



(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) 
1-0019941

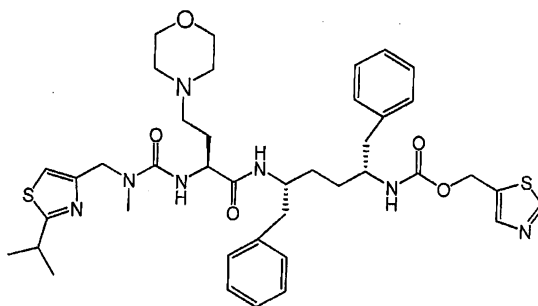
(51)⁷ C07D 277/28, A61K 31/427, A61P
31/12, C07D 417/14

(13) B

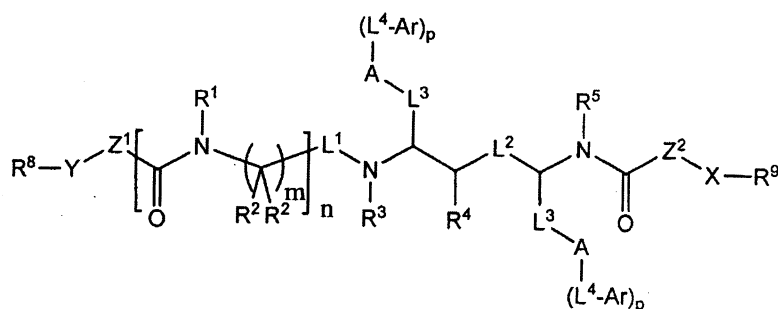
-
- (21) 1-2009-00240 (22) 06.07.2007
(86) PCT/US2007/015604 06.07.2007 (87) WO2008/010921 24.01.2008
(30) 60/819,315 07.07.2006 US
60/832,371 21.07.2006 US
60/903,228 23.02.2007 US
(45) 25.10.2018 367 (43) 25.02.2010 263
(73) Gilead Sciences, Inc. (US)
333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, United States of America
(72) DESAI, Manoj, C. (US), HONG, Allen, Yu (US), LIU, Hongtao (CN), VIVIAN,
Randall, W. (US), XU, Lianhong (US)
(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)
-

(54) CHẤT ĐIỀU BIẾN CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC CỦA CHẤT TRỊ LIỆU
VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:



hoặc muối được dụng của hợp chất này, và dược phẩm chứa hợp chất này, hoặc
muối được dụng của nó và chất mang hoặc tá dược được dụng.



Công thức I

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Nói chung, sáng chế đề cập đến hợp chất và dược phẩm có tác dụng biến đổi, ví dụ cải thiện, các đặc tính dược động học của thuốc được sử dụng đồng thời, và phương pháp biến đổi, ví dụ cải thiện, các đặc tính dược động học của thuốc bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế đồng thời với thuốc này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Quá trình chuyển hoá oxy hoá nhờ các enzym sắc tố tế bào P450 là một trong số các cơ chế chuyển hoá thuốc chủ yếu. Thông thường, việc duy trì hàm lượng thuốc có tác dụng điều trị trong huyết tương có thể là khó khăn do thuốc bị chuyển hoá nhanh nhờ các enzym sắc tố tế bào P450. Theo đó, hàm lượng thuốc trong huyết tương ở mức dễ bị thoái biến nhờ enzym sắc tố tế bào P450 có thể được duy trì hoặc gia tăng bằng cách sử dụng đồng thời với chất ức chế sắc tố tế bào P450, nhờ đó cải thiện các đặc tính dược động học của thuốc.

Ritonavir là chất ức chế proteaza được sử dụng đồng thời với các hợp chất khác để điều trị virus gây suy giảm miễn dịch mắc phải (HIV), trong đó nó làm tăng hoạt tính của các hợp chất được sử dụng đồng thời được chuyển hóa bởi các enzym monooxygenaza P450 3A.

Công bố đơn yêu cầu cấp patent châu Âu số EP1183026 A đã mô tả việc cải thiện độ sinh khả dụng của ritonavir và các chất ức chế proteaza khác bằng cách phối hợp nó với axit béo mạch dài. Tuy nhiên, tài liệu này chỉ mô tả việc sử dụng các chất bổ sung để cải thiện đặc tính dược động học của ritonavir mà không biến đổi cấu trúc của nó.

Công bố đơn quốc tế số WO97/01349 A đã mô tả việc sử dụng ritonavir (và các hợp chất tương tự ritonavir) để làm tăng đặc tính dược động học của các hợp chất được chuyển hóa bởi P450 3A. Tác dụng của ritonavir và các chất ức chế proteaza khác là chúng có thể chọn lọc các đột biến kháng thuốc ở bệnh nhân.

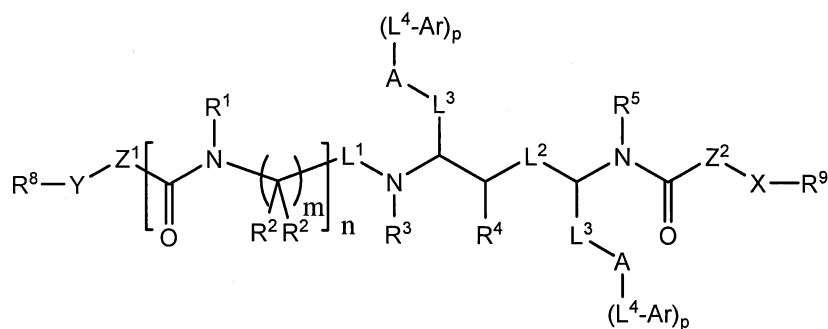
Mặc dù đã biết một số thuốc nhất định có tác dụng ức chế các enzym sắc tố tế bào P450, song vẫn cần có thêm và/hoặc tạo ra các chất ức chế monooxygenaza sắc tố

tế bào P450 với tác dụng được cải thiện. Cụ thể, cần tạo ra chất ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450 không có hoạt tính sinh học đáng kể ngoài hoạt tính ức chế sắc tố tế bào P450. Các chất ức chế như vậy có thể là hữu ích để làm giảm hoạt tính sinh học không mong muốn, ví dụ tác dụng phụ, đến mức tối thiểu. Ngoài ra, cần tạo ra chất ức chế Monooxygenaza P450 không có hoạt tính ức chế proteaza đáng kể hoặc có hoạt tính ức chế proteaza ở mức giảm. Các chất ức chế như vậy cũng có thể được sử dụng để làm tăng hiệu lực của thuốc kháng retrovirus, trong khi làm giảm khả năng làm cho virus kháng thuốc, đặc biệt là kháng chất ức chế proteaza, đến mức tối thiểu.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Nhằm đáp ứng nhu cầu nêu trên, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có tác dụng biến đổi, ví dụ cải thiện, các đặc tính dược động học của thuốc dùng đồng thời, bằng cách ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450 và được phẩm chứa hợp chất này.

Cụ thể, theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có cấu trúc có công thức I:



Công thức I

hoặc muối, solvat, và/hoặc este được dùng của chúng, trong đó:

L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $-C(R^6)_2-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^7)-C(O)-$, và $-O-C(O)-$;

L^2 là liên kết cộng hoá trị, $-C(R^6)_2-$ hoặc $-C(O)-$;

mỗi L^3 độc lập là liên kết cộng hoá trị, alkylen, hoặc alkylen được thế;

mỗi L^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết cộng hoá trị, alkylen, alkylen được thế, $-O-$, $-CH_2-O-$, và $-NH-$;

mỗi A độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, aryl, aryl được

thế, heteroxyclyl, và heteroxyclyl được thế,

với điều kiện nếu A bằng H, thì p bằng 0;

mỗi Z^1 và Z^2 độc lập là -O- hoặc -N(R⁷)-;

Y và X độc lập được chọn từ nhóm bao gồm heteroxyclyl và heteroxyclylalkyl;

mỗi Ar độc lập được chọn từ nhóm bao gồm aryl, aryl được thế, heteroaryl, và heteroaryl được thế;

mỗi nhóm R¹, R³, và R⁵ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, arylalkyl, và arylalkyl được thế;

mỗi nhóm R² độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, alkoxyalkyl, hydroxyalkyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkyl được thế, arylalkyl, arylalkyl được thế, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkyl được thế, aminoalkyl, aminoalkyl được thế, -alkylen-C(O)-OH, -alkylen-C(O)-Oalkyl, -alkylen-C(O)amino, -alkylen-C(O)-alkyl;

R⁴ và R⁶ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, và heteroalkyl;

mỗi nhóm R⁷ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxyclyl, cacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, và heteroxyclyl được thế;

mỗi nhóm R⁸ và R⁹ là một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, halogen, aryl, aryl được thế, heteroxyclyl, heteroxyclyl được thế, và -CN;

m bằng 1 hoặc 2;

n bằng 0 hoặc 1; và

mỗi p độc lập bằng 0 hoặc 1.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức I, và chất mang hoặc tá dược được dụng.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức I, ít nhất một chất trị liệu bổ sung, và chất mang hoặc tá dược được dụng.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp cải thiện các đặc tính dược động học

của thuốc, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân được điều trị bằng thuốc này sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc muối, solvat, và/hoặc este được dụng của chúng với lượng có tác dụng điều trị.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450 ở bệnh nhân, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc muối, solvat, và/hoặc este được dụng của chúng, với lượng có tác dụng ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh nhiễm virus, ví dụ HIV, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc muối, solvat, và/hoặc este được dụng của chúng với lượng có tác dụng điều trị, phối hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung được chuyển hoá nhờ monooxygenaza sắc tố tế bào P450, và thích hợp để điều trị bệnh nhiễm virus, ví dụ HIV, với lượng có tác dụng điều trị.

Sáng chế cũng mô tả ở đây được phẩm phối hợp chứa:

- a) được phẩm thứ nhất chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối, solvat, và/hoặc este được dụng của chúng; và
- b) được phẩm thứ hai chứa ít nhất một hoạt chất bổ sung được chuyển hoá nhờ monooxygenaza sắc tố tế bào P450.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, một số phương án nhất định theo sáng chế được mô tả chi tiết, ví dụ về các phương án này được minh hoạ trong các cấu trúc và công thức kèm theo. Mặc dù sáng chế được mô tả với các phương án cụ thể được yêu cầu bảo hộ, song cần hiểu rằng phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở các phương án này. Ngược lại, phạm vi của sáng chế bao hàm tất cả các phương án, sự cải biến, và biến thể tương đương có thể được xác định bởi phần yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Các định nghĩa

Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ và cụm từ như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa như sau:

Khi nhãn hiệu hàng hoá được sử dụng trong bản mô tả này thì thuật ngữ này độc lập bao hàm cả sản phẩm mang nhãn hiệu và (các) dược chất có mặt trong sản

phẩm mang nhãn hiệu này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “hợp chất theo sáng chế” hoặc “hợp chất có công thức (I)” nghĩa là hợp chất có công thức (I) hoặc muối, solvat, este hoặc chất đồng phân lập thể được dụng của chúng, hoặc dẫn xuất có chức năng sinh lý của chúng. Tương tự, đối với các hợp chất trung gian có thể tách ra, cụm từ “hợp chất có công thức (số)” nghĩa là hợp chất công thức này đó và muối, solvat được dụng và dẫn xuất có chức năng sinh lý của chúng.

“Alkyl” là hydrocacbon chứa các nguyên tử cacbon mạch thẳng, bậc hai, bậc ba hoặc nguyên tử cacbon mạch vòng. Ví dụ, nhóm alkyl có thể có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon (tức là C_1 - C_{20} alkyl), từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon (tức là C_1 - C_{10} alkyl), hoặc từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là C_1 - C_6 alkyl). Các ví dụ về nhóm alkyl thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl (Me, $-CH_3$), etyl (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propyl ($\underline{n}$ -Pr, $\underline{n}$ -propyl, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propyl ($\underline{i}$ -Pr, $\underline{i}$ -propyl, $-CH(CH_3)_2$), 1-butyl ($\underline{n}$ -Bu, $\underline{n}$ -butyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metyl-1-propyl ($\underline{i}$ -Bu, $\underline{i}$ -butyl, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butyl ($\underline{s}$ -Bu, $\underline{s}$ -butyl, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metyl-2-propyl ($\underline{t}$ -Bu, $\underline{t}$ -butyl, $-C(CH_3)_3$), 1-pentyl ($\underline{n}$ -pentyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentyl ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentyl ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metyl-2-butyl ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metyl-2-butyl ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metyl-1-butyl ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metyl-1-butyl ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexyl ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexyl ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexyl ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metyl-2-pentyl ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metyl-2-pentyl ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metyl-2-pentyl ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metyl-3-pentyl ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metyl-3-pentyl ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetyl-2-butyl ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetyl-2-butyl ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$), và octyl ($-(CH_2)_7CH_3$).

“Alkoxy” nghĩa là nhóm có công thức $-O$ -alkyl, trong đó nhóm alkyl, như được xác định ở trên, được gắn với phân tử gốc thông qua nguyên tử oxy. Phần alkyl trong nhóm alkoxy có thể có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon (tức là C_1 - C_{20} alkoxy), từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon (tức là C_1 - C_{12} alkoxy), hoặc từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là C_1 - C_6 alkoxy). Các ví dụ về nhóm alkoxy thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy ($-O-CH_3$ hoặc $-OMe$), etoxy ($-OCH_2CH_3$ hoặc $-OEt$), t-butoxy ($-O-C(CH_3)_3$ hoặc $-OtBu$) và các nhóm tương tự.

“Haloalkyl” là nhóm alkyl như được xác định ở trên, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong nhóm alkyl được thay thế bằng nguyên tử halogen. Phần alkyl trong nhóm haloalkyl có thể có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon (tức là C_1 - C_{20} haloalkyl), từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon (tức là C_1 - C_{12} haloalkyl), hoặc từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là C_1 - C_6 alkyl). Các ví dụ về nhóm haloalkyl thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CFH_2$, $-CH_2CF_3$, và các nhóm tương tự.

“Alkenyl” là hydrocacbon chứa nguyên tử cacbon mạch thẳng, bậc hai, bậc ba hoặc mạch vòng chứa ít nhất một vị trí không bão hoà, tức là liên kết đôi cacbon-cacbon *sp*. Ví dụ, nhóm alkenyl có thể có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon (tức là C_2 - C_{20} alkenyl), từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon (tức là C_2 - C_{12} alkenyl), hoặc từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là C_2 - C_6 alkenyl). Các ví dụ về nhóm alkenyl thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etylen hoặc vinyl ($-CH=CH_2$), allyl ($-CH_2CH=CH_2$), xyclopentenyl ($-C_5H_7$), và 5-hexenyl ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

“Alkynyl” là hydrocacbon chứa nguyên tử cacbon mạch thẳng, bậc hai, bậc ba hoặc mạch vòng chứa ít nhất một vị trí không bão hoà, cụ thể là liên kết ba cacbon-cacbon *sp*. Ví dụ, nhóm alkynyl có thể có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon (tức là C_2 - C_{20} alkynyl), từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon (tức là C_2 - C_{12} alkynyl), hoặc từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là C_2 - C_6 alkynyl). Các ví dụ về nhóm alkynyl thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetylenic ($-C\equiv CH$), propargyl ($-CH_2C\equiv CH$), và các nhóm tương tự.

“Alkylen” được dùng để chỉ gốc hydrocacbon bão hoà, mạch nhánh hoặc mạch thẳng hoặc mạch vòng có hai tâm hoá trị một trong gốc thu được bằng cách loại hai nguyên tử hydro từ cùng một nguyên tử cacbon hoặc hai nguyên tử cacbon khác nhau trong alkan gốc. Ví dụ, nhóm alkylen có thể có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon, 1 đến 10 nguyên tử cacbon, hoặc 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Gốc alkylen thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylen ($-CH_2-$), 1,1-etyl ($-CH(CH_3)-$), 1,2-etyl ($-CH_2CH_2-$), 1,1-propyl ($-CH(CH_2CH_3)-$), 1,2-propyl ($-CH_2CH(CH_3)-$), 1,3-propyl ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-butyl ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), và các nhóm tương tự.

“Alkenylen” được dùng để chỉ gốc hydrocacbon không bão hoà, mạch nhánh hoặc mạch thẳng hoặc mạch vòng có hai tâm hoá trị trong gốc thu được bằng cách loại hai nguyên tử hydro từ cùng một nguyên tử cacbon hoặc hai nguyên tử cacbon khác nhau

trong alken gốc. Ví dụ, nhóm alkenylen có thể có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, hoặc từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Gốc alkenylen thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1,2-etylen ($-\text{CH}=\text{CH}-$).

“Alkynylen” được dùng để chỉ gốc hydrocacbon không bão hoà, mạch nhánh hoặc mạch thẳng hoặc mạch vòng có hai tâm hoá trị một trong gốc thu được bằng cách loại hai nguyên tử hydro từ cùng một nguyên tử cacbon hoặc hai nguyên tử cacbon khác nhau trong alkyn gốc. Ví dụ, nhóm alkynylen có thể có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, hoặc từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Gốc alkynylen thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetylen ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), propargyl ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), và 4-pentynyl ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-$).

“Amino” nghĩa là nhóm $-\text{NH}_2$ hoặc $-\text{NR}_2$, trong đó nhóm “R” độc lập là H, nhóm alkyl, cacboxyclyl (được thế hoặc không được thế, kể cả nhóm xycloalkyl và aryl bão hoà hoặc không bão hoà một phần), heteroxyclyl (được thế hoặc không được thế, kể cả nhóm heteroxycloalkyl và heteroaryl bão hoà hoặc không bão hoà), arylalkyl (được thế hoặc không được thế) hoặc arylalkyl (được thế hoặc không được thế). Các ví dụ không mang tính giới hạn về nhóm amino bao gồm $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{NH}(\text{cacboxyclyl})$, $-\text{NH}(\text{heteroxyclyl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{cacboxyclyl})_2$, $-\text{N}(\text{heteroxyclyl})_2$, $-\text{N}(\text{alkyl})(\text{cacboxyclyl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})(\text{heteroxyclyl})$, $-\text{N}(\text{cacboxyclyl})(\text{heteroxyclyl})$, v.v., trong đó alkyl, cacboxyclyl, và heteroxyclyl có thể được thế hoặc không được thế và như được xác định và mô tả ở đây. Amino “được thế” hoặc “được bảo vệ” nghĩa là aminoalkyl như được mô tả và xác định ở đây, trong đó nguyên tử H trong nhóm amino được thay thế bằng nhóm axyl chẳng hạn, các nhóm bảo vệ amin thông thường như 9-florenylmetyl carbamat (“Fmoc”), *t*-butyl carbamat (“Boc”), benzyl carbamat (“Cbz”), axetyl, trifloaxetyl, phtalimidyl, triphenylmetyl, *p*-toluensulfonyl (“tosyl”), metylsulfonyl (“mesyl”), v.v..

“Aminoalkyl” nghĩa là gốc alkyl không vòng, trong đó một trong số các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon cuối hoặc sp^3 , được thay thế bằng gốc amino như được xác định và mô tả ở đây. Các ví dụ không mang tính giới hạn về aminoalkyl bao gồm $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}(\text{CH}_3)$,

-CH₂CH(CH₃)-NH(CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₃)-NH(CH₃), -CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)-N(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)-N(CH₃)₂, -CH₂-NH(CH₂CH₃), -CH₂CH₂-NH(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH₂-NH(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH₂CH₂-NH(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)-NH(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₃)-NH(CH₂CH₃), -CH₂-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)-N(CH₂CH₃)₂, v.v.. Aminoalkyl “được thế” hoặc “được bảo vệ” nghĩa là aminoalkyl như được mô tả và xác định ở đây, trong đó nguyên tử H trong nhóm amino được thay thế bằng nhóm axyl chẳng hạn, các nhóm bảo vệ amin thông thường như 9-florenylmethyl carbamat (“Fmoc”), *t*-butyl carbamat (“Boc”), benzyl carbamat (“Cbz”), axetyl, trifloaxetyl, phtalimidyl, triphenylmetyl, *p*-toluensulfonyl (“tosyl”), metylsulfonyl (“mesyl”), v.v.

“Aryl” nghĩa là gốc hydrocacbon thơm thu được bằng cách loại một nguyên tử hydro từ một nguyên tử cacbon đơn trong hệ vòng thơm gốc. Ví dụ, nhóm aryl có thể có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon, từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon, hoặc từ 6 đến 12 nguyên tử cacbon. Nhóm aryl thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các gốc thu được từ benzen (ví dụ phenyl), benzen được thế, naphtalen, antraxen, biphenyl, và các nhóm tương tự.

“Arylalkyl” được dùng để chỉ gốc alkyl không vòng, trong đó một trong số các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon cuối hoặc sp³, được thay thế bằng gốc aryl. Các nhóm arylalkyl thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzyl, 2-phenyletan-1-yl, naphtylmetyl, 2-naphtyletan-1-yl, naphtobenzyl, 2-naphtophenyletan-1-yl và các nhóm tương tự. Nhóm arylalkyl có thể chứa từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ phần alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần aryl chứa từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon.

“Arylalkenyl” được dùng để chỉ gốc alkenyl không vòng, trong đó một trong số các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon cuối hoặc sp³, song cũng có thể là nguyên tử cacbon sp², được thay thế bằng gốc aryl. Phần aryl trong arylalkenyl có thể bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm aryl được mô tả ở đây chẳng hạn, và phần alkenyl trong arylalkenyl có thể bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm alkenyl được mô tả ở đây chẳng hạn. Nhóm arylalkenyl có thể chứa từ 6

đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ phần alkenyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần aryl chứa từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon.

“Arylalkynyl” được dùng để chỉ gốc alkynyl không vòng, trong đó một trong số các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon cuối hoặc sp^3 , nhưng cũng có thể là nguyên tử cacbon sp , được thay thế bằng gốc aryl. Phần aryl trong arylalkynyl có thể bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm aryl được mô tả ở đây chẳng hạn, và phần alkynyl trong arylalkynyl có thể bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm alkynyl được mô tả ở đây chẳng hạn. Nhóm arylalkynyl có thể chứa từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ phần alkynyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần aryl chứa từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “được thế” liên quan đến alkyl, alkylen, aryl, arylalkyl, heteroxyclyl, heteroaryl, cacboxyclyl, v.v., ví dụ “alkyl được thế”, “alkylen được thế”, “aryl được thế”, “arylalkyl được thế”, “heteroxyclyl được thế”, và “cacboxyclyl được thế” lần lượt có nghĩa là alkyl, alkylen, aryl, arylalkyl, heteroxyclyl, cacboxyclyl, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro độc lập được thay thế bằng nhóm thế không phải là hydro. Các nhóm thế thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, $-X$, $-R$, $-O^-$, $=O$, $-OR$, $-SR$, $-S^-$, $-NR_2$, $-N^+R_3$, $=NR$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)R$, $-NHS(=O)_2R$, $-C(=O)R$, $-C(=O)NRR$, $-S(=O)_2O^-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R$, $-OS(=O)_2OR$, $-S(=O)_2NR$, $-S(=O)R$, $-OP(=O)(OR)_2$, $-P(=O)(OR)_2$, $-P(=O)(O^-)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(O)(OR)(O^-)$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)X$, $-C(S)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR$, $-C(O)SR$, $-C(S)SR$, $-C(O)NRR$, $-C(S)NRR$, $-C(=NR)NRR$, trong đó mỗi X độc lập là halogen: F, Cl, Br, hoặc I; và mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, aryl, arylalkyl, dị vòng, hoặc nhóm bảo vệ hoặc gốc tiền dược chất. Nhóm alkylen, alkenylen, và alkynylen cũng có thể được thế tương tự. Nếu số nguyên tử cacbon được gán cho một nhóm được thế, thì đây là số nguyên tử cacbon của nhóm được thế, không phải là số nguyên tử cacbon của nhóm thế (trừ khi có quy định khác). Ví dụ, C_{1-4} alkyl được thế được dùng để chỉ nhóm C_{1-4} alkyl, nhóm này có thể được thế bằng nhóm có nhiều hơn 4 nguyên tử cacbon chẳng hạn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “tiền dược chất” được dùng để chỉ hợp chất bất kỳ mà khi được sử dụng cho hệ sinh học sẽ tạo ra dược chất, tức là hoạt chất, nhờ (các) phản ứng hoá học, (các) phản ứng hoá học được xúc tác bởi enzym, quang phân,

và/hoặc (các) phản ứng hoá học chuyển hoá diễn ra một cách tự phát. Theo đó, tiền dược chất là chất tương tự được biến đổi cộng hoá trị hoặc dạng tiềm tàng của hợp chất có hoạt tính điều trị.

Chuyên gia trong lĩnh vực này hiểu rằng các nhóm thế và các gốc khác của hợp chất có công thức I cần được lựa chọn để tạo ra hợp chất đủ ổn định để thu được hợp chất có dược dụng có thể bào chế được thành dược phẩm có độ ổn định ở mức chấp nhận được. Các hợp chất có công thức I có độ ổn định như vậy được coi là nằm trong phạm vi của sáng chế.

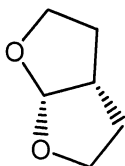
“Heteroalkyl” được dùng để chỉ nhóm alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thay thế bằng nguyên tử khác loại như O, N, hoặc S. Ví dụ, nếu nguyên tử cacbon trong nhóm alkyl được gắn với phân tử gốc được thay thế bằng nguyên tử khác loại (ví dụ O, N, hoặc S) thì nhóm heteroalkyl thu được lần lượt là nhóm alkoxy (ví dụ $-OCH_3$, v.v.), nhóm amin (ví dụ $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, v.v.), hoặc nhóm thioalkyl (ví dụ $-SCH_3$). Nếu nguyên tử cacbon không nằm ở cuối trong nhóm alkyl không được gắn với phân tử gốc được thay thế bằng nguyên tử khác loại (ví dụ O, N, hoặc S) thì nhóm heteroalkyl thu được lần lượt là alkyl ete (ví dụ $-CH_2CH_2-O-CH_3$, v.v.), alkyl amin (ví dụ $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, v.v.), hoặc thioalkyl ete (ví dụ $-CH_2-S-CH_3$). Nếu nguyên tử cacbon cuối trong nhóm alkyl được thay thế bằng nguyên tử khác loại (ví dụ O, N, hoặc S), thì nhóm heteroalkyl thu g lần lượt là nhóm hydroxyalkyl (ví dụ $-CH_2CH_2-OH$), nhóm aminoalkyl (ví dụ $-CH_2NH_2$), hoặc nhóm alkyl thiol (ví dụ $-CH_2CH_2-SH$). Nhóm heteroalkyl có thể có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, hoặc từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon chẳng hạn. Nhóm C_1-C_6 heteroalkyl nghĩa là nhóm heteroalkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, ví dụ về “dị vòng” hoặc “heterocyclyl” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các dị vòng được mô tả trong tài liệu: Paquette, Leo A.; *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry* (W.A. Benjamin, New York, 1968), cụ thể là các chương 1, 3, 4, 6, 7, và 9; *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs* (John Wiley & Sons, New York, 1950 đến nay), cụ thể là các tập 13, 14, 16, 19, và 28; và *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566. Theo một phương án cụ thể của sáng chế, “dị vòng” bao gồm “vòng cacbon” như được xác định ở đây, trong đó một hoặc nhiều (ví dụ 1, 2, 3, hoặc 4) nguyên tử cacbon được thay thế bằng

nguyên tử khác loại (ví dụ O, N, hoặc S). Thuật ngữ “dị vòng” hoặc “heteroxyclyl” bao gồm vòng bão hoà, vòng không bão hoà một phần, và vòng thơm (tức là dị vòng thơm). Heteroxyclyl được thể bao gồm các dị vòng được thể bằng nhóm thế bất kỳ trong số các nhóm thế được mô tả ở đây, kể cả nhóm carbonyl. Một ví dụ không mang tính giới hạn về carbonyl heteroxyclyl được thể là:



Các ví dụ không mang tính giới hạn về dị vòng bao gồm pyridyl, dihydropyridyl, tetrahydropyridyl (piperidyl), thiazolyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiophenyl được oxy hoá ở lưu huỳnh, pyrimidinyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, benzofuranyl, thianaphtalenyl, indolyl, indolenyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, piperidinyl, 4-piperidonyl, pyrrolidinyl, 2-pyrrolidonyl, pyrrolinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, decahydroquinolinyl, octahydroisoquinolinyl, azocinyl, triazinyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 2H,6H-1,5,2-dithiazinyl, thienyl, thiantrenyl, pyranyl, isobenzofuranyl, cromenyl, xantenyl, phenoxantiny, 2H-pyrrolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolizinyl, isoindolyl, 3H-indolyl, 1H-indazolyl, purinyl, 4H-quinolizinyl, phtalazinyl, naphtyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, xinolinyl, pteridinyl, 4aH-carbazolyl, carbazolyl, β -carbolinyl, phenantridinyl, acridinyl, pyrimidinyl, phenantrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, furazanyl, phenoxazinyl, isochromanyl, cromanyl, imidazolidinyl, imidazolyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, piperazinyl, indolyl, isoindolyl, quinuclidinyl, morpholinyl, oxazolidinyl, benzotriazolyl, benzisoxazolyl, oxindolyl, benzoxazolyl, isatinoyl, và bis-tetrahydrofuranyl:



Để làm ví dụ không mang tính giới hạn, dị vòng liên kết cacbon được liên kết ở vị trí 2, 3, 4, 5, hoặc 6 của pyridin, vị trí 3, 4, 5, hoặc 6 của pyridazin, vị trí 2, 4, 5, hoặc 6 của pyrimidin, vị trí 2, 3, 5, hoặc 6 của pyrazin, vị trí 2, 3, 4, hoặc 5 của furan, tetrahydrofuran, thiofuran, thiophen, pyrrol hoặc tetrahydropyrrol, vị trí 2, 4, hoặc 5 của

oxazol, imidazol hoặc thiazol, vị trí 3, 4, hoặc 5 của isoxazol, pyrazol, hoặc isothiazol, vị trí 2 hoặc 3 của aziridin, vị trí 2, 3, hoặc 4 của azetidin, vị trí 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 của quinolin hoặc vị trí 1, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 của isoquinolin. Cụ thể hơn nữa, dị vòng liên kết cacbon bao gồm 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 5-pyridyl, 6-pyridyl, 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl, 5-pyridazinyl, 6-pyridazinyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 6-pyrimidinyl, 2-pyrazinyl, 3-pyrazinyl, 5-pyrazinyl, 6-pyrazinyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, hoặc 5-thiazolyl.

Để làm ví dụ không mang tính giới hạn, dị vòng liên kết nitơ được liên kết ở vị trí 1 của aziridin, azetidin, pyrol, pyrrolidin, 2-pyrolin, 3-pyrolin, imidazol, imidazolidin, 2-imidazolin, 3-imidazolin, pyrazol, pyrazolin, 2-pyrazolin, 3-pyrazolin, piperidin, piperazin, indol, indolin, 1H-indazol, vị trí 2 của isoindol, hoặc isoindolin, vị trí 4 của morpholin, và vị trí 9 của carbazol, hoặc β -carbolin. Cụ thể hơn nữa, dị vòng liên kết nitơ bao gồm 1-aziridyl, 1-azetetyl, 1-pyrollyl, 1-imidazolyl, 1-pyrazolyl, và 1-piperidinyl.

“Heteroxyclylalkyl” được dùng để chỉ gốc alkyl không vòng, trong đó một trong số các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon cuối hoặc sp^3 , được thay thế bằng gốc heteroxyclyl (tức là gốc heteroxyclyl-alkylen-). Các nhóm heteroxyclylalkyl thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, heteroxyclyl- CH_2 -, heteroxyclyl- $CH(CH_3)$ -, heteroxyclyl- CH_2CH_2 -, 2-(heteroxyclyl)etan-1-yl, và các nhóm tương tự, trong đó phần “heteroxyclyl” bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm heteroxyclyl được mô tả ở trên, kể các nhóm được mô tả trong tài liệu: Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Chuyên gia trong lĩnh vực này cũng hiểu rằng nhóm heteroxyclyl có thể được gắn với phần alkyl trong heteroxyclyl alkyl bằng liên kết cacbon-cacbon hoặc liên kết cacbon-nguyên tử khác loại, với điều kiện nhóm thu được là ổn định về mặt hoá học. Nhóm heteroxyclylalkyl chứa từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ phần alkyl trong nhóm heteroxyclylalkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần heteroxyclyl chứa từ 1 đến 14 nguyên tử cacbon. Các ví dụ không mang tính giới hạn về heteroxyclylalkyl bao gồm dị vòng 5 cạnh chứa lưu huỳnh, oxy, và/hoặc nitơ như thiazolylmetyl, 2-thiazolyletan-1-yl, imidazolylmetyl, oxazolylmetyl, thiadiazolylmetyl, v.v., dị vòng 6 cạnh chứa lưu huỳnh, oxy, và/hoặc nitơ như piperidinylmetyl, piperazinylmetyl, morpholinylmetyl, pyridinylmetyl, pyridizylmetyl, pyrimidinylmetyl, pyrazinylmetyl, v.v..

“Heteroxyclylalkenyl” được dùng để chỉ gốc alkenyl không vòng, trong đó một trong số các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon cuối hoặc sp^3 , nhưng cũng có thể là nguyên tử cacbon sp^2 , được thay thế bằng gốc heteroxyclyl (tức là gốc heteroxyclyl-alkenyl-). Phần heteroxyclyl trong nhóm heteroxyclyl alkenyl bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm heteroxyclyl được mô tả ở đây, kể cả các nhóm được mô tả trong tài liệu: Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, và phần alkenyl trong nhóm heteroxyclyl alkenyl bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm alkenyl được mô tả ở đây. Chuyên gia trong lĩnh vực này cũng hiểu rằng nhóm heteroxyclyl có thể được gắn với phần alkenyl của heteroxyclyl alkenyl bằng liên kết cacbon-cacbon hoặc liên kết cacbon-nguyên tử khác loại, với điều kiện nhóm thu được là ổn định về mặt hoá học. Nhóm heteroxyclylalkenyl chứa từ 3 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ phần alkenyl trong nhóm heteroxyclyl alkenyl chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và phần heteroxyclyl chứa từ 1 đến 14 nguyên tử cacbon.

“Heteroxyclylalkynyl” được dùng để chỉ gốc alkynyl không vòng, trong đó một trong số các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon cuối hoặc sp^3 , nhưng cũng có thể là nguyên tử cacbon sp , được thay thế bằng gốc heteroxyclyl (tức là gốc heteroxyclyl-alkynyl-). Phần heteroxyclyl trong nhóm heteroxyclyl alkynyl bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm heteroxyclyl được mô tả ở đây, kể cả các nhóm được mô tả trong tài liệu: Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, và phần alkynyl trong nhóm heteroxyclyl alkynyl bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm alkynyl được mô tả ở đây. Chuyên gia trong lĩnh vực này cũng sẽ hiểu rằng nhóm heteroxyclyl có thể được gắn với phần alkynyl trong heteroxyclyl alkynyl bằng liên kết cacbon-cacbon hoặc liên kết cacbon-nguyên tử khác loại, với điều kiện nhóm thu được là ổn định về mặt hoá học. Nhóm heteroxyclylalkynyl chứa từ 3 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ phần alkynyl trong nhóm heteroxyclylalkynyl chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và phần heteroxyclyl chứa từ 1 đến 14 nguyên tử cacbon.

“Heteroaryl” được dùng để chỉ heteroxyclyl thơm có ít nhất một nguyên tử khác loại trong vòng. Các ví dụ không mang tính giới hạn về nguyên tử khác loại thích hợp có thể có mặt trong vòng thơm này bao gồm oxy, lưu huỳnh, và nitơ. Các ví dụ không mang tính giới hạn về vòng heteroaryl bao gồm tất cả các nhóm được đề cập đến trong định nghĩa về “heteroxyclyl”, kể cả pyridinyl, pyrrolyl, oxazolyl, indolyl, isoindolyl,

purinyl, furanyl, thienyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, carbazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, pyridazyl, pyrimidyl, pyrazyl, v.v..

“Vòng cacbon” hoặc “cacboxyclyl” được dùng để chỉ vòng bão hoà (tức là xycloalkyl), không bão hoà một phần (ví dụ xycloakenyl, xycloalkadienyl, v.v.) hoặc vòng thơm có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon dưới dạng vòng đơn, có từ 7 đến 12 nguyên tử cacbon dưới dạng vòng đôi, và chứa đến khoảng 20 nguyên tử cacbon dưới dạng đa vòng. Vòng cacbon dạng vòng đơn thường có từ 3 đến 6 nguyên tử trong vòng, phổ biến hơn nữa là có 5 hoặc 6 nguyên tử trong vòng. Vòng cacbon dạng vòng đôi thường có từ 7 đến 12 nguyên tử trong vòng, chẳng hạn được sắp xếp dưới dạng hệ vòng đôi [4,5], [5,5], [5,6] hoặc [6,6], hoặc có 9 hoặc 10 nguyên tử trong vòng được sắp xếp dưới dạng hệ vòng đôi [5,6] hoặc [6,6], hoặc vòng ngưng tụ xoắn. Các ví dụ không mang tính giới hạn về vòng cacbon dạng vòng đơn bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, 1-xyclopent-1-enyl, 1-xyclopent-2-enyl, 1-xyclopent-3-enyl, xyclohexyl, 1-xyclohex-1-enyl, 1-xyclohex-2-enyl, 1-xyclohex-3-enyl, và phenyl. Ví dụ không mang tính giới hạn về vòng cacbon dạng vòng đôi bao gồm naphtyl.

“Arylheteroalkyl” được dùng để chỉ heteroalkyl như được xác định ở đây, trong đó nguyên tử hydro (có thể được gắn với nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại) được thay thế bằng nhóm aryl như được xác định ở đây. Nhóm aryl có thể được liên kết với nguyên tử cacbon trong nhóm heteroalkyl, hoặc với nguyên tử khác loại trong nhóm heteroalkyl, với điều kiện nhóm arylheteroalkyl thu được tạo ra gốc ổn định về mặt hoá học. Ví dụ, nhóm arylheteroalkyl có thể có công thức chung -alkylen-O-aryl, -alkylen-O-alkylen-aryl, -alkylen-NH-aryl, -alkylen-NH-alkylen-aryl, -alkylen-S-aryl, -alkylen-S-alkylen-aryl, v.v.. Ngoài ra, gốc bất kỳ trong số các gốc alkylen trong các công thức chung nêu trên có thể được thế bổ sung bằng nhóm thế bất kỳ trong số các nhóm thế được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở trên.

“Heteroarylalkyl” được dùng để chỉ nhóm alkyl, như được xác định ở đây, trong đó nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm heteroaryl như được xác định ở đây. Các ví dụ không mang tính giới hạn về heteroaryl alkyl bao gồm -CH₂-pyridinyl, -CH₂-pyrolyl, -CH₂-oxazolyl, -CH₂-indolyl, -CH₂-isoindolyl, -CH₂-purinyl, -CH₂-furanyl, -CH₂-thienyl, -CH₂-benzofuranyl, -CH₂-benzothiophenyl,

-CH₂-carbazolyl, -CH₂-imidazolyl, -CH₂-thiazolyl, -CH₂-isoxazolyl, -CH₂-pyrazolyl, -CH₂-isothiazolyl, -CH₂-quinolyl, -CH₂-isoquinolyl, -CH₂-pyridazyl, -CH₂-pyrimidyl, -CH₂-pyrazyl, -CH(CH₃)-pyridinyl, -CH(CH₃)-pyrolyl, -CH(CH₃)-oxazolyl, -CH(CH₃)-indolyl, -CH(CH₃)-isoindolyl, -CH(CH₃)-purinyl, -CH(CH₃)-furanyl, -CH(CH₃)-thienyl, -CH(CH₃)-benzofuranyl, -CH(CH₃)-benzothiophenyl, -CH(CH₃)-carbazolyl, -CH(CH₃)-imidazolyl, -CH(CH₃)-thiazolyl, -CH(CH₃)-isoxazolyl, -CH(CH₃)-pyrazolyl, -CH(CH₃)-isothiazolyl, -CH(CH₃)-quinolyl, -CH(CH₃)-isoquinolyl, -CH(CH₃)-pyridazyl, -CH(CH₃)-pyrimidyl, -CH(CH₃)-pyrazyl, v.v..

Thuật ngữ “tùy ý được thế” liên quan đến một nhóm thế cụ thể của hợp chất có công thức I (ví dụ nhóm aryl tùy ý được thế) được dùng để chỉ gốc có 0, 1, 2, hoặc nhiều nhóm thế.

“Ac” nghĩa là axetyl (-C(O)CH₃).

“Ac₂O” nghĩa là anhydrit axetic.

“DCM” nghĩa là diclometan (CH₂Cl₂).

“DIBAL” nghĩa là diisobutyl-nhôm hydrua.

“DMAP” nghĩa là dimetylaminopyridin.

“EDC” nghĩa là 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit.

“Et” nghĩa là etyl.

“EtOAc” nghĩa là etylaxetat.

“HOBT” nghĩa là N-hydroxybenzotriazol.

“Me” nghĩa là metyl (-CH₃).

“MeOH” nghĩa là metanol.

“MeCN” nghĩa là axetonitril.

“Pr” nghĩa là propyl.

“i-Pr” nghĩa là isopropyl (-CH(CH₃)₂).

“i-PrOH” nghĩa là isopropanol.

“rt” nghĩa là nhiệt độ trong phòng.

“TFA” nghĩa là axit trifloaxetic.

“THF” nghĩa là tetrahydrofuran.

Thuật ngữ “không đối xứng” được dùng để chỉ các phân tử có đặc tính không có khả năng chồng lên ảnh gương chúng, trong khi thuật ngữ “đối xứng” được dùng để chỉ các phân tử có khả năng chồng lên ảnh gương của chúng.

Thuật ngữ “chất đồng phân lập thể” được dùng để chỉ các hợp chất có cấu trúc hoá học giống nhau, nhưng khác nhau về cách sắp xếp các nguyên tử hoặc các nhóm trong không gian.

Thuật ngữ “chất đồng phân không đối quang” được dùng để chỉ chất đồng phân lập thể có hai hoặc nhiều tâm không đối xứng và các phân tử của nó không phải là ảnh gương của nhau. Các chất đồng phân không đối quang có đặc tính vật lý, ví dụ điểm nóng chảy, điểm sôi, các đặc tính quang phổ, và khả năng phản ứng khác nhau. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang có thể phân tách trong các quy trình phân tích có khả năng phân tách cao như điện di và sắc ký.

Thuật ngữ “chất đồng phân đối ảnh” được dùng để chỉ hai chất đồng phân lập thể của một hợp chất là các ảnh gương không có khả năng chồng lên nhau.

Nói chung, các định nghĩa và quy ước về hoá học lập thể được sử dụng ở đây phù hợp với định nghĩa và quy ước được sử dụng trong tài liệu: S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; và Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994), John Wiley & Sons, Inc., New York. Nhiều hợp chất hữu cơ có thể tồn tại ở dạng quay quang, tức là chúng có khả năng làm quay mặt phẳng của ánh sáng phân cực phẳng. Để mô tả hợp chất quay quang, các tiền tố D và L hoặc R và S được sử dụng để thể hiện cấu hình tuyệt đối của phân tử về (các) tâm không đối xứng của nó. Các tiền tố D và L hoặc (+) và (-) được sử dụng để thể hiện ký hiệu về khả năng quay ánh sáng phân cực phẳng của hợp chất, với (-) hoặc L nghĩa là hợp chất quay trái. Hợp chất có tiền tố (+) hoặc D là hợp chất quay phải. Đối với một cấu trúc hoá học nhất định, các chất đồng phân lập thể này là giống nhau, ngoại trừ việc chúng là ảnh gương của nhau. Một chất đồng phân lập thể cụ thể cũng có thể được gọi là chất đồng phân đối ảnh, và hỗn hợp gồm các chất đồng phân như vậy thường được gọi là hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh với tỷ lệ 50:50 được gọi là hỗn hợp

raxemic hoặc raxemat, hỗn hợp này có thể tồn tại nếu không có tính chọn lọc lập thể hoặc tính đặc hiệu lập thể trong một phản ứng hoặc quy trình hoá học. Thuật ngữ “hỗn hợp raxemic” và “raxemat” được dùng để chỉ hỗn hợp đẳng mol của hai loại chất đồng phân đối ảnh, không có khả năng quay quang.

Nhóm bảo vệ

Trong phạm vi của sáng chế, nhóm bảo vệ bao gồm gốc tiền được chất và nhóm bảo vệ bảo vệ hoá học.

Các nhóm bảo vệ là đã có, thường là đã biết và đã được sử dụng, và tùy ý được sử dụng để ngăn chặn các phản ứng phụ với nhóm được bảo vệ trong suốt quy trình tổng hợp, tức là quá trình hoặc phương pháp để điều chế các hợp chất theo sáng chế. Trong phần lớn các trường hợp, quyết định về nhóm nào được cần được bảo vệ, khi nào cần bảo vệ, và tính chất của nhóm bảo vệ hoá học “protecting group – PG” sẽ tùy thuộc vào đặc tính hoá học của phản ứng cần được bảo vệ (ví dụ điều kiện axit, bazơ, oxy hoá, khử hoặc các điều kiện khác) và hướng tổng hợp dự kiến. Các nhóm bảo vệ không nhất thiết, và thường là không giống nhau khi hợp chất được thể bằng nhiều nhóm bảo vệ. Nói chung, nhóm bảo vệ được sử dụng để bảo vệ các nhóm chức như nhóm carboxyl, hydroxyl, thio, hoặc amino và nhờ đó ngăn chặn các phản ứng phụ hoặc theo cách khác là tạo điều kiện cho hiệu suất tổng hợp. Thứ tự khử bảo vệ để tạo ra nhóm tự do không được bảo vệ tùy thuộc vào hướng tổng hợp dự kiến và các điều kiện gặp phải của phản ứng, và có thể được thực hiện theo thứ tự bất kỳ như được chuyên gia trong lĩnh vực này xác định.

Các nhóm chức khác nhau của hợp chất theo sáng chế có thể được bảo vệ. Ví dụ, các nhóm bảo vệ đối với nhóm -OH (như hydroxyl, axit carboxylic, phosphonic, hoặc nhóm chức khác) bao gồm “nhóm tạo ete hoặc este”. Nhóm tạo ete hoặc este có thể được dùng làm nhóm bảo vệ hoá học trong các sơ đồ tổng hợp được mô tả dưới đây. Tuy nhiên, chuyên gia trong lĩnh vực này hiểu rằng một số nhóm bảo vệ hydroxyl và thio sẽ không phải là nhóm tạo ete cũng như nhóm tạo este, và có thể là amit, như được bàn luận dưới đây.

Có rất nhiều nhóm bảo vệ hydroxyl và nhóm tạo amit, và các phản ứng phân cắt hoá học tương ứng được mô tả trong tài liệu: Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York,

1999, ISBN 0-471-16019-9) (“Greene”). Ngoài ra, xem tài liệu: Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994). Cụ thể là Chapter 1, Protecting Groups: An Overview, trang 1-20, Chapter 2, Hydroxyl Protecting Groups, trang 21-94, Chapter 3, Diol Protecting Groups, trang 95-117, Chapter 4, Carboxyl Protecting Groups, trang 118-154, Chapter 5, Carbonyl Protecting Groups, trang 155-184. Đối với các nhóm bảo vệ axit carboxylic, axit phosphonic, phosphonat, axit sulfonic và các nhóm bảo vệ axit khác, xem tài liệu: Greene như đã trích dẫn ở trên. Ví dụ không mang tính giới hạn về các nhóm như vậy bao gồm este, amit, hydrazit, và các nhóm tương tự.

Nhóm bảo vệ tạo ete và este

Các nhóm tạo este bao gồm: (1) nhóm tạo este phosphonat như este phosphonamidat, este phosphorothioat, este phosphonat, và phosphon-bis-amidat; (2) nhóm tạo este carboxyl, và (3) nhóm tạo este lưu huỳnh như sulfonat, sulfat, và sulfinat.

Sản phẩm chuyển hoá của hợp chất theo sáng chế

Các sản phẩm chuyển hoá in vivo của hợp chất được mô tả ở đây cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Các sản phẩm này có thể được tạo ra quá trình oxy hoá, khử, thủy phân, amit hoá, este hoá hợp chất được sử dụng và các quá trình tương tự chẳng hạn, chủ yếu là do các quy trình enzym. Do đó, phạm vi của sáng chế bao hàm các hợp chất được tạo ra bằng quy trình bao gồm bước cho hợp chất theo sáng chế tiếp xúc với động vật có vú trong khoảng thời gian đủ để tạo ra sản phẩm chuyển hoá của nó. Các sản phẩm này thường được xác định bằng cách điều chế hợp chất theo sáng chế ở dạng được đánh dấu phóng xạ (ví dụ C^{14} hoặc H^3), cho động vật có vú như chuột, chuột nhắt, chuột lang, khỉ, hoặc cho người sử dụng hợp chất này ngoài đường tiêu hoá với liều có thể phát hiện được (ví dụ với liều lớn hơn khoảng 0,5mg/kg thể trọng), cho phép quá trình chuyển hoá diễn ra trong thời gian đủ (thường nằm trong khoảng từ 30 giây đến 30 giờ) và tách sản phẩm chuyển hoá của nó ra khỏi nước tiểu, máu hoặc mẫu sinh học khác. Các sản phẩm này có thể được tách ra một cách dễ dàng do chúng được đánh dấu (các sản phẩm khác được tách ra bằng cách sử dụng kháng thể có khả năng gắn kết với epitop có mặt trong sản phẩm chuyển hoá). Cấu trúc của sản phẩm chuyển hoá được xác định theo phương pháp thông thường, ví dụ bằng cách

phân tích MS hoặc NMR. Nói chung, việc phân tích sản phẩm chuyển hoá được tiến hành theo phương pháp giống như phương pháp nghiên cứu quá trình chuyển hoá thuốc thông thường âm chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết. Theo cách khác, nếu không phát hiện được in vivo, thì các sản phẩm chuyển hoá có thể được sử dụng trong thử nghiệm chẩn đoán về liều điều trị của hợp chất theo sáng chế ngay cả khi bản thân chúng không có hoạt tính kháng nhiễm.

Hợp chất có công thức I

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, như được mô tả ở đây.

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức I, n bằng 1.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, n bằng 0.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, n bằng 1 và L^2 là $-CH(R^6)-$, trong đó R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, và heteroalkyl.

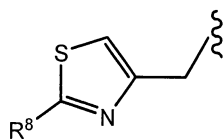
Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, n bằng 1 và L^2 là $-CH_2-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, n bằng 1 và L^2 là $-C(O)-$.

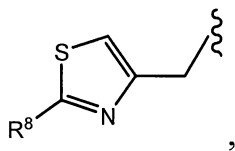
Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, n bằng 1 và Y là heterocyclalkyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, n bằng 1 và $Y-R^8$ là $-CH_2-(heteroaryl$ được thế).

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, n bằng 1 và $Y-R^8$ là:



Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, n bằng 1 và $Y-R^8$ là:

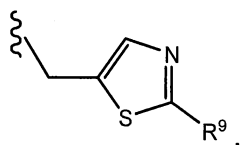


trong đó R^8 là alkyl, ví dụ 2-propyl.

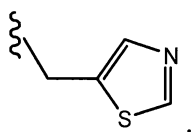
Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, n bằng 1 và X là heterocyclalkyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, n bằng 1 và X là CH_2 -heteroaryl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, n bằng 1 và $X\text{-R}^9$ là:



Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, n bằng 1 và $X\text{-R}^9$ là:



Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, n bằng 1 và Z^1 là $\text{-N(R}^7\text{)-}$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, n bằng 1 và Z^1 là -N(alkyl)- hoặc -N(carboxycyl)- .

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, n bằng 1 và Z^1 là $\text{-N(CH}_3\text{)-}$ hoặc -N(cyclopropyl)- .

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, n bằng 1 và Z^1 là -NH- .

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, n bằng 1 và mỗi A độc lập là aryl hoặc aryl được thế.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, n bằng 1 và mỗi A là phenyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, n bằng 1 và mỗi A là phenyl và mỗi p bằng 0.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, n bằng 1 và R^2 là H, alkyl, alkyl được thế, hoặc heteroalkyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, n bằng 1 và R^2 là 2-propyl, methyl, $-\text{CH}_2\text{-O-benzyl}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{O-t-Bu})$, hoặc $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OH})$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, L^1 là $-\text{C}(\text{O})-$;

mỗi A độc lập là aryl, aryl được thế, alkyl, hoặc alkyl được thế;

R^1 là H hoặc alkyl;

mỗi nhóm R^2 độc lập là H, alkyl, alkyl được thế, hoặc heteroalkyl;

mỗi nhóm R^3 , R^4 , R^5 , và R^6 là H;

mỗi nhóm R^7 độc lập là H, alkyl, hoặc cacboxyclyl;

R^8 là H hoặc alkyl;

R^9 là H;

cả X và Y đều là heteroxyclylalkyl;

Z^2 là $-\text{O}-$; và

p bằng 0.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, mỗi A là phenyl;

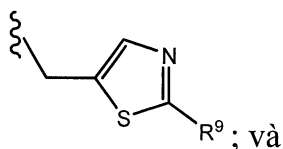
R^1 là H hoặc $-\text{CH}_3$;

mỗi nhóm R^2 là H, methyl, ethyl, 2-propyl, $-\text{CH}_2\text{-O-benzyl}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-OH}$, hoặc $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{O-t-Bu})$;

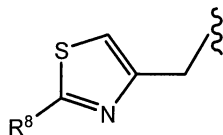
mỗi nhóm R^7 là H, methyl hoặc xyclopropyl;

R^8 là H hoặc 2-propyl;

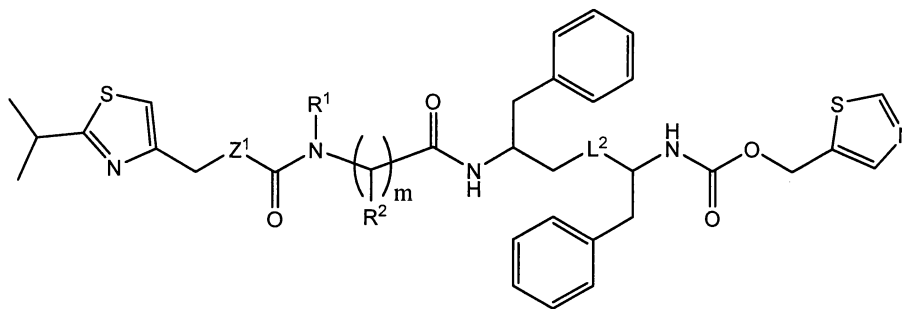
X là:



Y là:



Theo một phương án khác, hợp chất có công thức I có công thức chung IA như sau:



Công thức IA

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IA, Z^1 là $-N(R^7)-$. Theo một phương án cụ thể, R^7 là H. Theo một phương án cụ thể khác, R^7 là alkyl, ví dụ nhóm bất kỳ trong số các nhóm alkyl được mô tả ở đây. Theo phương án cụ thể khác nữa, R^7 là heteroalkyl, ví dụ nhóm bất kỳ trong số các nhóm heteroalkyl được mô tả ở đây. Theo phương án cụ thể khác nữa, R^7 cacboxyclyl được thể hoặc không được thể, trong đó nhóm cacboxyclyl là nhóm bất kỳ trong số các nhóm cacboxyclyl được mô tả ở đây chẳng hạn. Theo phương án cụ thể khác nữa, R^7 là heteroxyclyl được thể hoặc không được thể, trong đó nhóm heteroxyclyl này là nhóm bất kỳ trong số các nhóm heteroxyclyl được mô tả ở đây chẳng hạn.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IA, Z^1 là $-O-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IA, L^2 là $-C(R^6)_2-$, trong đó mỗi nhóm R^6 là H.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IA, L^2 là $-C(R^6)_2-$, trong đó mỗi nhóm R^6 độc lập là H hoặc alkyl, và nhóm alkyl này bao gồm nhóm alkyl bất được mô tả ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IA, L^2 là $-C(R^6)_2-$, trong đó một nhóm R^6 là H và nhóm R^6 còn lại là alkyl, trong đó nhóm alkyl này bao gồm nhóm alkyl bất kỳ được mô tả ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IA, m bằng 1 và R² là H.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IA, m bằng 1 và R² là alkyl, trong đó nhóm alkyl này bao gồm nhóm alkyl bất kỳ được mô tả ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IA, m bằng 1 và R² là i-propyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IA, m bằng 1 và R² là i-butyl.

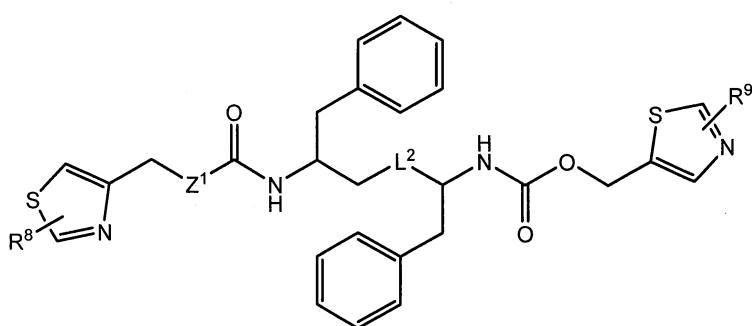
Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IA, m bằng 1 và R² là etyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IA, m bằng 1 và R² là methyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IA, m bằng 2 và mỗi nhóm R² độc lập được chọn từ H và alkyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IA, m bằng 2 và mỗi nhóm R² là H.

Theo phương án khác nữa, hợp chất có công thức I có công thức chung IB như sau:



Công thức IB.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IB, Z¹ là -N(R⁷)-. Theo một phương án cụ thể, R⁷ là H. Theo phương án cụ thể khác nữa, R⁷ là alkyl, ví dụ nhóm bất kỳ trong số các nhóm alkyl được mô tả ở đây. Theo phương án cụ thể khác nữa, R⁷ là heteroalkyl, ví dụ nhóm bất kỳ trong số các nhóm heteroalkyl được mô tả ở đây. Theo phương án cụ thể khác nữa, R⁷ là cacboxycyl được thể được thể hoặc

không được thể, trong đó nhóm cacboxyclyl là nhóm bất kỳ trong số các nhóm cacboxyclyl được mô tả ở đây chẳng hạn. Theo phương án cụ thể khác nữa, R^7 là heteroxyclyl được thể hoặc không được thể, trong đó, nhóm heteroxyclyl này là nhóm bất kỳ trong số các nhóm heteroxyclyl được mô tả ở đây chẳng hạn.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IB, Z^1 là -O-.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IB, L^2 là $-C(R^6)_2-$, trong đó mỗi nhóm R^6 là H.

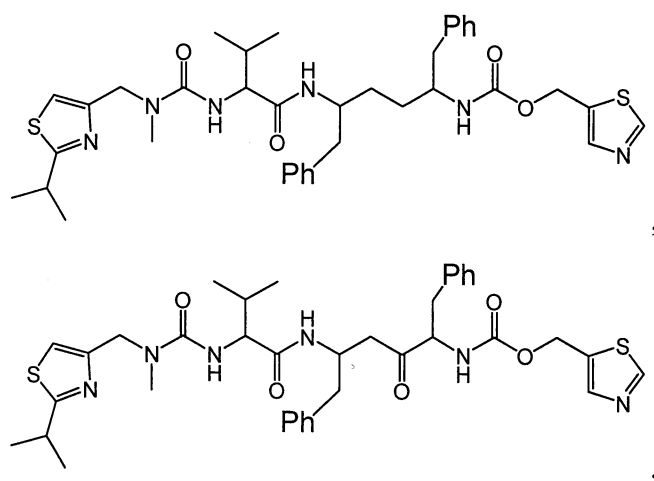
Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IB, L^2 là $-C(R^6)_2-$, trong đó mỗi nhóm R^6 độc lập là H hoặc alkyl, và nhóm alkyl này bao gồm nhóm alkyl bất kỳ được mô tả ở đây.

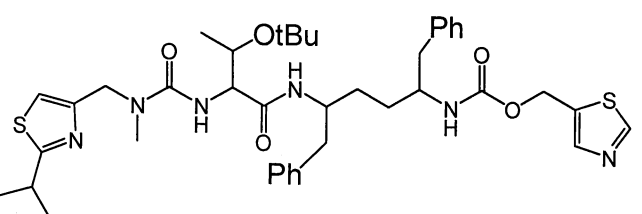
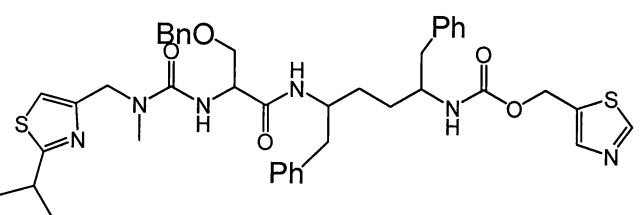
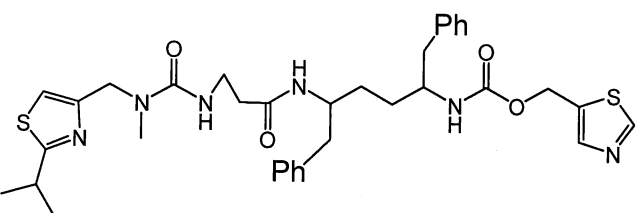
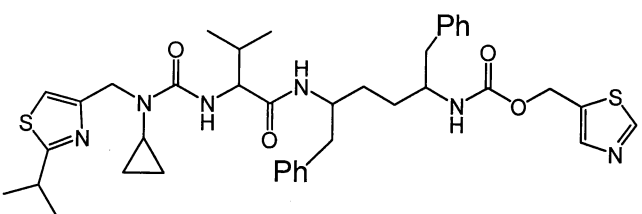
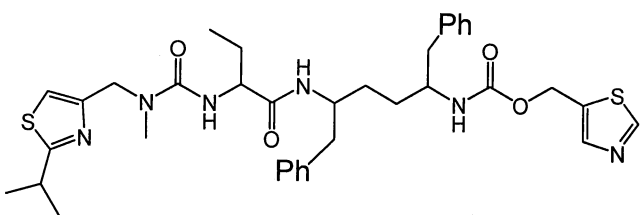
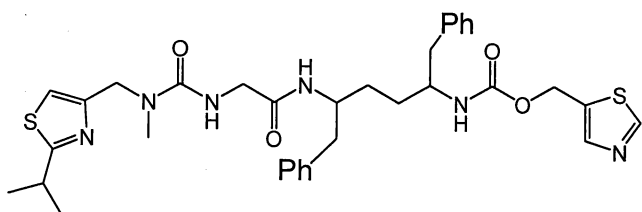
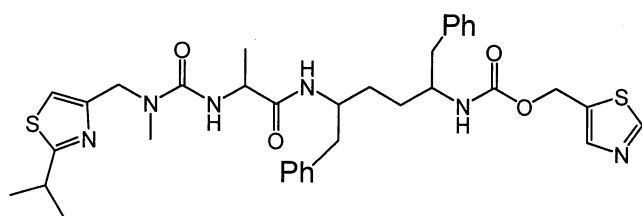
Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IB, L^2 là $-C(R^6)_2-$, trong đó một nhóm R^6 là H và nhóm R^6 còn lại là alkyl, trong đó nhóm alkyl này bao gồm nhóm alkyl bất kỳ được mô tả ở đây.

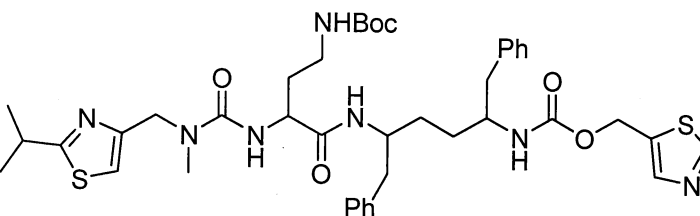
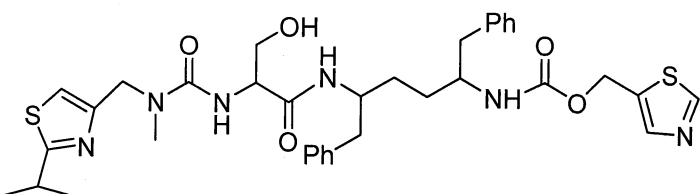
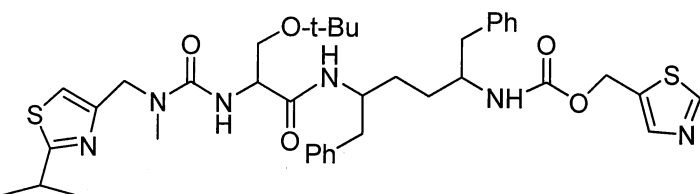
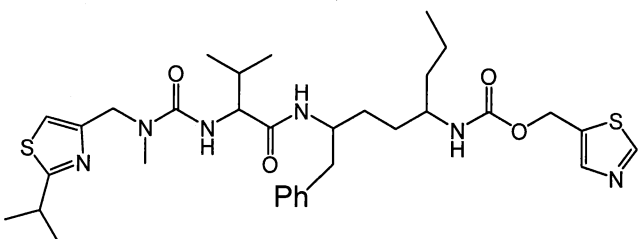
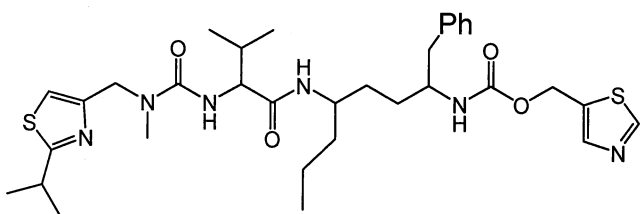
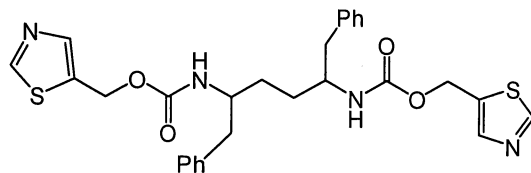
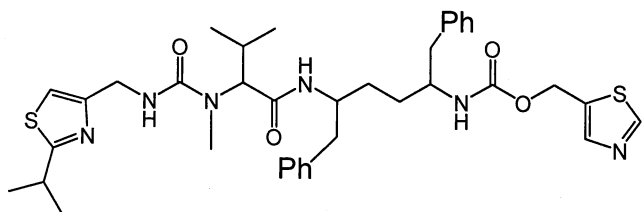
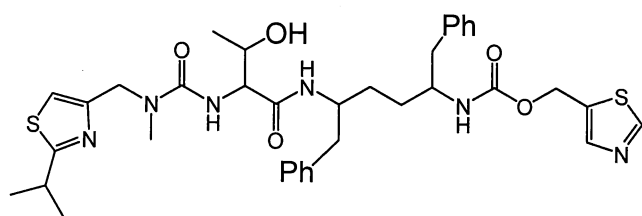
Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IB, cả R^8 và R^9 đều là H.

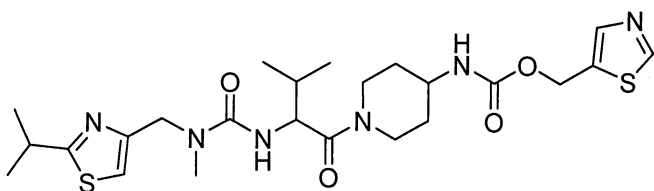
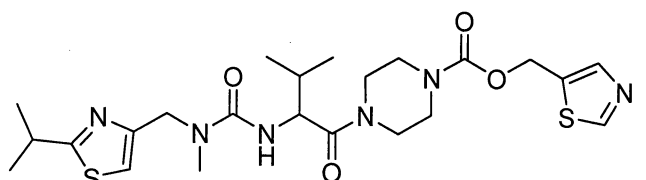
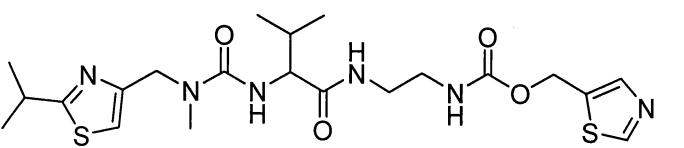
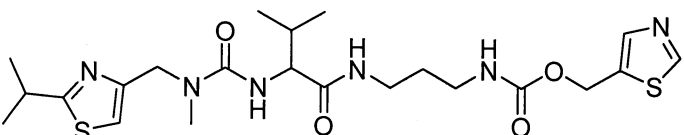
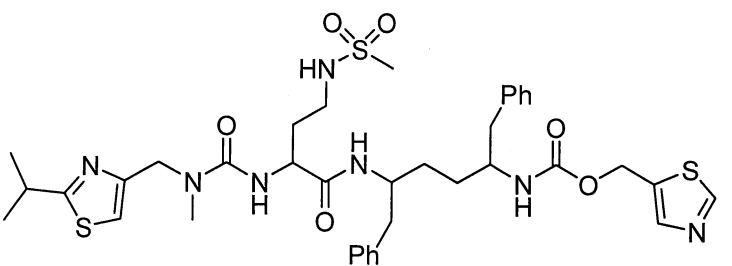
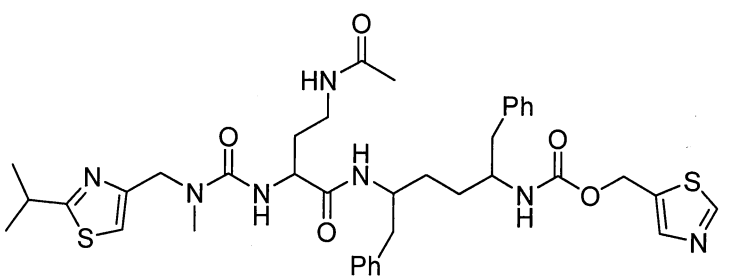
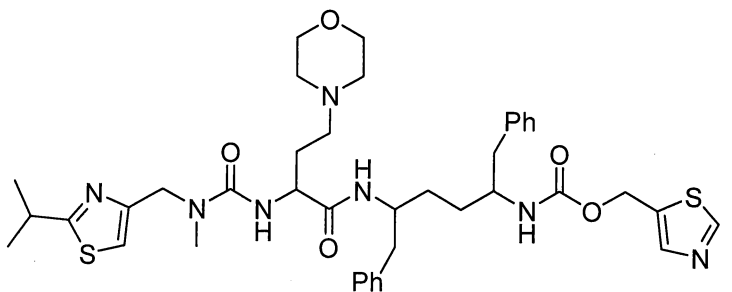
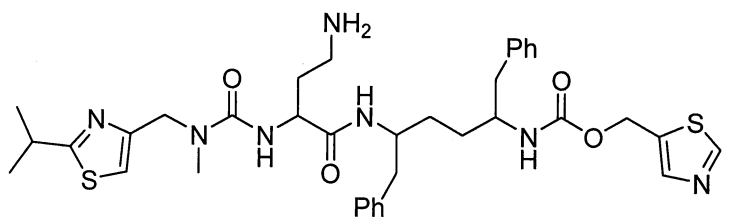
Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IB, R^8 và R^9 độc lập được chọn từ H và alkyl, trong đó nhóm alkyl này bao gồm nhóm alkyl bất kỳ được mô tả ở đây.

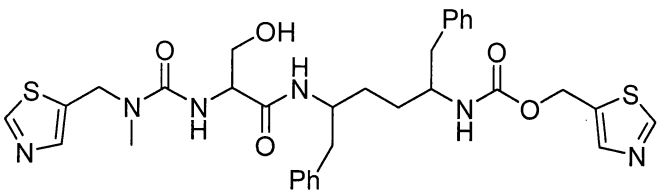
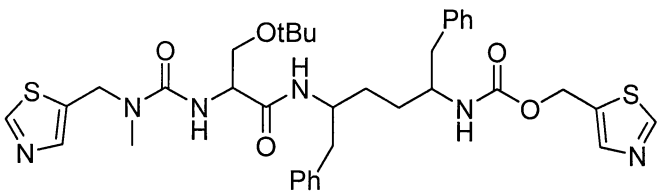
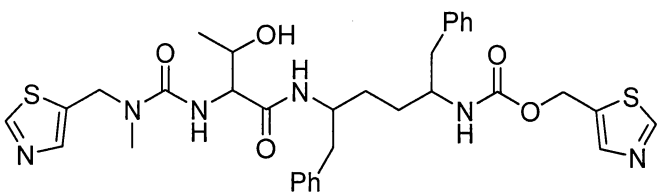
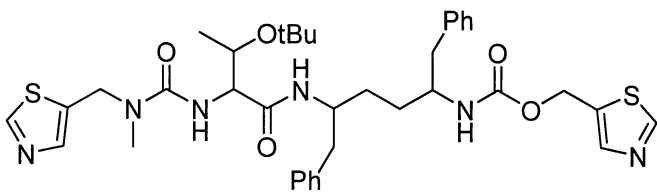
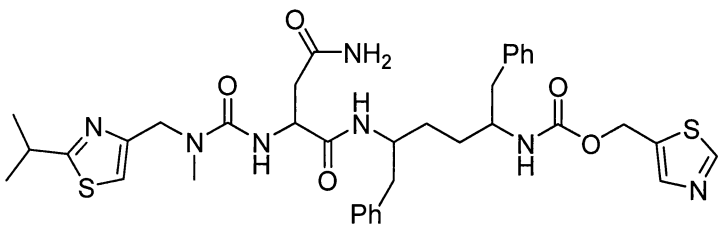
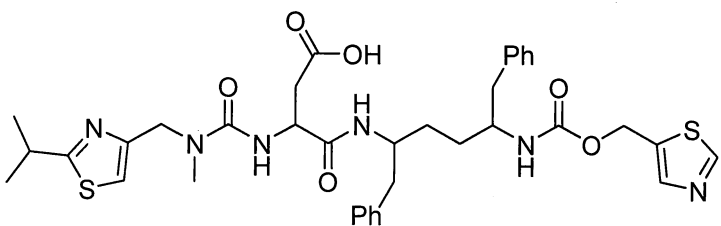
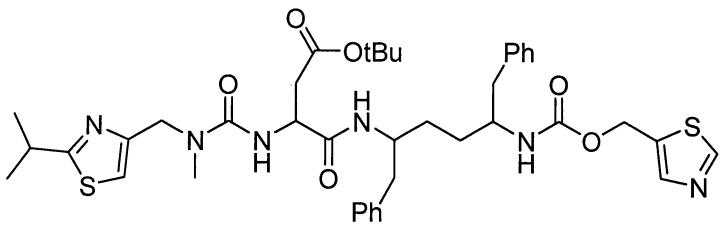
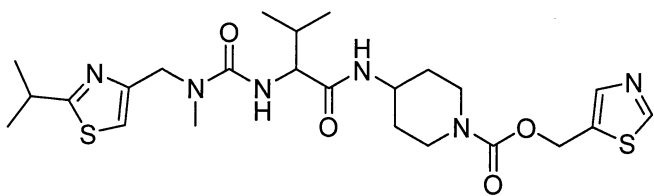
Theo phương án khác nữa, hợp chất có công thức I có một trong số các cấu trúc sau:

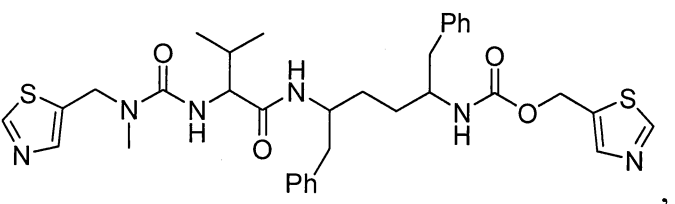
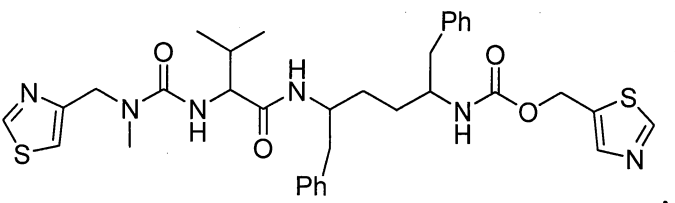
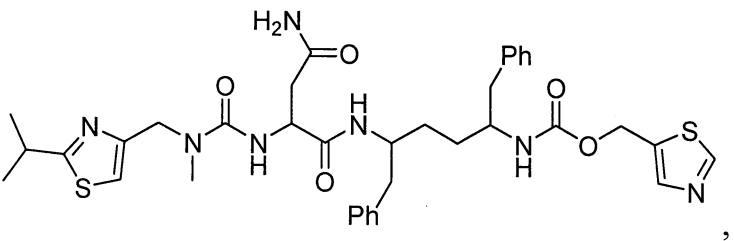
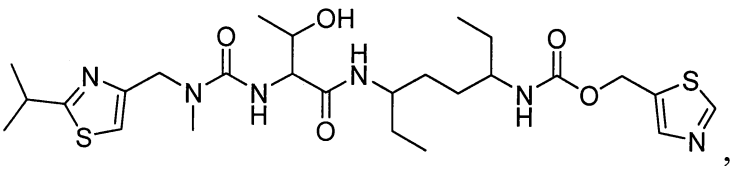
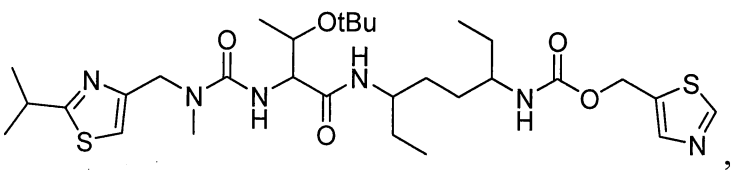
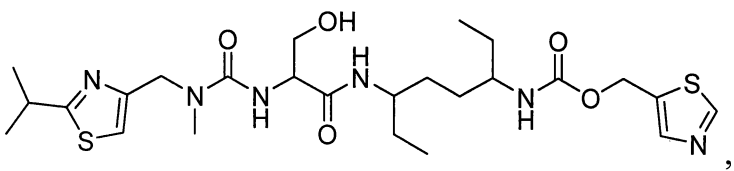
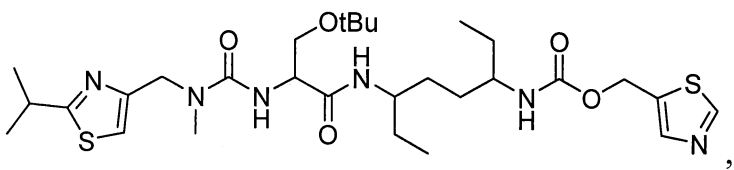
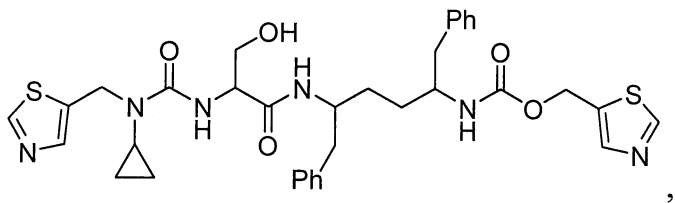
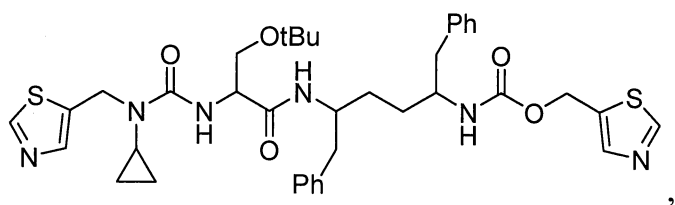


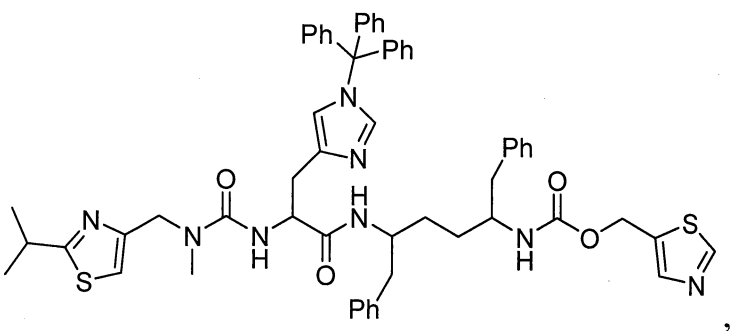
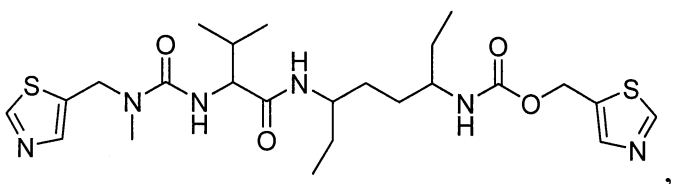
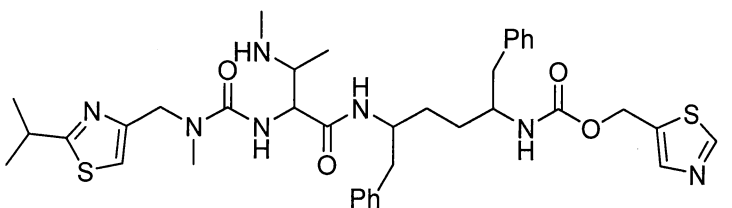
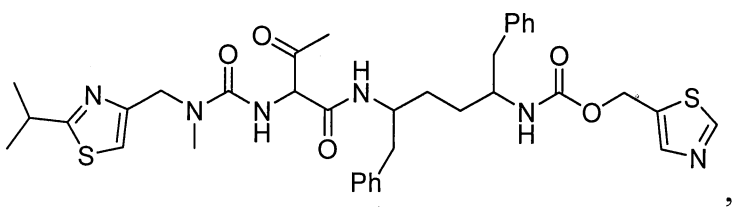
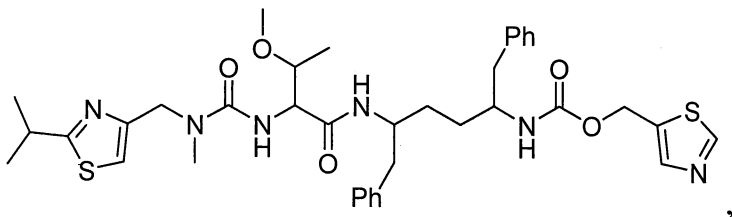
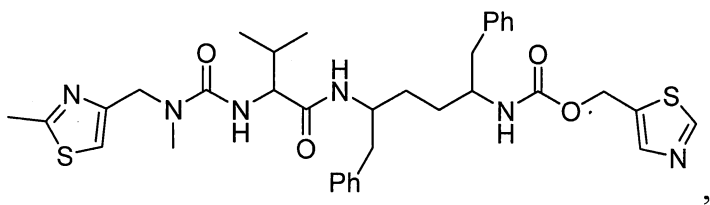
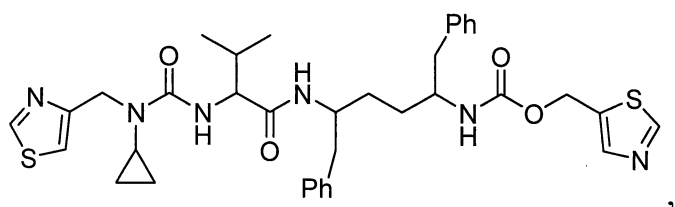


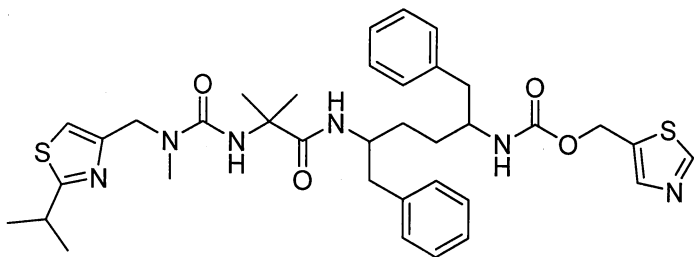
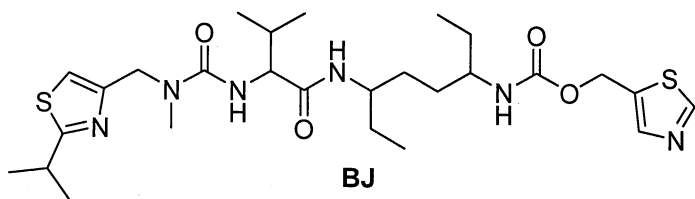
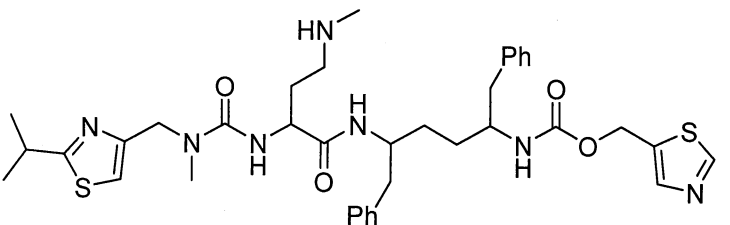
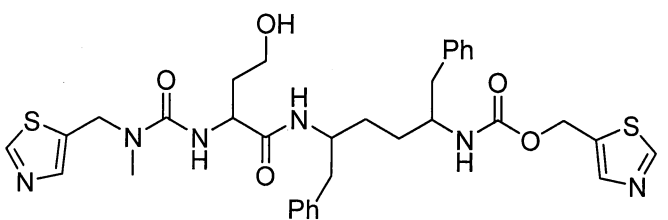
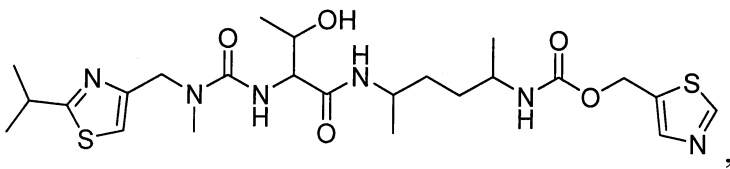
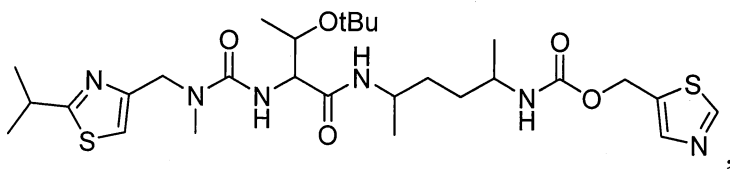
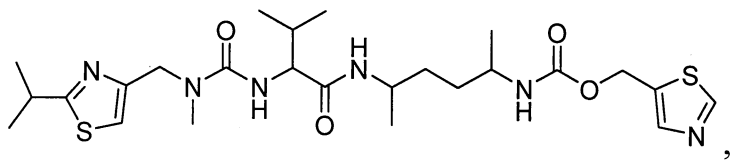
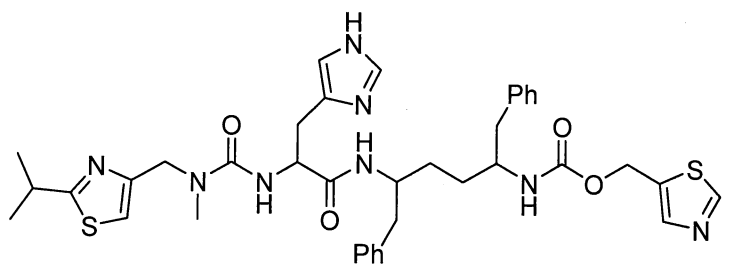


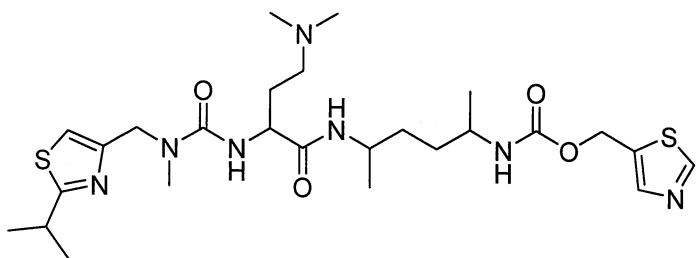
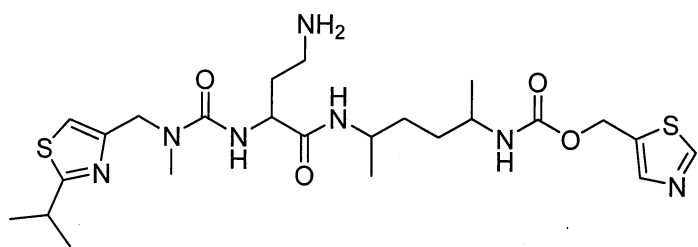
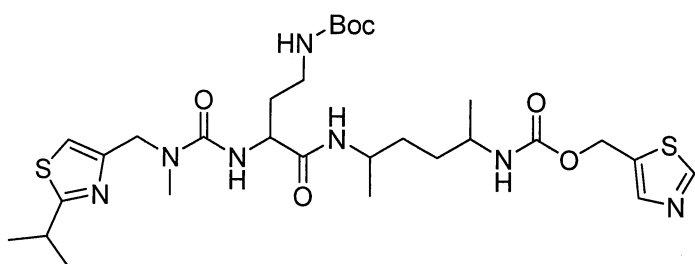
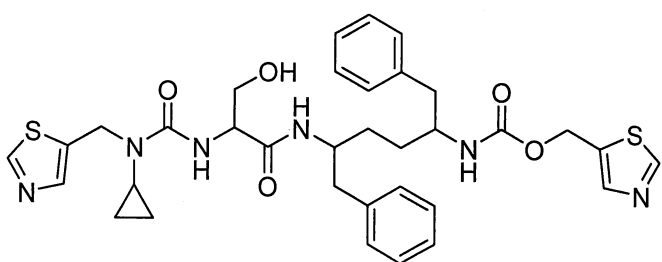
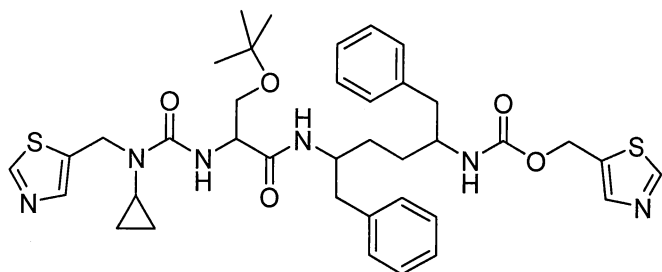
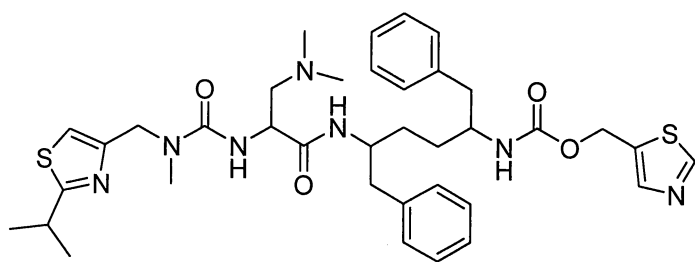


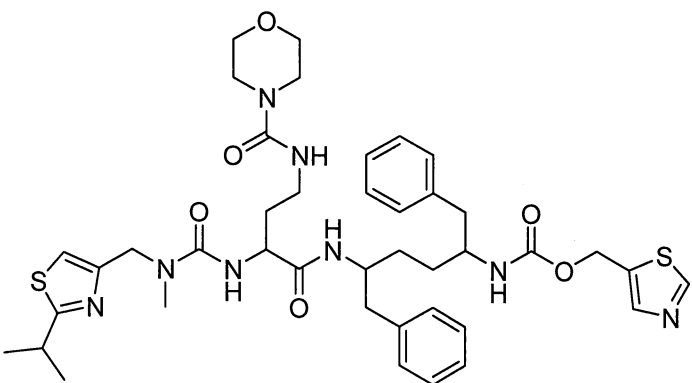
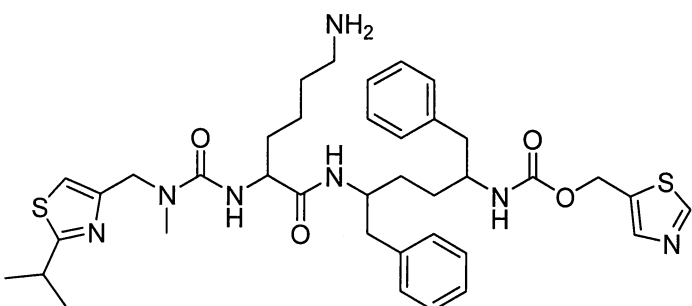
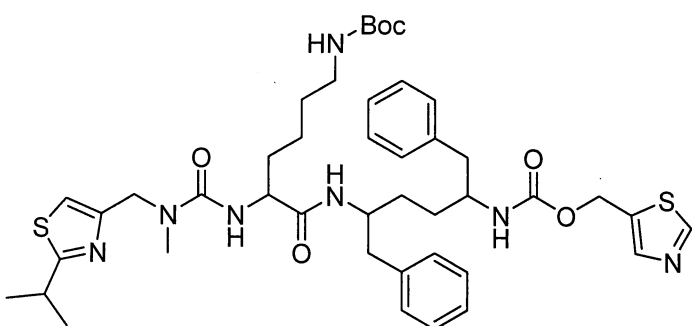
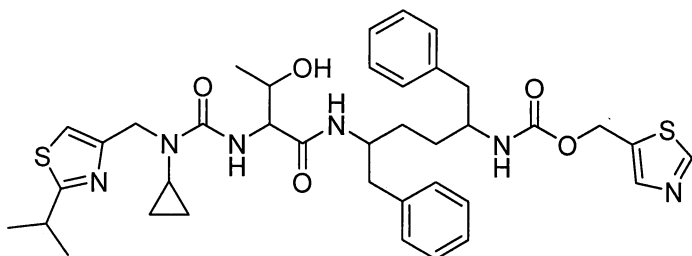
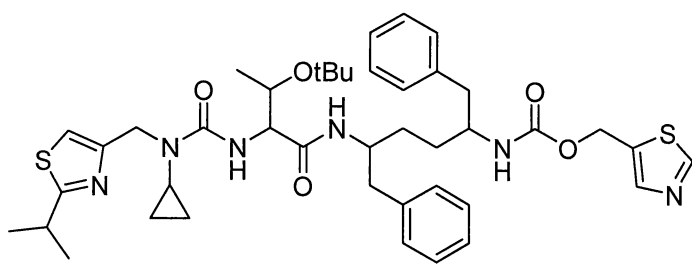


