để cho ra hợp chất 26 (720 mg, hiệu suất 80%).

MS: $m/z = 669 [M+H]^+$

Bước 4

Đối với dung dịch của hợp chất 26 (720 mg, 1,08 mmol) trong diclometan (8,0 mL), Dess-Martin periodinan được bổ sung ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 1 giờ. Đối với dung dịch phản ứng, 10% dung dịch nước natri thiosulfat và dung dịch nước bão hòa của natri hydro carbonat được bổ sung, và hỗn hợp này được chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và được làm khô qua natri sulfat khan, và dung môi sau đó được chưng cất. Bã thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để cho ra hợp chất 27 (393 mg, hiệu suất 55%).

MS: $m/z = 667 [M+H]^+$

Bước 5

Dung dịch của hợp chất 27 (393 mg, 0,59 mmol) trong axetonitril (8,0 mL) được làm nóng đến 60°C và được khuấy trong khoảng 80 phút. Đối với dung

dịch phản ứng, dung dịch nước bão hòa của natri hydro carbonat được bổ sung, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và được làm khô qua natri sulfat khan, và dung môi sau đó được chưng cất. Sản phẩm thô thu được được hòa tan trong DMF (4,0 mL). Đối với dung dịch này, xesi carbonat (576 mg, 1,77 mmol) và benzyl bromua (0,21 mL, 1,77 mmol) được bổ sung ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Đối với dung dịch phản ứng, nước được bổ sung, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và được làm khô qua natri sulfat khan, và dung môi sau đó được chưng cất. Bã thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) và optically được phân giải bằng SFC để cho ra hợp chất 28 (89 mg, hiệu suất 28%).

Cột: Hai cột, CHIRALPAK IC/SFC (5 μ m, i.d. 250 x 20 mm), được sử dụng nối tiếp.

Tốc độ dòng: 20 mL/phút

Bước sóng phát hiện UV: 220 nm

Các điều kiện cắt phân đoạn: giữ tỷ lệ hợp phần của MeOH/CO₂ = 75/25, và dung dịch được gửi trong khoảng 45 phút.

MS: m/z = 549 [M+H]⁺

Bước 6

Hợp chất 28 được tiến hành phản ứng giống như trong bước 6 của ví dụ 1 để cho ra hợp chất II-4 (11 mg, hiệu suất 74%).

MS: m/z = 459 [M+H]⁺

Các hợp chất sau đây cũng được tổng hợp theo cách tương tự như trên.

[Bảng 1]

Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
I-001		I-011	
I-003		I-012	
I-004		I-013	
I-005		I-014	
I-006		I-015	
I-007		I-016	
I-008		I-017	
I-009		I-018	
I-010		I-019	

[Bảng 2]

Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
I-020		I-029	
I-021		I-030	
I-022		I-031	
I-023		I-032	
I-024		I-033	
I-025		I-034	
I-026		I-035	
I-027		I-036	
I-028		I-037	

[Bảng 3]

Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
I-038		I-046	
I-039		I-047	
I-040		I-048	
I-041		I-049	
I-042		I-051	
I-043		I-052	
I-044		I-053	
I-045		II-001	

[Bảng 4]

Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
II-002		II-012	
II-003		II-013	
II-005		II-014	
II-006		II-015	
II-007		II-016	
II-008		II-017	
II-009		II-018	
II-010		II-019	
II-011		II-020	

[Bảng 5]

Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
II-021		II-030	
II-022		II-031	
II-023		II-032	
II-024		II-033	
II-025		II-034	
II-026		II-035	
II-027		II-036	
II-028		II-037	
II-029		II-038	

[Bảng 6]

Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
II-039		II-048	
II-041		II-049	
II-042		II-050	
II-043		II-051	
II-044		II-052	
II-045		II-053	
II-046		II-054	
II-047		II-055	

[Bảng 7]

Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
II-056		II-065	
II-057		II-066	
II-058		II-067	
II-059		II-068	
II-060		II-069	
II-061		II-070	
II-062		II-071	
II-063		II-073	
II-064		II-074	

[Bảng 8]

Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
II-075		II-083	
II-076		II-084	
II-077		II-085	
II-078		II-086	
II-079		II-087	
II-080		II-088	
II-081		II-089	
II-082		II-090	

[Bảng 9]

Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
II-091		II-099	
II-092		II-100	
II-093		II-101	
II-094		II-102	
II-095		II-103	
II-096		II-104	
II-097		II-105	
II-098		II-106	

[Bảng 10]

Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
II-107		II-116	
II-108		II-117	
II-109		II-118	
II-110		II-119	
II-111		II-120	
II-112		II-121	
II-113		II-122	
II-114		II-123	
II-115		II-124	

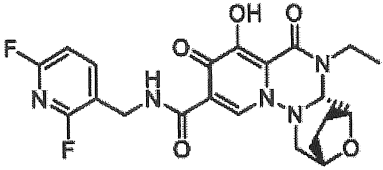
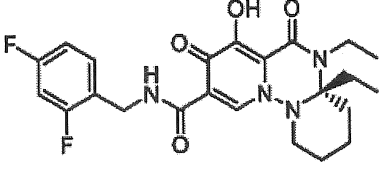
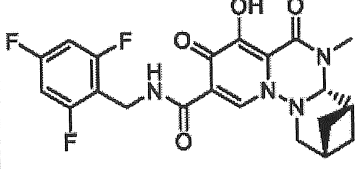
[Bảng 11]

Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
II-125		II-133	
II-126		II-134	
II-127		II-135	
II-128		II-136	
II-129		II-137	
II-130		II-138	
II-131		II-139	
II-132		II-140	

[Bảng 12]

Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
II-141		II-149	
II-142		II-150	
II-143		II-151	
II-144		II-152	
II-145		II-153	
II-146		II-154	
II-147		II-155	
II-148		II-156	

[Bảng 13]

Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
II-157		II-159	
II-158			

Dữ liệu vật lý về mỗi hợp chất được thể hiện dưới đây.

[Bảng 14]

