



(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) 
1-0021662

(51)⁷ **C07D 487/04**, 519/00, A61K 31/4985,
31/519, 31/5377, 31/501, A61P 35/00

(13) **B**

(21) 1-2015-01806

(22) 15.11.2013

(86) PCT/EP2013/073946 15.11.2013

(87) WO2014/076237 22.05.2014

(30) 12192987.1 16.11.2012 EP

(45) 25.09.2019 378

(43) 27.07.2015 328

(73) **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)**

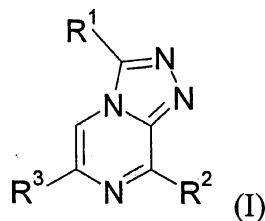
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Germany

(72) **ENGELHARDT, Harald (DE), SMETHURST, Christian (GB), GIANNI, Davide (IT)**

(74) **Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)**

(54) **HỢP CHẤT TRIAZOLOPYRAZIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

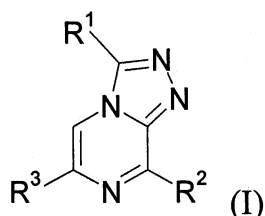
(57) Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức chung (I):



trong đó các nhóm R¹ đến R³ có nghĩa như đã được nêu trong các điểm yêu cầu bảo hộ và trong bản mô tả này. Các hợp chất theo sáng chế là thích hợp để điều trị các bệnh đặc trưng bởi hiện tượng tăng sinh tế bào dư hoặc tăng sinh tế bào bất thường. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

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



trong đó các nhóm R^1 đến R^3 có nghĩa nêu trong các điểm yêu cầu bảo hộ và trong bản mô tả này. Các hợp chất theo sáng chế là thích hợp để điều trị các bệnh đặc trưng bởi hiện tượng tăng sinh tế bào dư hoặc tăng sinh tế bào bất thường. Sáng chế còn đề cập đến được phẩm chứa các hợp chất này. Các hợp chất theo sáng chế là chất ức chế BRD4.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Quy trình axetyl hóa histon thường liên quan nhất đến việc hoạt hóa quá trình phiên mã gen, vì các cải biến này nói lỏng tương tác giữa ADN và histon octome bằng cách thay đổi tính điện học. Ngoài thay đổi vật lý này, các protein cụ thể liên kết với các gốc lysin đã được axetyl hóa trong histon để đọc mã biểu sinh. Các vùng bromo là vùng khác biệt nhỏ (khoảng 110 axit amin) trong các protein mà liên kết với lysin đã được axetyl hóa mà thường, nhưng không chỉ, nằm trong phạm vi của histon. Có một họ gồm khoảng 50 protein đã biết là chứa các vùng bromo, và chúng có một số chức năng trong tế bào.

Họ BET trong vùng bromo chứa các protein bao gồm 4 protein (BRD2, BRD3, BRD4 và BRD-T) mà chứa các vùng bromo nối tiếp có khả năng liên kết với hai gốc lysin đã được axetyl hóa gần nhau, làm tăng tính đặc hiệu của tương tác này. Nghiên cứu gần đây đã xác định được lý do thuyết phục về việc hướng đến đích BRD4 ở bệnh ung thư. BRD4 vẫn giữ liên kết với các vị trí bắt đầu phiên mã của gen biểu hiện trong khi đi vào pha G1 của chu trình tế bào, và có chức năng tuyển chọn phức yếu tố kéo dài phiên mã dương tính (P-TEFb), khiến làm tăng mức độ biểu hiện của gen thúc đẩy sự sinh trưởng (Yang and Zhou, *Mol. Cell. Biol.* 28, 967, 2008). Quan trọng là, BRD4 đã

được xác định là thành phần của sự hoán vị hồi quy t(15;19) của nhiễm sắc thể ở dạng xâm chiếm của người bệnh ung thư biểu mô có vảy (French *et al.*, *Cancer Res.* 63, 304, 2003). Sự hoán vị đó biểu hiện các vùng bromo liên tiếp ở đầu tận cùng N của BRD4 như là thể khảm nội khung với protein NUT (protein của nhân trong tinh hoàn), về mặt di truyền xác định bệnh mà được gọi là bệnh ung thư biểu mô NUT dòng giữa (NUT midline carcinoma - NMC). Các nghiên cứu chức năng ở các dòng tế bào NMC thu được từ bệnh nhân đã xác nhận vai trò cơ bản của protein gây bệnh ung thư BRD4-NUT trong việc duy trì sự tăng sinh và biệt hóa phong bế của các tế bào ác tính này. Ngoài ra, BRD4 đã được xác định là yếu tố quyết định độ nhạy tới hạn ở mẫu chuột AML đã được xác định về mặt di truyền (Zuber *et al.*, *Nature* 2011 478(7370):524-8). Việc chặn BRD4 dẫn đến tác dụng thô chống bệnh bạch cầu *in vitro* và *in vivo*, kèm theo biệt hóa tủy ở đầu tận cùng. Điều đáng ngạc nhiên là, việc ức chế BRD4 khởi phát sự điều biến giảm MYC trên diện rộng ở các dòng tế bào mắc bệnh bạch cầu của chuột và của người đã được xét nghiệm, cho thấy rằng chất ức chế BRD4 phân tử nhỏ có thể là cách ngăn chặn chu trình MYC ở các kiểu phụ AML.

Cuối cùng, cũng đã có thông báo rằng các thành viên khác của họ BET có một số chức năng trong việc kiểm soát hoặc thực hiện một số khía cạnh của chu trình tế bào, và đã được thấy tồn tại trong phức với các nhiễm sắc thể trong quá trình phân chia tế bào – ám chỉ vai trò trong việc duy trì trí nhớ biểu sinh (Leroy *et al.*, *Mol. Cell.* 2008 30(1): 51-60).

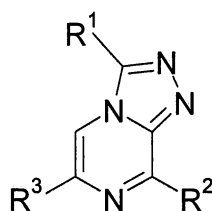
Các ví dụ về chất ức chế vùng bromo là các dẫn xuất của benzodiazepin, được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO2011/054553, và các dẫn xuất của imidazo [4.5] quinolin, được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO2011/054846.