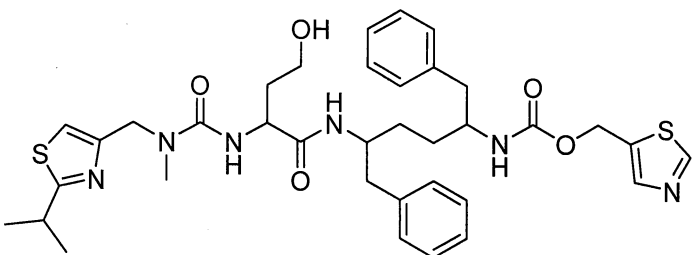
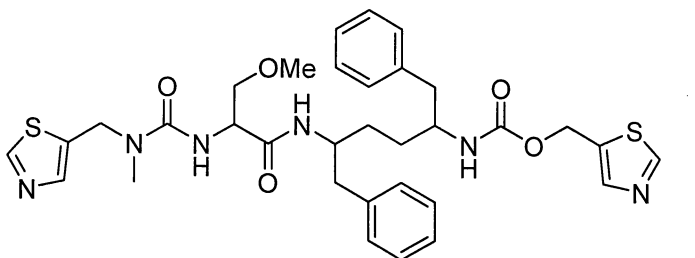
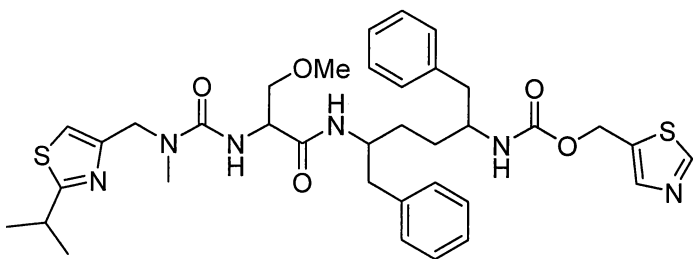
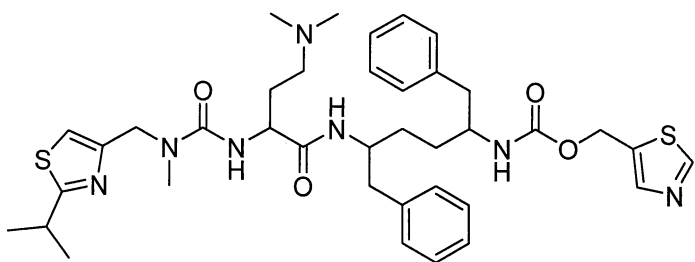
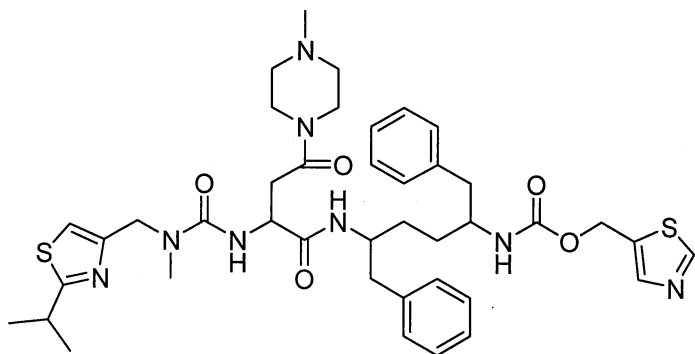
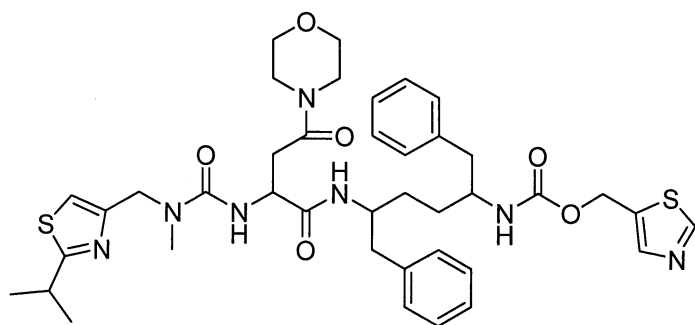


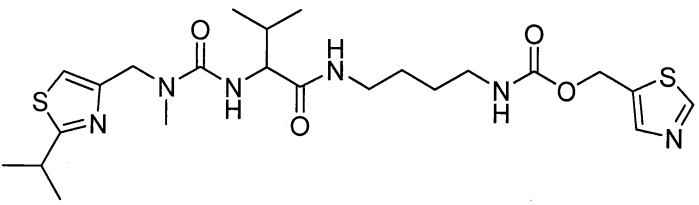
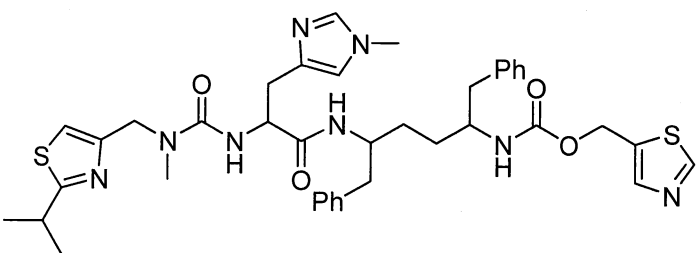
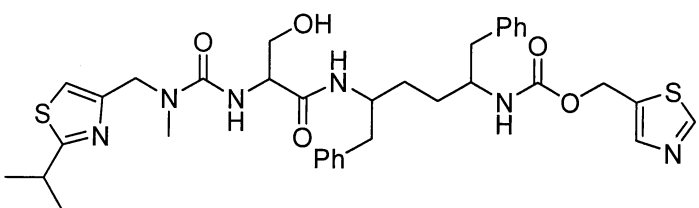
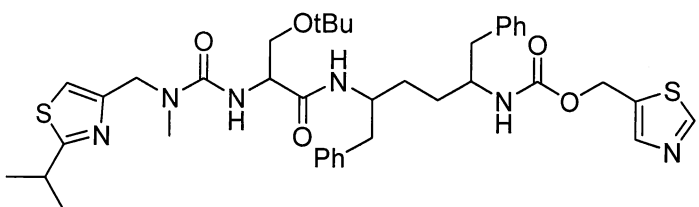
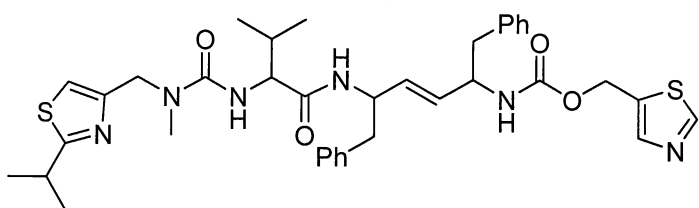
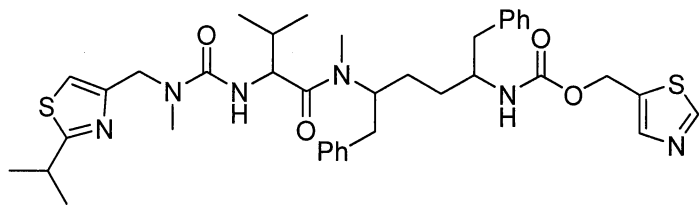
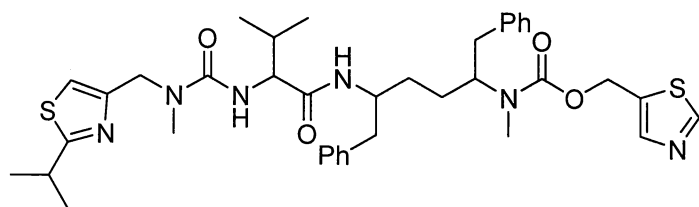


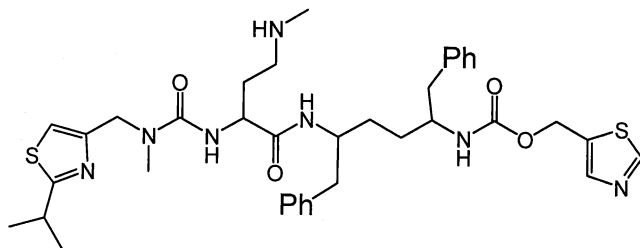
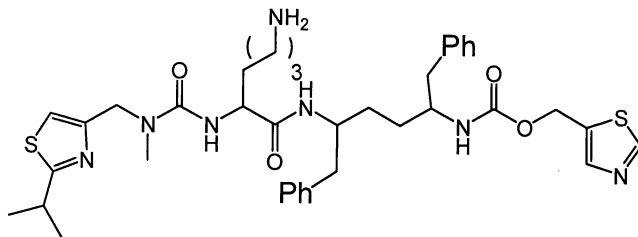
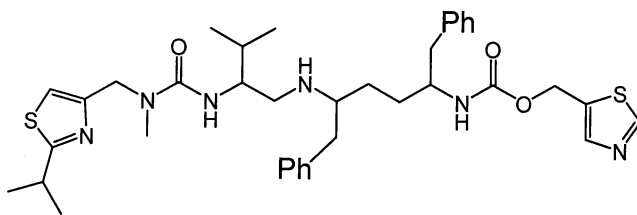
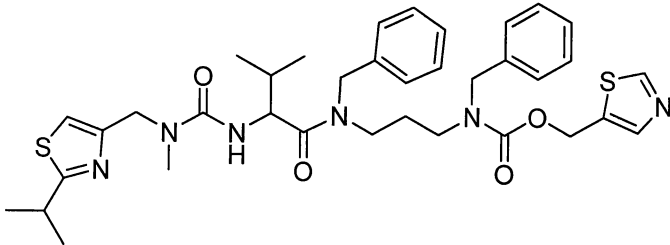
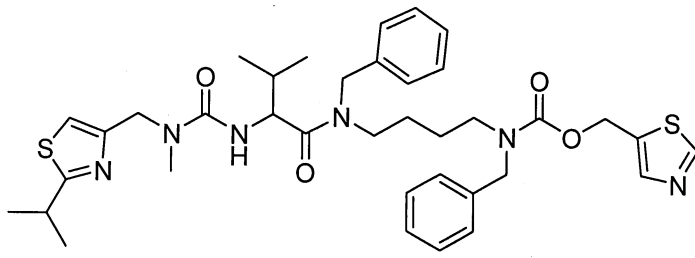






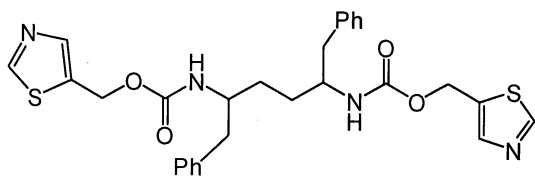




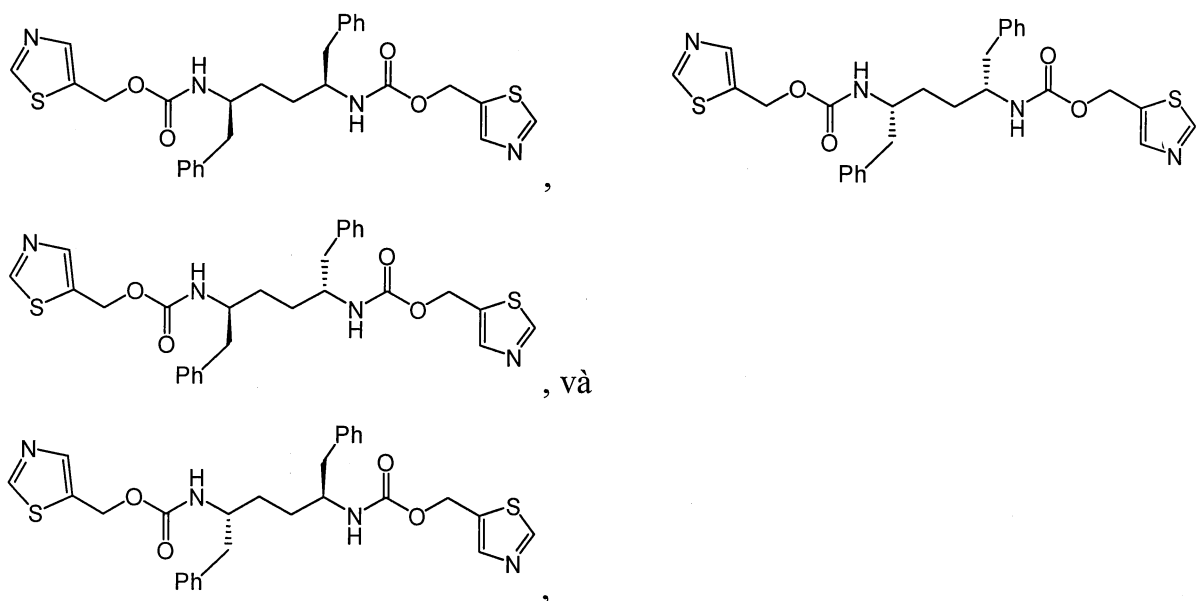


và

kể cả các chất đồng phân lập thể hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể của chúng. Chuyên gia trong lĩnh vực này hiểu rằng các chất đồng phân lập thể hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể của hợp chất theo sáng chế bao gồm chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các chất đồng phân lập thể khác. Ví dụ, đối với:



các chất đồng phân lập thể được dự tính bao gồm:



cũng như hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều chất đồng phân trong số các chất đồng phân lập thể này.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, L^1 là $-C(R^6)_2-$, $-C(O)-$, $-S(O_2)-$, $-N(R^7)-C(O)-$, hoặc $-O-C(O)-$. Nếu L^1 là $-C(R^6)_2-$, thì mỗi nhóm R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, và heteroalkyl, trong đó alkyl, alkyl được thế, và heteroalkyl là như được xác định và đưa ra làm ví dụ ở đây. Các ví dụ không mang tính giới hạn về $-C(R^6)_2-$ bao gồm $-CH_2-$, $-CH(alkyl)-$, $-CH(alkyl \text{ được thế})-$, $-CH(heteroalkyl)-$, $-C(alkyl)_2-$, $-C(alkyl \text{ được thế})_2-$, $-C(heteroalkyl)_2-$, $-C(alkyl)(alkyl \text{ được thế})-$, $-C(heteroalkyl)(alkyl \text{ được thế})-$, và $-C(alkyl)(heteroalkyl)-$, trong đó alkyl, alkyl được thế, và heteroalkyl là như được xác định và đưa ra làm ví dụ ở đây. Nếu L^1 là $-N(R^7)-C(O)-$, thì R^7 là H, alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxycyl, cacboxycyl được thế, heteroxycyl, hoặc heteroxycyl được thế, trong đó alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxycyl, cacboxycyl được thế, heteroxycyl, hoặc heteroxycyl được thế là như được xác định và đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, L^2 là $-C(R^6)_2-$ hoặc $-C(O)-$. Nếu L^2 là $-C(R^6)_2-$, thì mỗi nhóm R^6 độc lập được chọn từ H, alkyl, alkyl được thế hoặc heteroalkyl, trong đó mỗi Alkyl, alkyl được thế, hoặc heteroalkyl có thể bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm alkyl, alkyl được thế, hoặc heteroalkyl được xác định hoặc được mô tả ở đây. Các ví dụ không mang tính giới hạn về $-C(R^6)_2-$ bao gồm $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(-CH_2CH_3)-$, $-CH(-CH_2CH_2CH_3)-$, $-CH(-CH(CH_3)_2)-$, $-CH(-$

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ -, $-\text{CH}(-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ -, $-\text{CH}(-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3)$ -, $-\text{CH}(-\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ -, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)$ -, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ -, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ -, v.v.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, mỗi L^3 độc lập là liên kết cộng hoá trị, alkylen hoặc alkylen được thế. Nếu nhóm L^3 bất kỳ là alkylen, thì các ví dụ không mang tính giới hạn về alkylen bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm alkylen được xác định hoặc được mô tả ở đây. Nếu nhóm L^3 bất kỳ là alkylen được thế, thì các ví dụ không mang tính giới hạn về alkylen được thế bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm alkylen được thế được xác định hoặc được mô tả ở đây. Ví dụ, alkylen được thế bao gồm alkylen được thế bằng một hoặc nhiều nhóm $-\text{OH}$, alkylen được thế bằng một hoặc nhiều nhóm ete, ví dụ nhóm $-\text{O}-\text{Bn}$, alkylen được thế bằng một hoặc nhiều halogen, hoặc alkylen được thế bằng tổ hợp gồm hai hoặc nhiều nhóm thế (ví dụ $-\text{OH}$ và halogen, halogen và ete, v.v.).

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, mỗi L^3 là giống nhau, tức là mỗi L^3 alkylen giống nhau hoặc alkylen được thế giống nhau.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, mỗi L^3 là khác nhau, tức là một nhóm L^3 là alkylen và nhóm L^3 còn lại là alkylen được thế, một nhóm L^3 là alkylen và nhóm L^3 còn lại là nhóm alkylen khác, hoặc một nhóm L^3 là alkylen được thế, và nhóm L^3 còn lại là nhóm alkylen được thế khác.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, mỗi L^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết cộng hoá trị, alkylen, alkylen được thế, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, và $-\text{NH}-$. Nếu L^4 là alkylen, thì nhóm alkylen này bao gồm nhóm alkylen bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây. Nếu L^4 là alkylen được thế, thì nhóm thế này bao gồm nhóm alkylen bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế như được xác định ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, cả hai L^4 là giống nhau, tức là cả hai L^4 đều là liên kết cộng hoá trị, đều là $-\text{O}-$, đều là $-\text{CH}_2-\text{O}-$, (trong đó nhóm CH_2 được gắn với gốc “A” hoặc gốc “Ar” trong công thức I), đều là alkylen được thế hoặc không được thế, hoặc đều là $-\text{NH}-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, mỗi L^4 là khác nhau. Ví dụ, một L^4 là liên kết cộng hoá trị và L^4 còn lại là $-\text{O}-$, một L^4 là liên kết cộng hoá trị và L^4 còn lại là $-\text{CH}_2-\text{O}-$ (trong đó nhóm CH_2 được gắn với gốc “A” hoặc gốc

“Ar” trong công thức I), một L^4 là liên kết cộng hoá trị và L^4 còn lại là -NH-, một L^4 -O- và L^4 còn lại là -CH₂-O- (trong đó nhóm CH₂ được gắn với gốc “A” hoặc gốc “Ar” trong công thức I), một L^4 là -O- và L^4 còn lại là -NH-, một L^4 là -CH₂-O- (trong đó nhóm CH₂ được gắn với gốc “A” hoặc gốc “Ar” trong công thức I) và L^4 còn lại là -NH-, một L^4 là liên kết cộng hoá trị và L^4 còn lại là alkylen được thế hoặc không được thế, một L^4 là alkylen được thế và L^4 còn lại là alkylen không được thế, một L^4 là alken được thế hoặc không được thế và L^4 còn lại là -O-, một L^4 là alkylen được thế hoặc không được thế và L^4 còn lại là -CH₂-O- (trong đó nhóm CH₂ được gắn với gốc “A” hoặc gốc “Ar” trong công thức I), hoặc một L^4 là alkylen được thế hoặc không được thế và L^4 còn lại là -NH-.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, mỗi A độc lập là H, alkyl, alkyl được thế, aryl, aryl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế, với điều kiện nếu A bằng H, thì p bằng 0. Nếu nhóm A bất kỳ là alkyl, thì nhóm alkyl này bao gồm nhóm alkyl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây. Nếu nhóm A bất kỳ là alkyl được thế, thì nhóm alkyl này bao gồm nhóm alkyl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây. Nếu nhóm A bất kỳ là aryl, thì nhóm aryl này bao gồm nhóm aryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây. Nếu nhóm A bất kỳ là aryl được thế, thì nhóm aryl này bao gồm nhóm aryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây. Nếu nhóm A bất kỳ là heteroxyclyl, thì nhóm heteroxyclyl này bao gồm nhóm heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây. Nếu nhóm A bất kỳ là heteroxyclyl được thế, thì nhóm heteroxyclyl này là nhóm heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, mỗi A là H và mỗi p bằng 0.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, mỗi A là alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm alkyl là nhóm alkyl được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, nếu có mặt, thì các nhóm thế trên alkyl này bao gồm một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, mỗi A là aryl được thế hoặc không được thế, trong đó aryl là nhóm aryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, và nếu có mặt, thì các nhóm thế trên aryl này bao gồm một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây. Theo một phương án cụ thể, A là phenyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, mỗi A là heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, trong đó heteroxyclyl là nhóm heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, và nếu có mặt, thì các nhóm thế trên heteroxyclyl này bao gồm một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, một nhóm A là H và nhóm A còn lại là alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó alkyl là nhóm alkyl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, và nếu có mặt, thì nhóm thế trên alkyl này bao gồm một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, một nhóm A là H và nhóm A còn lại là aryl được thế hoặc không được thế, trong đó aryl là aryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, và nhóm thế trên aryl này là nhóm thế bất kỳ được xác định và đưa ra làm ví dụ ở đây. Theo một phương án cụ thể, một nhóm A là phenyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, một nhóm A là H và nhóm A còn lại là heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, trong đó heteroxyclyl là heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, và nếu có mặt, thì các nhóm thế trên heteroxyclyl này bao gồm một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, một nhóm A là alkyl được thế hoặc không được thế, và nhóm A còn lại là aryl được thế hoặc không được thế, trong đó alkyl và aryl là alkyl hoặc aryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, và nếu có mặt, thì các nhóm thế trên alkyl hoặc aryl này bao gồm một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, một nhóm A là

alkyl được thế hoặc không được thế, và nhóm A còn lại là heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, trong đó alkyl và heteroxyclyl là alkyl hoặc heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, và nếu có mặt, thì các nhóm thế trên alkyl hoặc heteroxyclyl này bao gồm một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, một nhóm A là aryl được thế hoặc không được thế, và nhóm A còn lại là heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, trong đó aryl và heteroxyclyl là aryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, và nếu có mặt, thì các nhóm thế trên aryl hoặc heteroxyclyl này bao gồm một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, Z^1 là -O- hoặc -N(R⁷)-. Nếu Z^1 là -N(R⁷)-, thì R⁷ là H, alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxyclyl, cacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế, trong đó alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxyclyl, cacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế là alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxyclyl, cacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, Z^2 là -O- hoặc -N(R⁷)-. Nếu Z^2 là -N(R⁷)-, thì R⁷ là H, alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxyclyl, cacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế, trong đó alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxyclyl, cacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế là alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxyclyl, cacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, Z^1 và Z^2 là giống nhau, ví dụ cả Z^1 và Z^2 đều là -O-, hoặc cả Z^1 và Z^2 đều là -N(R⁷)-, trong đó R⁷ là H, alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxyclyl, cacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế, trong đó alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxyclyl, cacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế là alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxyclyl, cacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl

được thể bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, Z^1 và Z^2 là khác nhau, ví dụ Z^1 là -O- và Z^2 là -N(R⁷)-, Z^1 là -N(R⁷)- và Z^2 là -O-, hoặc cả Z^1 và Z^2 đều là -N(R⁷)- nhưng R⁷ trong Z^1 là khác với R⁷ trong Z^2 . Nếu Z^1 hoặc Z^2 là -N(R⁷)-, thì R⁷ là H, alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxyclyl, cacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế, trong đó alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxyclyl, cacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế là alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxyclyl, cacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, Y là heteroxyclyl hoặc heteroxyclylalkyl, trong đó heteroxyclyl và heteroxyclylalkyl là heteroxyclyl hoặc heteroxyclylalkyl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây. Theo một phương án cụ thể, Y là heteroxyclylalkyl, ví dụ thiazolylmetyl (-CH₂-thiazolyl).

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, X là heteroxyclyl hoặc heteroxyclylalkyl, trong đó heteroxyclyl và heteroxyclylalkyl là heteroxyclyl hoặc heteroxyclylalkyl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây. Theo một phương án cụ thể, X là heteroxyclylalkyl, ví dụ thiazolylmetyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, X và Y là khác nhau, ví dụ X và Y là các heteroxyclyl khác nhau, X và Y là các heteroxyclylalkyl khác nhau, X là heteroxyclyl và Y là heteroxyclylalkyl, hoặc X là heteroxyclylalkyl và Y là heteroxyclyl, trong đó heteroxyclyl và heteroxyclylalkyl là heteroxyclyl hoặc heteroxyclylalkyl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, X và Y là giống nhau. Theo một phương án cụ thể, cả X và Y đều là heteroxyclylalkyl, ví dụ thiazolylmetyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, mỗi Ar là aryl, aryl được thế, heteroaryl, hoặc heteroaryl được thế, trong đó aryl hoặc heteroaryl là aryl hoặc heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, và nếu có mặt, thì các nhóm thế trên aryl hoặc heteroaryl bao gồm một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, mỗi Ar là giống nhau, ví dụ mỗi Ar là aryl như phenyl chẳng hạn.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, mỗi Ar là khác nhau, ví dụ một nhóm Ar là aryl được thế hoặc không được thế và nhóm Ar còn lại là heteroaryl được thế hoặc không được thế, mỗi Ar là aryl được thế hoặc không được thế khác nhau, hoặc mỗi Ar là heteroaryl được thế hoặc không được thế khác nhau, trong đó aryl và heteroaryl là aryl hoặc heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, và nếu có mặt, thì các nhóm thế trên aryl hoặc heteroaryl này bao gồm một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, mỗi nhóm R^1 , R^3 , và R^5 độc lập là H, alkyl, hoặc alkyl được thế, trong đó alkyl và alkyl được thế bao gồm nhóm bất kỳ trong số alkyl hoặc alkyl được thế được xác định hoặc được mô tả ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, mỗi nhóm R^1 , R^3 , và R^5 là giống nhau. Theo một phương án cụ thể, mỗi nhóm R^1 , R^3 , và R^5 là H. Theo một phương án cụ thể khác, mỗi nhóm R^1 , R^3 , và R^5 là alkyl, ví dụ một trong số các nhóm alkyl được xác định hoặc được mô tả ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, mỗi nhóm R^1 , R^3 , và R^5 là khác nhau.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, một nhóm trong số R^1 , R^3 , và R^5 là khác với hai nhóm còn lại.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, cả n và m đều bằng 1, và mỗi nhóm R^2 độc lập là H, alkyl, alkyl được thế, arylheteroalkyl, arylalkyl, hoặc heteroxyclylalkyl, trong đó alkyl, alkyl được thế, arylheteroalkyl, aryl alkyl, hoặc heteroxyclylalkyl là alkyl, alkyl được thế, arylheteroalkyl, aryl alkyl, hoặc heteroxyclylalkyl bất kỳ được xác định hoặc được mô tả ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, cả n và m đều bằng 1, và R^2 là H.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, n bằng 1, m bằng 2, và R^2 là H.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, cả n và m đều bằng 1, và ít nhất một nhóm R^2 là alkyl. Theo một phương án cụ thể, ít nhất một nhóm R^2 là methyl. Theo một phương án cụ thể khác, ít nhất một nhóm R^2 là ethyl. Theo một phương án cụ thể khác, ít nhất một nhóm R^2 là i-propyl. Theo một phương án cụ thể khác, ít nhất một nhóm R^2 là t-butyl. Theo phương án cụ thể khác nữa, một nhóm R^2 là H, và nhóm R^2 còn lại là methyl. Theo phương án cụ thể khác nữa, một nhóm R^2 là H, và nhóm R^2 còn lại là ethyl. Theo phương án cụ thể khác nữa, một nhóm R^2 là H, và nhóm R^2 còn lại là i-propyl. Theo phương án cụ thể khác nữa, một nhóm R^2 là H, và nhóm R^2 còn lại là t-butyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, cả n và m đều bằng 1, và R^2 là alkyl được thế. Theo một phương án cụ thể, ít nhất một nhóm R^2 là -CH(CH₃)OH hoặc -CH(CH₃)O(t-Bu)

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, cả n và m đều bằng 1, và ít nhất một nhóm R^2 là arylheteroalkyl. Theo một phương án cụ thể, cả n và m đều bằng 1, và ít nhất một nhóm R^2 được chọn từ nhóm bao gồm H, methyl, ethyl, benzyl-O-CH₂-, i-propyl, -CH(CH₃)OBn, -CH₂CH(CH₃)-O-tBu, -CH(CH₃)OH, -CH₂OH, -CH₂OtBu, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH-P (trong đó P là nhóm bảo vệ như Boc, Ac, metansulfonyl, v.v.), -CH₂CH₂-morpholin, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OtBu, và -CH₂C(O)-NH₂.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, cả n và m đều bằng 1, và ít nhất một nhóm R^2 là arylheteroalkyl. Theo một phương án cụ thể, cả n và m đều bằng 1, một nhóm R^2 là H và một nhóm R^2 được chọn từ nhóm bao gồm H, methyl, ethyl, benzyl-O-CH₂-, i-propyl, -CH(CH₃)OBn, -CH₂CH(CH₃)-O-tBu, -CH(CH₃)OH, -CH₂OH, -CH₂OtBu, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH-P (nếu P là nhóm bảo vệ như Boc, Ac, metansulfonyl, v.v.), -CH₂CH₂-morpholin, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OtBu, và -CH₂C(O)-NH₂.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, R^4 là H, alkyl, alkyl được thế, và heteroalkyl, trong đó alkyl, alkyl được thế, và heteroalkyl là alkyl, alkyl được thế, hoặc heteroalkyl bất kỳ được xác định hoặc được mô tả ở đây. Theo một phương án cụ thể, R^4 là H.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, R^6 là H, alkyl, alkyl

được thế, và heteroalkyl, trong đó alkyl, alkyl được thế, và heteroalkyl là alkyl, alkyl được thế, hoặc heteroalkyl bất kỳ được xác định hoặc được mô tả ở đây. Theo một phương án cụ thể, R^6 là H.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, mỗi nhóm R^8 và R^9 là một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, halogen, aryl, aryl được thế, heteroxyclyl, heteroxyclyl được thế, và -CN, trong đó nếu R^8 hoặc R^9 là alkyl, alkyl được thế, halogen, aryl, aryl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế, thì alkyl, alkyl được thế, halogen, aryl, aryl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế này là nhóm như vậy bất kỳ được xác định hoặc được mô tả ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, R^8 và R^9 là giống nhau. Theo một phương án cụ thể, cả R^8 và R^9 đều là H.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, R^8 và R^9 là khác nhau Theo một phương án cụ thể, R^8 là alkyl và R^9 là H. Theo phương án cụ thể khác nữa, R^8 là i-propyl và R^9 là H.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl, trong đó gốc alkylen và aryl là gốc alkylen và aryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-alkylen-aryl, trong đó gốc alkylen và aryl này là gốc alkylen và aryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-alkylen-heteroaryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl, và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroaryl-alkylen-heteroaryl, trong đó gốc alkylen và heteroaryl này là gốc alkylen và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroaryl-alkylen-aryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl, và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-aryl, trong đó gốc alkylen và aryl này là gốc alkylen và aryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-O-aryl, trong đó gốc alkylen và aryl này là gốc alkylen và aryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-CH₂-O-aryl, trong đó gốc alkylen và aryl này là gốc alkylen và aryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-OCH₂-aryl, trong đó gốc alkylen và aryl này là gốc alkylen và aryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-NH-aryl, trong đó gốc alkylen và aryl này là gốc alkylen và aryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thể trên alkylen và/hoặc aryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-heteroxyclyl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thể trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-O-heteroxyclyl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thể trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-CH₂-O-heteroxyclyl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thể trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-OCH₂-heteroxyclyl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thể trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-NH-heteroxyclyl, trong đó gốc

alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thể trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroxyclyl-aryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thể trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroxyclyl-O-aryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thể trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroxyclyl-CH₂-O-aryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thể trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroxyclyl-OCH₂-aryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thể trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroxyclyl-NH-aryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl bất kỳ được xác

định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroxyclyl-heteroxyclyl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroxyclyl-O-heteroxyclyl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroxyclyl-CH₂-O-heteroxyclyl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroxyclyl-OCH₂-heteroxyclyl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroxyclyl-NH-heteroxyclyl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl moieties được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl

và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-heteroaryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-O-heteroaryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-CH₂-O-heteroaryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-OCH₂-heteroaryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-NH-heteroaryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroaryl-aryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroaryl-O-aryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroaryl-CH₂-O-aryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroaryl-OCH₂-aryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroaryl-NH-aryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroxyclyl-heteroaryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroxyclyl-O-heteroaryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroxyclyl-CH₂-O-heteroaryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroaryl-OCH₂-heteroaryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroaryl-NH-heteroaryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây, tùy ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc

trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm alkyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, cả hai gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là nhóm alkyl, trong đó các nhóm alkyl này là giống hoặc khác nhau.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, cả hai gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là $-CH_2$ -phenyl và cả X và Y đều là $-CH_2$ -heteroxyclyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, cả hai gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là $-CH_2$ -phenyl và Y là $-CH_2$ -heteroxyclyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, cả hai gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là $-CH_2$ -phenyl và X là $-CH_2$ -heteroxyclyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, cả hai gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là $-CH_2$ -phenyl và Y là $-CH_2$ -thiazolyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, cả hai gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là $-CH_2$ -phenyl và X là $-CH_2$ -thiazolyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, cả hai gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là $-CH_2$ -phenyl và cả X và Y đều là $-CH_2$ -thiazolyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, cả hai gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là $-CH_2$ -phenyl, cả X và Y đều là $-CH_2$ -thiazolyl, và cả n và m đều bằng 1.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, cả hai gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là $-CH_2$ -phenyl, cả X và Y đều là $-CH_2$ -thiazolyl, cả n và m đều bằng 1, và ít nhất một nhóm R^2 là C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, cả hai gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là $-CH_2$ -phenyl, cả X và Y đều là $-CH_2$ -thiazolyl, cả n và m đều bằng 1, và ít nhất một R^2 là C_1-C_6 hydroxyalkyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, cả hai gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là $-CH_2$ -phenyl, cả X và Y đều là $-CH_2$ -thiazolyl, cả n và m đều bằng 1, và ít nhất một nhóm R^2 là C_2-C_{10} alkoxyalkyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, cả hai gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là $-CH_2$ -phenyl, cả X và Y đều là $-CH_2$ -thiazolyl, cả n và m đều bằng 1,

và ít nhất một nhóm R^2 là C_7 - C_{14} arylalkyloxyalkyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, cả hai gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là $-CH_2$ -phenyl, cả X và Y đều là $-CH_2$ -thiazolyl, cả n và m đều bằng 1, và ít nhất một nhóm R^2 là C_1 - C_6 aminoalkyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, cả hai gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là $-CH_2$ -phenyl, cả X và Y đều là $-CH_2$ -thiazolyl, cả n và m đều bằng 1, và ít nhất một nhóm R^2 là C_1 - C_6 aminoalkyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng nhóm bảo vệ amin được chọn từ axyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroxyclylaxyl, và benzyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, cả hai gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là $-CH_2$ -phenyl, cả X và Y đều là $-CH_2$ -thiazolyl, cả n và m đều bằng 1, và ít nhất một nhóm R^2 heteroxyclylalkyl được thế hoặc không được thế.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, cả hai gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là $-CH_2$ -phenyl, cả X và Y đều là $-CH_2$ -thiazolyl, cả n và m đều bằng 1, và L^2 là $-CH_2-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là $-CH_2$ -phenyl- CH_2 -phenyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là $-CH_2$ -heteroaryl- CH_2 -phenyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là $-CH_2$ -phenyl- CH_2 -heteroaryl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, ít nhất một $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là $-CH_2$ -heteroaryl- CH_2 -heteroaryl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, cả X và Y đều là heteroxyclylalkyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, cả X và Y đều là heteroarylalkyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, L^1 là $-C(O)-$, R^4 là H, và cả hai nhóm $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, L^1 là $-C(O)-$, R^4 là H, cả hai nhóm $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, và L^2 là $-CH_2-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, L^1 là $-C(O)-$, R^4 là H, cả hai nhóm $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là $-CH_2-$, và cả m và n đều bằng 1.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, L^1 là $-C(O)-$, R^4 là H, cả hai nhóm $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là $-CH_2-$, cả m và n đều bằng 1, và R^1 là H.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, L^1 là $-C(O)-$, R^4 là H, cả hai nhóm $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là $-CH_2-$, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, và Z^1 là $-N(alkyl)-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, L^1 là $-C(O)-$, R^4 là H, cả hai nhóm $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là $-CH_2-$, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, và Z^1 là $-N(CH_3)-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, L^1 là $-C(O)-$, R^4 là H, cả hai nhóm $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là $-CH_2-$, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là $-N(alkyl)-$, và Z^2 là $-O-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, L^1 là $-C(O)-$, R^4 là H, cả hai nhóm $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là $-CH_2-$, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là $-N(CH_3)-$, và Z^2 là $-O-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, L^1 là $-C(O)-$, R^4 là H, cả hai nhóm $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là $-CH_2-$, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là $-N(alkyl)-$, Z^2 là $-O-$, và Y là $-CH_2-4-thiazol$ được thế hoặc không được thế.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, L^1 là $-C(O)-$, R^4 là H, cả hai nhóm $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là $-CH_2-$, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là $-N(alkyl)-$, Z^2 là $-O-$, và R^8-Y là $-CH_2-(2-alkyl-4-thiazol)$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, L^1 là $-C(O)-$, R^4 là

H, cả hai nhóm $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là $-CH_2-$, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là $-N(H)-$, Z^2 là $-O-$, và R^8-Y là $-CH_2-(2-iPr-4-thiazol)$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, L^1 là $-C(O)-$, R^4 là H, cả hai nhóm $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là $-CH_2-$, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là $-N(alkyl)-$, Z^2 là $-O-$, Y là $-CH_2-4-thiazol$ được thế hoặc không được thế, và X là $-CH_2-5-thiazol$ được thế hoặc không được thế.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, L^1 là $-C(O)-$, R^4 là H, cả hai nhóm $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là $-CH_2-$, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là $-N(alkyl)-$, Z^2 là $-O-$, Y là $-CH_2-4-thiazol$ được thế hoặc không được thế, và X là $-CH_2-5-thiazol$ không được thế.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, L^1 là $-C(O)-$, R^4 là H, cả hai nhóm $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là $-CH_2-$, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là $-N(H)-$, Z^2 là $-O-$, R^8-Y là $-CH_2-(2-iPr-4-thiazol)$, và X là $-CH_2-5-thiazol$ không được thế.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, mỗi nhóm R^2 độc lập là H hoặc hydroxyalkyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, mỗi nhóm R^2 độc lập là H hoặc heterocyclalkyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, mỗi nhóm R^2 độc lập là H hoặc $-CH_2-heterocycl$, trong đó gốc heterocycl này là vòng có 5 hoặc 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử nitơ trong vòng.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, mỗi nhóm R^2 độc lập là H hoặc $-CH_2-heterocycl$, trong đó gốc heterocycl này là vòng 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử nitơ trong vòng.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, mỗi nhóm R^2 độc lập là H hoặc $-CH_2-heterocycl$, trong đó gốc heterocycl này là vòng 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó gốc $-CH_2-$ của nó được liên kết với nguyên tử nitơ trong vòng.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, mỗi nhóm R^2 độc

lập là H hoặc $-\text{CH}_2\text{-heteroxyclyl}$, trong đó gốc heteroxyclyl này được chọn từ nhóm bao gồm piperadyl, piperazyl, và morpholinyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, mỗi nhóm R^2 độc lập là H hoặc $-\text{CH}_2\text{-heteroxyclyl}$, trong đó gốc heteroxyclyl này được chọn từ nhóm bao gồm piperadyl, piperazyl, và morpholinyl, và gốc $-\text{CH}_2\text{-}$ của nó được liên kết với nguyên tử nitơ trong vòng của heteroxyclyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, mỗi nhóm R^2 độc lập là H hoặc aminoalkyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, mỗi nhóm R^2 độc lập là H hoặc aminoalkyl được thế bằng nhóm bảo vệ amin được chọn từ nhóm bao gồm axetyl, alkylsulfonyl, Boc, Cbz, và Fmoc.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, mỗi nhóm R^2 độc lập là H hoặc etylaxetamit ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_3$).

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, L^1 là $-\text{C(O)-}$, R^4 là H, cả hai nhóm $-\text{L}^3\text{-A-(L}^4\text{-Ar)}_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là $-\text{CH}_2\text{-}$, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là $-\text{N(H)-}$, Z^2 là $-\text{O-}$, $\text{R}^8\text{-Y}$ là $-\text{CH}_2\text{-(2-iPr-4-thiazol)}$, X là $-\text{CH}_2\text{-5-thiazol}$ không được thế, và R^2 độc lập là H hoặc hydroxyalkyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, L^1 là $-\text{C(O)-}$, R^4 là H, cả hai nhóm $-\text{L}^3\text{-A-(L}^4\text{-Ar)}_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là $-\text{CH}_2\text{-}$, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là $-\text{N(H)-}$, Z^2 là $-\text{O-}$, $\text{R}^8\text{-Y}$ là $-\text{CH}_2\text{-(2-iPr-4-thiazol)}$, X là $-\text{CH}_2\text{-5-thiazol}$ không được thế, và một nhóm R^2 là H và nhóm R^2 còn lại là hydroxyalkyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, L^1 là $-\text{C(O)-}$, R^4 là H, cả hai nhóm $-\text{L}^3\text{-A-(L}^4\text{-Ar)}_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là $-\text{CH}_2\text{-}$, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là $-\text{N(H)-}$, Z^2 là $-\text{O-}$, $\text{R}^8\text{-Y}$ là $-\text{CH}_2\text{-(2-iPr-4-thiazol)}$, X là $-\text{CH}_2\text{-5-thiazol}$ không được thế, và một nhóm R^2 là H và nhóm R^2 còn lại là hydroxymetyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, L^1 là $-\text{C(O)-}$, R^4 là H, cả hai nhóm $-\text{L}^3\text{-A-(L}^4\text{-Ar)}_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là $-\text{CH}_2\text{-}$, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là $-\text{N(H)-}$, Z^2 là $-\text{O-}$, $\text{R}^8\text{-Y}$ là $-\text{CH}_2\text{-(2-iPr-4-}$

thiazol), X là -CH₂-5-thiazol không được thế, và mỗi nhóm R² độc lập là H hoặc -CH₂-heteroxyclyl, trong đó gốc heteroxyclyl này là vòng có 5 hoặc 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử nitơ trong vòng.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, L¹ là -C(O)-, R⁴ là H, cả hai nhóm -L³-A-(L⁴-Ar)_p đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L² là -CH₂-, cả m và n đều bằng 1, R¹ là H, Z¹ là -N(H)-, Z² là -O-, R⁸-Y là -CH₂-(2-iPr-4-thiazol), X là -CH₂-5-thiazol không được thế, và mỗi nhóm R² độc lập là H hoặc -CH₂-heteroxyclyl, trong đó gốc heteroxyclyl này được chọn từ nhóm bao gồm piperadyl, piperazyl, và morpholiny, và gốc -CH₂- của nó được liên kết với nguyên tử nitơ trong vòng của heteroxyclyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, L¹ là -C(O)-, R⁴ là H, cả hai nhóm -L³-A-(L⁴-Ar)_p đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L² là -CH₂-, cả m và n đều bằng 1, R¹ là H, Z¹ là -N(H)-, Z² là -O-, R⁸-Y là -CH₂-(2-iPr-4-thiazol), X là -CH₂-5-thiazol không được thế, và một nhóm R² là H và nhóm R² còn lại là -CH₂-heteroxyclyl, trong đó gốc heteroxyclyl này được chọn từ nhóm bao gồm piperadyl, piperazyl, và morpholiny, và gốc -CH₂- của nó được liên kết với nguyên tử nitơ trong vòng của heteroxyclyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, L¹ là -C(O)-, R⁴ là H, cả hai nhóm -L³-A-(L⁴-Ar)_p đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L² là -CH₂-, cả m và n đều bằng 1, R¹ là H, Z¹ là -N(H)-, Z² là -O-, R⁸-Y là -CH₂-(2-iPr-4-thiazol), X là -CH₂-5-thiazol không được thế, và mỗi nhóm R² độc lập là H hoặc aminoalkyl được thế bằng nhóm bảo vệ amin được chọn từ nhóm bao gồm axetyl, alkylsulfonyl, Boc, Cbz, và Fmoc.

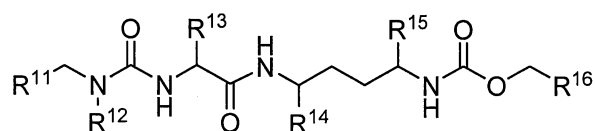
Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, L¹ là -C(O)-, R⁴ là H, cả hai nhóm -L³-A-(L⁴-Ar)_p đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L² là -CH₂-, cả m và n đều bằng 1, R¹ là H, Z¹ là -N(H)-, Z² là -O-, R⁸-Y là -CH₂-(2-iPr-4-thiazol), X là -CH₂-5-thiazol không được thế, và một nhóm R² là H và nhóm R² còn lại là aminoalkyl được thế bằng nhóm bảo vệ amin được chọn từ nhóm bao gồm axetyl, alkylsulfonyl, Boc, Cbz, và Fmoc.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, L¹ là -C(O)-, R⁴ là H, cả hai nhóm -L³-A-(L⁴-Ar)_p đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L² là -

CH₂-, cả m và n đều bằng 1, R¹ là H, Z¹ là -N(H)-, Z² là -O-, R⁸-Y là -CH₂-(2-iPr-4-thiazol), X là -CH₂-5-thiazol không được thế, và một nhóm R² là H và nhóm R² còn lại là etylaxetamit (-CH₂CH₂NHC(O)CH₃).

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức I, L¹ là -C(O)-, R⁴ là H, cả hai nhóm -L³-A-(L⁴-Ar)_p đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L² là -CH₂-, cả m và n đều bằng 1, R¹ là H, Z¹ là -N(alkyl)-, Z² là -O-, và Y là -CH₂-thiazol được thế hoặc không được thế.

Theo một phương án khác nữa hợp chất có công thức I, hoặc muối, solvat, este, hoặc chất đồng phân lập thể được dụng của chúng, có cấu trúc được thể hiện trong công thức IIA:



Công thức IIA

trong đó mỗi nhóm R¹¹ và R¹⁶ độc lập là heteroxyclyl hoặc heteroxyclyl được thế; và mỗi nhóm R¹², R¹³, R¹⁴, và R¹⁵ độc lập là H, -C₁₋₄ alkyl hoặc -C₁₋₄ alkyl được thế.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IIA, R¹³ là H, -C₁₋₄ alkyl, -(CH₂)₀₋₁CR¹⁷R¹⁸OR¹⁹, -(CH₂)₀₋₃CR¹⁷R¹⁸NR²⁰R²¹, -(CH₂)₀₋₃CR¹⁷R¹⁸NR¹⁷C(O)-NR²⁰R²¹, -(CH₂)₁₋₃C(O)R²², -(CH₂)₁₋₃S(O)₂R²² hoặc -(CH₂)₁₋₃-R²³; mỗi nhóm R¹⁴ và R¹⁵ độc lập là H, -C₁₋₄ alkyl hoặc arylalkyl; mỗi nhóm R¹⁷ và R¹⁸ độc lập là H hoặc -C₁₋₃ alkyl; R¹⁹ là H, -C₁₋₄ alkyl hoặc arylalkyl; mỗi nhóm R²⁰ và R²¹ độc lập là H, -C₁₋₃ alkyl, -C(O)R¹⁷ hoặc -S(O)₂R¹⁷; hoặc R²⁰ và R²¹, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng heteroxyclyl có 5-6 cạnh không được thế hoặc được thế chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O; R²² là H, -C₁₋₃ alkyl, -OR¹⁹ hoặc -NR²⁰R²¹; và R²³ là vòng heteroxyclyl có 5-6 cạnh không được thế hoặc được thế chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IIA, R¹³ là -(CH₂)₀₋₃CR¹⁷R¹⁸NR²⁰R²¹, -(CH₂)₀₋₃CR¹⁷R¹⁸NR¹⁷C(O)-NR²⁰R²¹, hoặc -(CH₂)₁₋₃-R²³ trong đó R²⁰ và R²¹ tạo thành vòng heteroxyclyl có 5-6 cạnh chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O hoặc R²³ là vòng heteroxyclyl có 5-6 cạnh không được thế hoặc được thế chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O,

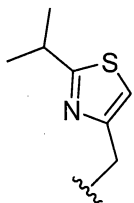
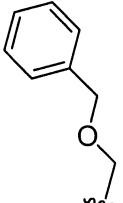
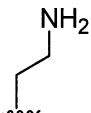
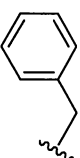
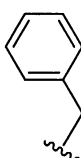
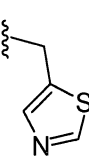
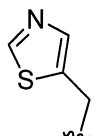
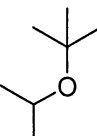
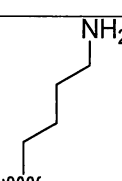
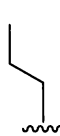
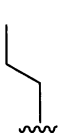
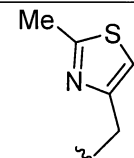
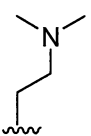
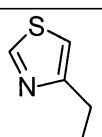
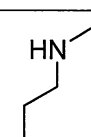
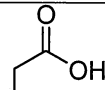
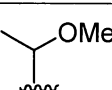
và vòng heteroxyclyl có 5-6 cạnh này tùy ý được thế bằng C_{1-2} alkyl.

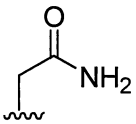
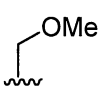
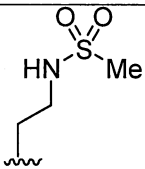
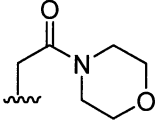
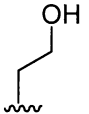
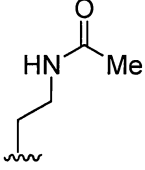
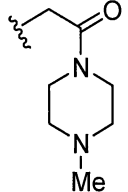
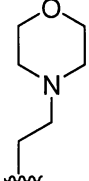
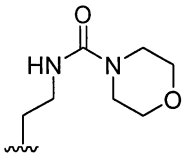
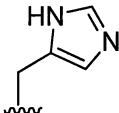
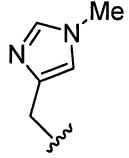
Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IIA, R^{13} là $-(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$. Theo một phương án cụ thể, R^{13} là nhóm C_{1-2} hydroxyalkyl hoặc C_{1-6} alkoxyalkyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IIA, R^{13} là $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$. Theo một phương án cụ thể, R^{13} là nhóm C_{1-4} alkylen- NH_2 , C_{1-4} alkylen-NHP (trong đó P là nhóm bảo vệ như Boc, Fmoc, Cbz, Ac, trifloaxetyl, nhóm toluensulfonyl, benzyl, v.v.), hoặc nhóm C_{1-4} alkylen-N(alkyl) $_2$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IIA, R^{13} là $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$. Theo một phương án cụ thể, R^{13} là nhóm C_{1-4} alkylen-C(O) NH_2 hoặc nhóm C_{1-4} alkylen-C(O)N(alkyl) $_2$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IIA, mỗi nhóm R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , và R^{16} độc lập được chọn từ nhóm được thể hiện trong bảng dưới đây:

R^{11}	R^{12}	R^{13}	R^{14}	R^{15}	R^{16}
	H	  			
	Me	Me  			
		H  	Et	Et	
		Et  	Me	Me	
		  	H	H	

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IIA, R^{11} là heterocyclyl được thế hoặc không được thế, R^{12} là alkyl, R^{13} là heterocyclylalkyl được thế hoặc không được thế, mỗi nhóm R^{14} và R^{15} độc lập là arylalkyl được thế hoặc không được thế, và R^{16} là heterocyclyl được thế hoặc không được thế.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IIA, R^{11} là heterocyclyl được thế, R^{12} là alkyl, R^{13} là heterocyclylalkyl không được thế, cả R^{14} và R^{15} đều là arylalkyl không được thế, và R^{16} là heterocyclyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IIA, R^{11} là heterocyclyl được thế hoặc không được thế, R^{12} là alkyl, R^{13} là hydroxyalkyl, mỗi nhóm R^{14} và R^{15} độc lập là arylalkyl được thế hoặc không được thế, và R^{16} là heterocyclyl được thế hoặc không được thế.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IIA, R^{11} là heterocyclyl được thế, R^{12} là alkyl, R^{13} là hydroxyalkyl, cả R^{14} và R^{15} đều là arylalkyl không được thế, và R^{16} là heterocyclyl không được thế.

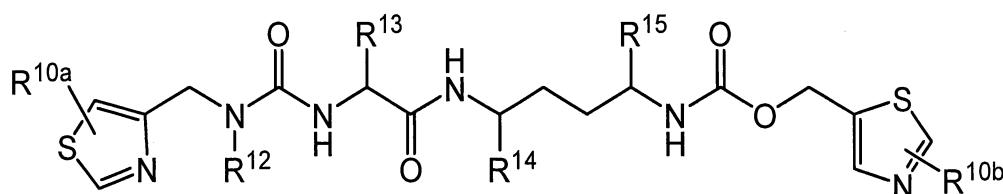
Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IIA, R^{11} là heterocyclyl được thế hoặc không được thế, R^{12} là alkyl, R^{13} aminoalkyl được bảo vệ hoặc không được bảo vệ, mỗi nhóm R^{14} và R^{15} độc lập là arylalkyl được thế hoặc

không được thế, và R^{16} là heterocyclyl được thế hoặc không được thế.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IIA, R^{11} là heterocyclyl được thế, R^{12} là alkyl, R^{13} là aminoalkyl được bảo vệ, cả R^{14} và R^{15} đều là arylalkyl không được thế, và R^{16} là heterocyclyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IIA, R^{11} là heterocyclyl được thế, R^{12} là alkyl, R^{13} là aminoalkyl được axyl hoá, cả R^{14} và R^{15} đều là arylalkyl không được thế, và R^{16} là heterocyclyl không được thế.

Theo phương án khác nữa, hợp chất có công thức I, hoặc muối, solvat, chất đồng phân lập thể và/hoặc este được dụng của chúng, có cấu trúc IIB dưới đây:



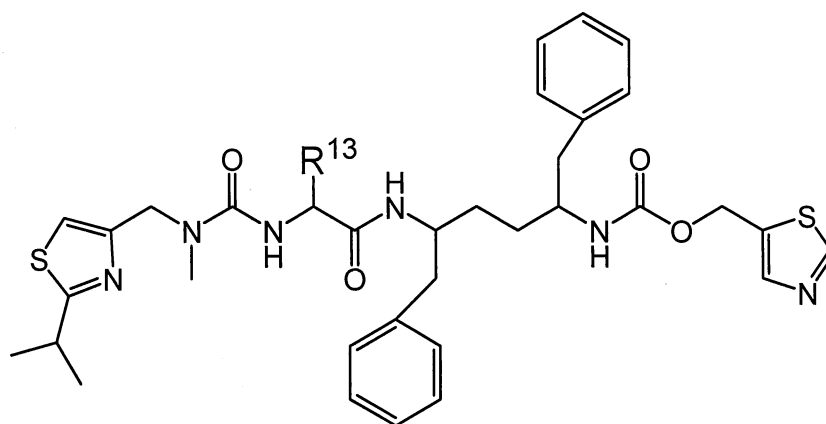
Công thức IIB

mỗi nhóm R^{10a} và R^{10b} độc lập là H hoặc $-C_{1-4}$ alkyl; R^{12} là H hoặc $-CH_3$; R^{13} là H, $-C_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$, $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)R^{22}$, $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2R^{22}$ hoặc $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$; mỗi nhóm R^{14} và R^{15} độc lập là H, $-C_{1-4}$ alkyl hoặc arylalkyl; mỗi nhóm R^{17} và R^{18} độc lập là H hoặc $-C_{1-3}$ alkyl; R^{19} là H, $-C_{1-4}$ alkyl hoặc arylalkyl; mỗi nhóm R^{20} và R^{21} độc lập là H, $-C_{1-3}$ alkyl, $-C(O)R^{17}$ hoặc $-S(O)_2R^{17}$; hoặc R^{20} và R^{21} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng heterocyclyl có 5-6 cạnh không được thế hoặc được thế chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O; R^{22} là H, $-C_{1-3}$ alkyl, $-OR^{19}$ hoặc $-NR^{20}R^{21}$; và R^{23} là vòng heterocyclyl có 5-6 cạnh không được thế hoặc được thế chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IIB, R^{13} là $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$, hoặc $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ trong đó R^{20} và R^{21} tạo thành vòng heterocyclyl có 5-6 cạnh chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O hoặc R^{23} là vòng heterocyclyl có 5-6 cạnh không được thế hoặc được thế chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O, và vòng heterocyclyl có 5-6 cạnh này tùy ý được thế bằng C_{1-2} alkyl.

Theo phương án khác nữa, hợp chất có công thức I, hoặc muối, solvat, chất

đồng phân lập thể và/hoặc este được dựng của chúng, có cấu trúc IIC dưới đây:



Công thức IIC

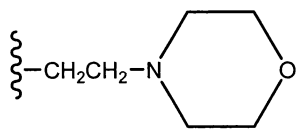
trong đó: R^{13} là H, $-C_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$, $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)R^{22}$ hoặc $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$; mỗi nhóm R^{17} và R^{18} độc lập là H hoặc C_{1-3} alkyl; R^{19} là H, $-C_{1-4}$ alkyl hoặc arylalkyl; mỗi nhóm R^{20} và R^{21} độc lập là H, $-C_{1-3}$ alkyl, $-C(O)R^{17}$ hoặc $-S(O)_2R^{17}$; hoặc R^{20} và R^{21} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng heteroxyclyl có 5-6 cạnh chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O; R^{22} là H, $-C_{1-3}$ alkyl, $-OR^{19}$ hoặc $-NR^{20}R^{21}$; và R^{23} là vòng heteroxyclyl có 5-6 cạnh chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IIC, R^{13} là $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$, hoặc $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ trong đó R^{20} và R^{21} tạo thành vòng heteroxyclyl có 5-6 cạnh chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O hoặc R^{23} là vòng heteroxyclyl có 5-6 cạnh không được thế hoặc được thế chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O, và vòng heteroxyclyl có 5-6 cạnh này tùy ý được thế bằng C_{1-2} alkyl.

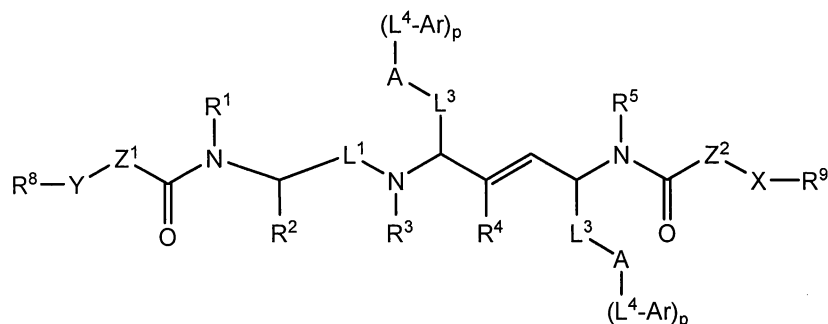
Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IIC, R^{13} là $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$. Theo một phương án cụ thể, R^{13} là nhóm C_{1-4} alkylen- NH_2 , C_{1-4} alkylen-NHP (trong đó P là nhóm bảo vệ như Boc, Fmoc, Cbz, Ac, trifloaxetyl, nhóm toluensulfonyl, benzyl, v.v.), hoặc nhóm C_{1-4} alkylen- $N(alkyl)_2$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IIC, R^{13} là $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$. Theo một phương án cụ thể, R^{13} là nhóm C_{1-4} alkylen- $C(O)NH_2$ hoặc nhóm C_{1-4} alkylen- $C(O)N(alkyl)_2$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IIC, R¹³ là -CH₂OH, -CH₂CH₂NHC(O)CH₃ hoặc



Theo phương án khác nữa, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, solvat, chất đồng phân lập thể và/hoặc este được dung của chúng, có cấu trúc IID dưới đây:



Công thức IID

trong đó,

L¹ được chọn từ nhóm bao gồm -C(R⁶)₂-, -C(O)-, -S(O₂)-, -N(R⁷)-C(O)-, và -O-C(O)-;

mỗi L^3 độc lập là liên kết cộng hoá trị, alkylen, hoặc alkylen được thế;

mỗi L⁴ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết cộng hoá trị, alkylen, alkylen được thế, -O-, -CH₂-O-, và -NH-;

mỗi A độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, aryl, aryl được thế, heterocyclyl, và heterocyclyl được thế,

với điều kiện nếu A bằng H , thì p bằng 0;

mỗi Z^1 và Z^2 độc lập là -O- hoặc -N(R⁷)-;

Y và X độc lập được chọn từ nhóm bao gồm heterocyclyl và heterocyclylalkyl;

mỗi Ar độc lập được chọn từ nhóm bao gồm aryl, aryl được thế, heteroaryl, và heteroaryl được thế;

mỗi nhóm R¹, R³, và R⁵ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, arylalkyl, và arylalkyl được thế;

R² độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, alkoxyalkyl, hydroxyalkyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkyl được thế, arylalkyl, arylalkyl được

thế, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkyl được thế, aminoalkyl, aminoalkyl được thế, -alkylen-C(O)-OH, -alkylen-C(O)-Oalkyl, -alkylen-C(O)amino, -alkylen-C(O)-alkyl;

R^4 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, và heteroalkyl; mỗi nhóm R^7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxyclyl, cacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, và heteroxyclyl được thế;

mỗi nhóm R^8 và R^9 là một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, halogen, aryl, aryl được thế, heteroxyclyl, heteroxyclyl được thế, và -CN; và

mỗi p độc lập bằng 0 hoặc 1.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, L^1 là $-C(R^6)_2-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, L^1 là $-CH_2-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, mỗi L^3 là alkylen.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, mỗi L^3 là $-CH_2-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, mỗi A là aryl hoặc aryl được thế.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, mỗi A là phenyl hoặc phenyl được thế.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, X là heteroxyclylalkyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, X là thiazolylmetyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, Y là heteroxyclylalkyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, Y là thiazolylmetyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, Z^1 là $-N(R^7)-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, Z^1 là $-NH-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, Z^1 là $-N(alkyl)-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, Z^1 là $-N(CH_3)-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, Z^2 là $-O-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, L^1 là $-C(R^6)_2-$ và X và Y là heteroxyclylalkyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, L^1 là $-CH_2-$ và X và Y là heteroxyclylalkyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, L^1 là $-CH_2-$ và X và Y là thiazolylmethyl.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, L^1 là $-C(R^6)_2-$ và Z^1 là $-N(R^7)-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, L^1 là $-CH_2-$ và Z^1 là $-N(R^7)-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, L^1 là $-CH_2-$ và Z^1 là $-NH-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, L^1 là $-CH_2-$ và Z^1 là $-N(alkyl)-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, L^1 là $-CH_2-$ và Z^1 là $-N(CH_3)-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, L^1 là $-C(R^6)_2-$ và Z^2 là $-O-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, mỗi L^3 là alkylen và mỗi A là aryl hoặc aryl được thế.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, mỗi L^3 là $-CH_2-$ và mỗi A là aryl hoặc aryl được thế.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, mỗi L^3-A là

benzyl hoặc benzyl được thế.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, X và Y là heteroxyclylalkyl và Z^1 là $-N(R^7)-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, X và Y là thiazolylmetyl và Z^1 là $-N(R^7)-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, X và Y là thiazolylmetyl và Z^1 là $-N(alkyl)-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, X và Y là thiazolylmetyl và Z^1 là $-N(CH_3)-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, X và Y là thiazolylmetyl và Z^1 là $-NH-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, X và Y là heteroxyclylalkyl và Z^2 là $-O-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, X và Y là thiazolylmetyl và Z^2 là $-O-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, Z^1 là $-N(R^7)-$ và Z^2 là $-O-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, Z^1 là $-N(alkyl)-$ và Z^2 là $-O-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, Z^1 là $-N(CH_3)-$ và Z^2 là $-O-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, Z^1 là $-NH-$ và Z^2 là $-O-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, L^1 là $-C(R^6)_2-$, X và Y là heteroxyclylalkyl, và Z^1 là $-N(R^7)-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, L^1 là $-CH_2-$, X và Y là heteroxyclylalkyl, và Z^1 là $-N(R^7)-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, L^1 là $-CH_2-$, X và Y là thiazolylmetyl, và Z^1 là $-N(R^7)-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, L^1 là $-\text{CH}_2-$, X và Y là thiazolylmetyl, và Z^1 là $-\text{N(alkyl)}-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, L^1 là $-\text{CH}_2-$, X và Y là thiazolylmetyl, và Z^1 là $-\text{N(CH}_3)-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, L^1 là $-\text{CH}_2-$, X và Y là thiazolylmetyl, và Z^1 là $-\text{NH}-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, L^1 là $-\text{C(R}^6)_2-$; X và Y là heteroxyclylalkyl; và Z^2 là $-\text{O}-$.

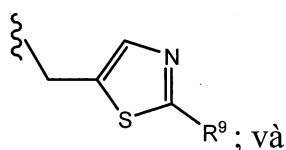
Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, L^1 là $-\text{CH}_2-$; X và Y là heteroxyclylalkyl; và Z^2 là $-\text{O}-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, L^1 là $-\text{CH}_2-$; X và Y là thiazolylmetyl; và Z^2 là $-\text{O}-$.

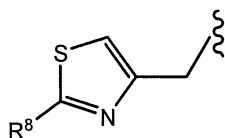
Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, L^1 là $-\text{C(R}^6)_2-$; mỗi L^3 là alkylen; mỗi A là aryl hoặc aryl được thế; X và Y là heteroxyclylalkyl; Z^1 là $-\text{N(R}^7)-$; và Z^2 là $-\text{O}-$.

Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, L^1 là $-\text{CH}_2-$; mỗi $L^3\text{-A}$ là benzyl hoặc benzyl được thế; X và Y là thiazolylmetyl; Z^1 là $-\text{N(CH}_3)-$; và Z^2 là $-\text{O}-$.

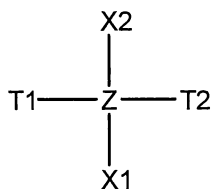
Theo một phương án khác nữa của hợp chất có công thức IID, L^1 là $-\text{CH}_2-$; mỗi $L^3\text{-A}$ là benzyl hoặc benzyl được thế; Z^1 là $-\text{N(CH}_3)-$; Z^2 là $-\text{O}-$; X là



Y là

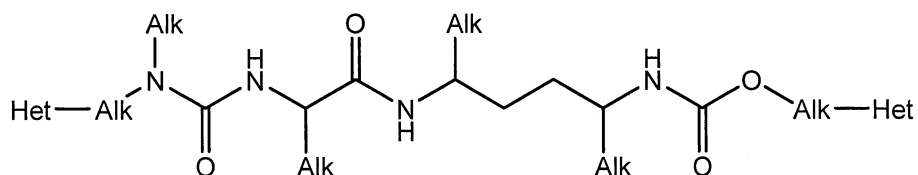


Theo một phương án khác nữa, hợp chất có công thức I được nêu dưới đây dưới dạng bảng (Bảng 6) dưới dạng hợp chất có công thức chung II:



Công thức II

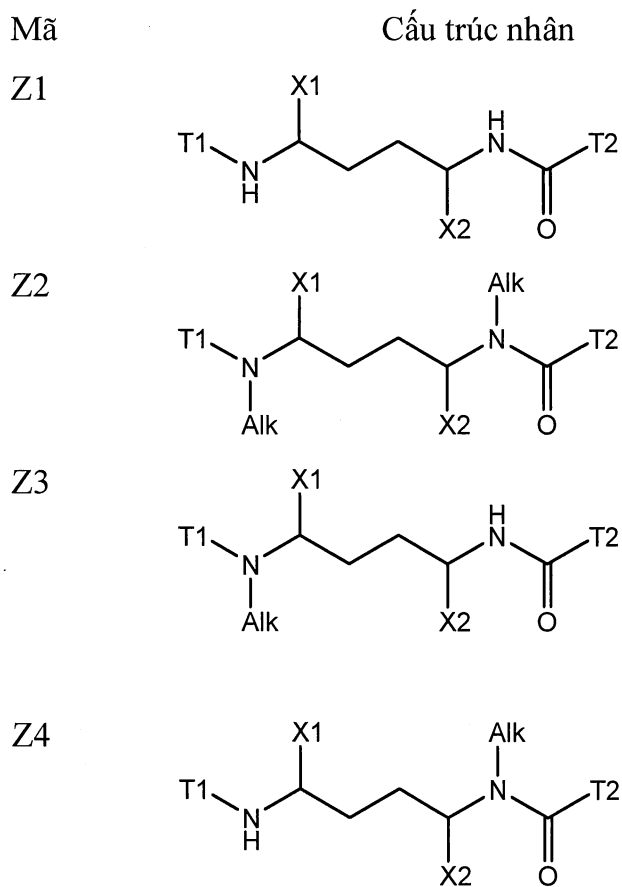
Các hợp chất có công thức chung II được thể hiện dưới dạng cấu trúc “nhân” (Z) được thể bằng bốn gốc T1, T2, X1 và X2. Cấu trúc nhân Z được thể hiện trong Bảng 1. Các điểm gắn T1, T2, X1 và X2 được thể hiện trên từng cấu trúc trong số các cấu trúc nhân được thể hiện trong Bảng 1. Các bảng từ Bảng 2 đến Bảng 5 lần lượt thể hiện cấu trúc của các gốc T1, T2, X1 và X2. Điểm gắn của cấu trúc nhân Z được thể hiện trong từng cấu trúc trong số các cấu trúc của T1, T2, X1 và X2. Mỗi cấu trúc nhân Z trong Bảng 1, và mỗi nhóm thể T1, T2, X1 và X2 và các bảng từ Bảng 2 đến Bảng 5 được thể hiện bằng “mã” gồm một chữ cái và một chữ số. Từng cấu trúc của hợp chất có công thức II có thể được ký hiệu dưới dạng bảng bằng cách phối hợp “mã” thể hiện mỗi cấu trúc của gốc bằng cách sử dụng ký hiệu như sau: Z.T1.T2.X1.X2. Theo đó, ví dụ ký hiệu Z1.T1A.T2B.X1A.X2A sẽ thể hiện cấu trúc sau:

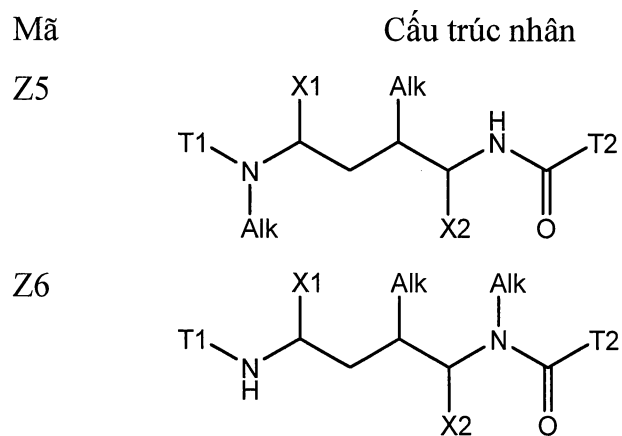


Trong các cấu trúc được thể hiện trong các bảng từ Bảng 1 đến Bảng 5, thuật ngữ “Alk” nghĩa là nhóm alkyl, xycloalkyl, hoặc alkylen được thể hoặc không được thể, trong đó thuật ngữ “alkyl”, “xycloalkyl”, và “alkylen” là như được xác định ở đây. “Alk” nghĩa là nhóm alkyl hoặc xycloalkyl khi được thể hiện dưới dạng hoá trị một, và nghĩa là nhóm alkylen khi được thể hiện dưới dạng hoá trị hai. “Het” là nhóm heteroxyclyl hoặc heteroxycylen được thể hoặc không được thể, trong đó thuật ngữ “heteroxyclyl” là như được xác định ở đây, và thuật ngữ “heteroxycylen” nghĩa là nhóm heteroxyclyl như được xác định ở đây, trong đó một nguyên tử hydro đã được thay thế bằng một hoá trị mở (tương tự với alkylen), nhờ đó xác định nhóm heteroxyclyl hoá trị hai. “Het” là heteroxyclyl khi được thể hiện dưới dạng hoá trị một, và là heteroxycylen khi được thể hiện dưới dạng hoá trị hai. “Ar” là nhóm aryl hoặc alylen được thể hoặc không được thể, trong đó thuật ngữ “aryl” là như được xác định ở đây, và thuật ngữ “arylen” nghĩa là nhóm aryl như được xác định ở đây, trong đó

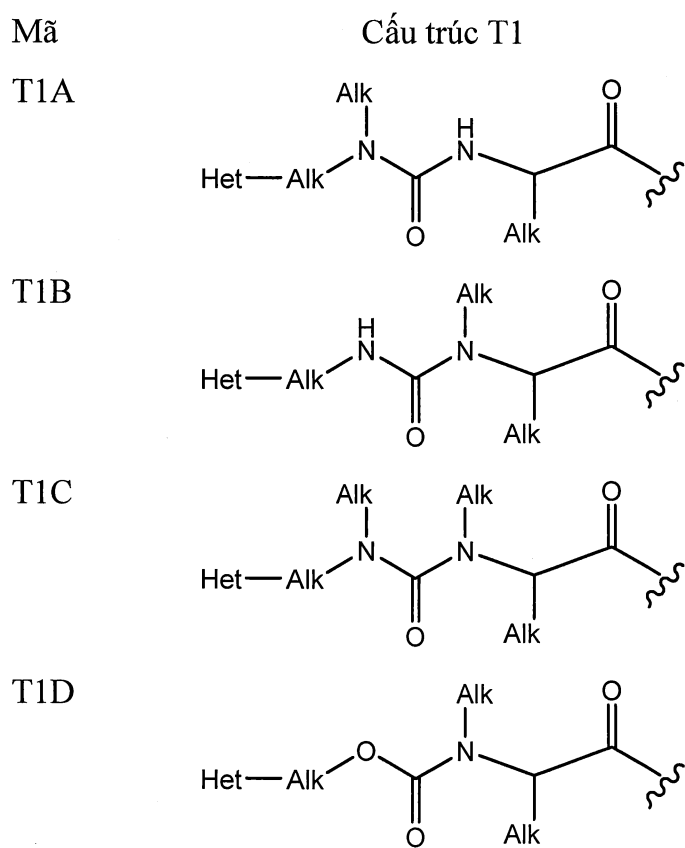
một nguyên tử hydro đã được thay thế bằng một hoá trị mở (tương tự với alkylen), nhờ đó xác định nhóm aryl hoá trị hai. “Ar” là aryl khi được thể hiện dưới dạng hoá trị một, và arylen khi được thể hiện dưới dạng hoá trị hai. Khi được thể, “Alk”, “Het”, và “Ar” có thể được thể bằng nhóm thế bất kỳ trong số các nhóm thế được xác định hoặc đưa ra làm ví dụ ở đây. Ví dụ, các nhóm thế trên “Alk” có thể bao gồm ete, halogen, -OH, amit, amin, v.v., các nhóm thế trên “Het” có thể bao gồm alkyl, aryl, carbonyl, -OH, halogen, và các nhóm thế trên “Ar” có thể bao gồm alkyl, aryl, -OH, halogen, v.v., với điều kiện cấu trúc thu được là hợp lý về mặt hoá học, và có thể tạo ra hợp chất đủ ổn định để bào chế chế phẩm dược dụng. Nếu một cấu trúc hoặc cấu trúc thứ cấp được thể hiện trong các bảng dưới đây chứa nhiều hơn một nhóm “Alk”, “Het” hoặc “Ar”, thì các nhóm này được chọn một cách độc lập và có thể là giống hoặc khác nhau. Theo đó, ví dụ mỗi nhóm trong số các nhóm “Alk” có cấu trúc thứ cấp T1A được chọn một cách độc lập và có thể là giống hoặc khác nhau.

Bảng 1: Các cấu trúc nhân

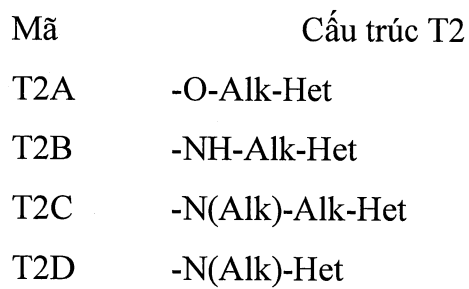




Bảng 2: Các cấu trúc T1



Bảng 3: Các cấu trúc T2



Bảng 4: Các cấu trúc X1

Mã	Cấu trúc X1
X1A	-Alk
X1B	-Alk-Ar
X1C	-Alk-Het
X1D	-Alk-Ar-O-Alk-Ar
X1E	-Alk-Ar-O-Alk-Het

Bảng 5: Các cấu trúc X2

Mã	Cấu trúc X2
X2A	-Alk
X2B	-Alk-Ar
X2C	-Alk-Het
X2D	-Alk-Ar-O-Alk-Ar
X2E	-Alk-Ar-O-Alk-Het

Bảng 6: Danh mục các hợp chất có cấu trúc theo công thức II

Z1.T1A.T2A.X1A.X2A, Z2.T1A.T2A.X1A.X2A, Z3.T1A.T2A.X1A.X2A,
 Z4.T1A.T2A.X1A.X2A, Z5.T1A.T2A.X1A.X2A, Z6.T1A.T2A.X1A.X2A,
 Z1.T1B.T2A.X1A.X2A, Z2.T1B.T2A.X1A.X2A, Z3.T1B.T2A.X1A.X2A,
 Z4.T1B.T2A.X1A.X2A, Z5.T1B.T2A.X1A.X2A, Z6.T1B.T2A.X1A.X2A,
 Z1.T1C.T2A.X1A.X2A, Z2.T1C.T2A.X1A.X2A, Z3.T1C.T2A.X1A.X2A,
 Z4.T1C.T2A.X1A.X2A, Z5.T1C.T2A.X1A.X2A, Z6.T1C.T2A.X1A.X2A,
 Z1.T1D.T2A.X1A.X2A, Z2.T1D.T2A.X1A.X2A, Z3.T1D.T2A.X1A.X2A,
 Z4.T1D.T2A.X1A.X2A, Z5.T1D.T2A.X1A.X2A, Z6.T1D.T2A.X1A.X2A,
 Z1.T1A.T2B.X1A.X2A, Z2.T1A.T2B.X1A.X2A, Z3.T1A.T2B.X1A.X2A,
 Z4.T1A.T2B.X1A.X2A, Z5.T1A.T2B.X1A.X2A, Z6.T1A.T2B.X1A.X2A,
 Z1.T1B.T2B.X1A.X2A, Z2.T1B.T2B.X1A.X2A, Z3.T1B.T2B.X1A.X2A,
 Z4.T1B.T2B.X1A.X2A, Z5.T1B.T2B.X1A.X2A, Z6.T1B.T2B.X1A.X2A,
 Z1.T1C.T2B.X1A.X2A, Z2.T1C.T2B.X1A.X2A, Z3.T1C.T2B.X1A.X2A,

Z4.T1C.T2B.X1A.X2A, Z5.T1C.T2B.X1A.X2A, Z6.T1C.T2B.X1A.X2A,
 Z1.T1D.T2B.X1A.X2A, Z2.T1D.T2B.X1A.X2A, Z3.T1D.T2B.X1A.X2A,
 Z4.T1D.T2B.X1A.X2A, Z5.T1D.T2B.X1A.X2A, Z6.T1D.T2B.X1A.X2A,
 Z1.T1A.T2C.X1A.X2A, Z2.T1A.T2C.X1A.X2A, Z3.T1A.T2C.X1A.X2A,
 Z4.T1A.T2C.X1A.X2A, Z5.T1A.T2C.X1A.X2A, Z6.T1A.T2C.X1A.X2A,
 Z1.T1B.T2C.X1A.X2A, Z2.T1B.T2C.X1A.X2A, Z3.T1B.T2C.X1A.X2A,
 Z4.T1B.T2C.X1A.X2A, Z5.T1B.T2C.X1A.X2A, Z6.T1B.T2C.X1A.X2A,
 Z1.T1C.T2C.X1A.X2A, Z2.T1C.T2C.X1A.X2A, Z3.T1C.T2C.X1A.X2A,
 Z4.T1C.T2C.X1A.X2A, Z5.T1C.T2C.X1A.X2A, Z6.T1C.T2C.X1A.X2A,
 Z1.T1D.T2C.X1A.X2A, Z2.T1D.T2C.X1A.X2A, Z3.T1D.T2C.X1A.X2A,
 Z4.T1D.T2C.X1A.X2A, Z5.T1D.T2C.X1A.X2A, Z6.T1D.T2C.X1A.X2A,
 Z1.T1A.T2D.X1A.X2A, Z2.T1A.T2D.X1A.X2A, Z3.T1A.T2D.X1A.X2A,
 Z4.T1A.T2D.X1A.X2A, Z5.T1A.T2D.X1A.X2A, Z6.T1A.T2D.X1A.X2A,
 Z1.T1B.T2D.X1A.X2A, Z2.T1B.T2D.X1A.X2A, Z3.T1B.T2D.X1A.X2A,
 Z4.T1B.T2D.X1A.X2A, Z5.T1B.T2D.X1A.X2A, Z6.T1B.T2D.X1A.X2A,
 Z1.T1C.T2D.X1A.X2A, Z2.T1C.T2D.X1A.X2A, Z3.T1C.T2D.X1A.X2A,
 Z4.T1C.T2D.X1A.X2A, Z5.T1C.T2D.X1A.X2A, Z6.T1C.T2D.X1A.X2A,
 Z1.T1D.T2D.X1A.X2A, Z2.T1D.T2D.X1A.X2A, Z3.T1D.T2D.X1A.X2A,
 Z4.T1D.T2D.X1A.X2A, Z5.T1D.T2D.X1A.X2A, Z6.T1D.T2D.X1A.X2A,
 Z1.T1A.T2A.X1B.X2A, Z2.T1A.T2A.X1B.X2A, Z3.T1A.T2A.X1B.X2A,
 Z4.T1A.T2A.X1B.X2A, Z5.T1A.T2A.X1B.X2A, Z6.T1A.T2A.X1B.X2A,
 Z1.T1B.T2A.X1B.X2A, Z2.T1B.T2A.X1B.X2A, Z3.T1B.T2A.X1B.X2A,
 Z4.T1B.T2A.X1B.X2A, Z5.T1B.T2A.X1B.X2A, Z6.T1B.T2A.X1B.X2A,
 Z1.T1C.T2A.X1B.X2A, Z2.T1C.T2A.X1B.X2A, Z3.T1C.T2A.X1B.X2A,
 Z4.T1C.T2A.X1B.X2A, Z5.T1C.T2A.X1B.X2A, Z6.T1C.T2A.X1B.X2A,
 Z1.T1D.T2A.X1B.X2A, Z2.T1D.T2A.X1B.X2A, Z3.T1D.T2A.X1B.X2A,
 Z4.T1D.T2A.X1B.X2A, Z5.T1D.T2A.X1B.X2A, Z6.T1D.T2A.X1B.X2A,
 Z1.T1A.T2B.X1B.X2A, Z2.T1A.T2B.X1B.X2A, Z3.T1A.T2B.X1B.X2A,
 Z4.T1A.T2B.X1B.X2A, Z5.T1A.T2B.X1B.X2A, Z6.T1A.T2B.X1B.X2A,

Z1.T1B.T2B.X1B.X2A, Z2.T1B.T2B.X1B.X2A, Z3.T1B.T2B.X1B.X2A,
 Z4.T1B.T2B.X1B.X2A, Z5.T1B.T2B.X1B.X2A, Z6.T1B.T2B.X1B.X2A,
 Z1.T1C.T2B.X1B.X2A, Z2.T1C.T2B.X1B.X2A, Z3.T1C.T2B.X1B.X2A,
 Z4.T1C.T2B.X1B.X2A, Z5.T1C.T2B.X1B.X2A, Z6.T1C.T2B.X1B.X2A,
 Z1.T1D.T2B.X1B.X2A, Z2.T1D.T2B.X1B.X2A, Z3.T1D.T2B.X1B.X2A,
 Z4.T1D.T2B.X1B.X2A, Z5.T1D.T2B.X1B.X2A, Z6.T1D.T2B.X1B.X2A,
 Z1.T1A.T2C.X1B.X2A, Z2.T1A.T2C.X1B.X2A, Z3.T1A.T2C.X1B.X2A,
 Z4.T1A.T2C.X1B.X2A, Z5.T1A.T2C.X1B.X2A, Z6.T1A.T2C.X1B.X2A,
 Z1.T1B.T2C.X1B.X2A, Z2.T1B.T2C.X1B.X2A, Z3.T1B.T2C.X1B.X2A,
 Z4.T1B.T2C.X1B.X2A, Z5.T1B.T2C.X1B.X2A, Z6.T1B.T2C.X1B.X2A,
 Z1.T1C.T2C.X1B.X2A, Z2.T1C.T2C.X1B.X2A, Z3.T1C.T2C.X1B.X2A,
 Z4.T1C.T2C.X1B.X2A, Z5.T1C.T2C.X1B.X2A, Z6.T1C.T2C.X1B.X2A,
 Z1.T1D.T2C.X1B.X2A, Z2.T1D.T2C.X1B.X2A, Z3.T1D.T2C.X1B.X2A,
 Z4.T1D.T2C.X1B.X2A, Z5.T1D.T2C.X1B.X2A, Z6.T1D.T2C.X1B.X2A,
 Z1.T1A.T2D.X1B.X2A, Z2.T1A.T2D.X1B.X2A, Z3.T1A.T2D.X1B.X2A,
 Z4.T1A.T2D.X1B.X2A, Z5.T1A.T2D.X1B.X2A, Z6.T1A.T2D.X1B.X2A,
 Z1.T1B.T2D.X1B.X2A, Z2.T1B.T2D.X1B.X2A, Z3.T1B.T2D.X1B.X2A,
 Z4.T1B.T2D.X1B.X2A, Z5.T1B.T2D.X1B.X2A, Z6.T1B.T2D.X1B.X2A,
 Z1.T1C.T2D.X1B.X2A, Z2.T1C.T2D.X1B.X2A, Z3.T1C.T2D.X1B.X2A,
 Z4.T1C.T2D.X1B.X2A, Z5.T1C.T2D.X1B.X2A, Z6.T1C.T2D.X1B.X2A,
 Z1.T1D.T2D.X1B.X2A, Z2.T1D.T2D.X1B.X2A, Z3.T1D.T2D.X1B.X2A,
 Z4.T1D.T2D.X1B.X2A, Z5.T1D.T2D.X1B.X2A, Z6.T1D.T2D.X1B.X2A,
 Z1.T1A.T2A.X1C.X2A, Z2.T1A.T2A.X1C.X2A, Z3.T1A.T2A.X1C.X2A,
 Z4.T1A.T2A.X1C.X2A, Z5.T1A.T2A.X1C.X2A, Z6.T1A.T2A.X1C.X2A,
 Z1.T1B.T2A.X1C.X2A, Z2.T1B.T2A.X1C.X2A, Z3.T1B.T2A.X1C.X2A,
 Z4.T1B.T2A.X1C.X2A, Z5.T1B.T2A.X1C.X2A, Z6.T1B.T2A.X1C.X2A,
 Z1.T1C.T2A.X1C.X2A, Z2.T1C.T2A.X1C.X2A, Z3.T1C.T2A.X1C.X2A,
 Z4.T1C.T2A.X1C.X2A, Z5.T1C.T2A.X1C.X2A, Z6.T1C.T2A.X1C.X2A,
 Z1.T1D.T2A.X1C.X2A, Z2.T1D.T2A.X1C.X2A, Z3.T1D.T2A.X1C.X2A,

Z4.T1D.T2A.X1C.X2A, Z5.T1D.T2A.X1C.X2A, Z6.T1D.T2A.X1C.X2A,
 Z1.T1A.T2B.X1C.X2A, Z2.T1A.T2B.X1C.X2A, Z3.T1A.T2B.X1C.X2A,
 Z4.T1A.T2B.X1C.X2A, Z5.T1A.T2B.X1C.X2A, Z6.T1A.T2B.X1C.X2A,
 Z1.T1B.T2B.X1C.X2A, Z2.T1B.T2B.X1C.X2A, Z3.T1B.T2B.X1C.X2A,
 Z4.T1B.T2B.X1C.X2A, Z5.T1B.T2B.X1C.X2A, Z6.T1B.T2B.X1C.X2A,
 Z1.T1C.T2B.X1C.X2A, Z2.T1C.T2B.X1C.X2A, Z3.T1C.T2B.X1C.X2A,
 Z4.T1C.T2B.X1C.X2A, Z5.T1C.T2B.X1C.X2A, Z6.T1C.T2B.X1C.X2A,
 Z1.T1D.T2B.X1C.X2A, Z2.T1D.T2B.X1C.X2A, Z3.T1D.T2B.X1C.X2A,
 Z4.T1D.T2B.X1C.X2A, Z5.T1D.T2B.X1C.X2A, Z6.T1D.T2B.X1C.X2A,
 Z1.T1A.T2C.X1C.X2A, Z2.T1A.T2C.X1C.X2A, Z3.T1A.T2C.X1C.X2A,
 Z4.T1A.T2C.X1C.X2A, Z5.T1A.T2C.X1C.X2A, Z6.T1A.T2C.X1C.X2A,
 Z1.T1B.T2C.X1C.X2A, Z2.T1B.T2C.X1C.X2A, Z3.T1B.T2C.X1C.X2A,
 Z4.T1B.T2C.X1C.X2A, Z5.T1B.T2C.X1C.X2A, Z6.T1B.T2C.X1C.X2A,
 Z1.T1C.T2C.X1C.X2A, Z2.T1C.T2C.X1C.X2A, Z3.T1C.T2C.X1C.X2A,
 Z4.T1C.T2C.X1C.X2A, Z5.T1C.T2C.X1C.X2A, Z6.T1C.T2C.X1C.X2A,
 Z1.T1D.T2C.X1C.X2A, Z2.T1D.T2C.X1C.X2A, Z3.T1D.T2C.X1C.X2A,
 Z4.T1D.T2C.X1C.X2A, Z5.T1D.T2C.X1C.X2A, Z6.T1D.T2C.X1C.X2A,
 Z1.T1A.T2D.X1C.X2A, Z2.T1A.T2D.X1C.X2A, Z3.T1A.T2D.X1C.X2A,
 Z4.T1A.T2D.X1C.X2A, Z5.T1A.T2D.X1C.X2A, Z6.T1A.T2D.X1C.X2A,
 Z1.T1B.T2D.X1C.X2A, Z2.T1B.T2D.X1C.X2A, Z3.T1B.T2D.X1C.X2A,
 Z4.T1B.T2D.X1C.X2A, Z5.T1B.T2D.X1C.X2A, Z6.T1B.T2D.X1C.X2A,
 Z1.T1C.T2D.X1C.X2A, Z2.T1C.T2D.X1C.X2A, Z3.T1C.T2D.X1C.X2A,
 Z4.T1C.T2D.X1C.X2A, Z5.T1C.T2D.X1C.X2A, Z6.T1C.T2D.X1C.X2A,
 Z1.T1D.T2D.X1C.X2A, Z2.T1D.T2D.X1C.X2A, Z3.T1D.T2D.X1C.X2A,
 Z4.T1D.T2D.X1C.X2A, Z5.T1D.T2D.X1C.X2A, Z6.T1D.T2D.X1C.X2A,
 Z1.T1A.T2A.X1D.X2A, Z2.T1A.T2A.X1D.X2A, Z3.T1A.T2A.X1D.X2A,
 Z4.T1A.T2A.X1D.X2A, Z5.T1A.T2A.X1D.X2A, Z6.T1A.T2A.X1D.X2A,
 Z1.T1B.T2A.X1D.X2A, Z2.T1B.T2A.X1D.X2A, Z3.T1B.T2A.X1D.X2A,
 Z4.T1B.T2A.X1D.X2A, Z5.T1B.T2A.X1D.X2A, Z6.T1B.T2A.X1D.X2A,