Số	MS	Điện tích	Số	MS	Điện tích	Số	MS	Điện tích	Số	MS	Điện tích	Số	MS	Điện tích
I-001	435	M+H	I-050	447	M+H	II-046	479	M+H	II-095	450	M+H	II-144	447	M+H
I-002	433	M+H	I-051	495	M+H	II-047	435	M+H	II-096	449	M+H	II-145	461	M+H
I-003	467	M+H	I-052	523	M+H	II-048	493	M+H	II-097	485	M+H	II-146	512	M+H
I-004	469	M+H	I-053	487	M+H	II-049	451	M+H	II-098	491	M+H	II-147	459	M+H
I-005	453	M+H	II-001	479	M+H	II-050	458	M+H	II-099	449	M+H	II-148	449	M+H
I-006	447	M+H	II-002	507	M+H	II-051	433	M+H	II-100	524	M+H	II-149	475	M+H
I-007	467	M+H	II-003	475	M+H	II-052	447	M+H	II-101	488	M+H	II-150	477	M+H
I-008	433	M+H	II-004	459	M+H	II-053	465	M+H	II-102	461	M+H	II-151	503	M+H
I-009	534	M+H	II-005	493	M+H	II-054	433	M+H	II-103	436	M+H	II-152	477	M+H
I-010	434	M-Cl	II-006	493	M+H	II-055	478	M+H	II-104	419	M+H	II-153	475	M+H
I-011	451	M+H	II-007	451	M+H	II-056	460	M+H	II-105	463	M+H	II-154	499	M+H
I-012	447	M+H	II-008	449	M+H	II-057	434	M+H	II-106	481	M+H	II-155	499	M+H
I-013	448	M-Cl	II-009	459	M+H	II-058	449	M+H	II-107	449	M+H	II-156	475	M+H
I-014	493	M+H	II-010	477	M+H	II-059	463	M+H	II-108	437	M+H	II-157	462	M+H
I-015	419	M+H	II-011	495	M+H	II-060	477	M+H	II-109	417	M+H	II-158	449	M+H
I-016	463	M+H	II-012	463	M+H	II-061	449	M+H	II-110	491	M+H	II-159	461	M+H
I-017	459	M+H	II-013	457	M+H	II-062	450	M+H	II-111	431	M+H			
I-018	467	M+H	II-014	449	M+H	II-063	469	M+H	II-112	467	M+H			
I-019	449	M+H	II-015	477	M+H	II-064	479	M+H	II-113	433	M+H			
I-020	461	M+H	II-016	491	M+H	II-065	435	M+H	II-114	501	M+H			
I-021	447	M+H	II-017	473	M+H	II-066	463	M+H	II-115	465	M+H			
I-022	489	M+H	II-018	473	M+H	II-067	491	M+H	II-116	453	M+H			
I-023	489	M+H	II-019	450	M+H	II-068	433	M+H	II-117	433	M+H			
I-024	477	M+H	II-020	465	M+H	II-069	464	M+H	II-118	459	M+H			
I-025	451	M+H	II-021	475	M+H	II-070	467	M+H	II-119	449	M+H			
I-026	473	M+H	II-022	435	M+H	II-071	447	M+H	II-120	471	M+H			
I-027	481	M+H	II-023	447	M+H	II-072	431	M+H	II-121	419	M+H			
I-028	459	M+H	II-024	449	M+H	II-073	433	M+H	II-122	445	M+H			
I-029	447	M+H	II-025	459	M+H	II-074	437	M+H	II-123	433	M+H			
I-030	447	M+H	II-026	449	M+H	II-075	449	M+H	II-124	501	M+H			
I-031	445	M+H	II-027	467	M+H	II-076	450	M+H	II-125	492	M+H			
I-032	447	M+H	II-028	461	M+H	II-077	415	M+H	II-126	463	M+H			
I-033	466	M+H	II-029	469	M+H	II-078	473	M+H	II-127	463	M+H			
I-034	449	M+H	II-030	473	M+H	II-079	485	M+H	II-128	485	M+H			
I-035	449	M+H	II-031	465	M+H	II-080	451	M+H	II-129	427	M+H			
I-036	451	M+H	II-032	463	M+H	II-081	448	M+H	II-130	451	M+H			
I-037	451	M+H	II-033	453	M+H	II-082	433	M+H	II-131	447	M+H			
I-038	449	M+H	II-034	491	M+H	II-083	431	M+H	II-132	501	M+H			
I-039	477	M+H	II-035	463	M+H	II-084	501	M+H	II-133	463	M+H			
I-040	477	M+H	II-036	449	M+H	II-085	447	M+H	II-134	431	M+H			
I-041	501	M+H	II-037	445	M+H	II-086	431	M+H	II-135	435	M+H			
I-042	433	M+H	II-038	463	M+H	II-087	437	M+H	II-136	461	M+H			
I-043	531	M+H	II-039	461	M+H	II-088	492	M+H	II-137	461	M+H			
I-044	463	M+H	II-040	447	M+H	II-089	447	M+H	II-138	435	M+H			
I-045	451	M+H	II-041	463	M+H	II-090	449	M+H	II-139	449	M+H			
I-046	469	M+H	II-042	435	M+H	II-091	449	M+H	II-140	431	M+H			
I-047	465	M+H	II-043	501	M+H	II-092	415	M+H	II-141	434	M+H			
I-048	467	M+H	II-044	465	M+H	II-093	463	M+H	II-142	451	M+H			
I-049	483	M+H	II-045	435	M+H	II-094	451	M+H	II-143	510	M+H			

Các ví dụ thử nghiệm sinh học đối với hợp chất theo sáng chế được mô tả dưới đây.

Bất kỳ trong số hợp chất theo sáng chế có tác dụng ức chế rõ rệt lên

integraza virut.

Cụ thể là, trong các phương pháp đánh giá được mô tả dưới đây, hợp chất theo sáng chế có EC50 tốt hơn là nhỏ hơn hoặc bằng 100 nM, tốt hơn nữa là nhỏ hơn hoặc bằng 10 nM, còn tốt hơn nữa là 5 nM.

Ví dụ thử nghiệm 1: Hoạt tính chống HIV

Các sự pha loãng theo thứ tự của mẫu thử nghiệm được điều chế trong vỉ tấm 96 giếng (50 μ L/giếng). $2,5 \times 10^5$ tế bào/mL của huyền phù tế bào MT-4 được phân phối ở 100 μ L/giếng vào tấm chứa mẫu thử nghiệm. Sau đó, dung dịch virut HIV được phân phối ở 50 μ L/giếng. Tấm này được trộn bằng máy trộn tấm và được nuôi cấy trong khoảng 4 ngày trong máy áp CO₂. Dung dịch MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromua) được phân phối ở 30 μ L/giếng. Tấm được tiến hành phản ứng trong khoảng 1 giờ trong máy áp CO₂. 150 μ L chất nổi được loại bỏ khỏi mỗi giếng để không chiếm lấy các tế bào. 150 μ L dung dịch phân giải tế bào được bổ sung vào mỗi giếng và giếng được trộn bằng máy trộn tấm cho đến khi các tế bào được tan hoàn toàn. Hệ số hấp phụ của tấm được trộn được đo ở hai bước sóng là 560 nm và 690 nm bằng máy đọc khay vi thể. Nồng độ ức chế HIV 50% (EC50) được xác định từ đường cong phụ thuộc nồng độ bằng cách sử dụng mô hình phù hợp đường logistic 4 tham số sau đây.

$$y = A + ((B - A)/(1 + (C/x)^D))$$

A = tỷ lệ ức chế nhỏ nhất (đối chứng âm, 0%)

B = tỷ lệ ức chế lớn nhất (đối chứng dương, 100%)

C = nồng độ hợp chất tại điểm uốn

D = hệ số góc

x = nồng độ hợp chất

y = tỷ lệ ức chế (%)

(Các kết quả)

[Bảng 15]