Do đó, cần tạo ra chất ức chế BRD4 hữu dụng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh đặc trưng bởi hiện tượng tăng sinh tế bào dư hoặc tăng sinh tế bào bất thường, như bệnh ung thư.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là nhằm tìm ra hợp chất ức chế BRD4 hữu dụng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh đặc trưng bởi hiện tượng tăng sinh tế bào dư hoặc tăng sinh tế bào bất thường, như bệnh ung thư.

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



(I)

trong đó,

R^1 là $-C_{1-3}alkyl$ hoặc $-C_{1-3}haloalkyl$;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm $-NHR^4$, $-C_{1-5}alkyl$, $-C_{1-5}haloalkyl$, halogen và $-S-C_{1-3}alkyl$;

R^3 là heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mà nhóm được thế bằng $-X-R^{10}$ và còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^9 ;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm $-C_{1-5}alkyl$ và heteroxycloalkyl có 5 đến 12 cạnh, mà heteroxycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^5 ;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm $-C_{1-5}alkyl$, $-C_{1-5}haloalkyl$ và $-C_{1-3}alkylen-O-C_{1-3}alkyl$;

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm $-C_{1-5}alkyl$, $-O-C_{1-5}alkyl$, $-N(C_{1-5}alkyl)_2$, halogen, $-C_{1-3}alkylen-O-C_{1-3}alkyl$, $-C_{1-5}alkylen-N(-C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}alkyl)$, heteroxycloalkyl có 5 đến 12 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có thể tùy ý được thế

bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm =O, -C₁₋₃alkyl, hoặc

R⁹ được chọn từ nhóm bao gồm -C₆₋₁₀aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó nhóm aryl và nhóm heteroaryl có thể được thế một cách tùy ý và độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -C₁₋₃alkyl, -O-C₁₋₃alkyl, -C₁₋₃haloalkyl, -O-C₁₋₃haloalkyl, -N(C₁₋₅alkyl, C₁₋₅alkyl) và -NH-C₁₋₅alkyl;

X là -C₁₋₃alkylen- hoặc -O-;

R¹⁰ là -C₆₋₁₀aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi nhóm có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -C₁₋₃alkyl, -O-C₁₋₃alkyl, -C₁₋₃haloalkyl, -O-C₁₋₃haloalkyl;

trong đó các hợp chất có công thức (I) có thể tùy ý có mặt ở dạng muối.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I), trong đó R¹ là -CH₃.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I), trong đó R² là -NHR⁴ và R⁴ là heteroxycycloalkyl có 5 đến 6 cạnh, tùy ý được thế như được xác định trong bản mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I), trong đó R² là -NHR⁴ và R⁴ là tetrahydrofuran hoặc piperidin, trong đó piperidin được thế bằng một nhóm được chọn từ nhóm bao gồm -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃ và -(CH₂)₂-O-CH₃.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I), trong đó R² là -NHR⁴ và R⁴ là -C₁₋₃alkyl.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó R² là -NHR⁴ và R⁴ là -CH₃ hoặc -CH(CH₃)₂.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là $-C_{1-3}alkyl$.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là heteroaryl có 5 đến 9 cạnh được thế bằng $-X-R^{10}$ và còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^9 , trong đó R^9 , R^{10} và X là như được xác định trong bản mô tả này và trong các điểm yêu cầu bảo hộ.

Tốt hơn, nếu R^3 còn tùy ý được thế bằng một hoặc hai R^9 .

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I), trong đó $-X-R^{10}$ được chọn từ nhóm bao gồm $-CH_2$ -phenyl, $-CH(CH_3)$ -phenyl, $-CH_2$ -pyridyl, $-CH(CH_3)$ -pyridyl, $-O$ -phenyl, mỗi nhóm phenyl hoặc mỗi nhóm pyridyl tùy ý được thế bằng $-F$ hoặc $-CH_3$.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I), trong đó $-X-R^{10}$ được chọn từ nhóm bao gồm $-CH_2$ -phenyl, $-CH_2$ -pyridyl, $-CH(CH_3)$ -phenyl, $-CH(CH_3)$ -pyridyl, trong đó mỗi nhóm pyridyl hoặc mỗi nhóm phenyl tùy ý được thế bằng $-F$ hoặc $-CH_3$.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 được chọn từ nhóm bao gồm pyrazolyl imidazol, benzimidazolyl, imidazopyridin và imidazopyrimidin và R^3 được thế bằng $-X-R^{10}$ và R^3 còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^9 , trong đó R^9 , R^{10} và X là như được xác định trong bản mô tả này và trong các điểm yêu cầu bảo hộ.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I), trong đó R^9 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-C_{1-3}alkyl$, $-O-C_{1-3}alkyl$, $-N(C_{1-3}alkyl)_2$, phenyl và heteroxycloalkyl có 6 cạnh, mà heteroxycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm $=O$ và $-C_{1-3}alkyl$ độc lập được chọn.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là imidazopyridin hoặc benzimidazol được thế bằng $-CH_2$ -phenyl hoặc $-CH_2$ -pyridyl, $-CH(CH_3)$ -pyridyl và còn tùy ý được thế bằng $-C_{1-3}alkyl$ hoặc