Z1.T1C.T2A.X1D.X2A, Z2.T1C.T2A.X1D.X2A, Z3.T1C.T2A.X1D.X2A,
 Z4.T1C.T2A.X1D.X2A, Z5.T1C.T2A.X1D.X2A, Z6.T1C.T2A.X1D.X2A,
 Z1.T1D.T2A.X1D.X2A, Z2.T1D.T2A.X1D.X2A, Z3.T1D.T2A.X1D.X2A,
 Z4.T1D.T2A.X1D.X2A, Z5.T1D.T2A.X1D.X2A, Z6.T1D.T2A.X1D.X2A,
 Z1.T1A.T2B.X1D.X2A, Z2.T1A.T2B.X1D.X2A, Z3.T1A.T2B.X1D.X2A,
 Z4.T1A.T2B.X1D.X2A, Z5.T1A.T2B.X1D.X2A, Z6.T1A.T2B.X1D.X2A,
 Z1.T1B.T2B.X1D.X2A, Z2.T1B.T2B.X1D.X2A, Z3.T1B.T2B.X1D.X2A,
 Z4.T1B.T2B.X1D.X2A, Z5.T1B.T2B.X1D.X2A, Z6.T1B.T2B.X1D.X2A,
 Z1.T1C.T2B.X1D.X2A, Z2.T1C.T2B.X1D.X2A, Z3.T1C.T2B.X1D.X2A,
 Z4.T1C.T2B.X1D.X2A, Z5.T1C.T2B.X1D.X2A, Z6.T1C.T2B.X1D.X2A,
 Z1.T1D.T2B.X1D.X2A, Z2.T1D.T2B.X1D.X2A, Z3.T1D.T2B.X1D.X2A,
 Z4.T1D.T2B.X1D.X2A, Z5.T1D.T2B.X1D.X2A, Z6.T1D.T2B.X1D.X2A,
 Z1.T1A.T2C.X1D.X2A, Z2.T1A.T2C.X1D.X2A, Z3.T1A.T2C.X1D.X2A,
 Z4.T1A.T2C.X1D.X2A, Z5.T1A.T2C.X1D.X2A, Z6.T1A.T2C.X1D.X2A,
 Z1.T1B.T2C.X1D.X2A, Z2.T1B.T2C.X1D.X2A, Z3.T1B.T2C.X1D.X2A,
 Z4.T1B.T2C.X1D.X2A, Z5.T1B.T2C.X1D.X2A, Z6.T1B.T2C.X1D.X2A,
 Z1.T1C.T2C.X1D.X2A, Z2.T1C.T2C.X1D.X2A, Z3.T1C.T2C.X1D.X2A,
 Z4.T1C.T2C.X1D.X2A, Z5.T1C.T2C.X1D.X2A, Z6.T1C.T2C.X1D.X2A,
 Z1.T1D.T2C.X1D.X2A, Z2.T1D.T2C.X1D.X2A, Z3.T1D.T2C.X1D.X2A,
 Z4.T1D.T2C.X1D.X2A, Z5.T1D.T2C.X1D.X2A, Z6.T1D.T2C.X1D.X2A,
 Z1.T1A.T2D.X1D.X2A, Z2.T1A.T2D.X1D.X2A, Z3.T1A.T2D.X1D.X2A,
 Z4.T1A.T2D.X1D.X2A, Z5.T1A.T2D.X1D.X2A, Z6.T1A.T2D.X1D.X2A,
 Z1.T1B.T2D.X1D.X2A, Z2.T1B.T2D.X1D.X2A, Z3.T1B.T2D.X1D.X2A,
 Z4.T1B.T2D.X1D.X2A, Z5.T1B.T2D.X1D.X2A, Z6.T1B.T2D.X1D.X2A,
 Z1.T1C.T2D.X1D.X2A, Z2.T1C.T2D.X1D.X2A, Z3.T1C.T2D.X1D.X2A,
 Z4.T1C.T2D.X1D.X2A, Z5.T1C.T2D.X1D.X2A, Z6.T1C.T2D.X1D.X2A,
 Z1.T1D.T2D.X1D.X2A, Z2.T1D.T2D.X1D.X2A, Z3.T1D.T2D.X1D.X2A,
 Z4.T1D.T2D.X1D.X2A, Z5.T1D.T2D.X1D.X2A, Z6.T1D.T2D.X1D.X2A,
 Z1.T1A.T2A.X1E.X2A, Z2.T1A.T2A.X1E.X2A, Z3.T1A.T2A.X1E.X2A,

Z4.T1A.T2A.X1E.X2A, Z5.T1A.T2A.X1E.X2A, Z6.T1A.T2A.X1E.X2A,
 Z1.T1B.T2A.X1E.X2A, Z2.T1B.T2A.X1E.X2A, Z3.T1B.T2A.X1E.X2A,
 Z4.T1B.T2A.X1E.X2A, Z5.T1B.T2A.X1E.X2A, Z6.T1B.T2A.X1E.X2A,
 Z1.T1C.T2A.X1E.X2A, Z2.T1C.T2A.X1E.X2A, Z3.T1C.T2A.X1E.X2A,
 Z4.T1C.T2A.X1E.X2A, Z5.T1C.T2A.X1E.X2A, Z6.T1C.T2A.X1E.X2A,
 Z1.T1D.T2A.X1E.X2A, Z2.T1D.T2A.X1E.X2A, Z3.T1D.T2A.X1E.X2A,
 Z4.T1D.T2A.X1E.X2A, Z5.T1D.T2A.X1E.X2A, Z6.T1D.T2A.X1E.X2A,
 Z1.T1A.T2B.X1E.X2A, Z2.T1A.T2B.X1E.X2A, Z3.T1A.T2B.X1E.X2A,
 Z4.T1A.T2B.X1E.X2A, Z5.T1A.T2B.X1E.X2A, Z6.T1A.T2B.X1E.X2A,
 Z1.T1B.T2B.X1E.X2A, Z2.T1B.T2B.X1E.X2A, Z3.T1B.T2B.X1E.X2A,
 Z4.T1B.T2B.X1E.X2A, Z5.T1B.T2B.X1E.X2A, Z6.T1B.T2B.X1E.X2A,
 Z1.T1C.T2B.X1E.X2A, Z2.T1C.T2B.X1E.X2A, Z3.T1C.T2B.X1E.X2A,
 Z4.T1C.T2B.X1E.X2A, Z5.T1C.T2B.X1E.X2A, Z6.T1C.T2B.X1E.X2A,
 Z1.T1D.T2B.X1E.X2A, Z2.T1D.T2B.X1E.X2A, Z3.T1D.T2B.X1E.X2A,
 Z4.T1D.T2B.X1E.X2A, Z5.T1D.T2B.X1E.X2A, Z6.T1D.T2B.X1E.X2A,
 Z1.T1A.T2C.X1E.X2A, Z2.T1A.T2C.X1E.X2A, Z3.T1A.T2C.X1E.X2A,
 Z4.T1A.T2C.X1E.X2A, Z5.T1A.T2C.X1E.X2A, Z6.T1A.T2C.X1E.X2A,
 Z1.T1B.T2C.X1E.X2A, Z2.T1B.T2C.X1E.X2A, Z3.T1B.T2C.X1E.X2A,
 Z4.T1B.T2C.X1E.X2A, Z5.T1B.T2C.X1E.X2A, Z6.T1B.T2C.X1E.X2A,
 Z1.T1C.T2C.X1E.X2A, Z2.T1C.T2C.X1E.X2A, Z3.T1C.T2C.X1E.X2A,
 Z4.T1C.T2C.X1E.X2A, Z5.T1C.T2C.X1E.X2A, Z6.T1C.T2C.X1E.X2A,
 Z1.T1D.T2C.X1E.X2A, Z2.T1D.T2C.X1E.X2A, Z3.T1D.T2C.X1E.X2A,
 Z4.T1D.T2C.X1E.X2A, Z5.T1D.T2C.X1E.X2A, Z6.T1D.T2C.X1E.X2A,
 Z1.T1A.T2D.X1E.X2A, Z2.T1A.T2D.X1E.X2A, Z3.T1A.T2D.X1E.X2A,
 Z4.T1A.T2D.X1E.X2A, Z5.T1A.T2D.X1E.X2A, Z6.T1A.T2D.X1E.X2A,
 Z1.T1B.T2D.X1E.X2A, Z2.T1B.T2D.X1E.X2A, Z3.T1B.T2D.X1E.X2A,
 Z4.T1B.T2D.X1E.X2A, Z5.T1B.T2D.X1E.X2A, Z6.T1B.T2D.X1E.X2A,
 Z1.T1C.T2D.X1E.X2A, Z2.T1C.T2D.X1E.X2A, Z3.T1C.T2D.X1E.X2A,
 Z4.T1C.T2D.X1E.X2A, Z5.T1C.T2D.X1E.X2A, Z6.T1C.T2D.X1E.X2A,

Z1.T1D.T2D.X1E.X2A, Z2.T1D.T2D.X1E.X2A, Z3.T1D.T2D.X1E.X2A,
 Z4.T1D.T2D.X1E.X2A, Z5.T1D.T2D.X1E.X2A, Z6.T1D.T2D.X1E.X2A,
 Z1.T1A.T2A.X1A.X2B, Z2.T1A.T2A.X1A.X2B, Z3.T1A.T2A.X1A.X2B,
 Z4.T1A.T2A.X1A.X2B, Z5.T1A.T2A.X1A.X2B, Z6.T1A.T2A.X1A.X2B,
 Z1.T1B.T2A.X1A.X2B, Z2.T1B.T2A.X1A.X2B, Z3.T1B.T2A.X1A.X2B,
 Z4.T1B.T2A.X1A.X2B, Z5.T1B.T2A.X1A.X2B, Z6.T1B.T2A.X1A.X2B,
 Z1.T1C.T2A.X1A.X2B, Z2.T1C.T2A.X1A.X2B, Z3.T1C.T2A.X1A.X2B,
 Z4.T1C.T2A.X1A.X2B, Z5.T1C.T2A.X1A.X2B, Z6.T1C.T2A.X1A.X2B,
 Z1.T1D.T2A.X1A.X2B, Z2.T1D.T2A.X1A.X2B, Z3.T1D.T2A.X1A.X2B,
 Z4.T1D.T2A.X1A.X2B, Z5.T1D.T2A.X1A.X2B, Z6.T1D.T2A.X1A.X2B,
 Z1.T1A.T2B.X1A.X2B, Z2.T1A.T2B.X1A.X2B, Z3.T1A.T2B.X1A.X2B,
 Z4.T1A.T2B.X1A.X2B, Z5.T1A.T2B.X1A.X2B, Z6.T1A.T2B.X1A.X2B,
 Z1.T1B.T2B.X1A.X2B, Z2.T1B.T2B.X1A.X2B, Z3.T1B.T2B.X1A.X2B,
 Z4.T1B.T2B.X1A.X2B, Z5.T1B.T2B.X1A.X2B, Z6.T1B.T2B.X1A.X2B,
 Z1.T1C.T2B.X1A.X2B, Z2.T1C.T2B.X1A.X2B, Z3.T1C.T2B.X1A.X2B,
 Z4.T1C.T2B.X1A.X2B, Z5.T1C.T2B.X1A.X2B, Z6.T1C.T2B.X1A.X2B,
 Z1.T1D.T2B.X1A.X2B, Z2.T1D.T2B.X1A.X2B, Z3.T1D.T2B.X1A.X2B,
 Z4.T1D.T2B.X1A.X2B, Z5.T1D.T2B.X1A.X2B, Z6.T1D.T2B.X1A.X2B,
 Z1.T1A.T2C.X1A.X2B, Z2.T1A.T2C.X1A.X2B, Z3.T1A.T2C.X1A.X2B,
 Z4.T1A.T2C.X1A.X2B, Z5.T1A.T2C.X1A.X2B, Z6.T1A.T2C.X1A.X2B,
 Z1.T1B.T2C.X1A.X2B, Z2.T1B.T2C.X1A.X2B, Z3.T1B.T2C.X1A.X2B,
 Z4.T1B.T2C.X1A.X2B, Z5.T1B.T2C.X1A.X2B, Z6.T1B.T2C.X1A.X2B,
 Z1.T1C.T2C.X1A.X2B, Z2.T1C.T2C.X1A.X2B, Z3.T1C.T2C.X1A.X2B,
 Z4.T1C.T2C.X1A.X2B, Z5.T1C.T2C.X1A.X2B, Z6.T1C.T2C.X1A.X2B,
 Z1.T1D.T2C.X1A.X2B, Z2.T1D.T2C.X1A.X2B, Z3.T1D.T2C.X1A.X2B,
 Z4.T1D.T2C.X1A.X2B, Z5.T1D.T2C.X1A.X2B, Z6.T1D.T2C.X1A.X2B,
 Z1.T1A.T2D.X1A.X2B, Z2.T1A.T2D.X1A.X2B, Z3.T1A.T2D.X1A.X2B,
 Z4.T1A.T2D.X1A.X2B, Z5.T1A.T2D.X1A.X2B, Z6.T1A.T2D.X1A.X2B,
 Z1.T1B.T2D.X1A.X2B, Z2.T1B.T2D.X1A.X2B, Z3.T1B.T2D.X1A.X2B,

Z4.T1B.T2D.X1A.X2B, Z5.T1B.T2D.X1A.X2B, Z6.T1B.T2D.X1A.X2B,
 Z1.T1C.T2D.X1A.X2B, Z2.T1C.T2D.X1A.X2B, Z3.T1C.T2D.X1A.X2B,
 Z4.T1C.T2D.X1A.X2B, Z5.T1C.T2D.X1A.X2B, Z6.T1C.T2D.X1A.X2B,
 Z1.T1D.T2D.X1A.X2B, Z2.T1D.T2D.X1A.X2B, Z3.T1D.T2D.X1A.X2B,
 Z4.T1D.T2D.X1A.X2B, Z5.T1D.T2D.X1A.X2B, Z6.T1D.T2D.X1A.X2B,
 Z1.T1A.T2A.X1B.X2B, Z2.T1A.T2A.X1B.X2B, Z3.T1A.T2A.X1B.X2B,
 Z4.T1A.T2A.X1B.X2B, Z5.T1A.T2A.X1B.X2B, Z6.T1A.T2A.X1B.X2B,
 Z1.T1B.T2A.X1B.X2B, Z2.T1B.T2A.X1B.X2B, Z3.T1B.T2A.X1B.X2B,
 Z4.T1B.T2A.X1B.X2B, Z5.T1B.T2A.X1B.X2B, Z6.T1B.T2A.X1B.X2B,
 Z1.T1C.T2A.X1B.X2B, Z2.T1C.T2A.X1B.X2B, Z3.T1C.T2A.X1B.X2B,
 Z4.T1C.T2A.X1B.X2B, Z5.T1C.T2A.X1B.X2B, Z6.T1C.T2A.X1B.X2B,
 Z1.T1D.T2A.X1B.X2B, Z2.T1D.T2A.X1B.X2B, Z3.T1D.T2A.X1B.X2B,
 Z4.T1D.T2A.X1B.X2B, Z5.T1D.T2A.X1B.X2B, Z6.T1D.T2A.X1B.X2B,
 Z1.T1A.T2B.X1B.X2B, Z2.T1A.T2B.X1B.X2B, Z3.T1A.T2B.X1B.X2B,
 Z4.T1A.T2B.X1B.X2B, Z5.T1A.T2B.X1B.X2B, Z6.T1A.T2B.X1B.X2B,
 Z1.T1B.T2B.X1B.X2B, Z2.T1B.T2B.X1B.X2B, Z3.T1B.T2B.X1B.X2B,
 Z4.T1B.T2B.X1B.X2B, Z5.T1B.T2B.X1B.X2B, Z6.T1B.T2B.X1B.X2B,
 Z1.T1C.T2B.X1B.X2B, Z2.T1C.T2B.X1B.X2B, Z3.T1C.T2B.X1B.X2B,
 Z4.T1C.T2B.X1B.X2B, Z5.T1C.T2B.X1B.X2B, Z6.T1C.T2B.X1B.X2B,
 Z1.T1D.T2B.X1B.X2B, Z2.T1D.T2B.X1B.X2B, Z3.T1D.T2B.X1B.X2B,
 Z4.T1D.T2B.X1B.X2B, Z5.T1D.T2B.X1B.X2B, Z6.T1D.T2B.X1B.X2B,
 Z1.T1A.T2C.X1B.X2B, Z2.T1A.T2C.X1B.X2B, Z3.T1A.T2C.X1B.X2B,
 Z4.T1A.T2C.X1B.X2B, Z5.T1A.T2C.X1B.X2B, Z6.T1A.T2C.X1B.X2B,
 Z1.T1B.T2C.X1B.X2B, Z2.T1B.T2C.X1B.X2B, Z3.T1B.T2C.X1B.X2B,
 Z4.T1B.T2C.X1B.X2B, Z5.T1B.T2C.X1B.X2B, Z6.T1B.T2C.X1B.X2B,
 Z1.T1C.T2C.X1B.X2B, Z2.T1C.T2C.X1B.X2B, Z3.T1C.T2C.X1B.X2B,
 Z4.T1C.T2C.X1B.X2B, Z5.T1C.T2C.X1B.X2B, Z6.T1C.T2C.X1B.X2B,
 Z1.T1D.T2C.X1B.X2B, Z2.T1D.T2C.X1B.X2B, Z3.T1D.T2C.X1B.X2B,
 Z4.T1D.T2C.X1B.X2B, Z5.T1D.T2C.X1B.X2B, Z6.T1D.T2C.X1B.X2B,

Z1.T1A.T2D.X1B.X2B, Z2.T1A.T2D.X1B.X2B, Z3.T1A.T2D.X1B.X2B,
 Z4.T1A.T2D.X1B.X2B, Z5.T1A.T2D.X1B.X2B, Z6.T1A.T2D.X1B.X2B,
 Z1.T1B.T2D.X1B.X2B, Z2.T1B.T2D.X1B.X2B, Z3.T1B.T2D.X1B.X2B,
 Z4.T1B.T2D.X1B.X2B, Z5.T1B.T2D.X1B.X2B, Z6.T1B.T2D.X1B.X2B,
 Z1.T1C.T2D.X1B.X2B, Z2.T1C.T2D.X1B.X2B, Z3.T1C.T2D.X1B.X2B,
 Z4.T1C.T2D.X1B.X2B, Z5.T1C.T2D.X1B.X2B, Z6.T1C.T2D.X1B.X2B,
 Z1.T1D.T2D.X1B.X2B, Z2.T1D.T2D.X1B.X2B, Z3.T1D.T2D.X1B.X2B,
 Z4.T1D.T2D.X1B.X2B, Z5.T1D.T2D.X1B.X2B, Z6.T1D.T2D.X1B.X2B,
 Z1.T1A.T2A.X1C.X2B, Z2.T1A.T2A.X1C.X2B, Z3.T1A.T2A.X1C.X2B,
 Z4.T1A.T2A.X1C.X2B, Z5.T1A.T2A.X1C.X2B, Z6.T1A.T2A.X1C.X2B,
 Z1.T1B.T2A.X1C.X2B, Z2.T1B.T2A.X1C.X2B, Z3.T1B.T2A.X1C.X2B,
 Z4.T1B.T2A.X1C.X2B, Z5.T1B.T2A.X1C.X2B, Z6.T1B.T2A.X1C.X2B,
 Z1.T1C.T2A.X1C.X2B, Z2.T1C.T2A.X1C.X2B, Z3.T1C.T2A.X1C.X2B,
 Z4.T1C.T2A.X1C.X2B, Z5.T1C.T2A.X1C.X2B, Z6.T1C.T2A.X1C.X2B,
 Z1.T1D.T2A.X1C.X2B, Z2.T1D.T2A.X1C.X2B, Z3.T1D.T2A.X1C.X2B,
 Z4.T1D.T2A.X1C.X2B, Z5.T1D.T2A.X1C.X2B, Z6.T1D.T2A.X1C.X2B,
 Z1.T1A.T2B.X1C.X2B, Z2.T1A.T2B.X1C.X2B, Z3.T1A.T2B.X1C.X2B,
 Z4.T1A.T2B.X1C.X2B, Z5.T1A.T2B.X1C.X2B, Z6.T1A.T2B.X1C.X2B,
 Z1.T1B.T2B.X1C.X2B, Z2.T1B.T2B.X1C.X2B, Z3.T1B.T2B.X1C.X2B,
 Z4.T1B.T2B.X1C.X2B, Z5.T1B.T2B.X1C.X2B, Z6.T1B.T2B.X1C.X2B,
 Z1.T1C.T2B.X1C.X2B, Z2.T1C.T2B.X1C.X2B, Z3.T1C.T2B.X1C.X2B,
 Z4.T1C.T2B.X1C.X2B, Z5.T1C.T2B.X1C.X2B, Z6.T1C.T2B.X1C.X2B,
 Z1.T1D.T2B.X1C.X2B, Z2.T1D.T2B.X1C.X2B, Z3.T1D.T2B.X1C.X2B,
 Z4.T1D.T2B.X1C.X2B, Z5.T1D.T2B.X1C.X2B, Z6.T1D.T2B.X1C.X2B,
 Z1.T1A.T2C.X1C.X2B, Z2.T1A.T2C.X1C.X2B, Z3.T1A.T2C.X1C.X2B,
 Z4.T1A.T2C.X1C.X2B, Z5.T1A.T2C.X1C.X2B, Z6.T1A.T2C.X1C.X2B,
 Z1.T1B.T2C.X1C.X2B, Z2.T1B.T2C.X1C.X2B, Z3.T1B.T2C.X1C.X2B,
 Z4.T1B.T2C.X1C.X2B, Z5.T1B.T2C.X1C.X2B, Z6.T1B.T2C.X1C.X2B,
 Z1.T1C.T2C.X1C.X2B, Z2.T1C.T2C.X1C.X2B, Z3.T1C.T2C.X1C.X2B,

Z4.T1C.T2C.X1C.X2B, Z5.T1C.T2C.X1C.X2B, Z6.T1C.T2C.X1C.X2B,
 Z1.T1D.T2C.X1C.X2B, Z2.T1D.T2C.X1C.X2B, Z3.T1D.T2C.X1C.X2B,
 Z4.T1D.T2C.X1C.X2B, Z5.T1D.T2C.X1C.X2B, Z6.T1D.T2C.X1C.X2B,
 Z1.T1A.T2D.X1C.X2B, Z2.T1A.T2D.X1C.X2B, Z3.T1A.T2D.X1C.X2B,
 Z4.T1A.T2D.X1C.X2B, Z5.T1A.T2D.X1C.X2B, Z6.T1A.T2D.X1C.X2B,
 Z1.T1B.T2D.X1C.X2B, Z2.T1B.T2D.X1C.X2B, Z3.T1B.T2D.X1C.X2B,
 Z4.T1B.T2D.X1C.X2B, Z5.T1B.T2D.X1C.X2B, Z6.T1B.T2D.X1C.X2B,
 Z1.T1C.T2D.X1C.X2B, Z2.T1C.T2D.X1C.X2B, Z3.T1C.T2D.X1C.X2B,
 Z4.T1C.T2D.X1C.X2B, Z5.T1C.T2D.X1C.X2B, Z6.T1C.T2D.X1C.X2B,
 Z1.T1D.T2D.X1C.X2B, Z2.T1D.T2D.X1C.X2B, Z3.T1D.T2D.X1C.X2B,
 Z4.T1D.T2D.X1C.X2B, Z5.T1D.T2D.X1C.X2B, Z6.T1D.T2D.X1C.X2B,
 Z1.T1A.T2A.X1D.X2B, Z2.T1A.T2A.X1D.X2B, Z3.T1A.T2A.X1D.X2B,
 Z4.T1A.T2A.X1D.X2B, Z5.T1A.T2A.X1D.X2B, Z6.T1A.T2A.X1D.X2B,
 Z1.T1B.T2A.X1D.X2B, Z2.T1B.T2A.X1D.X2B, Z3.T1B.T2A.X1D.X2B,
 Z4.T1B.T2A.X1D.X2B, Z5.T1B.T2A.X1D.X2B, Z6.T1B.T2A.X1D.X2B,
 Z1.T1C.T2A.X1D.X2B, Z2.T1C.T2A.X1D.X2B, Z3.T1C.T2A.X1D.X2B,
 Z4.T1C.T2A.X1D.X2B, Z5.T1C.T2A.X1D.X2B, Z6.T1C.T2A.X1D.X2B,
 Z1.T1D.T2A.X1D.X2B, Z2.T1D.T2A.X1D.X2B, Z3.T1D.T2A.X1D.X2B,
 Z4.T1D.T2A.X1D.X2B, Z5.T1D.T2A.X1D.X2B, Z6.T1D.T2A.X1D.X2B,
 Z1.T1A.T2B.X1D.X2B, Z2.T1A.T2B.X1D.X2B, Z3.T1A.T2B.X1D.X2B,
 Z4.T1A.T2B.X1D.X2B, Z5.T1A.T2B.X1D.X2B, Z6.T1A.T2B.X1D.X2B,
 Z1.T1B.T2B.X1D.X2B, Z2.T1B.T2B.X1D.X2B, Z3.T1B.T2B.X1D.X2B,
 Z4.T1B.T2B.X1D.X2B, Z5.T1B.T2B.X1D.X2B, Z6.T1B.T2B.X1D.X2B,
 Z1.T1C.T2B.X1D.X2B, Z2.T1C.T2B.X1D.X2B, Z3.T1C.T2B.X1D.X2B,
 Z4.T1C.T2B.X1D.X2B, Z5.T1C.T2B.X1D.X2B, Z6.T1C.T2B.X1D.X2B,
 Z1.T1D.T2B.X1D.X2B, Z2.T1D.T2B.X1D.X2B, Z3.T1D.T2B.X1D.X2B,
 Z4.T1D.T2B.X1D.X2B, Z5.T1D.T2B.X1D.X2B, Z6.T1D.T2B.X1D.X2B,
 Z1.T1A.T2C.X1D.X2B, Z2.T1A.T2C.X1D.X2B, Z3.T1A.T2C.X1D.X2B,
 Z4.T1A.T2C.X1D.X2B, Z5.T1A.T2C.X1D.X2B, Z6.T1A.T2C.X1D.X2B,

Z1.T1B.T2C.X1D.X2B, Z2.T1B.T2C.X1D.X2B, Z3.T1B.T2C.X1D.X2B,
 Z4.T1B.T2C.X1D.X2B, Z5.T1B.T2C.X1D.X2B, Z6.T1B.T2C.X1D.X2B,
 Z1.T1C.T2C.X1D.X2B, Z2.T1C.T2C.X1D.X2B, Z3.T1C.T2C.X1D.X2B,
 Z4.T1C.T2C.X1D.X2B, Z5.T1C.T2C.X1D.X2B, Z6.T1C.T2C.X1D.X2B,
 Z1.T1D.T2C.X1D.X2B, Z2.T1D.T2C.X1D.X2B, Z3.T1D.T2C.X1D.X2B,
 Z4.T1D.T2C.X1D.X2B, Z5.T1D.T2C.X1D.X2B, Z6.T1D.T2C.X1D.X2B,
 Z1.T1A.T2D.X1D.X2B, Z2.T1A.T2D.X1D.X2B, Z3.T1A.T2D.X1D.X2B,
 Z4.T1A.T2D.X1D.X2B, Z5.T1A.T2D.X1D.X2B, Z6.T1A.T2D.X1D.X2B,
 Z1.T1B.T2D.X1D.X2B, Z2.T1B.T2D.X1D.X2B, Z3.T1B.T2D.X1D.X2B,
 Z4.T1B.T2D.X1D.X2B, Z5.T1B.T2D.X1D.X2B, Z6.T1B.T2D.X1D.X2B,
 Z1.T1C.T2D.X1D.X2B, Z2.T1C.T2D.X1D.X2B, Z3.T1C.T2D.X1D.X2B,
 Z4.T1C.T2D.X1D.X2B, Z5.T1C.T2D.X1D.X2B, Z6.T1C.T2D.X1D.X2B,
 Z1.T1D.T2D.X1D.X2B, Z2.T1D.T2D.X1D.X2B, Z3.T1D.T2D.X1D.X2B,
 Z4.T1D.T2D.X1D.X2B, Z5.T1D.T2D.X1D.X2B, Z6.T1D.T2D.X1D.X2B,
 Z1.T1A.T2A.X1E.X2B, Z2.T1A.T2A.X1E.X2B, Z3.T1A.T2A.X1E.X2B,
 Z4.T1A.T2A.X1E.X2B, Z5.T1A.T2A.X1E.X2B, Z6.T1A.T2A.X1E.X2B,
 Z1.T1B.T2A.X1E.X2B, Z2.T1B.T2A.X1E.X2B, Z3.T1B.T2A.X1E.X2B,
 Z4.T1B.T2A.X1E.X2B, Z5.T1B.T2A.X1E.X2B, Z6.T1B.T2A.X1E.X2B,
 Z1.T1C.T2A.X1E.X2B, Z2.T1C.T2A.X1E.X2B, Z3.T1C.T2A.X1E.X2B,
 Z4.T1C.T2A.X1E.X2B, Z5.T1C.T2A.X1E.X2B, Z6.T1C.T2A.X1E.X2B,
 Z1.T1D.T2A.X1E.X2B, Z2.T1D.T2A.X1E.X2B, Z3.T1D.T2A.X1E.X2B,
 Z4.T1D.T2A.X1E.X2B, Z5.T1D.T2A.X1E.X2B, Z6.T1D.T2A.X1E.X2B,
 Z1.T1A.T2B.X1E.X2B, Z2.T1A.T2B.X1E.X2B, Z3.T1A.T2B.X1E.X2B,
 Z4.T1A.T2B.X1E.X2B, Z5.T1A.T2B.X1E.X2B, Z6.T1A.T2B.X1E.X2B,
 Z1.T1B.T2B.X1E.X2B, Z2.T1B.T2B.X1E.X2B, Z3.T1B.T2B.X1E.X2B,
 Z4.T1B.T2B.X1E.X2B, Z5.T1B.T2B.X1E.X2B, Z6.T1B.T2B.X1E.X2B,
 Z1.T1C.T2B.X1E.X2B, Z2.T1C.T2B.X1E.X2B, Z3.T1C.T2B.X1E.X2B,
 Z4.T1C.T2B.X1E.X2B, Z5.T1C.T2B.X1E.X2B, Z6.T1C.T2B.X1E.X2B,
 Z1.T1D.T2B.X1E.X2B, Z2.T1D.T2B.X1E.X2B, Z3.T1D.T2B.X1E.X2B,

Z4.T1D.T2B.X1E.X2B, Z5.T1D.T2B.X1E.X2B, Z6.T1D.T2B.X1E.X2B,
 Z1.T1A.T2C.X1E.X2B, Z2.T1A.T2C.X1E.X2B, Z3.T1A.T2C.X1E.X2B,
 Z4.T1A.T2C.X1E.X2B, Z5.T1A.T2C.X1E.X2B, Z6.T1A.T2C.X1E.X2B,
 Z1.T1B.T2C.X1E.X2B, Z2.T1B.T2C.X1E.X2B, Z3.T1B.T2C.X1E.X2B,
 Z4.T1B.T2C.X1E.X2B, Z5.T1B.T2C.X1E.X2B, Z6.T1B.T2C.X1E.X2B,
 Z1.T1C.T2C.X1E.X2B, Z2.T1C.T2C.X1E.X2B, Z3.T1C.T2C.X1E.X2B,
 Z4.T1C.T2C.X1E.X2B, Z5.T1C.T2C.X1E.X2B, Z6.T1C.T2C.X1E.X2B,
 Z1.T1D.T2C.X1E.X2B, Z2.T1D.T2C.X1E.X2B, Z3.T1D.T2C.X1E.X2B,
 Z4.T1D.T2C.X1E.X2B, Z5.T1D.T2C.X1E.X2B, Z6.T1D.T2C.X1E.X2B,
 Z1.T1A.T2D.X1E.X2B, Z2.T1A.T2D.X1E.X2B, Z3.T1A.T2D.X1E.X2B,
 Z4.T1A.T2D.X1E.X2B, Z5.T1A.T2D.X1E.X2B, Z6.T1A.T2D.X1E.X2B,
 Z1.T1B.T2D.X1E.X2B, Z2.T1B.T2D.X1E.X2B, Z3.T1B.T2D.X1E.X2B,
 Z4.T1B.T2D.X1E.X2B, Z5.T1B.T2D.X1E.X2B, Z6.T1B.T2D.X1E.X2B,
 Z1.T1C.T2D.X1E.X2B, Z2.T1C.T2D.X1E.X2B, Z3.T1C.T2D.X1E.X2B,
 Z4.T1C.T2D.X1E.X2B, Z5.T1C.T2D.X1E.X2B, Z6.T1C.T2D.X1E.X2B,
 Z1.T1D.T2D.X1E.X2B, Z2.T1D.T2D.X1E.X2B, Z3.T1D.T2D.X1E.X2B,
 Z4.T1D.T2D.X1E.X2B, Z5.T1D.T2D.X1E.X2B, Z6.T1D.T2D.X1E.X2B,
 Z1.T1A.T2A.X1A.X2C, Z2.T1A.T2A.X1A.X2C, Z3.T1A.T2A.X1A.X2C,
 Z4.T1A.T2A.X1A.X2C, Z5.T1A.T2A.X1A.X2C, Z6.T1A.T2A.X1A.X2C,
 Z1.T1B.T2A.X1A.X2C, Z2.T1B.T2A.X1A.X2C, Z3.T1B.T2A.X1A.X2C,
 Z4.T1B.T2A.X1A.X2C, Z5.T1B.T2A.X1A.X2C, Z6.T1B.T2A.X1A.X2C,
 Z1.T1C.T2A.X1A.X2C, Z2.T1C.T2A.X1A.X2C, Z3.T1C.T2A.X1A.X2C,
 Z4.T1C.T2A.X1A.X2C, Z5.T1C.T2A.X1A.X2C, Z6.T1C.T2A.X1A.X2C,
 Z1.T1D.T2A.X1A.X2C, Z2.T1D.T2A.X1A.X2C, Z3.T1D.T2A.X1A.X2C,
 Z4.T1D.T2A.X1A.X2C, Z5.T1D.T2A.X1A.X2C, Z6.T1D.T2A.X1A.X2C,
 Z1.T1A.T2B.X1A.X2C, Z2.T1A.T2B.X1A.X2C, Z3.T1A.T2B.X1A.X2C,
 Z4.T1A.T2B.X1A.X2C, Z5.T1A.T2B.X1A.X2C, Z6.T1A.T2B.X1A.X2C,
 Z1.T1B.T2B.X1A.X2C, Z2.T1B.T2B.X1A.X2C, Z3.T1B.T2B.X1A.X2C,
 Z4.T1B.T2B.X1A.X2C, Z5.T1B.T2B.X1A.X2C, Z6.T1B.T2B.X1A.X2C,

Z1.T1C.T2B.X1A.X2C, Z2.T1C.T2B.X1A.X2C, Z3.T1C.T2B.X1A.X2C,
 Z4.T1C.T2B.X1A.X2C, Z5.T1C.T2B.X1A.X2C, Z6.T1C.T2B.X1A.X2C,
 Z1.T1D.T2B.X1A.X2C, Z2.T1D.T2B.X1A.X2C, Z3.T1D.T2B.X1A.X2C,
 Z4.T1D.T2B.X1A.X2C, Z5.T1D.T2B.X1A.X2C, Z6.T1D.T2B.X1A.X2C,
 Z1.T1A.T2C.X1A.X2C, Z2.T1A.T2C.X1A.X2C, Z3.T1A.T2C.X1A.X2C,
 Z4.T1A.T2C.X1A.X2C, Z5.T1A.T2C.X1A.X2C, Z6.T1A.T2C.X1A.X2C,
 Z1.T1B.T2C.X1A.X2C, Z2.T1B.T2C.X1A.X2C, Z3.T1B.T2C.X1A.X2C,
 Z4.T1B.T2C.X1A.X2C, Z5.T1B.T2C.X1A.X2C, Z6.T1B.T2C.X1A.X2C,
 Z1.T1C.T2C.X1A.X2C, Z2.T1C.T2C.X1A.X2C, Z3.T1C.T2C.X1A.X2C,
 Z4.T1C.T2C.X1A.X2C, Z5.T1C.T2C.X1A.X2C, Z6.T1C.T2C.X1A.X2C,
 Z1.T1D.T2C.X1A.X2C, Z2.T1D.T2C.X1A.X2C, Z3.T1D.T2C.X1A.X2C,
 Z4.T1D.T2C.X1A.X2C, Z5.T1D.T2C.X1A.X2C, Z6.T1D.T2C.X1A.X2C,
 Z1.T1A.T2D.X1A.X2C, Z2.T1A.T2D.X1A.X2C, Z3.T1A.T2D.X1A.X2C,
 Z4.T1A.T2D.X1A.X2C, Z5.T1A.T2D.X1A.X2C, Z6.T1A.T2D.X1A.X2C,
 Z1.T1B.T2D.X1A.X2C, Z2.T1B.T2D.X1A.X2C, Z3.T1B.T2D.X1A.X2C,
 Z4.T1B.T2D.X1A.X2C, Z5.T1B.T2D.X1A.X2C, Z6.T1B.T2D.X1A.X2C,
 Z1.T1C.T2D.X1A.X2C, Z2.T1C.T2D.X1A.X2C, Z3.T1C.T2D.X1A.X2C,
 Z4.T1C.T2D.X1A.X2C, Z5.T1C.T2D.X1A.X2C, Z6.T1C.T2D.X1A.X2C,
 Z1.T1D.T2D.X1A.X2C, Z2.T1D.T2D.X1A.X2C, Z3.T1D.T2D.X1A.X2C,
 Z4.T1D.T2D.X1A.X2C, Z5.T1D.T2D.X1A.X2C, Z6.T1D.T2D.X1A.X2C,
 Z1.T1A.T2A.X1B.X2C, Z2.T1A.T2A.X1B.X2C, Z3.T1A.T2A.X1B.X2C,
 Z4.T1A.T2A.X1B.X2C, Z5.T1A.T2A.X1B.X2C, Z6.T1A.T2A.X1B.X2C,
 Z1.T1B.T2A.X1B.X2C, Z2.T1B.T2A.X1B.X2C, Z3.T1B.T2A.X1B.X2C,
 Z4.T1B.T2A.X1B.X2C, Z5.T1B.T2A.X1B.X2C, Z6.T1B.T2A.X1B.X2C,
 Z1.T1C.T2A.X1B.X2C, Z2.T1C.T2A.X1B.X2C, Z3.T1C.T2A.X1B.X2C,
 Z4.T1C.T2A.X1B.X2C, Z5.T1C.T2A.X1B.X2C, Z6.T1C.T2A.X1B.X2C,
 Z1.T1D.T2A.X1B.X2C, Z2.T1D.T2A.X1B.X2C, Z3.T1D.T2A.X1B.X2C,
 Z4.T1D.T2A.X1B.X2C, Z5.T1D.T2A.X1B.X2C, Z6.T1D.T2A.X1B.X2C,
 Z1.T1A.T2B.X1B.X2C, Z2.T1A.T2B.X1B.X2C, Z3.T1A.T2B.X1B.X2C,

Z4.T1A.T2B.X1B.X2C, Z5.T1A.T2B.X1B.X2C, Z6.T1A.T2B.X1B.X2C,
 Z1.T1B.T2B.X1B.X2C, Z2.T1B.T2B.X1B.X2C, Z3.T1B.T2B.X1B.X2C,
 Z4.T1B.T2B.X1B.X2C, Z5.T1B.T2B.X1B.X2C, Z6.T1B.T2B.X1B.X2C,
 Z1.T1C.T2B.X1B.X2C, Z2.T1C.T2B.X1B.X2C, Z3.T1C.T2B.X1B.X2C,
 Z4.T1C.T2B.X1B.X2C, Z5.T1C.T2B.X1B.X2C, Z6.T1C.T2B.X1B.X2C,
 Z1.T1D.T2B.X1B.X2C, Z2.T1D.T2B.X1B.X2C, Z3.T1D.T2B.X1B.X2C,
 Z4.T1D.T2B.X1B.X2C, Z5.T1D.T2B.X1B.X2C, Z6.T1D.T2B.X1B.X2C,
 Z1.T1A.T2C.X1B.X2C, Z2.T1A.T2C.X1B.X2C, Z3.T1A.T2C.X1B.X2C,
 Z4.T1A.T2C.X1B.X2C, Z5.T1A.T2C.X1B.X2C, Z6.T1A.T2C.X1B.X2C,
 Z1.T1B.T2C.X1B.X2C, Z2.T1B.T2C.X1B.X2C, Z3.T1B.T2C.X1B.X2C,
 Z4.T1B.T2C.X1B.X2C, Z5.T1B.T2C.X1B.X2C, Z6.T1B.T2C.X1B.X2C,
 Z1.T1C.T2C.X1B.X2C, Z2.T1C.T2C.X1B.X2C, Z3.T1C.T2C.X1B.X2C,
 Z4.T1C.T2C.X1B.X2C, Z5.T1C.T2C.X1B.X2C, Z6.T1C.T2C.X1B.X2C,
 Z1.T1D.T2C.X1B.X2C, Z2.T1D.T2C.X1B.X2C, Z3.T1D.T2C.X1B.X2C,
 Z4.T1D.T2C.X1B.X2C, Z5.T1D.T2C.X1B.X2C, Z6.T1D.T2C.X1B.X2C,
 Z1.T1A.T2D.X1B.X2C, Z2.T1A.T2D.X1B.X2C, Z3.T1A.T2D.X1B.X2C,
 Z4.T1A.T2D.X1B.X2C, Z5.T1A.T2D.X1B.X2C, Z6.T1A.T2D.X1B.X2C,
 Z1.T1B.T2D.X1B.X2C, Z2.T1B.T2D.X1B.X2C, Z3.T1B.T2D.X1B.X2C,
 Z4.T1B.T2D.X1B.X2C, Z5.T1B.T2D.X1B.X2C, Z6.T1B.T2D.X1B.X2C,
 Z1.T1C.T2D.X1B.X2C, Z2.T1C.T2D.X1B.X2C, Z3.T1C.T2D.X1B.X2C,
 Z4.T1C.T2D.X1B.X2C, Z5.T1C.T2D.X1B.X2C, Z6.T1C.T2D.X1B.X2C,
 Z1.T1D.T2D.X1B.X2C, Z2.T1D.T2D.X1B.X2C, Z3.T1D.T2D.X1B.X2C,
 Z4.T1D.T2D.X1B.X2C, Z5.T1D.T2D.X1B.X2C, Z6.T1D.T2D.X1B.X2C,
 Z1.T1A.T2A.X1C.X2C, Z2.T1A.T2A.X1C.X2C, Z3.T1A.T2A.X1C.X2C,
 Z4.T1A.T2A.X1C.X2C, Z5.T1A.T2A.X1C.X2C, Z6.T1A.T2A.X1C.X2C,
 Z1.T1B.T2A.X1C.X2C, Z2.T1B.T2A.X1C.X2C, Z3.T1B.T2A.X1C.X2C,
 Z4.T1B.T2A.X1C.X2C, Z5.T1B.T2A.X1C.X2C, Z6.T1B.T2A.X1C.X2C,
 Z1.T1C.T2A.X1C.X2C, Z2.T1C.T2A.X1C.X2C, Z3.T1C.T2A.X1C.X2C,
 Z4.T1C.T2A.X1C.X2C, Z5.T1C.T2A.X1C.X2C, Z6.T1C.T2A.X1C.X2C,

Z1.T1D.T2A.X1C.X2C, Z2.T1D.T2A.X1C.X2C, Z3.T1D.T2A.X1C.X2C,
 Z4.T1D.T2A.X1C.X2C, Z5.T1D.T2A.X1C.X2C, Z6.T1D.T2A.X1C.X2C,
 Z1.T1A.T2B.X1C.X2C, Z2.T1A.T2B.X1C.X2C, Z3.T1A.T2B.X1C.X2C,
 Z4.T1A.T2B.X1C.X2C, Z5.T1A.T2B.X1C.X2C, Z6.T1A.T2B.X1C.X2C,
 Z1.T1B.T2B.X1C.X2C, Z2.T1B.T2B.X1C.X2C, Z3.T1B.T2B.X1C.X2C,
 Z4.T1B.T2B.X1C.X2C, Z5.T1B.T2B.X1C.X2C, Z6.T1B.T2B.X1C.X2C,
 Z1.T1C.T2B.X1C.X2C, Z2.T1C.T2B.X1C.X2C, Z3.T1C.T2B.X1C.X2C,
 Z4.T1C.T2B.X1C.X2C, Z5.T1C.T2B.X1C.X2C, Z6.T1C.T2B.X1C.X2C,
 Z1.T1D.T2B.X1C.X2C, Z2.T1D.T2B.X1C.X2C, Z3.T1D.T2B.X1C.X2C,
 Z4.T1D.T2B.X1C.X2C, Z5.T1D.T2B.X1C.X2C, Z6.T1D.T2B.X1C.X2C,
 Z1.T1A.T2C.X1C.X2C, Z2.T1A.T2C.X1C.X2C, Z3.T1A.T2C.X1C.X2C,
 Z4.T1A.T2C.X1C.X2C, Z5.T1A.T2C.X1C.X2C, Z6.T1A.T2C.X1C.X2C,
 Z1.T1B.T2C.X1C.X2C, Z2.T1B.T2C.X1C.X2C, Z3.T1B.T2C.X1C.X2C,
 Z4.T1B.T2C.X1C.X2C, Z5.T1B.T2C.X1C.X2C, Z6.T1B.T2C.X1C.X2C,
 Z1.T1C.T2C.X1C.X2C, Z2.T1C.T2C.X1C.X2C, Z3.T1C.T2C.X1C.X2C,
 Z4.T1C.T2C.X1C.X2C, Z5.T1C.T2C.X1C.X2C, Z6.T1C.T2C.X1C.X2C,
 Z1.T1D.T2C.X1C.X2C, Z2.T1D.T2C.X1C.X2C, Z3.T1D.T2C.X1C.X2C,
 Z4.T1D.T2C.X1C.X2C, Z5.T1D.T2C.X1C.X2C, Z6.T1D.T2C.X1C.X2C,
 Z1.T1A.T2D.X1C.X2C, Z2.T1A.T2D.X1C.X2C, Z3.T1A.T2D.X1C.X2C,
 Z4.T1A.T2D.X1C.X2C, Z5.T1A.T2D.X1C.X2C, Z6.T1A.T2D.X1C.X2C,
 Z1.T1B.T2D.X1C.X2C, Z2.T1B.T2D.X1C.X2C, Z3.T1B.T2D.X1C.X2C,
 Z4.T1B.T2D.X1C.X2C, Z5.T1B.T2D.X1C.X2C, Z6.T1B.T2D.X1C.X2C,
 Z1.T1C.T2D.X1C.X2C, Z2.T1C.T2D.X1C.X2C, Z3.T1C.T2D.X1C.X2C,
 Z4.T1C.T2D.X1C.X2C, Z5.T1C.T2D.X1C.X2C, Z6.T1C.T2D.X1C.X2C,
 Z1.T1D.T2D.X1C.X2C, Z2.T1D.T2D.X1C.X2C, Z3.T1D.T2D.X1C.X2C,
 Z4.T1D.T2D.X1C.X2C, Z5.T1D.T2D.X1C.X2C, Z6.T1D.T2D.X1C.X2C,
 Z1.T1A.T2A.X1D.X2C, Z2.T1A.T2A.X1D.X2C, Z3.T1A.T2A.X1D.X2C,
 Z4.T1A.T2A.X1D.X2C, Z5.T1A.T2A.X1D.X2C, Z6.T1A.T2A.X1D.X2C,
 Z1.T1B.T2A.X1D.X2C, Z2.T1B.T2A.X1D.X2C, Z3.T1B.T2A.X1D.X2C,

Z4.T1B.T2A.X1D.X2C, Z5.T1B.T2A.X1D.X2C, Z6.T1B.T2A.X1D.X2C,
 Z1.T1C.T2A.X1D.X2C, Z2.T1C.T2A.X1D.X2C, Z3.T1C.T2A.X1D.X2C,
 Z4.T1C.T2A.X1D.X2C, Z5.T1C.T2A.X1D.X2C, Z6.T1C.T2A.X1D.X2C,
 Z1.T1D.T2A.X1D.X2C, Z2.T1D.T2A.X1D.X2C, Z3.T1D.T2A.X1D.X2C,
 Z4.T1D.T2A.X1D.X2C, Z5.T1D.T2A.X1D.X2C, Z6.T1D.T2A.X1D.X2C,
 Z1.T1A.T2B.X1D.X2C, Z2.T1A.T2B.X1D.X2C, Z3.T1A.T2B.X1D.X2C,
 Z4.T1A.T2B.X1D.X2C, Z5.T1A.T2B.X1D.X2C, Z6.T1A.T2B.X1D.X2C,
 Z1.T1B.T2B.X1D.X2C, Z2.T1B.T2B.X1D.X2C, Z3.T1B.T2B.X1D.X2C,
 Z4.T1B.T2B.X1D.X2C, Z5.T1B.T2B.X1D.X2C, Z6.T1B.T2B.X1D.X2C,
 Z1.T1C.T2B.X1D.X2C, Z2.T1C.T2B.X1D.X2C, Z3.T1C.T2B.X1D.X2C,
 Z4.T1C.T2B.X1D.X2C, Z5.T1C.T2B.X1D.X2C, Z6.T1C.T2B.X1D.X2C,
 Z1.T1D.T2B.X1D.X2C, Z2.T1D.T2B.X1D.X2C, Z3.T1D.T2B.X1D.X2C,
 Z4.T1D.T2B.X1D.X2C, Z5.T1D.T2B.X1D.X2C, Z6.T1D.T2B.X1D.X2C,
 Z1.T1A.T2C.X1D.X2C, Z2.T1A.T2C.X1D.X2C, Z3.T1A.T2C.X1D.X2C,
 Z4.T1A.T2C.X1D.X2C, Z5.T1A.T2C.X1D.X2C, Z6.T1A.T2C.X1D.X2C,
 Z1.T1B.T2C.X1D.X2C, Z2.T1B.T2C.X1D.X2C, Z3.T1B.T2C.X1D.X2C,
 Z4.T1B.T2C.X1D.X2C, Z5.T1B.T2C.X1D.X2C, Z6.T1B.T2C.X1D.X2C,
 Z1.T1C.T2C.X1D.X2C, Z2.T1C.T2C.X1D.X2C, Z3.T1C.T2C.X1D.X2C,
 Z4.T1C.T2C.X1D.X2C, Z5.T1C.T2C.X1D.X2C, Z6.T1C.T2C.X1D.X2C,
 Z1.T1D.T2C.X1D.X2C, Z2.T1D.T2C.X1D.X2C, Z3.T1D.T2C.X1D.X2C,
 Z4.T1D.T2C.X1D.X2C, Z5.T1D.T2C.X1D.X2C, Z6.T1D.T2C.X1D.X2C,
 Z1.T1A.T2D.X1D.X2C, Z2.T1A.T2D.X1D.X2C, Z3.T1A.T2D.X1D.X2C,
 Z4.T1A.T2D.X1D.X2C, Z5.T1A.T2D.X1D.X2C, Z6.T1A.T2D.X1D.X2C,
 Z1.T1B.T2D.X1D.X2C, Z2.T1B.T2D.X1D.X2C, Z3.T1B.T2D.X1D.X2C,
 Z4.T1B.T2D.X1D.X2C, Z5.T1B.T2D.X1D.X2C, Z6.T1B.T2D.X1D.X2C,
 Z1.T1C.T2D.X1D.X2C, Z2.T1C.T2D.X1D.X2C, Z3.T1C.T2D.X1D.X2C,
 Z4.T1C.T2D.X1D.X2C, Z5.T1C.T2D.X1D.X2C, Z6.T1C.T2D.X1D.X2C,
 Z1.T1D.T2D.X1D.X2C, Z2.T1D.T2D.X1D.X2C, Z3.T1D.T2D.X1D.X2C,
 Z4.T1D.T2D.X1D.X2C, Z5.T1D.T2D.X1D.X2C, Z6.T1D.T2D.X1D.X2C,

Z1.T1A.T2A.X1E.X2C, Z2.T1A.T2A.X1E.X2C, Z3.T1A.T2A.X1E.X2C,
 Z4.T1A.T2A.X1E.X2C, Z5.T1A.T2A.X1E.X2C, Z6.T1A.T2A.X1E.X2C,
 Z1.T1B.T2A.X1E.X2C, Z2.T1B.T2A.X1E.X2C, Z3.T1B.T2A.X1E.X2C,
 Z4.T1B.T2A.X1E.X2C, Z5.T1B.T2A.X1E.X2C, Z6.T1B.T2A.X1E.X2C,
 Z1.T1C.T2A.X1E.X2C, Z2.T1C.T2A.X1E.X2C, Z3.T1C.T2A.X1E.X2C,
 Z4.T1C.T2A.X1E.X2C, Z5.T1C.T2A.X1E.X2C, Z6.T1C.T2A.X1E.X2C,
 Z1.T1D.T2A.X1E.X2C, Z2.T1D.T2A.X1E.X2C, Z3.T1D.T2A.X1E.X2C,
 Z4.T1D.T2A.X1E.X2C, Z5.T1D.T2A.X1E.X2C, Z6.T1D.T2A.X1E.X2C,
 Z1.T1A.T2B.X1E.X2C, Z2.T1A.T2B.X1E.X2C, Z3.T1A.T2B.X1E.X2C,
 Z4.T1A.T2B.X1E.X2C, Z5.T1A.T2B.X1E.X2C, Z6.T1A.T2B.X1E.X2C,
 Z1.T1B.T2B.X1E.X2C, Z2.T1B.T2B.X1E.X2C, Z3.T1B.T2B.X1E.X2C,
 Z4.T1B.T2B.X1E.X2C, Z5.T1B.T2B.X1E.X2C, Z6.T1B.T2B.X1E.X2C,
 Z1.T1C.T2B.X1E.X2C, Z2.T1C.T2B.X1E.X2C, Z3.T1C.T2B.X1E.X2C,
 Z4.T1C.T2B.X1E.X2C, Z5.T1C.T2B.X1E.X2C, Z6.T1C.T2B.X1E.X2C,
 Z1.T1D.T2B.X1E.X2C, Z2.T1D.T2B.X1E.X2C, Z3.T1D.T2B.X1E.X2C,
 Z4.T1D.T2B.X1E.X2C, Z5.T1D.T2B.X1E.X2C, Z6.T1D.T2B.X1E.X2C,
 Z1.T1A.T2C.X1E.X2C, Z2.T1A.T2C.X1E.X2C, Z3.T1A.T2C.X1E.X2C,
 Z4.T1A.T2C.X1E.X2C, Z5.T1A.T2C.X1E.X2C, Z6.T1A.T2C.X1E.X2C,
 Z1.T1B.T2C.X1E.X2C, Z2.T1B.T2C.X1E.X2C, Z3.T1B.T2C.X1E.X2C,
 Z4.T1B.T2C.X1E.X2C, Z5.T1B.T2C.X1E.X2C, Z6.T1B.T2C.X1E.X2C,
 Z1.T1C.T2C.X1E.X2C, Z2.T1C.T2C.X1E.X2C, Z3.T1C.T2C.X1E.X2C,
 Z4.T1C.T2C.X1E.X2C, Z5.T1C.T2C.X1E.X2C, Z6.T1C.T2C.X1E.X2C,
 Z1.T1D.T2C.X1E.X2C, Z2.T1D.T2C.X1E.X2C, Z3.T1D.T2C.X1E.X2C,
 Z4.T1D.T2C.X1E.X2C, Z5.T1D.T2C.X1E.X2C, Z6.T1D.T2C.X1E.X2C,
 Z1.T1A.T2D.X1E.X2C, Z2.T1A.T2D.X1E.X2C, Z3.T1A.T2D.X1E.X2C,
 Z4.T1A.T2D.X1E.X2C, Z5.T1A.T2D.X1E.X2C, Z6.T1A.T2D.X1E.X2C,
 Z1.T1B.T2D.X1E.X2C, Z2.T1B.T2D.X1E.X2C, Z3.T1B.T2D.X1E.X2C,
 Z4.T1B.T2D.X1E.X2C, Z5.T1B.T2D.X1E.X2C, Z6.T1B.T2D.X1E.X2C,
 Z1.T1C.T2D.X1E.X2C, Z2.T1C.T2D.X1E.X2C, Z3.T1C.T2D.X1E.X2C,

Z4.T1C.T2D.X1E.X2C, Z5.T1C.T2D.X1E.X2C, Z6.T1C.T2D.X1E.X2C,
 Z1.T1D.T2D.X1E.X2C, Z2.T1D.T2D.X1E.X2C, Z3.T1D.T2D.X1E.X2C,
 Z4.T1D.T2D.X1E.X2C, Z5.T1D.T2D.X1E.X2C, Z6.T1D.T2D.X1E.X2C,
 Z1.T1A.T2A.X1A.X2D, Z2.T1A.T2A.X1A.X2D, Z3.T1A.T2A.X1A.X2D,
 Z4.T1A.T2A.X1A.X2D, Z5.T1A.T2A.X1A.X2D, Z6.T1A.T2A.X1A.X2D,
 Z1.T1B.T2A.X1A.X2D, Z2.T1B.T2A.X1A.X2D, Z3.T1B.T2A.X1A.X2D,
 Z4.T1B.T2A.X1A.X2D, Z5.T1B.T2A.X1A.X2D, Z6.T1B.T2A.X1A.X2D,
 Z1.T1C.T2A.X1A.X2D, Z2.T1C.T2A.X1A.X2D, Z3.T1C.T2A.X1A.X2D,
 Z4.T1C.T2A.X1A.X2D, Z5.T1C.T2A.X1A.X2D, Z6.T1C.T2A.X1A.X2D,
 Z1.T1D.T2A.X1A.X2D, Z2.T1D.T2A.X1A.X2D, Z3.T1D.T2A.X1A.X2D,
 Z4.T1D.T2A.X1A.X2D, Z5.T1D.T2A.X1A.X2D, Z6.T1D.T2A.X1A.X2D,
 Z1.T1A.T2B.X1A.X2D, Z2.T1A.T2B.X1A.X2D, Z3.T1A.T2B.X1A.X2D,
 Z4.T1A.T2B.X1A.X2D, Z5.T1A.T2B.X1A.X2D, Z6.T1A.T2B.X1A.X2D,
 Z1.T1B.T2B.X1A.X2D, Z2.T1B.T2B.X1A.X2D, Z3.T1B.T2B.X1A.X2D,
 Z4.T1B.T2B.X1A.X2D, Z5.T1B.T2B.X1A.X2D, Z6.T1B.T2B.X1A.X2D,
 Z1.T1C.T2B.X1A.X2D, Z2.T1C.T2B.X1A.X2D, Z3.T1C.T2B.X1A.X2D,
 Z4.T1C.T2B.X1A.X2D, Z5.T1C.T2B.X1A.X2D, Z6.T1C.T2B.X1A.X2D,
 Z1.T1D.T2B.X1A.X2D, Z2.T1D.T2B.X1A.X2D, Z3.T1D.T2B.X1A.X2D,
 Z4.T1D.T2B.X1A.X2D, Z5.T1D.T2B.X1A.X2D, Z6.T1D.T2B.X1A.X2D,
 Z1.T1A.T2C.X1A.X2D, Z2.T1A.T2C.X1A.X2D, Z3.T1A.T2C.X1A.X2D,
 Z4.T1A.T2C.X1A.X2D, Z5.T1A.T2C.X1A.X2D, Z6.T1A.T2C.X1A.X2D,
 Z1.T1B.T2C.X1A.X2D, Z2.T1B.T2C.X1A.X2D, Z3.T1B.T2C.X1A.X2D,
 Z4.T1B.T2C.X1A.X2D, Z5.T1B.T2C.X1A.X2D, Z6.T1B.T2C.X1A.X2D,
 Z1.T1C.T2C.X1A.X2D, Z2.T1C.T2C.X1A.X2D, Z3.T1C.T2C.X1A.X2D,
 Z4.T1C.T2C.X1A.X2D, Z5.T1C.T2C.X1A.X2D, Z6.T1C.T2C.X1A.X2D,
 Z1.T1D.T2C.X1A.X2D, Z2.T1D.T2C.X1A.X2D, Z3.T1D.T2C.X1A.X2D,
 Z4.T1D.T2C.X1A.X2D, Z5.T1D.T2C.X1A.X2D, Z6.T1D.T2C.X1A.X2D,
 Z1.T1A.T2D.X1A.X2D, Z2.T1A.T2D.X1A.X2D, Z3.T1A.T2D.X1A.X2D,
 Z4.T1A.T2D.X1A.X2D, Z5.T1A.T2D.X1A.X2D, Z6.T1A.T2D.X1A.X2D,

Z1.T1B.T2D.X1A.X2D, Z2.T1B.T2D.X1A.X2D, Z3.T1B.T2D.X1A.X2D,
 Z4.T1B.T2D.X1A.X2D, Z5.T1B.T2D.X1A.X2D, Z6.T1B.T2D.X1A.X2D,
 Z1.T1C.T2D.X1A.X2D, Z2.T1C.T2D.X1A.X2D, Z3.T1C.T2D.X1A.X2D,
 Z4.T1C.T2D.X1A.X2D, Z5.T1C.T2D.X1A.X2D, Z6.T1C.T2D.X1A.X2D,
 Z1.T1D.T2D.X1A.X2D, Z2.T1D.T2D.X1A.X2D, Z3.T1D.T2D.X1A.X2D,
 Z4.T1D.T2D.X1A.X2D, Z5.T1D.T2D.X1A.X2D, Z6.T1D.T2D.X1A.X2D,
 Z1.T1A.T2A.X1B.X2D, Z2.T1A.T2A.X1B.X2D, Z3.T1A.T2A.X1B.X2D,
 Z4.T1A.T2A.X1B.X2D, Z5.T1A.T2A.X1B.X2D, Z6.T1A.T2A.X1B.X2D,
 Z1.T1B.T2A.X1B.X2D, Z2.T1B.T2A.X1B.X2D, Z3.T1B.T2A.X1B.X2D,
 Z4.T1B.T2A.X1B.X2D, Z5.T1B.T2A.X1B.X2D, Z6.T1B.T2A.X1B.X2D,
 Z1.T1C.T2A.X1B.X2D, Z2.T1C.T2A.X1B.X2D, Z3.T1C.T2A.X1B.X2D,
 Z4.T1C.T2A.X1B.X2D, Z5.T1C.T2A.X1B.X2D, Z6.T1C.T2A.X1B.X2D,
 Z1.T1D.T2A.X1B.X2D, Z2.T1D.T2A.X1B.X2D, Z3.T1D.T2A.X1B.X2D,
 Z4.T1D.T2A.X1B.X2D, Z5.T1D.T2A.X1B.X2D, Z6.T1D.T2A.X1B.X2D,
 Z1.T1A.T2B.X1B.X2D, Z2.T1A.T2B.X1B.X2D, Z3.T1A.T2B.X1B.X2D,
 Z4.T1A.T2B.X1B.X2D, Z5.T1A.T2B.X1B.X2D, Z6.T1A.T2B.X1B.X2D,
 Z1.T1B.T2B.X1B.X2D, Z2.T1B.T2B.X1B.X2D, Z3.T1B.T2B.X1B.X2D,
 Z4.T1B.T2B.X1B.X2D, Z5.T1B.T2B.X1B.X2D, Z6.T1B.T2B.X1B.X2D,
 Z1.T1C.T2B.X1B.X2D, Z2.T1C.T2B.X1B.X2D, Z3.T1C.T2B.X1B.X2D,
 Z4.T1C.T2B.X1B.X2D, Z5.T1C.T2B.X1B.X2D, Z6.T1C.T2B.X1B.X2D,
 Z1.T1D.T2B.X1B.X2D, Z2.T1D.T2B.X1B.X2D, Z3.T1D.T2B.X1B.X2D,
 Z4.T1D.T2B.X1B.X2D, Z5.T1D.T2B.X1B.X2D, Z6.T1D.T2B.X1B.X2D,
 Z1.T1A.T2C.X1B.X2D, Z2.T1A.T2C.X1B.X2D, Z3.T1A.T2C.X1B.X2D,
 Z4.T1A.T2C.X1B.X2D, Z5.T1A.T2C.X1B.X2D, Z6.T1A.T2C.X1B.X2D,
 Z1.T1B.T2C.X1B.X2D, Z2.T1B.T2C.X1B.X2D, Z3.T1B.T2C.X1B.X2D,
 Z4.T1B.T2C.X1B.X2D, Z5.T1B.T2C.X1B.X2D, Z6.T1B.T2C.X1B.X2D,
 Z1.T1C.T2C.X1B.X2D, Z2.T1C.T2C.X1B.X2D, Z3.T1C.T2C.X1B.X2D,
 Z4.T1C.T2C.X1B.X2D, Z5.T1C.T2C.X1B.X2D, Z6.T1C.T2C.X1B.X2D,
 Z1.T1D.T2C.X1B.X2D, Z2.T1D.T2C.X1B.X2D, Z3.T1D.T2C.X1B.X2D,

Z4.T1D.T2C.X1B.X2D, Z5.T1D.T2C.X1B.X2D, Z6.T1D.T2C.X1B.X2D,
 Z1.T1A.T2D.X1B.X2D, Z2.T1A.T2D.X1B.X2D, Z3.T1A.T2D.X1B.X2D,
 Z4.T1A.T2D.X1B.X2D, Z5.T1A.T2D.X1B.X2D, Z6.T1A.T2D.X1B.X2D,
 Z1.T1B.T2D.X1B.X2D, Z2.T1B.T2D.X1B.X2D, Z3.T1B.T2D.X1B.X2D,
 Z4.T1B.T2D.X1B.X2D, Z5.T1B.T2D.X1B.X2D, Z6.T1B.T2D.X1B.X2D,
 Z1.T1C.T2D.X1B.X2D, Z2.T1C.T2D.X1B.X2D, Z3.T1C.T2D.X1B.X2D,
 Z4.T1C.T2D.X1B.X2D, Z5.T1C.T2D.X1B.X2D, Z6.T1C.T2D.X1B.X2D,
 Z1.T1D.T2D.X1B.X2D, Z2.T1D.T2D.X1B.X2D, Z3.T1D.T2D.X1B.X2D,
 Z4.T1D.T2D.X1B.X2D, Z5.T1D.T2D.X1B.X2D, Z6.T1D.T2D.X1B.X2D,
 Z1.T1A.T2A.X1C.X2D, Z2.T1A.T2A.X1C.X2D, Z3.T1A.T2A.X1C.X2D,
 Z4.T1A.T2A.X1C.X2D, Z5.T1A.T2A.X1C.X2D, Z6.T1A.T2A.X1C.X2D,
 Z1.T1B.T2A.X1C.X2D, Z2.T1B.T2A.X1C.X2D, Z3.T1B.T2A.X1C.X2D,
 Z4.T1B.T2A.X1C.X2D, Z5.T1B.T2A.X1C.X2D, Z6.T1B.T2A.X1C.X2D,
 Z1.T1C.T2A.X1C.X2D, Z2.T1C.T2A.X1C.X2D, Z3.T1C.T2A.X1C.X2D,
 Z4.T1C.T2A.X1C.X2D, Z5.T1C.T2A.X1C.X2D, Z6.T1C.T2A.X1C.X2D,
 Z1.T1D.T2A.X1C.X2D, Z2.T1D.T2A.X1C.X2D, Z3.T1D.T2A.X1C.X2D,
 Z4.T1D.T2A.X1C.X2D, Z5.T1D.T2A.X1C.X2D, Z6.T1D.T2A.X1C.X2D,
 Z1.T1A.T2B.X1C.X2D, Z2.T1A.T2B.X1C.X2D, Z3.T1A.T2B.X1C.X2D,
 Z4.T1A.T2B.X1C.X2D, Z5.T1A.T2B.X1C.X2D, Z6.T1A.T2B.X1C.X2D,
 Z1.T1B.T2B.X1C.X2D, Z2.T1B.T2B.X1C.X2D, Z3.T1B.T2B.X1C.X2D,
 Z4.T1B.T2B.X1C.X2D, Z5.T1B.T2B.X1C.X2D, Z6.T1B.T2B.X1C.X2D,
 Z1.T1C.T2B.X1C.X2D, Z2.T1C.T2B.X1C.X2D, Z3.T1C.T2B.X1C.X2D,
 Z4.T1C.T2B.X1C.X2D, Z5.T1C.T2B.X1C.X2D, Z6.T1C.T2B.X1C.X2D,
 Z1.T1D.T2B.X1C.X2D, Z2.T1D.T2B.X1C.X2D, Z3.T1D.T2B.X1C.X2D,
 Z4.T1D.T2B.X1C.X2D, Z5.T1D.T2B.X1C.X2D, Z6.T1D.T2B.X1C.X2D,
 Z1.T1A.T2C.X1C.X2D, Z2.T1A.T2C.X1C.X2D, Z3.T1A.T2C.X1C.X2D,
 Z4.T1A.T2C.X1C.X2D, Z5.T1A.T2C.X1C.X2D, Z6.T1A.T2C.X1C.X2D,
 Z1.T1B.T2C.X1C.X2D, Z2.T1B.T2C.X1C.X2D, Z3.T1B.T2C.X1C.X2D,
 Z4.T1B.T2C.X1C.X2D, Z5.T1B.T2C.X1C.X2D, Z6.T1B.T2C.X1C.X2D,

Z1.T1C.T2C.X1C.X2D, Z2.T1C.T2C.X1C.X2D, Z3.T1C.T2C.X1C.X2D,
 Z4.T1C.T2C.X1C.X2D, Z5.T1C.T2C.X1C.X2D, Z6.T1C.T2C.X1C.X2D,
 Z1.T1D.T2C.X1C.X2D, Z2.T1D.T2C.X1C.X2D, Z3.T1D.T2C.X1C.X2D,
 Z4.T1D.T2C.X1C.X2D, Z5.T1D.T2C.X1C.X2D, Z6.T1D.T2C.X1C.X2D,
 Z1.T1A.T2D.X1C.X2D, Z2.T1A.T2D.X1C.X2D, Z3.T1A.T2D.X1C.X2D,
 Z4.T1A.T2D.X1C.X2D, Z5.T1A.T2D.X1C.X2D, Z6.T1A.T2D.X1C.X2D,
 Z1.T1B.T2D.X1C.X2D, Z2.T1B.T2D.X1C.X2D, Z3.T1B.T2D.X1C.X2D,
 Z4.T1B.T2D.X1C.X2D, Z5.T1B.T2D.X1C.X2D, Z6.T1B.T2D.X1C.X2D,
 Z1.T1C.T2D.X1C.X2D, Z2.T1C.T2D.X1C.X2D, Z3.T1C.T2D.X1C.X2D,
 Z4.T1C.T2D.X1C.X2D, Z5.T1C.T2D.X1C.X2D, Z6.T1C.T2D.X1C.X2D,
 Z1.T1D.T2D.X1C.X2D, Z2.T1D.T2D.X1C.X2D, Z3.T1D.T2D.X1C.X2D,
 Z4.T1D.T2D.X1C.X2D, Z5.T1D.T2D.X1C.X2D, Z6.T1D.T2D.X1C.X2D,
 Z1.T1A.T2A.X1D.X2D, Z2.T1A.T2A.X1D.X2D, Z3.T1A.T2A.X1D.X2D,
 Z4.T1A.T2A.X1D.X2D, Z5.T1A.T2A.X1D.X2D, Z6.T1A.T2A.X1D.X2D,
 Z1.T1B.T2A.X1D.X2D, Z2.T1B.T2A.X1D.X2D, Z3.T1B.T2A.X1D.X2D,
 Z4.T1B.T2A.X1D.X2D, Z5.T1B.T2A.X1D.X2D, Z6.T1B.T2A.X1D.X2D,
 Z1.T1C.T2A.X1D.X2D, Z2.T1C.T2A.X1D.X2D, Z3.T1C.T2A.X1D.X2D,
 Z4.T1C.T2A.X1D.X2D, Z5.T1C.T2A.X1D.X2D, Z6.T1C.T2A.X1D.X2D,
 Z1.T1D.T2A.X1D.X2D, Z2.T1D.T2A.X1D.X2D, Z3.T1D.T2A.X1D.X2D,
 Z4.T1D.T2A.X1D.X2D, Z5.T1D.T2A.X1D.X2D, Z6.T1D.T2A.X1D.X2D,
 Z1.T1A.T2B.X1D.X2D, Z2.T1A.T2B.X1D.X2D, Z3.T1A.T2B.X1D.X2D,
 Z4.T1A.T2B.X1D.X2D, Z5.T1A.T2B.X1D.X2D, Z6.T1A.T2B.X1D.X2D,
 Z1.T1B.T2B.X1D.X2D, Z2.T1B.T2B.X1D.X2D, Z3.T1B.T2B.X1D.X2D,
 Z4.T1B.T2B.X1D.X2D, Z5.T1B.T2B.X1D.X2D, Z6.T1B.T2B.X1D.X2D,
 Z1.T1C.T2B.X1D.X2D, Z2.T1C.T2B.X1D.X2D, Z3.T1C.T2B.X1D.X2D,
 Z4.T1C.T2B.X1D.X2D, Z5.T1C.T2B.X1D.X2D, Z6.T1C.T2B.X1D.X2D,
 Z1.T1D.T2B.X1D.X2D, Z2.T1D.T2B.X1D.X2D, Z3.T1D.T2B.X1D.X2D,
 Z4.T1D.T2B.X1D.X2D, Z5.T1D.T2B.X1D.X2D, Z6.T1D.T2B.X1D.X2D,
 Z1.T1A.T2C.X1D.X2D, Z2.T1A.T2C.X1D.X2D, Z3.T1A.T2C.X1D.X2D,

Z4.T1A.T2C.X1D.X2D, Z5.T1A.T2C.X1D.X2D, Z6.T1A.T2C.X1D.X2D,
 Z1.T1B.T2C.X1D.X2D, Z2.T1B.T2C.X1D.X2D, Z3.T1B.T2C.X1D.X2D,
 Z4.T1B.T2C.X1D.X2D, Z5.T1B.T2C.X1D.X2D, Z6.T1B.T2C.X1D.X2D,
 Z1.T1C.T2C.X1D.X2D, Z2.T1C.T2C.X1D.X2D, Z3.T1C.T2C.X1D.X2D,
 Z4.T1C.T2C.X1D.X2D, Z5.T1C.T2C.X1D.X2D, Z6.T1C.T2C.X1D.X2D,
 Z1.T1D.T2C.X1D.X2D, Z2.T1D.T2C.X1D.X2D, Z3.T1D.T2C.X1D.X2D,
 Z4.T1D.T2C.X1D.X2D, Z5.T1D.T2C.X1D.X2D, Z6.T1D.T2C.X1D.X2D,
 Z1.T1A.T2D.X1D.X2D, Z2.T1A.T2D.X1D.X2D, Z3.T1A.T2D.X1D.X2D,
 Z4.T1A.T2D.X1D.X2D, Z5.T1A.T2D.X1D.X2D, Z6.T1A.T2D.X1D.X2D,
 Z1.T1B.T2D.X1D.X2D, Z2.T1B.T2D.X1D.X2D, Z3.T1B.T2D.X1D.X2D,
 Z4.T1B.T2D.X1D.X2D, Z5.T1B.T2D.X1D.X2D, Z6.T1B.T2D.X1D.X2D,
 Z1.T1C.T2D.X1D.X2D, Z2.T1C.T2D.X1D.X2D, Z3.T1C.T2D.X1D.X2D,
 Z4.T1C.T2D.X1D.X2D, Z5.T1C.T2D.X1D.X2D, Z6.T1C.T2D.X1D.X2D,
 Z1.T1D.T2D.X1D.X2D, Z2.T1D.T2D.X1D.X2D, Z3.T1D.T2D.X1D.X2D,
 Z4.T1D.T2D.X1D.X2D, Z5.T1D.T2D.X1D.X2D, Z6.T1D.T2D.X1D.X2D,
 Z1.T1A.T2A.X1E.X2D, Z2.T1A.T2A.X1E.X2D, Z3.T1A.T2A.X1E.X2D,
 Z4.T1A.T2A.X1E.X2D, Z5.T1A.T2A.X1E.X2D, Z6.T1A.T2A.X1E.X2D,
 Z1.T1B.T2A.X1E.X2D, Z2.T1B.T2A.X1E.X2D, Z3.T1B.T2A.X1E.X2D,
 Z4.T1B.T2A.X1E.X2D, Z5.T1B.T2A.X1E.X2D, Z6.T1B.T2A.X1E.X2D,
 Z1.T1C.T2A.X1E.X2D, Z2.T1C.T2A.X1E.X2D, Z3.T1C.T2A.X1E.X2D,
 Z4.T1C.T2A.X1E.X2D, Z5.T1C.T2A.X1E.X2D, Z6.T1C.T2A.X1E.X2D,
 Z1.T1D.T2A.X1E.X2D, Z2.T1D.T2A.X1E.X2D, Z3.T1D.T2A.X1E.X2D,
 Z4.T1D.T2A.X1E.X2D, Z5.T1D.T2A.X1E.X2D, Z6.T1D.T2A.X1E.X2D,
 Z1.T1A.T2B.X1E.X2D, Z2.T1A.T2B.X1E.X2D, Z3.T1A.T2B.X1E.X2D,
 Z4.T1A.T2B.X1E.X2D, Z5.T1A.T2B.X1E.X2D, Z6.T1A.T2B.X1E.X2D,
 Z1.T1B.T2B.X1E.X2D, Z2.T1B.T2B.X1E.X2D, Z3.T1B.T2B.X1E.X2D,
 Z4.T1B.T2B.X1E.X2D, Z5.T1B.T2B.X1E.X2D, Z6.T1B.T2B.X1E.X2D,
 Z1.T1C.T2B.X1E.X2D, Z2.T1C.T2B.X1E.X2D, Z3.T1C.T2B.X1E.X2D,
 Z4.T1C.T2B.X1E.X2D, Z5.T1C.T2B.X1E.X2D, Z6.T1C.T2B.X1E.X2D,

Z1.T1D.T2B.X1E.X2D, Z2.T1D.T2B.X1E.X2D, Z3.T1D.T2B.X1E.X2D,
 Z4.T1D.T2B.X1E.X2D, Z5.T1D.T2B.X1E.X2D, Z6.T1D.T2B.X1E.X2D,
 Z1.T1A.T2C.X1E.X2D, Z2.T1A.T2C.X1E.X2D, Z3.T1A.T2C.X1E.X2D,
 Z4.T1A.T2C.X1E.X2D, Z5.T1A.T2C.X1E.X2D, Z6.T1A.T2C.X1E.X2D,
 Z1.T1B.T2C.X1E.X2D, Z2.T1B.T2C.X1E.X2D, Z3.T1B.T2C.X1E.X2D,
 Z4.T1B.T2C.X1E.X2D, Z5.T1B.T2C.X1E.X2D, Z6.T1B.T2C.X1E.X2D,
 Z1.T1C.T2C.X1E.X2D, Z2.T1C.T2C.X1E.X2D, Z3.T1C.T2C.X1E.X2D,
 Z4.T1C.T2C.X1E.X2D, Z5.T1C.T2C.X1E.X2D, Z6.T1C.T2C.X1E.X2D,
 Z1.T1D.T2C.X1E.X2D, Z2.T1D.T2C.X1E.X2D, Z3.T1D.T2C.X1E.X2D,
 Z4.T1D.T2C.X1E.X2D, Z5.T1D.T2C.X1E.X2D, Z6.T1D.T2C.X1E.X2D,
 Z1.T1A.T2D.X1E.X2D, Z2.T1A.T2D.X1E.X2D, Z3.T1A.T2D.X1E.X2D,
 Z4.T1A.T2D.X1E.X2D, Z5.T1A.T2D.X1E.X2D, Z6.T1A.T2D.X1E.X2D,
 Z1.T1B.T2D.X1E.X2D, Z2.T1B.T2D.X1E.X2D, Z3.T1B.T2D.X1E.X2D,
 Z4.T1B.T2D.X1E.X2D, Z5.T1B.T2D.X1E.X2D, Z6.T1B.T2D.X1E.X2D,
 Z1.T1C.T2D.X1E.X2D, Z2.T1C.T2D.X1E.X2D, Z3.T1C.T2D.X1E.X2D,
 Z4.T1C.T2D.X1E.X2D, Z5.T1C.T2D.X1E.X2D, Z6.T1C.T2D.X1E.X2D,
 Z1.T1D.T2D.X1E.X2D, Z2.T1D.T2D.X1E.X2D, Z3.T1D.T2D.X1E.X2D,
 Z4.T1D.T2D.X1E.X2D, Z5.T1D.T2D.X1E.X2D, Z6.T1D.T2D.X1E.X2D,
 Z1.T1A.T2A.X1A.X2E, Z2.T1A.T2A.X1A.X2E, Z3.T1A.T2A.X1A.X2E,
 Z4.T1A.T2A.X1A.X2E, Z5.T1A.T2A.X1A.X2E, Z6.T1A.T2A.X1A.X2E,
 Z1.T1B.T2A.X1A.X2E, Z2.T1B.T2A.X1A.X2E, Z3.T1B.T2A.X1A.X2E,
 Z4.T1B.T2A.X1A.X2E, Z5.T1B.T2A.X1A.X2E, Z6.T1B.T2A.X1A.X2E,
 Z1.T1C.T2A.X1A.X2E, Z2.T1C.T2A.X1A.X2E, Z3.T1C.T2A.X1A.X2E,
 Z4.T1C.T2A.X1A.X2E, Z5.T1C.T2A.X1A.X2E, Z6.T1C.T2A.X1A.X2E,
 Z1.T1D.T2A.X1A.X2E, Z2.T1D.T2A.X1A.X2E, Z3.T1D.T2A.X1A.X2E,
 Z4.T1D.T2A.X1A.X2E, Z5.T1D.T2A.X1A.X2E, Z6.T1D.T2A.X1A.X2E,
 Z1.T1A.T2B.X1A.X2E, Z2.T1A.T2B.X1A.X2E, Z3.T1A.T2B.X1A.X2E,
 Z4.T1A.T2B.X1A.X2E, Z5.T1A.T2B.X1A.X2E, Z6.T1A.T2B.X1A.X2E,
 Z1.T1B.T2B.X1A.X2E, Z2.T1B.T2B.X1A.X2E, Z3.T1B.T2B.X1A.X2E,

Z4.T1B.T2B.X1A.X2E, Z5.T1B.T2B.X1A.X2E, Z6.T1B.T2B.X1A.X2E,
 Z1.T1C.T2B.X1A.X2E, Z2.T1C.T2B.X1A.X2E, Z3.T1C.T2B.X1A.X2E,
 Z4.T1C.T2B.X1A.X2E, Z5.T1C.T2B.X1A.X2E, Z6.T1C.T2B.X1A.X2E,
 Z1.T1D.T2B.X1A.X2E, Z2.T1D.T2B.X1A.X2E, Z3.T1D.T2B.X1A.X2E,
 Z4.T1D.T2B.X1A.X2E, Z5.T1D.T2B.X1A.X2E, Z6.T1D.T2B.X1A.X2E,
 Z1.T1A.T2C.X1A.X2E, Z2.T1A.T2C.X1A.X2E, Z3.T1A.T2C.X1A.X2E,
 Z4.T1A.T2C.X1A.X2E, Z5.T1A.T2C.X1A.X2E, Z6.T1A.T2C.X1A.X2E,
 Z1.T1B.T2C.X1A.X2E, Z2.T1B.T2C.X1A.X2E, Z3.T1B.T2C.X1A.X2E,
 Z4.T1B.T2C.X1A.X2E, Z5.T1B.T2C.X1A.X2E, Z6.T1B.T2C.X1A.X2E,
 Z1.T1C.T2C.X1A.X2E, Z2.T1C.T2C.X1A.X2E, Z3.T1C.T2C.X1A.X2E,
 Z4.T1C.T2C.X1A.X2E, Z5.T1C.T2C.X1A.X2E, Z6.T1C.T2C.X1A.X2E,
 Z1.T1D.T2C.X1A.X2E, Z2.T1D.T2C.X1A.X2E, Z3.T1D.T2C.X1A.X2E,
 Z4.T1D.T2C.X1A.X2E, Z5.T1D.T2C.X1A.X2E, Z6.T1D.T2C.X1A.X2E,
 Z1.T1A.T2D.X1A.X2E, Z2.T1A.T2D.X1A.X2E, Z3.T1A.T2D.X1A.X2E,
 Z4.T1A.T2D.X1A.X2E, Z5.T1A.T2D.X1A.X2E, Z6.T1A.T2D.X1A.X2E,
 Z1.T1B.T2D.X1A.X2E, Z2.T1B.T2D.X1A.X2E, Z3.T1B.T2D.X1A.X2E,
 Z4.T1B.T2D.X1A.X2E, Z5.T1B.T2D.X1A.X2E, Z6.T1B.T2D.X1A.X2E,
 Z1.T1C.T2D.X1A.X2E, Z2.T1C.T2D.X1A.X2E, Z3.T1C.T2D.X1A.X2E,
 Z4.T1C.T2D.X1A.X2E, Z5.T1C.T2D.X1A.X2E, Z6.T1C.T2D.X1A.X2E,
 Z1.T1D.T2D.X1A.X2E, Z2.T1D.T2D.X1A.X2E, Z3.T1D.T2D.X1A.X2E,
 Z4.T1D.T2D.X1A.X2E, Z5.T1D.T2D.X1A.X2E, Z6.T1D.T2D.X1A.X2E,
 Z1.T1A.T2A.X1B.X2E, Z2.T1A.T2A.X1B.X2E, Z3.T1A.T2A.X1B.X2E,
 Z4.T1A.T2A.X1B.X2E, Z5.T1A.T2A.X1B.X2E, Z6.T1A.T2A.X1B.X2E,
 Z1.T1B.T2A.X1B.X2E, Z2.T1B.T2A.X1B.X2E, Z3.T1B.T2A.X1B.X2E,
 Z4.T1B.T2A.X1B.X2E, Z5.T1B.T2A.X1B.X2E, Z6.T1B.T2A.X1B.X2E,
 Z1.T1C.T2A.X1B.X2E, Z2.T1C.T2A.X1B.X2E, Z3.T1C.T2A.X1B.X2E,
 Z4.T1C.T2A.X1B.X2E, Z5.T1C.T2A.X1B.X2E, Z6.T1C.T2A.X1B.X2E,
 Z1.T1D.T2A.X1B.X2E, Z2.T1D.T2A.X1B.X2E, Z3.T1D.T2A.X1B.X2E,
 Z4.T1D.T2A.X1B.X2E, Z5.T1D.T2A.X1B.X2E, Z6.T1D.T2A.X1B.X2E,

Z1.T1A.T2B.X1B.X2E, Z2.T1A.T2B.X1B.X2E, Z3.T1A.T2B.X1B.X2E,
 Z4.T1A.T2B.X1B.X2E, Z5.T1A.T2B.X1B.X2E, Z6.T1A.T2B.X1B.X2E,
 Z1.T1B.T2B.X1B.X2E, Z2.T1B.T2B.X1B.X2E, Z3.T1B.T2B.X1B.X2E,
 Z4.T1B.T2B.X1B.X2E, Z5.T1B.T2B.X1B.X2E, Z6.T1B.T2B.X1B.X2E,
 Z1.T1C.T2B.X1B.X2E, Z2.T1C.T2B.X1B.X2E, Z3.T1C.T2B.X1B.X2E,
 Z4.T1C.T2B.X1B.X2E, Z5.T1C.T2B.X1B.X2E, Z6.T1C.T2B.X1B.X2E,
 Z1.T1D.T2B.X1B.X2E, Z2.T1D.T2B.X1B.X2E, Z3.T1D.T2B.X1B.X2E,
 Z4.T1D.T2B.X1B.X2E, Z5.T1D.T2B.X1B.X2E, Z6.T1D.T2B.X1B.X2E,
 Z1.T1A.T2C.X1B.X2E, Z2.T1A.T2C.X1B.X2E, Z3.T1A.T2C.X1B.X2E,
 Z4.T1A.T2C.X1B.X2E, Z5.T1A.T2C.X1B.X2E, Z6.T1A.T2C.X1B.X2E,
 Z1.T1B.T2C.X1B.X2E, Z2.T1B.T2C.X1B.X2E, Z3.T1B.T2C.X1B.X2E,
 Z4.T1B.T2C.X1B.X2E, Z5.T1B.T2C.X1B.X2E, Z6.T1B.T2C.X1B.X2E,
 Z1.T1C.T2C.X1B.X2E, Z2.T1C.T2C.X1B.X2E, Z3.T1C.T2C.X1B.X2E,
 Z4.T1C.T2C.X1B.X2E, Z5.T1C.T2C.X1B.X2E, Z6.T1C.T2C.X1B.X2E,
 Z1.T1D.T2C.X1B.X2E, Z2.T1D.T2C.X1B.X2E, Z3.T1D.T2C.X1B.X2E,
 Z4.T1D.T2C.X1B.X2E, Z5.T1D.T2C.X1B.X2E, Z6.T1D.T2C.X1B.X2E,
 Z1.T1A.T2D.X1B.X2E, Z2.T1A.T2D.X1B.X2E, Z3.T1A.T2D.X1B.X2E,
 Z4.T1A.T2D.X1B.X2E, Z5.T1A.T2D.X1B.X2E, Z6.T1A.T2D.X1B.X2E,
 Z1.T1B.T2D.X1B.X2E, Z2.T1B.T2D.X1B.X2E, Z3.T1B.T2D.X1B.X2E,
 Z4.T1B.T2D.X1B.X2E, Z5.T1B.T2D.X1B.X2E, Z6.T1B.T2D.X1B.X2E,
 Z1.T1C.T2D.X1B.X2E, Z2.T1C.T2D.X1B.X2E, Z3.T1C.T2D.X1B.X2E,
 Z4.T1C.T2D.X1B.X2E, Z5.T1C.T2D.X1B.X2E, Z6.T1C.T2D.X1B.X2E,
 Z1.T1D.T2D.X1B.X2E, Z2.T1D.T2D.X1B.X2E, Z3.T1D.T2D.X1B.X2E,
 Z4.T1D.T2D.X1B.X2E, Z5.T1D.T2D.X1B.X2E, Z6.T1D.T2D.X1B.X2E,
 Z1.T1A.T2A.X1C.X2E, Z2.T1A.T2A.X1C.X2E, Z3.T1A.T2A.X1C.X2E,
 Z4.T1A.T2A.X1C.X2E, Z5.T1A.T2A.X1C.X2E, Z6.T1A.T2A.X1C.X2E,
 Z1.T1B.T2A.X1C.X2E, Z2.T1B.T2A.X1C.X2E, Z3.T1B.T2A.X1C.X2E,
 Z4.T1B.T2A.X1C.X2E, Z5.T1B.T2A.X1C.X2E, Z6.T1B.T2A.X1C.X2E,
 Z1.T1C.T2A.X1C.X2E, Z2.T1C.T2A.X1C.X2E, Z3.T1C.T2A.X1C.X2E,

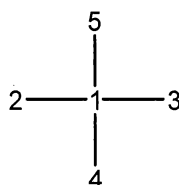
Z4.T1C.T2A.X1C.X2E, Z5.T1C.T2A.X1C.X2E, Z6.T1C.T2A.X1C.X2E,
 Z1.T1D.T2A.X1C.X2E, Z2.T1D.T2A.X1C.X2E, Z3.T1D.T2A.X1C.X2E,
 Z4.T1D.T2A.X1C.X2E, Z5.T1D.T2A.X1C.X2E, Z6.T1D.T2A.X1C.X2E,
 Z1.T1A.T2B.X1C.X2E, Z2.T1A.T2B.X1C.X2E, Z3.T1A.T2B.X1C.X2E,
 Z4.T1A.T2B.X1C.X2E, Z5.T1A.T2B.X1C.X2E, Z6.T1A.T2B.X1C.X2E,
 Z1.T1B.T2B.X1C.X2E, Z2.T1B.T2B.X1C.X2E, Z3.T1B.T2B.X1C.X2E,
 Z4.T1B.T2B.X1C.X2E, Z5.T1B.T2B.X1C.X2E, Z6.T1B.T2B.X1C.X2E,
 Z1.T1C.T2B.X1C.X2E, Z2.T1C.T2B.X1C.X2E, Z3.T1C.T2B.X1C.X2E,
 Z4.T1C.T2B.X1C.X2E, Z5.T1C.T2B.X1C.X2E, Z6.T1C.T2B.X1C.X2E,
 Z1.T1D.T2B.X1C.X2E, Z2.T1D.T2B.X1C.X2E, Z3.T1D.T2B.X1C.X2E,
 Z4.T1D.T2B.X1C.X2E, Z5.T1D.T2B.X1C.X2E, Z6.T1D.T2B.X1C.X2E,
 Z1.T1A.T2C.X1C.X2E, Z2.T1A.T2C.X1C.X2E, Z3.T1A.T2C.X1C.X2E,
 Z4.T1A.T2C.X1C.X2E, Z5.T1A.T2C.X1C.X2E, Z6.T1A.T2C.X1C.X2E,
 Z1.T1B.T2C.X1C.X2E, Z2.T1B.T2C.X1C.X2E, Z3.T1B.T2C.X1C.X2E,
 Z4.T1B.T2C.X1C.X2E, Z5.T1B.T2C.X1C.X2E, Z6.T1B.T2C.X1C.X2E,
 Z1.T1C.T2C.X1C.X2E, Z2.T1C.T2C.X1C.X2E, Z3.T1C.T2C.X1C.X2E,
 Z4.T1C.T2C.X1C.X2E, Z5.T1C.T2C.X1C.X2E, Z6.T1C.T2C.X1C.X2E,
 Z1.T1D.T2C.X1C.X2E, Z2.T1D.T2C.X1C.X2E, Z3.T1D.T2C.X1C.X2E,
 Z4.T1D.T2C.X1C.X2E, Z5.T1D.T2C.X1C.X2E, Z6.T1D.T2C.X1C.X2E,
 Z1.T1A.T2D.X1C.X2E, Z2.T1A.T2D.X1C.X2E, Z3.T1A.T2D.X1C.X2E,
 Z4.T1A.T2D.X1C.X2E, Z5.T1A.T2D.X1C.X2E, Z6.T1A.T2D.X1C.X2E,
 Z1.T1B.T2D.X1C.X2E, Z2.T1B.T2D.X1C.X2E, Z3.T1B.T2D.X1C.X2E,
 Z4.T1B.T2D.X1C.X2E, Z5.T1B.T2D.X1C.X2E, Z6.T1B.T2D.X1C.X2E,
 Z1.T1C.T2D.X1C.X2E, Z2.T1C.T2D.X1C.X2E, Z3.T1C.T2D.X1C.X2E,
 Z4.T1C.T2D.X1C.X2E, Z5.T1C.T2D.X1C.X2E, Z6.T1C.T2D.X1C.X2E,
 Z1.T1D.T2D.X1C.X2E, Z2.T1D.T2D.X1C.X2E, Z3.T1D.T2D.X1C.X2E,
 Z4.T1D.T2D.X1C.X2E, Z5.T1D.T2D.X1C.X2E, Z6.T1D.T2D.X1C.X2E,
 Z1.T1A.T2A.X1D.X2E, Z2.T1A.T2A.X1D.X2E, Z3.T1A.T2A.X1D.X2E,
 Z4.T1A.T2A.X1D.X2E, Z5.T1A.T2A.X1D.X2E, Z6.T1A.T2A.X1D.X2E,

Z1.T1B.T2A.X1D.X2E, Z2.T1B.T2A.X1D.X2E, Z3.T1B.T2A.X1D.X2E,
 Z4.T1B.T2A.X1D.X2E, Z5.T1B.T2A.X1D.X2E, Z6.T1B.T2A.X1D.X2E,
 Z1.T1C.T2A.X1D.X2E, Z2.T1C.T2A.X1D.X2E, Z3.T1C.T2A.X1D.X2E,
 Z4.T1C.T2A.X1D.X2E, Z5.T1C.T2A.X1D.X2E, Z6.T1C.T2A.X1D.X2E,
 Z1.T1D.T2A.X1D.X2E, Z2.T1D.T2A.X1D.X2E, Z3.T1D.T2A.X1D.X2E,
 Z4.T1D.T2A.X1D.X2E, Z5.T1D.T2A.X1D.X2E, Z6.T1D.T2A.X1D.X2E,
 Z1.T1A.T2B.X1D.X2E, Z2.T1A.T2B.X1D.X2E, Z3.T1A.T2B.X1D.X2E,
 Z4.T1A.T2B.X1D.X2E, Z5.T1A.T2B.X1D.X2E, Z6.T1A.T2B.X1D.X2E,
 Z1.T1B.T2B.X1D.X2E, Z2.T1B.T2B.X1D.X2E, Z3.T1B.T2B.X1D.X2E,
 Z4.T1B.T2B.X1D.X2E, Z5.T1B.T2B.X1D.X2E, Z6.T1B.T2B.X1D.X2E,
 Z1.T1C.T2B.X1D.X2E, Z2.T1C.T2B.X1D.X2E, Z3.T1C.T2B.X1D.X2E,
 Z4.T1C.T2B.X1D.X2E, Z5.T1C.T2B.X1D.X2E, Z6.T1C.T2B.X1D.X2E,
 Z1.T1D.T2B.X1D.X2E, Z2.T1D.T2B.X1D.X2E, Z3.T1D.T2B.X1D.X2E,
 Z4.T1D.T2B.X1D.X2E, Z5.T1D.T2B.X1D.X2E, Z6.T1D.T2B.X1D.X2E,
 Z1.T1A.T2C.X1D.X2E, Z2.T1A.T2C.X1D.X2E, Z3.T1A.T2C.X1D.X2E,
 Z4.T1A.T2C.X1D.X2E, Z5.T1A.T2C.X1D.X2E, Z6.T1A.T2C.X1D.X2E,
 Z1.T1B.T2C.X1D.X2E, Z2.T1B.T2C.X1D.X2E, Z3.T1B.T2C.X1D.X2E,
 Z4.T1B.T2C.X1D.X2E, Z5.T1B.T2C.X1D.X2E, Z6.T1B.T2C.X1D.X2E,
 Z1.T1C.T2C.X1D.X2E, Z2.T1C.T2C.X1D.X2E, Z3.T1C.T2C.X1D.X2E,
 Z4.T1C.T2C.X1D.X2E, Z5.T1C.T2C.X1D.X2E, Z6.T1C.T2C.X1D.X2E,
 Z1.T1D.T2C.X1D.X2E, Z2.T1D.T2C.X1D.X2E, Z3.T1D.T2C.X1D.X2E,
 Z4.T1D.T2C.X1D.X2E, Z5.T1D.T2C.X1D.X2E, Z6.T1D.T2C.X1D.X2E,
 Z1.T1A.T2D.X1D.X2E, Z2.T1A.T2D.X1D.X2E, Z3.T1A.T2D.X1D.X2E,
 Z4.T1A.T2D.X1D.X2E, Z5.T1A.T2D.X1D.X2E, Z6.T1A.T2D.X1D.X2E,
 Z1.T1B.T2D.X1D.X2E, Z2.T1B.T2D.X1D.X2E, Z3.T1B.T2D.X1D.X2E,
 Z4.T1B.T2D.X1D.X2E, Z5.T1B.T2D.X1D.X2E, Z6.T1B.T2D.X1D.X2E,
 Z1.T1C.T2D.X1D.X2E, Z2.T1C.T2D.X1D.X2E, Z3.T1C.T2D.X1D.X2E,
 Z4.T1C.T2D.X1D.X2E, Z5.T1C.T2D.X1D.X2E, Z6.T1C.T2D.X1D.X2E,
 Z1.T1D.T2D.X1D.X2E, Z2.T1D.T2D.X1D.X2E, Z3.T1D.T2D.X1D.X2E,

Z4.T1D.T2D.X1D.X2E, Z5.T1D.T2D.X1D.X2E, Z6.T1D.T2D.X1D.X2E,
 Z1.T1A.T2A.X1E.X2E, Z2.T1A.T2A.X1E.X2E, Z3.T1A.T2A.X1E.X2E,
 Z4.T1A.T2A.X1E.X2E, Z5.T1A.T2A.X1E.X2E, Z6.T1A.T2A.X1E.X2E,
 Z1.T1B.T2A.X1E.X2E, Z2.T1B.T2A.X1E.X2E, Z3.T1B.T2A.X1E.X2E,
 Z4.T1B.T2A.X1E.X2E, Z5.T1B.T2A.X1E.X2E, Z6.T1B.T2A.X1E.X2E,
 Z1.T1C.T2A.X1E.X2E, Z2.T1C.T2A.X1E.X2E, Z3.T1C.T2A.X1E.X2E,
 Z4.T1C.T2A.X1E.X2E, Z5.T1C.T2A.X1E.X2E, Z6.T1C.T2A.X1E.X2E,
 Z1.T1D.T2A.X1E.X2E, Z2.T1D.T2A.X1E.X2E, Z3.T1D.T2A.X1E.X2E,
 Z4.T1D.T2A.X1E.X2E, Z5.T1D.T2A.X1E.X2E, Z6.T1D.T2A.X1E.X2E,
 Z1.T1A.T2B.X1E.X2E, Z2.T1A.T2B.X1E.X2E, Z3.T1A.T2B.X1E.X2E,
 Z4.T1A.T2B.X1E.X2E, Z5.T1A.T2B.X1E.X2E, Z6.T1A.T2B.X1E.X2E,
 Z1.T1B.T2B.X1E.X2E, Z2.T1B.T2B.X1E.X2E, Z3.T1B.T2B.X1E.X2E,
 Z4.T1B.T2B.X1E.X2E, Z5.T1B.T2B.X1E.X2E, Z6.T1B.T2B.X1E.X2E,
 Z1.T1C.T2B.X1E.X2E, Z2.T1C.T2B.X1E.X2E, Z3.T1C.T2B.X1E.X2E,
 Z4.T1C.T2B.X1E.X2E, Z5.T1C.T2B.X1E.X2E, Z6.T1C.T2B.X1E.X2E,
 Z1.T1D.T2B.X1E.X2E, Z2.T1D.T2B.X1E.X2E, Z3.T1D.T2B.X1E.X2E,
 Z4.T1D.T2B.X1E.X2E, Z5.T1D.T2B.X1E.X2E, Z6.T1D.T2B.X1E.X2E,
 Z1.T1A.T2C.X1E.X2E, Z2.T1A.T2C.X1E.X2E, Z3.T1A.T2C.X1E.X2E,
 Z4.T1A.T2C.X1E.X2E, Z5.T1A.T2C.X1E.X2E, Z6.T1A.T2C.X1E.X2E,
 Z1.T1B.T2C.X1E.X2E, Z2.T1B.T2C.X1E.X2E, Z3.T1B.T2C.X1E.X2E,
 Z4.T1B.T2C.X1E.X2E, Z5.T1B.T2C.X1E.X2E, Z6.T1B.T2C.X1E.X2E,
 Z1.T1C.T2C.X1E.X2E, Z2.T1C.T2C.X1E.X2E, Z3.T1C.T2C.X1E.X2E,
 Z4.T1C.T2C.X1E.X2E, Z5.T1C.T2C.X1E.X2E, Z6.T1C.T2C.X1E.X2E,
 Z1.T1D.T2C.X1E.X2E, Z2.T1D.T2C.X1E.X2E, Z3.T1D.T2C.X1E.X2E,
 Z4.T1D.T2C.X1E.X2E, Z5.T1D.T2C.X1E.X2E, Z6.T1D.T2C.X1E.X2E,
 Z1.T1A.T2D.X1E.X2E, Z2.T1A.T2D.X1E.X2E, Z3.T1A.T2D.X1E.X2E,
 Z4.T1A.T2D.X1E.X2E, Z5.T1A.T2D.X1E.X2E, Z6.T1A.T2D.X1E.X2E,
 Z1.T1B.T2D.X1E.X2E, Z2.T1B.T2D.X1E.X2E, Z3.T1B.T2D.X1E.X2E,
 Z4.T1B.T2D.X1E.X2E, Z5.T1B.T2D.X1E.X2E, Z6.T1B.T2D.X1E.X2E,

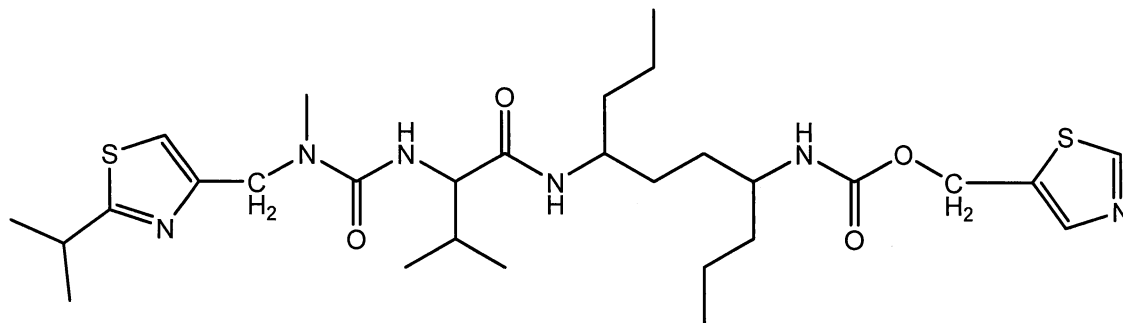
Z1.T1C.T2D.X1E.X2E, Z2.T1C.T2D.X1E.X2E, Z3.T1C.T2D.X1E.X2E,
 Z4.T1C.T2D.X1E.X2E, Z5.T1C.T2D.X1E.X2E, Z6.T1C.T2D.X1E.X2E,
 Z1.T1D.T2D.X1E.X2E, Z2.T1D.T2D.X1E.X2E, Z3.T1D.T2D.X1E.X2E,
 Z4.T1D.T2D.X1E.X2E, Z5.T1D.T2D.X1E.X2E, và Z6.T1D.T2D.X1E.X2E.