số	EC50 nM	số	EC50 nM	số	EC50 nM	số	EC50 nM	số	EC50 nM
I-001	0,52	I-044	1,20	II-034	0,73	II-077	1,10	II-120	0,22
I-002	0,63	I-045	0,73	II-035	1,30	II-078	1,10	II-121	0,71
I-003	1,40	I-046	0,43	II-036	3,80	II-079	0,66	II-122	0,61
I-004	0,56	I-047	1,50	II-037	0,64	II-080	0,58	II-123	1,60
I-005	1,30	I-048	1,20	II-038	2,00	II-081	3,10	II-124	2,60
I-006	0,76	I-049	2,30	II-039	2,90	II-082	0,74	II-125	1,30
I-007	4,00	I-050	0,62	II-040	2,60	II-083	0,95	II-126	0,45
I-008	2,00	I-051	0,72	II-041	0,66	II-084	1,80	II-127	3,60
I-009	1,20	I-052	5,50	II-042	3,20	II-085	1,30	II-128	0,72
I-010	1,90	I-053	0,94	II-043	1,40	II-086	1,00	II-129	1,90
I-011	2,20	II-001	1,00	II-044	0,84	II-087	1,40	II-130	0,13
I-012	4,00	II-002	0,77	II-045	2,00	II-088	3,10	II-131	0,49
I-013	5,60	II-003	6,20	II-046	0,19	II-089	0,94	II-132	0,51
I-014	10,00	II-004	0,92	II-047	0,57	II-090	3,20	II-133	0,43
I-015	3,60	II-005	0,62	II-048	0,55	II-091	4,10	II-134	3,00
I-016	1,40	II-006	0,58	II-049	0,77	II-092	0,33	II-135	18,00
I-017	6,10	II-007	0,62	II-050	2,80	II-093	0,32	II-136	0,65
I-018	2,10	II-008	1,50	II-051	0,74	II-094	0,57	II-137	33,00
I-019	1,80	II-009	2,60	II-052	0,62	II-095	1,90	II-138	2,10
I-020	1,30	II-010	1,00	II-053	1,40	II-096	0,68	II-139	0,62
I-021	1,10	II-011	0,49	II-054	0,34	II-097	1,00	II-140	3,60
I-022	1,10	II-012	3,60	II-055	0,58	II-098	4,00	II-141	0,65
I-023	0,62	II-013	0,40	II-056	0,83	II-099	0,33	II-142	0,74
I-024	2,90	II-014	0,55	II-057	1,70	II-100	3,00	II-143	3,20
I-025	1,90	II-015	0,95	II-058	0,79	II-101	1,60	II-144	1,60
I-026	3,50	II-016	0,65	II-059	0,66	II-102	0,61	II-145	0,68
I-027	0,89	II-017	1,60	II-060	0,27	II-103	3,70	II-146	1,60
I-028	1,90	II-018	2,90	II-061	3,40	II-104	0,69	II-147	0,66
I-029	12,00	II-019	0,23	II-062	3,20	II-105	0,58	II-148	0,50
I-030	36,00	II-020	1,50	II-063	3,60	II-106	0,22	II-149	1,20
I-031	0,69	II-021	0,72	II-064	1,20	II-107	2,30	II-150	0,55
I-032	1,20	II-022	0,74	II-065	4,90	II-108	0,61	II-151	1,60
I-033	2,50	II-023	0,46	II-066	0,17	II-109	2,40	II-152	0,70
I-034	1,30	II-024	1,40	II-067	0,62	II-110	2,10	II-153	0,74
I-035	3,20	II-025	1,10	II-068	0,61	II-111	0,56	II-154	0,67
I-036	1,40	II-026	0,18	II-069	0,90	II-112	0,70	II-155	1,20
I-037	2,00	II-027	0,39	II-070	0,58	II-113	0,72	II-156	0,33
I-038	0,72	II-028	1,40	II-071	0,74	II-114	1,50	II-157	2,20
I-039	4,40	II-029	3,80	II-072	0,83	II-115	0,87	II-158	0,27
I-040	0,70	II-030	0,86	II-073	0,25	II-116	0,68	II-159	0,56
I-041	0,66	II-031	0,34	II-074	0,71	II-117	2,00		
I-042	0,72	II-032	1,50	II-075	6,30	II-118	2,20		
I-043	3,50	II-033	0,22	II-076	3,30	II-119	0,54		

Các kết quả thử nghiệm thể hiện rằng hợp chất theo sáng chế có hoạt tính chống HIV cao, do đó người ta đã phát hiện thấy rằng hợp chất theo sáng chế là hữu dụng làm thuốc chống HIV.

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm đánh giá tính kháng

Các sự pha loãng theo thứ tự của mẫu thử nghiệm được điều chế trong vi

tấm 96 giếng (50 μL /giếng). $2,5 \times 10^5$ tế bào/mL của huyền phù tế bào HeLa-CD4 được phân phối ở 100 μL /giếng vào tấm chứa mẫu thử nghiệm. Sau đó, dung dịch virus HIV (chủng hoang dã và chủng đột biến) được phân phối ở 50 μL /giếng. Tấm này được trộn bằng máy trộn tấm và được nuôi cấy trong khoảng 3 ngày trong máy áp CO_2 . Chất nổi nuôi cấy trong mỗi giếng được loại bỏ bằng cách hút. Chất đệm phân giải tế bào trong kit phân tích của máy đọc được phân phối ở 100 μL /giếng, và tấm được kết đông trong tủ lạnh (-80°C). Tấm được kết đông trong tủ lạnh được làm tan ở nhiệt độ phòng, sau đó được trộn bằng máy trộn tấm, và được ly tâm ở 1.200 vòng trên phút trong khoảng 5 phút. Chất nổi của mỗi giếng được phân phối ở 20 μL /giếng vào vi tấm 96 giếng (BLACK). Thuốc thử hóa phát quang trong kit phân tích của máy đọc được phân phối ở 100 μL /giếng và được tiến hành phản ứng ở nhiệt độ phòng trong khoảng xấp xỉ 1 giờ. Sau đó, cường độ phát quang được đo bằng cách sử dụng MicroBeta TRILUX. Nồng độ ức chế HIV 50% (EC_{50}) được xác định từ đường cong phụ thuộc nồng độ bằng cách sử dụng mô hình phù hợp đường logistic 4 tham số sau đây.

$$y = A + ((B - A)/(1 + (C/x)^D))$$

A = tỷ lệ ức chế nhỏ nhất (đối chứng âm, 0%)

B = tỷ lệ ức chế lớn nhất (đối chứng dương, 100%)

C = nồng độ hợp chất tại điểm uốn

D = hệ số góc

x = nồng độ hợp chất

y = tỷ lệ ức chế (%)

Mức độ kháng (thay đổi lần gấp (FC- fold change)) của mỗi chủng đột biến được tính theo biểu thức sau đây.

$$\text{FC} = \text{EC}_{50} \text{ của chủng đột biến} / \text{EC}_{50} \text{ của chủng hoang dã}$$

(Các kết quả)

FC đối với chủng đột biến 1 (E138K/G140S/Q148H/N155H) và FC đối với chủng đột biến 2 (E92Q/E138T/G140S/Q148H) được thể hiện trong bảng.

[Bảng 16]

Số	Chủng đột biến 1	Chủng đột biến 2	Số	Chủng đột biến 1	Chủng đột biến 2	Số	Chủng đột biến 1	Chủng đột biến 2
I-002	24	22	II-026	8,1	14	II-090	38	25
I-006	24	16	II-028	9,9	15	II-093	39	38
I-011	13	10	II-031	10	6,9	II-099	44	26
I-015	51	18	II-040	15	16	II-102	47	45
II-004	3,1	4,2	II-041	15	28	II-104	48	17
II-005	3,1	7,4	II-042	15	7,9	II-105	48	62
II-009	4,6	7,7	II-046	17	28	II-106	49	25
II-013	5,6	6,4	II-048	17	34	II-108	50	27
II-015	5,7	7,3	II-049	18	17	II-112	53	24
II-018	6,1	8,7	II-051	19	21	II-133	76	17
II-020	6,4	8,9	II-060	22	16	II-136	78	110
II-021	6,6	9	II-066	25	15	II-153	18	10
II-022	6,8	7,7	II-071	27	22	II-156	26	16
II-023	7	4,2	II-077	32	36	II-157	36	25
II-024	7,3	7	II-087	38	14			

FC đối với chủng đột biến 3 (E92Q/E138K/G140S/Q148H)

Hợp chất I-15: 7,7

FC đối với chủng đột biến (T97A/E138T/G140S/Q148H)

Hợp chất I-15: 10

Từ các kết quả thử nghiệm ở trên, người ta đã phát hiện thấy rằng hợp chất theo sáng chế có rào chắn đề kháng cao và ít có khả năng hình thành các virus kháng HIV.

Ví dụ thử nghiệm 3: Thử nghiệm ức chế CYP

Các mức độ tại đó các lượng của các chất chuyển hóa tương ứng được sản xuất được ức chế bởi hợp chất theo sáng chế được đánh giá trong các vi lập thể gan hỗn hợp ở người sẵn có về mặt thương mại bằng cách sử dụng sự loại etyl O của 7-etoxyresorufin (CYP1A2), methyl-hydroxy hóa tolbutamit (CYP2C9), 4'-hydroxy hóa mephentoin (CYP2C19), sự loại methyl O của dextromethorphan (CYP2D6), và hydroxy hóa terfenadin (CYP3A4), mà là các phản ứng chuyển hóa chất tác dụng thông thường của năm loại phân tử CYP chính ở người (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, và CYP3A4), dưới dạng các chỉ số.