heteroxycloalkyl có 5 đến 12 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ $-C_{1-3}alkyl$.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là imidazopyridin hoặc benzimidazol được thế bằng $-CH_2-$ phenyl, $-CH(CH_3)-pyridyl$ hoặc $-CH_2-pyridyl$ và thế bằng $-CH(CH_3)_2$ hoặc morpholinyl hoặc piperazinyl, trong đó nhóm morpholinyl hoặc nhóm piperazinyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ $-C_{1-3}alkyl$.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I), trong đó heteroaryl có 5 đến 9 cạnh ở vị trí R^3 được gắn vào nhân của cấu trúc này thông qua nguyên tử cacbon.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I), trong đó gốc pyridyl ở vị trí R^{10} là liên kết với $-X-$ ở vị trí 2.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) để dùng trong việc điều trị bệnh ung thư.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung (I) theo phương án bất kỳ trong số các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này và trong các điểm yêu cầu bảo hộ - hoặc muối được dụng của nó - để dùng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh ung thư.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hoạt chất là một hoặc nhiều hợp chất có công thức chung (I) theo phương án bất kỳ trong số các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này và trong các điểm yêu cầu bảo hộ tùy ý kết hợp với các tá dược và/hoặc các chất mang thông thường.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức chung (I) theo phương án bất kỳ trong số các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này và trong các điểm yêu cầu bảo hộ - hoặc một trong số các muối được dụng của nó - và ít nhất một hoạt chất khác kìm hãm tế bào hoặc là độc đối với tế bào, khác công thức (I).

Sáng chế còn đề xuất các hydrat, các solvat, các chất đa hình, các chất chuyển hóa, các chất dẫn xuất và các tiền chất của các hợp chất có công thức chung (I).

Sáng chế còn đề xuất muối dược dụng của hợp chất có công thức chung (I) với axit hoặc bazơ vô cơ hoặc hữu cơ.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức chung (I) – hoặc muối dược dụng của nó – làm dược phẩm.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức chung (I) – hoặc muối dược dụng của nó – để dùng trong phương pháp để điều trị bệnh cho người hoặc động vật.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức chung (I) – hoặc muối dược dụng của nó – để dùng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh ung thư, lây nhiễm, bệnh viêm và bệnh tự miễn.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức chung (I) – hoặc muối dược dụng của nó – để dùng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh ung thư, lây nhiễm, bệnh viêm và các bệnh tự miễn ở người và động vật.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức chung (I) – hoặc muối dược dụng của nó – để dùng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh ung thư.

Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng các hợp chất có công thức chung (I) – hoặc muối dược dụng của nó – trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh ung thư.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức chung (I) – hoặc muối dược dụng của nó – để dùng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh ung thư ở người hoặc động vật.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức chung (I) – hoặc muối dược dụng của nó – để dùng trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa các khối u ác tính sinh huyết, tốt hơn là AML, MM.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức chung (I) – hoặc muối dược dụng của nó – để dùng trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa các u rắn, tốt

hơn là ở phổi, gan, ruột kết, não, tuyến giáp, tụy, vú, buồng trứng và bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh ung thư bao gồm việc cho người dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất có công thức chung (I) – hoặc một trong số các muối dược dụng của nó.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hoạt chất là một hoặc nhiều hợp chất có công thức chung (I) – hoặc muối dược dụng của nó – tùy ý kết hợp với các tá dược và/hoặc các chất mang thông thường.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức chung (I) – hoặc một trong số các muối dược dụng của nó – và ít nhất một hoạt chất khác kìm hãm tế bào hoặc là độc đối với tế bào, khác công thức (I).

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Các thuật ngữ mà không được định nghĩa cụ thể trong bản mô tả này có nghĩa mà là rõ ràng đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này dựa trên cơ sở toàn bộ phần bộc lộ và bối cảnh của bản mô tả này.

Các định nghĩa dưới đây được áp dụng trong bản mô tả này, trừ khi có quy định rõ khác.

Trong các nhóm, các gốc, hoặc các nửa được xác định dưới đây, số lượng của nguyên tử cacbon thường được cụ thể hóa trước nhóm, ví dụ, -C₁₋₅alkyl có nghĩa là nhóm hoặc gốc alkyl có 1 đến 5 nguyên tử cacbon. Nói chung, đối với các nhóm chứa hai hoặc nhiều nhóm phụ, nhóm phụ được nêu tên đầu tiên là điểm gắn gốc, ví dụ, phần tử thể -C₁₋₅alkyl-C₃₋₁₀cycloalkyl, có nghĩa là nhóm C₃₋₁₀cycloalkyl mà liên kết với C₁₋₅alkyl, nhóm sau này liên kết với cấu trúc nhân hoặc với nhóm mà phần tử thể này gắn vào.

Dấu hiệu chỉ báo về số lượng cạnh của nhóm mà chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại (heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl) liên

quan đến tổng số nguyên tử của tất cả cạnh của nhân hoặc tất cả các cạnh của mạch hoặc tổng số tất cả các cạnh của nhân và mạch.

Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này cần phải hiểu rằng các phân tử thể chứa nguyên tử nitơ còn có thể được biểu thị là amin hoặc amino. Tương tự, các nhóm chứa nguyên tử oxy cũng có thể được biểu thị với -oxy, ví dụ như alkoxy. Các nhóm chứa $\text{C}(\text{O})$ - còn có thể được biểu thị là carboxy; các nhóm chứa $\text{-NC}(\text{O})$ - cũng có thể được biểu thị là amit; các nhóm chứa $\text{-NC}(\text{O})\text{N-}$ cũng có thể được biểu thị là ure; các nhóm chứa $\text{-NS}(\text{O})_2$ - còn có thể được biểu thị là sulfonamit.

Alkyl biểu thị mạch hydrocacbon no hóa trị một, mà có thể có mặt ở cả dạng mạch thẳng và dạng mạch nhánh. Nếu alkyl được thế, thì việc thế có thể xảy ra độc lập với nhau, bằng cách thế một lần hoặc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon mang nguyên tử hydro.