Theo một phương án khác nữa, các hợp chất có công thức I được lựa chọn được nêu dưới đây dưới dạng bảng (Bảng 12) dưới dạng hợp chất có công thức chung III (dưới đây):



Công thức III

trong đó 1, 2, 3, 4 và 5 là như được xác định trong các bảng từ Bảng 7 đến Bảng 11 dưới đây. Từng hợp chất được ký hiệu dưới dạng bảng bằng cách phối hợp “mã” thể hiện từng cấu trúc của gốc bằng cách sử dụng ký hiệu như sau: 1.2.3.4.5. Theo đó, ví dụ ký hiệu 1a.2a.3a.4a.5a thể hiện cấu trúc sau:



Bảng 7: Các cấu trúc “1”

Mã	Cấu trúc “1”
1a	
1b	

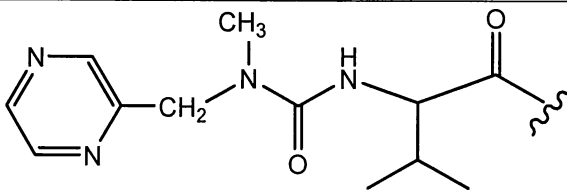
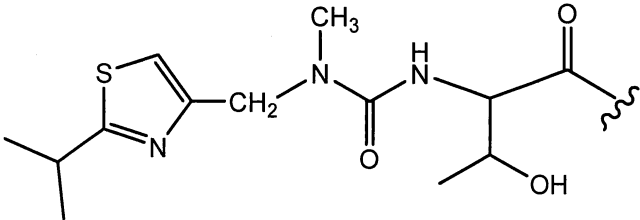
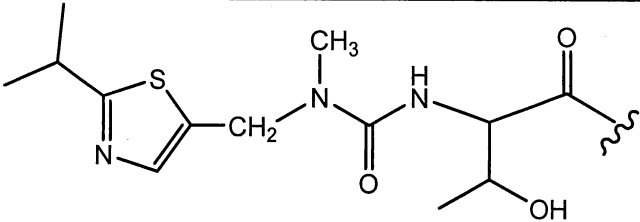
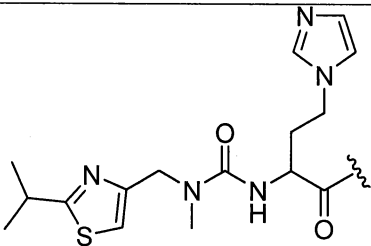
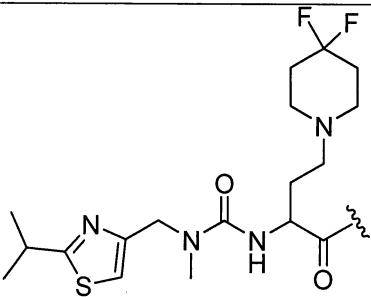
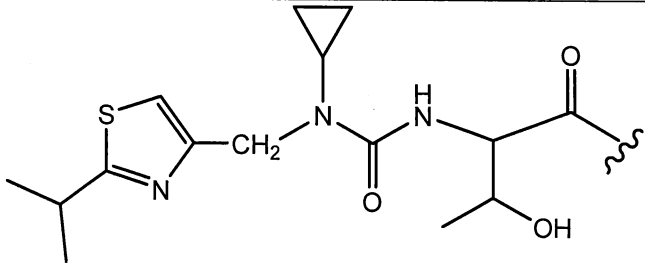
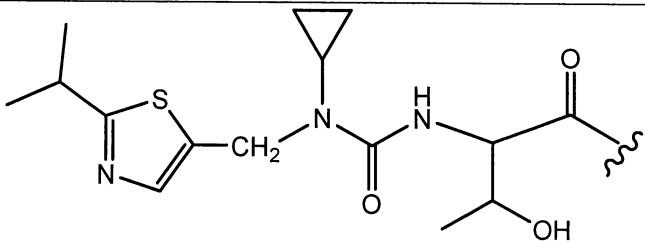
Mã	Cấu trúc "1"
1c	<chem>CCN(C)CCCC(=O)N(C1CC1)C(=O)C</chem>
1d	<chem>CCN(C)CCCC(=O)N(C1CC1)C(=O)C</chem>
1e	<chem>CCN(C)CCCC(=O)N(C1CC1)C(=O)C</chem>
1f	<chem>CCN(C)CCCC(=O)N(C1CC1)C(=O)C</chem>
1g	<chem>CCN(C)CCCC(=O)N(C1CC1)C(=O)C</chem>
1h	<chem>CCN(C)CCCC(=O)N(C1CC1)C(=O)C</chem>
1i	<chem>CCN(C)CCCC(=O)N(C1CC1)C(=O)C</chem>

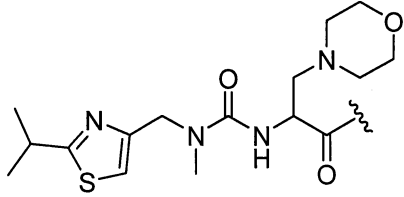
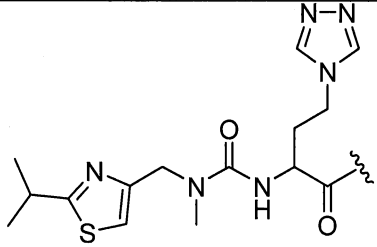
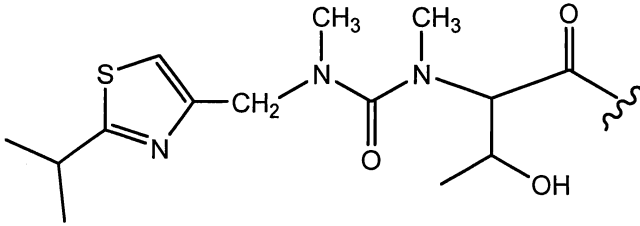
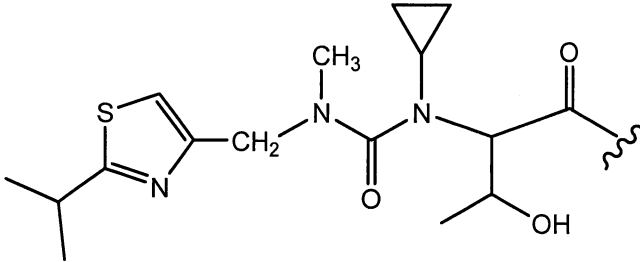
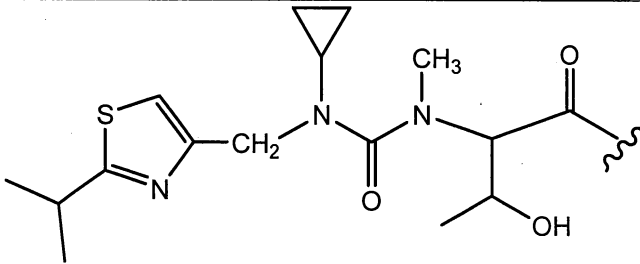
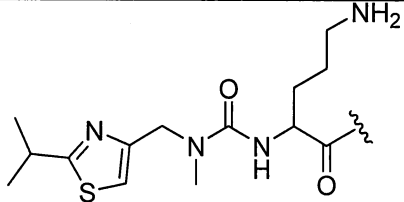
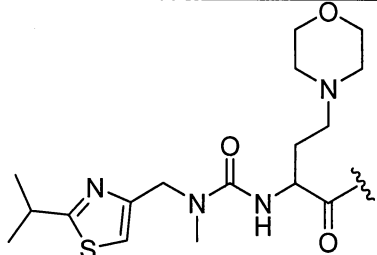
Mã	Cấu trúc “1”
1j	
1k	
1l	
1m	
1n	
1o	
1p	
1q	

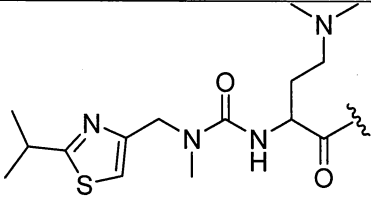
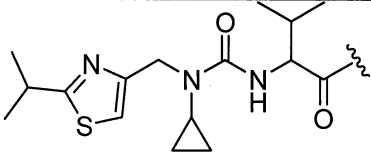
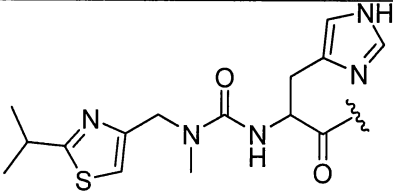
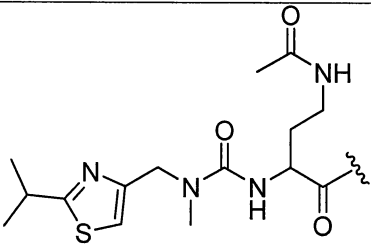
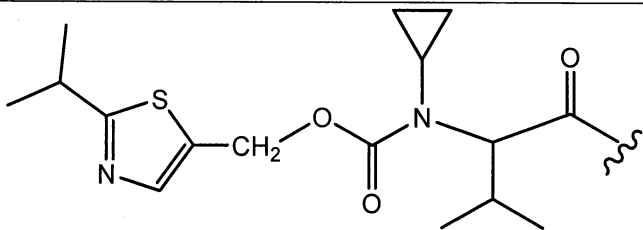
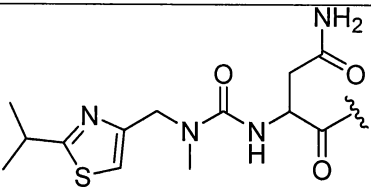
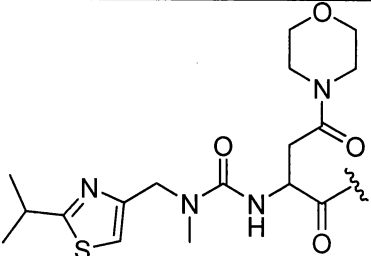
Mã	Cấu trúc “1”
1r	
1s	
1t	
1u	

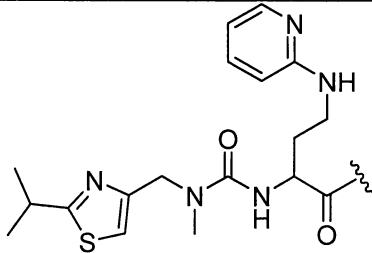
Bảng 8: Các cấu trúc “2”

Mã	Cấu trúc “2”
2a	
2b	
2c	

Mã	Cấu trúc “2”
2d	
2e	
2f	
2g	
2h	
2i	
2j	

Mã	Cấu trúc “2”
2k	
2l	
2m	
2n	
2o	
2p	
2q	

Mã	Cấu trúc “2”
2r	
2s	
2t	
2u	
2v	
2w	
2x	

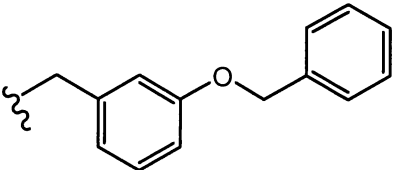
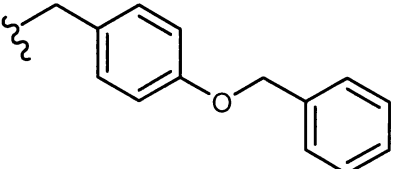
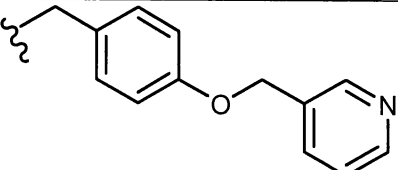
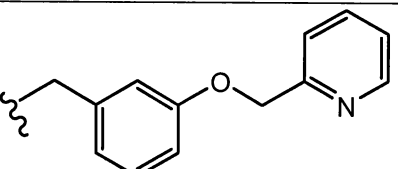
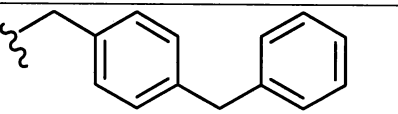
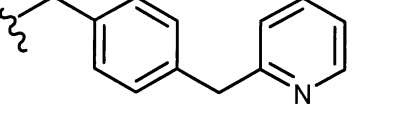
Mã	Cấu trúc “2”
2y	

Bảng 9: Các cấu trúc “3”

Mã	Cấu trúc “3”
3a	-O-CH ₂ -(5-thiazolyl)
3b	-O-CH ₂ -(3-pyridyl)
3c	-NH-CH ₂ -(5-thiazolyl)
3d	-NH-CH ₂ -(3-pyridyl)
3e	-N(CH ₃)-CH ₂ -(5-thiazolyl)
3f	-N(CH ₃)-CH ₂ -(3-pyridyl)
3g	-N(CH ₃)-(5-thiazolyl)
3h	-N(CH ₃)-(3-pyridyl)

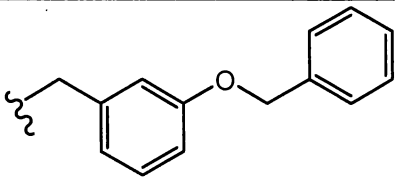
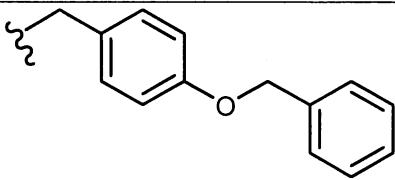
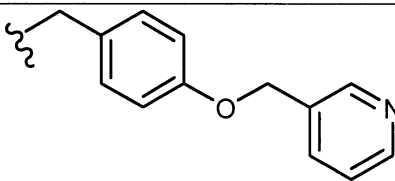
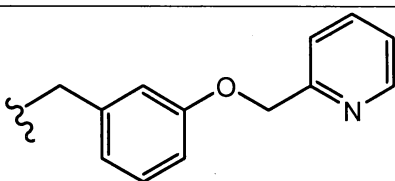
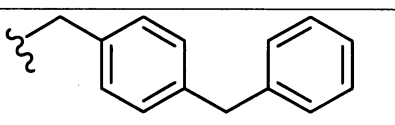
Bảng 10: Các cấu trúc “4”

Mã	Cấu trúc “4”
4a	n-propyl
4b	i-butyl
4c	-CH ₂ -xyclohexyl
4d	-CH ₂ -phenyl
4e	-CH ₂ -(4-metoxypheyl)
4f	-CH ₂ -(3-flophenyl)
4g	-CH ₂ -(4-pyridyl)
4h	-CH ₂ -(3-pyridyl)
4i	-CH ₂ -(2-pyridyl)
4j	-CH ₂ CH ₂ -(4-morpholiny)

Mã	Cấu trúc “4”
4k	
4l	
4m	
4n	
4o	
4p	

Bảng 11: Các cấu trúc “5”

Mã	Cấu trúc “5”
5a	n-propyl
5b	i-butyl
5c	-CH ₂ -xyclohexyl
5d	-CH ₂ -phenyl
5e	-CH ₂ -(4-metoxyphehyl)
5f	-CH ₂ -(3-flophenyl)
5g	-CH ₂ -(4-pyridyl)
5h	-CH ₂ -(3-pyridyl)
5i	-CH ₂ -(2-pyridyl)

Mã	Cấu trúc “5”
5j	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-morpholinyl})$
5k	
5l	
5m	
5n	
5o	

Bảng 12: Danh mục các hợp chất có cấu trúc theo công thức III

1a.2a.3a.4a.5a., 1b.2a.3a.4a.5a., 1f.2a.3a.4a.5a., 1h.2a.3a.4a.5a., 1j.2a.3a.4a.5a.,
 1p.2a.3a.4a.5a., 1a.2b.3a.4a.5a., 1b.2b.3a.4a.5a., 1f.2b.3a.4a.5a., 1h.2b.3a.4a.5a.,
 1j.2b.3a.4a.5a., 1p.2b.3a.4a.5a., 1a.2e.3a.4a.5a., 1b.2e.3a.4a.5a., 1f.2e.3a.4a.5a.,
 1h.2e.3a.4a.5a., 1j.2e.3a.4a.5a., 1p.2e.3a.4a.5a., 1a.2f.3a.4a.5a., 1b.2f.3a.4a.5a.,
 1f.2f.3a.4a.5a., 1h.2f.3a.4a.5a., 1j.2f.3a.4a.5a., 1p.2f.3a.4a.5a., 1a.2i.3a.4a.5a.,
 1b.2i.3a.4a.5a., 1f.2i.3a.4a.5a., 1h.2i.3a.4a.5a., 1j.2i.3a.4a.5a., 1p.2i.3a.4a.5a.,
 1a.2m.3a.4a.5a., 1b.2m.3a.4a.5a., 1f.2m.3a.4a.5a., 1h.2m.3a.4a.5a., 1j.2m.3a.4a.5a.,
 1p.2m.3a.4a.5a., 1a.2o.3a.4a.5a., 1b.2o.3a.4a.5a., 1f.2o.3a.4a.5a., 1h.2o.3a.4a.5a.,
 1j.2o.3a.4a.5a., 1p.2o.3a.4a.5a., 1a.2u.3a.4a.5a., 1b.2u.3a.4a.5a., 1f.2u.3a.4a.5a.,
 1h.2u.3a.4a.5a., 1j.2u.3a.4a.5a., 1p.2u.3a.4a.5a., 1a.2y.3a.4a.5a., 1b.2y.3a.4a.5a.,
 1f.2y.3a.4a.5a., 1h.2y.3a.4a.5a., 1j.2y.3a.4a.5a., 1p.2y.3a.4a.5a., 1a.2a.3b.4a.5a.,
 1b.2a.3b.4a.5a., 1f.2a.3b.4a.5a., 1h.2a.3b.4a.5a., 1j.2a.3b.4a.5a., 1p.2a.3b.4a.5a.,

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

1j.2u.3b.4i.5a., 1p.2u.3b.4i.5a., 1a.2y.3b.4i.5a., 1b.2y.3b.4i.5a., 1f.2y.3b.4i.5a.,
 1h.2y.3b.4i.5a., 1j.2y.3b.4i.5a., 1p.2y.3b.4i.5a., 1a.2a.3e.4i.5a., 1b.2a.3e.4i.5a.,
 1f.2a.3e.4i.5a., 1h.2a.3e.4i.5a., 1j.2a.3e.4i.5a., 1p.2a.3e.4i.5a., 1a.2b.3e.4i.5a.,
 1b.2b.3e.4i.5a., 1f.2b.3e.4i.5a., 1h.2b.3e.4i.5a., 1j.2b.3e.4i.5a., 1p.2b.3e.4i.5a.,
 1a.2e.3e.4i.5a., 1b.2e.3e.4i.5a., 1f.2e.3e.4i.5a., 1h.2e.3e.4i.5a., 1j.2e.3e.4i.5a.,
 1p.2e.3e.4i.5a., 1a.2f.3e.4i.5a., 1b.2f.3e.4i.5a., 1f.2f.3e.4i.5a., 1h.2f.3e.4i.5a.,
 1j.2f.3e.4i.5a., 1p.2f.3e.4i.5a., 1a.2i.3e.4i.5a., 1b.2i.3e.4i.5a., 1f.2i.3e.4i.5a.,
 1h.2i.3e.4i.5a., 1j.2i.3e.4i.5a., 1p.2i.3e.4i.5a., 1a.2m.3e.4i.5a., 1b.2m.3e.4i.5a.,
 1f.2m.3e.4i.5a., 1h.2m.3e.4i.5a., 1j.2m.3e.4i.5a., 1p.2m.3e.4i.5a., 1a.2o.3e.4i.5a.,
 1b.2o.3e.4i.5a., 1f.2o.3e.4i.5a., 1h.2o.3e.4i.5a., 1j.2o.3e.4i.5a., 1p.2o.3e.4i.5a.,
 1a.2u.3e.4i.5a., 1b.2u.3e.4i.5a., 1f.2u.3e.4i.5a., 1h.2u.3e.4i.5a., 1j.2u.3e.4i.5a.,
 1p.2u.3e.4i.5a., 1a.2y.3e.4i.5a., 1b.2y.3e.4i.5a., 1f.2y.3e.4i.5a., 1h.2y.3e.4i.5a.,
 1j.2y.3e.4i.5a., 1p.2y.3e.4i.5a., 1a.2a.3g.4i.5a., 1b.2a.3g.4i.5a., 1f.2a.3g.4i.5a.,
 1h.2a.3g.4i.5a., 1j.2a.3g.4i.5a., 1p.2a.3g.4i.5a., 1a.2b.3g.4i.5a., 1b.2b.3g.4i.5a.,
 1f.2b.3g.4i.5a., 1h.2b.3g.4i.5a., 1j.2b.3g.4i.5a., 1p.2b.3g.4i.5a., 1a.2e.3g.4i.5a.,
 1b.2e.3g.4i.5a., 1f.2e.3g.4i.5a., 1h.2e.3g.4i.5a., 1j.2e.3g.4i.5a., 1p.2e.3g.4i.5a.,
 1a.2f.3g.4i.5a., 1b.2f.3g.4i.5a., 1f.2f.3g.4i.5a., 1h.2f.3g.4i.5a., 1j.2f.3g.4i.5a.,
 1p.2f.3g.4i.5a., 1a.2i.3g.4i.5a., 1b.2i.3g.4i.5a., 1f.2i.3g.4i.5a., 1h.2i.3g.4i.5a.,
 1j.2i.3g.4i.5a., 1p.2i.3g.4i.5a., 1a.2m.3g.4i.5a., 1b.2m.3g.4i.5a., 1f.2m.3g.4i.5a.,
 1h.2m.3g.4i.5a., 1j.2m.3g.4i.5a., 1p.2m.3g.4i.5a., 1a.2o.3g.4i.5a., 1b.2o.3g.4i.5a.,
 1f.2o.3g.4i.5a., 1h.2o.3g.4i.5a., 1j.2o.3g.4i.5a., 1p.2o.3g.4i.5a., 1a.2u.3g.4i.5a.,
 1b.2u.3g.4i.5a., 1f.2u.3g.4i.5a., 1h.2u.3g.4i.5a., 1j.2u.3g.4i.5a., 1p.2u.3g.4i.5a.,
 1a.2y.3g.4i.5a., 1b.2y.3g.4i.5a., 1f.2y.3g.4i.5a., 1h.2y.3g.4i.5a., 1j.2y.3g.4i.5a.,
 1p.2y.3g.4i.5a., 1a.2a.3a.4a.5d., 1b.2a.3a.4a.5d., 1f.2a.3a.4a.5d., 1h.2a.3a.4a.5d.,
 1j.2a.3a.4a.5d., 1p.2a.3a.4a.5d., 1a.2b.3a.4a.5d., 1b.2b.3a.4a.5d., 1f.2b.3a.4a.5d.,
 1h.2b.3a.4a.5d., 1j.2b.3a.4a.5d., 1p.2b.3a.4a.5d., 1a.2e.3a.4a.5d., 1b.2e.3a.4a.5d.,
 1f.2e.3a.4a.5d., 1h.2e.3a.4a.5d., 1j.2e.3a.4a.5d., 1p.2e.3a.4a.5d., 1a.2f.3a.4a.5d.,
 1b.2f.3a.4a.5d., 1f.2f.3a.4a.5d., 1h.2f.3a.4a.5d., 1j.2f.3a.4a.5d., 1p.2f.3a.4a.5d.,
 1a.2i.3a.4a.5d., 1b.2i.3a.4a.5d., 1f.2i.3a.4a.5d., 1h.2i.3a.4a.5d., 1j.2i.3a.4a.5d.,
 1p.2i.3a.4a.5d., 1a.2m.3a.4a.5d., 1b.2m.3a.4a.5d., 1f.2m.3a.4a.5d., 1h.2m.3a.4a.5d.,
 1j.2m.3a.4a.5d., 1p.2m.3a.4a.5d., 1a.2o.3a.4a.5d., 1b.2o.3a.4a.5d., 1f.2o.3a.4a.5d.,
 1h.2o.3a.4a.5d., 1j.2o.3a.4a.5d., 1p.2o.3a.4a.5d., 1a.2u.3a.4a.5d., 1b.2u.3a.4a.5d.,

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

1a.2m.3b.4i.5d., 1b.2m.3b.4i.5d., 1f.2m.3b.4i.5d., 1h.2m.3b.4i.5d., 1j.2m.3b.4i.5d.,
 1p.2m.3b.4i.5d., 1a.2o.3b.4i.5d., 1b.2o.3b.4i.5d., 1f.2o.3b.4i.5d., 1h.2o.3b.4i.5d.,
 1j.2o.3b.4i.5d., 1p.2o.3b.4i.5d., 1a.2u.3b.4i.5d., 1b.2u.3b.4i.5d., 1f.2u.3b.4i.5d.,
 1h.2u.3b.4i.5d., 1j.2u.3b.4i.5d., 1p.2u.3b.4i.5d., 1a.2y.3b.4i.5d., 1b.2y.3b.4i.5d.,
 1f.2y.3b.4i.5d., 1h.2y.3b.4i.5d., 1j.2y.3b.4i.5d., 1p.2y.3b.4i.5d., 1a.2a.3e.4i.5d.,
 1b.2a.3e.4i.5d., 1f.2a.3e.4i.5d., 1h.2a.3e.4i.5d., 1j.2a.3e.4i.5d., 1p.2a.3e.4i.5d.,
 1a.2b.3e.4i.5d., 1b.2b.3e.4i.5d., 1f.2b.3e.4i.5d., 1h.2b.3e.4i.5d., 1j.2b.3e.4i.5d.,
 1p.2b.3e.4i.5d., 1a.2e.3e.4i.5d., 1b.2e.3e.4i.5d., 1f.2e.3e.4i.5d., 1h.2e.3e.4i.5d.,
 1j.2e.3e.4i.5d., 1p.2e.3e.4i.5d., 1a.2f.3e.4i.5d., 1b.2f.3e.4i.5d., 1f.2f.3e.4i.5d.,
 1h.2f.3e.4i.5d., 1j.2f.3e.4i.5d., 1p.2f.3e.4i.5d., 1a.2i.3e.4i.5d., 1b.2i.3e.4i.5d.,
 1f.2i.3e.4i.5d., 1h.2i.3e.4i.5d., 1j.2i.3e.4i.5d., 1p.2i.3e.4i.5d., 1a.2m.3e.4i.5d.,
 1b.2m.3e.4i.5d., 1f.2m.3e.4i.5d., 1h.2m.3e.4i.5d., 1j.2m.3e.4i.5d., 1p.2m.3e.4i.5d.,
 1a.2o.3e.4i.5d., 1b.2o.3e.4i.5d., 1f.2o.3e.4i.5d., 1h.2o.3e.4i.5d., 1j.2o.3e.4i.5d.,
 1p.2o.3e.4i.5d., 1a.2u.3e.4i.5d., 1b.2u.3e.4i.5d., 1f.2u.3e.4i.5d., 1h.2u.3e.4i.5d.,
 1j.2u.3e.4i.5d., 1p.2u.3e.4i.5d., 1a.2y.3e.4i.5d., 1b.2y.3e.4i.5d., 1f.2y.3e.4i.5d.,
 1h.2y.3e.4i.5d., 1j.2y.3e.4i.5d., 1p.2y.3e.4i.5d., 1a.2a.3g.4i.5d., 1b.2a.3g.4i.5d.,
 1f.2a.3g.4i.5d., 1h.2a.3g.4i.5d., 1j.2a.3g.4i.5d., 1p.2a.3g.4i.5d., 1a.2b.3g.4i.5d.,
 1b.2b.3g.4i.5d., 1f.2b.3g.4i.5d., 1h.2b.3g.4i.5d., 1j.2b.3g.4i.5d., 1p.2b.3g.4i.5d.,
 1a.2e.3g.4i.5d., 1b.2e.3g.4i.5d., 1f.2e.3g.4i.5d., 1h.2e.3g.4i.5d., 1j.2e.3g.4i.5d.,
 1p.2e.3g.4i.5d., 1a.2f.3g.4i.5d., 1b.2f.3g.4i.5d., 1f.2f.3g.4i.5d., 1h.2f.3g.4i.5d.,
 1j.2f.3g.4i.5d., 1p.2f.3g.4i.5d., 1a.2i.3g.4i.5d., 1b.2i.3g.4i.5d., 1f.2i.3g.4i.5d.,
 1h.2i.3g.4i.5d., 1j.2i.3g.4i.5d., 1p.2i.3g.4i.5d., 1a.2m.3g.4i.5d., 1b.2m.3g.4i.5d.,
 1f.2m.3g.4i.5d., 1h.2m.3g.4i.5d., 1j.2m.3g.4i.5d., 1p.2m.3g.4i.5d., 1a.2o.3g.4i.5d.,
 1b.2o.3g.4i.5d., 1f.2o.3g.4i.5d., 1h.2o.3g.4i.5d., 1j.2o.3g.4i.5d., 1p.2o.3g.4i.5d.,
 1a.2u.3g.4i.5d., 1b.2u.3g.4i.5d., 1f.2u.3g.4i.5d., 1h.2u.3g.4i.5d., 1j.2u.3g.4i.5d.,
 1p.2u.3g.4i.5d., 1a.2y.3g.4i.5d., 1b.2y.3g.4i.5d., 1f.2y.3g.4i.5d., 1h.2y.3g.4i.5d.,
 1j.2y.3g.4i.5d., 1p.2y.3g.4i.5d., 1a.2a.3a.4a.5f., 1b.2a.3a.4a.5f., 1f.2a.3a.4a.5f.,
 1h.2a.3a.4a.5f., 1j.2a.3a.4a.5f., 1p.2a.3a.4a.5f., 1a.2b.3a.4a.5f., 1b.2b.3a.4a.5f.,
 1f.2b.3a.4a.5f., 1h.2b.3a.4a.5f., 1j.2b.3a.4a.5f., 1p.2b.3a.4a.5f., 1a.2e.3a.4a.5f.,
 1b.2e.3a.4a.5f., 1f.2e.3a.4a.5f., 1h.2e.3a.4a.5f., 1j.2e.3a.4a.5f., 1p.2e.3a.4a.5f.,
 1a.2f.3a.4a.5f., 1b.2f.3a.4a.5f., 1f.2f.3a.4a.5f., 1h.2f.3a.4a.5f., 1j.2f.3a.4a.5f.,
 1p.2f.3a.4a.5f., 1a.2i.3a.4a.5f., 1b.2i.3a.4a.5f., 1f.2i.3a.4a.5f., 1h.2i.3a.4a.5f.,

[illegible]

1f.2i.3g.4a.5f., 1h.2i.3g.4a.5f., 1j.2i.3g.4a.5f., 1p.2i.3g.4a.5f., 1a.2m.3g.4a.5f.,
 1b.2m.3g.4a.5f., 1f.2m.3g.4a.5f., 1h.2m.3g.4a.5f., 1j.2m.3g.4a.5f., 1p.2m.3g.4a.5f.,
 1a.2o.3g.4a.5f., 1b.2o.3g.4a.5f., 1f.2o.3g.4a.5f., 1h.2o.3g.4a.5f., 1j.2o.3g.4a.5f.,
 1p.2o.3g.4a.5f., 1a.2u.3g.4a.5f., 1b.2u.3g.4a.5f., 1f.2u.3g.4a.5f., 1h.2u.3g.4a.5f.,
 1j.2u.3g.4a.5f., 1p.2u.3g.4a.5f., 1a.2y.3g.4a.5f., 1b.2y.3g.4a.5f., 1f.2y.3g.4a.5f.,
 1h.2y.3g.4a.5f., 1j.2y.3g.4a.5f., 1p.2y.3g.4a.5f., 1a.2a.3a.4d.5f., 1b.2a.3a.4d.5f.,
 1f.2a.3a.4d.5f., 1h.2a.3a.4d.5f., 1j.2a.3a.4d.5f., 1p.2a.3a.4d.5f., 1a.2b.3a.4d.5f.,
 1b.2b.3a.4d.5f., 1f.2b.3a.4d.5f., 1h.2b.3a.4d.5f., 1j.2b.3a.4d.5f., 1p.2b.3a.4d.5f.,
 1a.2e.3a.4d.5f., 1b.2e.3a.4d.5f., 1f.2e.3a.4d.5f., 1h.2e.3a.4d.5f., 1j.2e.3a.4d.5f.,
 1p.2e.3a.4d.5f., 1a.2f.3a.4d.5f., 1b.2f.3a.4d.5f., 1f.2f.3a.4d.5f., 1h.2f.3a.4d.5f.,
 1j.2f.3a.4d.5f., 1p.2f.3a.4d.5f., 1a.2i.3a.4d.5f., 1b.2i.3a.4d.5f., 1f.2i.3a.4d.5f.,
 1h.2i.3a.4d.5f., 1j.2i.3a.4d.5f., 1p.2i.3a.4d.5f., 1a.2m.3a.4d.5f., 1b.2m.3a.4d.5f.,
 1f.2m.3a.4d.5f., 1h.2m.3a.4d.5f., 1j.2m.3a.4d.5f., 1p.2m.3a.4d.5f., 1a.2o.3a.4d.5f.,
 1b.2o.3a.4d.5f., 1f.2o.3a.4d.5f., 1h.2o.3a.4d.5f., 1j.2o.3a.4d.5f., 1p.2o.3a.4d.5f.,
 1a.2u.3a.4d.5f., 1b.2u.3a.4d.5f., 1f.2u.3a.4d.5f., 1h.2u.3a.4d.5f., 1j.2u.3a.4d.5f.,
 1p.2u.3a.4d.5f., 1a.2y.3a.4d.5f., 1b.2y.3a.4d.5f., 1f.2y.3a.4d.5f., 1h.2y.3a.4d.5f.,
 1j.2y.3a.4d.5f., 1p.2y.3a.4d.5f., 1a.2a.3b.4d.5f., 1b.2a.3b.4d.5f., 1f.2a.3b.4d.5f.,
 1h.2a.3b.4d.5f., 1j.2a.3b.4d.5f., 1p.2a.3b.4d.5f., 1a.2b.3b.4d.5f., 1b.2b.3b.4d.5f.,
 1f.2b.3b.4d.5f., 1h.2b.3b.4d.5f., 1j.2b.3b.4d.5f., 1p.2b.3b.4d.5f., 1a.2e.3b.4d.5f.,
 1b.2e.3b.4d.5f., 1f.2e.3b.4d.5f., 1h.2e.3b.4d.5f., 1j.2e.3b.4d.5f., 1p.2e.3b.4d.5f.,
 1a.2f.3b.4d.5f., 1b.2f.3b.4d.5f., 1f.2f.3b.4d.5f., 1h.2f.3b.4d.5f., 1j.2f.3b.4d.5f.,
 1p.2f.3b.4d.5f., 1a.2i.3b.4d.5f., 1b.2i.3b.4d.5f., 1f.2i.3b.4d.5f., 1h.2i.3b.4d.5f.,
 1j.2i.3b.4d.5f., 1p.2i.3b.4d.5f., 1a.2m.3b.4d.5f., 1b.2m.3b.4d.5f., 1f.2m.3b.4d.5f.,
 1h.2m.3b.4d.5f., 1j.2m.3b.4d.5f., 1p.2m.3b.4d.5f., 1a.2o.3b.4d.5f., 1b.2o.3b.4d.5f.,
 1f.2o.3b.4d.5f., 1h.2o.3b.4d.5f., 1j.2o.3b.4d.5f., 1p.2o.3b.4d.5f., 1a.2u.3b.4d.5f.,
 1b.2u.3b.4d.5f., 1f.2u.3b.4d.5f., 1h.2u.3b.4d.5f., 1j.2u.3b.4d.5f., 1p.2u.3b.4d.5f.,
 1a.2y.3b.4d.5f., 1b.2y.3b.4d.5f., 1f.2y.3b.4d.5f., 1h.2y.3b.4d.5f., 1j.2y.3b.4d.5f.,
 1p.2y.3b.4d.5f., 1a.2a.3e.4d.5f., 1b.2a.3e.4d.5f., 1f.2a.3e.4d.5f., 1h.2a.3e.4d.5f.,
 1j.2a.3e.4d.5f., 1p.2a.3e.4d.5f., 1a.2b.3e.4d.5f., 1b.2b.3e.4d.5f., 1f.2b.3e.4d.5f.,
 1h.2b.3e.4d.5f., 1j.2b.3e.4d.5f., 1p.2b.3e.4d.5f., 1a.2e.3e.4d.5f., 1b.2e.3e.4d.5f.,
 1f.2e.3e.4d.5f., 1h.2e.3e.4d.5f., 1j.2e.3e.4d.5f., 1p.2e.3e.4d.5f., 1a.2f.3e.4d.5f.,
 1b.2f.3e.4d.5f., 1f.2f.3e.4d.5f., 1h.2f.3e.4d.5f., 1j.2f.3e.4d.5f., 1p.2f.3e.4d.5f.,

[illegible]

[illegible]

1f.2f.3a.4g.5f., 1h.2f.3a.4g.5f., 1j.2f.3a.4g.5f., 1p.2f.3a.4g.5f., 1a.2i.3a.4g.5f.,
 1b.2i.3a.4g.5f., 1f.2i.3a.4g.5f., 1h.2i.3a.4g.5f., 1j.2i.3a.4g.5f., 1p.2i.3a.4g.5f.,
 1a.2m.3a.4g.5f., 1b.2m.3a.4g.5f., 1f.2m.3a.4g.5f., 1h.2m.3a.4g.5f., 1j.2m.3a.4g.5f.,
 1p.2m.3a.4g.5f., 1a.2o.3a.4g.5f., 1b.2o.3a.4g.5f., 1f.2o.3a.4g.5f., 1h.2o.3a.4g.5f.,
 1j.2o.3a.4g.5f., 1p.2o.3a.4g.5f., 1a.2u.3a.4g.5f., 1b.2u.3a.4g.5f., 1f.2u.3a.4g.5f.,
 1h.2u.3a.4g.5f., 1j.2u.3a.4g.5f., 1p.2u.3a.4g.5f., 1a.2y.3a.4g.5f., 1b.2y.3a.4g.5f.,
 1f.2y.3a.4g.5f., 1h.2y.3a.4g.5f., 1j.2y.3a.4g.5f., 1p.2y.3a.4g.5f., 1a.2a.3b.4g.5f.,
 1b.2a.3b.4g.5f., 1f.2a.3b.4g.5f., 1h.2a.3b.4g.5f., 1j.2a.3b.4g.5f., 1p.2a.3b.4g.5f.,
 1a.2b.3b.4g.5f., 1b.2b.3b.4g.5f., 1f.2b.3b.4g.5f., 1h.2b.3b.4g.5f., 1j.2b.3b.4g.5f.,
 1p.2b.3b.4g.5f., 1a.2e.3b.4g.5f., 1b.2e.3b.4g.5f., 1f.2e.3b.4g.5f., 1h.2e.3b.4g.5f.,
 1j.2e.3b.4g.5f., 1p.2e.3b.4g.5f., 1a.2f.3b.4g.5f., 1b.2f.3b.4g.5f., 1f.2f.3b.4g.5f.,
 1h.2f.3b.4g.5f., 1j.2f.3b.4g.5f., 1p.2f.3b.4g.5f., 1a.2i.3b.4g.5f., 1b.2i.3b.4g.5f.,
 1f.2i.3b.4g.5f., 1h.2i.3b.4g.5f., 1j.2i.3b.4g.5f., 1p.2i.3b.4g.5f., 1a.2m.3b.4g.5f.,
 1b.2m.3b.4g.5f., 1f.2m.3b.4g.5f., 1h.2m.3b.4g.5f., 1j.2m.3b.4g.5f., 1p.2m.3b.4g.5f.,
 1a.2o.3b.4g.5f., 1b.2o.3b.4g.5f., 1f.2o.3b.4g.5f., 1h.2o.3b.4g.5f., 1j.2o.3b.4g.5f.,
 1p.2o.3b.4g.5f., 1a.2u.3b.4g.5f., 1b.2u.3b.4g.5f., 1f.2u.3b.4g.5f., 1h.2u.3b.4g.5f.,
 1j.2u.3b.4g.5f., 1p.2u.3b.4g.5f., 1a.2y.3b.4g.5f., 1b.2y.3b.4g.5f., 1f.2y.3b.4g.5f.,
 1h.2y.3b.4g.5f., 1j.2y.3b.4g.5f., 1p.2y.3b.4g.5f., 1a.2a.3e.4g.5f., 1b.2a.3e.4g.5f.,
 1f.2a.3e.4g.5f., 1h.2a.3e.4g.5f., 1j.2a.3e.4g.5f., 1p.2a.3e.4g.5f., 1a.2b.3e.4g.5f.,
 1b.2b.3e.4g.5f., 1f.2b.3e.4g.5f., 1h.2b.3e.4g.5f., 1j.2b.3e.4g.5f., 1p.2b.3e.4g.5f.,
 1a.2e.3e.4g.5f., 1b.2e.3e.4g.5f., 1f.2e.3e.4g.5f., 1h.2e.3e.4g.5f., 1j.2e.3e.4g.5f.,
 1p.2e.3e.4g.5f., 1a.2f.3e.4g.5f., 1b.2f.3e.4g.5f., 1f.2f.3e.4g.5f., 1h.2f.3e.4g.5f.,
 1j.2f.3e.4g.5f., 1p.2f.3e.4g.5f., 1a.2i.3e.4g.5f., 1b.2i.3e.4g.5f., 1f.2i.3e.4g.5f.,
 1h.2i.3e.4g.5f., 1j.2i.3e.4g.5f., 1p.2i.3e.4g.5f., 1a.2m.3e.4g.5f., 1b.2m.3e.4g.5f.,
 1f.2m.3e.4g.5f., 1h.2m.3e.4g.5f., 1j.2m.3e.4g.5f., 1p.2m.3e.4g.5f., 1a.2o.3e.4g.5f.,
 1b.2o.3e.4g.5f., 1f.2o.3e.4g.5f., 1h.2o.3e.4g.5f., 1j.2o.3e.4g.5f., 1p.2o.3e.4g.5f.,
 1a.2u.3e.4g.5f., 1b.2u.3e.4g.5f., 1f.2u.3e.4g.5f., 1h.2u.3e.4g.5f., 1j.2u.3e.4g.5f.,
 1p.2u.3e.4g.5f., 1a.2y.3e.4g.5f., 1b.2y.3e.4g.5f., 1f.2y.3e.4g.5f., 1h.2y.3e.4g.5f.,
 1j.2y.3e.4g.5f., 1p.2y.3e.4g.5f., 1a.2a.3g.4g.5f., 1b.2a.3g.4g.5f., 1f.2a.3g.4g.5f.,
 1h.2a.3g.4g.5f., 1j.2a.3g.4g.5f., 1p.2a.3g.4g.5f., 1a.2b.3g.4g.5f., 1b.2b.3g.4g.5f.,
 1f.2b.3g.4g.5f., 1h.2b.3g.4g.5f., 1j.2b.3g.4g.5f., 1p.2b.3g.4g.5f., 1a.2e.3g.4g.5f.,
 1b.2e.3g.4g.5f., 1f.2e.3g.4g.5f., 1h.2e.3g.4g.5f., 1j.2e.3g.4g.5f., 1p.2e.3g.4g.5f.,

[illegible]

[illegible]

1f.2e.3b.4i.5f., 1h.2e.3b.4i.5f., 1j.2e.3b.4i.5f., 1p.2e.3b.4i.5f., 1a.2f.3b.4i.5f.,
 1b.2f.3b.4i.5f., 1f.2f.3b.4i.5f., 1h.2f.3b.4i.5f., 1j.2f.3b.4i.5f., 1p.2f.3b.4i.5f.,
 1a.2i.3b.4i.5f., 1b.2i.3b.4i.5f., 1f.2i.3b.4i.5f., 1h.2i.3b.4i.5f., 1j.2i.3b.4i.5f.,
 1p.2i.3b.4i.5f., 1a.2m.3b.4i.5f., 1b.2m.3b.4i.5f., 1f.2m.3b.4i.5f., 1h.2m.3b.4i.5f.,
 1j.2m.3b.4i.5f., 1p.2m.3b.4i.5f., 1a.2o.3b.4i.5f., 1b.2o.3b.4i.5f., 1f.2o.3b.4i.5f.,
 1h.2o.3b.4i.5f., 1j.2o.3b.4i.5f., 1p.2o.3b.4i.5f., 1a.2u.3b.4i.5f., 1b.2u.3b.4i.5f.,
 1f.2u.3b.4i.5f., 1h.2u.3b.4i.5f., 1j.2u.3b.4i.5f., 1p.2u.3b.4i.5f., 1a.2y.3b.4i.5f.,
 1b.2y.3b.4i.5f., 1f.2y.3b.4i.5f., 1h.2y.3b.4i.5f., 1j.2y.3b.4i.5f., 1p.2y.3b.4i.5f.,
 1a.2a.3e.4i.5f., 1b.2a.3e.4i.5f., 1f.2a.3e.4i.5f., 1h.2a.3e.4i.5f., 1j.2a.3e.4i.5f.,
 1p.2a.3e.4i.5f., 1a.2b.3e.4i.5f., 1b.2b.3e.4i.5f., 1f.2b.3e.4i.5f., 1h.2b.3e.4i.5f.,
 1j.2b.3e.4i.5f., 1p.2b.3e.4i.5f., 1a.2e.3e.4i.5f., 1b.2e.3e.4i.5f., 1f.2e.3e.4i.5f.,
 1h.2e.3e.4i.5f., 1j.2e.3e.4i.5f., 1p.2e.3e.4i.5f., 1a.2f.3e.4i.5f., 1b.2f.3e.4i.5f.,
 1f.2f.3e.4i.5f., 1h.2f.3e.4i.5f., 1j.2f.3e.4i.5f., 1p.2f.3e.4i.5f., 1a.2i.3e.4i.5f.,
 1b.2i.3e.4i.5f., 1f.2i.3e.4i.5f., 1h.2i.3e.4i.5f., 1j.2i.3e.4i.5f., 1p.2i.3e.4i.5f.,
 1a.2m.3e.4i.5f., 1b.2m.3e.4i.5f., 1f.2m.3e.4i.5f., 1h.2m.3e.4i.5f., 1j.2m.3e.4i.5f.,
 1p.2m.3e.4i.5f., 1a.2o.3e.4i.5f., 1b.2o.3e.4i.5f., 1f.2o.3e.4i.5f., 1h.2o.3e.4i.5f.,
 1j.2o.3e.4i.5f., 1p.2o.3e.4i.5f., 1a.2u.3e.4i.5f., 1b.2u.3e.4i.5f., 1f.2u.3e.4i.5f.,
 1h.2u.3e.4i.5f., 1j.2u.3e.4i.5f., 1p.2u.3e.4i.5f., 1a.2y.3e.4i.5f., 1b.2y.3e.4i.5f.,
 1f.2y.3e.4i.5f., 1h.2y.3e.4i.5f., 1j.2y.3e.4i.5f., 1p.2y.3e.4i.5f., 1a.2a.3g.4i.5f.,
 1b.2a.3g.4i.5f., 1f.2a.3g.4i.5f., 1h.2a.3g.4i.5f., 1j.2a.3g.4i.5f., 1p.2a.3g.4i.5f.,
 1a.2b.3g.4i.5f., 1b.2b.3g.4i.5f., 1f.2b.3g.4i.5f., 1h.2b.3g.4i.5f., 1j.2b.3g.4i.5f.,
 1p.2b.3g.4i.5f., 1a.2e.3g.4i.5f., 1b.2e.3g.4i.5f., 1f.2e.3g.4i.5f., 1h.2e.3g.4i.5f.,
 1j.2e.3g.4i.5f., 1p.2e.3g.4i.5f., 1a.2f.3g.4i.5f., 1b.2f.3g.4i.5f., 1f.2f.3g.4i.5f.,
 1h.2f.3g.4i.5f., 1j.2f.3g.4i.5f., 1p.2f.3g.4i.5f., 1a.2i.3g.4i.5f., 1b.2i.3g.4i.5f.,
 1f.2i.3g.4i.5f., 1h.2i.3g.4i.5f., 1j.2i.3g.4i.5f., 1p.2i.3g.4i.5f., 1a.2m.3g.4i.5f.,
 1b.2m.3g.4i.5f., 1f.2m.3g.4i.5f., 1h.2m.3g.4i.5f., 1j.2m.3g.4i.5f., 1p.2m.3g.4i.5f.,
 1a.2o.3g.4i.5f., 1b.2o.3g.4i.5f., 1f.2o.3g.4i.5f., 1h.2o.3g.4i.5f., 1j.2o.3g.4i.5f.,
 1p.2o.3g.4i.5f., 1a.2u.3g.4i.5f., 1b.2u.3g.4i.5f., 1f.2u.3g.4i.5f., 1h.2u.3g.4i.5f.,
 1j.2u.3g.4i.5f., 1p.2u.3g.4i.5f., 1a.2y.3g.4i.5f., 1b.2y.3g.4i.5f., 1f.2y.3g.4i.5f.,
 1h.2y.3g.4i.5f., 1j.2y.3g.4i.5f., 1p.2y.3g.4i.5f., 1a.2a.3a.4a.5g., 1b.2a.3a.4a.5g.,
 1f.2a.3a.4a.5g., 1h.2a.3a.4a.5g., 1j.2a.3a.4a.5g., 1p.2a.3a.4a.5g., 1a.2b.3a.4a.5g.,
 1b.2b.3a.4a.5g., 1f.2b.3a.4a.5g., 1h.2b.3a.4a.5g., 1j.2b.3a.4a.5g., 1p.2b.3a.4a.5g.,

[illegible]

1j.2b.3g.4a.5g., 1p.2b.3g.4a.5g., 1a.2e.3g.4a.5g., 1b.2e.3g.4a.5g., 1f.2e.3g.4a.5g.,
 1h.2e.3g.4a.5g., 1j.2e.3g.4a.5g., 1p.2e.3g.4a.5g., 1a.2f.3g.4a.5g., 1b.2f.3g.4a.5g.,
 1f.2f.3g.4a.5g., 1h.2f.3g.4a.5g., 1j.2f.3g.4a.5g., 1p.2f.3g.4a.5g., 1a.2i.3g.4a.5g.,
 1b.2i.3g.4a.5g., 1f.2i.3g.4a.5g., 1h.2i.3g.4a.5g., 1j.2i.3g.4a.5g., 1p.2i.3g.4a.5g.,
 1a.2m.3g.4a.5g., 1b.2m.3g.4a.5g., 1f.2m.3g.4a.5g., 1h.2m.3g.4a.5g., 1j.2m.3g.4a.5g.,
 1p.2m.3g.4a.5g., 1a.2o.3g.4a.5g., 1b.2o.3g.4a.5g., 1f.2o.3g.4a.5g., 1h.2o.3g.4a.5g.,
 1j.2o.3g.4a.5g., 1p.2o.3g.4a.5g., 1a.2u.3g.4a.5g., 1b.2u.3g.4a.5g., 1f.2u.3g.4a.5g.,
 1h.2u.3g.4a.5g., 1j.2u.3g.4a.5g., 1p.2u.3g.4a.5g., 1a.2y.3g.4a.5g., 1b.2y.3g.4a.5g.,
 1f.2y.3g.4a.5g., 1h.2y.3g.4a.5g., 1j.2y.3g.4a.5g., 1p.2y.3g.4a.5g., 1a.2a.3a.4d.5g.,
 1b.2a.3a.4d.5g., 1f.2a.3a.4d.5g., 1h.2a.3a.4d.5g., 1j.2a.3a.4d.5g., 1p.2a.3a.4d.5g.,
 1a.2b.3a.4d.5g., 1b.2b.3a.4d.5g., 1f.2b.3a.4d.5g., 1h.2b.3a.4d.5g., 1j.2b.3a.4d.5g.,
 1p.2b.3a.4d.5g., 1a.2e.3a.4d.5g., 1b.2e.3a.4d.5g., 1f.2e.3a.4d.5g., 1h.2e.3a.4d.5g.,
 1j.2e.3a.4d.5g., 1p.2e.3a.4d.5g., 1a.2f.3a.4d.5g., 1b.2f.3a.4d.5g., 1f.2f.3a.4d.5g.,
 1h.2f.3a.4d.5g., 1j.2f.3a.4d.5g., 1p.2f.3a.4d.5g., 1a.2i.3a.4d.5g., 1b.2i.3a.4d.5g.,
 1f.2i.3a.4d.5g., 1h.2i.3a.4d.5g., 1j.2i.3a.4d.5g., 1p.2i.3a.4d.5g., 1a.2m.3a.4d.5g.,
 1b.2m.3a.4d.5g., 1f.2m.3a.4d.5g., 1h.2m.3a.4d.5g., 1j.2m.3a.4d.5g., 1p.2m.3a.4d.5g.,
 1a.2o.3a.4d.5g., 1b.2o.3a.4d.5g., 1f.2o.3a.4d.5g., 1h.2o.3a.4d.5g., 1j.2o.3a.4d.5g.,
 1p.2o.3a.4d.5g., 1a.2u.3a.4d.5g., 1b.2u.3a.4d.5g., 1f.2u.3a.4d.5g., 1h.2u.3a.4d.5g.,
 1j.2u.3a.4d.5g., 1p.2u.3a.4d.5g., 1a.2y.3a.4d.5g., 1b.2y.3a.4d.5g., 1f.2y.3a.4d.5g.,
 1h.2y.3a.4d.5g., 1j.2y.3a.4d.5g., 1p.2y.3a.4d.5g., 1a.2a.3b.4d.5g., 1b.2a.3b.4d.5g.,
 1f.2a.3b.4d.5g., 1h.2a.3b.4d.5g., 1j.2a.3b.4d.5g., 1p.2a.3b.4d.5g., 1a.2b.3b.4d.5g.,
 1b.2b.3b.4d.5g., 1f.2b.3b.4d.5g., 1h.2b.3b.4d.5g., 1j.2b.3b.4d.5g., 1p.2b.3b.4d.5g.,
 1a.2e.3b.4d.5g., 1b.2e.3b.4d.5g., 1f.2e.3b.4d.5g., 1h.2e.3b.4d.5g., 1j.2e.3b.4d.5g.,
 1p.2e.3b.4d.5g., 1a.2f.3b.4d.5g., 1b.2f.3b.4d.5g., 1f.2f.3b.4d.5g., 1h.2f.3b.4d.5g.,
 1j.2f.3b.4d.5g., 1p.2f.3b.4d.5g., 1a.2i.3b.4d.5g., 1b.2i.3b.4d.5g., 1f.2i.3b.4d.5g.,
 1h.2i.3b.4d.5g., 1j.2i.3b.4d.5g., 1p.2i.3b.4d.5g., 1a.2m.3b.4d.5g., 1b.2m.3b.4d.5g.,
 1f.2m.3b.4d.5g., 1h.2m.3b.4d.5g., 1j.2m.3b.4d.5g., 1p.2m.3b.4d.5g., 1a.2o.3b.4d.5g.,
 1b.2o.3b.4d.5g., 1f.2o.3b.4d.5g., 1h.2o.3b.4d.5g., 1j.2o.3b.4d.5g., 1p.2o.3b.4d.5g.,
 1a.2u.3b.4d.5g., 1b.2u.3b.4d.5g., 1f.2u.3b.4d.5g., 1h.2u.3b.4d.5g., 1j.2u.3b.4d.5g.,
 1p.2u.3b.4d.5g., 1a.2y.3b.4d.5g., 1b.2y.3b.4d.5g., 1f.2y.3b.4d.5g., 1h.2y.3b.4d.5g.,
 1j.2y.3b.4d.5g., 1p.2y.3b.4d.5g., 1a.2a.3e.4d.5g., 1b.2a.3e.4d.5g., 1f.2a.3e.4d.5g.,
 1h.2a.3e.4d.5g., 1j.2a.3e.4d.5g., 1p.2a.3e.4d.5g., 1a.2b.3e.4d.5g., 1b.2b.3e.4d.5g.,

1f.2b.3e.4d.5g., 1h.2b.3e.4d.5g., 1j.2b.3e.4d.5g., 1p.2b.3e.4d.5g., 1a.2e.3e.4d.5g.,
 1b.2e.3e.4d.5g., 1f.2e.3e.4d.5g., 1h.2e.3e.4d.5g., 1j.2e.3e.4d.5g., 1p.2e.3e.4d.5g.,
 1a.2f.3e.4d.5g., 1b.2f.3e.4d.5g., 1f.2f.3e.4d.5g., 1h.2f.3e.4d.5g., 1j.2f.3e.4d.5g.,
 1p.2f.3e.4d.5g., 1a.2i.3e.4d.5g., 1b.2i.3e.4d.5g., 1f.2i.3e.4d.5g., 1h.2i.3e.4d.5g.,
 1j.2i.3e.4d.5g., 1p.2i.3e.4d.5g., 1a.2m.3e.4d.5g., 1b.2m.3e.4d.5g., 1f.2m.3e.4d.5g.,
 1h.2m.3e.4d.5g., 1j.2m.3e.4d.5g., 1p.2m.3e.4d.5g., 1a.2o.3e.4d.5g., 1b.2o.3e.4d.5g.,
 1f.2o.3e.4d.5g., 1h.2o.3e.4d.5g., 1j.2o.3e.4d.5g., 1p.2o.3e.4d.5g., 1a.2u.3e.4d.5g.,
 1b.2u.3e.4d.5g., 1f.2u.3e.4d.5g., 1h.2u.3e.4d.5g., 1j.2u.3e.4d.5g., 1p.2u.3e.4d.5g.,
 1a.2y.3e.4d.5g., 1b.2y.3e.4d.5g., 1f.2y.3e.4d.5g., 1h.2y.3e.4d.5g., 1j.2y.3e.4d.5g.,
 1p.2y.3e.4d.5g., 1a.2a.3g.4d.5g., 1b.2a.3g.4d.5g., 1f.2a.3g.4d.5g., 1h.2a.3g.4d.5g.,
 1j.2a.3g.4d.5g., 1p.2a.3g.4d.5g., 1a.2b.3g.4d.5g., 1b.2b.3g.4d.5g., 1f.2b.3g.4d.5g.,
 1h.2b.3g.4d.5g., 1j.2b.3g.4d.5g., 1p.2b.3g.4d.5g., 1a.2e.3g.4d.5g., 1b.2e.3g.4d.5g.,
 1f.2e.3g.4d.5g., 1h.2e.3g.4d.5g., 1j.2e.3g.4d.5g., 1p.2e.3g.4d.5g., 1a.2f.3g.4d.5g.,
 1b.2f.3g.4d.5g., 1f.2f.3g.4d.5g., 1h.2f.3g.4d.5g., 1j.2f.3g.4d.5g., 1p.2f.3g.4d.5g.,
 1a.2i.3g.4d.5g., 1b.2i.3g.4d.5g., 1f.2i.3g.4d.5g., 1h.2i.3g.4d.5g., 1j.2i.3g.4d.5g.,
 1p.2i.3g.4d.5g., 1a.2m.3g.4d.5g., 1b.2m.3g.4d.5g., 1f.2m.3g.4d.5g., 1h.2m.3g.4d.5g.,
 1j.2m.3g.4d.5g., 1p.2m.3g.4d.5g., 1a.2o.3g.4d.5g., 1b.2o.3g.4d.5g., 1f.2o.3g.4d.5g.,
 1h.2o.3g.4d.5g., 1j.2o.3g.4d.5g., 1p.2o.3g.4d.5g., 1a.2u.3g.4d.5g., 1b.2u.3g.4d.5g.,
 1f.2u.3g.4d.5g., 1h.2u.3g.4d.5g., 1j.2u.3g.4d.5g., 1p.2u.3g.4d.5g., 1a.2y.3g.4d.5g.,
 1b.2y.3g.4d.5g., 1f.2y.3g.4d.5g., 1h.2y.3g.4d.5g., 1j.2y.3g.4d.5g., 1p.2y.3g.4d.5g.,
 1a.2a.3a.4f.5g., 1b.2a.3a.4f.5g., 1f.2a.3a.4f.5g., 1h.2a.3a.4f.5g., 1j.2a.3a.4f.5g.,
 1p.2a.3a.4f.5g., 1a.2b.3a.4f.5g., 1b.2b.3a.4f.5g., 1f.2b.3a.4f.5g., 1h.2b.3a.4f.5g.,
 1j.2b.3a.4f.5g., 1p.2b.3a.4f.5g., 1a.2e.3a.4f.5g., 1b.2e.3a.4f.5g., 1f.2e.3a.4f.5g.,
 1h.2e.3a.4f.5g., 1j.2e.3a.4f.5g., 1p.2e.3a.4f.5g., 1a.2f.3a.4f.5g., 1b.2f.3a.4f.5g.,
 1f.2f.3a.4f.5g., 1h.2f.3a.4f.5g., 1j.2f.3a.4f.5g., 1p.2f.3a.4f.5g., 1a.2i.3a.4f.5g.,
 1b.2i.3a.4f.5g., 1f.2i.3a.4f.5g., 1h.2i.3a.4f.5g., 1j.2i.3a.4f.5g., 1p.2i.3a.4f.5g.,
 1a.2m.3a.4f.5g., 1b.2m.3a.4f.5g., 1f.2m.3a.4f.5g., 1h.2m.3a.4f.5g., 1j.2m.3a.4f.5g.,
 1p.2m.3a.4f.5g., 1a.2o.3a.4f.5g., 1b.2o.3a.4f.5g., 1f.2o.3a.4f.5g., 1h.2o.3a.4f.5g.,
 1j.2o.3a.4f.5g., 1p.2o.3a.4f.5g., 1a.2u.3a.4f.5g., 1b.2u.3a.4f.5g., 1f.2u.3a.4f.5g.,
 1h.2u.3a.4f.5g., 1j.2u.3a.4f.5g., 1p.2u.3a.4f.5g., 1a.2y.3a.4f.5g., 1b.2y.3a.4f.5g.,
 1f.2y.3a.4f.5g., 1h.2y.3a.4f.5g., 1j.2y.3a.4f.5g., 1p.2y.3a.4f.5g., 1a.2a.3b.4f.5g.,
 1b.2a.3b.4f.5g., 1f.2a.3b.4f.5g., 1h.2a.3b.4f.5g., 1j.2a.3b.4f.5g., 1p.2a.3b.4f.5g.,

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

1j.2m.3g.4i.5h., 1p.2m.3g.4i.5h., 1a.2o.3g.4i.5h., 1b.2o.3g.4i.5h., 1f.2o.3g.4i.5h.,
 1h.2o.3g.4i.5h., 1j.2o.3g.4i.5h., 1p.2o.3g.4i.5h., 1a.2u.3g.4i.5h., 1b.2u.3g.4i.5h.,
 1f.2u.3g.4i.5h., 1h.2u.3g.4i.5h., 1j.2u.3g.4i.5h., 1p.2u.3g.4i.5h., 1a.2y.3g.4i.5h.,
 1b.2y.3g.4i.5h., 1f.2y.3g.4i.5h., 1h.2y.3g.4i.5h., 1j.2y.3g.4i.5h., 1p.2y.3g.4i.5h.,
 1a.2a.3a.4a.5i., 1b.2a.3a.4a.5i., 1f.2a.3a.4a.5i., 1h.2a.3a.4a.5i., 1j.2a.3a.4a.5i.,
 1p.2a.3a.4a.5i., 1a.2b.3a.4a.5i., 1b.2b.3a.4a.5i., 1f.2b.3a.4a.5i., 1h.2b.3a.4a.5i.,
 1j.2b.3a.4a.5i., 1p.2b.3a.4a.5i., 1a.2e.3a.4a.5i., 1b.2e.3a.4a.5i., 1f.2e.3a.4a.5i.,
 1h.2e.3a.4a.5i., 1j.2e.3a.4a.5i., 1p.2e.3a.4a.5i., 1a.2f.3a.4a.5i., 1b.2f.3a.4a.5i.,
 1f.2f.3a.4a.5i., 1h.2f.3a.4a.5i., 1j.2f.3a.4a.5i., 1p.2f.3a.4a.5i., 1a.2i.3a.4a.5i.,
 1b.2i.3a.4a.5i., 1f.2i.3a.4a.5i., 1h.2i.3a.4a.5i., 1j.2i.3a.4a.5i., 1p.2i.3a.4a.5i.,
 1a.2m.3a.4a.5i., 1b.2m.3a.4a.5i., 1f.2m.3a.4a.5i., 1h.2m.3a.4a.5i., 1j.2m.3a.4a.5i.,
 1p.2m.3a.4a.5i., 1a.2o.3a.4a.5i., 1b.2o.3a.4a.5i., 1f.2o.3a.4a.5i., 1h.2o.3a.4a.5i.,
 1j.2o.3a.4a.5i., 1p.2o.3a.4a.5i., 1a.2u.3a.4a.5i., 1b.2u.3a.4a.5i., 1f.2u.3a.4a.5i.,
 1h.2u.3a.4a.5i., 1j.2u.3a.4a.5i., 1p.2u.3a.4a.5i., 1a.2y.3a.4a.5i., 1b.2y.3a.4a.5i.,
 1f.2y.3a.4a.5i., 1h.2y.3a.4a.5i., 1j.2y.3a.4a.5i., 1p.2y.3a.4a.5i., 1a.2a.3b.4a.5i.,
 1b.2a.3b.4a.5i., 1f.2a.3b.4a.5i., 1h.2a.3b.4a.5i., 1j.2a.3b.4a.5i., 1p.2a.3b.4a.5i.,
 1a.2b.3b.4a.5i., 1b.2b.3b.4a.5i., 1f.2b.3b.4a.5i., 1h.2b.3b.4a.5i., 1j.2b.3b.4a.5i.,
 1p.2b.3b.4a.5i., 1a.2e.3b.4a.5i., 1b.2e.3b.4a.5i., 1f.2e.3b.4a.5i., 1h.2e.3b.4a.5i.,
 1j.2e.3b.4a.5i., 1p.2e.3b.4a.5i., 1a.2f.3b.4a.5i., 1b.2f.3b.4a.5i., 1f.2f.3b.4a.5i.,
 1h.2f.3b.4a.5i., 1j.2f.3b.4a.5i., 1p.2f.3b.4a.5i., 1a.2i.3b.4a.5i., 1b.2i.3b.4a.5i.,
 1f.2i.3b.4a.5i., 1h.2i.3b.4a.5i., 1j.2i.3b.4a.5i., 1p.2i.3b.4a.5i., 1a.2m.3b.4a.5i.,
 1b.2m.3b.4a.5i., 1f.2m.3b.4a.5i., 1h.2m.3b.4a.5i., 1j.2m.3b.4a.5i., 1p.2m.3b.4a.5i.,
 1a.2o.3b.4a.5i., 1b.2o.3b.4a.5i., 1f.2o.3b.4a.5i., 1h.2o.3b.4a.5i., 1j.2o.3b.4a.5i.,
 1p.2o.3b.4a.5i., 1a.2u.3b.4a.5i., 1b.2u.3b.4a.5i., 1f.2u.3b.4a.5i., 1h.2u.3b.4a.5i.,
 1j.2u.3b.4a.5i., 1p.2u.3b.4a.5i., 1a.2y.3b.4a.5i., 1b.2y.3b.4a.5i., 1f.2y.3b.4a.5i.,
 1h.2y.3b.4a.5i., 1j.2y.3b.4a.5i., 1p.2y.3b.4a.5i., 1a.2a.3e.4a.5i., 1b.2a.3e.4a.5i.,
 1f.2a.3e.4a.5i., 1h.2a.3e.4a.5i., 1j.2a.3e.4a.5i., 1p.2a.3e.4a.5i., 1a.2b.3e.4a.5i.,
 1b.2b.3e.4a.5i., 1f.2b.3e.4a.5i., 1h.2b.3e.4a.5i., 1j.2b.3e.4a.5i., 1p.2b.3e.4a.5i.,
 1a.2e.3e.4a.5i., 1b.2e.3e.4a.5i., 1f.2e.3e.4a.5i., 1h.2e.3e.4a.5i., 1j.2e.3e.4a.5i.,
 1p.2e.3e.4a.5i., 1a.2f.3e.4a.5i., 1b.2f.3e.4a.5i., 1f.2f.3e.4a.5i., 1h.2f.3e.4a.5i.,
 1j.2f.3e.4a.5i., 1p.2f.3e.4a.5i., 1a.2i.3e.4a.5i., 1b.2i.3e.4a.5i., 1f.2i.3e.4a.5i.,
 1h.2i.3e.4a.5i., 1j.2i.3e.4a.5i., 1p.2i.3e.4a.5i., 1a.2m.3e.4a.5i., 1b.2m.3e.4a.5i.,

[illegible]

[illegible]

[illegible]

1f.2i.3g.4f.5i., 1h.2i.3g.4f.5i., 1j.2i.3g.4f.5i., 1p.2i.3g.4f.5i., 1a.2m.3g.4f.5i.,
 1b.2m.3g.4f.5i., 1f.2m.3g.4f.5i., 1h.2m.3g.4f.5i., 1j.2m.3g.4f.5i., 1p.2m.3g.4f.5i.,
 1a.2o.3g.4f.5i., 1b.2o.3g.4f.5i., 1f.2o.3g.4f.5i., 1h.2o.3g.4f.5i., 1j.2o.3g.4f.5i.,
 1p.2o.3g.4f.5i., 1a.2u.3g.4f.5i., 1b.2u.3g.4f.5i., 1f.2u.3g.4f.5i., 1h.2u.3g.4f.5i.,
 1j.2u.3g.4f.5i., 1p.2u.3g.4f.5i., 1a.2y.3g.4f.5i., 1b.2y.3g.4f.5i., 1f.2y.3g.4f.5i.,
 1h.2y.3g.4f.5i., 1j.2y.3g.4f.5i., 1p.2y.3g.4f.5i., 1a.2a.3a.4g.5i., 1b.2a.3a.4g.5i.,
 1f.2a.3a.4g.5i., 1h.2a.3a.4g.5i., 1j.2a.3a.4g.5i., 1p.2a.3a.4g.5i., 1a.2b.3a.4g.5i.,
 1b.2b.3a.4g.5i., 1f.2b.3a.4g.5i., 1h.2b.3a.4g.5i., 1j.2b.3a.4g.5i., 1p.2b.3a.4g.5i.,
 1a.2e.3a.4g.5i., 1b.2e.3a.4g.5i., 1f.2e.3a.4g.5i., 1h.2e.3a.4g.5i., 1j.2e.3a.4g.5i.,
 1p.2e.3a.4g.5i., 1a.2f.3a.4g.5i., 1b.2f.3a.4g.5i., 1f.2f.3a.4g.5i., 1h.2f.3a.4g.5i.,
 1j.2f.3a.4g.5i., 1p.2f.3a.4g.5i., 1a.2i.3a.4g.5i., 1b.2i.3a.4g.5i., 1f.2i.3a.4g.5i.,
 1h.2i.3a.4g.5i., 1j.2i.3a.4g.5i., 1p.2i.3a.4g.5i., 1a.2m.3a.4g.5i., 1b.2m.3a.4g.5i.,
 1f.2m.3a.4g.5i., 1h.2m.3a.4g.5i., 1j.2m.3a.4g.5i., 1p.2m.3a.4g.5i., 1a.2o.3a.4g.5i.,
 1b.2o.3a.4g.5i., 1f.2o.3a.4g.5i., 1h.2o.3a.4g.5i., 1j.2o.3a.4g.5i., 1p.2o.3a.4g.5i.,
 1a.2u.3a.4g.5i., 1b.2u.3a.4g.5i., 1f.2u.3a.4g.5i., 1h.2u.3a.4g.5i., 1j.2u.3a.4g.5i.,
 1p.2u.3a.4g.5i., 1a.2y.3a.4g.5i., 1b.2y.3a.4g.5i., 1f.2y.3a.4g.5i., 1h.2y.3a.4g.5i.,
 1j.2y.3a.4g.5i., 1p.2y.3a.4g.5i., 1a.2a.3b.4g.5i., 1b.2a.3b.4g.5i., 1f.2a.3b.4g.5i.,
 1h.2a.3b.4g.5i., 1j.2a.3b.4g.5i., 1p.2a.3b.4g.5i., 1a.2b.3b.4g.5i., 1b.2b.3b.4g.5i.,
 1f.2b.3b.4g.5i., 1h.2b.3b.4g.5i., 1j.2b.3b.4g.5i., 1p.2b.3b.4g.5i., 1a.2e.3b.4g.5i.,
 1b.2e.3b.4g.5i., 1f.2e.3b.4g.5i., 1h.2e.3b.4g.5i., 1j.2e.3b.4g.5i., 1p.2e.3b.4g.5i.,
 1a.2f.3b.4g.5i., 1b.2f.3b.4g.5i., 1f.2f.3b.4g.5i., 1h.2f.3b.4g.5i., 1j.2f.3b.4g.5i.,
 1p.2f.3b.4g.5i., 1a.2i.3b.4g.5i., 1b.2i.3b.4g.5i., 1f.2i.3b.4g.5i., 1h.2i.3b.4g.5i.,
 1j.2i.3b.4g.5i., 1p.2i.3b.4g.5i., 1a.2m.3b.4g.5i., 1b.2m.3b.4g.5i., 1f.2m.3b.4g.5i.,
 1h.2m.3b.4g.5i., 1j.2m.3b.4g.5i., 1p.2m.3b.4g.5i., 1a.2o.3b.4g.5i., 1b.2o.3b.4g.5i.,
 1f.2o.3b.4g.5i., 1h.2o.3b.4g.5i., 1j.2o.3b.4g.5i., 1p.2o.3b.4g.5i., 1a.2u.3b.4g.5i.,
 1b.2u.3b.4g.5i., 1f.2u.3b.4g.5i., 1h.2u.3b.4g.5i., 1j.2u.3b.4g.5i., 1p.2u.3b.4g.5i.,
 1a.2y.3b.4g.5i., 1b.2y.3b.4g.5i., 1f.2y.3b.4g.5i., 1h.2y.3b.4g.5i., 1j.2y.3b.4g.5i.,
 1p.2y.3b.4g.5i., 1a.2a.3e.4g.5i., 1b.2a.3e.4g.5i., 1f.2a.3e.4g.5i., 1h.2a.3e.4g.5i.,
 1j.2a.3e.4g.5i., 1p.2a.3e.4g.5i., 1a.2b.3e.4g.5i., 1b.2b.3e.4g.5i., 1f.2b.3e.4g.5i.,
 1h.2b.3e.4g.5i., 1j.2b.3e.4g.5i., 1p.2b.3e.4g.5i., 1a.2e.3e.4g.5i., 1b.2e.3e.4g.5i.,
 1f.2e.3e.4g.5i., 1h.2e.3e.4g.5i., 1j.2e.3e.4g.5i., 1p.2e.3e.4g.5i., 1a.2f.3e.4g.5i.,
 1b.2f.3e.4g.5i., 1f.2f.3e.4g.5i., 1h.2f.3e.4g.5i., 1j.2f.3e.4g.5i., 1p.2f.3e.4g.5i.,

[illegible]

1j.2f.3b.4h.5i., 1p.2f.3b.4h.5i., 1a.2i.3b.4h.5i., 1b.2i.3b.4h.5i., 1f.2i.3b.4h.5i.,
 1h.2i.3b.4h.5i., 1j.2i.3b.4h.5i., 1p.2i.3b.4h.5i., 1a.2m.3b.4h.5i., 1b.2m.3b.4h.5i.,
 1f.2m.3b.4h.5i., 1h.2m.3b.4h.5i., 1j.2m.3b.4h.5i., 1p.2m.3b.4h.5i., 1a.2o.3b.4h.5i.,
 1b.2o.3b.4h.5i., 1f.2o.3b.4h.5i., 1h.2o.3b.4h.5i., 1j.2o.3b.4h.5i., 1p.2o.3b.4h.5i.,
 1a.2u.3b.4h.5i., 1b.2u.3b.4h.5i., 1f.2u.3b.4h.5i., 1h.2u.3b.4h.5i., 1j.2u.3b.4h.5i.,
 1p.2u.3b.4h.5i., 1a.2y.3b.4h.5i., 1b.2y.3b.4h.5i., 1f.2y.3b.4h.5i., 1h.2y.3b.4h.5i.,
 1j.2y.3b.4h.5i., 1p.2y.3b.4h.5i., 1a.2a.3e.4h.5i., 1b.2a.3e.4h.5i., 1f.2a.3e.4h.5i.,
 1h.2a.3e.4h.5i., 1j.2a.3e.4h.5i., 1p.2a.3e.4h.5i., 1a.2b.3e.4h.5i., 1b.2b.3e.4h.5i.,
 1f.2b.3e.4h.5i., 1h.2b.3e.4h.5i., 1j.2b.3e.4h.5i., 1p.2b.3e.4h.5i., 1a.2e.3e.4h.5i.,
 1b.2e.3e.4h.5i., 1f.2e.3e.4h.5i., 1h.2e.3e.4h.5i., 1j.2e.3e.4h.5i., 1p.2e.3e.4h.5i.,
 1a.2f.3e.4h.5i., 1b.2f.3e.4h.5i., 1f.2f.3e.4h.5i., 1h.2f.3e.4h.5i., 1j.2f.3e.4h.5i.,
 1p.2f.3e.4h.5i., 1a.2i.3e.4h.5i., 1b.2i.3e.4h.5i., 1f.2i.3e.4h.5i., 1h.2i.3e.4h.5i.,
 1j.2i.3e.4h.5i., 1p.2i.3e.4h.5i., 1a.2m.3e.4h.5i., 1b.2m.3e.4h.5i., 1f.2m.3e.4h.5i.,
 1h.2m.3e.4h.5i., 1j.2m.3e.4h.5i., 1p.2m.3e.4h.5i., 1a.2o.3e.4h.5i., 1b.2o.3e.4h.5i.,
 1f.2o.3e.4h.5i., 1h.2o.3e.4h.5i., 1j.2o.3e.4h.5i., 1p.2o.3e.4h.5i., 1a.2u.3e.4h.5i.,
 1b.2u.3e.4h.5i., 1f.2u.3e.4h.5i., 1h.2u.3e.4h.5i., 1j.2u.3e.4h.5i., 1p.2u.3e.4h.5i.,
 1a.2y.3e.4h.5i., 1b.2y.3e.4h.5i., 1f.2y.3e.4h.5i., 1h.2y.3e.4h.5i., 1j.2y.3e.4h.5i.,
 1p.2y.3e.4h.5i., 1a.2a.3g.4h.5i., 1b.2a.3g.4h.5i., 1f.2a.3g.4h.5i., 1h.2a.3g.4h.5i.,
 1j.2a.3g.4h.5i., 1p.2a.3g.4h.5i., 1a.2b.3g.4h.5i., 1b.2b.3g.4h.5i., 1f.2b.3g.4h.5i.,
 1h.2b.3g.4h.5i., 1j.2b.3g.4h.5i., 1p.2b.3g.4h.5i., 1a.2e.3g.4h.5i., 1b.2e.3g.4h.5i.,
 1f.2e.3g.4h.5i., 1h.2e.3g.4h.5i., 1j.2e.3g.4h.5i., 1p.2e.3g.4h.5i., 1a.2f.3g.4h.5i.,
 1b.2f.3g.4h.5i., 1f.2f.3g.4h.5i., 1h.2f.3g.4h.5i., 1j.2f.3g.4h.5i., 1p.2f.3g.4h.5i.,
 1a.2i.3g.4h.5i., 1b.2i.3g.4h.5i., 1f.2i.3g.4h.5i., 1h.2i.3g.4h.5i., 1j.2i.3g.4h.5i.,
 1p.2i.3g.4h.5i., 1a.2m.3g.4h.5i., 1b.2m.3g.4h.5i., 1f.2m.3g.4h.5i., 1h.2m.3g.4h.5i.,
 1j.2m.3g.4h.5i., 1p.2m.3g.4h.5i., 1a.2o.3g.4h.5i., 1b.2o.3g.4h.5i., 1f.2o.3g.4h.5i.,
 1h.2o.3g.4h.5i., 1j.2o.3g.4h.5i., 1p.2o.3g.4h.5i., 1a.2u.3g.4h.5i., 1b.2u.3g.4h.5i.,
 1f.2u.3g.4h.5i., 1h.2u.3g.4h.5i., 1j.2u.3g.4h.5i., 1p.2u.3g.4h.5i., 1a.2y.3g.4h.5i.,
 1b.2y.3g.4h.5i., 1f.2y.3g.4h.5i., 1h.2y.3g.4h.5i., 1j.2y.3g.4h.5i., 1p.2y.3g.4h.5i.,
 1a.2a.3a.4i.5i., 1b.2a.3a.4i.5i., 1f.2a.3a.4i.5i., 1h.2a.3a.4i.5i., 1j.2a.3a.4i.5i.,
 1p.2a.3a.4i.5i., 1a.2b.3a.4i.5i., 1b.2b.3a.4i.5i., 1f.2b.3a.4i.5i., 1h.2b.3a.4i.5i.,
 1j.2b.3a.4i.5i., 1p.2b.3a.4i.5i., 1a.2e.3a.4i.5i., 1b.2e.3a.4i.5i., 1f.2e.3a.4i.5i.,
 1h.2e.3a.4i.5i., 1j.2e.3a.4i.5i., 1p.2e.3a.4i.5i., 1a.2f.3a.4i.5i., 1b.2f.3a.4i.5i.,

[illegible]

1a.2f.3g.4i.5i., 1b.2f.3g.4i.5i., 1f.2f.3g.4i.5i., 1h.2f.3g.4i.5i., 1j.2f.3g.4i.5i.,
 1p.2f.3g.4i.5i., 1a.2i.3g.4i.5i., 1b.2i.3g.4i.5i., 1f.2i.3g.4i.5i., 1h.2i.3g.4i.5i.,
 1j.2i.3g.4i.5i., 1p.2i.3g.4i.5i., 1a.2m.3g.4i.5i., 1b.2m.3g.4i.5i., 1f.2m.3g.4i.5i.,
 1h.2m.3g.4i.5i., 1j.2m.3g.4i.5i., 1p.2m.3g.4i.5i., 1a.2o.3g.4i.5i., 1b.2o.3g.4i.5i.,
 1f.2o.3g.4i.5i., 1h.2o.3g.4i.5i., 1j.2o.3g.4i.5i., 1p.2o.3g.4i.5i., 1a.2u.3g.4i.5i.,
 1b.2u.3g.4i.5i., 1f.2u.3g.4i.5i., 1h.2u.3g.4i.5i., 1j.2u.3g.4i.5i., 1p.2u.3g.4i.5i.,
 1a.2y.3g.4i.5i., 1b.2y.3g.4i.5i., 1f.2y.3g.4i.5i., 1h.2y.3g.4i.5i., 1j.2y.3g.4i.5i., và
 1p.2y.3g.4i.5i..