Các điều kiện phản ứng là như sau: chất tác dụng, 0,5 $\mu\text{mol/L}$

etoxoresorufin (CYP1A2), 100 $\mu\text{mol/L}$ tolbutamit (CYP2C9), 50 $\mu\text{mol/L}$ S-mephenytoin (CYP2C19), 5 $\mu\text{mol/L}$ dextromethorphan (CYP2D6), 1 $\mu\text{mol/L}$ terfenadin (CYP3A4); thời gian phản ứng, 15 phút; nhiệt độ phản ứng, 37°C; enzym, vi lập thể gan hỗn hợp ở người 0,2 mg protein/mL; nồng độ hợp chất theo sáng chế, 1, 5, 10, 20 $\mu\text{mol/L}$ (bốn điểm).

Mỗi năm loại chất tác dụng, các vi lập thể gan ở người, hoặc hợp chất theo sáng chế trong 50 mmol/L chất đệm Hepes được bổ sung vào tám 96 giếng ở chế phẩm như được mô tả ở trên, và NADPH, dưới dạng coenzym, được bổ sung vào các phản ứng chuyển hóa bắt đầu. Sau khi ủ ở 37°C trong khoảng 15 phút, dung dịch metanol/axetonitril = 1/1 (V/V) được bổ sung để dừng phản ứng. Sau khi ly tâm ở 3000 vòng trên phút trong khoảng 15 phút, resorufin (chất chuyển hóa CYP1A2) trong chất nổi ly tâm được xác định số lượng bằng cách sử dụng bộ đếm đa nhân huỳnh quang hoặc LC/MS/MS, và tolbutamit hydroxit (chất chuyển hóa CYP2C9), mephenytoin 4'-hydroxit (chất chuyển hóa CYP2C19), dextrophan (chất chuyển hóa CYP2D6), và rượu terfenadin (chất chuyển hóa CYP3A4) trong các chất nổi ly tâm được xác định số lượng bằng LC/MS/MS.

Chỉ dung môi DMSO, mà được sử dụng để hòa tan hợp chất, được bổ sung vào dung dịch phản ứng thay vì hợp chất theo sáng chế, và hỗn hợp này được sử dụng làm đối chứng (100%). Hoạt tính còn lại (%) được tính, và IC_{50} được tính bằng cách ước lượng ngược dựa trên mô hình logictic bằng cách sử dụng các nồng độ và các tỷ lệ loại bỏ.

Ví dụ thử nghiệm 4: thử nghiệm CYP3A4 (MDZ) MBI

Thử nghiệm này đối với sự ức chế CYP3A4 bằng hợp chất theo sáng chế là để đánh giá khả năng ức chế theo cơ chế (MBI- mechanism based inhibition) từ việc tăng cường tác dụng ức chế, do phản ứng chuyển hóa gây ra, của hợp chất theo sáng chế. Sự ức chế CYP3A4 được đánh giá bằng cách sử dụng các vi lập thể gan hỗn hợp ở người bằng phản ứng 1-hydroxy hóa của midazolam (MDZ) làm phản ứng đánh dấu.

Các điều kiện phản ứng là như sau: chất tác dụng, 10 $\mu\text{mol/L}$ MDZ; thời gian tiền phản ứng, 0 hoặc 30 phút; thời gian phản ứng của các vi lập thể gan hỗn hợp ở người, ở tiền phản ứng 0,5 mg/mL, ở trong phản ứng 0,05 mg/mL (ở

sự pha loãng gấp 10 lần); các nồng độ của hợp chất theo sáng chế ở tiền phản ứng, 1, 5, 10, 20 $\mu\text{mol/L}$ (bốn điểm) hoặc 0,83, 5, 10, 20 $\mu\text{mol/L}$ (bốn điểm).

Các vi lập thể gan hỗn hợp ở người và dung dịch của hợp chất theo sáng chế trong chất đệm K-Pi (pH 7,4) là dung dịch tiền phản ứng được bổ sung vào tấm 96 giếng ở chế phẩm tiền phản ứng. Một phần của dung dịch tiền phản ứng được chuyển vào tấm 96 giếng khác, và 1/10 được pha loãng bằng chất đệm K-Pi chứa chất tác dụng. NADPH dưới dạng coenzym được bổ sung để bắt đầu phản ứng làm phản ứng đánh dấu (Không có tiền phản ứng: Trước khi ủ 0 phút). Sau thời gian phản ứng được xác định trước, dung dịch metanol/axetonitril = 1/1 (V/V) được bổ sung để dừng phản ứng. Ngoài ra, NADPH được bổ sung vào dung dịch tiền phản ứng còn lại để bắt đầu tiền phản ứng (Tiền phản ứng được thực hiện: Trước khi ủ 30 phút). Sau thời gian tiền phản ứng được xác định trước, một phần được chuyển vào tấm khác, và 1/10 được pha loãng bằng chất đệm K-Pi chứa chất tác dụng để bắt đầu phản ứng làm phản ứng đánh dấu. Sau thời gian phản ứng được xác định trước, dung dịch metanol/axetonitril = 1/1 (V/V) được bổ sung để dừng phản ứng. Sau khi tấm trong đó mỗi phản ứng đánh dấu được thực hiện được ly tâm ở 3000 vòng trên phút trong khoảng 15 phút, 1-hydroxymidazolam trong chất nổi được xác định số lượng bằng LC/MS/MS.

Mẫu thu được bằng cách chỉ bổ sung DMSO mà là dung môi hòa tan hợp chất thay vì hợp chất theo sáng chế vào hỗn hợp phản ứng được chấp nhận làm đối chứng (100%). Hoạt tính còn lại (%) được tính ở mỗi nồng độ hợp chất theo sáng chế được so sánh với đối chứng này, và trị số IC được tính bằng giả định ngược bằng mô hình logictic bằng cách sử dụng nồng độ và tỷ lệ ức chế. Trị số IC dịch chuyển được tính từ IC trước khi ủ 0 phút/IC trước khi ủ 30 phút. IC dịch chuyển từ 1,5 trở lên được xếp loại là dương (+), và IC dịch chuyển từ 1,0 trở xuống được xếp loại là âm (-).

(Kết quả)

Hợp chất I-15: (-)

Hợp chất II-066: (-)

Ví dụ thử nghiệm 5: thử nghiệm BA

Các nguyên liệu và các phương pháp dùng cho các thí nghiệm để đánh giá sự

hấp thụ qua đường miệng

(1) Động vật được sử dụng: chuột được sử dụng.

(2) Tình trạng sau đó: các con chuột được cho phép tự do ăn thức ăn cho súc vật dạng rắn và uống nước máy tiệt trùng.

(3) Liều và thiết đặt phân nhóm: liều được xác định trước được sử dụng qua đường miệng và được sử dụng trong tĩnh mạch. Các nhóm được thiết đặt như sau (liều được thay đổi trên cơ sở hợp chất):

Sử dụng qua đường miệng: 2 đến 60 $\mu\text{mol/kg}$ hoặc 1 đến 30 mg/kg ($n = 2$ đến 3)

Sử dụng trong tĩnh mạch: 1 đến 30 $\mu\text{mol/kg}$ hoặc 0,5 đến 10 mg/kg ($n = 2$ đến 3)

(4) Điều chế dung dịch liều: mẫu thử nghiệm được sử dụng làm dung dịch hoặc huyền phù để sử dụng qua đường miệng. Sử dụng trong tĩnh mạch được thực hiện sau khi hòa tan.

(5) Đường dùng: Việc sử dụng qua đường miệng được thực hiện bắt buộc trong dạ dày bằng đầu dò qua đường miệng. Sử dụng trong tĩnh mạch được thực hiện từ tĩnh mạch đuôi bằng các ống tiêm có kim.

(6) Mục đánh giá: máu được thu thập qua thời gian, và nồng độ hợp chất theo sáng chế trong huyết tương được đo bằng cách sử dụng LC/MS/MS.