Thuật ngữ " C_{1-5} -alkyl" bao gồm, ví dụ, methyl (Me; -CH_3), ethyl (Et; $\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 1-propyl (*n*-propyl; *n*-Pr; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-propyl (*i*-Pr; *iso*-propyl; $\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-butyl (*n*-butyl; *n*-Bu; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metyl-1-propyl (*iso*-butyl; *i*-Bu; $\text{-CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-butyl (*sec*-butyl; *sec*-Bu; $\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metyl-2-propyl (*tert*-butyl; *t*-Bu; $\text{-C}(\text{CH}_3)_3$), 1-pentyl (*n*-pentyl; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentyl ($\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentyl ($\text{-CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3-metyl-1-butyl (*iso*-pentyl; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metyl-2-butyl ($\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metyl-2-butyl ($\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,2-đimetyl-1-propyl (*neo*-pentyl; $\text{-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2-metyl-1-butyl ($\text{-CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$). Các thuật ngữ propyl, butyl, pentyl và các thuật ngữ tương tự, không có thêm định nghĩa bất kỳ khác, có nghĩa là các nhóm hydrocacbon no với số nguyên tử cacbon tương ứng, trong đó tất cả các dạng đồng phân được bao gồm.

Định nghĩa nêu trên về alkyl cũng áp dụng nếu alkyl là một phần của nhóm khác như, ví dụ, C_{x-y} -alkylamino hoặc C_{x-y} -alkyloxy hoặc C_{x-y} -alkoxy, trong đó C_{x-y} -alkyloxy và C_{x-y} -alkoxy biểu thị cùng một nhóm.

Thuật ngữ alkylen cũng có thể thu được từ alkyl. Alkylen là hóa trị hai, không giống alkyl, và yêu cầu hai đối tác liên kết. Về hình thức, hóa trị thứ hai được tạo ra

bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ở một alkyl. Các nhóm tương ứng, ví dụ, là $-\text{CH}_3$ và $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ và $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ hoặc $>\text{CHCH}_3$ và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "C₁₋₄-alkylen" bao gồm, ví dụ, $-(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3))-$, $-(\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2)-$ và $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

Các ví dụ khác về alkylen là metylen, etylen, propylen, 1-metyletylen, butylen, 1-metylpropylen, 1,1-đimetyletylen, 1,2-đimetyletylen, pentylen, 1,1-đimetylpropylen, 2,2-đimetylpropylen, 1,2-đimetylpropylen, 1,3-đimetylpropylen, và các nhóm tương tự.

Các thuật ngữ chung propylen, butylen, pentylen, hexylen và các thuật ngữ tương tự, không có thêm định nghĩa bất kỳ khác, có nghĩa là tất cả các dạng đồng phân có thể có được với số nguyên tử cacbon tương ứng, tức là propylen bao gồm 1-metyletylen và butylen bao gồm 1-metylpropylen, 2-metylpropylen, 1,1-đimetyletylen và 1,2-đimetyletylen.

Định nghĩa nêu trên về alkylen cũng áp dụng khi alkylen là một phần của nhóm khác, ví dụ, trong $\text{HO}-\text{C}_{x-y}\text{-alkylenamino}$ hoặc $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{x-y}\text{-alkylenoxy}$.

Không giống alkyl, alkenyl bao gồm ít nhất hai nguyên tử cacbon, trong đó ít nhất hai nguyên tử cacbon liền kề được kết hợp cùng nhau nhờ liên kết đôi C-C. Nếu trong alkyl như đã nêu trên có ít nhất hai nguyên tử cacbon, thì hai nguyên tử hydro trên nguyên tử cacbon liền kề chính thức được loại ra và các hóa trị tự do được làm no để tạo ra liên kết thứ hai, alkenyl tương ứng được tạo ra.

Các ví dụ về alkenyl là vinyl (etenyl), prop-1-enyl, alyl (prop-2-enyl), isopropenyl, but-1-enyl, but-2-enyl, but-3-enyl, 2-metyl-prop-2-enyl, 2-metyl-prop-1-enyl, 1-metyl-prop-2-enyl, 1-metyl-prop-1-enyl, 1-metyliđenpropyl, pent-1-enyl, pent-2-enyl, pent-3-enyl, pent-4-enyl, 3-metyl-but-3-enyl, 3-metyl-but-2-enyl, 3-metyl-but-1-enyl, hex-1-enyl, hex-2-enyl, hex-3-enyl, hex-4-enyl, hex-5-enyl, 2,3-đimetyl-but-3-enyl, 2,3-đimetyl-but-2-enyl, 2-metyliđen-3-metylbutyl, 2,3-đimetyl-but-1-enyl, hexa-

1,3-đienyl, hexa-1,4-đienyl, penta-1,4-đienyl, penta-1,3-đienyl, buta-1,3-đienyl, 2,3-đimetylbuta-1,3-đien và các nhóm tương tự.

Các thuật ngữ chung propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, butadienyl, pentadienyl, hexadienyl, heptadienyl, octadienyl, nonadienyl, decadienyl và các thuật ngữ tương tự. không có thêm định nghĩa bất kỳ khác, có nghĩa là tất cả các dạng đồng phân có thể có được với số nguyên tử cacbon tương ứng, tức là propenyl bao gồm prop-1-enyl và prop-2-enyl, butenyl bao gồm but-1-enyl, but-2-enyl, but-3-enyl, 1-metyl-prop-1-enyl, 1-metyl-prop-2-enyl và các nhóm tương tự.

Alkenyl có thể tùy ý có mặt ở dạng cấu hình *cis* hoặc *trans* hoặc theo định hướng *E* hoặc *Z* tính theo (các) liên kết đôi.

Định nghĩa nêu trên về alkenyl cũng áp dụng nếu alkenyl là một phần của nhóm khác, ví dụ, trong C_{x-y} -alkenylamino hoặc C_{x-y} -alkenylloxy.

Không giống alkylen, alkenylen bao gồm ít nhất hai nguyên tử cacbon, trong đó ít nhất hai nguyên tử cacbon liền kề được kết hợp cùng nhau bởi liên kết đôi C-C. Nếu trong alkylen như đã nêu trên có ít nhất hai nguyên tử cacbon, thì hai nguyên tử hydro ở nguyên tử cacbon liền kề chính thức được loại ra và các hóa trị tự do được làm no để tạo ra liên kết thứ hai, alkenylen tương ứng được tạo ra.