Theo một phương án khác nữa, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính đối với P450 ở mức tương đương hoặc tốt hơn so với hoạt tính ức chế của hợp chất như được thể hiện bởi IC_{50} nhỏ hơn khoảng 2000nM, nhỏ hơn khoảng 1500nM, nhỏ hơn khoảng 1000nM, nhỏ hơn khoảng 900nM, nhỏ hơn khoảng 800nM, nhỏ hơn khoảng 700nM, nhỏ hơn khoảng 650nM, nhỏ hơn khoảng 600nM, nhỏ hơn khoảng 550nM, nhỏ hơn khoảng 500nM, nhỏ hơn khoảng 400nM, nhỏ hơn khoảng 350nM, nhỏ hơn khoảng 300nM, nhỏ hơn khoảng 250nM, nhỏ hơn khoảng 200nM, nhỏ hơn khoảng 100nM, hoặc nhỏ hơn khoảng 50 nM.

Theo một phương án khác nữa, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế đối với đồng enzym của P450, ví dụ 3A, trong khoảng được thể hiện bởi IC_{50} từ khoảng 2000nM đến khoảng 100nM, từ khoảng 1000nM đến khoảng 100nM, từ khoảng 900nM đến khoảng 200nM, từ khoảng 800nM đến khoảng 300nM, từ khoảng 700nM đến khoảng 200nM, từ khoảng 600nM đến khoảng 200nM, từ khoảng 500nM đến khoảng 200nM, từ khoảng 700nM đến khoảng 300nM, từ khoảng 600nM đến khoảng 300nM, từ khoảng 700nM đến khoảng 400nM, từ khoảng 600nM đến khoảng 400nM, từ khoảng 400nM đến khoảng 100nM, từ khoảng 300nM đến khoảng 100nM, hoặc từ khoảng 600nM đến khoảng 150 nM.

Theo một phương án khác nữa, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế đối với P450 ở mức tương đương hoặc tốt hơn so với hoạt tính ức chế của hợp chất như được thể hiện bởi IC_{50} nhỏ hơn khoảng 2000nM, nhỏ hơn khoảng 1500nM, nhỏ hơn khoảng 1000nM, nhỏ hơn khoảng 900nM, nhỏ hơn khoảng 800nM, nhỏ hơn khoảng 700nM, nhỏ hơn khoảng 650nM, nhỏ hơn khoảng 600nM, nhỏ hơn khoảng 550nM, nhỏ hơn khoảng 500nM, nhỏ hơn khoảng 400nM, nhỏ hơn khoảng 350nM, nhỏ hơn

khoảng 300nM, nhỏ hơn khoảng 250nM, nhỏ hơn khoảng 200nM, nhỏ hơn khoảng 100nM, hoặc nhỏ hơn khoảng 50nM, với điều kiện hợp chất này hầu như không có hoạt tính sinh học khác ngoài hoạt tính ức chế đối với P450 của nó. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể có hoạt tính giảm hoặc hầu như không có hoạt tính ức chế proteaza, trong đó bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, mức độ ức chế proteaza như được thể hiện bởi EC₅₀ đối với HIV lớn hơn khoảng 1000nM, lớn hơn khoảng 900nM, lớn hơn khoảng 800nM, lớn hơn khoảng 700nM, lớn hơn khoảng 600nM, lớn hơn khoảng 500nM, lớn hơn khoảng 400nM, lớn hơn khoảng 300nM, lớn hơn khoảng 200nM, lớn hơn khoảng 100nM, lớn hơn khoảng 50nM, lớn hơn khoảng 40nM, lớn hơn khoảng 30nM, lớn hơn khoảng 20nM, lớn hơn khoảng 10nM, lớn hơn khoảng 5nM, hoặc lớn hơn khoảng 1nM.

Theo một phương án khác nữa, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế đặc hiệu đối với một hoặc nhiều đồng enzym của P450, bao gồm, song không chỉ giới hạn ở, 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, và 3A4, 5, 7, v.v..

Theo một phương án khác nữa, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế đặc hiệu đối với đồng enzym của P450 liên quan đến quá trình chuyển hoá các thuốc kháng virus, ví dụ indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, v.v..

Theo một phương án khác nữa, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế đặc hiệu đối với một hoặc nhiều đồng enzym của P450, song không có hoạt tính đối với (các) đồng enzym khác. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể có hoạt tính ức chế đặc hiệu đối với P450 3A, song lại có hoạt tính ức chế giảm, không đáng kể, hoặc tối thiểu đối với một đồng enzym khác của P450, ví dụ P450 2C9.

Dược phẩm

Hợp chất theo sáng chế được bào chế với các chất mang và tá dược thông thường, chất mang và tá dược này được lựa chọn phù hợp với thực hành thông thường. Dược phẩm dạng viên nén có thể chứa tá dược, chất gây trượt, chất độn, chất kết dính và các chất tương tự. Dược phẩm trong nước được bào chế ở dạng vô trùng, và thường là đẳng trương khi được dự định để phân phối qua đường ngoài đường miệng. Tất cả các dược phẩm có thể chứa các tá dược như các tá dược được mô tả trong tài liệu: Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Các tá dược bao gồm axit ascorbic và các chất chống oxy hoá khác, chất tạo chelat như EDTA, hydrat carbon như dextrin,

hydroxyalkylxenluloza, hydroxyalkylmetylxenluloza, axit stearic và các chất tương tự. Độ pH của dược phẩm có thể nằm trong khoảng từ 3 đến 11, song thường nằm trong khoảng từ 7 đến 10.

Mặc dù có thể sử dụng các hoạt chất ở dạng riêng rẽ song tốt hơn nếu bào chế chúng dưới dạng dược phẩm. Dược phẩm theo sáng chế, cả loại dùng trong thú y và dùng cho người, có thể chứa ít nhất một hoạt chất, ví dụ hợp chất theo sáng chế, cùng với một hoặc nhiều chất mang chấp nhận được và tùy ý với các thành phần trị liệu khác. (Các) chất mang phải là “chấp nhận được” ở chỗ chúng tương hợp với các thành phần khác trong dược phẩm và không có hại về mặt sinh lý đối với người dùng chúng.

Dược phẩm theo sáng chế bao gồm các dược phẩm thích hợp cho các đường dùng thuốc nêu trên. Thuận tiện nếu dược phẩm này có thể được bào chế dưới dạng dược phẩm dạng liều đơn vị và có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp đã biết trong lĩnh vực dược. Các phương pháp bào chế và công thức thông thường được mô tả trong tài liệu: Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.). Các phương pháp như vậy bao gồm công đoạn phối hợp hoạt chất với chất mang là một hoặc nhiều thành phần phụ trợ. Nói chung, dược phẩm này được bào chế bằng cách phối hợp hoạt chất với chất mang dạng lỏng hoặc chất mang dạng rắn đã nghiền mịn hoặc cả hai loại chất mang này một cách đồng đều và kỹ lưỡng, rồi tạo hình sản phẩm, nếu cần thiết.

Dược phẩm theo sáng chế thích hợp để sử dụng qua đường miệng có thể được bào chế dưới dạng các đơn vị riêng rẽ như viên nang, viên nhện hoặc viên nén, mỗi đơn vị chứa hoạt chất với lượng định trước; dưới dạng bột hoặc hạt; dưới dạng dung dịch hoặc hỗn dịch trong chất lỏng chứa nước hoặc không chứa nước; hoặc dưới dạng nhũ tương lỏng dạng dầu trong nước hoặc nhũ tương lỏng dạng nước trong dầu. Hoạt chất cũng có thể được sử dụng dưới dạng viên thuốc lớn, thuốc tễ hoặc bột nhão.

Viên nén được bào chế bằng cách nén hoặc đúc, tùy ý với một hoặc nhiều thành phần phụ trợ. Viên nén có thể được bào chế bằng cách nén trong thiết bị thích hợp, hoạt chất ở dạng trơn chảy tự do như dạng bột hoặc hạt, tùy ý được phối hợp với chất kết dính, chất làm trơn, chất pha loãng trợ, chất bảo quản, chất hoạt động bề mặt hoặc chất gây phân tán. Viên nén đúc có thể được bào chế bằng cách đúc hỗn hợp gồm hoạt chất ở dạng bột đã được làm ẩm bằng chất pha loãng dạng lỏng trợ trong thiết bị thích

hợp. Viên có thể tùy ý được bao hoặc tạo khía và tùy ý được bào chế để giải phóng chậm hoặc giải phóng có kiểm soát hoạt chất.

Để sử dụng cho mắt hoặc các mô bên ngoài khác ví dụ miệng và da, tốt hơn nếu được phẩm này được sử dụng dưới dạng thuốc mỡ hoặc kem dùng khu trú chứa (các) hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,075 đến 20% trọng lượng/trọng lượng (chứa (các) hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 20% với mức tăng 0,1% trọng lượng/trọng lượng như 0,6% trọng lượng/trọng lượng, 0,7% trọng lượng/trọng lượng, v.v.), tốt hơn là từ 0,2 đến 15% trọng lượng/trọng lượng và tốt nhất là từ 0,5 đến 10% trọng lượng/trọng lượng chẳng hạn. Nếu được bào chế dưới dạng thuốc mỡ, hoạt chất có thể được sử dụng cùng với chất nền thuốc mỡ dạng parafin hoặc chất nền thuốc mỡ dễ trộn lẫn với nước. Theo cách khác, hoạt chất có thể được bào chế dưới dạng kem cùng với chất nền kem dầu trong nước.

Nếu cần, pha nước trong chất nền kem có thể chứa rượu polyhydric, tức là rượu chứa hai hoặc nhiều nhóm hydroxyl như propylen glycol, butan 1,3-diol, manitol, sorbitol, glyxerol và polyetylen glycol (kể cả PEG 400) và hỗn hợp của chúng với lượng ít nhất 30% trọng lượng/trọng lượng chẳng hạn. Tốt hơn nếu được phẩm dùng khu trú có thể chứa hợp chất làm tăng khả năng hấp thu hoặc thẩm hoạt chất qua da hoặc vùng cần tác động khác. Các ví dụ về chất làm tăng khả năng thẩm qua da như vậy bao gồm dimetyl sulfoxit và các chất tương tự có liên quan.

Pha dầu trong nhũ tương theo sáng chế có thể được tạo ra từ các thành phần đã biết theo phương pháp đã biết. Mặc dù pha này có thể chỉ chứa chất nhũ hoá (hay còn được gọi là chất tạo nhũ), song tốt hơn nếu pha này chứa hỗn hợp gồm ít nhất một chất nhũ hoá cùng với chất béo hoặc dầu hoặc cả chất béo và dầu. Tốt hơn nếu chất nhũ hoá ưa nước được sử dụng cùng với chất nhũ hoá ưa chất béo có tác dụng làm chất ổn định. Ngoài ra, tốt hơn nếu sử dụng cả dầu và chất béo. (Các) chất nhũ hoá, có hoặc không có (các) chất ổn định, cùng nhau tạo thành sản phẩm được gọi là sáp nhũ hoá, và sáp này cùng với dầu và chất béo tạo thành sản phẩm gọi là chất nền thuốc mỡ nhũ hoá, sản phẩm này tạo thành pha phân tán dạng dầu trong được phẩm dạng kem.

Chất tạo nhũ và chất ổn định nhũ tương thích hợp để sử dụng trong được phẩm theo sáng chế bao gồm Tween® 60, Span® 80, rượu xetostearylic, rượu benzylic, rượu myristylic, glyxeryl mono-stearat và natri lauryl sulfat.

Dầu hoặc chất béo thích hợp đối với dược phẩm được lựa chọn trên cơ sở phải đạt được các đặc tính thẩm mỹ mong muốn. Tốt hơn nếu dược phẩm dạng kem phải không nhờn, không mang màu và là sản phẩm dễ rửa với độ đặc thích hợp để tránh bị thoát ra khỏi tuýp thuốc hoặc hoặc đồ chứa khác. Các este alkyl dạng mạch thẳng hoặc mạch nhánh, mono hoặc diacid như di-isoadipat, isoxetyl stearat, dieste propylen glycol của axit béo dầu dừa, isopropyl myristat, dexyl oleat, isopropyl palmitat, butyl stearat, 2-ethylhexyl palmitat hoặc hỗn hợp gồm các este mạch nhánh đã biết như Crodamol CAP có thể được sử dụng, trong đó ba este như vừa nêu cuối cùng trên đây là este được ưu tiên. Các este này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc phối hợp tùy thuộc vào các đặc tính cần thiết. Theo cách khác, các lipid có điểm nóng chảy cao như parafin mềm trắng và/hoặc dầu parafin hoặc dầu khoáng khác có thể được sử dụng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế cùng với một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược được dụng và tùy ý với các chất trị liệu khác. Dược phẩm chứa hoạt chất có thể ở dạng bất kỳ thích hợp cho phương pháp dùng thuốc được dự kiến. Khi được sử dụng qua đường miệng chẳng hạn, viên nén, viên hình thoi, viên ngậm, hỗn dịch nước hoặc dầu, bột hoặc hạt dễ phân tán, nhũ tương, viên nang cứng hoặc mềm, xirô hoặc cốm ngọt có thể được bào chế. Dược phẩm để dùng qua đường miệng có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này để bào chế dược phẩm và dược phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất bao gồm chất làm ngọt, chất tạo hương vị, chất tạo màu và chất bảo quản, để tạo ra dược phẩm có mùi vị dễ chịu. Viên nén chứa hoạt chất phối hợp với tá dược không độc được dụng thích hợp để bào chế viên nén là được chấp nhận. Các tá dược này có thể là chất pha loãng trợ như canxi hoặc natri cacbonat, lactoza, lactoza monohydrat, croscarmelloza natri, povidon, canxi hoặc natri phosphat; chất tạo hạt và chất gây rã như tinh bột ngô, hoặc axit alginic; chất kết dính như xenluloza, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, gelatin hoặc acacia; và chất làm trơn như magie stearat, axit stearic hoặc bột talc chẳng hạn. Viên nén có thể không được bao hoặc có thể được bao bằng các kỹ thuật đã biết bao gồm tạo vi nang để làm chậm quá trình rã và hấp thu ở đường dạ dày – ruột và nhờ đó tạo tác dụng duy trì trong thời gian dài hơn. Ví dụ, các nguyên liệu làm chậm thời gian như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat riêng rẽ hoặc phối hợp với sáp có thể được sử dụng.

Dược phẩm để dùng qua đường miệng cũng có thể được bào chế dưới dạng

viên nang gelatin cứng, trong đó hoạt chất được phối hợp với chất pha loãng trơ dạng rắn, ví dụ canxi phosphat hoặc kaolin, hoặc dưới dạng viên nang gelatin mềm, trong đó hoạt chất được phối hợp với nước hoặc môi trường dầu như dầu lạc, dầu parafin hoặc dầu ôliu.

Hỗn dịch nước theo sáng chế chứa hoạt chất phối hợp với các tá dược thích hợp để bào chế hỗn dịch nước. Các tá dược như vậy bao gồm chất tạo hỗn dịch như natri carboxymetylxenluloza, metylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, natri alginat, polyvinylpyrrolidon, gôm tragacan và gôm acacia, và chất gây phân tán hoặc chất thấm ướt như phosphatit có sẵn trong thiên nhiên (ví dụ lexitin), sản phẩm ngưng tụ của alkylen oxit với axit béo (ví dụ polyoxyetylen stearat), sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo có mạch dài (ví dụ heptadecaetylenoxylxetanol), sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este không hoàn toàn thu được từ axit béo và anhydrit hexitol (ví dụ polyoxyetylen sorbitan monooleat). Hỗn dịch nước cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất bảo quản như etyl hoặc n-propyl p-hydroxy-benzoat, một hoặc nhiều chất tạo màu, một hoặc nhiều chất tạo hương vị và một hoặc nhiều chất làm ngọt, như sucroza hoặc sacarin.

Hỗn dịch dầu có thể được bào chế bằng cách tạo hỗn dịch hoạt chất trong dầu thực vật như dầu lạc, dầu ôliu, dầu vừng hoặc dầu dừa, hoặc trong dầu khoáng như dầu parafin. Hỗn dịch dùng qua đường miệng có thể chứa chất làm đặc như sáp ong, parafin rắn hoặc rượu xetylic. Chất làm ngọt, như các chất được mô tả ở đây, và chất tạo hương vị có thể được thêm vào để tạo ra dược phẩm dùng qua đường miệng có hương vị dễ chịu. Các dược phẩm này có thể được bảo quản bằng cách thêm chất chống oxy hoá như axit ascorbic vào.

Bột và hạt dễ phân tán theo sáng chế thích hợp để bào chế hỗn dịch nước bằng cách thêm nước vào được bào chế bằng cách phối hợp hoạt chất với chất gây phân tán hoặc chất thấm ướt, chất tạo hỗn dịch, và một hoặc nhiều chất bảo quản. Chất gây phân tán hoặc chất thấm ướt và chất tạo hỗn dịch thích hợp là các chất được đưa ra làm ví dụ ở trên. Các tá dược khác, ví dụ chất làm ngọt, chất tạo hương vị và chất tạo màu cũng có thể có mặt.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể được bào chế dưới dạng nhũ tương dầu trong nước. Pha dầu có thể là dầu thực vật như dầu ôliu hoặc dầu lạc, dầu khoáng

như dầu parafin, hoặc hỗn hợp của chúng. Các chất nhũ hoá thích hợp bao gồm gồm có sẵn trong tự nhiên như gồm acaxia và gồm tragacan, phosphatit có sẵn trong tự nhiên như lexitin thu được từ đậu tương, các este hoặc este không hoàn toàn thu được từ axit béo và anhydrit hexitol như sorbitan monooleat, và sản phẩm ngưng tụ của các este không hoàn toàn này với etylen oxit như polyoxyetylen sorbitan monooleat. Nhũ tương theo sáng chế cũng có thể chứa chất làm ngọt và chất tạo hương vị. Xirô và cồn ngọt có thể được bào chế cùng với chất làm ngọt như glyxerol, sorbitol hoặc sucroza. Dược phẩm này cũng có thể chứa chất làm dịu, chất bảo quản, chất tạo hương vị hoặc chất tạo màu.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế dưới dạng thuốc tiêm vô trùng như hỗn dịch tiêm vô trùng trong nước hoặc trong dầu. Hỗn dịch này có thể được bào chế theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này bằng cách sử dụng chất gây phân tán hoặc chất thấm ướt thích hợp đã được đề cập đến ở trên. Thuốc tiêm vô trùng cũng có thể là dung dịch hoặc hỗn dịch tiêm vô trùng trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc được chấp nhận để sử dụng ngoài đường tiêu hoá như dung dịch trong 1,3-butan-diol hoặc được bào chế dưới dạng bột đông khô. Trong số các chất dẫn và dung môi được chấp nhận có thể được sử dụng là nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dung dịch dầu không bay hơi vô trùng thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo hỗn dịch. Theo mục đích này, dầu không bay hơi nhẹ bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm các mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic có thể được sử dụng để bào chế thuốc tiêm.

Lượng hoạt chất có thể được phối hợp với chất mang để tạo dược phẩm dạng liều đơn sẽ thay đổi tùy thuộc vào vật chủ được điều trị và cách dùng thuốc cụ thể. Ví dụ, dược phẩm giải phóng theo thời gian để sử dụng qua đường miệng cho người có thể chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 1000mg được bào chế với chất mang với lượng thích hợp và thuận tiện, lượng này có thể thay đổi trong khoảng từ 5 đến 95% tổng trọng lượng dược phẩm (tỷ lệ trọng lượng:trọng lượng). Dược phẩm này có thể được bào chế để cung cấp hoạt chất với lượng có thể xác định được một cách dễ dàng để sử dụng. Ví dụ, dung dịch nước để tiêm truyền qua đường trong tĩnh mạch có thể chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 500 μ g hoạt chất trong mỗi mililit dung dịch để có thể tiêm truyền lượng thích hợp với tốc độ khoảng 30 ml/giờ.

Dược phẩm thích hợp để sử dụng cho mắt bao gồm thuốc nhỏ mắt, trong đó hoạt chất được hoà tan hoặc tạo hỗn dịch trong chất mang thích hợp, cụ thể là dung môi chứa nước dùng cho hoạt chất. Tốt hơn nếu hoạt chất có mặt trong dược phẩm này với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,5 đến 20%, có lợi nếu nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10%, cụ thể là khoảng 1,5% trọng lượng/trọng lượng.

Dược phẩm thích hợp để sử dụng khu trú trong miệng bao gồm viên ngậm chứa hoạt chất trong chất nền mang hương vị, thường là sucroza và gôm acacia hoặc tragacan; viên hình thoi chứa hoạt chất trong chất nền trơn như gelatin và glyxerin, hoặc sucroza và gôm acacia; và thuốc xúc miệng chứa hoạt chất trong chất mang dạng lỏng thích hợp.

Dược phẩm để sử dụng qua đường trực tràng có thể được bào chế dưới dạng thuốc đạn cùng với chất nền thích hợp chứa bơ cacao hoặc salixylat chẳng hạn.

Dược phẩm thích hợp để sản phẩm qua đường trong phổi hoặc mũi có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 0,1 đến 500µm chẳng hạn (bao gồm cỡ hạt nằm trong khoảng từ 0,1 đến 500µm với mức tăng như 0,5 µm, 1 µm, 30 µm, 35 µm, v.v.), dược phẩm này được sử dụng bằng cách xông nhanh qua đường mũi hoặc bằng cách xông qua miệng để đi đến các túi phế nang. Dược phẩm thích hợp bao gồm dung dịch chứa hoạt chất trong nước hoặc trong dầu. Dược phẩm thích hợp để sử dụng dưới dạng khí dung hoặc bột khô có thể được bào chế theo các phương pháp thông thường và có thể được cấp cùng với các chất trị liệu khác như các hợp chất đã được sử dụng trước đây để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm như được mô tả ở đây.

Dược phẩm thích hợp để sử dụng qua đường âm đạo có thể được bào chế dưới dạng thuốc đặt âm đạo, nút bông, kem, gel, bột nhão, bột hoặc dược phẩm dùng để phun chứa chất mang thích hợp đã biết trong lĩnh vực này, ngoài hoạt chất.

Dược phẩm thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hoá bao gồm dung dịch tiêm vô trùng chứa nước và không chứa nước, dung dịch này có thể chứa chất chống oxy hoá, chất đệm, chất kìm khuẩn và chất tan để làm cho dược phẩm trở nên đẳng trương với máu của đối tượng dùng thuốc theo dự kiến; và hỗn dịch vô trùng chứa nước và không chứa nước, hỗn dịch này có thể chứa chất tạo hỗn dịch và chất làm đặc.

Dược phẩm có thể được bào chế trong đồ chứa liều đơn vị hoặc hoặc nhiều liều, ví dụ ống và lọ đóng kín, và có thể được bảo quản trong điều kiện làm khô ở nhiệt độ

thấp (đông khô), sau đó chỉ cần thêm chất mang dạng lỏng vô trùng, ví dụ nước để pha thuốc tiêm, vào ngay trước khi sử dụng. Dung dịch và hỗn dịch tiêm pha khi dùng thuốc được bào chế từ bột, hạt và viên nén vô trùng thuộc loại đã được mô tả ở trên. Dược phẩm dạng liều đơn vị được ưu tiên là dược phẩm chứa hoạt chất với liều hằng ngày hoặc phân liều đơn vị hằng ngày, như được mô tả ở trên, hoặc phân thích hợp của chúng.

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

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất chế phẩm dùng trong thú y chứa ít nhất một hoạt chất, ví dụ hợp chất theo sáng chế, cùng với chất mang dùng trong thú y.

Chất mang dùng trong thú y là chất hữu ích để sử dụng chế phẩm và có thể là chất rắn, chất lỏng hoặc chất khí trơ hoặc được chấp nhận trong lĩnh vực thú y và tương hợp với hoạt chất. Chế phẩm thú y này có thể được sử dụng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hoá hoặc qua đường mong muốn bất kỳ khác.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được bào chế để giải phóng có kiểm soát hoạt chất để cho phép dùng thuốc ít thường xuyên hơn hoặc để cải thiện profin dược động học hoặc độc tính của hoạt chất. Do đó, sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế được bào chế để giải phóng kéo dài hoặc có kiểm soát.

Liều hữu hiệu của hoạt chất phụ thuộc ít nhất vào tính chất của bệnh được điều trị, độc tính, hợp chất được sử dụng để điều trị dự phòng (với liều thấp hơn) hoặc chống lại bệnh hoặc tình trạng bệnh, phương pháp phân phối thuốc, và dược phẩm, và liều này sẽ được người thầy thuốc xác định bằng cách sử dụng các nghiên cứu về bậc liều thông thường. Liều hữu hiệu được trông đợi có thể nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 100 mg/kg thể trọng mỗi ngày. Liều này thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10 mg/kg thể trọng mỗi ngày. Cụ thể hơn, liều này thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5 mg/kg thể trọng mỗi ngày. Cụ thể hơn nữa, liều này thường nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5 mg/kg thể trọng mỗi ngày. Ví dụ, liều hằng ngày dùng cho người lớn có thể trọng khoảng 70kg có thể nằm trong khoảng từ 1mg đến 1000mg, hoặc nằm trong

khoảng từ 5mg đến 500mg, và có thể được sử dụng dưới dạng đơn hoặc đa liều.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, solvat, và/hoặc este được dùng của chúng, và chất mang hoặc tá dược được dùng.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, solvat, và/hoặc este được dùng của chúng, phối hợp với ít nhất một chất trị liệu bổ sung, và chất mang hoặc tá dược được dùng.

Theo sáng chế, chất trị liệu được sử dụng phối hợp với hợp chất theo sáng chế có thể là tác nhân bất kỳ có tác dụng điều trị khi được sử dụng phối hợp với hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, chất trị liệu được sử dụng phối hợp với hợp chất theo sáng chế có thể là tác nhân bất kỳ tham gia vào quá trình chuyển hoá oxy hoá nhờ các enzym sắc tố tế bào P450, đặc biệt là monooxygenaza sắc tố tế bào P450, ví dụ 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4,5,7, v.v..

Theo một ví dụ khác, chất trị liệu được sử dụng phối hợp với hợp chất theo sáng chế có thể là chất bất kỳ trong số chất kháng virus, ví dụ chất kháng HIV, chất kháng HCV, v.v., chất kháng khuẩn, chất trị nấm, chất điều biến miễn dịch, ví dụ chất ức chế miễn dịch, chất kháng u, tác nhân hoá trị liệu, tác nhân hữu ích để điều trị bệnh tim mạch, bệnh thần kinh, v.v..

Theo ví dụ khác nữa, chất trị liệu được sử dụng phối hợp với hợp chất theo sáng chế có thể là chất ức chế bơm proton, chất chống động kinh, thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), chất làm giảm đường huyết dùng qua đường miệng, angiotensin II, sulfonilure, chất chẹn beta, chất chống trầm cảm, chất chống loạn thần, hoặc thuốc gây mê bất kỳ, hoặc tổ hợp của chúng.

Theo ví dụ khác nữa, chất trị liệu được sử dụng phối hợp với hợp chất theo sáng chế có thể là chất bất kỳ trong số 1) chất kháng sinh macrolit, ví dụ clarithromycin, erythromycin, telithromycin, 2) chất chống loạn nhịp, ví dụ quinidin=>3-OH, 3) benzodiazepin, ví dụ alprazolam, diazepam=>3OH, midazolam, triazolam, 4) chất điều biến miễn dịch, ví dụ cyclosporin, tacrolimus (FK506), 5) chất kháng virus HIV, ví dụ indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, 6) chất hỗ trợ nhu động, ví dụ xisaprit, 7) chất kháng histamin, ví dụ astemizol, clopheniramin, terfenadin, 8) chất chẹn kênh canxi, ví dụ amlodipin, diltiazem, felodipin, lercanidipin, nifedipin, nisoldipin,

nitrendipin, verapamil, 9) chất ức chế HMG CoA reductaza, ví dụ atorvastatin, cerivastatin, lovastatin, simvastatin, hoặc 10) steroid 6 β -OH, ví dụ estradiol, hydrocortison, progesteron, testosteron.

Theo một ví dụ khác nữa, chất trị liệu được sử dụng phối hợp với hợp chất theo sáng chế có thể là chất bất kỳ trong số alfentanyl, aprepitant, aripiprazol, buspiron, cafergot, cafein, TMU, xilostazol, cocain, codein được loại methyl ở vị trí N, dapson, dextromethorphan, doxetaxel, domperidon, eplerenon, fentanyl, finasterit, gleevec, haloperidol, irinotecan, LAAM, lidocain, metadon, nateglinit, ondansetron, pimizit, propranolol, quetiapin, quinin, salmeterol, sildenafil, sirolimus, tamoxifen, taxol, terfenadin, trazodon, vincristin, zaleplon, hoặc zolpidem hoặc tổ hợp của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, solvat, và/hoặc este được dùng của chúng, phối hợp với ít nhất một chất trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất có tác dụng ức chế proteaza của HIV, chất ức chế không nucleosit transcriptaza ngược của HIV, chất ức chế nucleosit transcriptaza ngược của HIV, chất ức chế nucleotit transcriptaza ngược của HIV, chất ức chế integraza của HIV, chất ức chế HCV không nucleosit, chất ức chế CCR5, và tổ hợp của chúng, và chất mang hoặc tá dược được dùng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, solvat, và/hoặc este được dùng của chúng, phối hợp với ít nhất một chất trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, capravirin, emivirin, delaviridin, efavirenz, nevirapin, (+) calanolit A, etravirin, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, zidovudin, emtrixitabin, didanosin, stavudin, zalxitabin, lamivudin, abacavir, amdoxovir, elvuxitabin, alovudin, MIV-210, Raxivir ($\pm$ -FTC), D-d4FC, AVX754, tenofovir disoproxil fumarat, adefovir, curcumin, dẫn xuất của curcumin, axit chicoric, dẫn xuất của axit chicoric, axit 3,5-dicafeoylquinic, dẫn xuất của axit 3,5-dicafeoylquinic, axit aurintricarboxylic, dẫn xuất của axit aurintricarboxylic, este phenetyl của axit cafeic, dẫn xuất của este phenetyl của axit cafeic, tyrphostin, dẫn xuất của tyrphostin,

querxetin, dẫn xuất của querxetin, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, dẫn xuất benzimidazol, dẫn xuất benzo-1,2,4-thiadiazin, dẫn xuất phenylalanin, aplaviroc, vicriviroc, và maraviroc, xyclosporin, FK-506, rapamycin, taxol, taxotere, clarithromycin, A-77003, A-80987, MK-639, saquinavir, VX-478, AG1343, DMP-323, XM-450, BILA 2011 BS, BILA 1096 BS, BILA 2185 BS, BMS 186,318, LB71262, SC-52151, SC-629 (N,N-dimethylglycyl-N-(2-hydroxy-3-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)(2-methylpropyl)amino)-1-(phenylmethyl)propyl)-3-methyl-L-valinamit), KNI-272, CGP 53437, CGP 57813 và U-103017 và chất mang hoặc tá dược được dùng.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất thành phẩm được dạng tổ hợp chứa:

a) dược phẩm thứ nhất chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, solvat, hoặc este được dùng của nó; và

b) dược phẩm thứ hai chứa ít nhất một chất trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất có tác dụng ức chế HIV proteaza, chất ức chế không nucleosit transcriptaza ngược của HIV, chất ức chế nucleosit transcriptaza ngược của HIV, chất ức chế nucleotit transcriptaza ngược của HIV, chất ức chế integraza của HIV, chất ức chế gp41, chất ức chế CXCR4, chất ức chế gp120, chất ức chế CCR5, interferon, chất tương tự ribavirin, chất ức chế proteaza NS3, chất ức chế alpha-glucosidaza 1, chất bảo vệ gan, chất ức chế HCV không nucleosit, và các thuốc khác để điều trị HCV, và tổ hợp của chúng.

Đường dùng thuốc

Một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế (sau đây được gọi là hoạt chất) được sử dụng qua đường bất kỳ thích hợp với bệnh được điều trị. Các đường thích hợp bao gồm đường miệng, đường trực tràng, đường mũi, đường khu trú (ví dụ má và dưới lưỡi), âm đạo và ngoài đường tiêu hoá (bao gồm dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch, trong da, trong vỏ và ngoài màng cứng), và các đường dùng tương tự. Cần hiểu rằng đường dùng thuốc được ưu tiên có thể thay đổi theo tình trạng của người dùng thuốc chẳng hạn. Ưu điểm của hợp chất theo sáng chế là chúng có tính sinh khả dụng khi dùng qua đường miệng và có thể dùng qua đường miệng.

Liệu pháp phối hợp

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng riêng rẽ, ví dụ để ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450. Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế được sử dụng phối hợp với thành phần hoặc tác nhân có hoạt tính điều trị khác. Tốt hơn nếu thành phần hoặc tác nhân có hoạt tính điều trị khác này được chuyển hoá hoặc tham gia vào quá trình chuyển hoá oxy hoá nhờ các enzym sắc tố tế bào P450, ví dụ các enzym monooxygenaza như 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4,5,7, v.v..

Tổ hợp chứa hợp chất theo sáng chế thường được lựa chọn trên cơ sở bệnh được điều trị, phản ứng chéo của các thành phần và các đặc tính dược học của tổ hợp. Ví dụ, khi điều trị bệnh nhiễm (ví dụ nhiễm HIV hoặc HCV), được phẩm theo sáng chế được phối hợp với các chất kháng nhiễm (như các chất được mô tả ở đây).

Theo một phương án, các ví dụ không mang tính giới hạn về tổ hợp thích hợp bao gồm tổ hợp gồm một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều chất kháng virus, ví dụ chất kháng HIV, chất kháng HCV, v.v., chất kháng khuẩn, chất trị nấm, chất điều biến miễn dịch, ví dụ chất ức chế miễn dịch, chất kháng u, tác nhân hoá trị liệu, tác nhân hữu ích để điều trị bệnh tim mạch, bệnh thần kinh, v.v..

Theo một phương án khác, các ví dụ không mang tính giới hạn về tổ hợp thích hợp bao gồm tổ hợp gồm một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế cùng với một hoặc nhiều chất ức chế bơm proton, chất chống động kinh, NSAID, chất làm giảm đường huyết dùng qua đường miệng, angiotensin II, sulfonylure, chất chẹn beta, chất chống trầm cảm, chất chống loạn thần, hoặc thuốc gây mê, hoặc tổ hợp của chúng.

Theo một phương án khác nữa, các ví dụ không mang tính giới hạn về tổ hợp thích hợp gồm tổ hợp gồm một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế cùng với một hoặc nhiều 1) chất kháng sinh, ví dụ clarithromycin, erythromycin, telithromycin, 2) chất chống loạn nhịp, ví dụ quinidin=>3-OH, 3) benzodiazepin, ví dụ alprazolam, diazepam=>3OH, midazolam, triazolam, 4) chất điều biến miễn dịch, ví dụ cyclosporin, tacrolimus (FK506), 5) chất kháng virus HIV, ví dụ indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, 6) chất hỗ trợ nhu động, ví dụ cisapride, 7) antihistamins, ví dụ astemizol, chlorpheniramin, terfenidine, 8) chất chẹn kênh canxi, ví dụ amlodipin, diltiazem, felodipin, lercanidipin, nifedipin, nisoldipin, nitrendipin, verapamil, 9) chất ức chế HMG CoA, ví dụ atorvastatin, xerivastatin, lovastatin, simvastatin, hoặc 10)

steroit 6 β -OH, ví dụ estradiol, hydrocortison, progesteron, testosteron.

Theo một phương án khác nữa, các ví dụ không mang tính giới hạn về tổ hợp thích hợp bao gồm tổ hợp gồm một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế cùng với một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm alfentanil, aprepitant, aripiprazol, buspiron, cafergot, cafein=>TMU, xilostazol, cocain, codein được loại nhóm metyl ở vị trí N, dapson, dextromethorphan, doxetaxel, domperidon, eplerenon, fentanyl, finasterit, gleevec, haloperidol, irinotecan, LAAM, lidocain, metadon, nateglinit, odanestron, pimozit, propranolol, quetiapin, quinin, salmeterol, sildenafil, sirolimus, tamoxifen, taxol, terfenadin, trazodon, vincristine, zaleplon, và zolpidem hoặc tổ hợp của chúng.

Theo một phương án khác nữa, các ví dụ không mang tính giới hạn về tổ hợp thích hợp bao gồm tổ hợp gồm một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế cùng với một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng ức chế proteaza của HIV, chất ức chế không nucleosit transcriptaza ngược của HIV, chất ức chế nucleosit transcriptaza ngược của HIV, chất ức chế nucleotit transcriptaza ngược của HIV, chất ức chế integraza của HIV, chất ức chế gp41, chất ức chế CXCR4, chất ức chế gp120, chất ức chế CCR5, và các thuốc khác để điều trị HIV, interferon, chất tương tự ribavirin, chất ức chế proteaza NS3 của HCV, chất ức chế alpha-glucosidaza 1, chất bảo vệ gan, chất ức chế HCV nucleosit hoặc nucleotit, chất ức chế HCV không nucleosit, và các thuốc khác để điều trị HCV.

Cụ thể hơn, một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể được phối hợp với một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm 1) amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, GS-8374, PPL-100, DG35, và AG 1859, 2) chất ức chế không nucleosit transcriptaza ngược của HIV, ví dụ capravirin, emivirin, delaviridin, efavirenz, nevirapin, (+) calanolit A, etravirin, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, và TMC-120, TMC-278 (rilpiviren), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, và RDEA806, 3) chất ức chế nucleosit transcriptaza ngược của HIV, ví dụ zidovudin, emtrixitabin, didanosin, stavudin, zalxitabin, lamivudin, abacavir, amdoxovir, elvuxitabin, alovudin, MIV-210, raxivir ($\pm$ -FTC), D-d4FC, emtrixitabin,

phosphazit, fozivudin tidoxil, aprixitibin (AVX754), GS-7340, KP-1461, và fosalvudin tidoxil (trước đây được gọi là HDP 99.0003), 4) chất ức chế nucleotit transcriptaza ngược của HIV, ví dụ tenofovir và adefovir, 5) chất ức chế integraza của HIV, ví dụ curcumin, dẫn xuất của curcumin, axit chicoric, dẫn xuất của axit chicoric, axit 3,5-dicafeoylquinic, dẫn xuất của axit 3,5-dicafeoylquinic, axit aurintricarboxylic, dẫn xuất của axit aurintricarboxylic, este phenetyl của axit cafeic, dẫn xuất của este phenetyl của axit cafeic, tyrphostin, dẫn xuất của tyrphostin, querxetin, dẫn xuất của querxetin, S-1360, zintevir (AR-177), elvitegravir, L-870812, và L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, và BA 011, 6) chất ức chế gp41, ví dụ enfuvirtit, sifuvirtit, FB006M, và TRI-1144, 7) chất ức chế CXCR4, ví dụ AMD-070, 8) chất ức chế xâm nhập, ví dụ SP01A, 9) chất ức chế gp120, ví dụ BMS-488043 hoặc BlockAide/CR, 10) chất ức chế G6PD và NADH-oxidaza, ví dụ imunitin, 11) chất ức chế CCR5, ví dụ aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), và CCR5mAb004, 12) các thuốc khác để điều trị HIV, ví dụ BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevrimat), Ampligen, HRG214, Cytolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, và PA-1050040 (PA-040), 13) interferon, ví dụ rIFN-alpha 2b pegyl hoá, rIFN-alpha 2a pegyl hoá, rIFN-alpha 2b, rIFN-alpha 2a, IFN alpha liên ứng (infergen), feron, reaferon, intermax alpha, r-IFN-beta, infergen + actimun, IFN-omega cùng với DUROS, albuferon, locteron, Albuferon, Rebif, interferon alpha dùng qua đường miệng, IFNalpha-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen, và IFN-beta pegyl hoá, 14) chất tương tự ribavirin, ví dụ rebetol, copegus, viramidin (taribavirin), 15) chất ức chế polymeraza NS5b, ví dụ NM-283, valopixitabin, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554, và GSK625433, 16) chất ức chế NS3 proteaza, ví dụ SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339, và ITMN-191, 17) chất ức chế alpha-glucosidaza 1, ví dụ MX-3253 (xelgosivir), UT-231B, 18) chất bảo vệ gan, ví dụ IDN-6556, ME 3738, LB-84451, và MitoQ, 19) chất ức chế HCV không nucleosit, ví dụ dẫn xuất benzimidazol, dẫn xuất benzo-1,2,4-thiadiazin, dẫn xuất phenylalanin, A-831, GS-9190, và A-689; và 20) các thuốc khác để điều trị HCV, ví dụ zadaxin, nitazoxanit (alinea), BIVN-401 (virostat),

PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, xivaxir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvaxin, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, Oglufanide, và VX-497 (merimepodib).

Điều cũng đã được tính đến là hợp chất theo sáng chế có thể được s phối hợp với chất trị liệu hoặc thành phần có hoạt tính bất kỳ khác được chuyển hoá đáng kể bởi các enzym monooxygenaza sắc tố tế bào P450, ví dụ monooxygenaza sắc tố tế bào P450 3A, nhờ đó làm giảm lượng hoặc tỷ lệ chuyển hoá chất trị liệu hoặc thành phần có hoạt tính khác, qua đó cải thiện các đặc tính dược động học của chất trị liệu hoặc thành phần có hoạt tính khác. Sự cải thiện này có thể bao gồm làm tăng mức chất trị liệu hoặc thành phần có hoạt tính khác trong huyết tương hoặc duy trì mức huyết tương có tác dụng điều trị tốt hơn của chất trị liệu hoặc thành phần có hoạt tính khác – so với mức huyết tương của chất trị liệu hoặc thành phần có hoạt tính khác khi không được sử dụng phối hợp với hợp chất theo sáng chế.

Ngoài ra, cũng có thể phối hợp hợp chất bất kỳ theo sáng chế với một hoặc nhiều tác nhân có hoạt tính điều trị khác trong một dược phẩm dạng liều đơn vị để sử dụng đồng thời hoặc kế tiếp cho bệnh nhân. Liệu pháp phối hợp có thể được sử dụng theo chế độ đồng thời hoặc kế tiếp. Nếu được sử dụng kế tiếp, liệu pháp phối hợp có thể được sử dụng theo hai hoặc nhiều lần.

Việc đồng sử dụng hợp chất theo sáng chế cùng với một hoặc nhiều tác nhân có hoạt tính điều trị thường được dùng để chỉ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất trị liệu có hoạt tính điều trị khác theo cách đồng thời hoặc kế tiếp, sao cho lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều tác nhân có hoạt tính điều trị khác đều có mặt trong cơ thể bệnh nhân.

Đồng sử dụng bao gồm việc sử dụng các liều đơn vị hợp chất theo sáng chế trước hoặc sau khi sử dụng liều đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân có hoạt tính điều trị khác, ví dụ sử dụng hợp chất theo sáng chế trong thời gian vài giây, vài phút, hoặc vài giờ khi sử dụng một hoặc nhiều other active chất trị liệu. Ví dụ, liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trước, sau đó vài giây hoặc vài phút sử dụng liều đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân có hoạt tính điều trị khác. Theo cách khác, liều đơn vị của một hoặc nhiều chất trị liệu khác có thể được sử dụng trước, sau

đó vài giây hoặc vài phút sử dụng liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế. Trong một số trường hợp, có thể cần sử dụng liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế trước, sau đó khoảng vài giờ (ví dụ 1-12 giờ) sử dụng liều đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân có hoạt tính điều trị khác. Trong các trường hợp khác, có thể cần sử dụng liều đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân có hoạt tính điều trị khác trước, sau đó khoảng vài giờ (ví dụ 1-12 giờ) sử dụng liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế.

Liệu pháp phối hợp có thể tạo ra “sự hiệp đồng” và “tác dụng hiệp đồng”, tức là tác dụng thu được khi các hoạt chất được sử dụng cùng nhau là lớn hơn so với tổng tác dụng thu được khi sử dụng các hợp chất này một cách riêng rẽ. Có thể thu được tác dụng hiệp đồng khi các hoạt chất được: (1) cùng được bào chế và sử dụng hoặc phân phối một cách đồng thời trong chế phẩm phối hợp; (2) được phân phối bằng các chế phẩm riêng rẽ theo cách kế tiếp hoặc song song; hoặc (3) theo một chế độ nhất định khác. Khi được phân phối trong liệu pháp dùng thuốc kế tiếp, có thể thu được tác dụng hiệp đồng khi các hợp chất được sử dụng hoặc phân phối theo cách kế tiếp, ví dụ trong các viên nén, viên tròn hoặc viên nang riêng rẽ, hoặc bằng các lần tiêm khác nhau trong các bơm tiêm riêng rẽ. Nói chung, trong liệu pháp dùng thuốc kế tiếp, liều hữu hiệu của từng hoạt chất được sử dụng theo cách kế tiếp, tức là theo thứ tự, trong khi trong liệu pháp phối hợp, liều hữu hiệu của hai hoặc nhiều hoạt chất được sử dụng đồng thời.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp cải thiện các đặc tính dược động học của thuốc được chuyển hoá nhờ monooxygenaza sắc tố tế bào P450, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân được điều trị bằng thuốc này sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, solvat, và/hoặc este được dùng của chúng, với lượng có tác dụng điều trị.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp cải thiện các đặc tính dược động học của thuốc được chuyển hoá nhờ monooxygenaza sắc tố tế bào P450, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân được điều trị bằng thuốc này sử dụng tổ hợp gồm thuốc này và hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, solvat, và/hoặc este được dùng của chúng, với lượng có tác dụng điều trị.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp cải thiện các đặc tính dược động học của thuốc được chuyển hoá nhờ monooxygenaza sắc tố tế bào P450 3A, trong đó

phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân được điều trị bằng thuốc này sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, solvat, và/hoặc este được dụng của chúng, với lượng có tác dụng điều trị.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp làm tăng mức huyết tương của thuốc được chuyển hoá nhờ monooxygenaza sắc tố tế bào P450, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân được điều trị bằng thuốc này sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, solvat, và/hoặc este được dụng của chúng, với lượng có tác dụng điều trị.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp làm tăng mức huyết tương của thuốc được chuyển hoá nhờ monooxygenaza sắc tố tế bào P450, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân được điều trị bằng thuốc này sử dụng tổ hợp gồm thuốc này và hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, solvat, và/hoặc este được dụng của chúng, với lượng có tác dụng điều trị.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp làm tăng mức huyết tương của thuốc được chuyển hoá nhờ monooxygenaza sắc tố tế bào P450 3A, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân được điều trị bằng thuốc này sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, solvat, và/hoặc este được dụng của chúng, với lượng có tác dụng điều trị.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp làm tăng mức huyết tương của thuốc được chuyển hoá nhờ monooxygenaza sắc tố tế bào P450, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân được điều trị bằng thuốc này sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, solvat, và/hoặc este được dụng của chúng, với lượng có tác dụng điều trị, và trong đó lượng hợp chất theo sáng chế được sử dụng là lượng có tác dụng ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450 ở bệnh nhân, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, solvat, và/hoặc este được dụng của chúng, với lượng có tác dụng ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450 3A ở bệnh nhân, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, solvat, và/hoặc este được dụng của chúng,

với lượng có tác dụng ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450 3A.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho monooxygenaza sắc tố tế bào P450 tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, solvat, và/hoặc este được dụng của chúng, với lượng có tác dụng ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450 3A, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho monooxygenaza sắc tố tế bào P450 3A tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, solvat, và/hoặc este được dụng của chúng, với lượng có tác dụng ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450 3A.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh nhiễm HIV, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, solvat, và/hoặc este được dụng của chúng, với lượng có tác dụng điều trị, phối hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất có tác dụng ức chế proteaza của HIV, chất ức chế không nucleosit transcriptaza ngược của HIV, chất ức chế nucleosit transcriptaza ngược của HIV, chất ức chế nucleotit transcriptaza ngược của HIV, chất ức chế integraza của HIV, và chất ức chế CCR5, với lượng có tác dụng điều trị.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh nhiễm HIV, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, solvat, và/hoặc este được dụng của chúng, với lượng có tác dụng điều trị, phối hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brexanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, và GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, AG 1859, capravirin, emivirin, delaviridin, efavirenz, nevirapin, (+) calanolit A, etravirin, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpiviren), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, zidovudin, emtrixitabin, didanosin, stavudin, zalcitabin, lamivudin, abacavir, amdoxovir, elvuxitabin, alovudin, MIV-210, raxivir ($\pm$ -FTC), D-d4FC, emtrixitabin, phosphazit, fozivudin tidoxil, aprixitabin (AVX754), amdoxovir, KP-1461, fosaltvudin tidoxil (formerly HDP 99.0003), tenofovir, adefovir,

curcumin, dẫn xuất của curcumin, axit chicoric, dẫn xuất của axit chicoric, axit 3,5-dicafeoylquinic, dẫn xuất của axit 3,5-dicafeoylquinic, axit aurintricarboxylic, dẫn xuất của axit aurintricarboxylic, este phenetyl của axit cafeic, dẫn xuất của este phenetyl của axit cafeic, tyrphostin, dẫn xuất của tyrphostin, querxetin, dẫn xuất của querxetin, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, và BA 011, enfuvirtit, sifuvirtit, FB006M, và TRI-1144, AMD-070, chất ức chế xâm nhập, SP01A, BMS-488043, BlockAide/CR, chất ức chế G6PD và NADH-oxidaza, immunitin, aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), CCR5mAb004, BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, Cytolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, và PA-1050040 (PA-040), với lượng có tác dụng điều trị.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh nhiễm HCV, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, solvat, và/hoặc este được dùng của chúng, với lượng có tác dụng điều trị, phối hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm rIFN-alpha 2b pegyl hoá, rIFN-alpha 2a pegyl hoá, rIFN-alpha 2b, rIFN-alpha 2a, IFN alpha liên ứng (infergen), feron, reaféron, intermax alpha, r-IFN-beta, infergen + actimmun, IFN-omega cùng với DUROS, locteron, albuferon, rebif, interferon alpha dùng qua đường miệng, IFNalpha-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen, và IFN-beta pegyl hoá, rebetol, copegus, viramidin (taribavirin), NM-283, valopixitabin, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554, GSK625433, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339, ITMN-191, MX-3253 (xelgosivir), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, LB-84451, MitoQ, dẫn xuất benzimidazol, dẫn xuất benzo-1,2,4-thiadiazin, dẫn xuất phenylalanin, A-831, A-689, zadaxin, nitazoxanit (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, xivaxir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvaxin, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, Oglufanide, và VX-497 (merimepodib), với lượng có tác dụng điều trị.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, solvat, và/hoặc este được dùng của chúng, để bào chế thuốc dùng để ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450 ở bệnh nhân.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, solvat, và/hoặc este được dùng của chúng, để bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh nhiễm HIV.

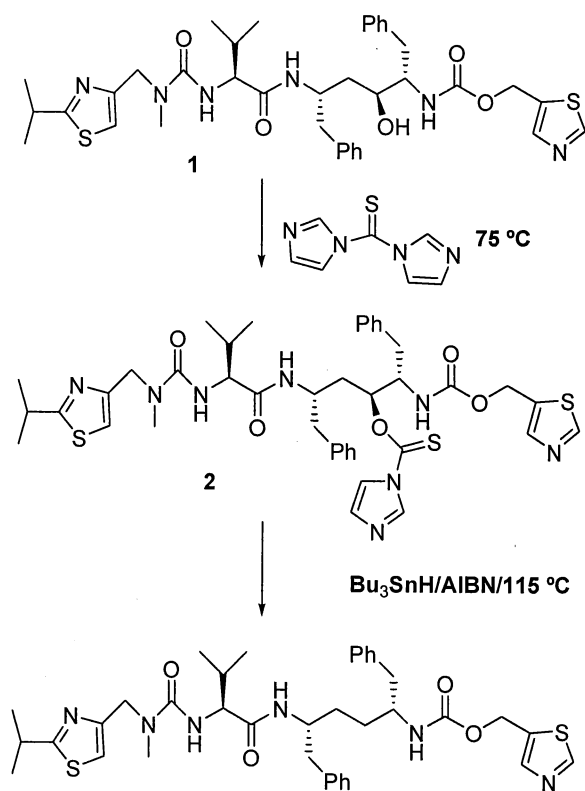
Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, solvat, và/hoặc este được dùng của chúng, để bào chế thuốc dùng để làm tăng mức huyết tương của thuốc được chuyển hoá nhờ monooxygenaza sắc tố tế bào P450.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, solvat, và/hoặc este được dùng của chúng, để bào chế thuốc dùng để cải thiện các đặc tính dược động học của thuốc được chuyển hoá nhờ monooxygenaza sắc tố tế bào P450.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Điều chế hợp chất theo Ví dụ A

Sơ đồ 1



Hợp chất 2

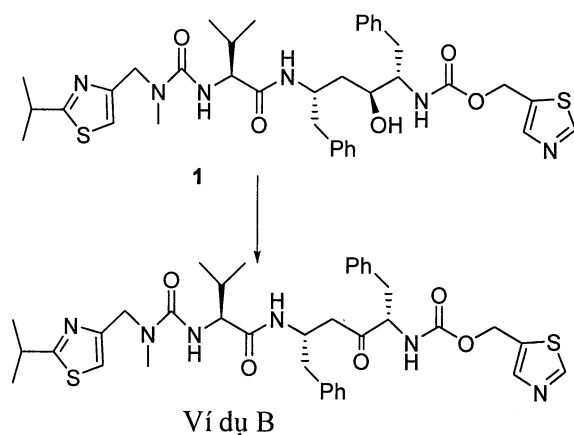
Thêm 1,1'-thiocarbonyldiimidazol (890mg, 5,0mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 1 (ritonavir) (1,8g, 2,5mmol) trong 1,2-dicloetan (15ml). Đun nóng hỗn hợp thu được ở 75°C trong 6 giờ và làm nguội đến 25°C. Làm bay hơi đến áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng. Tinh chế bằng cách sắc ký cột (pha tĩnh: silicagel; dung môi rửa giải: EtOAc) để thu được Hợp chất 2 (1,6g). m/z : 831,1 ($M+H$)⁺.

Ví dụ A

Thêm dung dịch chứa Hợp chất 2 (1,6g, 1,9mmol) và 2,2'-azobisisobutyronitril (31mg, 0,19mmol) trong toluen (30ml) vào dung dịch hồi lưu chứa tributyltin hydrua (0,78ml, 2,9mmol) trong toluen (130ml) trong 30 phút. Đun nóng hỗn hợp thu được ở 115°C trong 6 giờ và làm nguội đến 25°C. Loại toluen dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng cách sắc ký cột (pha tĩnh: silicagel; dung môi rửa giải: hexan/EtOAc = 1/10) để thu được hợp chất theo Ví dụ A (560mg). m/z : 705,2 ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,79 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,26-7,05 (10H, m), 6,98 (1H, s), 6,28 (1H, m), 6,03 (1H, m), 5,27 (1H, m), 5,23 (2H, s), 4,45-4,22 (2H, m), 4,17 (1H, m), 3,98 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,25 (1H, m), 2,91 (3H, s), 2,67 (4H, m), 2,36 (1H, m), 1,6-1,2 (10H, m), 0,85 (6H, m).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ B

Sơ đồ 2



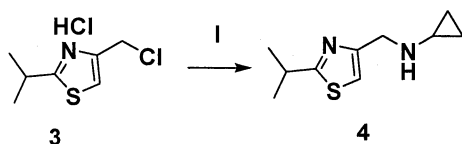
Ví dụ B

Thêm periodinan Dess-Martin (61mg, 0,143mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 1 (ritonavir) (98mg, 0,136mmol) trong diclometan (4ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Tiếp đó, phân bố hỗn hợp này giữa diclometan và nước muối, lớp diclometan được tách ra, làm khô và làm bay hơi đến

khô. Tinh chế bằng CombiFlash® (pha tĩnh: silicagel; dung môi rửa giải: gradien EtOAc/Hexan 40-80%) để thu được hợp chất theo Ví dụ B dưới dạng chất rắn màu trắng. Hợp chất theo Ví dụ B được tinh chế thêm bằng cách nghiền với MeOH/hexan để thu được 83mg chất rắn màu trắng. m/z : 719 (M+H)⁺.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ C

Sơ đồ 3



I. xyclopropylamin, MeCN, nhiệt độ trong phòng

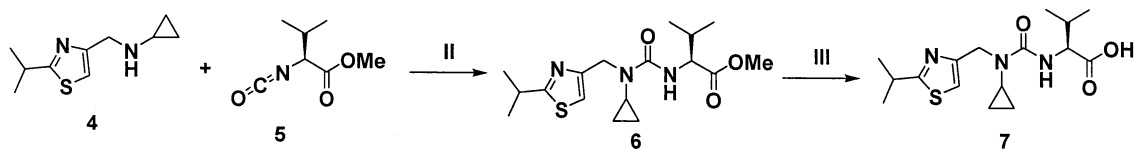
Hợp chất 3

Hợp chất 3 được điều chế theo quy trình nêu trong tài liệu: J. Med. Chem. 1998, 41, 602.

Hợp chất 4

Nạp xyclopropylamin (8,2ml, 117,8mmol) vào bình phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa Hợp chất 3 (1g, 4,71mmol) trong MeCN (8,5ml) vào trong thời gian 5 phút để tạo ra dung dịch màu vàng trong suốt, để yên dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại ra trong chân không, và tinh chế phân cận thu được bằng cách sắc ký trên silicagel (giải phóng theo gradien, EtOAc/hexan 0 đến 50%) để thu được 0,65g (70%) Hợp chất 4 dưới dạng chất lỏng màu vàng (LC/MS m/z 197 (M+H)⁺; 218 (M+Na)⁺).

Sơ đồ 4



II. nhiệt độ trong phòng, DCM; III. LiOH 1M, THF/H₂O

Hợp chất 5

Hợp chất 5 được mua từ Aldrich hoặc theo cách khác được điều chế theo quy trình nêu trong tài liệu: J. Org. Chem. 1994, 59, 1937.

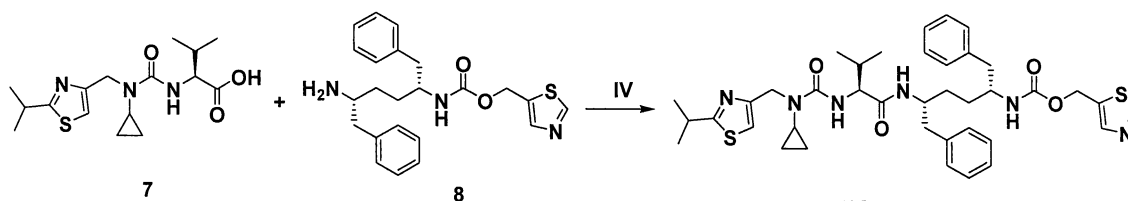
Hợp chất 6

Thêm hợp chất 5 (0,1ml, 0,695mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 4 trong DCM (3ml) ở nhiệt độ trong phòng. Để yên dung dịch trong suốt thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại ra trong chân không, và phần cặn được sắc ký trực tiếp bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silicagel (giải hấp theo gradien, EtOAc/hexan 0 đến 50%) để thu được 0,218g (89%) Hợp chất 6 (LC/MS m/z 354 ($M+H$)⁺; 729 ($2M + Na$)⁺) dưới dạng thủy tinh không màu.

Hợp chất 7

Cho Hợp chất 6 vào THF (5ml) ở nhiệt độ trong phòng, và thêm LiOH (dung dịch 1M trong H₂O) vào. Tiếp đó, khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng thu được trong 1,5 giờ. Axit hoá hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch HCl 1M đến độ pH = 3 (theo dõi bằng cách sử dụng dải thử độ pH). Sau đó, chiết hỗn hợp phản ứng đã được axit hoá vài lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ được gộp lại, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, và cô trong chân không để thu được 0,20g (hiệu suất định lượng) Hợp chất 7 (LC/MS m/z 340 ($M+H$)⁺) dưới dạng màng không màu. Hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Sơ đồ 5



IV. EDC, HOBT, DIPEA, THF

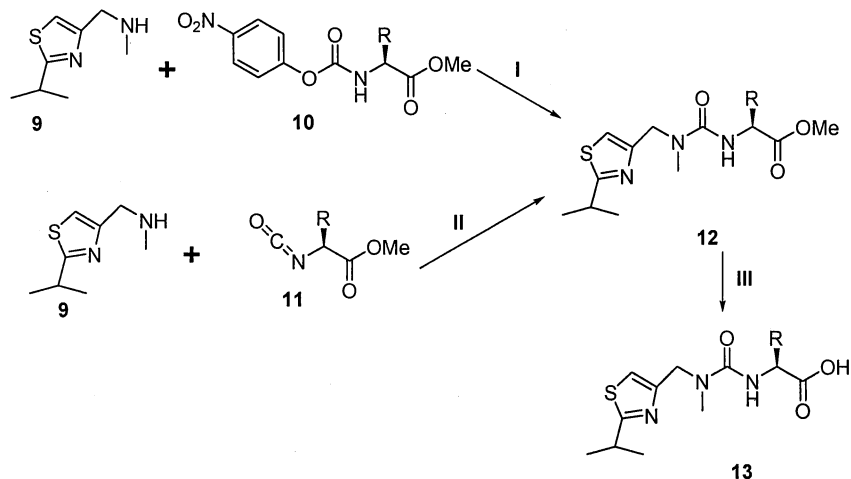
Ví dụ C

Pha loãng Hợp chất 7 (0,034g, 0,100mmol) và Hợp chất 8 (0,034g, 0,083mmol) trong THF (2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Thêm *N,N*-diisopropyletylamin (0,022ml, 0,125mmol), EDC (0,018ml, 0,099mmol) và HOBT (0,013g, 0,099mmol) vào dung dịch thu được. Tiếp đó, để yên dung dịch này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại ra trong chân không và phần cặn được cho vào MeCN (0,5ml) và cho qua bộ lọc Acrodisc LC13 PVDF (0,45μM) trước khi tinh chế bằng phương pháp HPLC tuyển chọn để thu được 0,043g (71%) hợp chất theo Ví dụ C dưới dạng chất rắn màu trắng mịn. (¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,79 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,27-7,02

(m, 10H); 6,81 (s, 1H); 5,97 (br d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 5,76 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 5,21 (dt, $J = 7,5, 12,6$ Hz, 2H); 5,02, br d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,16 (m, 1H); 3,99 (br t, $J = 6,6$ Hz, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,27 (vạch năm, $J = 6,6$ Hz, 1H); 2,85-2,50 (m, 3H); 2,23 (m, 1H); 1,82 (br s, 2H); 1,60-1,22 (m, 4H); 1,36 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H); 0,91 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,90-0,7 (m, 4H); 0,80 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); LC/MS m/z 731 (M^+)).

Điều chế hợp chất theo các ví dụ từ Ví dụ D đến Ví dụ I

Sơ đồ 6



I. $\text{Et}_3\text{N}/\text{DMAP}/\text{THF}/65^\circ\text{C}$; II. $\text{CH}_2\text{Cl}_2/25^\circ\text{C}$; III. a. $\text{NaOH}/\text{dioxan}/\text{H}_2\text{O}$; b. HCl

a: $\text{R} = \text{H}$
 b: $\text{R} = \text{CH}_3$
 c: $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_3$
 d: $\text{R} = \text{CH}_2\text{OBn}$
 e: $\text{R} = \text{CH}(\text{O}-t\text{-Bu})\text{CH}_3$
 f: $\text{R} = \text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$

Hợp chất 9

Hợp chất 9 được điều chế theo quy trình nêu trong tài liệu: J. Med. Chem. 1998, 41, 602.

Hợp chất 10

Hợp chất có cấu trúc 10 được điều chế theo quy trình nêu trong tài liệu: J. Med. Chem. 1998, 41, 602.

Hợp chất 11

Hợp chất có cấu trúc 11 được mua từ Aldrich hoặc được điều chế theo quy trình nêu trong tài liệu: J. Org. Chem. 1994, 59, 1937.

Hợp chất 12

Phương pháp 1: Thêm carbamat của Hợp chất 10 (0,6mmol), tiếp đó thêm

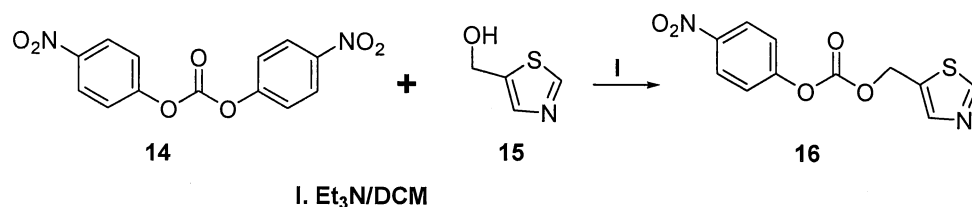
DMAP (16mg) và triethylamin (0,25ml) vào dung dịch chứa Hợp chất 9 (0,8mmol) trong THF (2ml). Đun nóng hỗn hợp thu được ở 70°C trong hai giờ và pha loãng bằng EtOAc. Pha hữu cơ được tách ra, và rửa lần lượt bằng dung dịch Na₂CO₃ bão hoà trong nước, nước, và nước muối, tiếp đó cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cặn bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silicagel, gradien hexan/EtOAc 1/1 – 1/3) để thu được hợp chất có cấu trúc 12.

Phương pháp 2: Thêm isoxyanat của Hợp chất 11 (2mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 9 (2,4mmol) trong CH₂Cl₂ (2ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 4 giờ và cô. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silicagel, hexan/EtOAc 1/1 – 1/3) để thu được hợp chất có cấu trúc 12.

Hợp chất 13

Thêm natri hydroxit (3,6mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có cấu trúc 12 (1,8mmol) trong dioxan (8ml) và nước (8ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được trong 1 giờ và axit hoá bằng HCl trong dioxan (3,6mmol). Chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄ khan. Cô pha hữu cơ đã được làm khô để thu được hợp chất có cấu trúc 13.

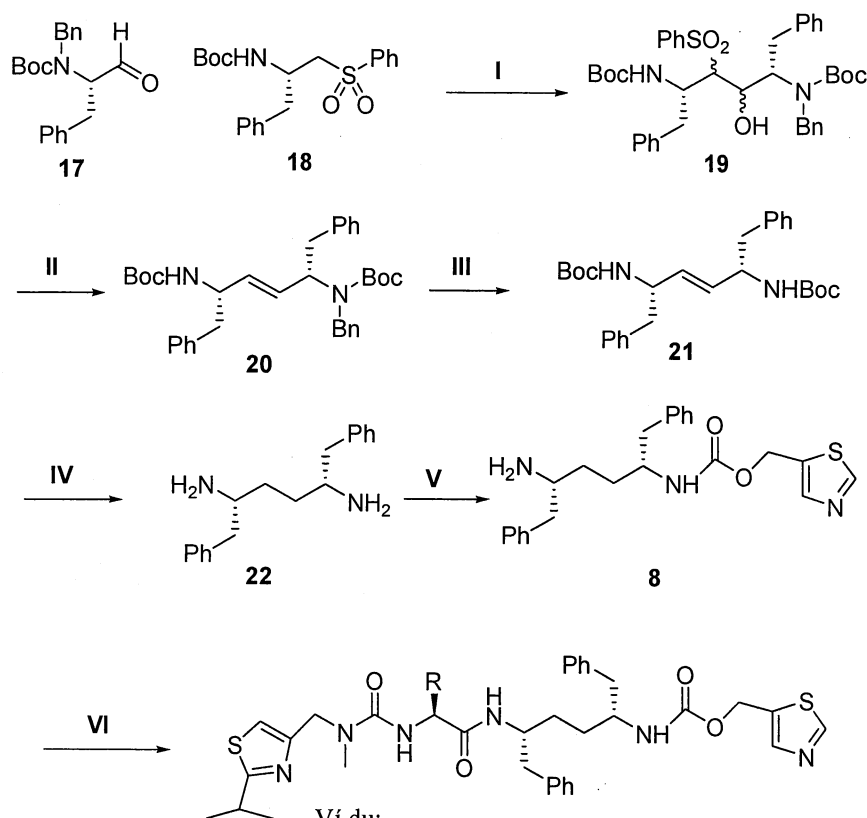
Sơ đồ 7



Hợp chất 16

Thêm Hợp chất 14 (19mmol), tiếp đó thêm triethylamin (26mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 15 (mua được từ Molekula) (17mmol) trong DCM (40ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được trong 12 giờ và cô dưới áp suất giảm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa lần lượt bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hoà trong nước, nước, và nước muối. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silicagel, dung môi rửa giải: hexan/EtOAc = 1/1) để thu được Hợp chất 16 (4,7g).

Sơ đồ 8



Ví dụ:

D: R = H

E: R = CH₃F: R = CH₂CH₃G: R = CH₂OBnH: R = CH(O-t-Bu)CH₃I: R = CH(OH)CH₃

I. a. n-BuLi/-78°C, b. i-Bu₂Al(OMe); II. a. Ac₂O/pyridin; b. Na-Hg/MeOH/THF; III. Na/NH₃/-33°C;
 IV. a. H₂/Pd 10%/C; b. TFA/DCM; V. Hợp chất 16/Et₃N; VI. axit có cấu trúc 13/EDC/HOBt

Hợp chất 17

Hợp chất 17 được điều chế theo quy trình nêu trong tài liệu: Tetrahedron 1997, 53, 4769.

Hợp chất 18

Hợp chất 18 được điều chế theo quy trình nêu trong tài liệu: J. Org. Chem. 1987, 52, 3759.

Hợp chất 19

Đun nóng hồi lưu hỗn dịch chứa Hợp chất 18 (7,4mmol) trong THF (200ml) cho đến khi thu được dung dịch trong suốt. Làm lạnh dung dịch này đến -78°C và thêm nhỏ giọt n-butyllithi (14,8mmol) vào để tạo ra dung dịch chứa dianion của hợp chất sulfon 18.

Thêm dung dịch chứa MeOH (7,8mmol) trong THF (5ml) vào dung dịch

DIBAL-H (7,8mmol) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được trong 5 phút và làm lạnh đến -78°C. Thêm dung dịch chứa Hợp chất 17 (6,6mmol) trong THF (5ml) vào dung dịch DIBAL-H/MeOH thu được ở trên, và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được trong 5 phút nữa. Cho dung dịch chứa phức chất aldehyt thu được vào dung dịch chứa dianion của hợp chất sulfon 18. Khuấy hỗn hợp thu được ở -78 °C trong 30 phút, tôi bằng dung dịch NH₄Cl trong nước, và đun nóng nhẹ đến 25°C. Sau đó, chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc, và cô để thu được Hợp chất 19 dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. (m/z 737,3 (M+Na)⁺).

Ví dụ 20

Thêm Ac₂O (1,5ml), tiếp đó thêm pyridin (3ml) vào dung dịch chứa Hợp chất 19 trong DCM (20ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ và cô. Hoà tan phần cô thu được trong MeOH (30ml) và làm lạnh đến 0°C. Thêm NaH₂PO₄ (4,9g), tiếp đó thêm Na-Hg mới được điều chế (6%, 6g) vào dung dịch thu được. Đun nóng nhẹ hỗn hợp thu được đến 25°C và khuấy trong 12 giờ. Tiếp đó, thêm nước (50ml) vào, hỗn hợp thu được được lọc và cô. Pha loãng dịch cô bằng EtOAc và rửa bằng nước muối. Pha hữu cơ được cô. Tinh chế bằng cách sắc ký cột (silicagel, dung môi rửa giải: hexan/EtOAc = 10/1) để thu được Hợp chất 20 (1,4g).

Hợp chất 21

Thêm dung dịch chứa Hợp chất 20 (1,4g) trong THF (2,5ml) vào amoniac dạng lỏng (25ml) ở -33 °C. Thêm từ từ natri vào cho đến khi dung dịch có màu xanh dương bền. Khuấy hỗn hợp thu được trong 1 giờ. Tiếp đó, thêm từ từ NH₄Cl dạng rắn (6g) vào, đun nóng nhẹ hỗn hợp thu được đến 25°C, và amoniac được làm bay hơi. Pha loãng hỗn hợp thu được bằng EtOAc, và rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silicagel, dung môi rửa giải: hexan/EtOAc = 5/1) để thu được Hợp chất 21 (1,15g).

Hợp chất 22

Hydro hoá hỗn hợp gồm Hợp chất 21 (1,15g) và Pd 10%/C (160mg) trong MeOH (20ml) trong 12 giờ. Thêm Celite vào và khuấy hỗn hợp thu được trong 5 phút. Tiếp đó, lọc hỗn hợp này và cô để thu được hợp chất trung gian (1g). Hòa tan hợp chất trung gian này (700mg) trong DCM (20ml) và TFA (4ml), và khuấy hỗn hợp thu được

trong 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm. Pha loãng hỗn hợp đã cô bằng EtOAc, và rửa lần lượt bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hoà trong nước, nước, và nước muối. Cô hỗn hợp chứa EtOAc đã rửa để thu được Hợp chất 22 (420mg).

Hợp chất 8

Thêm Hợp chất 16 (1,57mmol), tiếp đó thêm diisopropyletylamin (3,14mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 22 (1,57mmol) trong CH_3CN (16ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ. Tiếp đó, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, và rửa lần lượt bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hoà trong nước, nước và nước muối. Tinh chế bằng phương pháp HPLC đảo pha (cột Phenomenex Synergi® Comb-HTS, dung môi rửa giải: CH_3CN 25%-100% trong nước) để thu được Hợp chất 8 (460mg).

Ví dụ D

Thêm HOBt (15mg), EDC (26mg), và diisopropyletylamin (0,25ml) vào dung dịch chứa Hợp chất 13a ($\text{R} = \text{H}$; 0,08mmol) và Hợp chất 8 (0,06mmol) trong THF (1ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ và cô. Tinh chế bằng phương pháp HPLC đảo pha (cột Phenomenex Synergi® Comb-HTS, dung môi rửa giải: CH_3CN 25%-100% trong nước) để thu được hợp chất theo Ví dụ D (27mg). m/z 663,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H-NMR (CDCl_3) δ 8,79 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,25-7,04 (10H, m), 6,98 (1H, s), 6,25 (1H, m), 5,25 (3H, m), 4,40 (2H, s), 4,12 (1H, m), 3,8 (3H, m), 3,22 (1H, m), 2,95 (3H, s), 2,70 (4H, m), 1,60 (4H, m), 1,26 (6 H, d, $J = 7$ Hz).

Ví dụ E

Hợp chất theo Ví dụ E được điều chế theo quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ D (30mg), chỉ khác là Hợp chất 13b được sử dụng thay cho Hợp chất 13a. m/z 677,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ví dụ F

Hợp chất theo Ví dụ F được điều chế theo quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ D (40mg), chỉ khác là Hợp chất 13c được sử dụng thay cho Hợp chất 13a. m/z 691,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H-NMR (CDCl_3) δ 8,80 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,25-7,06 (10H, m), 6,98 (1H, s), 6,35 (1H, m), 6,23 (1H, m), 5,24 (2H, s), 5,12 (1H, m), 4,34 (2H, s), 4,10 (2H, m), 3,78 (1H, m), 3,23 (1H, m), 2,90 (3H, s), 2,68 (4H, m), 1,90 (2H, m), 1,7-1,4 (4H, m), 1,36 (6 H, d, $J = 7,0$ Hz), 0,90 (3 H, t, $J = 7,3$ Hz)

Ví dụ G

Hợp chất theo Ví dụ G được điều chế theo quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ D (84mg), chỉ khác là Hợp chất 13d được sử dụng thay cho Hợp chất 13a. m/z 783,2 (M+H)⁺.

Ví dụ H

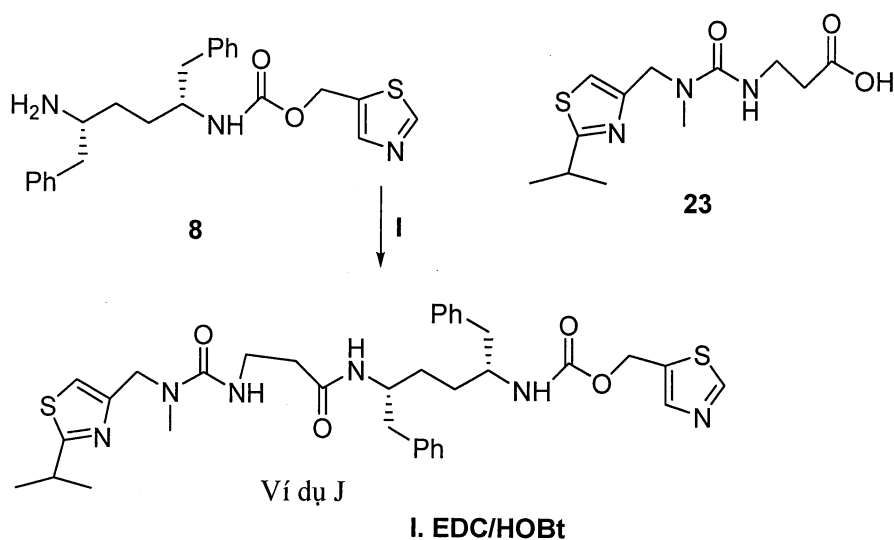
Hợp chất theo Ví dụ H được điều chế theo quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ D (90mg), chỉ khác là Hợp chất 13e được sử dụng thay cho Hợp chất 13a. m/z 763,2 (M+H)⁺.

Ví dụ I

Hoà tan hợp chất theo Ví dụ H (24mg) trong TFA (2ml) và khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ, tiếp đó cô, tinh chế bằng phương pháp HPLC đảo pha (cột Phenomenex Synergi® Comb-HTS, dung môi rửa giải: CH₃CN 25%-100% trong nước) để thu được hợp chất theo Ví dụ I (14mg). m/z 707,2 (M+H)⁺. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,82 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,26-7,04 (10H, m), 7,0 (1H, s), 5,25 (2H, s), 4,86 (1H, m), 4,56 (1H, m), 4,37 (2H, m), 4,13 (1H, m), 4,06 (1H, m), 3,86 (1H, m), 3,32 (1H, m), 2,99 (3H, s), 2,8-2,6 (4H, m), 1,6-1,4 (4H, m), 1,37 (6H, m), 1,15 (3H, m).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ J

Sơ đồ 9



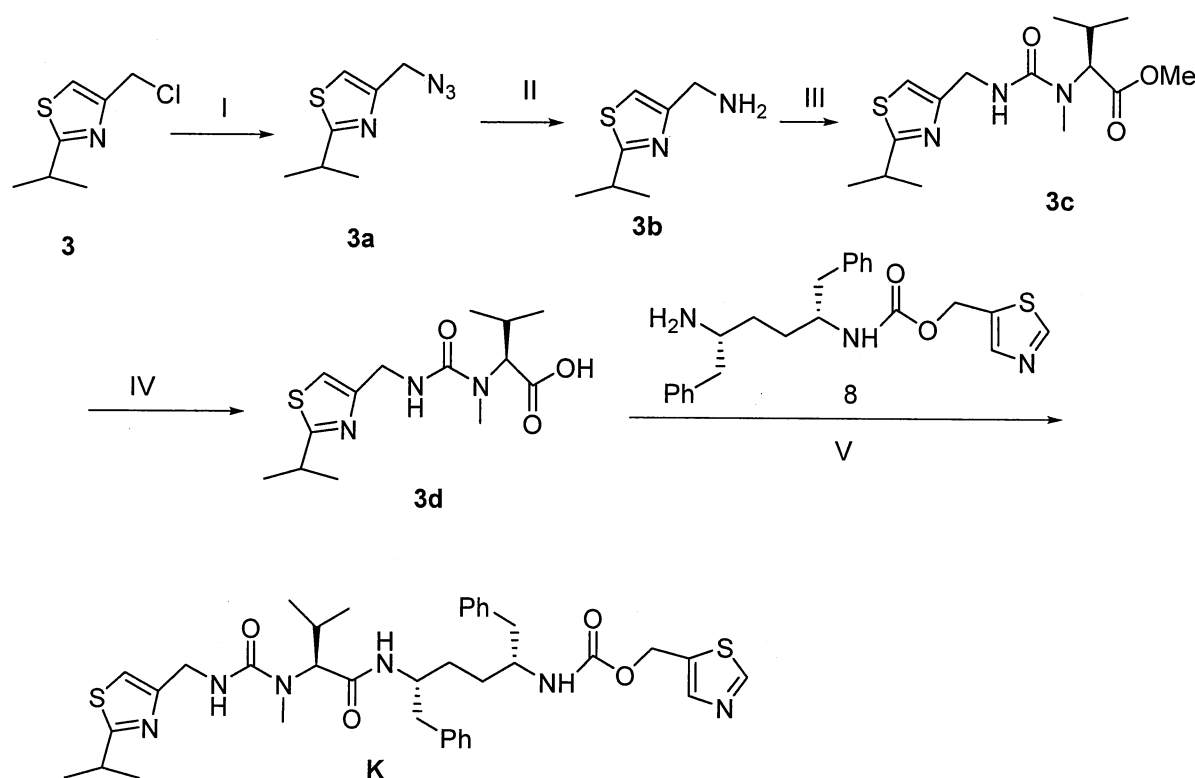
Ví dụ J

Hợp chất 23 được điều chế theo quy trình điều chế Hợp chất 13, chỉ khác là methyl 3-isocyanatopropionat được sử dụng thay cho Hợp chất 11.

Hợp chất theo Ví dụ J được điều chế theo quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ D (37mg), chỉ khác là Hợp chất 23 được sử dụng thay cho Hợp chất 13a. m/z 677,2 $(M+H)^+$.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ K

Sơ đồ 10



1. NaN_3/DMF ; II. $\text{PPh}_3/\text{H}_2\text{O}$; III. a. $\text{Cl}_3\text{COCOCCl}_3$; b. $\text{HCl-NH}_2\text{CHiPrCO}_2\text{Et}$;
IV. a. NaOH ; b. HCl ; V. EDC/HOBt /hợp chất 8

Ví dụ K

Hợp chất 5a

Hợp chất 5a được điều chế theo quy trình đã biết trong lĩnh vực này nêu trong tài liệu: Synthesis, 823, 1976.

Hợp chất 5b

Thêm nước (69 μl , 3,9mmol), tiếp đó thêm triphenylphosphin (1,06g, 4,0mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 5a (700mg, 3,9mmol) trong THF (10ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ. Dung môi được loại ra và hỗn hợp tạo ra được làm khô để thu

được Hợp chất 5b, hợp chất này được sử dụng trong công đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 5c

Thêm dung dịch chứa Hợp chất 5b (1mmol) và $i\text{PrNEt}_2$ (0,38ml, 2,2mmol) trong CH_2Cl_2 (3,5ml) vào dung dịch chứa triphosgen (110mg, 0,37mmol) trong CH_2Cl_2 (2ml) ở 0°C trong thời gian 30 phút. Khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút, và thêm dung dịch chứa muối HCl của este methyl của amino N-methyl leuxin (182mg, 1mmol) và $i\text{PrNEt}_2$ (0,34ml, 2,2mmol) trong CH_2Cl_2 (2ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ, và pha loãng bằng EtOAc. Rửa dung dịch thu được bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa (2 lần), nước (2 lần), và nước muối, và làm khô bằng Na_2SO_4 . Cô và tinh chế bằng phương pháp sắc cột nhanh trên silicagel để thu được Hợp chất 5c (300mg).

Hợp chất 5d

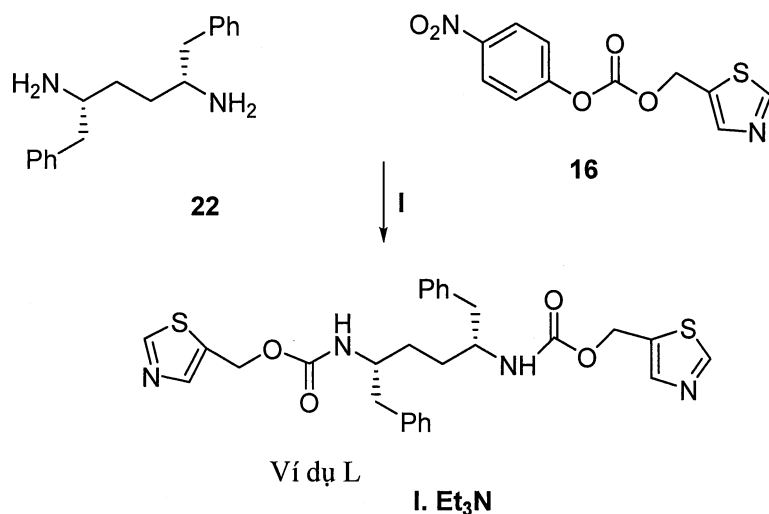
Hợp chất 5d được điều chế theo quy trình điều chế Hợp chất 13, chỉ khác là Hợp chất 5c được sử dụng thay cho Hợp chất 12.

Ví dụ K

Ví dụ K được điều chế theo quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ D (7mg), chỉ khác là Hợp chất 5d được sử dụng thay cho Hợp chất 13a. m/z 705,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H -NMR (CDCl_3) δ 8,8 (1H, m), 7,86 (1H, s), 7,26-6,8 (11H, m), 6,10 (1H, m), 5,5-5,10 (4H, m), 4,46 (2H, m), 4,2-3,75 (3H, m), 3,25 (1H, m), 2,82/2,4 (3 H), 2,8-2,5 (4H, m), 2,17 (1H, m), 1,7-1,2 (10H, m), 0,8 (6H, m).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ L

Sơ đồ 11

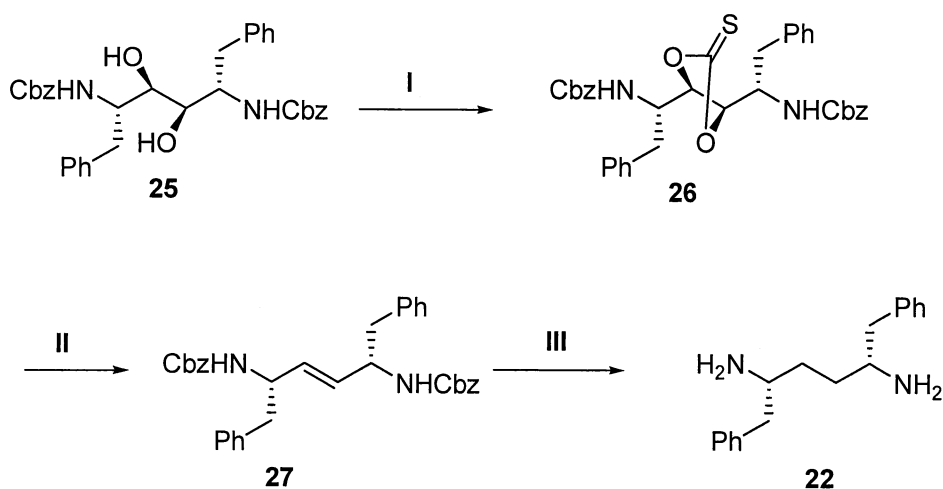


Ví dụ L

Thêm Hợp chất 16 (3,14 mmol), tiếp đó thêm triethylamin (4,71mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 22 (1,57mmol) trong CH₃CN (16ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa lần lượt bằng dung dịch Na₂CO₃ bão hoà trong nước, nước, và nước muối. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silicagel, dung môi rửa giải: hexan/EtOAc = 1/1) để thu được hợp chất theo Ví dụ L (460mg). m/z 551,2 (M+H)⁺. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,81 (2H, s), 7,85 (2H, s), 7,26-7,0 (10H, m), 5,24 (4H, s), 4,50 (2H, m), 3,87 (2H, m), 2,73 (4H, m), 1,4-1,2 (4H, m).

Quy trình khác để điều chế Hợp chất 22

Sơ đồ 12



Hợp chất 25

Hợp chất 25 được điều chế theo quy trình đã biết trong lĩnh vực này được mô tả trong tài liệu: J. Org. Chem. 1996, 61, 444, chỉ khác là chất đồng phân L được điều chế thay cho chất đồng phân D.

Hợp chất 26

Đun nóng hỗn hợp gồm Hợp chất 25 (7,4g) và 1,1'-thiocarbonyldiimidaxol (4,5g) trong THF (260ml) ở 65°C trong 54 giờ. Loại dung môi ra khỏi hỗn hợp thu được dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng cách sắc ký cột (silicagel, hexan/EtOAc = 1/1) để thu được Hợp chất 26 (7,33g).

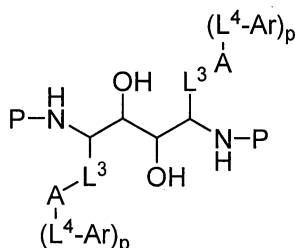
Hợp chất 27

Đun nóng hỗn hợp gồm Hợp chất 26 (7,3g) và triethylphosphit (100ml) ở 160°C trong 4 giờ. Các chất phản ứng dư được loại ra dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng cách sắc ký cột (silicagel, hexan/EtOAc = 3/1) để thu được Hợp chất 27 (5g).

Hợp chất 22

Hydro hóa hỗn hợp gồm Hợp chất 27 (250mg) trong i-PrOH/EtOAc (5mL/5mL) trong 14 giờ với sự có mặt của Pd 10%/C (75mg). Thêm Celite vào hỗn hợp thu được, và khuấy hỗn hợp này trong 5 phút. Lọc và làm bay hơi dung môi để thu được Hợp chất 22 (116mg).