(7) Phân tích thống kê: khu vực ở dưới nồng độ trong đường cong huyết tương thời gian (AUC- plasma-time curve) được tính theo sự thay đổi về nồng độ hợp chất theo sáng chế trong huyết tương bằng phương pháp phân tích thời điểm, và sinh khả dụng (BA- bioavailability) của hợp chất theo sáng chế được tính từ tỷ lệ liều và tỷ lệ AUC giữa nhóm sử dụng qua đường miệng và nhóm sử dụng trong tĩnh mạch.

Ví dụ thử nghiệm 6: Thử nghiệm đánh giá sự thanh thải

Nguyên liệu và phương pháp thí nghiệm

(1) Động vật được sử dụng: chuột được sử dụng.

(2) Tình trạng sau đó: các con chuột được cho phép tự do ăn thức ăn cho súc vật

dạng rắn và uống nước máy tiết trùng.

(3) Liều và thiết đặt phân nhóm: liều được xác định trước được sử dụng trong tĩnh mạch. Các nhóm được thiết đặt như sau:

Sử dụng trong tĩnh mạch: 1 $\mu\text{mol/kg}$ ($n = 2$)

(4) Điều chế dung dịch liều: mẫu thử nghiệm được hòa tan bằng cách sử dụng dung môi dimethyl sulfoxit/propylen glycol = 1/1 và được sử dụng.

(5) Phương pháp sử dụng: mẫu thử nghiệm được sử dụng cho tĩnh mạch đuôi qua ống tiêm có kim tiêm.

(6) Mục đánh giá: máu được thu thập qua thời gian, và nồng độ hợp chất theo sáng chế trong huyết tương được đo bằng cách sử dụng LC/MS/MS.

(7) Phân tích thống kê: tổng sự thanh thải cơ thể (CL_{tot}) và chu kỳ bán rã loại bỏ ($t_{1/2}$) được tính theo sự thay đổi về nồng độ hợp chất theo sáng chế trong huyết tương bằng phương pháp phân tích thời điểm.

Hợp chất I-15: 0,111 mL/phút/kg, 12,3 giờ

Hợp chất II-028: 0,102 mL/phút/kg, 26,7 giờ

Các kết quả thể hiện rằng hợp chất theo sáng chế có sự thanh thải nhỏ và chu kỳ bán rã dài, do đó người ta đã phát hiện thấy rằng hợp chất theo sáng chế là hữu dụng làm chất ức chế integrase có tác dụng lâu dài.

Ví dụ thử nghiệm 7 (Thử nghiệm độ ổn định chuyển hóa)

Các vi lập thể gan hỗn hợp ở người sẵn có về mặt thương mại được tiến hành phản ứng với hợp chất theo sáng chế trong khoảng thời gian nhất định. Tỷ lệ bã được tính bằng cách so sánh giữa mẫu phản ứng và mẫu không phản ứng để đánh giá mức độ tại đó hợp chất theo sáng chế được chuyển hóa trong gan.

Phản ứng được thực hiện (phản ứng oxy hóa) ở 37°C trong khoảng 0 phút hoặc 30 phút có mặt 1 mmol/L NADPH trong 0,2 mL chất đệm (50 mmol/L Tris-HCl pH 7,4, 150 mmol/L kali clorua, 10 mmol/L magiê clorua) chứa 0,5 mg protein/mL các vi lập thể gan ở người. Sau khi phản ứng, 50 μL dung dịch phản ứng được bổ sung vào 100 μL dung dịch metanol/axetonitril = 1/1 (v/v) và được trộn, và hỗn hợp này được ly tâm ở 3000 vòng trên phút trong khoảng 15 phút.

Hợp chất theo sáng chế trong chất nổi ly tâm được xác định số lượng bằng LC/MS/MS hoặc chiết pha rắn (SPE)/MS. Lượng hợp chất theo sáng chế còn lại sau khi phản ứng được tính với lượng hợp chất ở 0 phút của phản ứng được xác định là 100%.

(Các kết quả) Tỷ lệ bã của hợp chất ở nồng độ là 0,5 $\mu\text{mol/L}$ được thể hiện trong bảng sau đây.

[Bảng 17]

Số	Tỷ lệ bã	Số	Tỷ lệ bã	Số	Tỷ lệ bã	Số	Tỷ lệ bã	Số	Tỷ lệ bã	Số	Tỷ lệ bã
I-002	103	II-015	74,3	II-028	74,2	II-051	96	II-099	88,6	II-136	77,2
I-006	92,5	II-018	77,6	II-031	86	II-060	61,6	II-102	101	II-153	75,4
I-011	88	II-020	90,7	II-040	88,3	II-066	97,7	II-104	96,9	II-156	98,6
I-015	103	II-021	89,1	II-041	94,3	II-071	104	II-105	84,3	II-157	105
II-004	81,6	II-022	101	II-042	97,4	II-077	100	II-106	96,1		
II-005	80,2	II-023	82,9	II-046	88,4	II-087	105	II-108	97,2		
II-009	80,8	II-024	84,1	II-048	73,3	II-090	95,7	II-112	90		
II-013	87	II-026	87,5	II-049	83,2	II-093	97,5	II-133	101		

Ví dụ thử nghiệm 8: Thử nghiệm Ames dao động

Tính gây đột biến của hợp chất theo sáng chế được đánh giá.

20 μL trực khuẩn bacillus thương hàn ở chuột được trừ đông (*Salmonella typhimurium* chủng TA98, chủng TA100) được cấy truyền trên 10 mL môi trường dinh dưỡng lỏng (2,5% Oxoidss nutrient broth No.2), và nó được tiên nuôi cấy bằng cách lắc ở 37°C trong khoảng 10 giờ. Đối với chủng TA98, 7,70 đến 8,00 mL dung dịch vi khuẩn được ly tâm ($2000 \times g$, 10 phút) để loại bỏ môi trường nuôi cấy. Vi khuẩn được tạo huyền phù trong chất đệm Micro F (K_2HPO_4 : 3,5 g/L, KH_2PO_4 : 1 g/L, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$: 1 g/L, trinati xitrat dihydrat: 0,25 g/L, và $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$: 0,1 g/L) với khối lượng bằng với khối lượng của dung dịch vi khuẩn được sử dụng để ly tâm. Huyền phù được bổ sung vào 120 mL môi chất phôi (chất đệm Micro F chứa biotin: 8 $\mu\text{g/mL}$, histidin: 0,2 $\mu\text{g/mL}$, và glucoza: 8 mg/mL). Đối với chủng TA100, 3,10 đến 3,42 mL dung dịch vi khuẩn được bổ sung vào 120 đến 130 mL môi chất phôi để điều chế dung dịch vi khuẩn thử nghiệm. Mỗi 12 μL dung dịch DMSO của hợp chất theo sáng chế (pha loãng một vài giai đoạn từ liều lớn nhất 50 mg/mL ở tỷ lệ gấp 2 đến 3 lần), DMSO làm đối chứng âm, và 50 $\mu\text{g/mL}$ dung dịch DMSO 4-nitroquinolin-1-oxit đối với chủng TA98, 0,25 $\mu\text{g/mL}$ dung dịch DMSO 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamit đối