Các ví dụ về alkenylen là etenylen, propenylen, 1-metyletenylen, butenylen, 1-metylpropenylen, 1,1-đimetyletenylen, 1,2-đimetyletenylen, pentenylen, 1,1-đimetylpropenylen, 2,2-đimetylpropenylen, 1,2-đimetylpropenylen, 1,3-đimetylpropenylen, hexenylen và các nhóm tương tự.

Các thuật ngữ chung propenylen, butenylen, pentenylen, hexenylen và các thuật ngữ tương tự, không có thêm định nghĩa bất kỳ khác, có nghĩa là tất cả các dạng đồng phân có thể có được với số nguyên tử cacbon tương ứng, tức là propenylen bao gồm 1-metyletenylen và butenylen bao gồm 1-metylpropenylen, 2-metylpropenylen, 1,1-đimetyletenylen và 1,2-đimetyletenylen.

Alkenylen có thể tùy ý có mặt ở dạng cấu hình *cis* hoặc *trans* hoặc định hướng *E* hoặc *Z* tính theo (các) liên kết đôi.

Định nghĩa nêu trên về alkenylen cũng áp dụng khi alkenylen là một phần của nhóm khác, ví dụ, trong HO-C_{x-y}-alkenylenamino hoặc H₂N-C_{x-y}-alkenylenoxy.

Không giống alkyl, alkynyl bao gồm ít nhất hai nguyên tử cacbon, trong đó ít nhất hai nguyên tử cacbon liền kề được kết hợp cùng nhau bằng liên kết ba C-C. Nếu trong alkyl như đã nêu trên có ít nhất hai nguyên tử cacbon, thì hai nguyên tử hydro trong mỗi trường hợp ở nguyên tử cacbon liền kề chính thức được loại ra và các hóa trị tự do được làm no để tạo ra hai liên kết nữa, alkynyl tương ứng được tạo ra.

Các ví dụ về alkynyl là etynyl, prop-1-ynyl, prop-2-ynyl, but-1-ynyl, but-2-ynyl, but-3-ynyl, 1-metyl-prop-2-ynyl, pent-1-ynyl, pent-2-ynyl, pent-3-ynyl, pent-4-ynyl, 3-metyl-but-1-ynyl.

Các thuật ngữ chung propynyl, butynyl, pentynyl và các thuật ngữ tương tự, không có thêm định nghĩa bất kỳ khác, có nghĩa là tất cả các dạng đồng phân có thể có được với số nguyên tử cacbon tương ứng, tức là propynyl bao gồm prop-1-ynyl và prop-2-ynyl, butynyl bao gồm but-1-ynyl, but-2-ynyl, but-3-ynyl, 1-metyl-prop-1-ynyl, 1-metyl-prop-2-ynyl.

Nếu mạch hydrocacbon mang ít nhất một liên kết đôi và ít nhất cả một liên kết ba, thì theo định nghĩa nó thuộc phân nhóm alkynyl.

Định nghĩa nêu trên về alkynyl cũng áp dụng nếu alkynyl là một phần của nhóm khác, như trong C_{x-y}-alkynylamino hoặc C_{x-y}-alkynyloxy, chẳng hạn.

Không giống alkylen, alkynylen bao gồm ít nhất hai nguyên tử cacbon, trong đó ít nhất hai nguyên tử cacbon liền kề được kết hợp cùng nhau bằng liên kết ba C-C. Nếu trong alkylen như đã nêu trên có ít nhất hai nguyên tử cacbon, thì hai nguyên tử hydro trong mỗi trường hợp ở nguyên tử cacbon liền kề chính thức được loại ra và các hóa trị tự do được làm no để tạo ra hai liên kết nữa, alkynylen tương ứng được tạo ra.

Các ví dụ về alkynylen là etynylen, propynylen, 1-metyletynylen, butynylen, 1-metylpropynylen, 1,1-đimetyletynylen, 1,2-đimetyletynylen, pentynylen, 1,1-đimetylpropynylen, 2,2-đimetylpropynylen, 1,2-đimetylpropynylen, 1,3-đimetylpropynylen, hexynylen và các nhóm tương tự.

Các thuật ngữ chung propynylen, butynylen, pentynylen và các thuật ngữ tương tự, không có thêm định nghĩa bất kỳ khác, có nghĩa là tất cả các dạng đồng phân có thể có được với số nguyên tử cacbon tương ứng, tức là propynylen bao gồm 1-metyletynylen và butynylen bao gồm 1-metylpropynylen, 2-metylpropynylen, 1,1-đimetyletynylen và 1,2-đimetyletynylen.

Định nghĩa nêu trên về alkynylen cũng áp dụng nếu alkynylen là một phần của nhóm khác, như trong HO-C_{x-y}-alkynylenamino hoặc H₂N-C_{x-y}-alkynylenoxy, chẳng hạn.

Các nguyên tử khác loại có nghĩa là các nguyên tử oxy, nitơ và lưu huỳnh.

Haloalkyl (haloalkenyl, haloalkynyl) thu được từ alkyl (alkenyl, alkynyl) nêu trên bằng cách thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro của mạch hydrocacbon độc lập với nhau bằng nguyên tử halogen, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau. Nếu haloalkyl (haloalkenyl, haloalkynyl) được thế tiếp, thì việc thế có thể được thực hiện độc lập với nhau, ở dạng thế một lần hoặc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon mang nguyên tử hydro.

Các ví dụ về haloalkyl (haloalkenyl, haloalkynyl) là -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CHFCH₂F, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃, -CHFCH₃, -CF₂CF₂CF₃, -CF₂CH₂CH₃, -CF=CF₂, -CCl=CH₂, -CBr=CH₂, -CI=CH₂, -C≡C-CF₃, -CHFCH₂CH₃, -CHFCH₂CF₃ và các nhóm tương tự.

Từ haloalkyl (haloalkenyl, haloalkynyl) đã được định nghĩa trên đây còn thu được các thuật ngữ haloalkylen (haloalkenylen, haloalkynylen). Haloalkylen (haloalkenyl, haloalkynyl), không giống haloalkyl, là hóa trị hai và yêu cầu hai đối tác liên kết. Về hình thức, hóa trị thứ hai được tạo ra bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi haloalkyl.