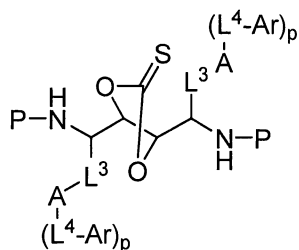
Chuyên gia trong lĩnh vực này nhận thấy rằng quy trình nêu trong Sơ đồ 12 có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất 1,4-diamin được thể ở vị 1,4 khác nhau tương tự với Hợp chất 22. Ví dụ, hợp chất 2,3-dihydroxy-1,4-diamin được bảo vệ amin tương tự với Hợp chất 25 có thể được điều chế:



Chất tương tự Hợp chất 25

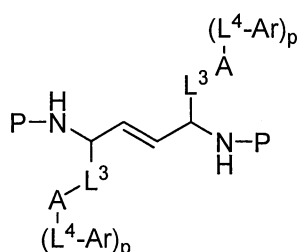
trong đó L^3 , A, Ar, và P là như được xác định ở đây, và nhóm bảo vệ "P" là nhóm bảo vệ amin bất kỳ được mô tả trong tài liệu: Protective Groups in Organic Synthesis,

Theodora W. Greene và Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN 0-471-16019-9). Tiếp đó, các chất tương tự Hợp chất 25 có thể được chuyển hoá theo các phương pháp được mô tả trong Sơ đồ 12, để tạo ra các chất tương tự Hợp chất 26:



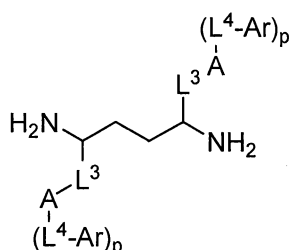
Chất tương tự Hợp chất 26;

Chất tương tự Hợp chất 27:



Chất tương tự Hợp chất 27; và

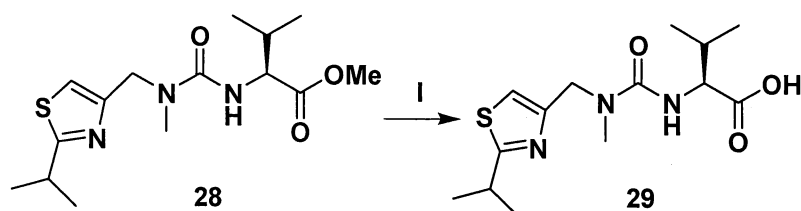
Chất tương tự Hợp chất 22:



Chất tương tự Hợp chất 22.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ M và Ví dụ N

Sơ đồ 13



I. a. LiOH, THF/H₂O, 25 °C; b. HCl

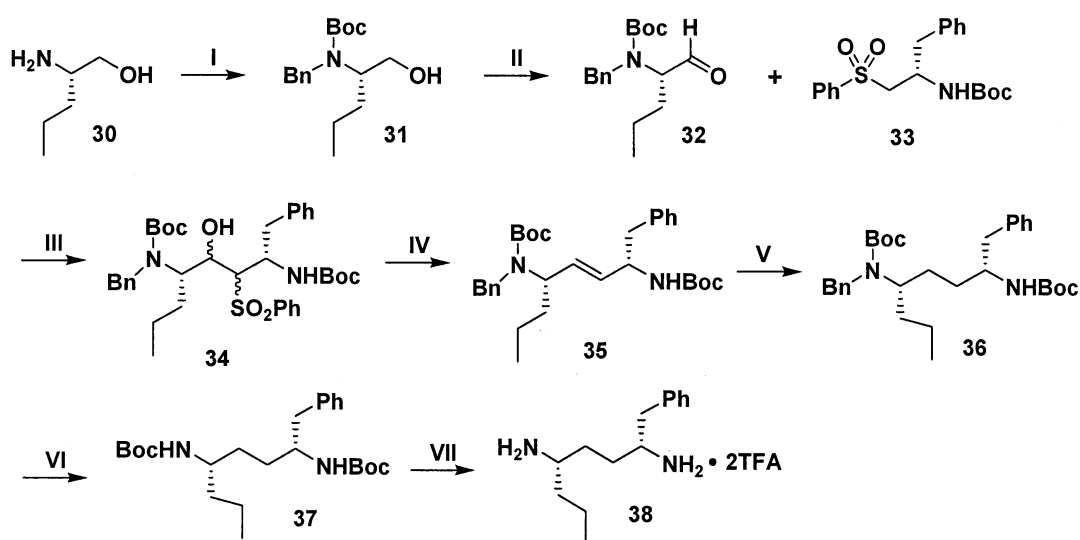
Hợp chất 29

Hợp chất 28 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình

được sử dụng để điều chế Hợp chất 6 (được mô tả trong Sơ đồ 4), chỉ khác là Hợp chất 9 được sử dụng thay cho Hợp chất 4.

Thêm dung dịch LiOH 1M mới được điều chế (4,6ml, 4,6mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 28 (0,757g, 2,31mmol) trong THF (9ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 1,5 giờ, thêm dung dịch HCl 1M (7ml, 7mmol) vào và chiết kỹ hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (5 x 15ml). Các lớp hữu cơ được gộp lại, làm khô bằng Na₂SO₄ khan và các chất dễ bay hơi được loại ra trong chân không để thu được 0,677g (93%) Hợp chất 29 dưới dạng chất rắn dạng thủy tinh không màu (LC/MS *m/z* 314,0 (M+H)⁺), hợp chất này được sử dụng trong quy trình tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Sơ đồ 14



I. a. PhCHO, MeOH; b. NaBH₄; c. Boc₂O, THF/H₂O. II. Pyr-SO₃, Et₃N, DMSO 0°C. III. *n*-BuLi, MeOAl(*i*-Bu)₂, THF, -78°C; IV. a. Ac₂O, pyr, CH₂Cl₂; b. Na 6%/Hg, Na₂HPO₄, MeOH; V. H₂, Pd 10%/C, MeOH; VI. Na/NH₃, THF, -35°C. VII. TFA 20%/DCM

Hợp chất 30

Hợp chất 30 được mua từ Aldrich Chemical Co., và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 31

Thêm benzaldehyt (8,1ml, 80mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 30 (8,25g, 80mmol) trong MeOH (50ml) và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C và thêm từng phần NaBH₄ (3,33g, 88mmol) vào. Sau khi để tăng nhiệt độ hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, thêm axit axetic băng (2ml) vào. Cô dung dịch nhớt thu được trong chân

không. Thêm EtOAc và H₂O (50ml mỗi loại) vào và chiết pha nước bằng EtOAc. Các pha hữu cơ được gộp lại, rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hoà, nước muối, và cô trong chân không. Cho sản phẩm thu được vào THF (25ml) và H₂O (25ml) ở nhiệt độ trong phòng và thêm Boc₂O (15,1g, 69,2mmol) vào để tạo ra huyền phù mờ đục, khuấy mạnh huyền phù này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. THF được loại ra trong chân không, và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được gộp lại, rửa bằng nước muối và làm khô bằng MgSO₄ khan và cô trong chân không. Sắc ký trên SiO₂ (3/1 Hex/EtOAc) để thu được 18,5g (79%) Hợp chất 31 dưới dạng dầu không màu (LC/MS *m/z* 293,9 (M+H)⁺).

Hợp chất 32

Pha loãng Hợp chất 31 (5,95g, 20,3mmol) và Et₃N (9,9ml, 71mmol) trong DMSO (65ml) và để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút trước khi làm lạnh đến 0°C. Thêm pyridin•SO₃ cùng một lúc vào và giữ hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 5°C để ngăn ngừa quá trình đông lạnh. Sau thời gian 45 phút, rót hỗn hợp phản ứng vào nước chứa nước đá và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được gộp lại, rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hoà, H₂O, và làm khô bằng MgSO₄ khan trước khi cô trong chân không (nhiệt độ bồn: 25°C) để thu được 4,39g (74%) Hợp chất 32 dưới dạng dầu màu vàng trong suốt, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (chất đồng phân quay quang chính) 9,36 (br s, 1H); 5,01 (d, *J* = 15 Hz, 1H); 4,12 (d, *J* = 15 Hz, 1H); 3,45 (m, 1H); 2,04-1,88 (m, 1H); 1,80-1,58 (m, 1H); 1,54-1,20 (m, 2H); 1,47 (s, 9H); 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). (chất đồng phân quay quang phụ) 9,46 (br s, 1H); 4,71 (d, *J* = 15 Hz, 1H); 4,20 (d, *J* = 15 Hz, 1H); 3,78 (m, 1H); 2,04-1,88 (m, 1H); 1,80-1,58 (m, 1H); 1,54-1,20 (m, 2H); 1,47 (s, 9H); 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H)

Hợp chất 34

Đun nóng hồi lưu huyền phù chứa Hợp chất 33 (6,23g, 16,6mmol) trong THF (500ml) cho đến khi thu được dung dịch đồng nhất. Làm lạnh dung dịch thu được đến -78 °C và thêm dung dịch *n*-BuLi 1,6M (19,7ml, 31,5mmol) vào để thu được dung dịch màu vàng trong suốt. Trong khi đó, DIBAL-OMe được điều chế bằng cách pha loãng DIBAL-H (1M trong hexan, 18,1ml, 18,1mmol) trong THF (8ml) và làm lạnh đến 0°C trước khi thêm MeOH (0,73ml, 18,1mmol) vào. Dung dịch này được để yên

trong khi pha loãng Hợp chất 32 (4,39g, 15,1mmol) trong THF (15ml) và làm lạnh đến -78°C . Thêm dung dịch DIBAL-OMe qua ống vào dung dịch chứa Hợp chất 32 và để yên trong 5 phút trước khi thêm vào dung dịch chứa dianion lưu huỳnh. Dung dịch màu vàng trong suốt thu được để yên ở -78°C trong 1 giờ. Tôi hỗn hợp phản ứng bằng cách thêm dung dịch NH_4Cl (100ml) vào ở -78°C và để tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Thêm nước vào cho đến khi toàn bộ các chất rắn kết tủa được hoà tan và tách riêng các lớp. Lớp THF được cô trong chân không trong khi lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ lại được gộp lại, rửa bằng nước muối, và xử lý như tương thu được bằng NaOH dạng rắn cho đến khi thu được hỗn hợp hai lớp đồng nhất. Lớp nước được chiết bằng EtOAc và các lớp hữu cơ được gộp lại, làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Tiến hành cô trong chân không để thu được 9,57g (95%) Hợp chất 34 dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (LC/MS m/z : 689,3 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺), hợp chất này được sử dụng trong quy trình tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 35

Tạo huyền phù Hợp chất 34 thô trong CH_2Cl_2 (65ml), tiếp đó thêm pyridin (6,7ml, 83mmol) và anhydrit axetic (3,5ml, 36,5mmol) vào. Dung dịch thu được để yên ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm MeOH (6ml) vào và sau thời gian 10 phút, rót hỗn hợp phản ứng vào nước muối. Thêm nước vào để tạo ra hỗn hợp hai lớp, các lớp được tách ra và pha nước được chiết lại bằng CH_2Cl_2 . Các lớp hữu cơ được gộp lại, làm khô bằng MgSO_4 khan và cô trong chân không để thu được 8,95g (88%) chất rắn màu trắng, chất rắn này được cho ngay vào MeOH (100ml). Thêm Na_2HPO_4 (11,4g, 80,3mmol) vào và làm lạnh huyền phù đặc thu được đến 0°C trước khi thêm từng phần Na-Hg (6%, 14,5g, 37,8mmol) vào. Sau khi để yên ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, thêm H_2O (30ml) vào và lọc hỗn hợp phản ứng qua tấm Celite. MeOH được loại ra trong chân không và chiết phần cặn chứa nước bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được gộp lại, rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 khan và cô trong chân không để thu được dầu màu vàng, dầu này được tinh chế bằng cách sắc ký trên SiO_2 (EtOAc 0-15%/hexan) để thu được 2,14g (34%) Hợp chất 35 dưới dạng dầu không màu (LC/MS m/z : 531,2 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺).

Hợp chất 36

Pha loãng Hợp chất 35 (1,73g, 3,4mmol) trong MeOH (7,5ml) và thêm Pd

10%/C (0,36g, 0,34mmol) vào. Môi trường được thay thế bằng bóng H₂ và để yên hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng qua tấm Celite, rửa dịch lọc vài lần bằng MeOH, các lớp hữu cơ được gộp lại, cô trong chân không để thu được 1,45g (83%) Hợp chất 36 dưới dạng dầu không màu (LC/MS *m/z*: 533,2 (M+Na)⁺), hợp chất này được sử dụng trong quy trình tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

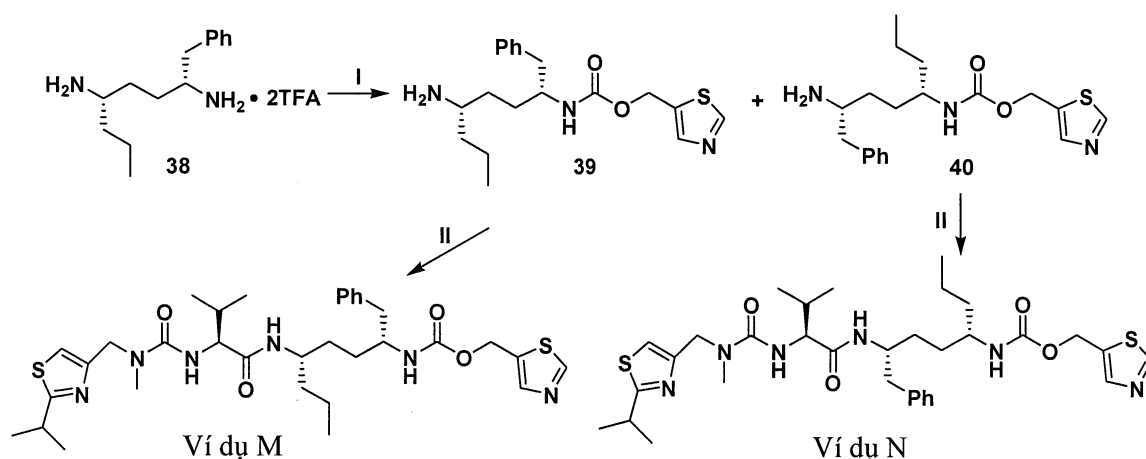
Hợp chất 37

Pha loãng Hợp chất 36 (0,528g, 1,03mmol) trong THF (3ml) và thêm vào amoniac dạng lỏng (khoảng 20ml) ở -35 °C. Thêm Na với từng miếng nhỏ vào cho đến khi thu được màu xanh dương bền. Sau thời gian 1,5 giờ, thêm từng phần NH₄Cl dạng rắn vào cho đến khi Na còn lại được tiêu thụ hết và để amoniac thoát ra ở nhiệt độ môi trường. Thêm nước và EtOAc (20ml mỗi loại) vào, và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được gộp lại, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không để thu được 0,395g (91%) Hợp chất 37 dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong các quy trình tiếp theo (LC/MS *m/z*: 421,1 (M+H)⁺; 443,2 (M+Na)⁺).

Hợp chất 38

Pha loãng Hợp chất 37 (0,362g, 0,861mmol) trong CH₂Cl₂ (3,2ml). Thêm axit trifloaxetic (0,8ml) vào và dung dịch trong suốt thu được được để yên qua đêm. Sau khi cô trong chân không, phần cặn thu được được chưng cất đồng sôi với toluen vài lần để loại TFA dư. Thu được 0,382g (99%) muối bis-trifloaxetat của Hợp chất 38 dưới dạng dầu không màu, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (LC/MS *m/z*: 221,1(M+H)⁺).

Sơ đồ 15



I. cacbonat 16, DIPEA, MeCN; II. axit 29, EDC, HOBt, DIPEA, THF

Hợp chất 39 và Hợp chất 40

Pha loãng Hợp chất 38 (0,382g, 0,852mmol) trong MeCN (10ml) và thêm *N,N*-diisopropyletylamin (0,60ml, 3,41mmol), tiếp đó thêm dung dịch chứa Hợp chất 16 trong MeCN (1,5ml) vào. Dung dịch màu vàng trong suốt thu được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ và các chất dễ bay hơi được loại ra trong chân không. Phần cặn được cho vào hỗn hợp CHCl_3/IPA với tỷ lệ 3/1 (thể tích/thể tích, 13ml) và xử lý bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hoà (3ml). Pha loãng huyền phù thu được bằng H_2O (3ml), và chiết kỹ lớp nước bằng hỗn hợp CHCl_3/IPA với tỷ lệ 3/1. Các lớp hữu cơ được gộp lại, làm khô bằng hỗn hợp Na_2SO_4 khan/ Na_2CO_3 khan với tỷ lệ 3/2 (trọng lượng/trọng lượng) và cô trong chân không. Sắc ký trên SiO_2 (MeOH 0-20%/CH₂Cl₂) để thu được 0,043g (14%) Hợp chất 39 dưới dạng màng không màu (LC/MS m/z : 362,1 (M+H)⁺) và 0,105g (34%) Hợp chất 40 dưới dạng màng không màu (LC/MS m/z : 362,1 (M+H)⁺).

Ví dụ M

Nạp Hợp chất 39 (0,048g, 0,133mmol) vào bình phản ứng và thêm Hợp chất 29 dưới dạng dung dịch 0,2M trong THF (0,8ml, 0,160mmol) vào. Thêm THF (1ml), tiếp đó thêm DIPEA (0,026ml, 0,145mmol), HOBt (0,022g, 0,160mmol) và cuối cùng thêm EDC (0,028ml, 0,160mmol) vào. Dung dịch không màu trong suốt thu được để yên qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại ra trong chân không và phần cặn được sắc ký trên SiO_2 (0-20% MeOH/CH₂Cl₂). Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được cô trong chân không và tinh chế bằng phương pháp LC/MS tuyển chọn để thu được 0,018g (20%) hợp chất theo Ví dụ M dưới dạng màng không màu LC/MS m/z : 657,2 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,95 (s, 1H); 7,88 (br s, 1H); 7,27-

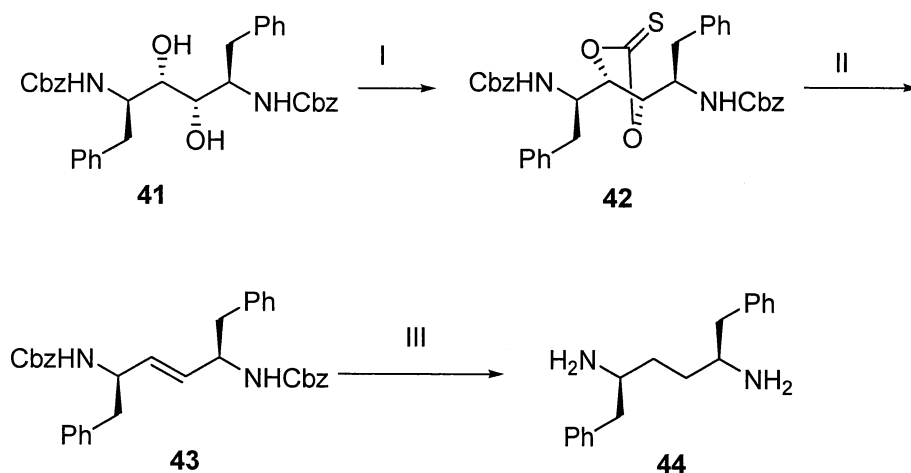
7,04 (m, 5H); 7,04 (s, 1H); 6,60-6,20 (m, 2H); 5,22 (m, 2H); 5,12 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H); 4,50 (m, 2H); 4,01 (br s, 1H); 3,83 (m, 2H); 3,38 (m, 1H); 3,10-2,94 (m, 3H); 2,74 (m, 2H); 2,23 (m, 1H); 1,64-1,15 (m, 8H); 1,40 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H); 0,96 (m, 6H); 0,83 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Ví dụ N

Hợp chất theo Ví dụ N được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ M, trong đó sử dụng các chất phản ứng sau: Hợp chất 40 (0,055g, 0,152mmol); Hợp chất 29 (0,92ml dung dịch THF 0,2M, 0,183mmol); THF (1ml); DIPEA (0,040ml, 0,228mmol); HOBt (0,025g, 0,182mmol); EDC (0,032ml, 0,182mmol). Tách được 0,087g (87%) hợp chất theo Ví dụ N dưới dạng màng không màu (LC/MS m/z : 657,2 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR CDCl₃, 300 MHz) δ 8,84 (s, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,27-7,04 (m, 5H); 7,04 (s, 1H); 6,28 (br s, 1H); 6,12 (br s, 1H); 5,25 (m, 2H); 5,11 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 4,62-4,32 (m, 2H); 4,19 (m, 1H); 4,01 (br s, 1H); 3,53 (m, 1H); 3,10-2,90 (m, 3H); 2,72 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 2,29 (m, 1H); 1,65-1,18 (m, 8H); 1,39 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H); 1,00-0,78 (m, 9H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ O và Ví dụ P

Sơ đồ 16



I. TCDI/THF/65°C; II. P(OEt)₃/160°C; III. H₂, Pd 10%/C

Hợp chất 41

Hợp chất 41 được điều chế theo quy trình được mô tả trong tài liệu: *J. Org. Chem.* 1996, 61, 444-450.

Hợp chất 42

Đun nóng hỗn hợp gồm Hợp chất 41 (1,73g, 3mmol) và 1,1'-thiocarbonyldiimidazol (1,14g, 6,1mmol) trong THF (60ml) ở 65°C trong 72 giờ. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm. Pha loãng hỗn hợp thu được bằng EtOAc, và rửa lần lượt bằng dung dịch HCl 1N, nước, và nước muối, và làm khô bằng MgSO₄. Tinh chế bằng cách sắc ký cột (silicagel, hexan/EtOAc = 1/1) để thu được Hợp chất 42 (980mg). m/z: 611,1 (M+H)⁺.

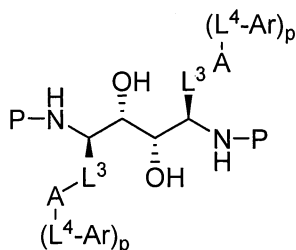
Hợp chất 43

Đun nóng hỗn hợp gồm Hợp chất 42 (980mg) và triethyl phosphit (10ml) ở 160°C trong 14 giờ. Các chất phản ứng dư được loại ra dưới áp suất giảm. tái kết tinh từ hỗn hợp gồm hexan (11ml) và EtOAc (3,6ml) để thu được Hợp chất 57 (580mg). m/z: 557,3 (M+Na)⁺.

Hợp chất 44

Hydro hoá hỗn hợp gồm Hợp chất 43 (580mg) trong i-PrOH/EtOAc (12ml/12ml) dưới áp suất cao (100 psi (khoảng 690 kPa)) trong 24 giờ với sự có mặt của Pd 10%/C (200mg). Thêm Celite vào và khuấy hỗn hợp thu được trong 5 phút. Lọc và làm bay hơi để thu được Hợp chất 44 (285mg). m/z: 269,1 (M+H)⁺.

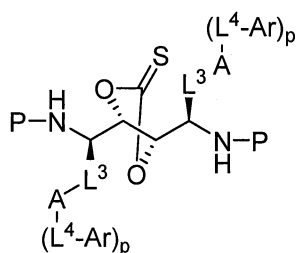
Chuyên gia trong lĩnh vực này nhận thấy rằng quy trình được mô tả trong Sơ đồ 16 có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất 1,4-diamin được thế ở vị trí 1,4 khác nhau tương tự với Hợp chất 44. Ví dụ, hợp chất 2,3-dihydroxy-1,4-diamin được bảo vệ amin tương tự với Hợp chất 41 có thể được điều chế:



Chất tương tự Hợp chất 41

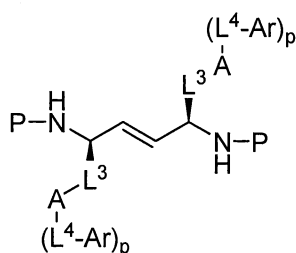
trong đó L³, A, Ar, và P là như được xác định ở đây, và nhóm bảo vệ "P" là nhóm bảo vệ amin bất kỳ được mô tả trong tài liệu: Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene và Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999,

ISBN 0-471-16019-9). Tiếp đó, các chất tương tự Hợp chất 41 có thể được chuyển hoá theo các phương pháp được mô tả trong Sơ đồ 16 để tạo ra các chất tương tự Hợp chất 42:



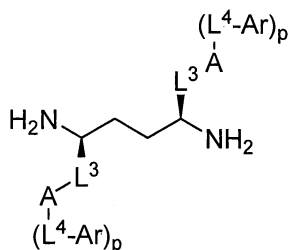
Chất tương tự Hợp chất 42;

Chất tương tự Hợp chất 43:



Chất tương tự Hợp chất 43; và

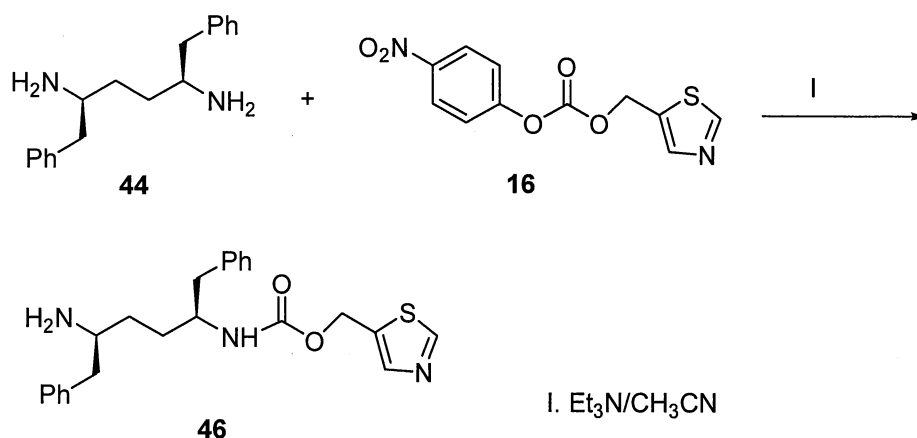
Chất tương tự Hợp chất 44:



Chất tương tự Hợp chất 44.

Ngoài ra, cũng cần thấy rằng các cấu hình hoá học lập thể khác với các cấu hình đã được thể hiện (tức là chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang) có thể được điều chế bằng cách lựa chọn các chất tương tự Hợp chất 41 có cấu hình hoá học lập thể thích hợp ở các tâm không đối xứng.

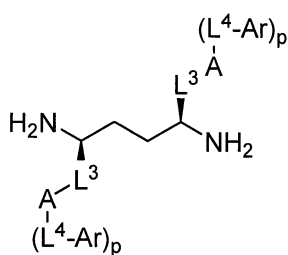
Sơ đồ 17



Hợp chất 46

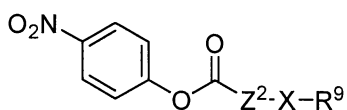
Thêm Hợp chất 16 (892mg, 3,2mmol), tiếp đó thêm diisopropyletylamin (1,2ml, 7mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 45 (950mg, 3,5mmol) trong CH₃CN (36ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ ở 25°C. Pha loãng hỗn hợp thu được bằng EtOAc, và rửa lần lượt bằng dung dịch Na₂CO₃ bão hoà, nước, và nước muối. Tinh chế bằng cách sắc ký cột (silicagel, EtOAc 100% đến CH₂Cl₂/MeOH với tỷ lệ 4/1) để thu được Hợp chất 46 (770mg). m/z: 410,1 (M+H)⁺.

Chuyên gia trong lĩnh vực này nhận thấy rằng quy trình được mô tả trong Sơ đồ 17 có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất khác nhau tương tự với Hợp chất 46. Ví dụ, các hợp chất 1,4-diamin tương tự với Hợp chất 44 có thể được điều chế theo quy trình như được bàn luận ở trên:



Chất tương tự Hợp chất 44.

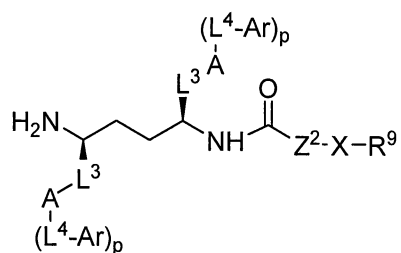
Tiếp đó, có thể cho các chất tương tự Hợp chất 44 phản ứng với các chất tương tự Hợp chất 16:



Chất tương tự Hợp chất 16,

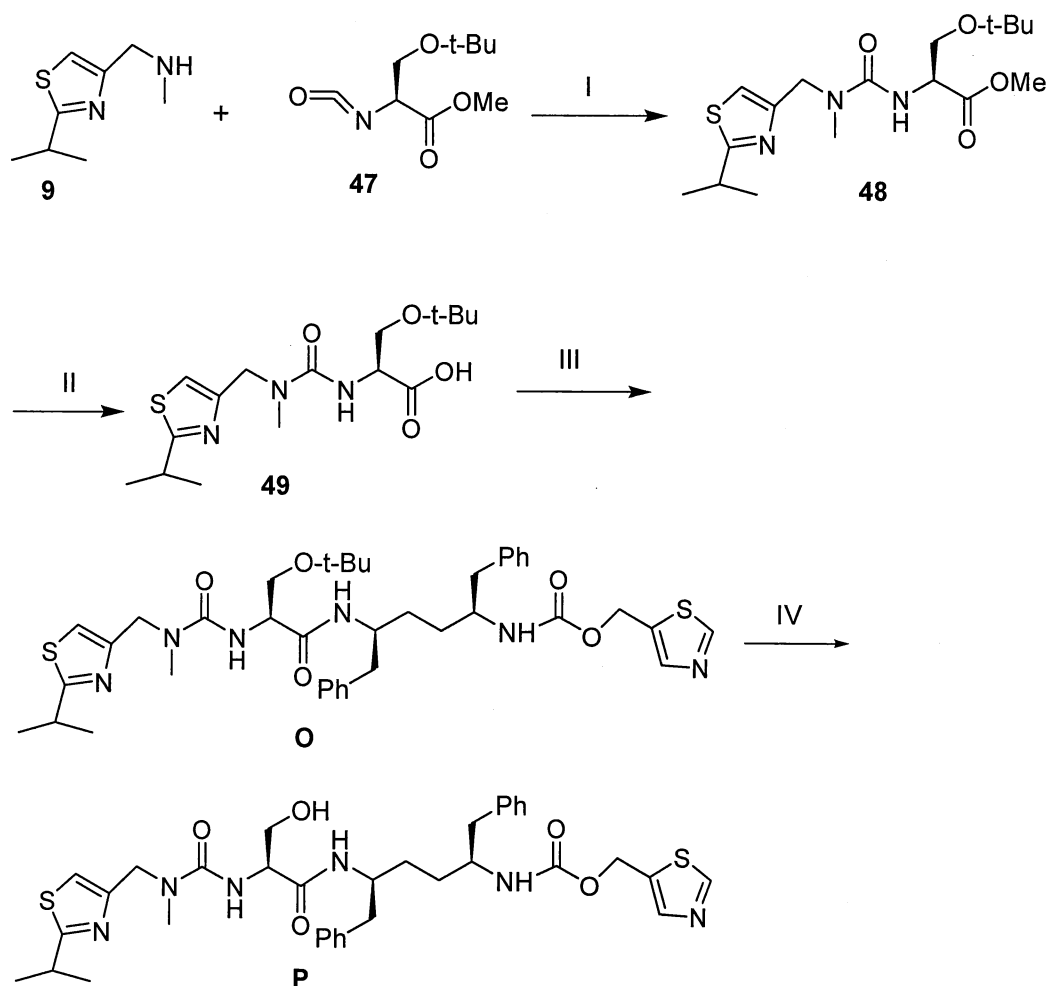
(trong đó Z², X, và R⁹ là như được xác định ở đây) để tạo ra các chất tương tự Hợp

chất 46:



Ngoài ra, cũng cần thấy rằng các cấu hình hoá học lập thể khác với các cấu hình đã được thể hiện (tức là chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang) có thể được điều chế bằng cách lựa chọn các chất tương tự Hợp chất 44 có cấu hình hoá học lập thể thích hợp ở các tâm không đối xứng.

Sơ đồ 18



I. $\text{CH}_2\text{Cl}_2/25^\circ\text{C}$; II. a. $\text{NaOH}/\text{dioxan}/\text{H}_2\text{O}$; b. HCl ; III. amin 46/EDC/HOBt; IV. a. TFA; b. NaOH

Hợp chất 47

Hợp chất 47 được mua từ TCI.

Hợp chất 48

Thêm Hợp chất 47 (500mg, 2,5mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 9 (500mg, 3mmol) trong CH_2Cl_2 (3ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 14 giờ. Tinh chế bằng cách sắc ký cột (hexan/EtOAc = 1/1,5) để thu được Hợp chất 48 (242mg). m/z : 372,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Hợp chất 49

Thêm natri hydroxit (40mg, 1mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 48 (240mg, 0,65mmol) trong dioxan (4ml) và nước (4ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 1 giờ và axit hoá bằng dung dịch HCl 4N trong dioxan (0,25ml, 1mmol). Chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc và pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 . Tiến hành cô để thu được Hợp chất 49 (200mg). m/z : 356,2 ($\text{M}-\text{H}$)⁺.

Ví dụ O

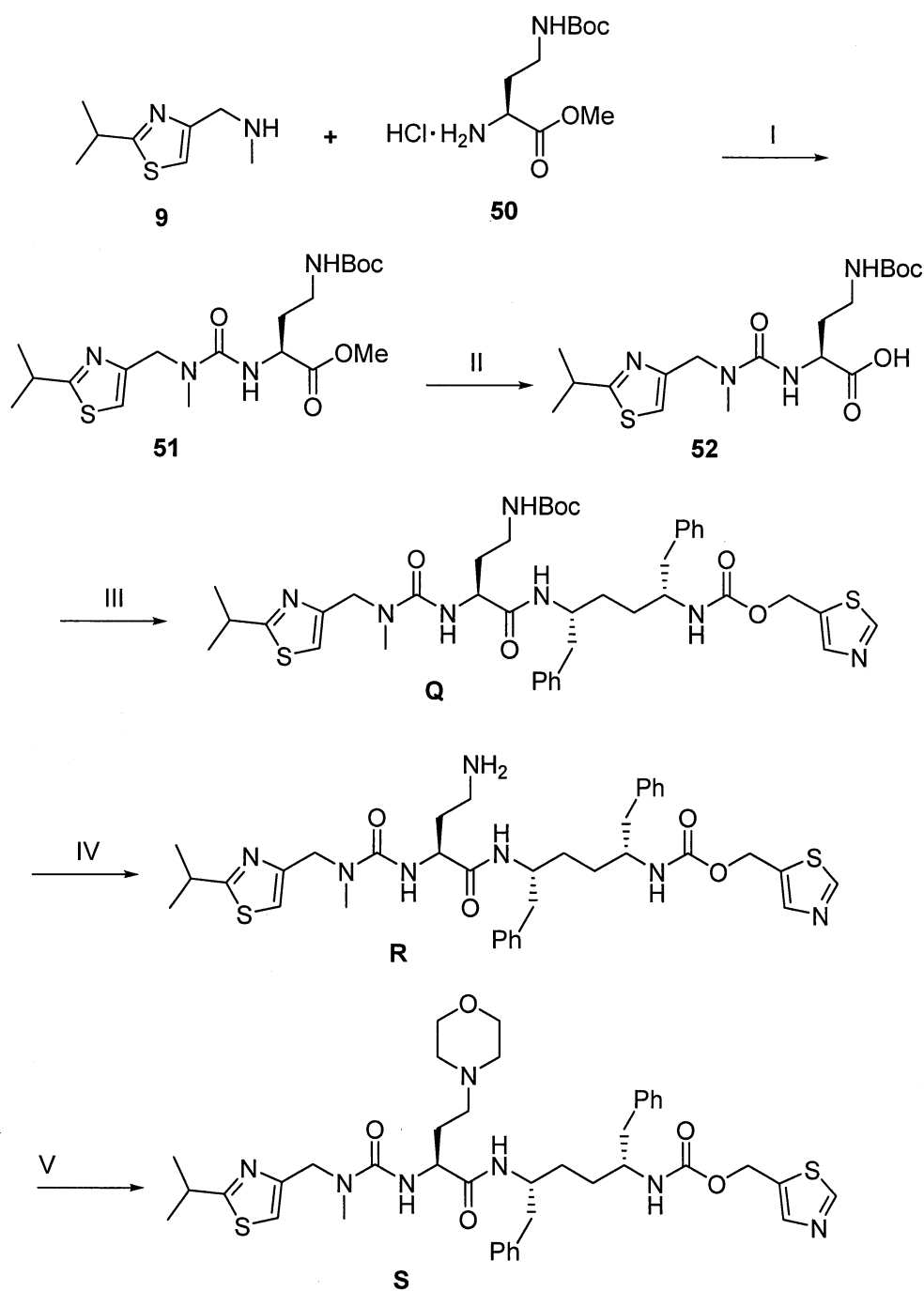
Thêm HOBt (15mg, 0,11mmol), EDC (20 μL , 0,11mmol), và diisopropyletylamin (0,2ml) vào dung dịch chứa axit 49 tương ứng (30mg, 0,08mmol) và Hợp chất 46 (22mg, 0,05mmol) trong THF (1ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ và cô. Tinh chế bằng cách sắc ký cột (hexan/EtOAc = 1/5 đến 0/100) để thu được hợp chất theo Ví dụ O (17mg). m/z : 749,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ví dụ P

Thêm TFA (2ml) vào hợp chất theo Ví dụ O (17mg). Khuấy hỗn hợp thu được trong 3 giờ và cô. Pha loãng hỗn hợp thu được bằng THF (2ml) và thêm dung dịch NaOH 1,0N vào cho đến khi thu được độ pH = 11. Khuấy hỗn hợp thu được trong 10 phút, và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối. Tinh chế bằng cách sắc ký cột (EtOAc) để thu được hợp chất theo Ví dụ P (12mg). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,76 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,25-6,9 (11H, m), 6,51 (1 H, rộng), 5,42 (1H, m), 5,18 (2H, m), 4,42 (2H, m), 4,22 (1H, m), 4,10 (1H, m), 3,95 (1H, m), 3,79 (1H, m), 3,58 (1H, m), 3,23 (1H, m), 2,93 (3H, s), 2,9-2,5 (4H, m), 1,6-1,2 (10H, m); m/z : 693,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ Q, Ví dụ R, và Ví dụ S

Sơ đồ 19



I. CDI, DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O;
 III. Hợp chất 8, DIPEA, EDC, HOBt, THF;
 IV. a. HCl/dioxan; b. Na₂CO₃; V. (BrCH₂CH₂)₂O,
 NaHCO₃, DMF

Hợp chất 50

Hợp chất 50 được mua từ Chem Impex International, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 51

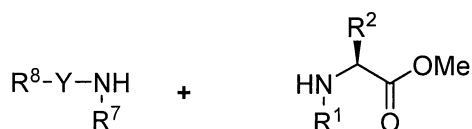
Hoà tan Hợp chất 50 (7,0g, 26,0mmol) trong CH₂Cl₂ (330ml) và thêm 1,1-carbonyldiimidazol (4,22g, 26,0mmol), tiếp đó thêm i-Pr₂NEt (19ml, 104mmol) vào.

Khuấy dung dịch thu được ở 25°C trong 12 giờ. Hoà tan Hợp chất 9 (4,44g, 26,0mmol) trong 20ml CH₂Cl₂ và thêm vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy dung dịch thu được ở 25°C trong 7 giờ. Dung môi được loại ra trong chân không và phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước và nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄), lọc, và làm bay hơi. Tinh chế bằng thiết bị Combiflash® (pha tĩnh: silicagel; dung môi rửa giải: gradien EtOAc 66-100%/Hexan) để thu được Hợp chất 51 (7,34g). m/z: 429,0 (M+H)⁺.

Hợp chất 52

Hoà tan Hợp chất 51 (7,34g, 17,13mmol) trong THF (90ml) và thêm dung dịch LiOH 1M trong nước (35ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 0,5 giờ. Tồi hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch HCl 1M (51ml) và điều chỉnh độ pH của hỗn hợp thu được đến độ pH = 2. Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và làm bay hơi để thu được Hợp chất 52 (7,00g). Hợp chất 52 thu được được sử dụng trong công đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. m/z: 415,0 (M+H)⁺.

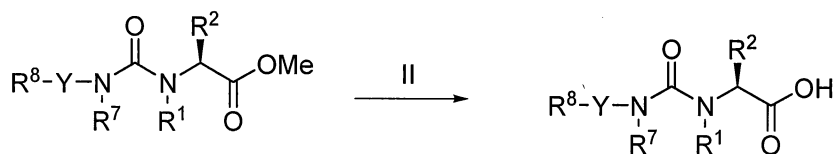
Chuyên gia trong lĩnh vực này nhận thấy rằng quy trình được mô tả trong Sơ đồ 19 có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất khác nhau tương tự với Hợp chất 51 và Hợp chất 52. Ví dụ, có thể cho các amin tương tự với Hợp chất 9 phản ứng với este amino thích hợp tương tự với Hợp chất 50:



Chất tương tự Hợp chất 9

Chất tương tự Hợp chất 50

để tạo ra các hợp chất tương tự với Hợp chất 51, cho hợp chất này phản ứng thêm để tạo ra hợp chất tương tự với Hợp chất 52:



Chất tương tự Hợp chất 51

Chất tương tự Hợp chất 52,

trong đó R¹, R², R⁷, R⁸ và Y là như được xác định ở đây.

Ngoài ra, cũng cần thấy rằng các cấu hình hoá học lập thể khác với các cấu hình

đã được thể hiện (tức là chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang) có thể được điều chế bằng cách lựa chọn các chất tương tự Hợp chất 50 có cấu hình hoá học lập thể thích hợp ở tâm không đối xứng.

Ví dụ Q

Hoà tan Hợp chất 52 (2,57g, 6,21mmol) trong THF (67ml). Thêm Hợp chất 8 (2,10g, 5,13mmol), tiếp đó thêm HOBt (1,04g, 7,70mmol), i-Pr₂NEt (3,67ml, 20,52mmol), và EDC (1,82ml, 10,26mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 12 giờ. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng ethyl axetat và rửa lần lượt bằng dung dịch Na₂CO₃ bão hoà trong nước, nước, và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và làm bay hơi. Tinh chế bằng cách sắc ký cột (pha tĩnh: silicagel; dung môi rửa giải: iPrOH 5%/CH₂Cl₂) để thu được hợp chất theo Ví dụ Q (3,02g). m/z: 806,2 (M+H)⁺.

Ví dụ R

Tạo huyền phù hợp chất theo Ví dụ Q (3,02g, 3,74mmol) trong dung dịch HCl 4,0N/dioxan (30ml) và khuấy ở 25°C trong 3 giờ. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và rót Et₂O vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy mạnh huyền phù thu được trong 1,5 giờ. Để chất rắn sa lắng và lớp ete được gạn ra. Việc rửa chất kết tủa bằng Et₂O được lặp lại thêm hai lần nữa. Sản phẩm được làm khô trong chân không để thu được chất rắn màu trắng (3,18g, hiệu suất định lượng). Thêm dung dịch Na₂CO₃ bão hoà trong nước vào chất rắn thu được ở trên (3,18g) kết hợp khuấy trộn cho đến khi chất rắn mất đi. Dung dịch nước thu được được chiết bằng ethyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và làm bay hơi để thu được hợp chất theo Ví dụ R dưới dạng bột màu vàng (2,44g, 81%). Hợp chất theo Ví dụ R thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong công đoạn tiếp theo. m/z: 706,1 (M+H)⁺.

Ví dụ S

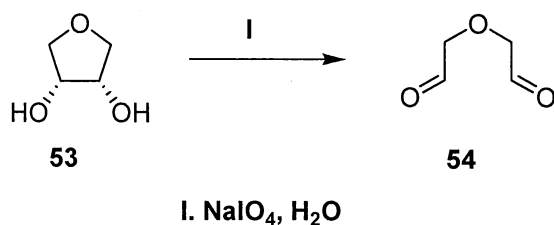
Phương pháp I:

Hoà tan hợp chất theo Ví dụ R (1,00g, 1,42mmol) trong DMF (20ml) và thêm nhỏ giọt bromoethyl ete (196μl, 1,56mmol) vào, tiếp đó thêm NaHCO₃ (0,239g, 2,84mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 25°C trong 2 giờ. Đun nóng dung dịch thu được đến 65°C và khuấy trong 12 giờ. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm. Phần

cặn được pha loãng bằng EtOAc và rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 lọc, và làm bay hơi. Tinh chế bằng phương pháp HPLC đảo pha (cột Phenomenex Synergi® Comb-HTS, dung môi rửa giải: CH_3CN 5-95%/nước) để thu được Hợp chất 70 (580mg, 53%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,98 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,40-7,00 (m, 11H), 6,55 (br s, 1H); 5,58 (m, 1H); 5,28, 5,19 (d_{AB} , $J=14$ Hz, 2H); 4,70-4,37 (m, 3H); 3,99 (m, 5H); 3,76 (br s, 1H); 3,65-3,30 (m, 3H); 2,97 (m, 5H); 2,90-2,60 (m, 6H); 2,28 (br s, 1H); 1,91 (br s, 1H); 1,60-1,30 (m, 10H). m/z : 776,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Phương pháp II:

Sơ đồ 20

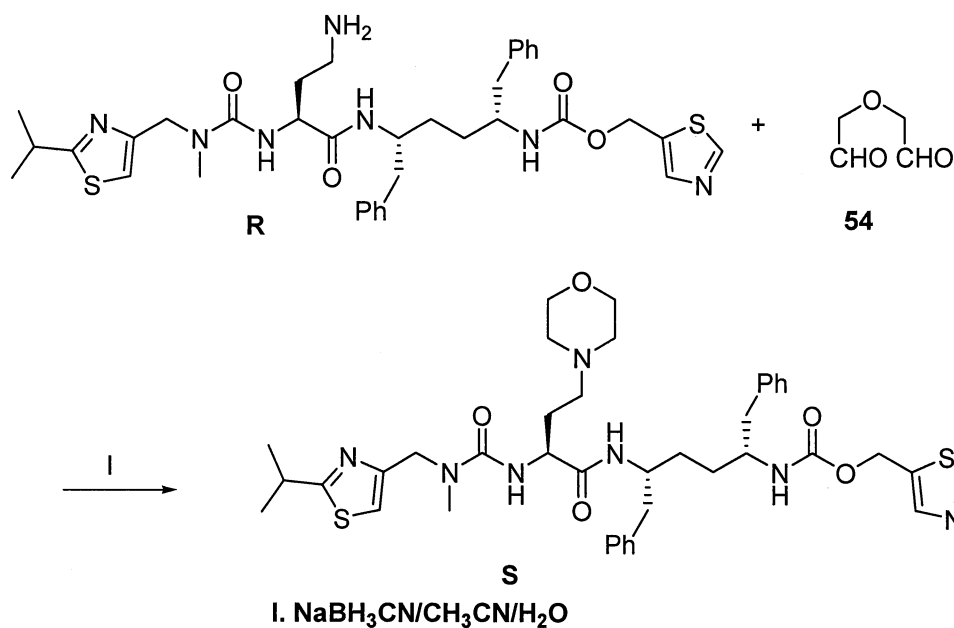


Hợp chất 54

Hợp chất 54 được điều chế theo quy trình được mô tả trong tài liệu: J. Med. Chem. 1993, 36, 1384.

Thêm NaIO_4 (1,016g, 4,75mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 53 (0,550g, 5,28mmol) (Sigma-Aldrich) in H_2O (8,8ml) ở 0°C . Hỗn hợp thu được được để tăng nhiệt độ từ từ đến 25°C và khuấy trong 12 giờ. Thêm NaHCO_3 dạng rắn vào hỗn hợp phản ứng cho đến khi thu được độ pH = 7. Thêm CHCl_3 (16ml) vào và khuấy hỗn hợp thu được trong 5 phút. Hỗn hợp thu được được lọc và chất rắn được rửa bằng CHCl_3 (6ml). Dung dịch trong $\text{H}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$ được gộp và sử dụng trực tiếp trong công đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Sơ đồ 21

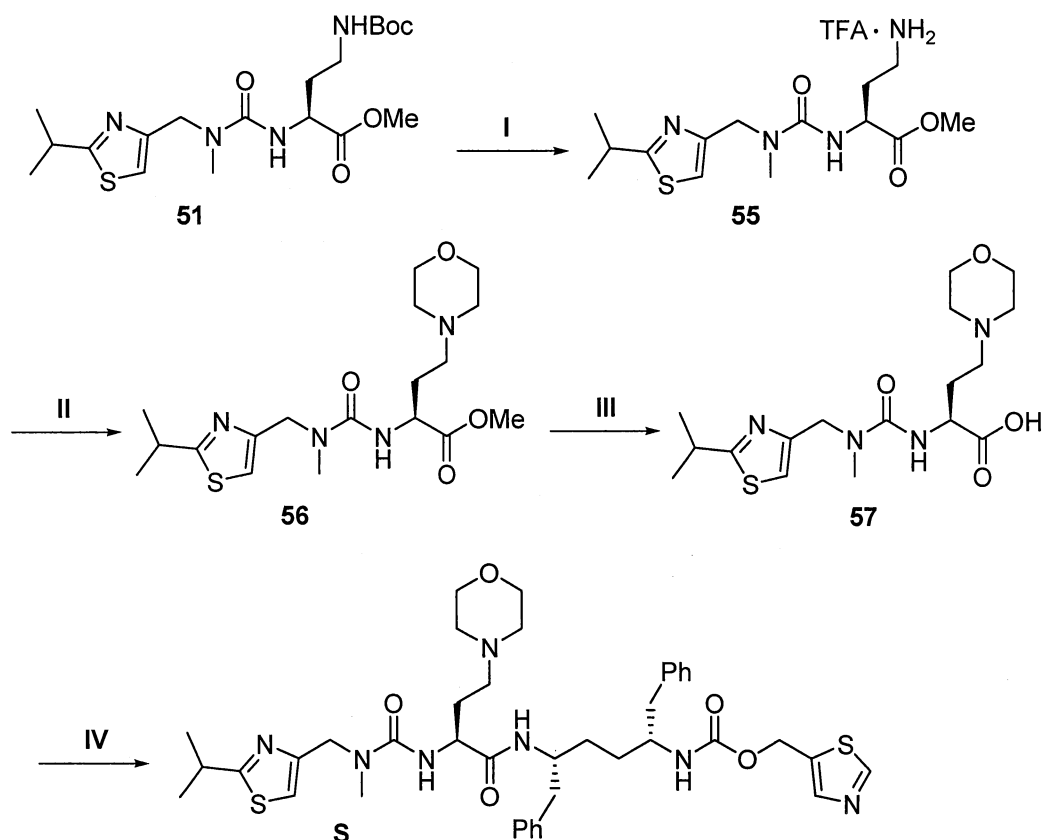


Ví dụ S

Thêm natri xyanobohydrua (50mg) trong nước (5ml) vào dung dịch chứa hợp chất theo Ví dụ R (70mg, 0,1mmol) trong CH_3CN (5ml). Thêm dung dịch chứa hợp chất dialdehyt 54 (0,6mmol) trong $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ (4ml/1ml) vào hỗn hợp thu được ở trên. Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ, và bazơ hoá bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hoà. Chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc , và rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, và làm khô bằng Na_2SO_4 . Tinh chế bằng phương pháp HPLC đảo pha (cột Phenomenex Synergi® Comb-HTS) để thu được hợp chất theo Ví dụ S (57mg).

Phương pháp III

Sơ đồ 22



I. TFA, CH_2Cl_2 ; II. Hợp chất 54, NaBH_3CN , $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$; III. LiOH , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$;
IV. Hợp chất amin 8, DIPEA, EDC, HOBt, THF

Hợp chất 55

Hoà tan Hợp chất 51 (0,28g, 0,66mmol) trong CH_2Cl_2 (4ml) và thêm nhỏ giọt TFA (1ml) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 25°C trong 1 giờ. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm để thu được Hợp chất 55 (0,39g). m/z : 329,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Hợp chất 56

Thêm NaBH_3CN (0,45g, 7,12mmol) và H_2O (45ml) vào dung dịch chứa Hợp chất 55 (0,39g, 0,89mmol) trong CH_3CN (45ml). Thêm dung dịch chứa Hợp chất 54 (0,55g, 5,34mmol) trong $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ (40ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 12 giờ. Bazo hoá hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hoà trong nước và chiết lần lượt bằng etyl axetat và diclometan. Các lớp hữu cơ được gộp lại, rửa lần lượt bằng H_2O và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và làm bay hơi. Tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị Combiflash® (pha tĩnh: silicagel; dung môi rửa giải: gradien MeOH 0-10%/ CH_2Cl_2) để thu được Hợp chất 56 (0,17g). m/z : 399,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Hợp chất 57

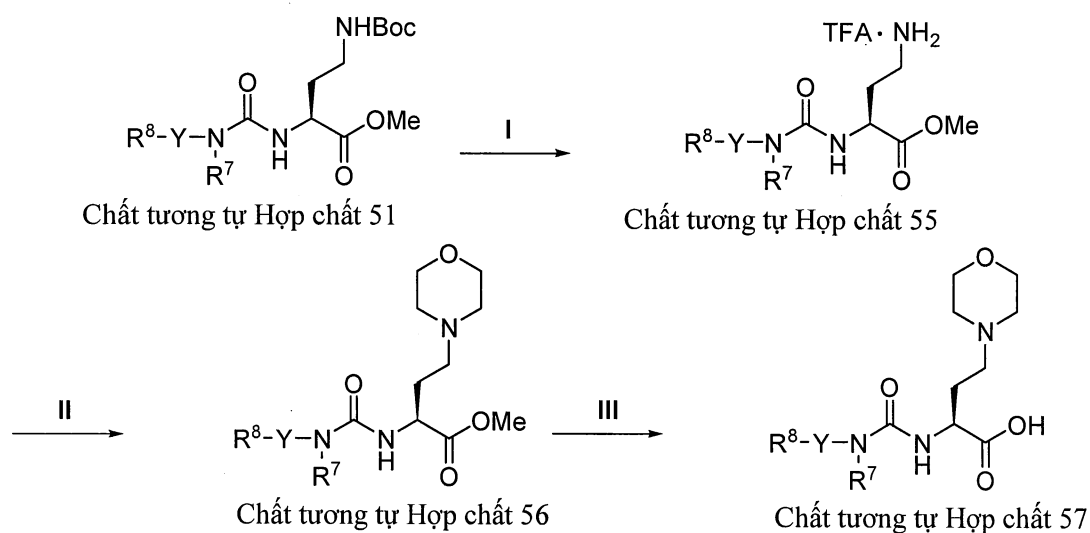
Hoà tan Hợp chất 56 (377mg, 0,95mmol) trong THF (4ml) và thêm dung dịch

LiOH 1M trong nước (1,90ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 1 giờ. Trung hoà hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch HCl 1M. THF được loại ra dưới áp suất giảm và dung dịch nước được làm đông khô để thu được Hợp chất 57 (365mg). Hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong công đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. m/z : 385,1 (M+H)⁺.

Ví dụ S

Ví dụ S (185mg, 57%) được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ Q, chỉ khác là Hợp chất 57 (160mg, 0,42mmol) được sử dụng thay cho Hợp chất 52. m/z khối lượng: 776,2 (M+H)⁺.

Chuyên gia trong lĩnh vực này nhận thấy rằng quy trình được mô tả trong Sơ đồ 22 có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất khác nhau tương tự với các hợp chất từ Hợp chất 55 đến Hợp chất 57:



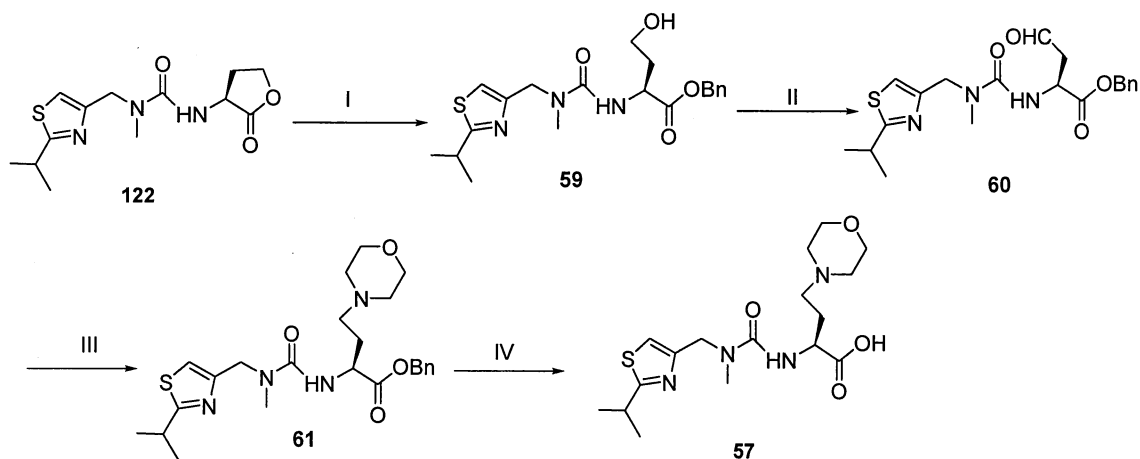
I. TFA, CH₂Cl₂; II. Ví dụ R, NaBH₃CN, H₂O/CH₃CN; III. LiOH, THF/H₂O

trong đó R⁷, R⁸ và Y là như được xác định ở đây.

Ngoài ra, cũng cần thấy rằng các cấu hình hoá học lập thể khác với các cấu hình đã được thể hiện (tức là chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang) có thể được điều chế bằng cách lựa chọn các chất tương tự Hợp chất 51 có cấu hình hoá học lập thể thích hợp ở tâm không đối xứng.

Phương pháp IV

Sơ đồ 23



I. a. NaOH/H₂O; b. BnBr; II. SO₃/pyridin; III. morpholin/NaBH(OAc)₃; IV. a. NaOH; b. HCl

Hợp chất 59

Thêm dung dịch natri hydroxit (4,7g, 117mmol) trong nước (62ml) vào dung dịch chứa Hợp chất 122 (33g, 112mmol) (xem Sơ đồ 69) trong etanol (366ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được trong một giờ ở 25°C, và dung môi được loại ra dưới áp suất giảm. Hỗn hợp thu được làm đồng bay hơi với etanol (3x400ml), và làm khô ở 60°C trong hai giờ trong chân không cao để thu được chất rắn màu trắng. Thêm benzyl bromua (16,2ml, 136mmol) vào dung dịch chứa chất rắn thu được ở trên trong DMF (180ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 16 giờ trong bóng tối, và tôi bằng nước (300ml). Chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc (4x300ml). Pha hữu cơ được gộp lại, rửa bằng nước (5 lần) và nước muối, và làm khô bằng Na₂SO₄. Cô để thu được Hợp chất 59 (48g), hợp chất này được sử dụng trong công đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 60

Khuấy hỗn hợp gồm Hợp chất 59 (33g, 74mmol) trong DMSO (225ml) và Et₃N (36ml) trong 30 phút. Làm lạnh hỗn hợp thu được đến nhiệt độ khoảng 0-10°C, thêm SO₃-pyridin (45g) vào, và tiếp tục khuấy trong 60 phút. Thêm nước đá (300g) vào, và khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút. Thêm EtOAc (300ml) vào và thêm dung dịch Na₂CO₃ bão hòa vào cho đến khi thu được độ pH = khoảng 9-10. Pha hữu cơ được tách ra khỏi pha nước, và chiết pha nước bằng EtOAc (2x300ml). Các pha hữu cơ được gộp lại, rửa bằng dung dịch Na₂CO₃ bão hòa (2 lần), nước (3 lần), và nước muối. Làm khô hỗn hợp thu được bằng Na₂SO₄ và cô để thu được Hợp chất 60 (32g), hợp

chất này được sử dụng trực tiếp trong công đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 61

Thêm morpholin (12,9ml, 148mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 60 (32g) trong CH_3CN (325ml), với bình phản ứng được đặt trong bồn nước, tiếp đó thêm HOAc (8,9ml, 148mmol), và $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (47g, 222mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ. CH_3CN được loại ra dưới áp suất giảm, và pha loãng hỗn hợp thu được bằng EtOAc (300ml). Thêm dung dịch Na_2CO_3 bão hoà vào cho đến khi thu được độ pH bằng khoảng 9-10. Pha hữu cơ được tách ra khỏi pha nước, và chiết pha nước bằng EtOAc (2x300ml). Các pha hữu cơ được gộp lại, rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hoà (2 lần), nước (1 lần), và nước muối (1 lần). Làm khô hỗn hợp thu được bằng Na_2SO_4 . Phần cặn thu được được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (EtOAc to DCM/iPrOH = 10/1) để thu được Hợp chất 61 (30g).

Hợp chất 57

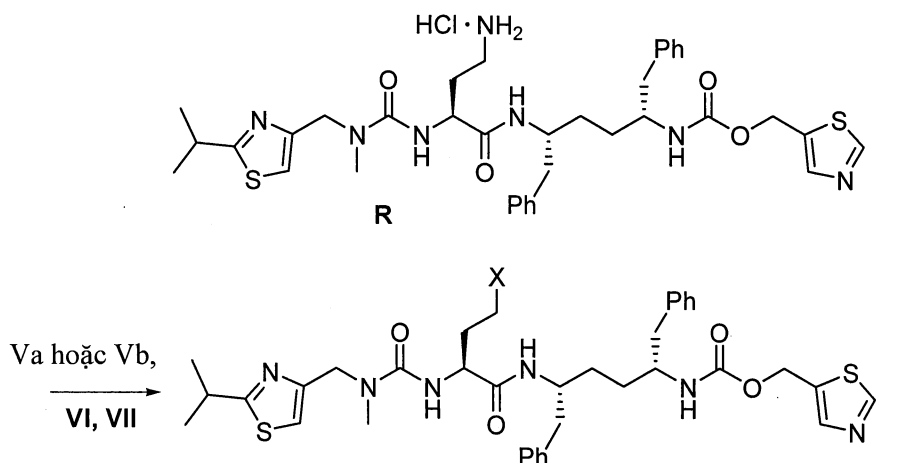
Thêm dung dịch natri hydroxit (2,5g, 62mmol) trong nước (30ml) vào dung dịch chứa Hợp chất 61 (26,5g, 56mmol) trong etanol (160ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được trong một giờ ở 25°C, và dung môi được loại ra dưới áp suất giảm. Pha loãng hỗn hợp thu được bằng nước (200ml), và rửa bằng CH_2Cl_2 (6x100ml). Pha nước được axit hoá bằng dung dịch HCl 12N (5,2ml), và làm khô dưới áp suất giảm để thu được Hợp chất 57 (22g).

Ví dụ S

Hợp chất 57 được chuyển hoá thành hợp chất theo Ví dụ S bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Phương pháp III nêu trên.

Điều chế Hợp chất T và Hợp chất U

Sơ đồ 24



Va. CH_3COCl , DIPEA, CH_2Cl_2 ; Vb.
 CH_3COOH , DIPEA, EDC, HOBT, THF; VI.
 MsCl , DIPEA, CH_2Cl_2 ;

Hợp chất:
 Ví dụ T: $\text{X} = \text{NHAc}$
 Ví dụ U: $\text{X} = \text{NHMs}$

Ví dụ T

Phương pháp I

Tạo huyền phù muối hydroclorua của hợp chất theo Ví dụ R (100mg, 0,13mmol) trong CH_2Cl_2 (2ml) và hoà tan bằng cách thêm $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (69 μl) vào. Thêm nhỏ giọt axetyl clorua (11 μl) vào và khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 4 giờ. Dung môi được loại ra trong chân không. Tinh chế phân cực bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (pha tĩnh: silicagel; dung môi rửa giải: $i\text{PrOH}$ 8%/ CH_2Cl_2) để thu được hợp chất theo Ví dụ T (39mg, 40%). m/z : 748,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,85 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 13H); 6,45 (br s, 1H); 5,70 (m, 1H); 5,32, 5,22 (d_{AB} , $J=13$ Hz, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,20-3,90 (m, 4H); 3,78 (m, 1H); 3,38 (m, 2H); 3,20-2,50 (m, 8H); 1,95 (s, 4H); 1,82 (m, 2H); 1,41 (m, 6H).

Phương pháp II

Thêm dung dịch Na_2CO_3 bão hoà trong nước vào muối hydroclorua của hợp chất theo Ví dụ R (3,18g, 3,46mmol) kết hợp khuấy trộn cho đến khi chất rắn mất đi. Chiết dung dịch nước thu được bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và làm bay hơi để thu được hợp chất theo Ví dụ R dưới dạng bột màu vàng (2,44g, 81%). Hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong công đoạn tiếp theo. m/z : 706,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Hoà tan hợp chất theo Ví dụ R (300mg, 0,43mmol) trong THF (5,5ml). Thêm axit axetic (37 μl , 0,64mmol), tiếp đó thêm HOBT (85mg, 0,64mmol), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (304 μl ,

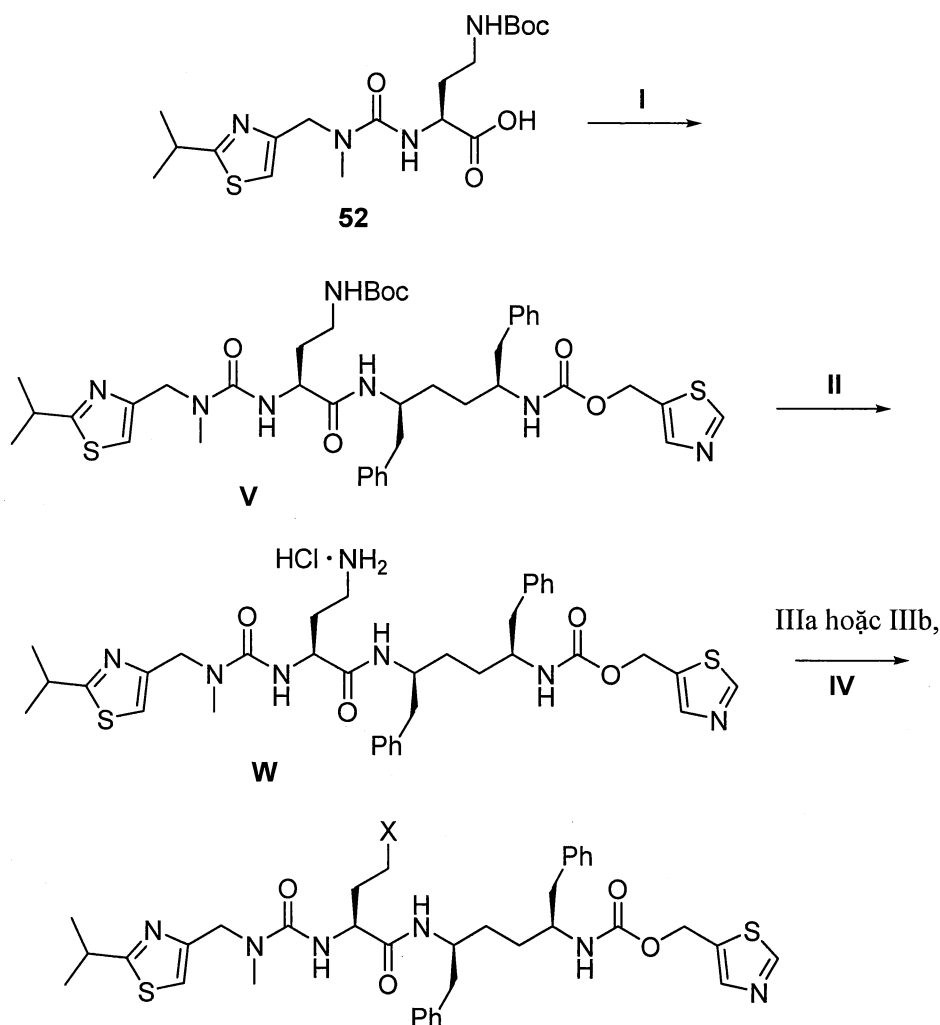
1,70mmol), và EDC (151 μ l, 0,85mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 25°C trong 12 giờ. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc và rửa lần lượt bằng dung dịch Na₂CO₃ bão hoà trong nước, nước, và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và làm bay hơi. Tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị Combiflash® (pha tĩnh: silicagel; dung môi rửa giải: MeOH 10%/CH₂Cl₂) để thu được hợp chất theo Ví dụ T (249mg, 77%). m/z: 748,2 (M+H)⁺.

Ví dụ U

Tạo huyền phù hợp chất theo Ví dụ R (100mg, 0,13mmol) trong CH₂Cl₂ (2ml) và hoà tan bằng cách thêm iPr₂NEt (69 μ l) vào. Thêm nhỏ giọt metansulfonyl clorua (12 μ l) vào và khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 4 giờ. Dung môi được loại ra trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (pha tĩnh: silicagel; dung môi rửa giải: iPrOH 8%/CH₂Cl₂) để thu được hợp chất theo Ví dụ U (55mg, 54%). m/z: 784,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,90 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 12H); 6,54 (br s, 1H); 6,19 (br s, 1H); 5,25 (s, 2H); 4,53 (s, 2H); 4,38 (m, 1H); 4,12 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,48 (m, 1H); 2,99 (s, 3H); 2,90 (m, 3H); 2,73 (m, 6H); 2,00 (m, 1H); 1,79 (m, 1H); 1,60-1,18 (m, 10H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ V, Ví dụ W, Ví dụ X và Ví dụ Y

Sơ đồ 25



I. Hợp chất 46, DIPEA, EDC, HOBT, THF; II.
HCl/dioxan; IIIa. CH₃COCl, DIPEA, CH₂Cl₂;
IIIb. CH₃COOH, DIPEA, EDC, HOBT, THF; IV.
MsCl, DIPEA, CH₂Cl₂

Hợp chất:
Ví dụ X: X = NHAc
Ví dụ Y: X = NHMs

Ví dụ V

Hợp chất theo Ví dụ V (692mg) được điều chế theo quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ Q, chỉ khác là Hợp chất 46 được sử dụng thay cho Hợp chất 8. m/z: 806,2 (M+H)⁺.

Ví dụ W

Ví dụ W (770mg, hiệu suất định lượng) được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ R, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ V được sử dụng thay cho hợp chất theo Ví dụ Q. m/z: 706,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 9,86 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 5,29, 5,17 (d_{AB}, J=13 Hz, 2H); 4,80-4,60 (m, 2H); 4,18 (s, 2H); 4,26 (m, 2H); 3,67 (br s, 1H); 3,55 (m, 2H); 3,03 (m, 3H); 2,90-2,60 (m, 8H); 2,53 (s, 2H); 2,00-1,80 (m, 2H); 1,85-1,30 (m, 10H).

Hợp chất 59

Phương pháp I

Hợp chất theo Ví dụ X (107mg, 55%) được điều chế theo quy trình nêu trong Phương pháp I để điều chế hợp chất theo Ví dụ T, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ W được sử dụng thay cho hợp chất theo Ví dụ R. m/z : 748,2 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,80 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,38-7,00 (m, 10H), 6,94 (s, 1H); 6,30 (m, 2H); 5,75 (m, 1H); 5,30, 5,23 (d_{AB}, $J=13$ Hz, 2H); 4,54, 4,46 (d_{AB}, $J=8$ Hz, 2H); 4,20-3,90 (m, 2H); 3,74 (br s, 1H); 3,46 (br s, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,98 (s, 3H); 2,83 (m, 3H); 2,72 (m, 1H); 2,62 (m, 1H); 2,05-1,20 (m, 15H).

Phương pháp II

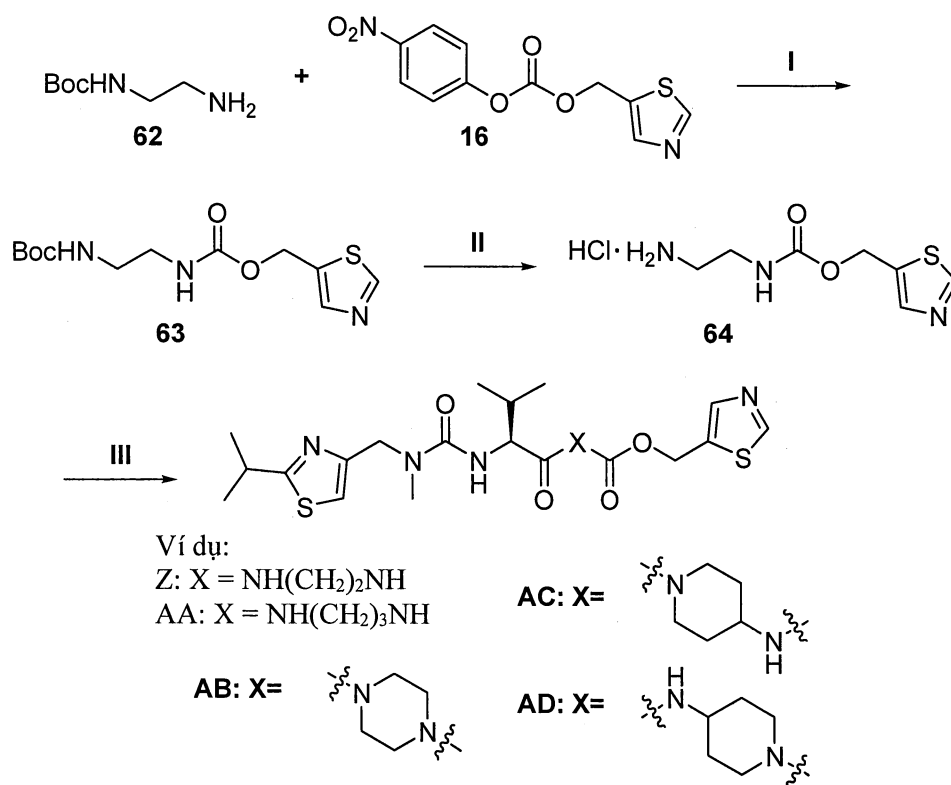
Hợp chất theo Ví dụ X (205mg, 65%) được điều chế theo quy trình nêu trong Phương pháp II để điều chế hợp chất theo Ví dụ T, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ W được sử dụng thay cho hợp chất theo Ví dụ R. m/z : 748,2 ($M+H$)⁺.

Ví dụ Y

Ví dụ Y (106mg, 50%) được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ U, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ W được sử dụng thay cho hợp chất theo Ví dụ R. m/z : 784,2 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,81 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,40-7,05 (m, 10H), 6,98 (s, 1H); 6,22 (br s, 1H); 5,78 (s, 1H); 5,25 (m, 4H); 4,29 (m, 2H); 4,33 (br s, 1H); 4,12 (br s, 1H); 3,77 (br s, 1H); 3,10 (br s, 1H); 2,98 (s, 3H); 2,90 (s, 3H); 2,73 (m, 6H); 2,00-1,20 (m, 12H).

Điều chế hợp chất theo ví dụ từ Ví dụ Z đến Ví dụ AD

Sơ đồ 26



I. DIPEA, CH₃CN; II. HCl/dioxan, EtOAc; III. axit 29, DIPEA, EDC, HOBt, THF

Hợp chất 62

Tert-butyl 2-aminoethylcarbamate (62) được mua từ Aldrich, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 63

Thêm Hợp chất 16 (1,82mmol), tiếp đó thêm *N,N*-diisopropyletylamin (0,61ml) vào dung dịch chứa Hợp chất 62 (2,0mmol) trong CH₃CN (15ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 12 giờ. Dung môi được loại ra trong chân không, và phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat và rửa lần lượt bằng dung dịch Na₂CO₃ bão hòa trong nước, nước, và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và làm bay hơi. Tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị Combiflash® (pha tĩnh: silicagel; dung môi rửa giải: gradien EtOAc 25-100%/hexan) để thu được Hợp chất 63. m/z: 301,9 (M+H)⁺.

Hợp chất 64

Thêm dung dịch HCl 4N/dioxan (1,1ml) vào dung dịch chứa Hợp chất 63 (1,05mmol) trong EtOAc (3ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 12 giờ. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm, và điều chế được Hợp chất 64 dưới dạng bột màu trắng. Hợp chất này được sử dụng trong công đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế

thêm. m/z : 216,0 ($M+H$)⁺.

Ví dụ Z

Hoà tan Hợp chất 64 (70mg, 0,29mmol) trong THF (2,2ml). Thêm Hợp chất 29 (91mg, 0,29mmol) vào bình phản ứng dưới dạng dung dịch 1,0M trong THF, tiếp đó thêm HOBt (59mg, 0,44mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (207 μ l, 1,16mmol), và EDC (103 μ l, 0,58mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 12 giờ ở 25°C và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc và rửa lần lượt bằng dung dịch Na₂CO₃ bão hoà trong nước, nước, và nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và làm bay hơi. Tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị Combiflash® (pha tĩnh: silicagel; dung môi rửa giải: gradien MeOH 0-10%/CH₂Cl₂) để thu được hợp chất theo Ví dụ Z (54mg, 38%). m/z : 497,1 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,78 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 6,99 (s, 1H); 6,80 (br s, 1H); 6,22 (br s, 1H); 5,87 (br s, 1H); 5,25 (s, 2H); 4,43 (s, 2H); 3,97 (m, 1H); 3,34 (m, 4H); 2,95 (s, 3H); 2,22 (m, 2H); 1,38 (d, $J=7$ Hz, 6H); 0,97 (d, $J=7$ Hz, 6H).

Ví dụ AA

Hợp chất theo Ví dụ AA được điều chế theo quy trình nêu trong công đoạn I-III (Sơ đồ 20) để điều chế hợp chất theo Ví dụ Z, chỉ khác là tert-butyl 3-aminopropylcarbamate được sử dụng thay cho tert-butyl 2-aminoethylcarbamate (Hợp chất 62). Sau khi tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị Combiflash®, điều chế được 38mg (34%) hợp chất theo Ví dụ AA. m/z : 511,1 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,78 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 6,96 (s, 2H); 6,17 (br s, 1H); 5,80 (m, 1H); 5,26 (m, 2H); 4,44 (s, 2H); 4,09 (m, 1H); 3,40-3,10 (m, 5H); 2,97 (s, 3H); 2,20 (m, 1H); 1,60 (m, 2H); 1,36 (d, $J=7$ Hz, 6H); 0,96 (d, $J=7$ Hz, 6H).

Ví dụ AB

Hợp chất theo Ví dụ AB được điều chế theo quy trình nêu trong công đoạn I-III (Sơ đồ 20) để điều chế hợp chất theo Ví dụ Z, chỉ khác là tert-butyl 1-piperazincarboxylate được sử dụng thay cho tert-butyl 2-aminoethylcarbamate (Hợp chất 62). Sau khi tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị Combiflash®, điều chế được 64mg (45%) hợp chất theo Ví dụ AB. m/z : 523,1 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,82 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 6,96 (s, 1H); 5,93 (br s, 1H); 5,35 (s, 2H); 4,62 (m, 1H); 4,50 (m, 2H); 3,80-3,40 (m, 8H); 3,34 (m, 1H); 3,00 (s, 3H); 1,97 (m, 1H); 1,40 (d, $J=7$ Hz, 6H);

0,96, 0,93 (d, $J=7$ Hz, 6H).

Ví dụ AC

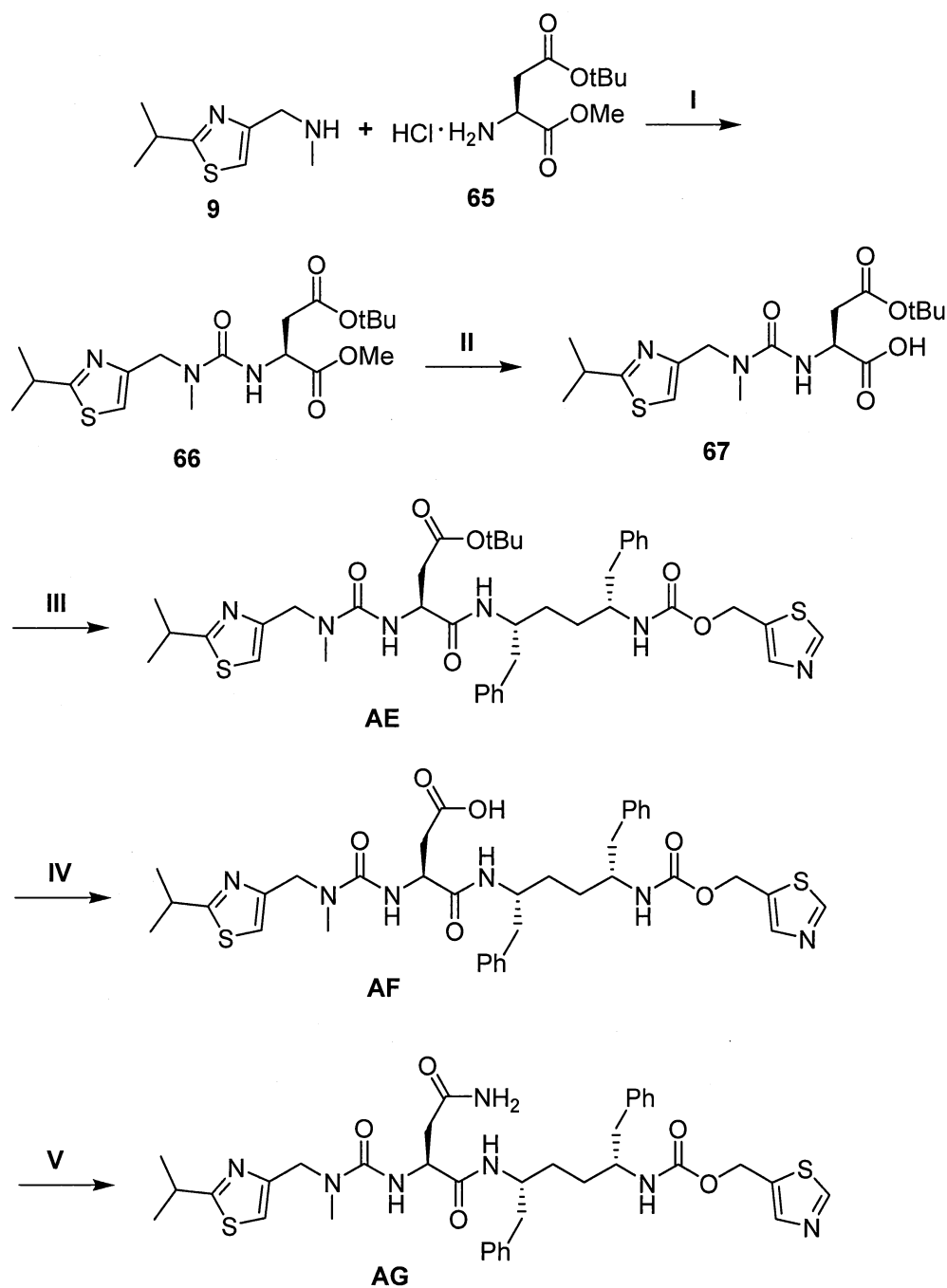
Ví dụ AC được điều chế theo quy trình nêu trong công đoạn I-III (Sơ đồ 20) để điều chế hợp chất theo Ví dụ Z, chỉ khác là tert-butyl 4-amino-1-piperidincarboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl 2-aminoethylcarbamate (Hợp chất 62). Sau khi tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị Combiflash®, điều chế được 60mg (44%) hợp chất theo Ví dụ AC. m/z : 537,1 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,82 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 6,97 (s, 1H); 5,82 (br s, 1H); 5,30 (m, 3H); 4,80-4,40 (m, 5H); 4,03 (m, 1H); 3,72 (br s, 1H); 3,34 (m, 1H); 3,18 (m, 1H); 3,01 (s, 3H); 2,79 (m, 1H); 2,20-1,90 (m, 4H); 1,40 (d, $J=7$ Hz, 6H); 0,97, 0,90 (d, $J=7$ Hz, 6H).

Ví dụ AD

Ví dụ AD được điều chế theo quy trình nêu trong công đoạn I-III (Sơ đồ 20) để điều chế hợp chất theo Ví dụ Z, chỉ khác là tert-butyl 4-piperidinylcarbamate được sử dụng thay cho tert-butyl 2-aminoethylcarbamate (Hợp chất 62). Sau khi tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị Combiflash®, điều chế được 49mg (36%) hợp chất theo Ví dụ AD. m/z : 537,1 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,82 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,01 (s, 1H); 6,33 (br s, 1H); 6,11 (br s, 1H); 5,32 (s, 2H); 4,47 (s, 2H); 4,20-3,80 (m, 4H); 3,35 (m, 1H); 3,10-2,80 (m, 6H); 2,21 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 1,40 (d, $J=7$ Hz, 6H); 0,97 (d, $J=7$ Hz, 6H).

Điều chế hợp chất theo các ví dụ từ Ví dụ AE đến Ví dụ AG

Sơ đồ 27



I. CDI, DIPEA, CH₂Cl₂; II. NaOH, THF/H₂O; III. Hợp chất 8, DIPEA, EDC, HOBT, THF;
IV. TFA tinh khiết; V. (Boc)₂O, NH₄HCO₃, pyridin, dioxan, DMF

Hợp chất 65

Hợp chất 65 được mua từ Chem Impex International, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 66

Hoà tan Hợp chất 65 (956mg, 4,0mmol) trong CH₂Cl₂ (45ml) và thêm 1,1-carbonyldiimidazol (648mg, 4,0mmol), tiếp đó thêm i-Pr₂NEt (2,8ml, 16mmol) vào. Khuấy dung dịch thu được ở 25°C trong 12 giờ. Hoà tan Hợp chất 9 (679mg,

4,0mmol) trong CH_2Cl_2 (5ml) và thêm vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy hỗn hợp thu được trong 5 giờ. Tiếp đó, dung môi được loại ra dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng ethyl axetat và lọc qua Celite. Sau đó, ethyl axetat được loại ra trong chân không. Tinh chế bằng cách sắc ký cột (pha tĩnh: silicagel; dung môi rửa giải: EtOAc) để thu được Hợp chất 66 (841mg). m/z : 400,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Hợp chất 67

Hoà tan Hợp chất 66 (841mg, 2,11mmol) trong THF (9ml) và thêm dung dịch NaOH 2N trong nước vào. Khuấy dung dịch thu được ở 25°C trong 2 giờ. Điều chỉnh hỗn hợp phản ứng đến độ pH = 2 bằng dung dịch HCl 1N. Chiết hỗn hợp thu được bằng ethyl axetat, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và làm bay hơi. Hợp chất 67 (772mg) được sử dụng trực tiếp trong công đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. m/z : 386,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ví dụ AE

Hoà tan Hợp chất 67 (569mg, 1,48mmol) trong THF (17ml). Thêm Hợp chất 8 (970mg, 2,37mmol), tiếp đó thêm HOBt (300mg, 2,22mmol), $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (1,06ml, 5,92mmol), và EDC (0,52ml, 2,96mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 36 giờ. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn thu được bằng ethyl axetat và rửa lần lượt bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hoà trong nước, nước, và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và làm bay hơi. Tinh chế bằng cách sắc ký cột (pha tĩnh: silicagel; dung môi rửa giải: $i\text{PrOH}$ 8%/ CH_2Cl_2) để thu được hợp chất theo Ví dụ AE (3,02g). m/z : 777,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ví dụ AF

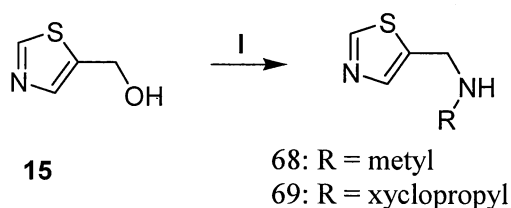
Hoà tan hợp chất theo Ví dụ AE (100mg, 0,13mmol) trong TFA tinh khiết (3ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 2 giờ. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng phương pháp HPLC đảo pha (cột Phenomenex Synergi® Comb-HTS, dung môi rửa giải: gradien CH_3CN 5-95%/ H_2O) để thu được hợp chất theo Ví dụ AF (20mg, 21%). m/z : 721,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,92 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 11H); 6,41 (br s, 1H); 6,12 (br s, 1H); 5,40-5,00 (m, 3H); 4,70-4,50 (m, 3H); 4,05 (br s, 1H); 3,81 (br s, 1H); 3,51 (br s, 1H); 2,97 (s, 3H); 2,90-2,60 (m, 6H); 1,41 (d, $J=7$ Hz, 10H).

Ví dụ AG

Hoà tan hợp chất theo Ví dụ AF (70mg, 0,10mmol) trong dioxan (0,5ml). Thêm DMF (83 μ l), pyridin (25 μ l, 0,29mmol), di-*tert*-butyldicacbonat (27mg, 0,13mmol), và amoni bicacbonat (15mg, 0,19mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 48 giờ, tiếp đó pha loãng bằng etyl axetat và rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và làm bay hơi. Tinh chế bằng phương pháp HPLC đảo pha (cột Phenomenex Synergi® Comb-HTS, dung môi rửa giải: gradien CH₃CN 5-95%/H₂O) để thu được hợp chất theo Ví dụ AG (35mg, 50%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,80 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 7,08 (s, 1H); 6,83 (m, 1H); 6,65 (m, 1H); 5,40-5,10 (m, 4H); 4,60-4,40 (m, 3H); 4,06 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,36 (m, 1H); 2,97 (s, 3H); 2,90-2,60 (m, 6H); 2,45 (m, 1H); 1,70-1,20 (m, 10H).

Điều chế Hợp chất 68 và Hợp chất 69

Sơ đồ 28



I. a. MsCl, TEA, CH₃CN; b. MeNH₂/H₂O; c. xyclopropyl amin

Hợp chất 15

Hợp chất 15 được mua từ Molekula, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 68

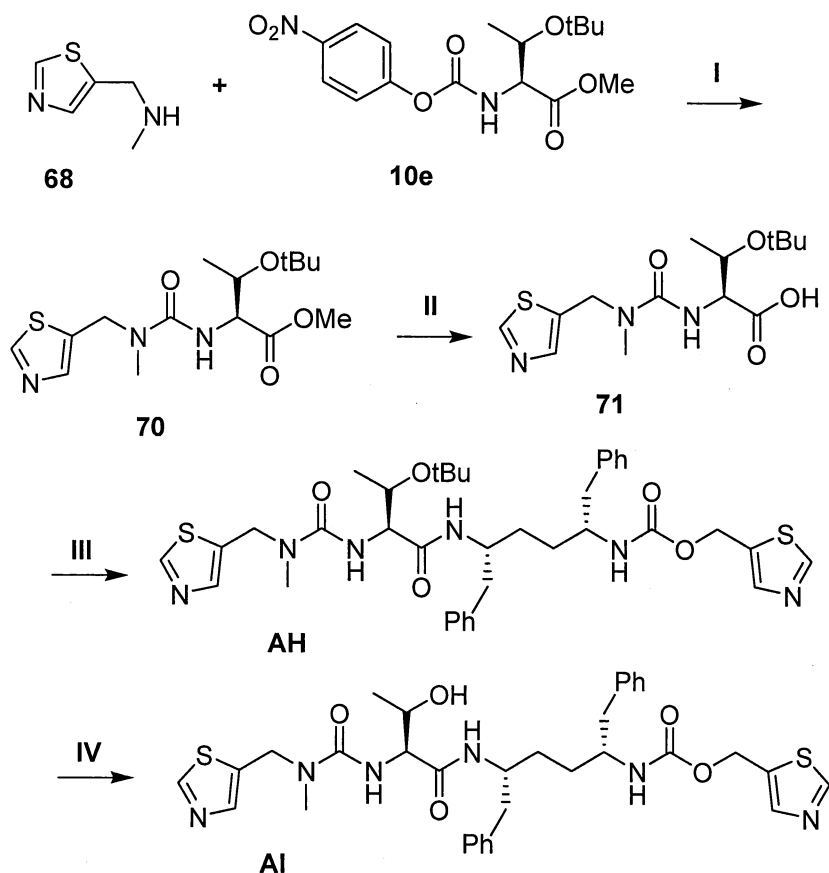
Hoà tan Hợp chất 15 (6,81g, 59,1mmol) trong CH₃CN (340ml) và thêm metansulfonyl clorua (7,03ml, 65,1mmol), tiếp đó thêm trietylamin (9,03ml, 65,1mmol) vào. Sau khi khuấy hỗn hợp thu được trong 20 phút, thêm metylamin 40% trọng lượng/nước (516ml) vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy dung dịch thu được trong 12 giờ ở 25°C. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và phần cặn được phân bố giữa dung dịch Na₂CO₃ bão hoà trong nước và CH₂Cl₂. Pha hữu cơ được tách ra, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và làm bay hơi. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (pha tĩnh: silicagel; dung môi rửa giải: gradien MeOH 0-10%/CH₂Cl₂) để thu được Hợp chất 68 (5,07g). m/z: 128,9 (M+H)⁺.