với chủng TA100 trong tình trạng hoạt hóa không chuyển hóa, 40 $\mu\text{g/mL}$ 2- dung dịch DMSO aminoantraxen đối với chủng TA98, 20 $\mu\text{g/mL}$ dung dịch DMSO 2- aminoantraxen đối với chủng TA100 trong tình trạng hoạt hóa chuyển hóa làm đối chứng dương, và 588 μL dung dịch vi khuẩn thử nghiệm (dung dịch trộn giữa 498 μL dung dịch vi khuẩn thử nghiệm và 90 μL hỗn hợp S9 trong tình trạng hoạt hóa chuyển hóa) được trộn, và nó được nuôi cấy bằng cách lắc ở 37°C trong khoảng 90 phút. 460 μL dung dịch vi khuẩn được phơi với hợp chất theo sáng chế được trộn với 2300 μL môi chất chỉ thị (chất đệm Micro F chứa 8 $\mu\text{g/mL}$ biotin, 0,2 $\mu\text{g/mL}$ histidin, 8 mg/mL glucoza, 37,5 $\mu\text{g/mL}$ đỏ tía bromocresol), mỗi 50 μL được phân phối trong vi tấm 48 giếng/liều, và nó được đưa vào nuôi cấy tĩnh ở 37°C trong khoảng 3 ngày. Do giếng chứa vi khuẩn mà thu được khả năng tăng sinh bởi sự đột biến của amino axit (histidin) tổng hợp gien enzym chuyển từ màu tím sang màu vàng do pH thay đổi, nên giếng tăng sinh vi khuẩn mà chuyển thành màu vàng trong 48 giếng trên liều được đếm, và được đánh giá bằng cách so sánh với nhóm đối chứng âm. (-) có nghĩa là tính gây đột biến là âm tính và (+) có nghĩa là tính gây đột biến là dương tính.

Ví dụ thử nghiệm 9: thử nghiệm hERG

Nhằm mục đích đánh giá rủi ro của việc kéo dài khoảng thời gian QT của điện tâm đồ của hợp chất theo sáng chế, tác dụng của hợp chất theo sáng chế trên dòng K^+ chính lưu làm chậm (I_{Kr}), mà đóng vai trò quan trọng trong quy trình tái phân cực tâm thất, được nghiên cứu bằng cách sử dụng các tế bào CHO thể hiện kênh hERG (human ether-a-go-go related gene).

Sau khi tế bào được giữ lại ở thế màng là -80 mV bằng phương pháp kẹp ráp nối toàn bộ tế bào bằng cách sử dụng hệ thống kẹp ráp nối tự động (QPatch; Sophion Bioscience A/S) và cho ra thế rò ở -50 mV, I_{Kr} được cảm ứng bằng kích thích tái phân cực ở +20 mV trong khoảng 2 giây và, ngoài ra, kích thích tái phân cực ở -50 mV trong khoảng 2 giây, được ghi. Dung dịch 0,1% dimethylsulfoxit trong dung dịch ngoại bào (NaCl : 145 mmol/L, KCl : 4 mmol/L, CaCl_2 : 2 mmol/L, MgCl_2 : 1 mmol/L, glucoza: 10 mmol/L, HEPES (4-(2-hydroxyetyl)-1-axit piperazinetansulfonic): 10 mmol/L, pH = 7,4) được sử dụng làm chất mang. Chất mang và dung dịch của hợp chất theo sáng chế được hòa tan ở nồng độ đích trong dung dịch ngoại bào lần lượt được sử dụng cho tế bào

trong khoảng từ 7 phút trở lên ở nhiệt độ phòng. Từ I_{Kr} thu được, trị số tuyệt đối của dòng đuôi lớn nhất được đo dựa trên trị số dòng tại thể màng nghi bằng cách sử dụng phần mềm phân tích (QPatch Assay software; Sophion Bioscience A/S). Dòng đuôi lớn nhất sau khi sử dụng hợp chất theo sáng chế so với dòng đuôi lớn nhất sau khi sử dụng chất mang còn được tính làm tỷ lệ ức chế để đánh giá sự ảnh hưởng của hợp chất theo sáng chế trên I_{Kr} .

Ví dụ thử nghiệm 10: Thử nghiệm độ tan

Độ tan của hợp chất theo sáng chế được xác định trong các điều kiện là bổ sung 1% DMSO. 10 mmol/L dung dịch của hợp chất được điều chế bằng DMSO. 2 μ L dung dịch của hợp chất theo sáng chế lần lượt được bổ sung vào 198 μ L chất lưu JP-1 hoặc chất lưu JP-2. Sau khi lắc ở nhiệt độ phòng trong khoảng 1 giờ, các dung dịch trộn được lọc bằng cách hút. Các phần lọc được pha loãng 10 hoặc 100 lần bằng metanol/nước = 1/1 (V/V) hoặc axetonitril/metanol/nước = 1/1/2 (V/V/V), và các nồng độ trong các phần lọc được đo bằng phương pháp đường chuẩn tuyệt đối bằng cách sử dụng LC/MS hoặc chiết pha rắn (SPE)/MS.

Chế phẩm của chất lưu JP-1 là như sau.

Nước được bổ sung vào 2,0 g natri clorua và 7,0 mL axit clohydric để đạt được 1000 mL.

Chế phẩm của chất lưu JP-2 là như sau.

1 khối lượng nước được bổ sung vào 1 khối lượng dung dịch trong đó 3,40 g kali dihydro phosphat và 3,55 g dinatri hydro phosphat khan được hòa tan trong nước để đạt được 1000 mL.

Ví dụ thử nghiệm 11: Thử nghiệm độ tan của bột

Lượng hợp chất theo sáng chế thích hợp được đặt trong các bình chứa thích hợp, và 200 μ L chất lưu JP-1 (nước được bổ sung vào 2,0 g natri clorua và 7,0 mL axit clohydric để đạt được 1000 mL), chất lưu JP-2 (1 khối lượng nước được bổ sung vào 1 khối lượng dung dịch trong đó 3,40 g kali dihydro phosphat và 3,55 g dinatri hydro phosphat khan được hòa tan trong nước để đạt được 1000 mL), hoặc 20 mmol/L natri taurocholat (TCA) trong chất lưu JP-2 (chất lưu JP-2 được bổ sung vào 1,08 g TCA để đạt được 100 mL) được bổ sung vào mỗi bình

chứa. Khi hợp chất được hòa tan hoàn toàn, lượng hợp chất theo sáng chế thích hợp được bổ sung. Sau khi được lắc trong khoảng 1 giờ ở 37°C, hỗn hợp này được lọc, và 100 μ L metanol được bổ sung vào 100 μ L mỗi phần lọc (pha loãng đôi). Tỷ lệ pha loãng được thay đổi nếu cần. Các bong bóng khí và các chất lắng không xuất hiện được xác nhận, và các bình chứa được đóng kín mít và được lắc. Hợp chất theo sáng chế được xác định số lượng bằng phương pháp đường chuẩn tuyệt đối bằng cách sử dụng HPLC.

Ví dụ thử nghiệm 12: Thử nghiệm Ames

Hợp chất theo sáng chế được đánh giá về tính gây đột biến của nó bằng thử nghiệm Ames với *Salmonella typhimurium* các chủng TA98, TA100, TA1535 và TA1537 và chủng *Escherichia coli* WP2uvrA làm các chủng vi khuẩn thử nghiệm. 0,1 mL dung dịch DMSO của hợp chất theo sáng chế được trộn với 0,5 mL hỗn hợp S9 trong các điều kiện hoạt hóa chuyển hóa hoặc 0,5 mL dung dịch đệm phosphat và 0,1 mL mỗi dung dịch vi khuẩn thử nghiệm trong các điều kiện hoạt hóa không chuyển hóa, và hỗn hợp này được phủ trên đĩa aga glucoza nhỏ nhất cùng với 2 mL aga mềm dùng để phủ chứa histidin và biotin, hoặc tryptophan. Tại cùng thời điểm, các thử nghiệm tương tự cũng được tiến hành đối với chất đối chứng âm (DMSO) và chất đối chứng dương (2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamit, natri azit, 9-aminoacridin, hoặc 2-aminoantraxen). Sau khi nuôi cấy ở 37°C trong khoảng 48 giờ, các khuẩn lạc hội biến mà xuất hiện được đếm và được đánh giá bằng cách so sánh với nhóm đối chứng âm. Khi số lượng các khuẩn lạc hội biến gia tăng theo cách phụ thuộc vào nồng độ và gấp từ hai lần số lượng các khuẩn lạc của nhóm đối chứng âm trở lên, tính dương (+) được xác định.