Các nhóm tương ứng ví dụ là -CH₂F và -CHF-, -CHFCH₂F và -CHFCHF- hoặc >CFCH₂F và các nhóm tương tự.

Các định nghĩa nêu trên cũng áp dụng nếu các nhóm halogen tương ứng là một phần của nhóm khác.

Halogen là các nguyên tử flo, clo, brom và/hoặc iot.

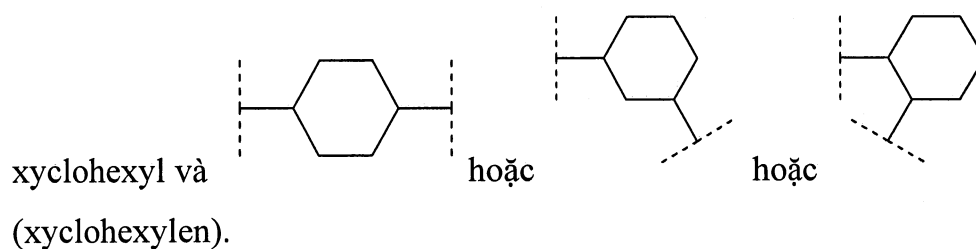
Xycloalkyl được tạo ra từ các phân nhóm là các nhân hydrocacbon một vòng, các nhân hydrocacbon hai vòng và các nhân hydrocacbon vòng spiro. Các hệ này là no. Trong các nhân hydrocacbon hai vòng, hai nhân được kết hợp cùng nhau sao cho chúng có chung ít nhất hai nguyên tử cacbon. Trong nhân hydrocacbon vòng spiro, nguyên tử cacbon (nguyên tử spiro) thuộc về cả hai nhân. Nếu xycloalkyl được thế, thì các thay thế có thể xảy ra độc lập với nhau, ở dạng thế một lần hoặc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon mang nguyên tử hydro. Chính xycloalkyl có thể được liên kết như phân tử thế vào phân tử thông qua từng vị trí thích hợp của hệ nhân.

Các ví dụ về xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, bixyclo[2.2.0]hexyl, bixyclo[3.2.0]heptyl, bixyclo[3.2.1]octyl, bixyclo[2.2.2]octyl, bixyclo[4.3.0]nonyl (octahydroindenyl), bixyclo[4.4.0]dexyl (decahydro-naphtalen), bixyclo[2.2.1]heptyl (norbornyl), bixyclo[4.1.0]heptyl (norcaranyl), bixyclo-[3.1.1]heptyl (pinanyl), spiro[2.5]octyl, spiro[3.3]heptyl và các nhóm tương tự.

Định nghĩa nêu trên về xycloalkyl cũng áp dụng nếu xycloalkyl là một phần của nhóm khác như trong C_{x-y} -xycloalkylamino hoặc C_{x-y} -xycloalkyloxy, chẳng hạn.

Nếu hóa trị tự do của xycloalkyl được làm no, thì thu được nhóm vòng béo.

Do vậy, thuật ngữ xycloalkylen có thể thu được từ xycloalkyl đã được định nghĩa trên đây. Xycloalkylen, không giống xycloalkyl, là hóa trị hai và yêu cầu hai đối tác liên kết. Về hình thức, hóa trị thứ hai thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi xycloalkyl. Các nhóm tương ứng ví dụ là:



Định nghĩa nêu trên về xycloalkylen cũng áp dụng nếu xycloalkylen là một phần của nhóm khác như trong $HO-C_{x-y}$ -xycloalkylenamino hoặc H_2N-C_{x-y} -xycloalkylenoxy, chẳng hạn.

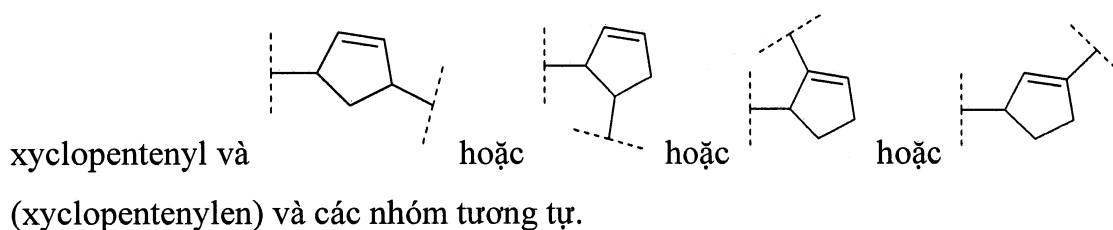
Xycloalkenyl cũng được tạo thành từ các phân nhóm là các nhân hydrocacbon một vòng, các nhân hydrocacbon hai vòng và các nhân hydrocacbon vòng spiro. Tuy nhiên, hệ này là không no, tức là có ít nhất một liên kết đôi C-C nhưng không có hệ nhân thơm. Nếu trong xycloalkyl như đã nêu trên hai nguyên tử hydro trên nguyên tử cacbon liền kề trên vòng chính thức được loại ra và các hóa trị tự do được làm no để tạo ra liên kết thứ hai, thì thu được xycloalkenyl tương ứng. Nếu xycloalkenyl được thế, các thay thế có thể xảy ra độc lập với nhau, ở dạng thế một lần hoặc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon mang nguyên tử hydro. Chính xycloalkenyl có thể được liên kết như phần tử thế vào phân tử thông qua từng vị trí thích hợp của hệ nhân.