Hợp chất 69

Hoà tan Hợp chất 15 (10,0g, 80mmol) trong CH₃CN (500ml) và thêm metansulfonyl clorua (7,0ml, 88mmol), tiếp đó thêm trietylamin (12,3ml, 88mmol) vào. Sau khi khuấy hỗn hợp thu được trong 2 giờ, thêm xyclopropylamin (140ml, 2000mmol) trong CH₃CN (500ml) vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy dung dịch thu được trong 36 giờ ở 25°C. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và phân bố huyền phù đặc tạo ra giữa dung dịch Na₂CO₃ bão hoà trong nước và hỗn hợp CH₂Cl₂:i-PrOH với tỷ lệ 3:1. Pha hữu cơ được tách ra, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và làm bay hơi. Hợp chất 69 (12,81g) được sử dụng trong công đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. m/z : 155,0 (M+H)⁺.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ AH và Ví dụ AI

Sơ đồ 29



I. DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O;
 III. Hợp chất 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
 IV. a. TFA tinh khiết; b. NaOH, THF, H₂O

Hợp chất 70

Hoà tan Hợp chất 68 (1,00g, 7,80mmol) trong THF (25ml) và thêm Hợp chất 10e (2,51g, 7,09mmol), tiếp đó thêm *N,N*-dimethaminopyridin (200mg, 1,63mmol), và

triethylamin (4,34ml, 31,2mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 60°C trong 6 giờ. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat và rửa lần lượt bằng dung dịch bão hoà trong nước Na_2CO_3 , H_2O , và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và làm bay hơi. Phần cặn thu được tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị Combiflash® (pha tĩnh: silicagel; dung môi rửa giải: gradien EtOAc 20-100%/Hexan) để thu được Hợp chất 70 (2,14g). m/z : 343,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Hợp chất 71

Hoà tan Hợp chất 70 (2,14g, 6,23mmol) trong THF (25ml) và thêm dung dịch LiOH 1M trong nước (12,5ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 2 giờ. Tới hỗn hợp phản ứng thu được bằng dung dịch HCl 1M (15ml) và điều chỉnh hỗn hợp thu được đến độ pH = 2. Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và làm bay hơi để thu được Hợp chất 71 (1,96g). Hợp chất này được sử dụng trong công đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. m/z : 330,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ví dụ AH

Hoà tan Hợp chất 71 (43mg, 0,13mmol) trong THF (1,5ml). Thêm Hợp chất 8 (50mg, 0,12mmol), tiếp đó thêm HOBt (24mg, 0,18mmol), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (86 μL , 0,48mmol), và EDC (42 μL , 0,24mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 12 giờ. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm, và pha loãng phần cặn thu được bằng etyl axetat và rửa lần lượt bằng dung dịch bão hoà trong nước Na_2CO_3 , nước, và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và làm bay hơi. Tinh chế bằng cách sắc ký cột (pha tĩnh: silicagel; dung môi rửa giải: gradien MeOH 1-10%/CH₂Cl₂) để thu được hợp chất theo Ví dụ AH (66mg). m/z : 721,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

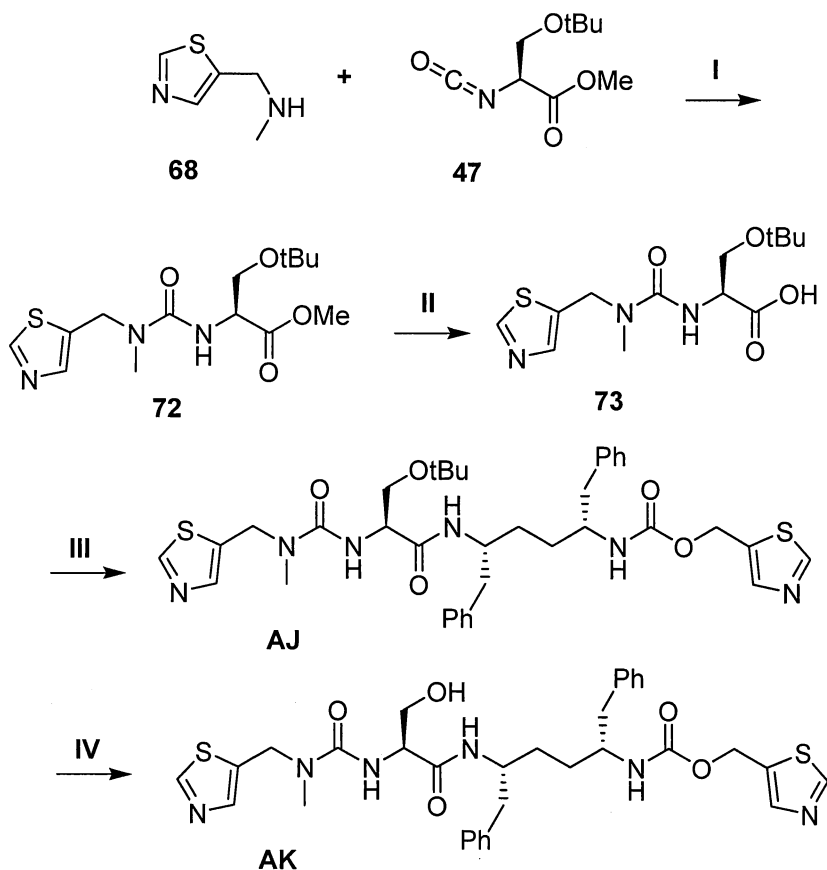
Hợp chất AI

Hoà tan hợp chất theo Ví dụ AH (66mg, 0,09mmol) trong TFA và khuấy ở 25°C trong 3 giờ. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và phần cặn được pha loãng bằng THF (3ml) và thêm dung dịch NaOH 2N trong nước vào cho đến khi thu được độ pH = 12. Khuấy hỗn hợp thu được trong 20 phút và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và làm bay hơi. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (pha tĩnh: silicagel; dung môi rửa giải: gradien $i\text{-PrOH}$ 0-20%/CH₂Cl₂) để thu được hợp chất theo Ví dụ AI (71mg,

97%). m/z : 665,2 ($M+H$)⁺. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,84 (s, 1H); 8,80 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 6,69 (m, 1H); 5,34 (m, 1H); 5,24 (s, 2H); 4,86 (m, 2H); 4,73, 4,59 (d_{AB} , $J=16$ Hz, 2H); 4,30 (s, 1H); 4,15 (m, 2H); 3,86 (br s, 1H); 2,88 (s, 3H); 2,85-2,60 (m, 4H); 2,01 (s, 1H); 1,58 (s, 2H); 1,44 (s, 2H); 1,09 (d, $J=6$ Hz, 3H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ AJ và Ví dụ AK

Sơ đồ 30



I. DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. LiOH, THF/ H_2O ;
 III. Hợp chất 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
 IV. a. TFA tinh khiết; b. NaOH, THF, H_2O

Hợp chất 47

Hợp chất 47 được mua từ TCI America, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 72

Hợp chất 72 được điều chế theo quy trình điều chế Hợp chất 48 (Phương pháp II), chỉ khác là Hợp chất 68 được sử dụng thay cho Hợp chất 9.

Hợp chất 73

Hợp chất 73 được điều chế theo quy trình điều chế Hợp chất 49, chỉ khác là Hợp chất 72 được sử dụng thay cho Hợp chất 48.

Ví dụ AJ

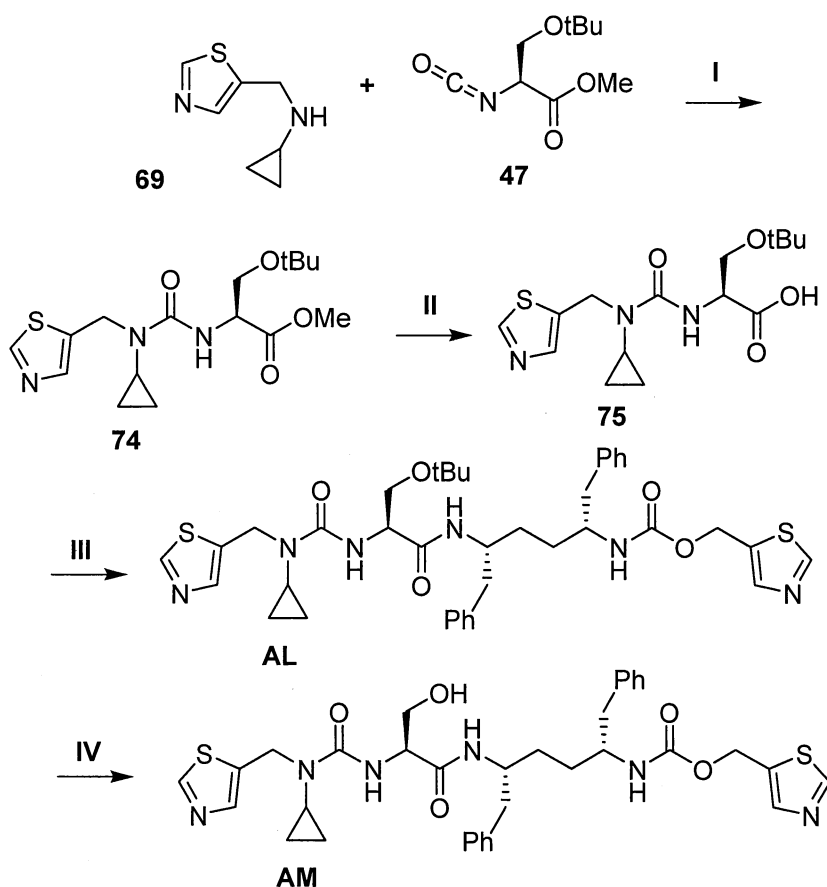
Ví dụ AJ (70mg) được điều chế theo quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ AH, chỉ khác là Hợp chất 73 (41mg, 0,13mmol) được sử dụng thay cho Hợp chất 71. m/z: 707,2 (M+H)⁺.

Ví dụ AK

Ví dụ AK (43mg, 67%) được điều chế theo quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ AI, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ AJ (70g, 0,10mmol) được sử dụng thay cho hợp chất theo Ví dụ AH. m/z: 651,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,83 (s, 2H); 7,84 (s, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 6,65 (br s, 1H); 5,47 (br s, 1H); 5,24 (s, 2H); 4,90 (m, 1H); 4,82-4,50 (m, 2H); 4,30-4,00 (m, 3H); 3,84 (br s, 1H); 3,49 (m, 1H); 2,87 (s, 3H); 2,75 (br s, 5H); 1,60-1,20 (m, 4H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ AL và AM

Sơ đồ 31



I. DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O;
 III. Hợp chất 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
 IV. a. TFA tinh khiết; b. NaOH, THF, H₂O

Hợp chất 74

Hoà tan Hợp chất 69 (1,56g, 10,1mmol) trong CH₂Cl₂ (10ml). Thêm Hợp chất 47 (1,7g, 8,5mmol) trong CH₂Cl₂ (20ml), tỉ iPr₂NEt (3,02ml, 16,9mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 25°C trong 12 giờ. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat và rửa lần lượt bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và làm bay hơi. Tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị Combiflash® (pha tĩnh: silicagel; dung môi rửa giải: gradien EtOAc 50-100%/hexan) để thu được Hợp chất 74 (2,92g). m/z: 356,0 (M+H)⁺.

Hợp chất 75

Thêm Hợp chất 74 (0,97mmol) vào THF (3ml) và xử lý bằng dung dịch LiOH 1M mới được điều chế (2mmol) và khuấy mạnh trong 1 giờ. Tồi hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch HCl 1M (2,5mmol) và chiết bằng EtOAc (3 x 15ml). Các dịch chiết hữu cơ được gộp lại, rửa bằng nước muối (25ml), làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô trong chân không để thu được 0,331g (hiệu suất định lượng) Hợp chất 75 dưới dạng

màng không màu (m/z 342,0 ($M+H$)⁺).

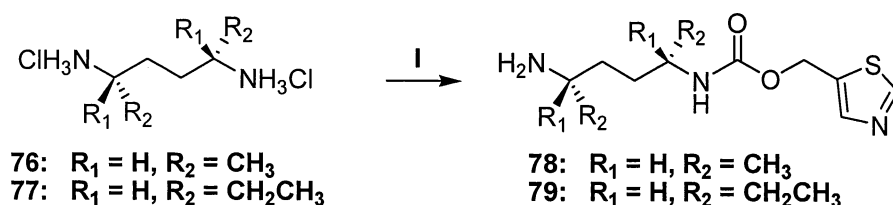
Ví dụ AL

Hợp chất theo Ví dụ AL (2,20g) được điều chế theo quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ AH, chỉ khác là Hợp chất 75 (2,00g, 4,88mmol) được sử dụng thay cho Hợp chất 71. m/z : 733,2 ($M+H$)⁺.

Ví dụ AM

Hợp chất theo Ví dụ AM (1,88g, 92%) được điều chế theo quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ AI, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ AL (2,20g, 3,01mmol) được sử dụng thay cho hợp chất theo Ví dụ AH. m/z : 677,2 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,79 (s, 1H); 8,72 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 6,59 (m, 1H); 6,31 (m, 1H); 5,23 (s, 2H); 5,00 (m, 1H); 4,72, 4,60 (d_{AB}, $J=15$ Hz, 2H); 4,18 (s, 2H); 4,03 (m, 1H); 3,84 (br s, 1H); 3,48 (m, 1H); 2,85-2,60 (m, 4H); 2,37 (br s, 2H); 1,58 (s, 2H); 1,41 (s, 2H); 0,93 (m, 2H); 0,76 (m, 2H).

Sơ đồ 32



I. Hợp chất 16, DIPEA, MECN

Hợp chất 76

Hợp chất 76 (m/z 117,0 ($M+H$)⁺ của diamin) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 25 (được mô tả trong Sơ đồ 7) chỉ khác là CBZ-L-alininol được sử dụng thay cho CBZ-D-phenylalininol và Công đoạn III được tiến hành bằng cách thêm dung dịch HCl 1M vào.

Hợp chất 77

Hợp chất 77 (m/z 145,0 ($M+H$)⁺ của diamin) được điều chế bằng cách sử dụng

quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 76 chỉ khác là (S)-(+)-2-CBZ-amino-1-butanol được sử dụng thay cho CBZ-D-phenylalalinol.

Hợp chất 78

Thêm Hợp chất 76 (7,93mmol) vào dung dịch chứa NaOH (16,7mmol) trong H₂O (5ml) được làm lạnh đến 0°C và pha loãng bằng MeCN (40ml). Thêm DIPEA vào (2,1ml, 11,9mmol). Thêm Hợp chất 16 (7,9mmol) vào MeCN (40ml) và thêm nhỏ giọt vào dung dịch phản ứng qua phễu thêm trong thời gian 1 giờ. Để tăng nhiệt độ dung dịch thu được đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại ra trong chân không và cho phần cặn vào hỗn hợp CHCl₃/IPA với tỷ lệ 3/1 (50ml). Rửa dung dịch thu được bằng dung dịch Na₂CO₃ bão hòa (50ml) và thêm nước vào cho đến khi lớp nước trở nên đồng nhất. Chiết lớp nước bằng hỗn hợp CHCl₃/IPA với tỷ lệ 3/1 (3 x 25ml). Dịch chiết hữu cơ được gộp lại, rửa bằng dung dịch Na₂CO₃ bão hòa (50ml), nước (50ml) và nước muối (50ml) và làm khô bằng Na₂SO₄ khan. Dung môi được loại ra trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên SiO₂ (EtOAc 100%, tiếp đó MeOH 0 đến 20%/DCM) để thu được 0,63g (31%) hợp chất 78 dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. (*m/z* 258,0 (M+H)⁺).

Hợp chất 79

Hợp chất 79 (*m/z* 286,1 (M+H)⁺) được điều chế theo quy trình điều chế Hợp chất 78 chỉ khác là Hợp chất 77 được sử dụng thay cho Hợp chất 76.

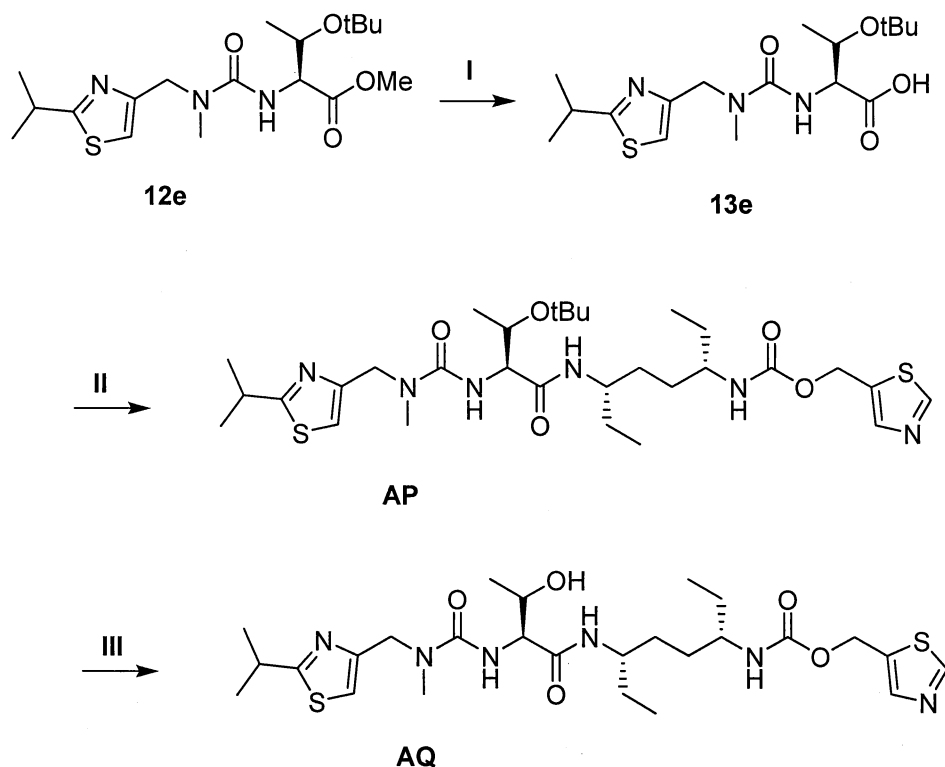
Sơ đồ 33

Chemical reaction scheme showing the conversion of compound 1 to compound 2. Compound 1 is a thiazole derivative with a tert-butyl ester and a dimethylamino group. Compound 2 is a thiazole derivative with a dimethylamino group and a dimethylamino group. The reaction is labeled with 'I' above the arrow.

CC(C)c1nc(CCN(C)C(=O)NC(CO)C(=O)N[C@@H](C)CC[C@H](C)NC(=O)OCC2=CN=CS2)s1>>CC(C)c1nc(CCN(C)C(=O)NC(CO)C(=O)N[C@@H](C)CC[C@H](C)NC(=O)OCC2=CN=CS2)s1

-231-

Sơ đồ 34



I. LiOH, THF/H₂O; II. Hợp chất 79, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
 III. a. TFA tinh khiết; b. NaOH, THF, H₂O

Hợp chất 13d

Hợp chất 13e (1,39g) được điều chế theo quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 71, chỉ khác là Hợp chất 12e (1,53g, 3,97mmol) được sử dụng thay cho Hợp chất 70 m/z: 372,0 (M+H)⁺.

Ví dụ AP

Hợp chất theo Ví dụ AP (87mg) được điều chế theo quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ AH, chỉ khác là Hợp chất 13e (71mg, 0,19mmol) được sử dụng thay cho Hợp chất 71, và Hợp chất 79 (50mg, 0,18mmol) được sử dụng thay cho Hợp chất 8. m/z: 639,2 (M+H)⁺.

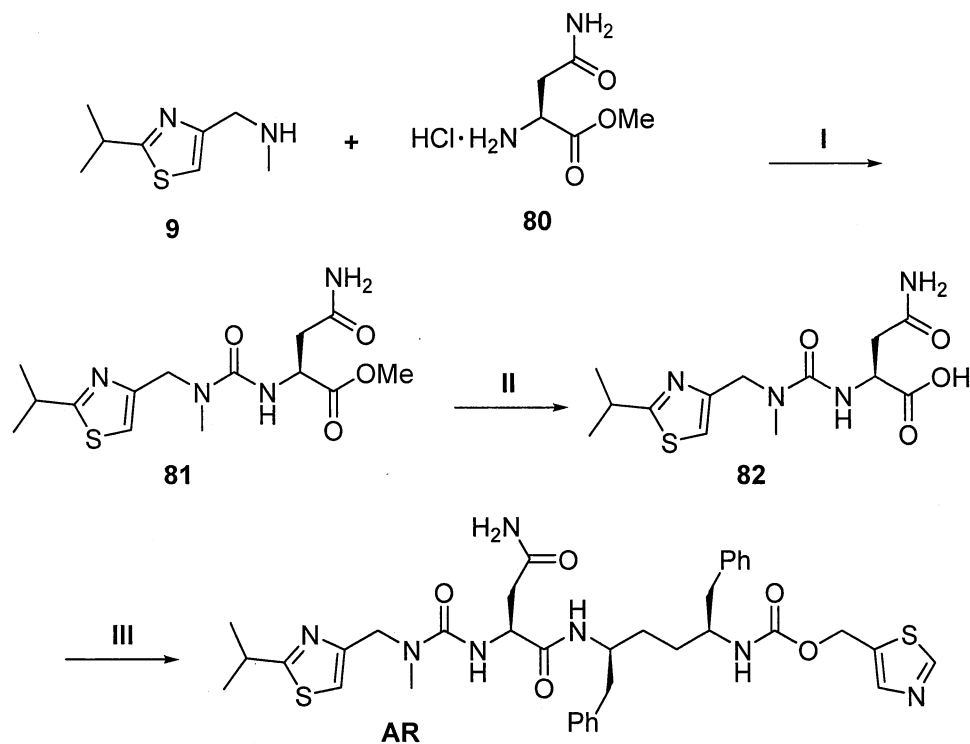
Hợp chất AQ

Hợp chất theo Ví dụ AQ (61mg, 76%) được điều chế theo quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ AI, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ AP (87mg, 0,14mmol) được sử dụng thay cho hợp chất theo Ví dụ AH. m/z: 583,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,81 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,01 (s, 1H); 6,87 (m,

1H); 6,52 (s, 1H); 5,28 (m, 2H); 4,47 (m, 1H); 4,59, 4,43 (d_{AB}, *J*=16 Hz, 2H); 4,45 (m, 1H); 4,17 (br s, 1H); 3,75 (br s, 1H); 3,52 (br s, 1H); 3,35 (br s, 1H); 3,01 (m, 3H); 2,07 (br s, 1H); 1,60-1,10 (m, 17H); 1,00-0,70 (m, 6H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ AR

Sơ đồ 35



I. CDI, DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O;
 III. Hợp chất 46, DIPEA, EDC, HOBT, THF

Hợp chất 80

Hợp chất 80 được mua từ Chem Impex International, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 81

Hoà tan Hợp chất 80 (2,0g, 11,0mmol) trong CH₂Cl₂ (170ml) và thêm 1,1-carbonyldiimidazol (1,78g, 11,0mmol), tiếp đó thêm iPr₂NEt (7,83ml, 43,8mmol) vào. Khuấy dung dịch thu được ở 25°C trong 12 giờ. Hoà tan Hợp chất 9 (1,86g, 11,0mmol) trong 20ml CH₂Cl₂ và thêm vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy dung dịch thu được ở 25°C trong 12 giờ. Dung môi được loại ra trong chân không và phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và làm bay hơi. Tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị Combiflash®

(pha tĩnh: silicagel; dung môi rửa giải: gradien EtOAc 66-100%/Hexan) để thu được Hợp chất 81 (0,252mg). m/z: 343,0 (M+H)⁺.

Hợp chất 82

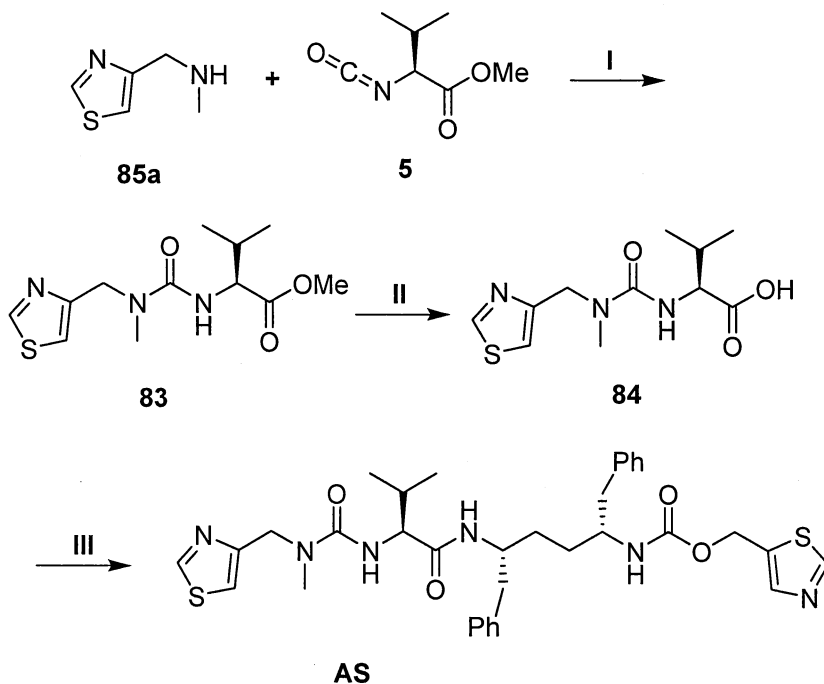
Hoà tan Hợp chất 82 (0,252g, 0,74mmol) trong THF (4ml) và thêm dung dịch LiOH 1M trong nước (1,48ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 3 giờ. Tồi hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch HCl 1M (2ml) và điều chỉnh hỗn hợp thu được đến độ pH = 2. Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và làm bay hơi để thu được Hợp chất 82 (0,18g). Hợp chất này được sử dụng trong công đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. m/z: 329,1 (M+H)⁺.

Ví dụ AR

Hoà tan Hợp chất 82 (182mg, 0,55mmol) trong THF (7,15ml). Thêm Hợp chất 46 (225mg, 0,55mmol), tiếp đó thêm HOBt (112mg, 0,83mmol), iPr₂NEt (393μl, 2,20mmol), và EDC (194μl, 1,10mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 12 giờ. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn bằng etyl axetat và rửa lần lượt bằng dung dịch bão hoà trong nước Na₂CO₃, nước, và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và làm bay hơi. Tinh chế bằng cách sắc ký cột (pha tĩnh: silicagel; dung môi rửa giải: gradien MeOH 5-10%/CH₂Cl₂) để thu được hợp chất theo Ví dụ AR (208mg, 53%). m/z: 720,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,80 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 6,97 (s, 1H); 6,83 (m, 1H); 6,65 (br s, 1H); 5,99 (m, 1H); 5,40-5,10 (m, 4H); 4,52 (m, 3H); 4,06 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,34 (m, 1H); 2,97 (s, 3H); 2,90-2,60 (m, 5H); 2,50-2,40 (br s, 1H); 1,80-1,20 (m, 10H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ AS

Sơ đồ 36



I. DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O; III. Hợp chất 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

Hợp chất 85a

Hợp chất 85a được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế Hợp chất 4, chỉ khác là 4-clomethylthiazol (được mua từ TCI America) được sử dụng thay cho Hợp chất 3, và metylamin được sử dụng thay cho isopropylamin.

Hợp chất 83

Thêm *N,N*-diisopropyletylamin (1,04ml, 5,85mmol), tiếp đó thêm Hợp chất 5 (280μl, 1,95mmol) vào hợp chất 85a (0,40g, 3,12mmol) trong CH₂Cl₂ (9ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3,5 giờ ở 25°C. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị Combiflash® (pha tĩnh: silicagel; dung môi rửa giải: 90-100% EtOAc/Hexan gradient) để thu được Hợp chất 83 (0,51g). *m/z*: 286,0 (M+H)⁺.

Hợp chất 84

Hoà tan Hợp chất 83 (0,51g, 1,77mmol) trong THF (10ml) và thêm dung dịch LiOH 1M trong nước (3,54ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 2 giờ. Tồi hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch HCl 1M (4,8ml) và điều chỉnh hỗn hợp thu được đến độ pH = 2. Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và làm bay hơi để thu được Hợp chất 84 (0,430g). Hợp chất này được sử dụng trong công đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z*: 272,0

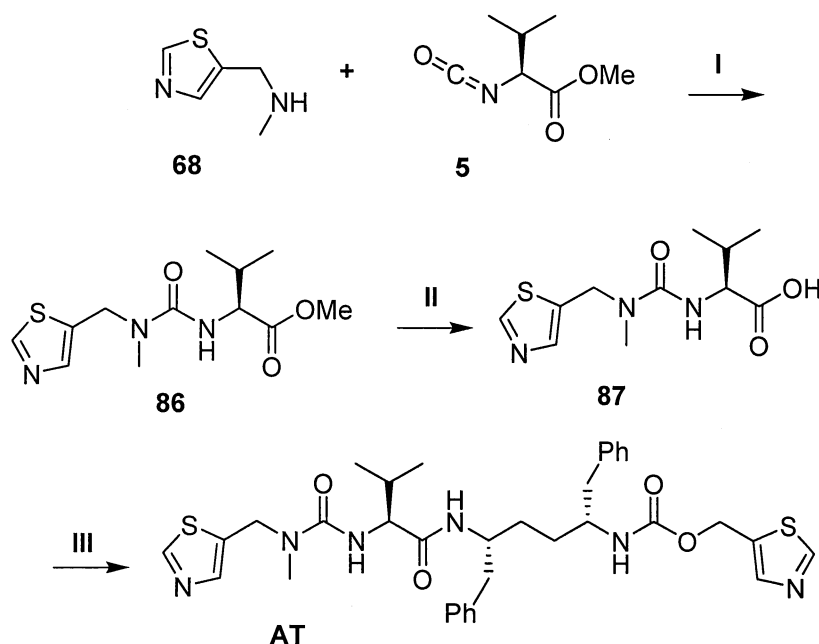
(M+H)⁺.

Ví dụ AS

Hoà tan Hợp chất 84 (150mg, 0,55mmol) trong THF (7,15ml). Thêm Hợp chất 8 (225mg, 0,55mmol), tiếp đó thêm HOBt (112mg, 0,83mmol), iPr₂NEt (393μl, 2,20mmol), và EDC (198μl, 1,11mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 12 giờ. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn bằng etyl axetat và rửa lần lượt bằng dung dịch bão hoà trong nước Na₂CO₃, nước, và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và làm bay hơi. Tinh chế bằng cách sắc ký cột (pha tĩnh: silicagel; dung môi rửa giải: i-PrOH 7%/CH₂Cl₂) để thu được hợp chất theo Ví dụ AS (219mg, 60%). m/z: 663,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,87 (s, 1H); 8,76 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 6,22 (br s, 1H); 5,73 (br s, 1H); 5,22 (m, 2H); 4,50 (m, 2H); 4,16 (br s, 1H); 4,05 (br s, 1H); 3,75 (m, 1H); 2,93 (s, 3H); 2,90-2,60 (m, 5H); 2,90 (m, 1H); 2,31 (m, 1H); 1,60-1,30 (m, 4H); 1,00-0,80 (m, 6H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ AT

Sơ đồ 37



I. DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O;
III. Hợp chất 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

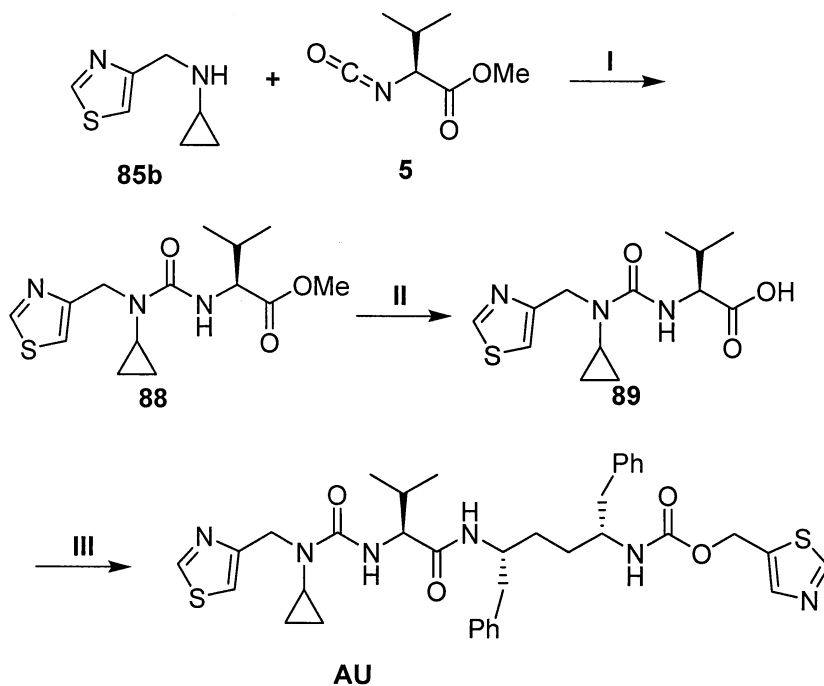
Hợp chất 87

Hợp chất 87 (386mg) được điều chế từ Hợp chất 86 theo quy trình giống như

quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 7 từ Hợp chất 6, chỉ khác là Hợp chất 68 được sử dụng thay cho Hợp chất 4. m/z 286,0 (M+H)⁺.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ AU

Sơ đồ 38



I. DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O; III. Hợp chất 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

Hợp chất 85b

Hợp chất 85b được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế Hợp chất 4, chỉ khác là 4-clomethylthiazol (được mua từ TCI America) được sử dụng thay cho Hợp chất 3.

Hợp chất 88

Hợp chất 88 (341mg) được điều chế theo quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 83, chỉ khác là Hợp chất 85b (300mg, 1,95mmol) được sử dụng thay cho Hợp chất 68. m/z : 312,0 (M+H)⁺.

Hợp chất 89

Hợp chất 89 (341mg) được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế Hợp chất 84, chỉ khác là Hợp chất 88 (293mg, 0,99mmol) được sử dụng thay cho Hợp chất 83. m/z : 298,0 (M+H)⁺.

dụng để điều chế Hợp chất 6, chỉ khác là Hợp chất 90 được sử dụng thay cho Hợp chất 4. m/z 300,0 ($M+H$)⁺.

Hợp chất 92

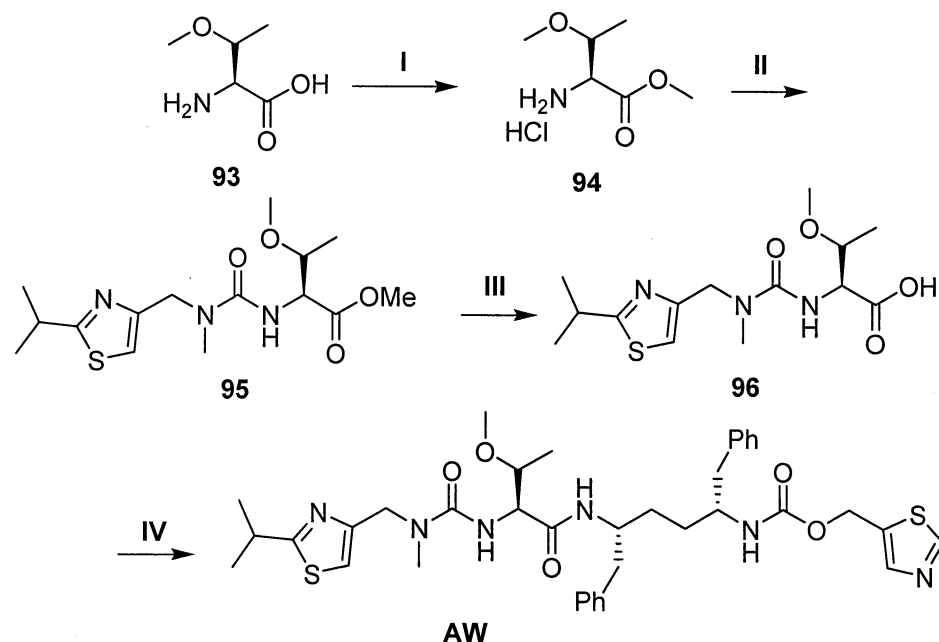
Hợp chất 92 (188mg) được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế Hợp chất 7 chỉ khác là Hợp chất 91 được sử dụng thay cho Hợp chất 6. m/z 284,0 ($M-H$)⁻.

Ví dụ AV

Hợp chất theo Ví dụ AV (107mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 92 được sử dụng thay cho Hợp chất 7. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,76 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,27-7,07 (m, 10H), 6,93 (s, 1H), 6,25 (m, 2H), 5,39 (m, 1H), 5,19 (m, 2H), 4,37-4,32 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,81 (br s, 1H), 2,83 (m, 4H), 2,65 (br s, 7H), 2,28-2,22 (m, 1H), 1,51-1,37 (m, 4H), 0,82 (m, 6H): m/z 677,2 ($M+H$)⁺.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ AW

Sơ đồ 40



I. SOCl₂/MeOH; II. DIPEA, CH₂Cl₂; III. LiOH, THF/H₂O; IV.
Hợp chất 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

Hợp chất 93

Hợp chất 93 được mua từ TCI, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 94

Thêm nhỏ giọt thionyl clorua (0,5ml, 6,6mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 93 (500mg, 3,76mmol) trong metanol (20ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở 60°C trong 20 phút, và cô trong chân không để thu được Hợp chất 94.

Hợp chất 95

Thêm CDI (609mg, 3,7mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 94 (3,7mmol) và diisopropyletylamin (1,4ml, 8,3mmol) trong diclometan (50ml) kết hợp khuấy trộn. Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ. Thêm Hợp chất 9 vào, và khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ nữa. Cô và tinh chế bằng cách sắc ký cột (dung môi rửa giải: EtOAc 0-100%/hexan) để thu được Hợp chất 95 (100mg). m/z 344,3 ($M+H$)⁺.

Hợp chất 96

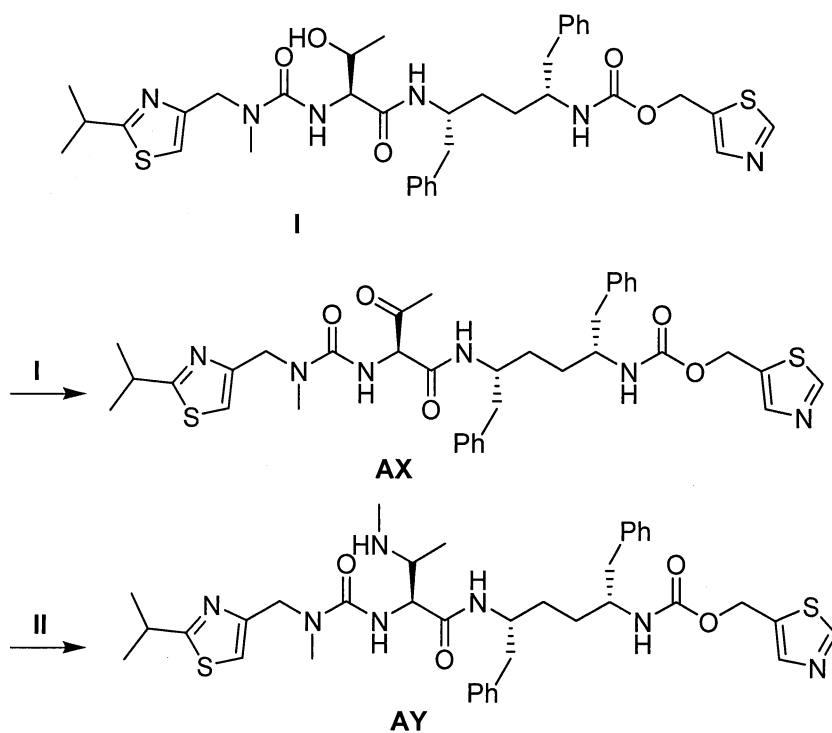
Hợp chất 96 (39mg) được điều chế theo quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 7 chỉ khác là Hợp chất 95 được sử dụng thay cho Hợp chất 6. m/z 328,3 ($M-H$)⁻.

Ví dụ AW

Hợp chất theo Ví dụ AW (107mg) được điều chế theo quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 96 được sử dụng thay cho Hợp chất 7. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,79 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,27-7,09 (m, 10H), 6,95 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,22 (s, 3H), 4,45 (m, 2H), 4,35-4,0 (m, 3H), 3,8 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,8-2,6 (m, 4H), 2,0-1,4 (m, 4H), 1,25 (m, 4H), 1,05 (m, 4H): m/z 721,3 ($M+H$)⁺.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ AX và Ví dụ AY

Sơ đồ 41



I. DMSO, Et₃N, pyridin SO₃;

II. NaBH(OAc)₃, AcOH, metylamin/MeOH

Ví dụ AX

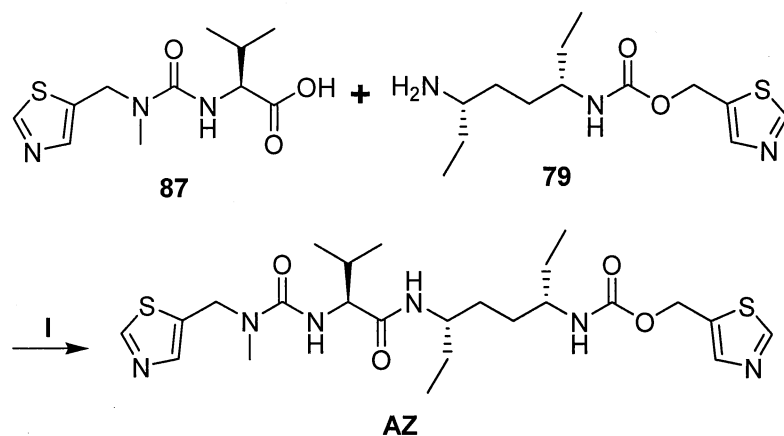
Thêm trietylamin (0,5ml) vào dung dịch chứa hợp chất theo Ví dụ I (650mg, 1,00mmol) trong DMSO (3,5ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút. Thêm pyridin SO₃ vào hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 5°C rồi khuấy trong 60 phút. Rót hỗn hợp thu được vào hỗn hợp nước đá – nước, rồi khuấy trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp thu được bằng EtOAc và rửa bằng nước, dung dịch NaHCO₃ bão hoà, và nước muối. Cô để thu được hợp chất theo Ví dụ AX. m/z 705,2 (M+H)⁺.

Ví dụ AY

Thêm AcOH (119mg, 1,99mmol) vào dung dịch chứa hợp chất theo Ví dụ AX (70mg, 0,099mmol) và metylamin (1,5ml, 2M) trong MeOH (1,5ml) kết hợp khuấy trộn. Khuấy hỗn hợp thu được trong 2 giờ. Thêm NaBH(OAc)₃ (94mg) vào, và khuấy hỗn hợp thu được trong 2 giờ. Cô và tinh chế bằng phương pháp HPLC tuyến chọn để thu được hợp chất theo Ví dụ AY (30mg). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,79 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,27-7,09 (m, 10H), 6,95 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,35-4,0 (m, 4H), 3,8 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,8-2,6 (m, 4H), 2,0-1,4 (m, 4H), 1,25 (m, 4H), 1,05 (m, 4H): m/z 720,3 (M+H)⁺.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ AZ

Sơ đồ 42



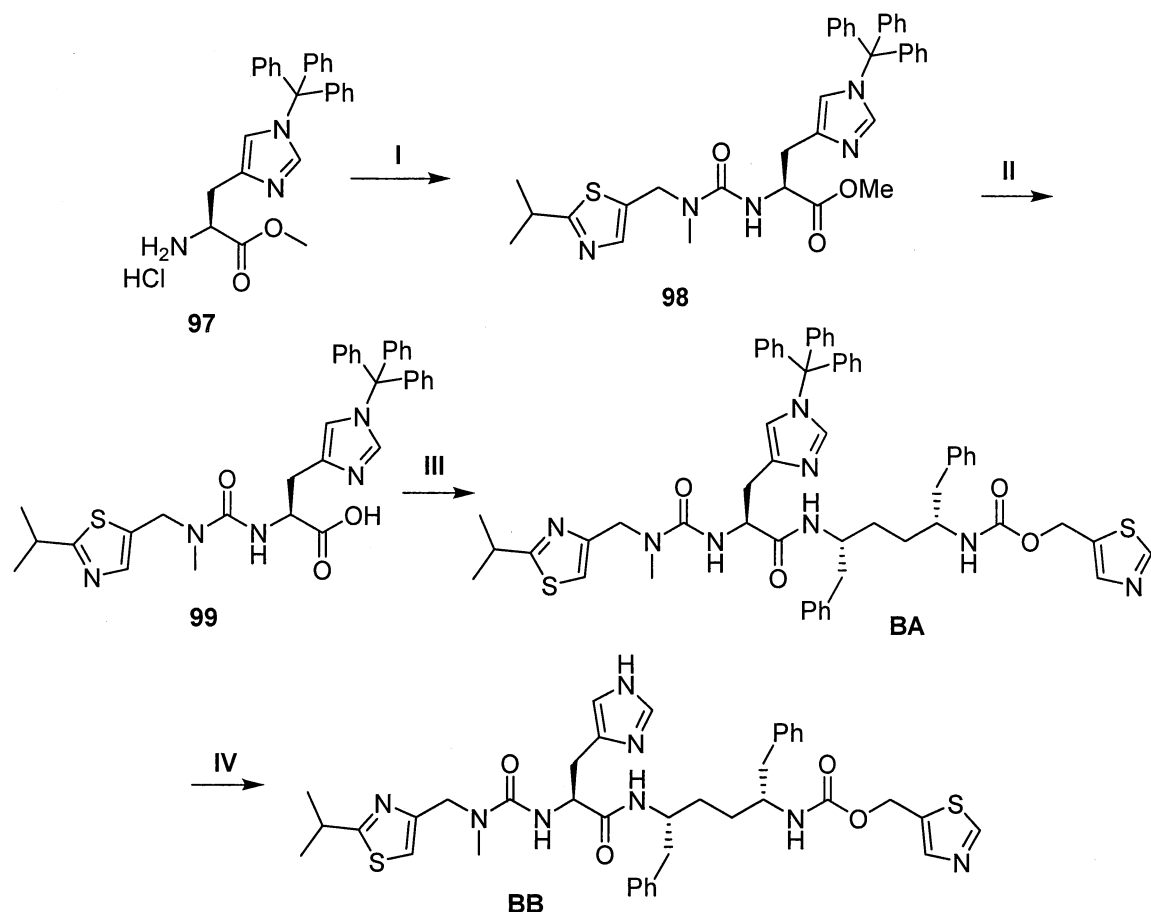
I. HOBt, EDC, DIPEA, THF

Ví dụ AZ

Hợp chất AZ (61mg) được điều chế theo quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 87 được sử dụng thay cho Hợp chất 7 và Hợp chất 79 được sử dụng thay cho Hợp chất 8. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,77 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,28-5,24 (m, 2H), 4,85 (d, 1H), 4,71-4,57 (m, 2H), 4,08-4,03 (m, 1H), 3,78 (br s, 1H), 3,51 (br s, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,33 (br s, 1H), 2,13-2,06 (m, 1H), 1,49-1,33 (m, 8H), 0,93-0,80 (m, 12H): m/z 539,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BA và Ví dụ BB

Sơ đồ 43



I. a. CDI/ $i\text{Pr}_2\text{NEt}$; b. Hợp chất 9; II. a. NaOH/THF/ H_2O ; b. HCl;
 III. Hợp chất 8/EDC/HOBt, IPEA, THF; IV. Et_3SiH , TFA

Hợp chất 97

Hợp chất 97 được mua từ TCI, và được sử dụng ở nguyên dạng.

Hợp chất 98

Thêm CDI (362mg, 2,2mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 97 (1g, 2,2mmol) và diisopropyletylamin (1,6ml, 8,9mmol) trong diclometan (26ml) kết hợp khuấy trộn. Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ. Thêm Hợp chất 9 vào, và khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ nữa. Cô và tinh chế bằng cách sắc ký cột (dung môi rửa giải: MeOH 0-8%/DCM) để thu được Hợp chất 98 (1,2g). m/z 608,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Hợp chất 99

Hợp chất 99 (1,2g) được điều chế theo quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 67, chỉ khác là Hợp chất 98 được sử dụng thay cho Hợp chất 66. m/z 592,2 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

Ví dụ BA

Hợp chất theo Ví dụ BA (111mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 99 được sử dụng thay cho Hợp chất 7. m/z 986,1 ($M+H$)⁺.

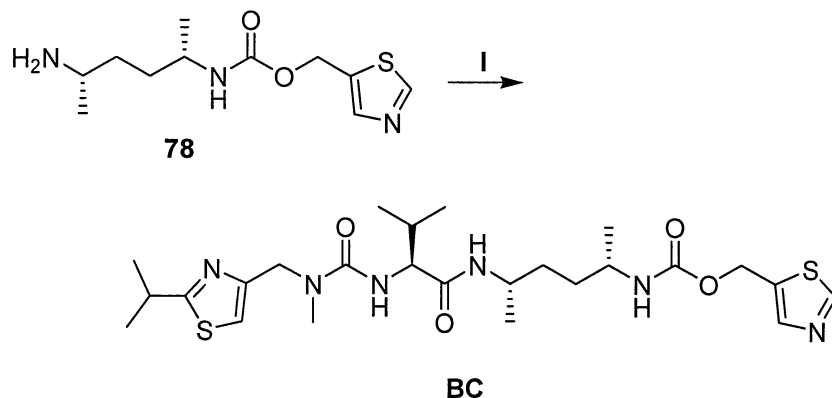
Ví dụ BB

Thêm Et₃SiH (0,1ml) vào dung dịch chứa Ví dụ BA (111mg, 0,113mmol) và TFA (1,4ml) kết hợp khuấy trộn. Khuấy hỗn hợp thu được trong 60 phút, tiếp đó cô và phân bố giữa EtOAc và dung dịch NaHCO₃ bão hoà, tiếp đó chiết bằng EtOAc (2 lần) và làm khô bằng Na₂SO₄. Cô và tinh chế bằng cách sắc ký cột (dung môi rửa giải: MeOH 0-15%/DCM) để thu được hợp chất theo Ví dụ BB (50mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,75 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,22-7,12 (m, 9H), 6,99-6,96 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,71 (m, 2H), 5,51 (br s, 1H), 5,17 (m, 2H), 4,57-4,52 (m, 1H), 4,39-4,35 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,74 (br s, 1H), 3,28-3,19 (m, 1H), 3,09-2,76 (m, 6H), 3,65-2,58 (m, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,36-1,20 (m, 8H); m/z 743,2 ($M+H$)⁺.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BC

Sơ đồ 44



I. HOBt, EDC, DIPEA, THF, Hợp chất 29

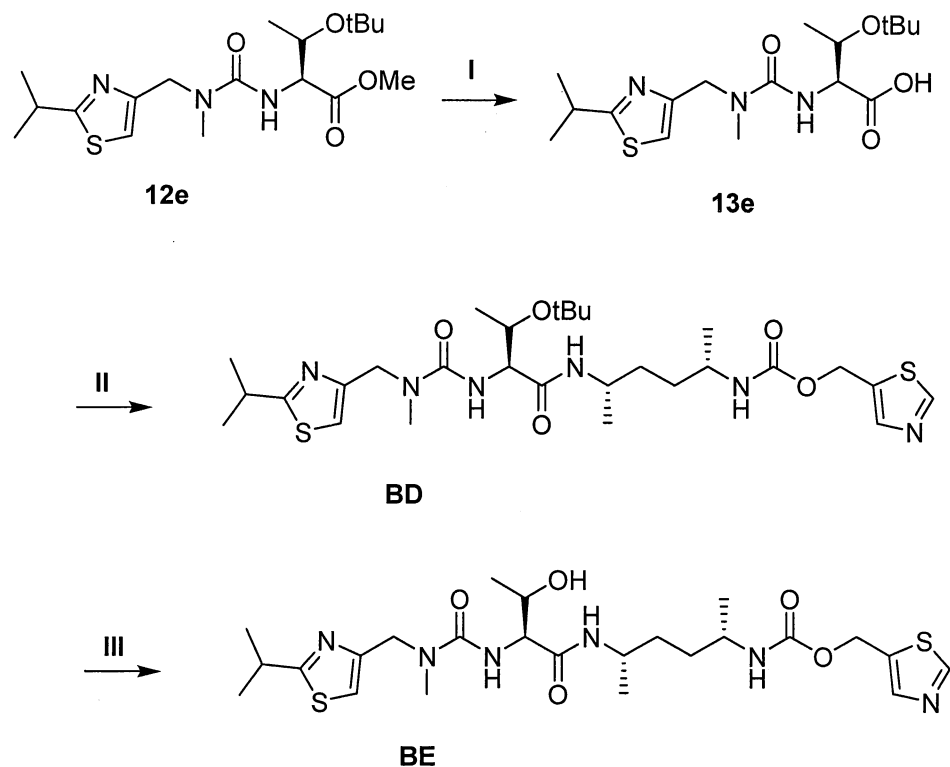
Ví dụ BC

Hợp chất theo Ví dụ BC (95mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 29 được sử dụng thay cho Hợp chất 7, và Hợp chất 78 được sử dụng thay cho Hợp chất 8. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,75 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,18 (m, 1H), 5,26-5,21 (m, 3H), 4,47-4,30 (m, 2H), 4,11-4,00 (m, 1H), 3,91 (br s, 1H), 3,59 (br s, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,97-2,90 (m, 3H), 2,26-2,19 (m, 1H), 1,39-1,24 (m, 10H), 1,09-1,01 (m, 6H), 0,94-0,86 (m,

6H): m/z 553,1 ($M+H$)⁺.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BD và Ví dụ BE

Sơ đồ 45



I. LiOH, THF/H₂O; II. Hợp chất 78, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
III. a. TFA tinh khiết, b. NaOH, THF, H₂O

Ví dụ BD

Hợp chất theo Ví dụ BD (148mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 13e được sử dụng thay cho Hợp chất 7, và Hợp chất 78 được sử dụng thay cho amin 8. m/z 611,1 ($M+H$)⁺.

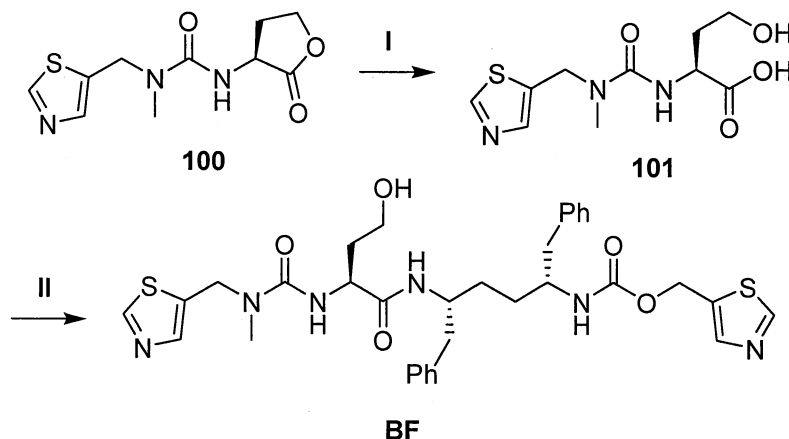
Ví dụ BE

Hoà tan Hợp chất theo Ví dụ BD (148mg, 0,242mmol) trong TFA (3ml) và khuấy ở 25°C trong 3 giờ. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và phần cặn được pha loãng bằng THF (3ml) và thêm dung dịch NaOH 2N trong nước vào cho đến khi thu được độ pH = 10. Khuấy hỗn hợp thu được trong 20 phút và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và làm bay hơi. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (MeOH 0-10%/CH₂Cl₂) để thu

được hợp chất theo Ví dụ BE (109mg). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,75 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,97-6,94 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,32 (br s, 1H), 5,26-5,22 (m, 2H), 5,12 (d, 1H), 4,51-4,39 (m, 3H), 4,25-4,22 (m, 2H), 3,87 (br s, 1H), 3,62 (br s, 1H), 3,27-3,18 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,41-1,31 (m, 10H), 1,13-1,00 (m, 9H). m/z : 555,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BF

Sơ đồ 46



I. LiOH, THF/ H_2O ; II. Hợp chất 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

Hợp chất 100

Hợp chất 100 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 122, chỉ khác là Hợp chất 9 được thay thế bằng Hợp chất 68 (xem Sơ đồ 70).

Hợp chất 101

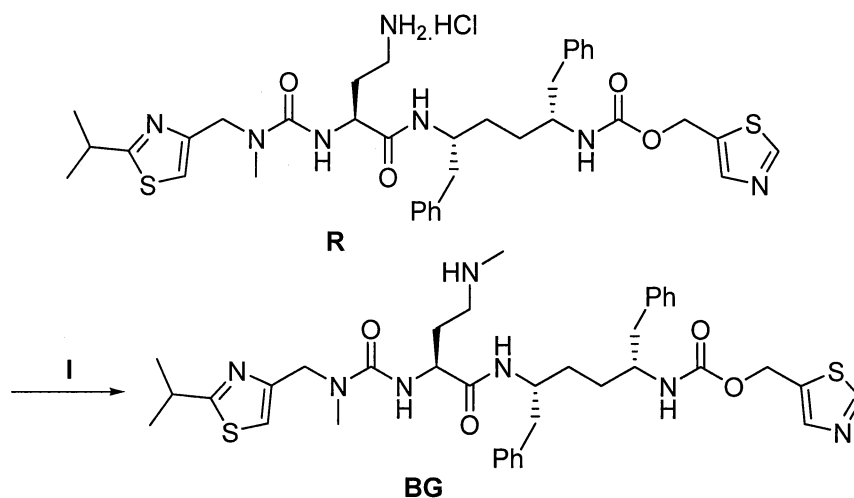
Hoà tan Hợp chất 100 (108mg, 0,423mmol) trong THF (2ml), tiếp đó thêm 847 μl dung dịch LiOH 1M/ H_2O vào. Sau khi khuấy qua đêm, thêm 843 μl dung dịch HCl 1N vào. Cô để thu được Hợp chất 101.

Ví dụ BF

Hợp chất theo Ví dụ BF (24mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 101 được sử dụng thay cho Hợp chất 7. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,77 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,27-7,10 (m, 10H), 6,55-6,52 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 5,21-5,19 (m, 3H), 4,77-4,53 (m, 2H), 4,39 (br s, 1H), 4,11-3,99 (m, 2H), 3,81 (br s, 1H), 3,58 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,81-1,72 (m, 5H), 2,04 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,66-1,37 (m, 6H): m/z 665,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BG

Sơ đồ 47



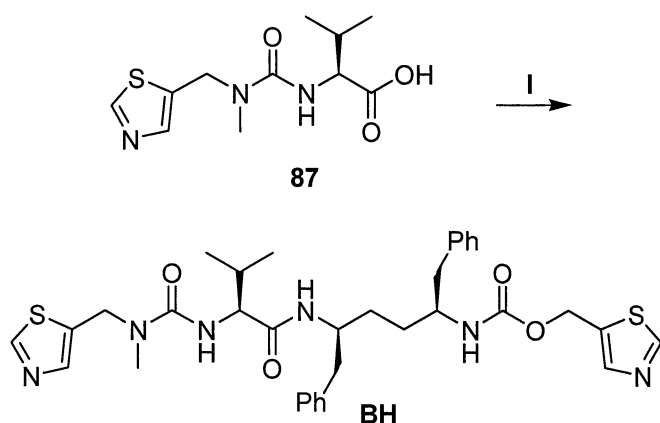
I. Etyltrifloaxetat, MeI, Cs_2CO_3 , THF

Ví dụ BG

Hoà tan hợp chất theo Ví dụ R (102mg, 0,137mmol) trong THF (2ml), tiếp đó thêm 2ml etyltrifloaxetat vào. Sau đó, thêm 1,3 đương lượng MeI và Cs_2CO_3 với lượng dư vào. Sau khi khuấy trong 1 ngày, phân bố hỗn hợp thu được giữa EtOAc và dung dịch Na_2CO_3 bão hoà, chiết bằng EtOAc (2 lần), và làm khô bằng Na_2SO_4 . Tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (MeOH 0-20%/CH₂Cl₂) để thu được hợp chất theo Ví dụ BG (6,5mg). ^1H NMR (CD_3OD) δ 9,94 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,30-7,10 (m, 10H), 5,29, 5,17 (d 2H), 4,72 (s, 3H), 4,29 (m, 1H), 4,15 (br s, 1H), 3,83 (br s, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,93 (m, 2H), 2,82-2,70 (m, 4H), 2,68-2,58 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,70-1,40 (m, 10H). m/z : 720,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BH

Sơ đồ 48



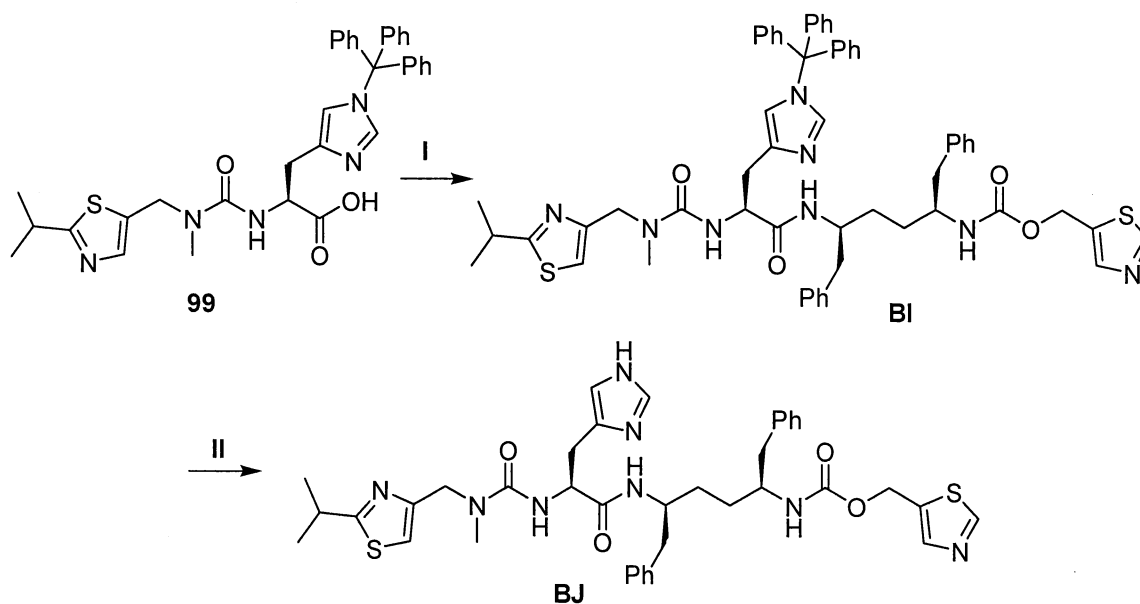
I. Amin 59, HOBt, EDC, DIPEA, THF

Ví dụ BH

Hợp chất theo Ví dụ BH (78mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 87 được sử dụng thay cho Hợp chất 7, và Hợp chất 46 được sử dụng thay cho Hợp chất 8. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,73 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,18-7,09 (m, 10H), 6,26 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 5,22-5,18 (m, 4H), 4,71-4,65 (d, 1H), 4,46-4,40 (d, 1H), 4,11-4,04 (m, 2H), 3,81 (br s, 1H), 3,14 (br s, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,76-2,52 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 1,51-1,37 (m, 2H), 0,73-0,69 (m, 6H) m/z 663,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BI và Ví dụ BJ

Sơ đồ 49



I. Hợp chất 46/EDC/HOBt, IPEA, THF; II. Et_3SiH , TFA

Ví dụ BI

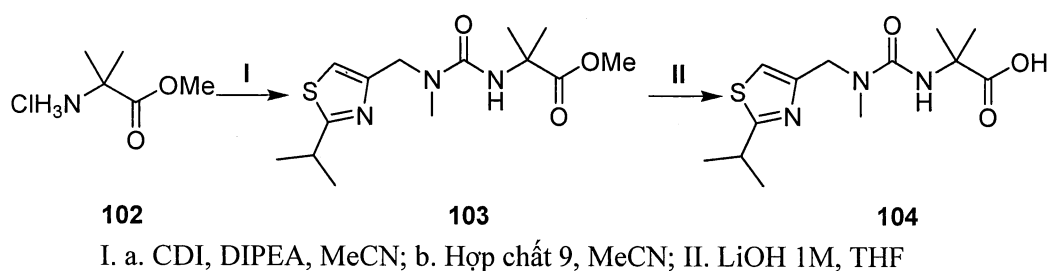
Hợp chất theo Ví dụ BI (1,78g) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 99 được sử dụng thay cho Hợp chất 7, và Hợp chất 46 được sử dụng thay cho Hợp chất 8. m/z 986,1 ($M+H$)⁺.

Ví dụ BJ

Hợp chất theo Ví dụ BJ (728mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ BB, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ BI được sử dụng thay cho hợp chất theo Ví dụ BA. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,75 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,22-7,12 (m, 9H), 6,99-6,96 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,71 (m, 2H), 5,51 (br s, 1H), 5,17 (m, 2H), 4,57-4,52 (m, 1H), 4,39-4,35 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,74 (br s, 1H), 3,28-3,19 (m, 1H), 3,09-2,76 (m, 6H), 3,65-2,58 (m, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,36-1,20 (m, 8H); m/z 743,2 ($M+H$)⁺.

Điều chế các hợp chất từ Hợp chất 104 đến Hợp chất 115

Sơ đồ 50



Hợp chất 102

Hợp chất 102 được mua từ Aldrich Chemical Co., và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 103

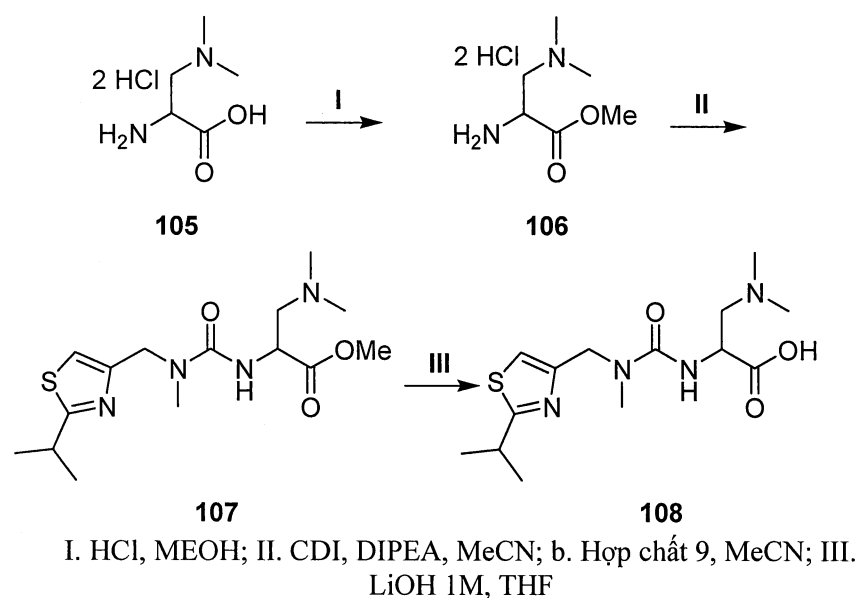
Tạo huyền phù Hợp chất 102 (5,5mmol) trong MeCN (55ml) và thêm DIPEA (8,25mmol) vào. Pha loãng carbonyl diimidazol (5,5mmol) trong MeCN (20ml) và thêm từ từ dung dịch thu được vào hỗn hợp phản ứng trong thời gian 45 phút. Để yên hỗn hợp thu được qua đêm. Pha loãng Hợp chất 9 (5,5mmol) trong MeCN (10ml) và xử lý bằng DIPEA (8,25mmol) trước khi thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó để yên hỗn hợp phản ứng thu được qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại ra trong chân không và cho phần cặn vào EtOAc (50ml) và rửa bằng dung dịch HCl 1M (50ml). Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 50ml). Các lớp hữu cơ được

gộp lại, rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hoà cho đến khi thu được độ pH của dịch rửa bằng khoảng 8. Tiếp đó, rửa bằng nước muối (30ml) rồi làm khô bằng MgSO_4 khan. Sau khi trong chân không, phần cặn được tinh chế trên SiO_2 (EtOAc 0-65%/hex) để thu được 0,340g (20%) Hợp chất 103 dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (m/z 314,0 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

Hợp chất 104

Pha loãng Hợp chất 103 (1,1mmol) trong THF (5ml) và xử lý bằng dung dịch LiOH 1M mới được điều chế (2,2mmol). Khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng hai pha thu được trong 2 giờ trước khi sôi bằng dung dịch HCl 1M (3mmol). Chiết hỗn hợp phản ứng thu được bằng EtOAc (5 x 15ml), các dịch chiết hữu cơ được gộp lại, rửa bằng nước muối (30ml), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được 0,282g (86%) Hợp chất 104 dưới dạng bột vô định hình màu trắng, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 7,06 (s, 1H); 4,37 (s, 1H); 3,28 (p, $J=6,9$ Hz, 1H); 3,00 (s, 3H); 1,62 (s, 6H); 1,39 (d, $J=6,9$ Hz, 6H).

Sơ đồ 51



Hợp chất 105

Hợp chất 105 được mua từ Aldrich Chemical Co., và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 106

Pha loãng Hợp chất 105 ở dạng racemic (12,2mmol) trong MeOH (100ml).

Thêm dung dịch HCl/dioxan (4M, 25mmol) vào và hồi lưu dung dịch thu được qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại ra trong chân không để thu được 2,60g (97%) Hợp chất 106 dưới dạng hỗn hợp raxemic. Chất rắn màu trắng dạng bột thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (m/z 147,0 ($M+H$)⁺).

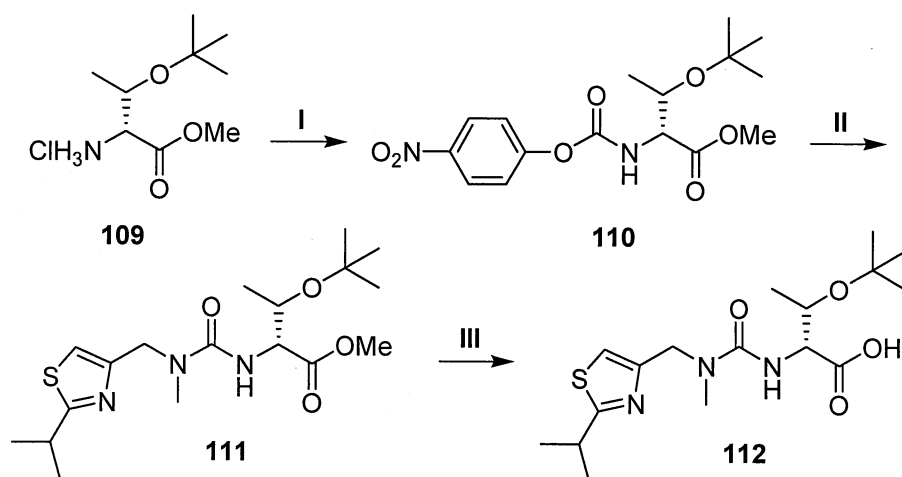
Hợp chất 107

Pha loãng Hợp chất 106 (5mmol) trong MeCN (65ml) và xử lý bằng DIPEA (25mmol). Thêm từ từ dung dịch thu được qua phễu thêm vào dung dịch chứa CDI (5mmol) trong MeCN (30ml) và để yên qua đêm. Thêm Hợp chất 9 (5mmol) và DIPEA (3mmol) vào dung dịch phản ứng và để yên qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại ra trong chân không và phần cặn được cho vào EtOAc và dung dịch Na₂CO₃ bão hoà (30ml mỗi loại). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 25ml), dịch chiết ứu cơ được gộp lại, rửa bằng nước muối (50ml) và làm khô bằng MgSO₄ khan. Sau khi cô trong chân không, tinh chế bằng cách sắc ký cột trên SiO₂ (MeOH 0-10%/DCM) để thu được 0,36g (21%) Hợp chất 107 dạng raxemic dưới dạng dầu màu vàng (m/z 343,1 ($M+H$)⁺).

Hợp chất 108

Thêm Hợp chất 107 (1,05mmol) vào THF (5ml) và xử lý bằng dung dịch LiOH 1M mới được điều chế (2,1mmol). Khuấy mạnh dung dịch thu được trong 2 giờ và tôi bằng dung dịch HCl 1M (2,1mmol). Các chất dễ bay hơi được loại ra trong chân không, và dầu thu được được chưng cất đồng sôi với toluen cho đến khi thu được Hợp chất 107 dạng raxemic với hiệu suất định lượng dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (m/z 329,1 ($M+H$)⁺).

Sơ đồ 52



I. $p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{O}(\text{CO})\text{Cl}$, NMM, DCM, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; II. Hợp chất 9, Et_3N , DMAP, THF, 70°C ; III. LiOH 1M, THF

Hợp chất 109

Hợp chất 109 được mua từ Bachem, và được sử dụng ở nguyên dạng.

Hợp chất 110

Pha loãng Hợp chất 109 (4,1mmol) trong DCM (5ml) và xử lý bằng N-metylmorpholin (8,2mmol). Thêm từ từ dung dịch thu được vào dung dịch chứa 4-nitrophenyl cloformat (4,1mmol) trong DCM (5ml) ở 0°C . Tiếp đó, để tăng nhiệt độ hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại ra trong chân không và phần cặn được cho vào EtOAc và dung dịch Na_2CO_3 bão hoà. Lóp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml), các dịch chiết hữu cơ được gộp lại, rửa nước muối (30ml) trước khi làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Sau khi cô trong chân không, phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên SiO_2 (EtOAc 0-25%/Hex) để thu được 0,75g (51%) Hợp chất 110 dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (m/z 354,8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺).

Hợp chất 111

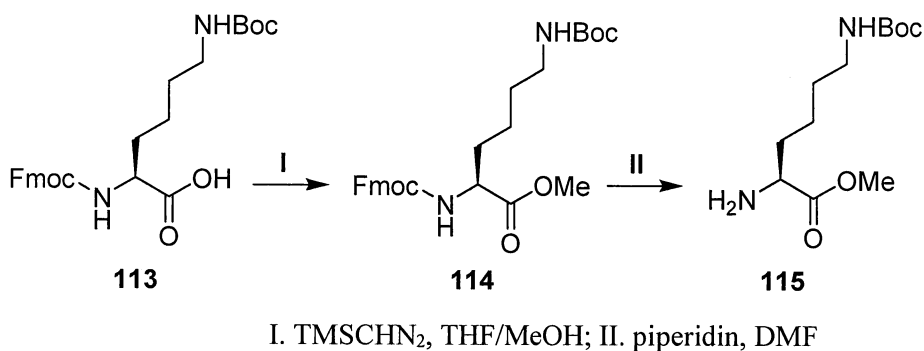
Pha loãng Hợp chất 110 (1,1mmol) trong THF (3,5ml). Pha loãng Hợp chất 9 (1,4mmol) trong THF (3ml), xử lý bằng Et_3N (2,8mmol) và chuyển vào dung dịch phản ứng. Thêm DMAP (0,11mmol) vào và đun nóng hỗn hợp phản ứng đến 70°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thêm EtOAc (10ml) và dung dịch Na_2CO_3 bão hoà vào. Chiết pha nước bằng EtOAc (3 x 10ml), các dịch chiết hữu cơ được gộp lại, rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hoà, H_2O , và nước muối (15ml mỗi loại). Sau khi làm khô bằng MgSO_4 khan, các chất dễ bay hơi được loại ra trong chân

không và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên SiO₂ (EA 0-50%/hex) để thu được 0,346g (82%) Hợp chất 111 (m/z 386,0 (M+H)⁺).

Hợp chất 112

Thêm Hợp chất 111 (0,88mmol) vào THF (4ml) và xử lý bằng dung dịch LiOH 1M mới được điều chế (1,8mmol). Khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng trong 1,5 giờ và tôi bằng dung dịch HCl 1M (2,5mmol). Chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (3 x 10ml), các dịch chiết hữu cơ được gộp lại, rửa bằng nước muối (30ml) và làm khô bằng Na₂SO₄ khan. Cô trong chân không để thu được 0,300g (92%) Hợp chất 112 dưới dạng màng không màu, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (m/z 372,0 (M+H)⁺).

Sơ đồ 53



Hợp chất 113

Hợp chất 113 được mua từ Chem-Impex, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 114

Pha loãng Hợp chất 113 (3,2mmol) trong THF (15ml). Thêm từ từ TMSCHN₂ (3,2mmol), tiếp đó thêm MeOH (5ml) vào. Dung dịch phản ứng nhanh chóng trở nên không màu, và quan sát thấy hiện tượng thoát khí mạnh. Sau khi để yên qua đêm, các chất dễ bay hơi được loại ra trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên SiO₂ (0-50% EtOAc/hex) để thu được 0,805g (52%) Hợp chất 114 (m/z 505,2 (M+Na)⁺).

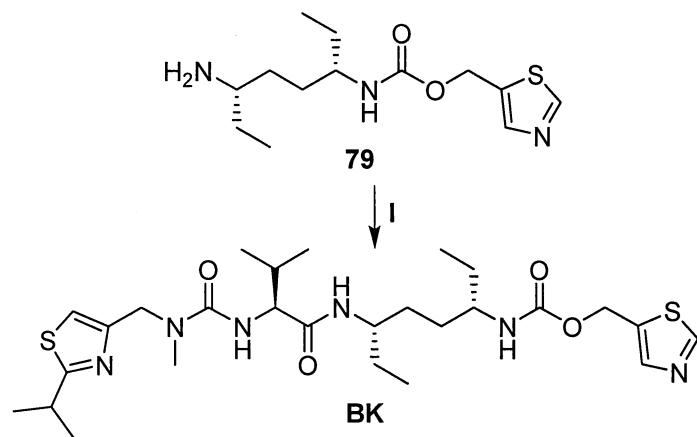
Hợp chất 115

Pha loãng Hợp chất 114 (1,7mmol) trong DMF (4ml) và thêm piperidin (1ml). Sau thời gian 30 phút, các chất dễ bay hơi được loại ra trong chân không và phần cặn

được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên SiO₂ (MeOH 0-5%/DCM) để thu được 0,414g (94%) Hợp chất 115 dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (m/z 261,0 (M+H)⁺).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BK

Sơ đồ 54



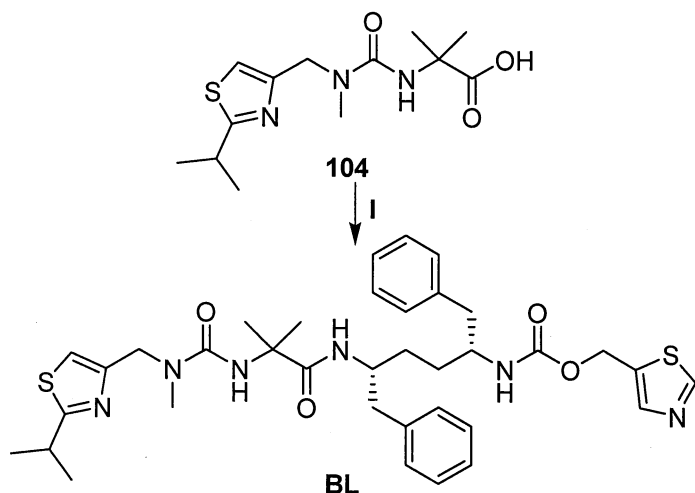
I. Hợp chất 29/EDC/HOBt/DIPEA/THF

Hợp chất BK

Phối hợp Hợp chất 79 (0,70mmol) và Hợp chất 29 (0,91mmol) với nhau trong THF (7ml). Thêm liên tục HOBt (0,91mmol), DIPEA (1,05mmol) và EDC (0,91mmol) vào ở nhiệt độ trong phòng và để yên hỗn hợp phản ứng qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại ra trong chân không và cho phần cặn vào hỗn hợp CHCl₃/IPA với tỷ lệ 3/1 và dung dịch Na₂CO₃ bão hoà (15ml mỗi loại). Lọc nước được chiết bằng hỗn hợp CHCl₃/IPA với tỷ lệ 3/1 (3 x 10ml), các dịch chiết hữu cơ được gộp lại, rửa bằng dung dịch Na₂CO₃ bão hoà, nước, và nước muối (15ml mỗi loại). Sau khi làm khô bằng MgSO₄ khan, các chất dễ bay hơi được loại ra trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên SiO₂ (MeOH 0-10%/DCM) để thu được 8,5mg (2%) Hợp chất BK. m/z 581,2 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8,91 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 6,52-6,0 (br m, 2H); 5,26 (s, 2H); 5,18 (br d, J = 8,1 Hz, 1H); 4,55 (s, 2H); 4,06 (br s, 1H); 3,79 (br s, 1H); 3,48 (m, 2H); 3,09 (s, 3H, chất đồng phân hình học phụ); 3,01 (s, 3H, chất đồng phân quay quang chính); 2,34 (m, 1H); 1,60-1,30 (m, 8H); 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 6H); 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 6H); 0,86 (m, 6H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BL

Sơ đồ 55



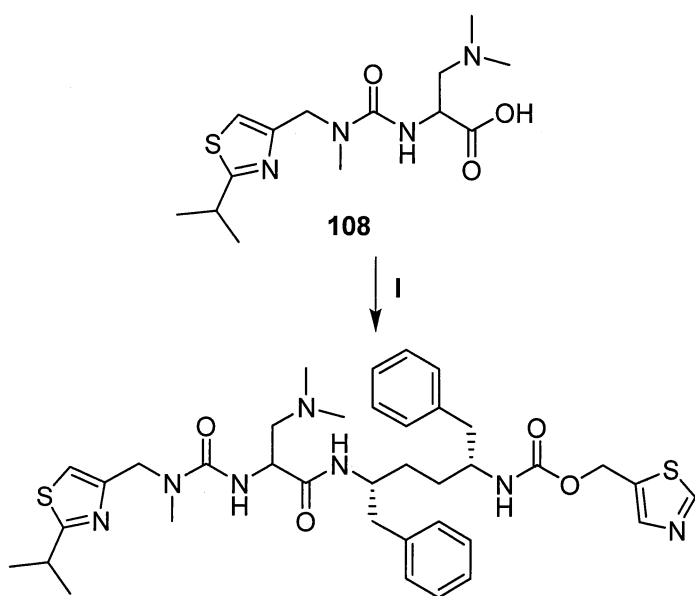
I. Hợp chất 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF

Ví dụ BL

Hợp chất theo Ví dụ BL được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ BK bằng cách sử dụng Hợp chất 104 (0,26mmol) và Hợp chất 8 (0,29mmol) để thu được 0,087g (64%) hợp chất theo Ví dụ BL dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng. m/z 691,3 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8,82 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,30-7,10 (m, 11H); 7,06 (s, 1H); 6,54 (d, J = 9,6 Hz, 1H); 5,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 5,22 (s, 1H); 5,07 (m, 1H); 4,45 (AB d, J = 16,5 Hz, 1H); 4,37 (AB d, J = 15,6 Hz, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,68 (m, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,06 (s, 3H, chất đồng phân quay quang phụ); 2,89 (s, 3H, chất đồng phân quay quang chính); 2,90-2,54 (m, 4H); 1,60-1,25 (m, 16H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BMa và Ví dụ BMb

Sơ đồ 56



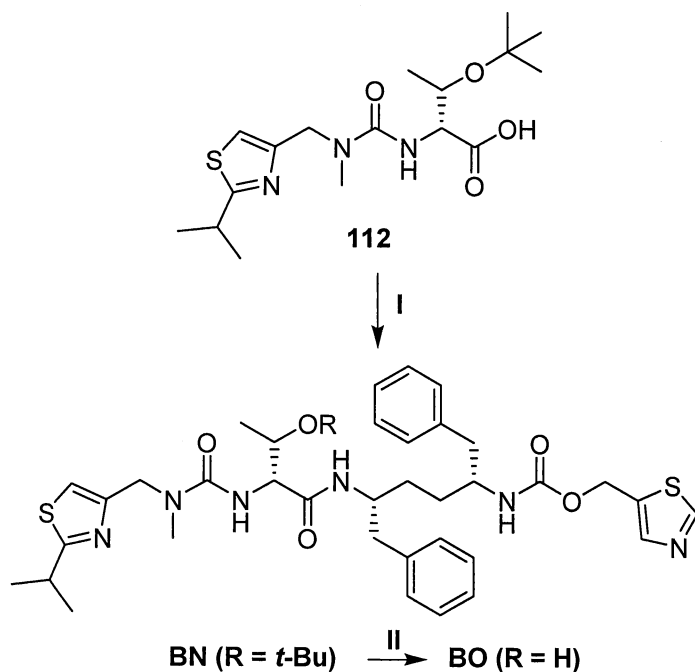
BMa và BMb
I. Hợp chất 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF

Hợp chất theo Ví dụ BMa và Ví dụ BMb

Hợp chất theo Ví dụ BMa và Ví dụ BMb được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế Hợp chất BK bằng cách sử dụng Hợp chất 108 ở dạng racemic (0,36mmol) và Hợp chất 8 (0,28mmol). Các sản phẩm ở dạng chất đồng phân đối ảnh được tách ra bằng phương pháp HPLC tuyển chọn (Chiralcel OD-H (250 x 4,6mm, Heptan/IPA với tỷ lệ 70:30, 30 phút) để thu được 0,008g (4%) chất đồng phân đối ảnh BMa (HPLC R_T = 11,71 phút). m/z 720,3 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8,73 (s, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,41 (br s, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 6,94 (s, 1H); 5,40 (br s, 1H); 5,18 (br s, 2H); 4,56 (AB d, J = 15 Hz, 1H); 4,48 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4,39 (br s, 1H); 4,05 (br s, 1H); 3,73 (br s, 1H); 3,25 (s, 3H, chất đồng phân quay quang phụ); 3,23 (m, 1H); 2,98 (s, 3H, chất đồng phân quay quang chính); 2,82-2,30 (m, 10H); 1,60-1,20 (m, 6H); 1,32 (d, J = 7 Hz, 6H) và 0,010g (5%) chất đồng phân đối ảnh BMb (HPLC R_T = 15,41 phút). (m/z 720,3 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8,78 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,38 (br d, J = 8 Hz, 1H); 7,30-7,7,05 (m, 11H); 7,02 (s, 1H); 5,52 (d, J = 9 Hz, 1H); 5,25 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 5,21 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 4,85-4,62 (m, 2H); 4,44 (d, J = 16 Hz, 1H); 3,99 (br s, 1H); 3,78 (br s, 1H); 3,37 (br s, 3H, chất đồng phân quay quang phụ); 3,26 (m, 1H); 3,07 (s, 3H, chất đồng phân quay quang chính); 2,77 (s, 6H); 2,86-2,60 (m, 4H); 1,6-1,3 (m, 6H); 1,35 (d, J = 7 Hz, 6H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BN và Ví dụ BO

Sơ đồ 57



I. Hợp chất 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. TFA, NaOH 1M

Ví dụ BP

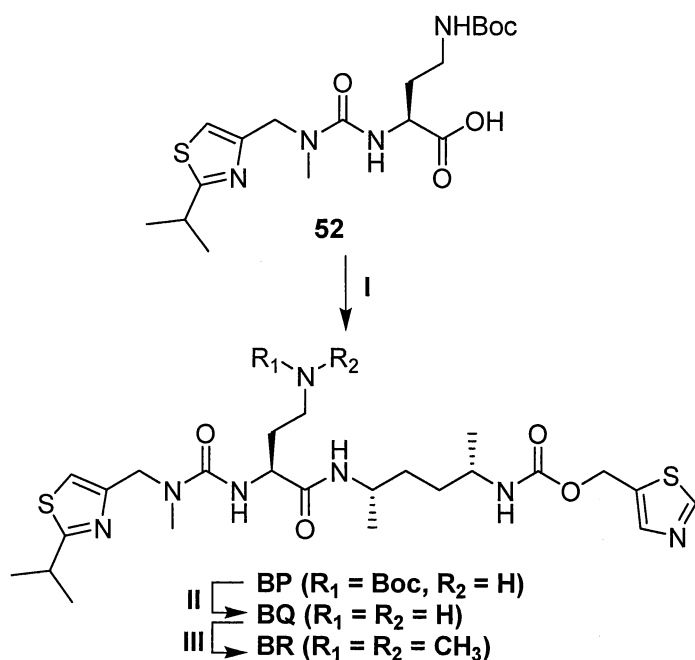
Hợp chất theo Ví dụ BN được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ BK bằng cách sử dụng Hợp chất 112 (0,78mmol) và Hợp chất 8 (0,60mmol) để thu được 0,227g (50%) Hợp chất BN dưới dạng màng không màu. (m/z 763,3 ($M+H$)⁺).

Ví dụ BO

Hợp chất theo Ví dụ BO được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ AM bằng cách sử dụng hợp chất theo Ví dụ BN (0,29mmol) để thu được 0,149g (72%) hợp chất theo Ví dụ BO dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng. (m/z 707,3 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8,82 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,26-7,03 (m, 11H); 6,99 (s, 1H); 6,69 (d, $J = 9,6$, 1H); 6,42 (br s, 1H); 5,47 (br d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 5,27 (AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 5,22 (AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 4,55 (AB d, $J = 16$ Hz, 1H); 4,43 (AB d, $J = 16$ Hz, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,00 (m, 2H); 3,72 (br s, 1H); 2,25 (m, 1H); 2,99 (s, 3H); 2,84-2,60 (m, 3H); 2,54-2,42 (m, 1H); 1,64-1,12 (m, 4H); 1,37 (d, $J = 7$ Hz, 6H); 1,11 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

Điều chế hợp chất theo các ví dụ từ Ví dụ BP đến Ví dụ BR

Sơ đồ 58



I. Hợp chất 78/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. HCl
4M/dioxan; III. HCHO, NaHB(OAc)₃, MeOH

Ví dụ BP

Hợp chất theo Ví dụ BP được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ BK bằng cách sử dụng Hợp chất 52 (0,22mmol) và Hợp chất 78 (0,20mmol) để thu được 0,091g (71%) hợp chất theo Ví dụ BP dưới dạng màng không màu (m/z 654,2 ($M+H$)⁺).

Ví dụ BQ

Xử lý hợp chất theo Ví dụ BQ (0,14mmol) bằng dung dịch HCl 4M trong dioxan (2ml) để thu được chất kết tủa màu trắng trong thời gian 5 phút. Dung môi được loại ra, và cho chất rắn thu được vào MeOH. Cô trong chân không để thu được 0,083g (99%) muối HCl của hợp chất theo Ví dụ BQ dưới dạng màng không màu (m/z 554,1 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz): 10,03 (s, 1H); 8,41 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 5,48 (s, 2H, chất đồng phân quay quang phụ); 5,35 (s, 2H, chất đồng phân quay quang chính); 4,74 (s, 2H); 4,34 (br s, 1H); 3,90 (br s, 1H); 3,78-3,54 (m, 2H); 3,20-2,98 (m, 5H); 2,20 (br s, 1H); 2,07 (br s, 1H); 1,60-1,4 (m, 10H); 1,12 (m, 6H).