Ví dụ thử nghiệm 13: Thử nghiệm Nav

Nhằm mục đích đánh giá rủi ro bệnh loạn sản thất phải của hợp chất theo sáng chế, tác dụng của hợp chất theo sáng chế trên dòng Na^+ (I_{Na}), mà đóng vai trò quan trọng trong quy trình tái phân cực của cơ tim, được nghiên cứu bằng cách sử dụng HEK các tế bào thể hiện kênh natri cảm ứng điện thế (kênh Nav 1,5) được mã hóa bởi gen SCN5A.

Tế bào được giữ lại ở thế màng -100 mV bằng phương pháp kẹp ráp nối

toàn bộ tế bào bằng cách sử dụng hệ thống kẹp ráp nối tự động (QPatch; Sophion Bioscience A/S), sau đó I_{Na} được cảm ứng bằng kích thích tái phân cực ở -10 mV trong khoảng 20 mili giây, được ghi. Dung dịch 0,3% dimethylsulfoxit trong dung dịch ngoại bào (NaCl: 145 mmol/L, KCl: 4 mmol/L, $CaCl_2$: 2 mmol/L, $MgCl_2$: 1 mmol/L, glucoza: 10 mmol/L, HEPES (4-(2-hydroxyetyl)-1-axit piperazinetsulfonic): 10 mmol/L, TEA (tetraethylamoni hydroxit): 10 mmol/L, pH = 7,4) được sử dụng làm chất mang. Chất mang và dung dịch của hợp chất theo sáng chế được hòa tan ở nồng độ đích trong dung dịch ngoại bào lần lượt được sử dụng cho tế bào trong khoảng từ 5 phút trở lên ở nhiệt độ phòng. Từ I_{Na} thu được, trị số tuyệt đối của dòng đỉnh lớn nhất được đo dựa trên trị số dòng tại thế màng nghỉ bằng cách sử dụng phần mềm phân tích (QPatch Assay software; Sophion Bioscience A/S). Dòng đỉnh lớn nhất tại thời điểm sử dụng hợp chất theo sáng chế so với dòng đỉnh lớn nhất tại thời điểm sử dụng chất mang còn được tính để đánh giá sự ảnh hưởng của hợp chất theo sáng chế trên I_{Na} .

(Kết quả)

Hợp chất I-2: 101%

Hợp chất I-15: 92,1%

Hợp chất II-31: 79%

Từ các kết quả ở trên trong đó không quan sát thấy có sự gia tăng dòng rõ ràng nào, người ta đã phát hiện thấy rằng hợp chất theo sáng chế có ít lo ngại về chứng rối loạn nhịp tim do sự gia tăng dòng Na.

Ví dụ thử nghiệm 14: Thử nghiệm đánh giá hoạt tính chống HIV bằng cách sử dụng các tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC- peripheral blood mononuclear cell) ở người khỏe mạnh

Các sự pha loãng theo thứ tự của mẫu thử nghiệm được điều chế trong vi tấm 96 giếng (50 μ L/giếng). $1,0 \times 10^5$ /giếng của PBMC được kích thích bằng ngưng kết tổ hồng cầu (PHA- Phytohemagglutinin) và dung dịch virus HIV được trộn theo số lượng các giếng cần thiết và hỗn hợp này được tiến hành phản ứng ở 37°C trong khoảng 1 giờ. Sau khi phản ứng, huyền phù tế bào được ly tâm và chất nổi được loại bỏ, và các tế bào nhiễm được phân phối trong môi trường nuôi

cấy theo số lượng các giếng cần thiết ở 150 μL /giếng. Môi trường thu được được phân phối ở 150 μL /giếng vào vi tấm 96 giếng chứa mẫu thử nghiệm. Tấm này được trộn bằng máy trộn tấm và được nuôi cấy trong khoảng 4 ngày trong máy áp CO_2 . Hoạt tính phiên mã ngược trong môi trường nuôi cấy được đo. Nồng độ ức chế 90% HIV (EC90) được xác định từ đường cong phụ thuộc nồng độ bằng cách sử dụng mô hình phù hợp đường logistic 4 tham số sau đây.

$$y = A + ((B - A)/(1 + (C/x)^D))$$

A = tỷ lệ ức chế nhỏ nhất (đối chứng âm, 0%)

B = tỷ lệ ức chế lớn nhất (đối chứng dương, 100%)

C = nồng độ hợp chất tại điểm uốn

D = hệ số góc

x = nồng độ hợp chất

y = tỷ lệ ức chế (%)

(Các kết quả)

Hợp chất II-31: 0,73 nM

Hợp chất II-51: 3,3 nM

Ví dụ thử nghiệm 15: Thử nghiệm đánh giá hoạt tính chống HIV có mặt protein huyết thanh ở người

Các sự pha loãng theo thứ tự của mẫu thử nghiệm được điều chế trong vi tấm 96 giếng (50 μL /giếng). Dung dịch protein huyết thanh ở người (50% nồng độ protein huyết thanh ở người) được phân phối ở 100 μL /giếng vào vi tấm 96 giếng chứa mẫu thử nghiệm, và được cho phép để nguyên ở nhiệt độ phòng trong khoảng 1 giờ. Đối với tấm không có huyết thanh, môi trường nuôi cấy được phân phối ở 100 μL /giếng. $3,0 \times 10^5$ /giếng của các tế bào MT-4 và 3 μL /giếng của dung dịch virus HIV được trộn theo lượng của số lượng các giếng cần thiết, và hỗn hợp này được tiến hành phản ứng ở 37°C trong khoảng 1 giờ. Sau khi phản ứng, huyền phù tế bào được ly tâm và chất nổi được loại bỏ, và các tế bào nhiễm được phân tán trong môi trường nuôi cấy theo lượng của số lượng các giếng cần thiết ở 50 μL /giếng, và được phân phối ở 50 μL /giếng vào vi tấm 96 giếng chứa

mẫu thử nghiệm và protein huyết thanh ở người (nồng độ cuối của protein huyết thanh ở người: 25%). Tấm này được trộn bằng máy trộn tấm và được nuôi cấy trong khoảng 4 ngày trong máy áp CO₂. Dung dịch MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromua) được phân phối ở 30 µL/giếng. Tấm được tiến hành phản ứng trong khoảng 1 giờ trong máy áp CO₂. 150 µL chất nổi được loại bỏ khỏi mỗi giếng để không chiếm lấy các tế bào. 150 µL dung dịch phân giải tế bào được bổ sung vào mỗi giếng và giếng được trộn bằng máy trộn tấm cho đến khi các tế bào được tan hoàn toàn. Hệ số hấp phụ của tấm được trộn được đo ở hai bước sóng là 560 nm và 690 nm bằng cách sử dụng máy đọc khay vi tấm. Nồng độ ức chế HIV 50% (EC50) được xác định từ đường cong phụ thuộc nồng độ bằng cách sử dụng mô hình phù hợp đường logictic 4 tham số sau đây.

$$y = A + ((B - A)/(1 + (C/x)^D))$$

A = tỷ lệ ức chế nhỏ nhất (đối chứng âm, 0%)

B = tỷ lệ ức chế lớn nhất (đối chứng dương, 100%)

C = nồng độ hợp chất tại điểm uốn

D = hệ số góc

x = nồng độ hợp chất

y = tỷ lệ ức chế (%)

Dịch chuyển hiệu lực (PS) cũng được tính dựa trên biểu thức dưới đây. Cần lưu ý rằng PS bằng 100% trị số ngoại suy của nồng độ protein huyết thanh ở người.

PS = 4 x (EC50 có mặt 25% protein huyết thanh ở người/EC50 không có protein huyết thanh ở người)

(Kết quả)

PS có mặt protein huyết thanh ở người được thể hiện trong bảng (100% trị số ngoại suy).

Hợp chất II-31: 364

Hợp chất II-51: 236

Ví dụ điều chế

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm dược phẩm dùng qua

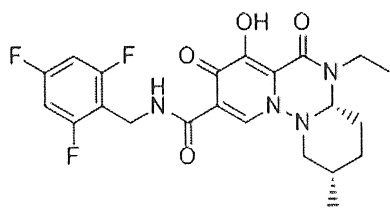
đường bất kỳ đường thông thường nào, đặc biệt là, đường tiêu hóa, ví dụ, đường miệng, ví dụ, ở dạng viên nén hoặc viên nang, hoặc ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, ở dạng thuốc tiêm hoặc huyền phù, hoặc tại chỗ, ví dụ, ở dạng thuốc rửa, gel, dầu cao hoặc kem, hoặc ở dạng đường mũi hoặc dạng thuốc đạn. Dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế ở dạng tự do hoặc trong muối được dùng cùng dạng với ít nhất một tá dược được dùng hoặc chất pha loãng có thể được sản xuất bằng phương pháp trộn, kết hạt hoặc phủ theo phương pháp truyền thống. Ví dụ, chế phẩm dùng qua đường miệng có thể được bào chế dưới dạng viên nén, hạt, hoặc viên nang chứa tá dược, nhóm tá dược rã, chất kết dính, chất bôi trơn, hoặc tương tự và thành phần hoạt tính hoặc tương tự. Ngoài ra, chế phẩm tiêm có thể được điều chế dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù và có thể được tiệt trùng. Chế phẩm tiêm này cũng có thể chứa chất bảo quản, chất làm ổn định, chất đệm, hoặc tương tự.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

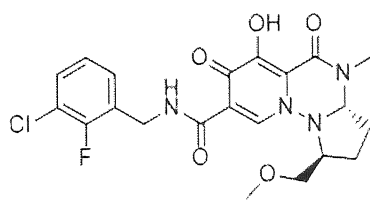
Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế integraza và/hoặc hoạt tính ức chế sự tăng sinh tế bào chống lại virus, đặc biệt là, HIV. Do đó, hợp chất theo sáng chế là hữu dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh khác nhau, các sự lây nhiễm virus (ví dụ, AIDS) và tương tự liên quan đến integraza.

YÊU CẦU BẢO HỘ

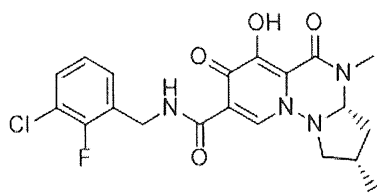
1. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



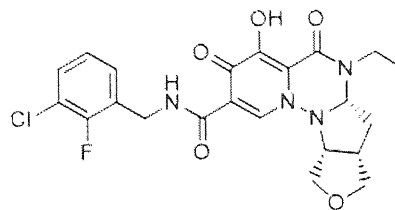
II - 20 ,



II - 31 ,

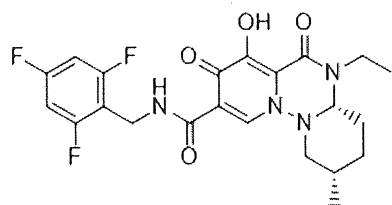


II-42, và



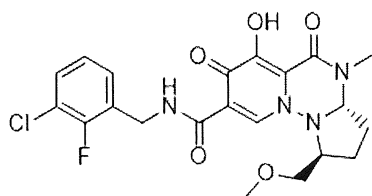
II-60.

2. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất là:



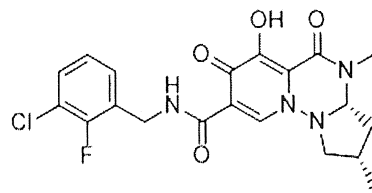
II-20.

3. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất là:



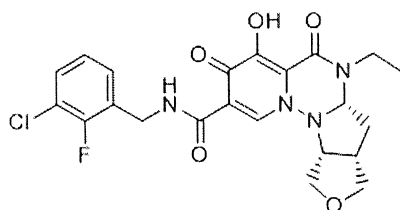
II-31.

4. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất là:



II-42.

5. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất là:



II-60.

6. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó

và chất mang được dụng hoặc chất pha loãng được dụng.

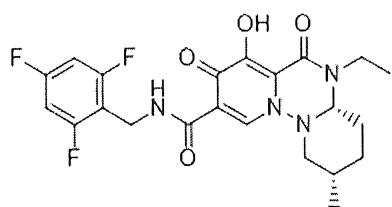
7. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 2 hoặc muối được dụng của nó và chất mang được dụng hoặc chất pha loãng được dụng.

8. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 3 hoặc muối được dụng của nó và chất mang được dụng hoặc chất pha loãng được dụng.

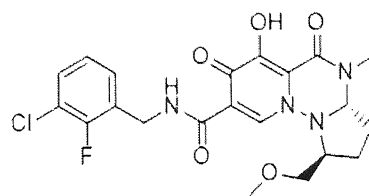
9. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 4 hoặc muối được dụng của nó và chất mang được dụng hoặc chất pha loãng được dụng.

10. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 5 hoặc muối được dụng của nó và chất mang được dụng hoặc chất pha loãng được dụng.

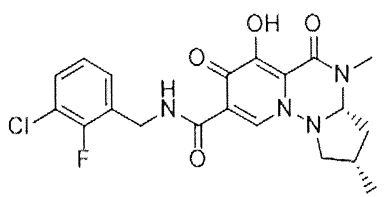
11. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



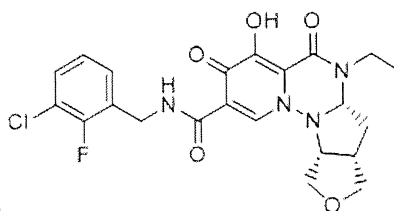
II - 20 ,



II - 31 ,

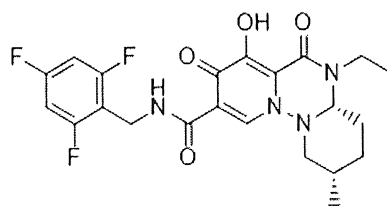


II-42, và



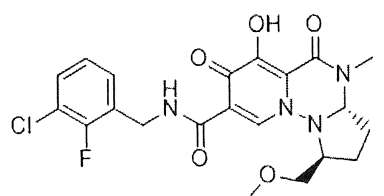
II-60.

12. Hợp chất có công thức hóa học sau:



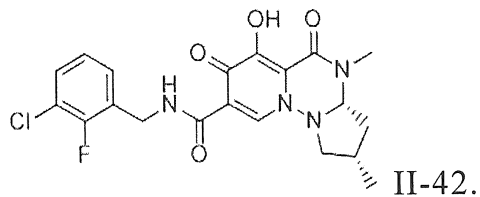
II-20.

13. Hợp chất có công thức hóa học sau:

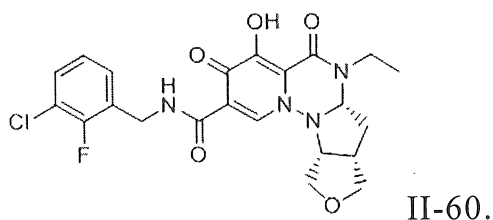


II-31.

14. Hợp chất có công thức hóa học sau:



15. Hợp chất có công thức hóa học sau:



16. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 11 và chất mang dược dụng hoặc chất pha loãng dược dụng.

17. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 12 và chất mang dược dụng hoặc chất pha loãng dược dụng.

18. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 13 và chất mang dược dụng hoặc chất pha loãng dược dụng.

19. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 14 và chất mang dược dụng hoặc chất pha loãng dược dụng.

20. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 15 và chất mang dược dụng hoặc chất pha loãng dược dụng.