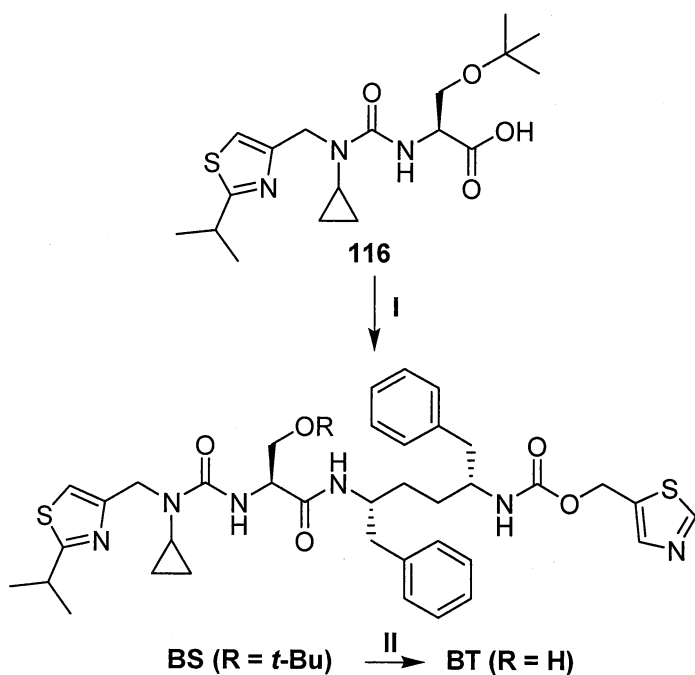
Ví dụ BR

Cho hợp chất theo Ví dụ BQ (0,11mmol) vào MeOH (1,5ml). Thêm formaldehyt (37% trong H₂O, 13,4mmol) vào và để yên trong 10 phút. Thêm NaHB(OAc)₃ (0,324mmol) vào, và hỗn hợp phản ứng được để yên ở nhiệt độ trong

phòng qua đêm. Thêm formaldehyt (13,4mmol) và NaHB(OAc)₃ (0,324mmol) với lượng bổ sung vào và để yên trong 6 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại ra trong chân không và sản phẩm được tách ra bằng phương pháp HPLC tuyển chọn để thu được 0,058g (77%) muối TFA của hợp chất theo Ví dụ BR dưới dạng chất rắn vô định hình. m/z 582,3 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz): 9,07 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,25 (s, 1H); 5,47 (s, 2H, chất đồng phân quay quang phụ); 5,28 (s, 2H, chất đồng phân quay quang chính); 4,59 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4,53 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4,31 (dd, J = 9,2, 5 Hz, 1H); 3,88 (m, 1H); 3,59 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,20 (m, 2H); 2,98 (s, 3H); 2,89 (br s, 6H); 2,23 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,44 (m, 4H); 1,37 (d, J = 7 Hz, 6H); 1,10 (m, 6H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BS và Ví dụ BT

Sơ đồ 59



I. Hợp chất 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. TFA, NaOH 1M

Hợp chất 116

Hợp chất 116 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế Hợp chất 75 bằng cách sử dụng Hợp chất 4 (0,76mmol) và Hợp chất 47 (0,64mmol) để thu được 0,218g (90%) Hợp chất 116 dưới dạng chất rắn dạng bột màu trắng (m/z 384,1 (M+H)⁺).

Ví dụ BS

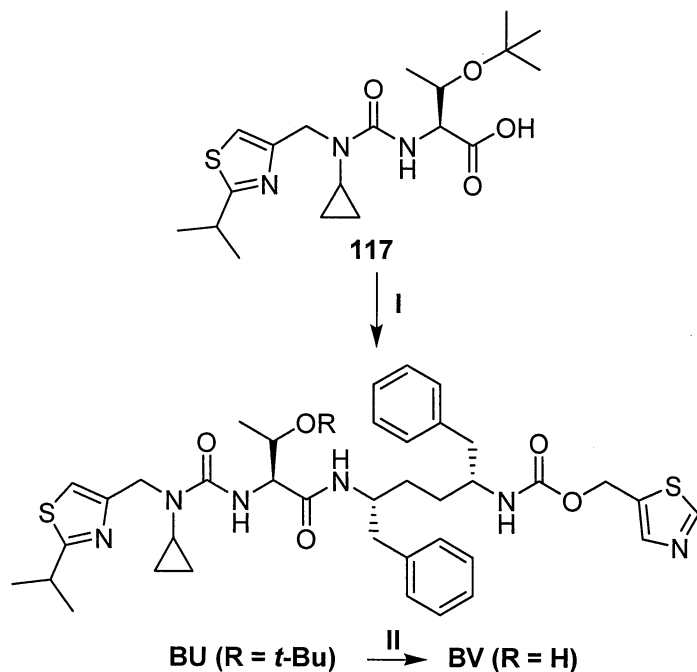
Hợp chất theo Ví dụ BS được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ BK bằng cách sử dụng Hợp chất 116 (0,28mmol) và Hợp chất 8 (0,25mmol) để thu được 0,139g (72%) hợp chất theo Ví dụ BS dưới dạng màng không màu (m/z 775,3 ($M+H$)⁺).

Ví dụ BT

Hợp chất theo Ví dụ BT được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ AM bằng cách sử dụng hợp chất theo Ví dụ BU (0,18mmol) để thu được 0,080g (62%) hợp chất theo Ví dụ BT dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng. m/z 719,3 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8,79 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,27-7,0 (m, 10H); 6,98-6,82 (m, 1H); 6,85 (s, 1H); 6,44 (br s, 1H); 5,30 (s, 2H, chất đồng phân quay quang phụ); 5,22 (s, 2H, chất đồng phân quay quang chính); 5,04 (br s, 1H); 4,62 (AB d, J = 15 Hz, 1H); 4,54 (AB d, J = 15 Hz, 1H); 4,27 (br s, 1H); 4,11 (br s, 1H); 3,97 (br d, J = 10 Hz, 1H); 3,82, br s, 1H); 3,57 (br s, 1H); 3,40-3,10 (m, 2H); 2,80-2,60 (m, 4H); 2,55 (m, 1H); 1,54 (m, 2H); 1,46-1,30 (m, 2H); 1,35 (d, J = 7 Hz, 6H); 0,94-0,72 (m, 4H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BU và Ví dụ BV

Sơ đồ 60



I. Hợp chất 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. TFA, NaOH 1M

Hợp chất 117

Hợp chất 117 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế Hợp chất 13d, chỉ khác là Hợp chất 4 (1,5mmol) và chất đồng phân đối ảnh *L* của Hợp chất 10d (1,15mmol) được sử dụng để cuối cùng tạo ra 0,328g (88%) Hợp chất 190 dưới dạng chất rắn dạng bột màu trắng (m/z 398,1 ($M+H$)⁺).

Ví dụ BU

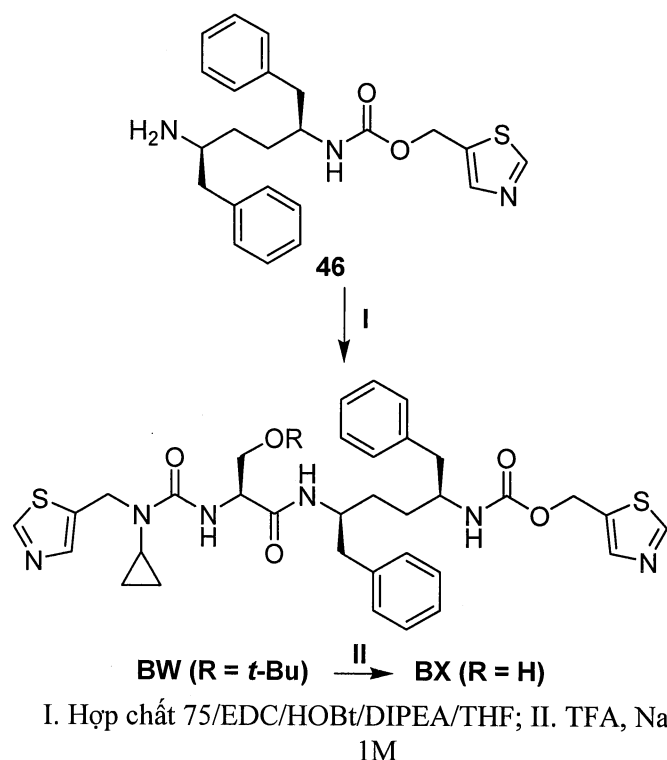
Ví dụ BU được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ AL bằng cách sử dụng Hợp chất 117 (0,33mmol) và Hợp chất 8 (0,30mmol) để thu được 0,196g (84%) hợp chất theo Ví dụ BU dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (m/z 789,3 ($M+H$)⁺).

Ví dụ BV

Hợp chất theo Ví dụ BV được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ AM bằng cách sử dụng hợp chất theo Ví dụ BU (0,29mmol) để thu được 0,140g (77%) hợp chất theo Ví dụ BV dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng. m/z 733,3 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8,80 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,27-7,10 (m, 10H); 6,70-6,10 (m, 1H); 6,86 (s, 1H); 6,20 (br d, $J = 7$ Hz, 1H); 5,24 (s, 2H); 4,81 (br d, $J = 7$ Hz, 1H); 4,82 (s, 2H); 4,34 (br d, $J = 7$ Hz, 1H); 4,16 (br s, 1H); 4,07 (br d, $J = 6$ Hz, 1H); 3,86 (br s, 1H); 3,38 (br s, 1H); 2,69 (m, 6H); 1,62-1,50 (m, 2H); 1,50-1,34 (m, 2H); 1,38 (m, 6H); 1,13 (d, $J = 6$ Hz, 3H); 0,98-0,76 (m, 4H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BW và Ví dụ BX

Sơ đồ 61



Ví dụ BW

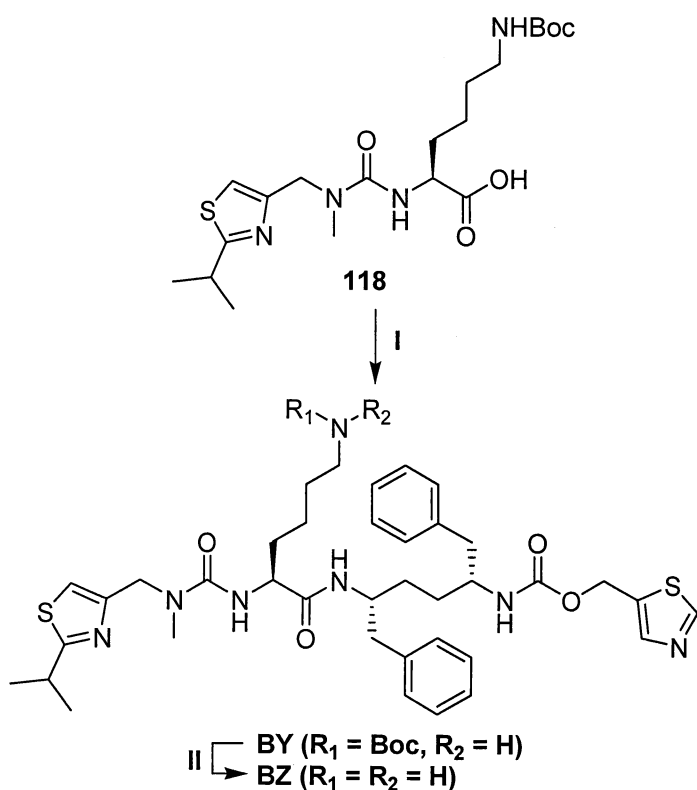
Hợp chất theo Ví dụ BW được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ BK bằng cách sử dụng Hợp chất 75 (0,27mmol) và Hợp chất 46 (0,24mmol) để thu được 0,154g (86%) hợp chất theo Ví dụ BW dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (m/z 733,3 ($M+H$)⁺).

Ví dụ BX

Hợp chất theo Ví dụ BX được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ AM bằng cách sử dụng hợp chất theo Ví dụ BW (0,21mmol) để thu được 0,091g (98%) muối TFA của hợp chất theo Ví dụ BX dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng. m/z 677,5 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8,83 (s, 1H); 8,77 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,27-7,00 (m, 10H); 6,62 (d, J = 9 Hz, 1H); 6,44 (d, J = 6 Hz, 1H); 5,35 (d, J = 10 Hz, 1H); 5,24 (s, 2H); 4,69 (AB d, J = 15 Hz, 1H); 4,62 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4,14 (br m, 2H); 3,96-3,78 (m, 2H); 3,51 (dd, J = 11, 4,5 Hz, 1H); 3,38 (br s, 1H); 2,82-2,58 (m, 4H); 2,41 (m, 1H); 1,70-1,24 (m, 4H); 1,20-0,88 (m, 2H); 0,88-0,54 (m, 2H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BY và Ví dụ BZ

Sơ đồ 62



I. Hợp chất 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. HCl 4M/dioxan

Hợp chất 118

Hợp chất 118 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế Hợp chất 104, chỉ khác là Hợp chất 115 (0,40mmol) được sử dụng thay cho Hợp chất 102, cho hợp chất này phản ứng với Hợp chất 9 (0,48mmol) để cuối cùng tạo ra 0,075g (89%) Hợp chất 118 dưới dạng chất rắn dạng bột màu trắng (m/z 443,4 ($M+H$)⁺).

Ví dụ BY

Hợp chất theo Ví dụ BY được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ BM bằng cách sử dụng Hợp chất 118 (0,17mmol) và Hợp chất 8 (0,15mmol) để thu được 0,079g (62%) hợp chất theo Ví dụ BY dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (m/z 834,3 ($M+H$)⁺).

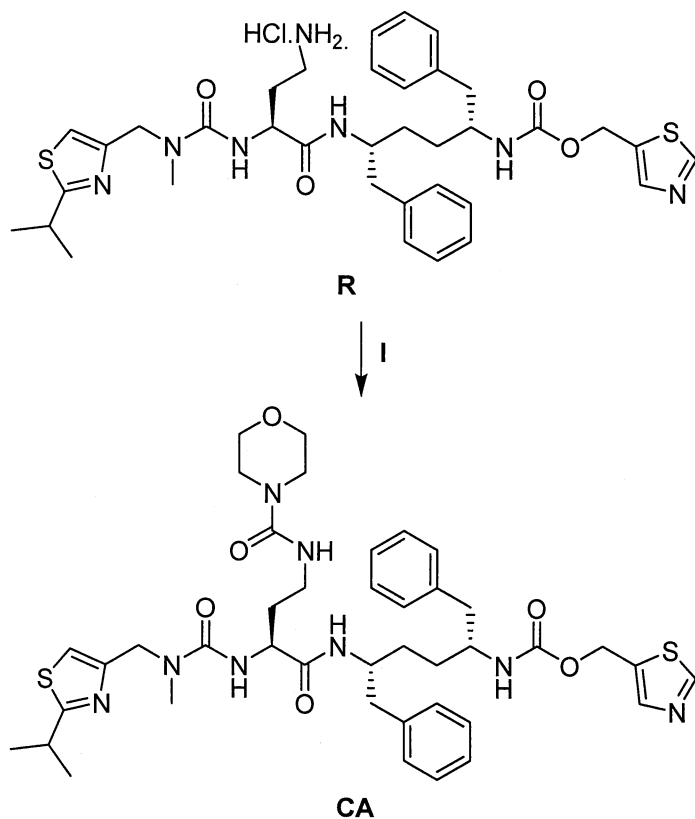
Ví dụ BZ

Hợp chất theo Ví dụ BZ được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ BQ bằng cách sử dụng hợp chất theo Ví dụ BY (0,095mmol) để thu được 0,082g (99%) muối HCl của hợp chất theo Ví dụ BZ dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng m/z 734,2 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): 8,08 (s, 1H); 7,86 (br m, 3H); 7,58 (d, J = 9 Hz, 1H); 7,25-7,00 (m, 11H); 6,32 (br s, 1H); 5,16 (s, 2H); 4,99 (br m, 4H); 4,48 (AB d, J = 15 Hz, 1H); 4,43 (AB d, J =

15 Hz, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,89 (m, 1H); 3,63 (m, 1H); 3,22 (vạch bảy, $J = 7$ Hz, 1H); 2,87 (s, 3H); 2,76-2,56 (m, 4H); 1,58-1,15 (m, 10H); 1,29 (d, $J = 7$ Hz, 6H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ CA

Sơ đồ 63



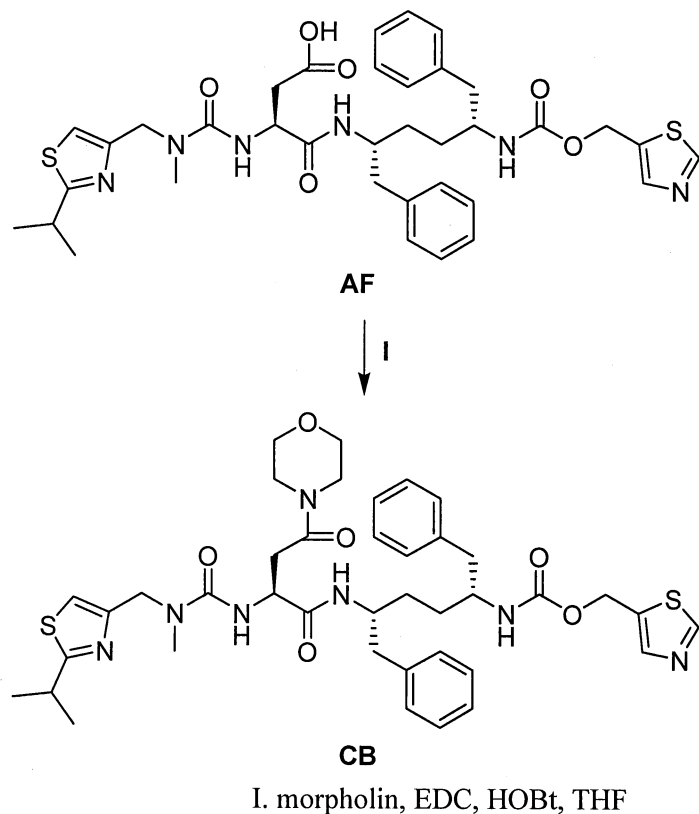
I. 4-morpholincarboxylic chloride, DIPEA, DCM

Ví dụ CA

Pha loãng hợp chất theo Ví dụ R (0,11mmol) trong DCM (1ml) và xử lý bằng 4-morpholincarboxylic chloride (0,13mmol) và DIPEA (0,16mmol). Sau thời gian 2 giờ, các chất dễ bay hơi được loại ra trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên SiO_2 (MeOH 0-20%/DCM) để thu được 0,068g (76%) hợp chất theo Ví dụ CA dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng. m/z 819,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 8,82 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,27-7,07 (m, 12H); 6,94 (s, 1H); 6,26 (br s, 1H); 5,73 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 5,28 (AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 5,22 (AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 4,50 (AB d, $J = 16$ Hz, 1H); 4,44 (AB d, $J = 16$ Hz, 1H); 4,17 (m, 1H); 3,98 (br s, 1H); 3,76 (br s, 1H); 3,68 (br s, 1H); 3,60 (m, 4H); 3,40 (m, 2H); 3,32 (m, 4H); 2,97 (s, 3H); 2,87 (dd, $J = 13, 5$ Hz, 2H); 2,73 (m, 2H); 2,57 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 1,60-1,20 (m, 6H); 1,37 (d, $J = 7$ Hz, 6H).

Điều chế Hợp chất CB

Sơ đồ 64

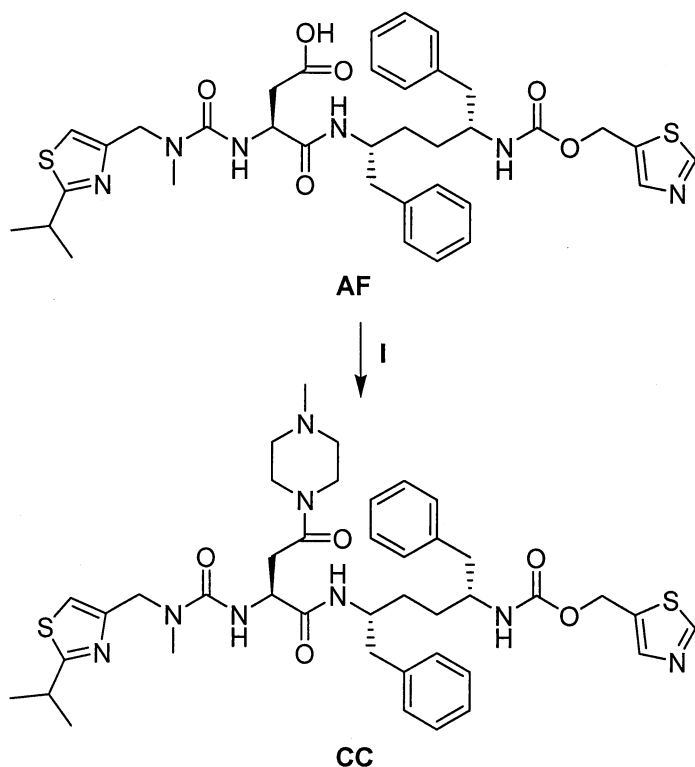


Ví dụ CB

Pha loãng hợp chất theo Ví dụ AF (0,15mmol) trong THF (1ml) và xử lý bằng morpholin (0,61mmol), HOBT (0,18mmol) và cuối cùng bằng EDC (0,18mmol). Để yên hỗn hợp phản ứng qua đêm. Tiếp đó, pha loãng hỗn hợp phản ứng trong EtOAc và dung dịch Na_2CO_3 bão hoà. Lớp nước được chiết bằng EtOAc và các lớp hữu cơ được gộp lại, rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 khan và cô trong chân không. Phần cần thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC tuyển chọn để thu được 0,024g (20%) hợp chất theo Ví dụ CB dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng. m/z 790,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 8,81 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,27-7,10 (m, 10H); 6,96 (s, 1H); 6,78 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 6,67 (s, 1H); 5,36 (d, $J = 9$ Hz, 1H); 5,27 (AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 5,20 (AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 4,59 (s, 1H); 4,51 (s, 2H); 4,02 (m, 1H); 3,80-3,30 (m, 10H); 2,98 (s, 3H); 2,90-2,45 (m, 6H); 1,52 (m, 2H); 1,39 (d, $J = 7$ Hz, 6H); 1,32 (m, 2H).

Điều chế Hợp chất CC

Sơ đồ 65



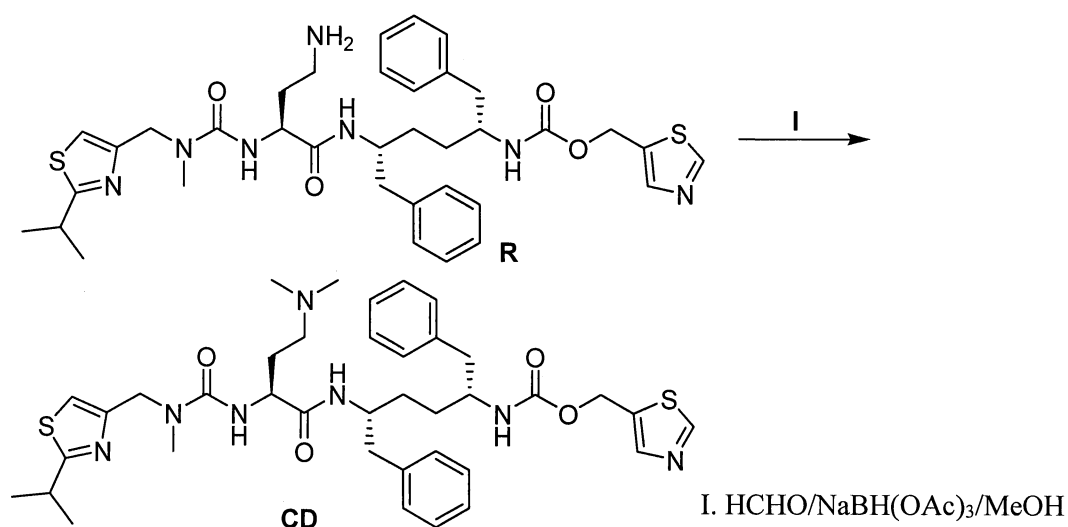
I. N-metylpiperazin, EDC, HOBt, DIPEA, THF

Ví dụ CC

Hợp chất theo Ví dụ CC được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ CB, chỉ khác là N-metylpiperazin (0,16mmol) được cho phản ứng với Hợp chất AF (0,10mmol) thay cho morpholin và thêm DIPEA (0,19mmol) vào để thu được 0,009g (11%) hợp chất theo Ví dụ CC dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng. m/z 803,4 ($M+H$)⁺; ^1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,80 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,27-7,10 (m, 11H); 6,91 (s, 1H); 6,78 (m, 2H); 5,27 (AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 5,21 (AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 4,59 (m, 1H); 4,49 (AB d, $J = 16$ Hz, 4,44 (AB d, $J = 16$ Hz, 1H); 4,01 (m, 1H); 3,90-3,40 (m, 4H); 3,27 (hep, $J = 7$ Hz, 1H); 3,10-2,90 (m, 1H); 2,97 (s, 3H); 2,90-2,30 (m, 11H); 1,60-1,25 (m, 6H); 1,37 (d, $J = 7$ Hz, 6H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ CD

Sơ đồ 66

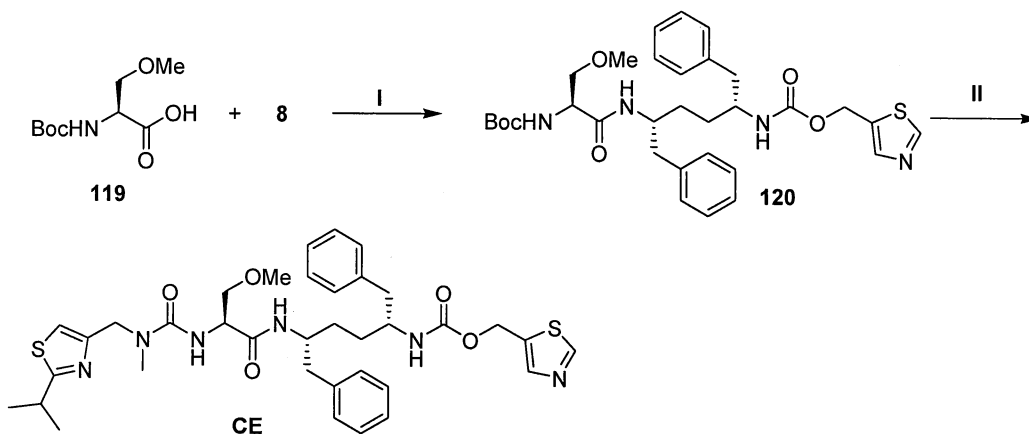


Ví dụ CD

Thêm formaldehyt (1ml, 37% trong H₂O) vào dung dịch chứa hợp chất theo Ví dụ R (30,5mg, 0,043mmol) trong metanol (1,5ml). Sau khi khuấy trong 10 phút, thêm NaBH(OAc)₃ (49mg, 0,23mmol) vào và khuấy hỗn hợp thu được trong 10 giờ. Theo dõi phản ứng bằng phương pháp LC/MS. Khi phương pháp LC/MS cho thấy không có mặt nguyên liệu ban đầu là hợp chất theo Ví dụ R, thì làm bay hơi hỗn hợp phản ứng đến khô, và lọc qua nút bông. Sau đó, sản phẩm thô được tinh chế qua CombiFlash (MeOH 10%/CH₂Cl₂) để thu được 29,7mg hợp chất theo Ví dụ CD. ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 8,78 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,12-7,22 (m, 10H); 6,85 (s, 1H); 5,83 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,23 (d_{AB}, 2H, J = 13,1 Hz); 4,49 (d_{AB}, 2H, J = 16,5 Hz); 4,29 (m, 1H); 4,15 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,30 (m, 1H); 2,93 (s, 3H); 2,87 (dd, 1H, J₁ = 5,5 Hz, J₂ = 13,5 Hz); 2,72 (m, 2H); 2,66 (dd, J₁ = 7,3 Hz, J₂ = 13,3 Hz), 2,47 (br s, 1H), 2,36 (br s, 1H), 2,23 (s, 6H), 1,91 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,40 (d, 6H, J = 6,8 Hz). *m/z* 734 (M+H)⁺; 756 (M+Na)⁺.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ CE

Sơ đồ 67



I. EDC, HOBt, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, THF; II. a. HCl/dioxan; b. CDI, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, Hợp chất 9, CH_2Cl_2

Hợp chất 119

Hợp chất 119 được mua từ Aldrich, và được sử dụng ở nguyên dạng.

Hợp chất 120

Khuấy Hồn hợp gồm Hợp chất 119 (200mg, 0,91mmol), Hợp chất 8 (373,7mg, 0,91mmol), EDC (212mg, 1,37mmol), HOBt (160,3mg, 1,19mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (794,7 μl , 4,56mmol) trong THF trong 10 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp đó, làm bay hơi hỗn hợp thu được đến thể tích nhỏ và tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị CombiFlash (giải hấp bằng MeOH 1 đến 10%/CH₂Cl₂). Các phân đoạn chứa Hợp chất đích được thu hồi và tinh chế lại bằng cách sử dụng thiết bị CombiFlash (EtOAc 40-100%/hexan) để thu được 449mg Hợp chất 120 dưới dạng dầu. (m/z 611,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺).

Ví dụ CE

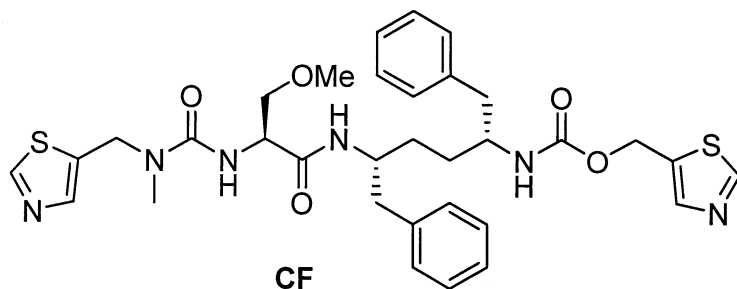
Xử lý Hợp chất 120 (449mg, 0,74mmol) xử lý bằng HCl/dioxan (3ml). Làm bay hơi hỗn hợp thu được đến khô và làm đông khô để thu được 373,6mg chất rắn màu trắng.

Thêm Hợp chất 9 (19,8mg, 0,096mmol), CDI (15,6mg, 0,096mmol) tiếp đó thêm $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (33,4 μL , 0,192mmol) vào dung dịch chứa hợp chất màu trắng thu được ở trên (52,5mg, 0,096mmol) trong CH₂Cl₂ (10ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 20 giờ trước khi làm bay hơi đến khô. Thêm hỗn hợp thu được vào CH₂Cl₂, rồi lọc qua nút bông. Dịch lọc được làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị CombiFlash. Các phân đoạn chứa hợp chất theo Ví dụ CE được thu hồi và tinh chế lại trên TLC để thu được 15,1mg hợp chất theo Ví dụ CE. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8,79 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,09-7,27 (m, 10H), 6,94 (s, 1H); 6,25 (d, 2H, J = 8,7 Hz);

5,23 (s, 2H); 5,17 (br s, 1H); 4,43 (d_{AB}, 2H, J = 16,5 Hz); 4,29 (m, 1H); 4,13 (m, 1H), 3,76 (m, 2H); 3,48 (m, 1H); 3,29 (s, 3H); 3,25 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,65-2,82 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,39 (d, 5H, J = 6,9 Hz). m/z 707 (M+H)⁺; 729 (M+Na)⁺.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ CF

Sơ đồ 68

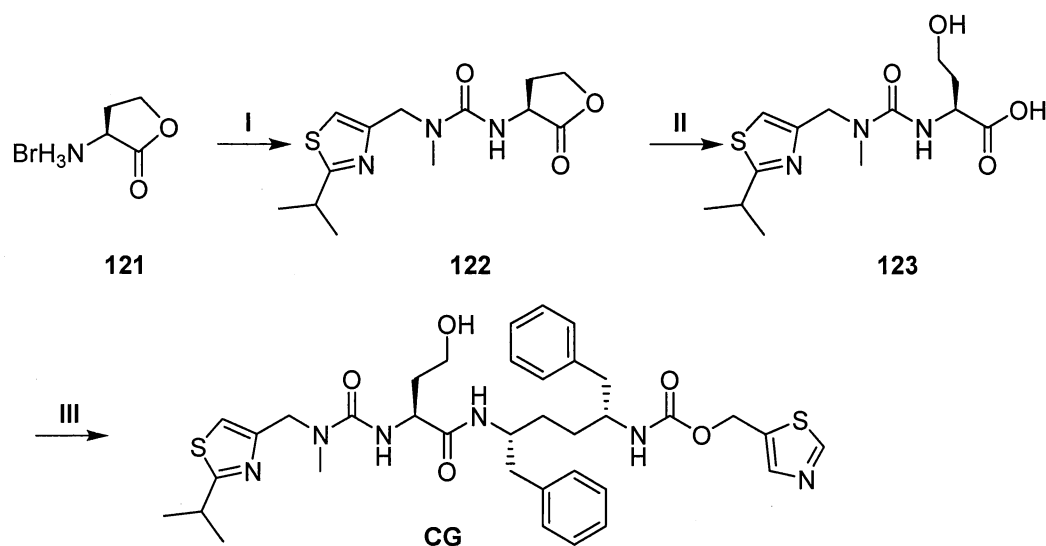


Ví dụ CF

Hợp chất theo Ví dụ CF được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp giống như phương pháp điều chế hợp chất theo Ví dụ CE, chỉ khác là Hợp chất 9 được thay thế bằng Hợp chất 68. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8,79 (s, 1H); 8,74 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (s, 1H); 7,12-7,27 (m, 10H); 6,15 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 5,39 (d, 1H, J = 6,8 Hz); 5,21 (s, 2H), 5,06 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 4,64 (d_{AB}, 2H, J = 15,5 Hz); 4,28 (m, 1H); 4,134 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,70 (m, 1H); 3,34 (m, 1H); 3,28 (s, 3H); 2,87 (s, 3H); 2,72 (m, 4H); 1,57 (m, 2H); 1,50 (m, 2H). (m/z 665,2 (M+H)⁺; 687,3 (M+Na)⁺.

Điều chế Hợp chất CG

Sơ đồ 69



I. a. CDI, DIPEA, MeCN; b. Hợp chất 9, MeCN. II. LiOH 1M, THF.
III. EDCI, HOBT, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, Hợp chất 8

Hợp chất 121

Hợp chất 121 được mua từ Aldrich, và được sử dụng ở nguyên dạng.

Hợp chất 122

Thêm $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (5,87ml, 33,9mmol), tiếp đó thêm CDI (1,86g, 11,3mmol) vào huyền phù chứa Hợp chất 121 (2,05g, 11,3mmol) trong CH_2Cl_2 (40ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ, tiếp đó thêm Hợp chất 9 (2,33g, 11,3mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được trong 10 giờ nữa trước khi làm bay hơi đến khô. Hỗn hợp thu được hoà tan lại trong CH_2Cl_2 và chất rắn được loại ra bằng cách lọc. Dịch lọc được làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị CombiFlash (giải hấp EtOAc 20-80%/hexan) để thu được 3,2g Hợp chất 207 dưới dạng dầu màu vàng nhạt. m/z 298,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Hợp chất 123

Thêm dung dịch LiOH 1M mới được điều chế (10,8mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 122 (3,2g, 10,8mmol) trong THF (100ml). Khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng hai pha thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ trước khi tit bằng HCl 1M. Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp phản ứng đến khoảng 2,5-3 rồi làm bay hơi đến còn một thể tích nhỏ. Phân bố hỗn hợp phản ứng thu được giữa CH_2Cl_2 và nước muối (50ml), lớp nước được tách ra và chiết bằng CH_2Cl_2 hai lần. Các lớp CH_2Cl_2 được gộp lại, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được 3,37g Hợp chất 123 dưới dạng dầu màu vàng nhạt, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. m/z 316,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺,

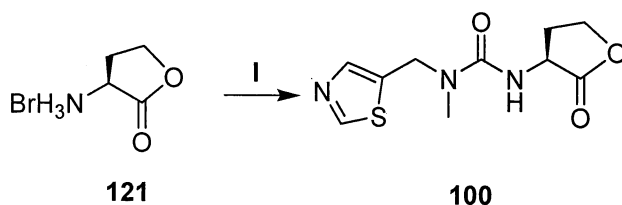
338 (M+Na)⁺.

Ví dụ CG

Hợp chất theo Ví dụ CG được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 123 được sử dụng thay cho Hợp chất 7. ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 8,80 (s, 1H); 7,83 (s, 1H), 7,11-7,26 (m, 10H), 6,96 (s, 1H); 7,12-7,27 (m, 10H); 6,52 (br s, 1H), 6,40 (br s, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,20 (m, 1H), 4,44 (d_{AB}, 2H, J = 15,5 Hz), 4,39 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,28 (sep, 1H, J = 7,0 Hz); 2,94 (s, 3H), 2,79 (dd, 1H, J₁ = 6,1 Hz, J₂ = 13,4 Hz); 2,71 (m, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,38 (d, 6H, J = 7,0 Hz) 1,37 (m, 1H). (·)⁺; *m/z* 707,3 (M+H)⁺, 729,2 (M+Na)⁺.

Điều chế Hợp chất 100

Sơ đồ 70

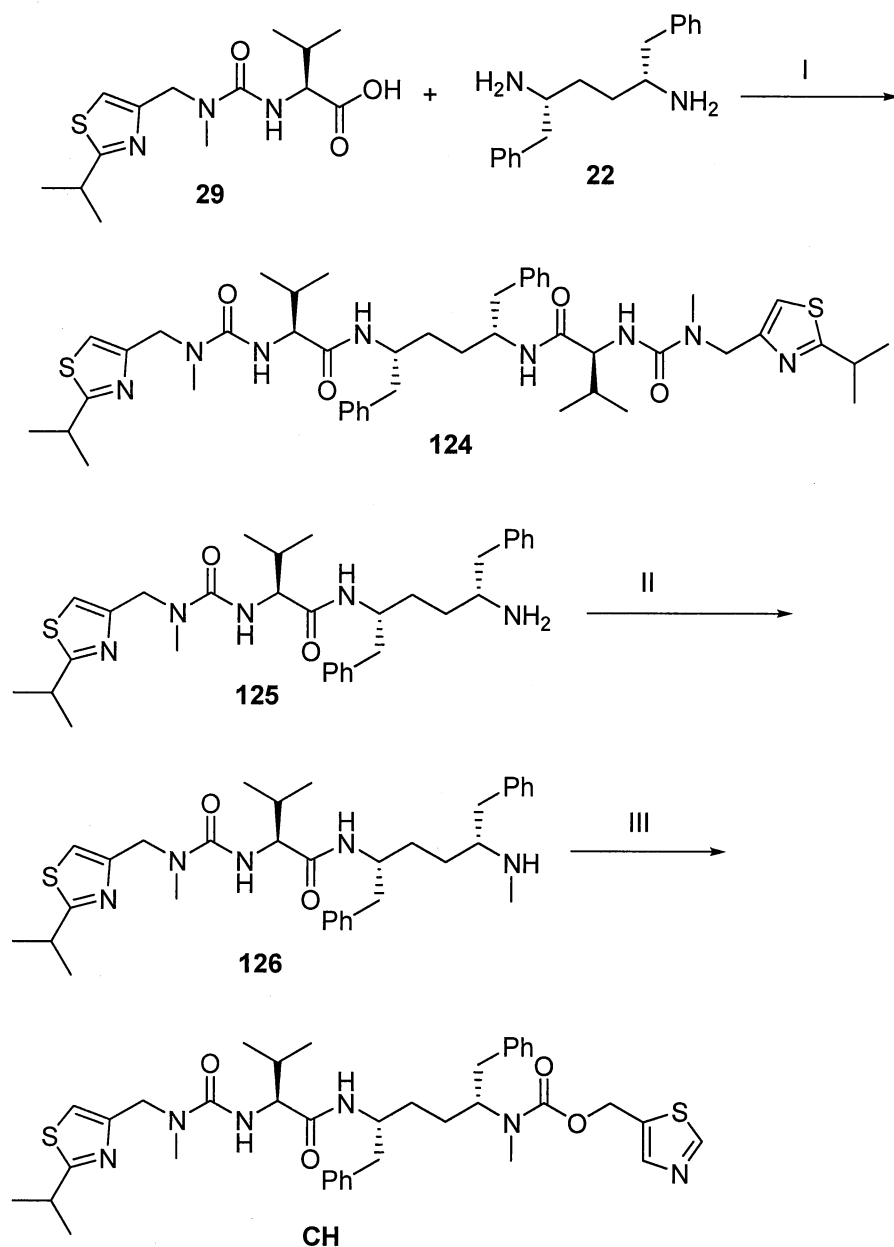


I. a. CDI, DIPEA, MeCN

Hợp chất 100 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 122, chỉ khác là Hợp chất 9 được thay thế bằng Hợp chất 68.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ CH

Sơ đồ 71



I. EDCI/HOBt/*i*Pr₂NEt/THF; II. HCHO/NaBH(OAc)₃/HOAc/CH₃CN; III. Hợp chất 16/*i*Pr₂NEt/CH₃CN

Hợp chất 124 và Hợp chất 125

Thêm HOBt (70mg, 0,52mmol), EDC (94μl, 0,52mmol), và diisopropyletylamin (150μl, 0,83mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 29 (135mg, 0,43mmol) và Hợp chất 22 (116mg, 0,43mmol) trong THF (5ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ và cô. Tinh chế bằng phương pháp HPLC đảo pha để thu được Hợp chất 124 (70mg) và Hợp chất 125 (120mg). Hợp chất 124: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,2-7,1 (10H, m), 7,0 (2H, s), 6,45 (2H, m), 6,15(2H, m), 4,45 (4H, s), 4,1 (2H, m), 3,96 (2H,

m), 3,3 (2H, m), 2,98 (6H, s), 2,7 (4H, m), 2,1 (2H, m), 1,6-1,3 (16H, m), 0,90 (12H, m). m/z 859,3 ($M+H$)⁺; Hợp chất 125: m/z 564,3 ($M+H$)⁺.

Hợp chất 126

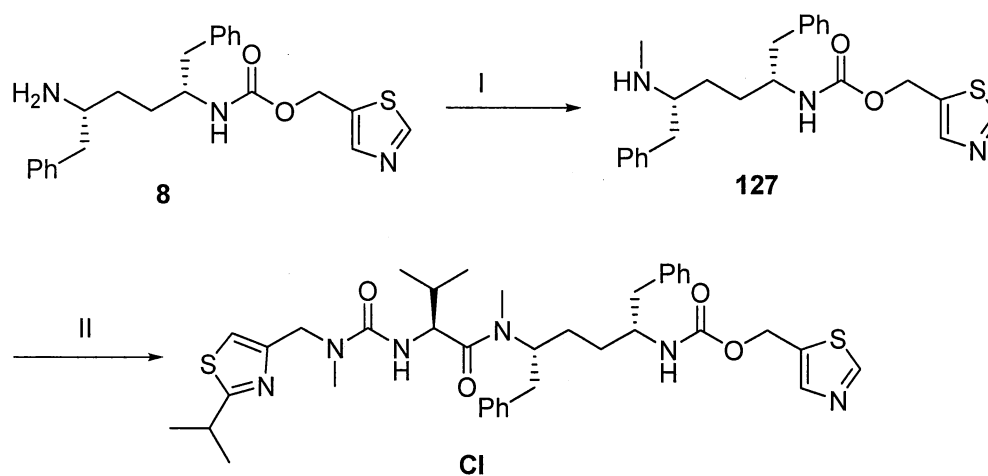
Thêm dung dịch formaldehyt 37% (17 μ l, 0,23mmol), tiếp đó thêm HOAc (24 μ l, 0,42mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 125 (120mg, 0,21mmol) trong CH₃CN (1ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 2 giờ, và thêm NaBH(OAc)₃ (140mg, 0,63mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được trong 2 giờ nữa và pha loãng bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch Na₂CO₃ bão hoà, nước, và nước muối, và làm khô bằng Na₂SO₄. Cô để thu được Hợp chất 126, hợp chất này được sử dụng trong công đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. m/z 578,3 ($M+H$)⁺.

Ví dụ CH

Hợp chất theo Ví dụ CH (26mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ L, chỉ khác là Hợp chất 126 được sử dụng thay cho Hợp chất 22. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,91 (1H, m), 7,82 (1H, m), 7,2-7,0 (11H, m), 6,4 (1H, m), 6,2 (1H, m), 5,23-5,05 (2H, m), 4,44 (2H, s), 4,44 (1H, m), 4,2 (1H, m), 3,95 (1H, m), 3,32 (1H, m), 2,98 (3H, s), 2,8-2,5 (7H, m), 2,15 (1H, m), 1,7-1,2 (10H, m), 0,88 (6H, m). m/z 719,3 ($M+H$)⁺.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ CI

Sơ đồ 72



I. HCHO/NaBH(OAc)₃/HOAc/CH₃CN; II. Hợp chất 29/EDCI/HOBt/iPr₂NEt/THF

Hợp chất 127

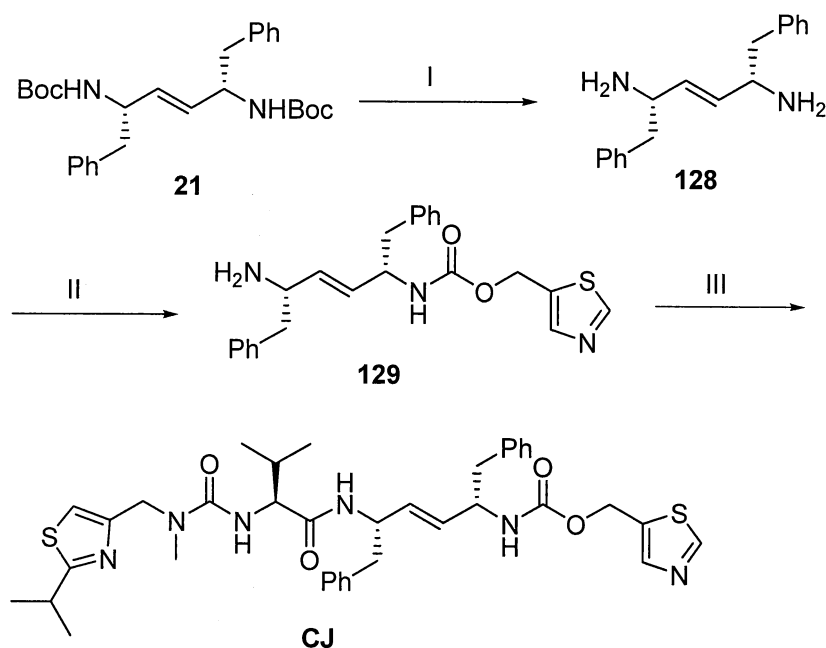
Hợp chất 127 (110mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 126, chỉ khác là Hợp chất 8 được sử dụng thay cho Hợp chất 125. m/z 424,4 ($M+H$)⁺.

Ví dụ CI

Hợp chất theo Ví dụ CI (7mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 127 và Hợp chất 29 được thay cho Hợp chất 8 và hợp chất 7. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,0 (1H, s), 8,92 (1H, s), 7,4-7,0 (11H, m), 5,25 (2H, m), 4,6-4,0 (5H, m), 3,4 (1H, m), 3,1-2,6 (10H, m), 1,9 (1H, m), 1,8 (10H, m), 0,9 (6H, m); m/z 719,2 ($M+H$)⁺.

Điều chế Hợp chất CJ

Sơ đồ 73



I. a. TFA/CH₂Cl₂; b. Na₂CO₃; II. Hợp chất 16/*i*Pr₂NEt/CH₃CN; III. Hợp chất 29/EDCI/HOBt/*i*Pr₂NEt/THF

Hợp chất 128

Thêm TFA (1ml) vào dung dịch chứa Hợp chất 21 (100mg) trong diclometan (5ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 3 giờ, và các chất phản ứng dư được làm bay

hoi. Pha loãng dầu thu được bằng EtOAc, rồi rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hoà (2 lần), nước (2 lần), và nước muối, và làm khô bằng Na_2SO_4 . Cô để thu được Hợp chất 128 (46mg). m/z 267,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Hợp chất 129

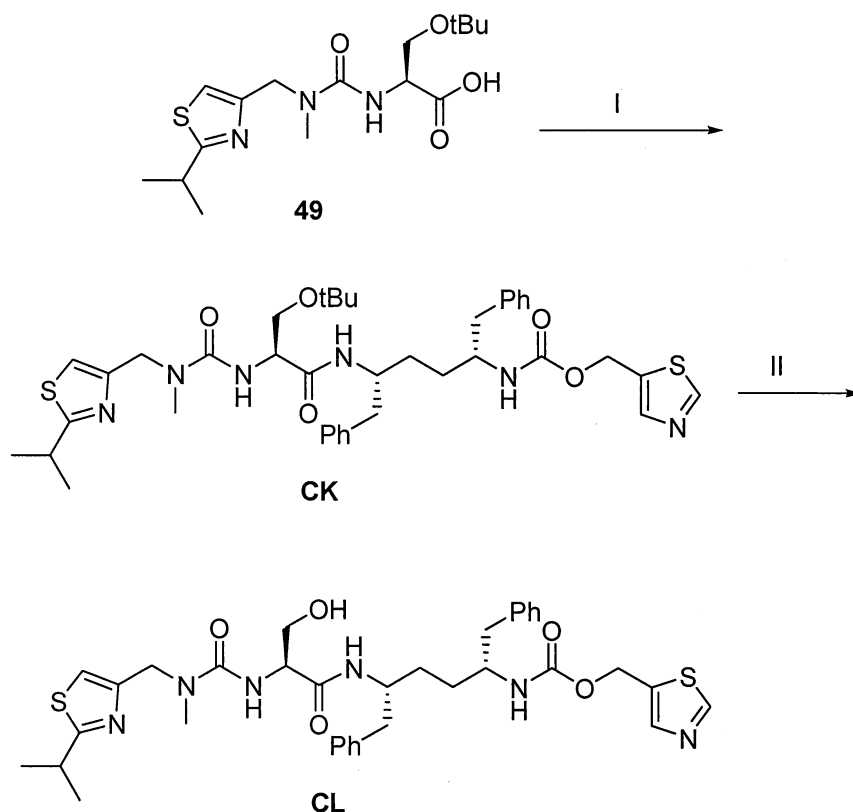
Hợp chất 129 (44mg) được điều chế theo quy trình điều chế Hợp chất 8, chỉ khác là Hợp chất 128 được sử dụng thay cho Hợp chất 22. m/z 408,10 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ví dụ CJ

Hợp chất theo Ví dụ CJ (55mg) được điều chế theo quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 129 và Hợp chất 29 được sử dụng thay cho Hợp chất 8 và Hợp chất 7. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,81 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,2-7,0 (11H, m), 6,4 (1H, m), 6,12 (1H, m), 5,44 (2H, m), 5,26 (2H, s), 4,85 (1H, m), 4,70 (1H, m), 4,4 (3H, m), 4,06 (1H, m), 3,25 (1H, m), 2,98 (3H, s), 2,78 (4H, m), 2,21 (1H, m), 1,38 (6H, m), 0,88 (6H, m); m/z 703,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Điều chế Hợp chất CK và Hợp chất CL

Sơ đồ 74



I. Hợp chất 8/EDC/HOBt; II. a. TFA; b. NaOH/THF

Ví dụ CK

Hợp chất theo Ví dụ CK (88mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 49 được sử dụng thay cho Hợp chất 7. m/z 749,2 ($M+H$)⁺.

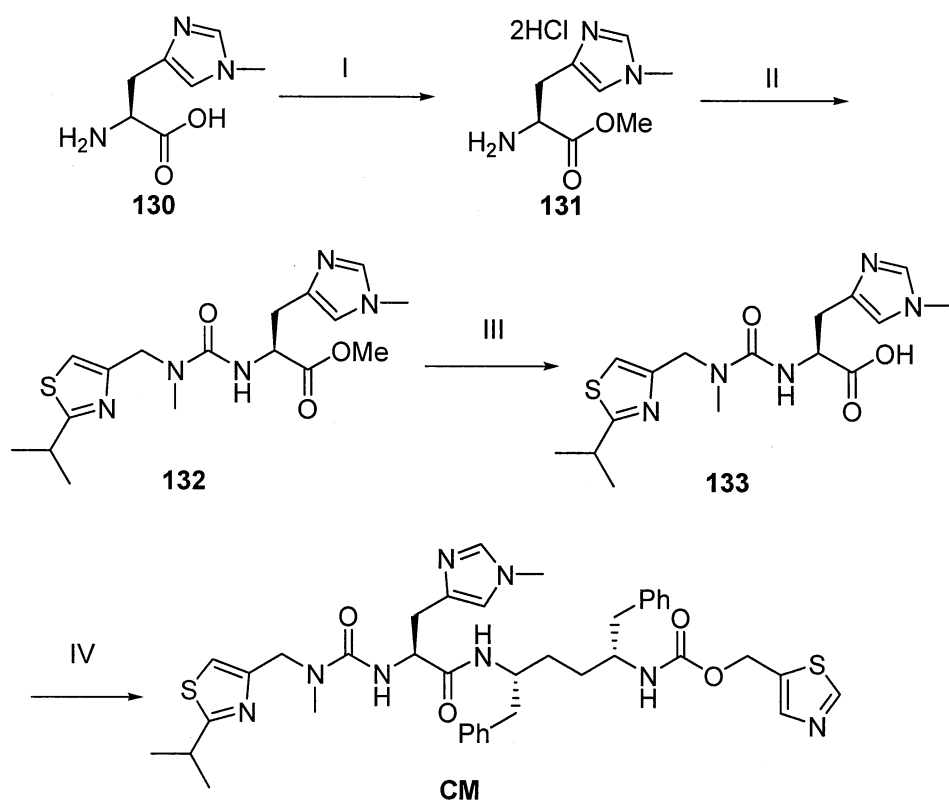
Ví dụ CL

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất theo Ví dụ CK (85mg) và TFA (5ml) trong 3 giờ. TFA dư được làm bay hơi và làm khô hỗn hợp thu được trong chân không cao. Hoà tan hỗn hợp thu được trong THF (5ml), và thêm dung dịch natri hydroxit 1,0N vào cho đến khi thu được độ pH = 11. Khuấy dung dịch thu được trong 10 phút, và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, và làm khô bằng Na₂SO₄.

Cô và tinh chế bằng cách sắc ký cột (EtOAc) để thu được hợp chất theo Ví dụ CL (66mg). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,81 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,30-6,96 (11H, m), 5,22 (2H, s), 4,90 (1H, m), 4,45 (1H, m), 4,35-4,0 (4H, m), 3,8 (1H, m), 3,6 (1H, m), 3,21 (1H, m), 2,95 (3H, s), 2,8-2,6 (4H, m), 2,0-1,4 (4H, m), 1,25 (6H, m). m/z 693,2 ($M+H$)⁺.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ CM

Sơ đồ 75



I. $\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$; II. a. $\text{CDI}/i\text{Pr}_2\text{NEt}$; b. Hợp chất 9; III. a. $\text{NaOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$; b. HCl ;
IV. Hợp chất 8/EDC/HOBt

Hợp chất 130

Hợp chất 130 được mua từ (TCI), và được sử dụng ở nguyên dạng.

Hợp chất 131

Thêm nhỏ giọt thionyl clorua (0,5ml, 6,6mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 130 (510mg, 3mmol) trong metanol (12ml) ở 0°C . Khuấy hỗn hợp thu được ở 0°C trong 30 phút và hồi lưu trong 3 giờ. Cô để thu được Hợp chất 131 dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất 132

Thêm CDI (486mg, 3mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 131 (3mmol) và diisopropyletylamin (2ml, 12mmol) trong diclometan (35ml) kết hợp khuấy trộn. Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ. Thêm Hợp chất 9 vào và khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ nữa. Cô và tinh chế bằng cách sắc ký cột ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{PrOH} = 10/1$) để thu được Hợp chất 132 (414mg). m/z 380,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Hợp chất 133

Hợp chất 133 được điều chế theo quy trình điều chế Hợp chất 67, chỉ khác là

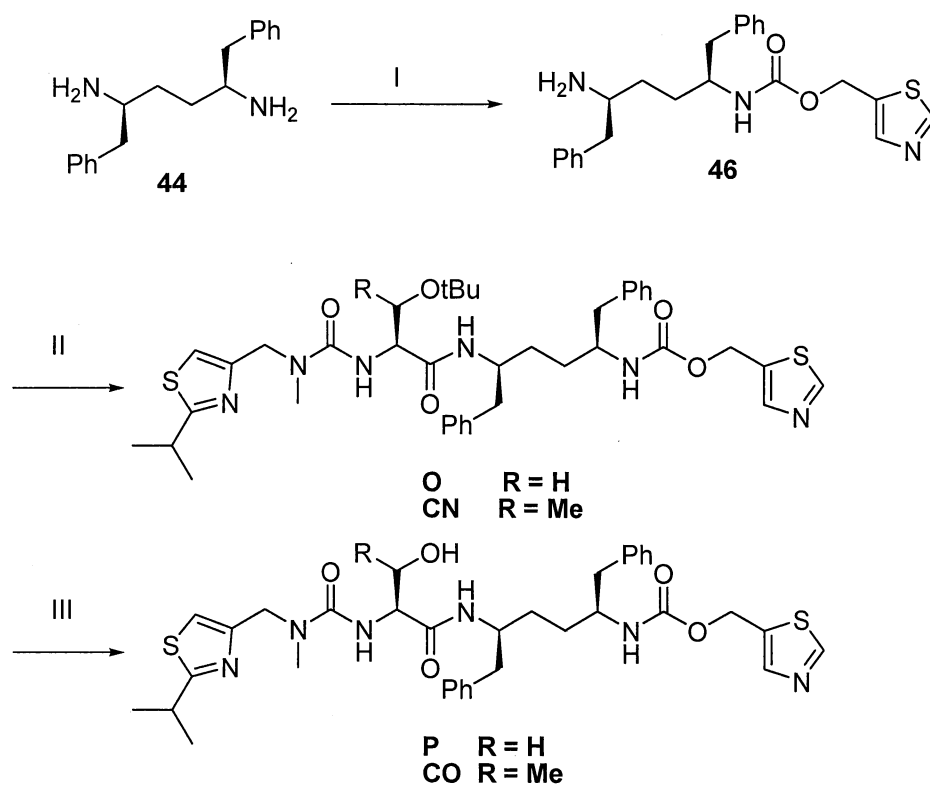
Hợp chất 132 được sử dụng thay cho Hợp chất 66. m/z 364,0(M-H)⁻.

Ví dụ CM

Hợp chất theo Ví dụ CM (600mg) được điều chế theo quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 133 được sử dụng thay cho Hợp chất 7. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,18 (1H, s), 8,35 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,6 (1H, m), 7,3-7,0 (11H, m), 5,22 (2H, m), 4,70 (1H, m), 4,50 (2H, m), 4,05 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,80 (2H, m), 3,55 (1H, m), 3,10 (1H, m), 2,90 (3H, s), 2,70 (4H, m), 1,45 (10H, m); m/z 757,3 (M+H)⁺.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ O, Ví dụ P, Ví dụ CN, và Ví dụ CO

Sơ đồ 76



I. Hợp chất 16/iPr₂NEt; b. Hợp chất 13d hoặc Hợp chất 49/EDC/HOBt; III. a. TFA; b. NaOH/THF

Ví dụ O

Hợp chất theo Ví dụ O (17mg) được điều chế theo quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 46 và Hợp chất 49 được sử dụng thay cho Hợp chất 8 và Hợp chất 7. m/z 749,3 (M+H)⁺.

Ví dụ CN

Hợp chất theo Ví dụ CN (22mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 46 và Hợp chất 13e được sử dụng thay cho Hợp chất 8 và Hợp chất 7. m/z 763,2 ($M+H$)⁺.

Ví dụ P

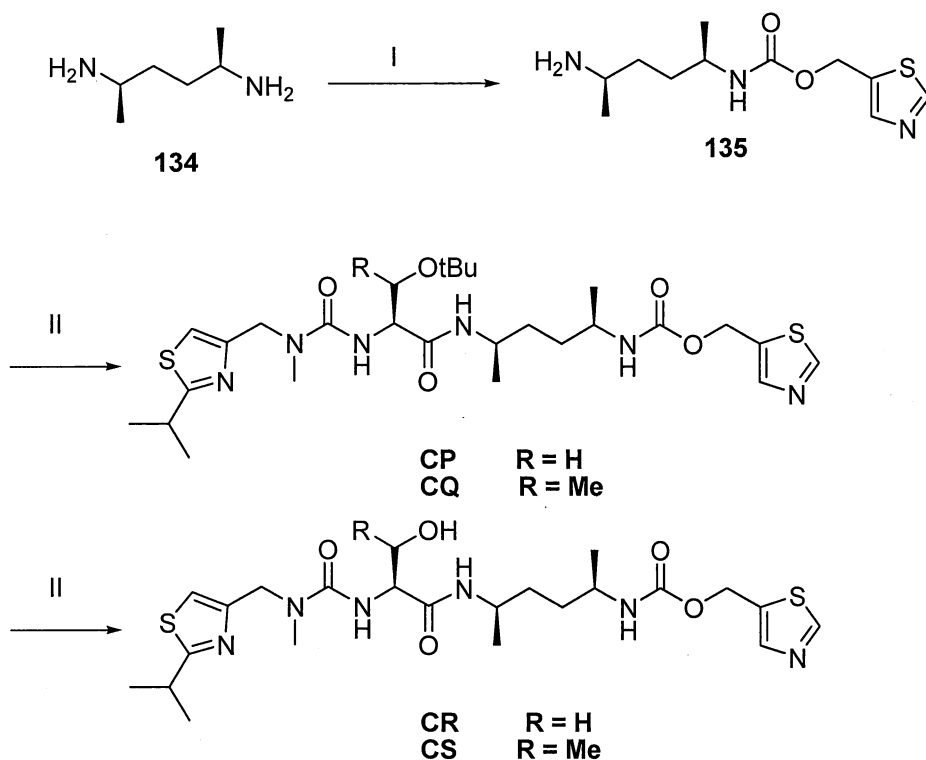
Hợp chất theo Ví dụ P (12mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ CM, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ O được sử dụng thay cho hợp chất theo Ví dụ CL. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,76 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,25-6,9 (11H, m), 6,51 (1 H, rộng), 5,42 (1H, m), 5,18 (2H, m), 4,42 (2H, m), 4,22 (1H, m), 4,10 (1H, m), 3,95 (1H, m), 3,79 (1H, m), 3,58 (1H, m), 3,23 (1H, m), 2,93 (3H, s), 2,9-2,5 (4H, m), 1,6-1,2 (10H, m); m/z : 693,2 ($M+H$)⁺.

Hợp chất CO

Hợp chất theo Ví dụ CO (13mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ CL, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ CN được sử dụng thay cho Hợp chất CK. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,85 (1H, m), 7,88 (1H, m), 7,3-7,0 (11H, m), 6,55 (1H, m), 6,24 (1H, m), 5,45 (1H, m), 5,23 (2H, m), 4,6 (2H, m), 4,2 (1H, m), 4,0 (2H, m), 3,7 (1H, m), 3,5 (1H, m), 3,02 (3H, s), 2,70 (4H, m), 1,6-1,0 (13H, m); m/z : 707,3 ($M+H$)⁺.

Điều chế hợp chất theo các ví dụ từ Ví dụ CP đến Ví dụ CS

Sơ đồ 77



I. Hợp chất 16/ $i\text{Pr}_2\text{NEt}$; b. Hợp chất 13d hoặc Hợp chất 49/EDC/HOBt; III. a. TFA; b. NaOH/THF

Hợp chất 134

Hợp chất 134 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình đã được mô tả đối với Hợp chất 76, chỉ khác là CBZ-D-alaninol được sử dụng thay cho CBZ-L-alaninol.

Hợp chất 135

Hợp chất 135 được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 8, chỉ khác là Hợp chất 134 được sử dụng thay cho Hợp chất 22.

Ví dụ CP

Hợp chất theo Ví dụ CP (12mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 135 và Hợp chất 49 được sử dụng thay cho Hợp chất 8 và Hợp chất 7. m/z 597,2 ($M+H$)⁺.

Ví dụ CQ

Hợp chất theo Ví dụ CQ (11mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 135 và Hợp chất 13d được sử dụng thay cho Hợp chất 8 và Hợp chất 7. m/z 611,2 ($M+H$)⁺.

Ví dụ CR

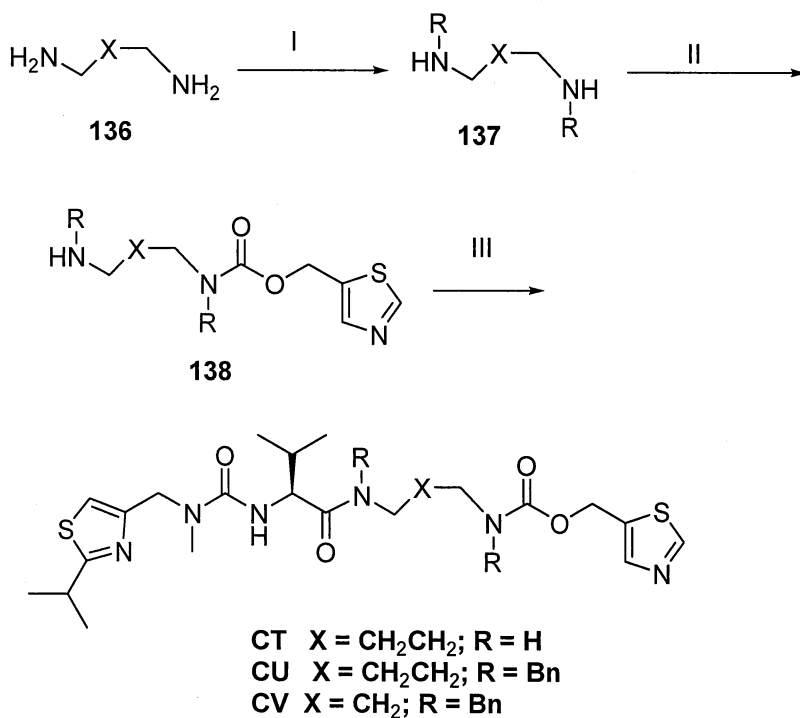
Hợp chất theo Ví dụ CR (7mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ P, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ CP được sử dụng thay cho hợp chất theo Ví dụ O. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,82 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,02 (1H, s), 6,92 (1H, m), 5,28 (2H, s), 5,10 (1H, m), 4,5 (2H, m), 4,15 (2H, m), 3,88 (1H, m), 3,8-3,5 (2H, m), 3,35 (1H, m), 3,0 (3H, s), 1,5-1,0 (16H, m); m/z : 541,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ CS

Hợp chất theo Ví dụ CS (8mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ CO, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ CQ được sử dụng thay cho hợp chất theo Ví dụ CN. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,83 (1H, s), 7,88 (1H, s), 6,98 (1H, s), 6,81 (1H, m), 6,58 (1H, m), 5,28 (2H, s), 5,18 (1H, m), 4,4-4,3 (2H, m), 4,03 (1H, m), 3,85 (1H, m), 3,58 (2H, m), 3,3 (1H, m), 2,99 (3H, s), 1,5-0,98 (19H, m); m/z : 555,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Điều chế hợp chất theo các ví dụ từ Ví dụ CT đến Ví dụ CV

Sơ đồ 78



I. $\text{PhCHO}/\text{NaBH}_4$; II. Hợp chất 16/ $i\text{Pr}_2\text{NEt}$; b. Hợp chất 13d/ EDC/HOBt

Hợp chất 136

Các hợp chất từ Hợp chất 136a đến Hợp chất 136c được mua trên thị trường (Sigma-Aldrich).

Hợp chất 137

Thêm nhỏ giọt benzaldehyt (40mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 136 (20mmol) trong metanol (25ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 2 giờ và làm lạnh đến 0°C. Thêm từng phần natri bohydrua (44mmol) vào. Làm tăng nhiệt độ hỗn hợp thu được đến 25°C và khuấy trong 2 giờ. Thêm axit axetic (10ml) vào và khuấy hỗn hợp thu được trong 10 phút. Metanol được loại ra và phân bố hỗn hợp thu được giữa EtOAc và dung dịch NaOH 3N. Lớp hữu cơ được tách ra và chiết pha nước bằng EtOAc (2 lần). Các lớp hữu cơ được gộp lại, rửa bằng nước, nước muối, và làm khô bằng Na₂SO₄. Cô để thu được Hợp chất 137.

Hợp chất 138

Hợp chất 138 được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 8, chỉ khác là Hợp chất 137 được sử dụng thay cho Hợp chất 22.

Ví dụ CT

Hợp chất theo Ví dụ CT (70mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 29 và Hợp chất 138a được sử dụng thay cho Hợp chất 13a và Hợp chất 8. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,79 (1H, s), 7,86 (1H, s), 6,97 (1H, s), 6,49 (1H, m), 6,15 (1H, m), 5,28 (2H, s), 5,20 (1H, m), 4,44 (2H, m), 4,05 (1H, m), 3,25 (5H, m), 3,0 (3H, s), 2,24 (1H, m), 1,8-1,45 (4H, m), 1,38 (6H, m), 0,97 (6H, m); m/z: 525,2 (M+H)⁺.

Ví dụ CU

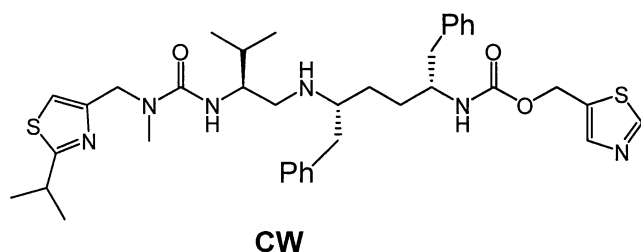
Hợp chất theo Ví dụ CU (140mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 29 và Hợp chất 138b được sử dụng thay cho Hợp chất 13a và Hợp chất 8. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,78 (1H, s), 7,85 (1H, m), 7,4-7,05 (10H, m), 6,93 (1H, s), 5,90 (1H, m), 5,35 (2H, s), 4,9-4,6 (2H, m), 4,6-4,4 (4H, m), 4,2 (1H, m), 3,4-3,05 (5H, m), 3,0 (3H, s), 2,0 (1H, m), 1,8-1,3 (10H, m), 0,90 (6H, m); m/z: 705,2 (M+H)⁺.

Ví dụ CV

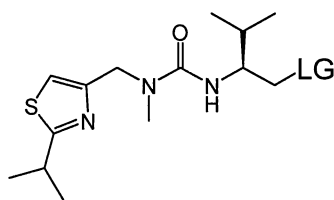
Hợp chất theo Ví dụ CV (145mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 29 và Hợp chất 138c được sử dụng thay cho Hợp chất 13a và Hợp chất 8. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,76 (1H, m), 7,86

(1H, m), 7,4-7,02 (10H, m), 6,97 (1H, m), 5,75 (1H, m), 5,38 (2H, m), 4,95-4,3 (6 H, m), 4,15 (1H, m), 3,4-3,0 (5H, m), 3,0 (3H, s), 2,2-1,6 (3H, m), 1,4 (6H, m), 0,88 (6H, m); m/z: 691,2(M+H)⁺.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ CW



Hợp chất theo Ví dụ CW có thể được điều chế bằng cách cho Hợp chất 8 phản ứng với hợp chất có cấu trúc sau chẳng hạn:



trong đó “LG” là nhóm rời chuyển như halogen. Hợp chất này có thể được điều chế bằng cách gây thoái biến một nguyên tử cacbon trong axit carboxylic hoặc este tương ứng (ví dụ Hợp chất 28 hoặc Hợp chất 29) bằng các phương pháp đã biết như phản ứng Hunsdieker hoặc phản ứng Kochi hoặc phương pháp tương tự.

Xác định IC₅₀ đối với sắc tố tế bào P450 gan người

Nguyên liệu và phương pháp chung

Mua phân đoạn vi thể gan người đã được gộp lại ($n \geq 15$ người cho) từ BD-Gentest (Woburn, MA), công ty này cũng cung cấp hydroxy-terfenadin, 4'-hydroxydiclofenac và hệ tái tạo NADPH. Ritonavir được mua dưới dạng dung dịch Norvir[®] dùng qua đường miệng (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Các chất phản ứng khác được mua từ Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) và bao gồm terfenadin, fexofenadin, BRL 15572, diclofenac và axit mefenamic.

Tiến hành ủ với mẫu lặp trong dung dịch đệm kali phosphat 50mM, độ pH = 7,4, với hệ tái tạo NADPH được sử dụng theo phương pháp như được nhà sx mô tả. Nồng độ protein cuối trong vi thể trước đó đã được xác định là nằm trong khoảng tuyến tính đối với hoạt tính và mức độ sử dụng cơ chất thu được trong toàn bộ quá

trình ủ là thấp hơn 20%. Nồng độ cuối của cơ chất được sử dụng là tương đương với các giá trị Km biểu kiến đối với hoạt tính xác định được trong cùng điều kiện. Hoà tan chất ức chế trong DMSO, và nồng độ DMSO cuối, đối với cả cơ chất lẫn chất dẫn chất ức chế, là 1% (thể tích/thể tích). Tiến hành ủ ở 37°C kết hợp lắc và khởi đầu bằng cách thêm cơ chất vào. Tiếp đó, lấy các phần phân ước tại thời điểm 0, 7 và 15 phút. Tồi các mẫu bằng cách xử lý bằng hỗn hợp gồm axetonitril, axit formic, nước (tỷ lệ 94,8%/0,2%/5% thể tích/thể tích/thể tích) chứa chuẩn nội. Protein kết tủa được loại ra bằng cách ly tâm ở 3000 vòng/phút trong 10 phút và tiến hành phân tích các phần phân ước dịch nổi bằng phương pháp LC-MS.

Hệ LC-MS là hệ Waters Acquity UPLC, với bộ kiểm soát dung môi nhĩ nguyên, bộ chứa mẫu được làm lạnh (8°C) và bộ kiểm soát mẫu, có giao diện với phổ khối kế trước – sau Micromass Quattro Premier với chế độ hoạt động kiểu ion hoá phun điện tử. Cột là cột Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ 2,1 x 50mm, cỡ lỗ xốp 1,7μm. Pha động là hỗn hợp gồm axetonitril, axit formic và nước, với tỷ lệ của pha động A là 1%/0,2%/98,8% (thể tích/thể tích/thể tích) và tỷ lệ của pha động B là 94,8%/0,2%/5% (thể tích/thể tích/thể tích). Thể tích tiêm mẫu là 5μl và tốc độ chảy là 0,8ml/phút. Nồng độ chất chuyển hoá được xác định bằng cách tham chiếu đến đường cong chuẩn được tạo bởi các chất phân tích chuẩn trong cùng các điều kiện ủ.

Giá trị IC₅₀ (nồng độ chất ức chế làm giảm hoạt tính của CYP3A ở mức 50%) được tính theo phương pháp hồi quy phi tuyến bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism 4.0 và dạng thức sigmoid.

Thử nghiệm ức chế CYP3A

Hiệu lực làm chất ức chế các sắc tố tế bào P450 gan người thuộc phân họ CYP3A (cụ thể là CYP3A4) của các hợp chất thử nghiệm được đánh giá bằng cách sử dụng terfenadin oxidaza, hoạt tính chọn lọc CYP3A đã được xác định rõ, được mô tả trong tài liệu: Ling, K.-H.J., et al., *Drug Metab. Dispos.* 23, 631-636, (1995) và Jurima-Romet, et al., *Drug Metab. Dispos.* 22, 849-857, (1994). Nồng độ cuối của protein và cơ chất terfenadin trong vi thể lần lượt là 0,25mg/ml và 3μM. Các phản ứng chuyển hoá được kết thúc bằng cách xử lý bằng dung dịch tồi chứa BRL 15572 với nồng độ 0,1μM làm chuẩn nội với lượng bằng bảy lần thể tích. Thêm nước với lượng bổ sung bằng tám lần thể tích vào trước khi ly tâm và lấy các phần phân ước dịch nổi

để phân tích.

Để phân tích LC-MS, tiến hành giải hấp sắc ký bằng một dãy gradien tuyến tính bắt đầu ở 20% B và duy trì trong 0,1 phút, tiếp đó tăng đến 80% B trong 1,5 phút, duy trì trong 0,4 phút rồi trở lại các điều kiện ban đầu trong 0,05 phút. Để hệ này cân bằng lại trong ít nhất 0,25 phút trước lần tiêm mẫu tiếp theo. Phổ khối kế được vận hành theo chế độ ion dương và các cặp ion tiền chất ($[M+H]^+$)/sản phẩm sau được theo dõi và định lượng bằng cách sử dụng phần mềm MassLynx 4.0 (SP4, 525): hydroxy-terfenadin 488,7/452,4, fexofenadin 502,7/466,4 và BRL 15572 407,5/209,1. Hoạt tính của terfenadin oxidaza được xác định từ tổng của các chất chuyển hoá hydroxy-terfenadin và carboxy-terfenadin (fexofenadin).

Thử nghiệm ức chế CYP2C9

Hiệu lực làm chất ức chế CYP2C9 gan của hợp chất thử nghiệm được đánh giá bằng cách sử dụng diclofenac 4'-hydroxylaza, hoạt tính đặc hiệu đối với enzym này, như được mô tả trong tài liệu: Leeman, T., et al *Life Sci.* 52, 29-34, (1992). Nồng độ cuối của protein và cơ chất diclofenac trong vi thể lần lượt là 0,08mg/ml và 4 μ M. Các phản ứng chuyển hoá được kết thúc bằng cách xử lý bằng dung dịch tôi chứa axit mefenamic với nồng độ 1 μ M làm chuẩn nội với lượng bằng ba lần thể tích. Sau khi ly tâm, thêm nước với lượng bổ sung bằng bốn lần thể tích vào. Sau đó, tiến hành phân tích các phân phân ước dịch nổi bằng phương pháp LC-MS.

Để phân tích LC-MS, tiến hành giải hấp sắc ký bằng một dãy gradien tuyến tính bắt đầu ở 20% B và duy trì trong 0,3 phút, tiếp đó tăng đến 99% B trong 1,2 phút, duy trì trong 0,5 phút rồi trở lại các điều kiện ban đầu trong 0,25 phút. Để hệ này cân bằng lại trong ít nhất 0,25 phút trước lần tiêm mẫu tiếp theo. Phổ khối kế được vận hành theo chế độ ion âm và các cặp ion tiền chất ($[M-H]^-$)/sản phẩm sau được theo dõi và định lượng: 4'-hydroxy-diclofenac 312,4/294,2 và axit mefenamic 242,4/224,2.

Các thử nghiệm sinh học được sử dụng để xác định đặc tính của chất ức chế proteaza của HIV

Thử nghiệm đối với enzym proteaza của HIV-1 (*Ki*)

Thử nghiệm này dựa trên việc phát hiện huỳnh quang trong quá trình phân cắt cơ chất hexapeptit tổng hợp do proteaza của HIV-1 trong một dung dịch đệm phản ứng

xác định như được M.V. Toth và G.R.Marshall mô tả lần đầu tiên trong tài liệu: Int. J. Peptide Protein Res. 36, 544 (1990).

Thử nghiệm này sử dụng (2-aminobenzoyl)Thr-Ile-Nle-(p-nitro)Phe-Gln-Arg làm cơ chất và proteaza của HIV-1 tái tổ hợp được biểu hiện ở E.Coli làm enzym. Cả hai chất phản ứng này đều được mua từ Bachem California, Inc. (Torrance, CA; Cat. no. H-2992). Dung dịch đệm dùng cho phản ứng này là amoni axetat 100mM, độ pH = 5,3, natri clorua 1M, axit etylendiamintetraaxetic 1mM, dithiothreitol 1mM, và dimetylsulfoxit 10%.

Để xác định hằng số ức chế K_i , điều chế một loạt dung dịch chứa enzym với lượng giống nhau (từ 1 đến 2,5nM) và chất ức chế được thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau trong dung dịch đệm phản ứng. Các dung dịch lần lượt được chuyển vào đĩa màu trắng có 96 lỗ (190 μ l mỗi lỗ) và ủ sơ bộ trong 15 phút ở nhiệt độ 37°C. Cơ chất được hoà tan trong dimetylsulfoxit 100% với nồng độ 800 μ M và thêm 10 μ l dung dịch cơ chất 800 μ M vào mỗi lỗ để đạt đến nồng độ cuối của cơ chất là 40 μ M. Các đặc tính động học của phản ứng theo thời gian thực được đo ở 37°C bằng cách sử dụng huỳnh quang kế đĩa Gemini 96 lỗ (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) ở λ (Ex) (kích thích) = 330nm và λ (Em) (phát xạ) = 420nm. Tốc độ ban đầu của phản ứng với các nồng độ khác nhau của chất ức chế được xác định và giá trị K_i (tính theo đơn vị nồng độ picomol) được tính bằng cách sử dụng chương trình EnzFitter (Biosoft, Cambridge, Anh) theo thuật toán dùng cho quá trình ức chế cạnh tranh liên kết mạnh được Ermolieff J., Lin X., và Tang J. mô tả trong tài liệu: Biochemistry 36, 12364 (1997).

Thử nghiệm đối với enzym proteaza của HIV-1 (IC₅₀)

Như đối với thử nghiệm xác định K_i nêu trên, thử nghiệm IC₅₀ dựa trên việc phát hiện huỳnh quang trong quá trình phân cắt cơ chất hexapeptit tổng hợp do proteaza của HIV-1 trong một dung dịch đệm phản ứng xác định như được M.V. Toth và G.R.Marshall mô tả lần đầu tiên trong tài liệu: Int. J. Peptide Protein Res. 36, 544 (1990).

Thử nghiệm này sử dụng (2-aminobenzoyl)Thr-Ile-Nle-(p-nitro)Phe-Gln-Arg làm cơ chất và proteaza của HIV-1 tái tổ hợp được biểu hiện ở E.Coli làm enzym. Cả hai chất phản ứng này đều được mua từ Bachem California, Inc. (Torrance, CA; Cat. no. lần lượt là H-2992 và H-9040). Dung dịch đệm dùng cho phản ứng này là amoni

axetat 100mM, độ pH = 5,5, natri clorua 1M, axit etylendiamintetraaxetic 1mM, dithiothreitol 1mM, và dimetylsulfoxit 10%.

Để xác định giá trị IC₅₀, cho 170µl dung dịch đệm phản ứng vào các lỗ trên đĩa màu trắng có 96 lỗ. Điều chế một loạt dịch pha loãng 3 lần chứa chất ức chế trong DMSO để thử nghiệm, và chuyển 10µl dịch pha loãng thu được vào các lỗ trên đĩa vi chuẩn độ. Thêm 10µl dung dịch gốc chứa enzyme với nồng độ 20-50nM trong dung dịch đệm phản ứng vào mỗi lỗ trên đĩa có 96 lỗ để tạo ra nồng độ cuối của enzyme là 1-2,5nM. Tiếp đó, các đĩa được ủ sơ bộ trong 10 phút ở 37°C. Cơ chất được hoà tan trong dimetylsulfoxit 100% với nồng độ 400µM và thêm 10µl dung dịch cơ chất 400µM vào mỗi lỗ để đạt đến nồng độ cuối của cơ chất là 20µM. Các đặc tính động học của phản ứng theo thời gian thực được đo bằng cách sử dụng huỳnh quang kế đĩa Gemini 96 lỗ (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) với $\lambda(\text{Ex}) = 330\text{nm}$ và $\lambda(\text{Em}) = 420\text{nm}$. Tốc độ ban đầu của phản ứng với các nồng độ khác nhau của chất ức chế được xác định và giá trị IC₅₀ (tính theo đơn vị nồng độ nanomol) được tính bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism™ để chỉnh hợp các đường cong hồi quy phi tuyến.

Thử nghiệm kháng HIV-1 trong hỗn hợp nuôi cấy tế bào (EC₅₀)

Thử nghiệm này dựa trên việc định lượng tác dụng gây bệnh tế bào liên quan đến HIV-1 bằng cách phát hiện mức độ sống của các tế bào nhiễm virus khi có mặt hoặc không có mặt chất ức chế được thử nghiệm theo phương pháp so màu. Sự chế tế bào do HIV-1 gây ra được xác định được xác định bằng cách sử dụng cơ chất chuyển hoá 2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulphophenyl)-2H-tetrazoli-5-carboxanilit (XTT), cơ chất này chỉ được chuyển hoá thành sản phẩm có các đặc tính hấp thụ đặc hiệu nhờ các tế bào nguyên vẹn như được Weislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH và Boyd MR mô tả trong tài liệu: J. Natl. Cancer Inst. 81, 577 (1989).

Gây nhiễm các tế bào MT2 (NIH AIDS reagent program, Cat # 237) được giữ trong môi trường RPMI-1640 được bổ sung thêm 5% huyết thanh bào thai bò và các chất kháng sinh bằng chủng HIV-1 kiểu hoang IIIB (Advanced Biotechnologies, Columbia, MD) trong 3 giờ ở 37°C bằng cách sử dụng nguyên liệu cấy virus tương ứng với mức đa bội nhiễm là 0,01. Cho các tế bào đã gây nhiễm trong môi trường nuôi cấy vào đĩa có 96 lỗ (20.000 tế bào trong 100µl/lỗ), và ủ với sự có mặt của một loạt dung dịch chứa dịch pha loãng liên tục 5 lần chứa chất ức chế được thử nghiệm

(100 μ l/lỗ) trong 5 ngày ở 37°C. Cho các mẫu chứa tế bào đối chứng được gây nhiễm nhưng không được điều trị và được gây nhiễm giả và không được điều trị vào đĩa có 96 lỗ và ủ trong các điều kiện giống nhau.

Để xác định hoạt tính kháng virus của chất ức chế được thử nghiệm, dung dịch chứa cơ chất XTT (6ml mỗi đĩa thử nghiệm) với nồng độ 2mg/ml trong nước muối đệm phosphat có độ pH = 7,4 được đun nóng trong bồn nước trong 5 phút ở nhiệt độ 55°C trước khi thêm 50 μ l dung dịch N-methylphenazoni metasulfat (5 μ g/ml) vào mỗi thể tích 6ml dung dịch XTT. Sau khi lấy 100 μ l môi trường ra khỏi mỗi lỗ trên đĩa thử nghiệm, thêm 100 μ l dung dịch cơ chất XTT vào mỗi lỗ. Ủ các tế bào và dung dịch XTT ở 37°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 45 đến 60 phút trong tủ ấm CO₂. Để làm bất hoạt virus, thêm 20 μ l dung dịch Triton X-100 2% vào mỗi lỗ. Mức độ sống, như được xác định bằng lượng chất chuyển hoá XTT được tạo ra, được định lượng bởi độ hấp thụ ở 450nm bằng cách sử dụng phổ quang kế (trừ đi độ hấp thụ cơ sở ở 650nm). Số liệu thu được từ thử nghiệm này được thể hiện dưới dạng mức độ hấp thụ tính theo tỷ lệ phần trăm so với mẫu đối chứng không được điều trị và nồng độ hữu hiệu năm mươi phần trăm (EC₅₀) được tính là nồng độ hợp chất có tác dụng làm tăng tỷ lệ phần trăm chất chuyển hoá XTT được tạo ra ở các tế bào đã gây nhiễm được điều trị bằng hợp chất thử nghiệm ở mức 50% so với chất chuyển hoá được tạo ra ở các tế bào không được gây nhiễm và không được điều trị bằng hợp chất thử nghiệm.

Thử nghiệm kháng HIV-1 trong hỗn hợp nuôi cấy tế bào (EC₅₀) với sự có mặt của huyết thanh người hoặc protein huyết thanh người với nồng độ 40%

Thử nghiệm này gần như tương tự với thử nghiệm kháng HIV-1 trong hỗn hợp nuôi cấy tế bào được mô tả ở trên, chỉ khác là việc gây nhiễm được thực hiện với sự có mặt hoặc không có mặt huyết thanh người 40% (Type AB Male Cambrex 14-498E) hoặc protein huyết thanh người (α -axit Glycoprotein người, Sigma G-9885; albumin huyết thanh người (Human Serum Albumin – HSA), Sigma A1653, 96-99%) ở nồng độ sinh lý. Mức độ chết tế bào do HIV-1 gây ra được xác định theo phương pháp như được mô tả ở trên, chỉ khác là các tế bào đã gây nhiễm được đưa vào đĩa có 96 lỗ được ủ trong huyết thanh người 80% (nồng độ 2x) hoặc trong α -axit Glycoprotein người 2mg/ml + HSA 70mg/ml (nồng độ 2x) thay vì trong môi trường nuôi cấy.

Thử nghiệm gây độc tế bào trong hỗn hợp nuôi cấy tế bào (CC₅₀)

Thử nghiệm này dựa trên việc đánh giá tác dụng gây độc tế bào của hợp chất thử nghiệm bằng cách sử dụng cơ chất chuyển hoá 2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfophenyl)-2H-tetrazoli-5-carboxanilit (XTT) như được Weislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH và Boyd MR mô tả trong tài liệu: J. Natl. Cancer Inst. 81, 577 (1989). Thử nghiệm này gần như tương tự với thử nghiệm đã được mô tả ở trên (thử nghiệm kháng HIV-1 trong hỗn hợp nuôi cấy tế bào), chỉ khác là các tế bào không được gây nhiễm. Mức độ chết tế bào do hợp chất gây ra (hoặc mức độ giảm phát triển) được xác định theo phương pháp như được mô tả ở trên.

Cho các tế bào MT-2 được giữ trong môi trường RPMI-1640 có bổ sung thêm 5% huyết thanh bào thai bò và chất kháng sinh vào đĩa có 96 lỗ (20.000 tế bào trong 100µl/lỗ) và ủ với sự có mặt hoặc không có mặt dịch pha loãng liên tục 5 lần chứa chất ức chế được thử nghiệm (100µl/lỗ) trong 5 ngày ở 37°C. Mẫu đối chứng bao gồm tế bào được gây nhiễm nhưng không được điều trị và tế bào được gây nhiễm và được bảo vệ bằng 1µM P4405 (Podophyllotoxin, Sigma Cat # P4405).

Để xác định mức độ gây độc tế bào, đun nóng dung dịch XTT (6ml mỗi đĩa thử nghiệm) với nồng độ 2mg/ml trong nước muối đệm phosphat có độ pH = 7,4 trong bóng tối trong bồn nước trong 5 phút ở 55°C trước khi thêm 50µl N-metylphenazoni metasulfat (5µg/ml) vào mỗi 6ml dung dịch XTT. Sau khi lấy 100µl môi trường ra khỏi mỗi lỗ trên đĩa thử nghiệm, thêm 100µl dung dịch cơ chất XTT vào mỗi lỗ. Ủ tế bào và dung dịch XTT ở 37°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 45 đến 60 phút trong tủ ấm CO₂. Để làm bất hoạt virus, thêm 20µl dung dịch Triton X-100 2% vào mỗi lỗ. Mức độ sống, như được xác định bởi lượng chất chuyển hoá XTT được tạo ra, được định lượng bằng cách sử dụng phổ quang kế với độ hấp thụ ở 450nm (trừ đi độ hấp thụ cơ sở ở 650nm). Số liệu thu được từ thử nghiệm này được thể hiện dưới dạng độ hấp thụ tính theo tỷ lệ phần trăm so với mẫu đối chứng không được điều trị, và nồng độ gây độc tế bào năm mươi phần trăm (EC₅₀) được tính là nồng độ hợp chất có tác dụng làm tăng tỷ lệ phần trăm mức độ phát triển tế bào ở các tế bào được điều trị bằng hợp chất thử nghiệm đến bằng 50% mức độ phát triển tế bào ở các tế bào không được gây nhiễm và không được điều trị bằng hợp chất thử nghiệm.

Số liệu thử nghiệm thu được được trình bày trên cơ sở hợp chất theo các ví dụ từ Ví dụ A đến Ví dụ CV làm đại diện chứng tỏ rằng các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế

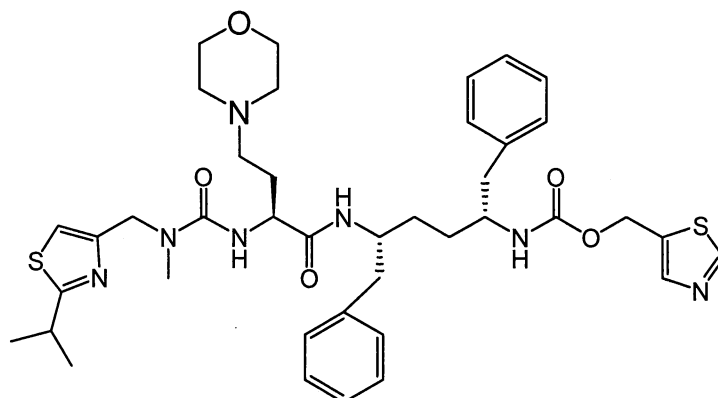
có thể có hoạt tính ức chế CYP450 3A4 được thể hiện bằng IC_{50} nằm trong khoảng từ 100nM đến 4700nM, và có hoạt tính ức chế CYP450 2C9 được thể hiện bằng IC_{50} nằm trong khoảng từ 100nM đến 4200nM.

Số liệu thử nghiệm thu được trên cơ sở hợp chất theo các ví dụ từ Ví dụ A đến Ví dụ CV làm đại diện chứng tỏ rằng các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể có hoạt tính ức chế proteaza được thể hiện bằng EC_{50} đối với HIV nằm trong khoảng từ 140nM đến lớn hơn khoảng 1000nM.

Số liệu thử nghiệm thu được trên cơ sở hợp chất theo Ví dụ P, Ví dụ S, và Ví dụ T làm đại diện có hoạt tính ức chế CYP450 3A4 được thể hiện bằng IC_{50} nằm trong khoảng từ 80 đến 150nM, có hoạt tính ức chế CYP450 2C9 được thể hiện bằng IC_{50} nằm trong khoảng từ 1000 đến 10.000nM, và có hoạt tính ức chế proteaza được thể hiện bằng EC_{50} đối với HIV lớn hơn khoảng 20.000nM.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:



hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

2. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của hợp chất này và chất mang hoặc tá dược dược dụng.