Các ví dụ về xycloalkenyl là xycloprop-1-enyl, xycloprop-2-enyl, xyclobut-1-enyl, xyclobut-2-enyl, xyclopent-1-enyl, xyclopent-2-enyl, xyclopent-3-enyl, xyclohex-1-enyl, xyclohex-2-enyl, xyclohex-3-enyl, xyclohept-1-enyl, xyclohept-2-enyl, xyclohept-3-enyl, xyclohept-4-enyl, xyclobuta-1,3-đienyl, xyclopenta-1,4-đienyl, xyclopenta-1,3-đienyl, xyclopenta-2,4-đienyl, xyclohexa-1,3-đienyl, xyclohexa-1,5-đienyl, xyclohexa-2,4-đienyl, xyclohexa-1,4-đienyl, xyclohexa-2,5-đienyl, bixyclo[2.2.1]hepta-2,5-đienyl (norborna-2,5-đienyl), bixyclo[2.2.1]hept-2-enyl (norbornenyl), spiro[4.5]dec-2-en và các nhóm tương tự.

Định nghĩa nêu trên về xycloalkenyl cũng áp dụng khi xycloalkenyl là một phần của nhóm khác như trong C_{x-y} -xycloalkenylamino hoặc C_{x-y} -xycloalkenyloxy, chẳng hạn.

Nếu hóa trị tự do của a xycloalkenyl được làm no, thì thu được nhóm vòng béo không no.

Do vậy, thuật ngữ xycloalkenylen có thể thu được từ xycloalkenyl đã được định nghĩa trên đây. Xycloalkenylen, không giống xycloalkenyl, là hóa trị hai và yêu cầu hai đối tác liên kết. Về mặt hình thức, hóa trị thứ hai thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi xycloalkenyl. Các nhóm tương ứng ví dụ là:



Định nghĩa nêu trên về xycloalkenilen cũng áp dụng khi xycloalkenilen là một phần của nhóm khác như trong HO-C_{x-y}-xycloalkenilenamino hoặc H₂N-C_{x-y}-xycloalkenilenoxo, chẳng hạn.

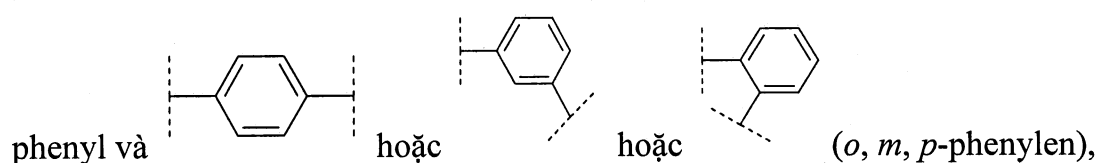
Aryl biểu thị nhóm một vòng, nhóm hai vòng hoặc nhóm ba vòng với ít nhất một vòng cacbon thơm. Tốt hơn, nếu nó biểu thị một vòng nhóm với sáu nguyên tử cacbon (phenyl) hoặc hai vòng nhóm với chín hoặc mười nguyên tử cacbon (hai nhân sáu cạnh hoặc một nhân sáu cạnh và một nhân năm cạnh), trong đó nhân thứ hai còn có thể là thơm hoặc, tuy nhiên, còn có thể là no hoặc no một phần. Nếu aryl được thế, các thay thế có thể xảy ra độc lập với nhau, ở dạng thế một lần hoặc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon mang nguyên tử hydro. Chính aryl có thể được liên kết làm phần tử thế vào phân tử thông qua từng vị trí thích hợp của hệ nhân.

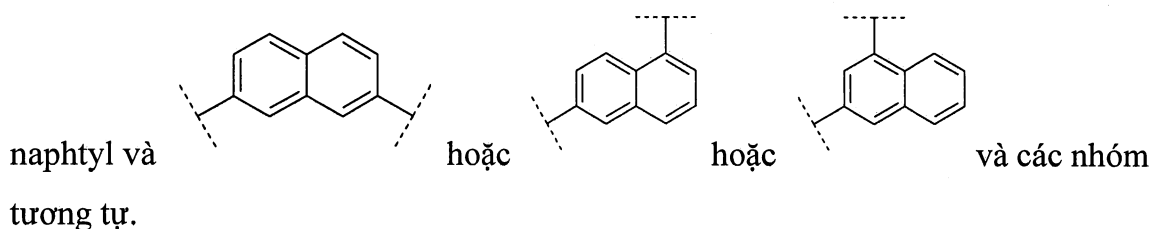
Các ví dụ về aryl là phenyl, naphtyl, indanyl (2,3-đihydroindenyl), indenyl, antraxenyl, phenanthrenyl, tetrahydronaphtyl (1,2,3,4-tetrahydronaphtyl, tetralinyl), dihydronaphtyl (1,2-đihydronaphtyl), florenyl và các nhóm tương tự.

Định nghĩa trên về aryl cũng áp dụng khi aryl là một phần của nhóm khác như trong arylamino hoặc aryloxy, chẳng hạn.

Nếu hóa trị tự do của aryl là no, thì thu được nhóm thơm.

Thuật ngữ arylen cũng có thể thu được từ aryl đã được định nghĩa trên đây. Arylen, không giống aryl, là hóa trị hai và yêu cầu hai đối tác liên kết. Về hình thức, hóa trị thứ hai được tạo ra bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi aryl. Các nhóm tương ứng ví dụ là:





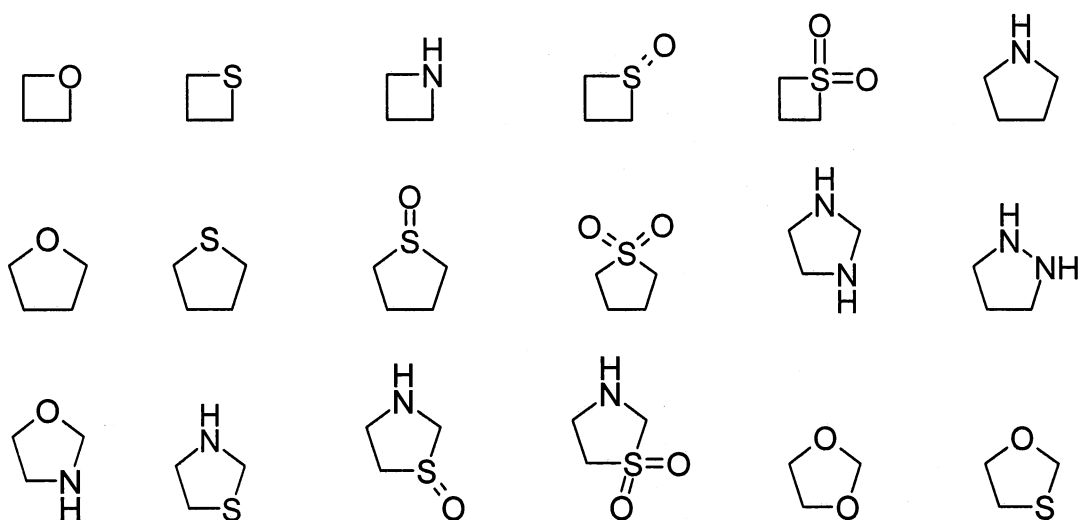
Định nghĩa nêu trên về arylen cũng áp dụng khi arylen là một phần của nhóm khác như trong HO-arylenamino hoặc H₂N-arylenoxy chẳng hạn.

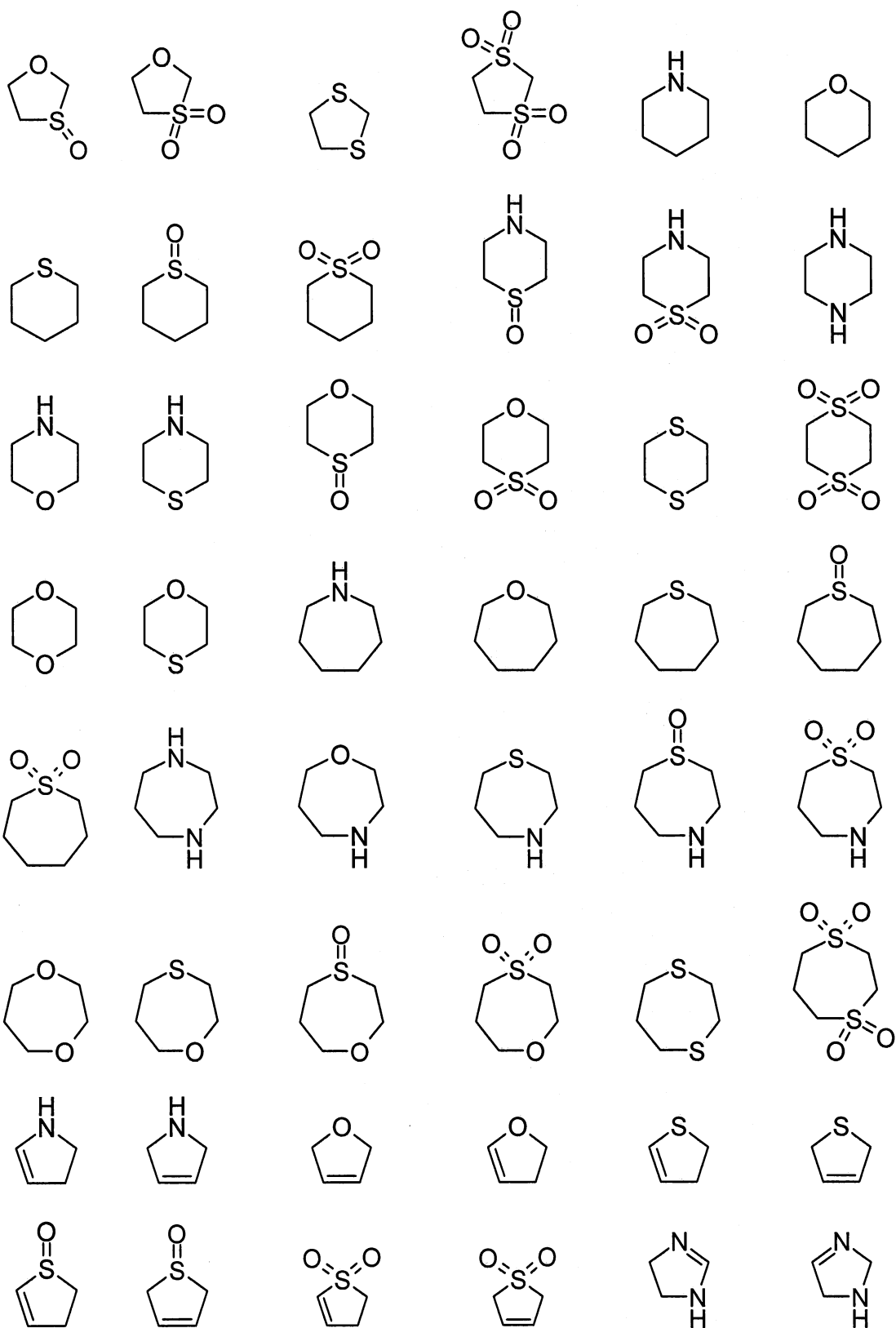
Heteroxyclyl biểu thị các hệ nhân, mà thu được từ xycloalkyl, xycloalkenyl và aryl đã được định nghĩa trên đây bằng cách thay thế một hoặc nhiều nhóm -CH₂- độc lập với nhau trong các nhân hydrocacbon bằng các nhóm -O-, -S- hoặc -NH- hoặc bằng cách thay thế một hoặc nhiều nhóm =CH- bằng nhóm =N-, trong đó tổng cộng không nhiều hơn năm nguyên tử khác loại có thể có mặt, ít nhất một nguyên tử cacbon có thể có mặt giữa hai nguyên tử oxy và giữa hai nguyên tử lưu huỳnh hoặc giữa một nguyên tử oxy và một nguyên tử lưu huỳnh và nhân về tổng thể phải có tính ổn định về mặt hóa học. Các nguyên tử khác loại có thể tùy ý có mặt trong tất cả các giai đoạn oxy hóa có thể (lưu huỳnh → sulfoxit -SO, sulphon -SO₂-; nitơ → N-oxit).

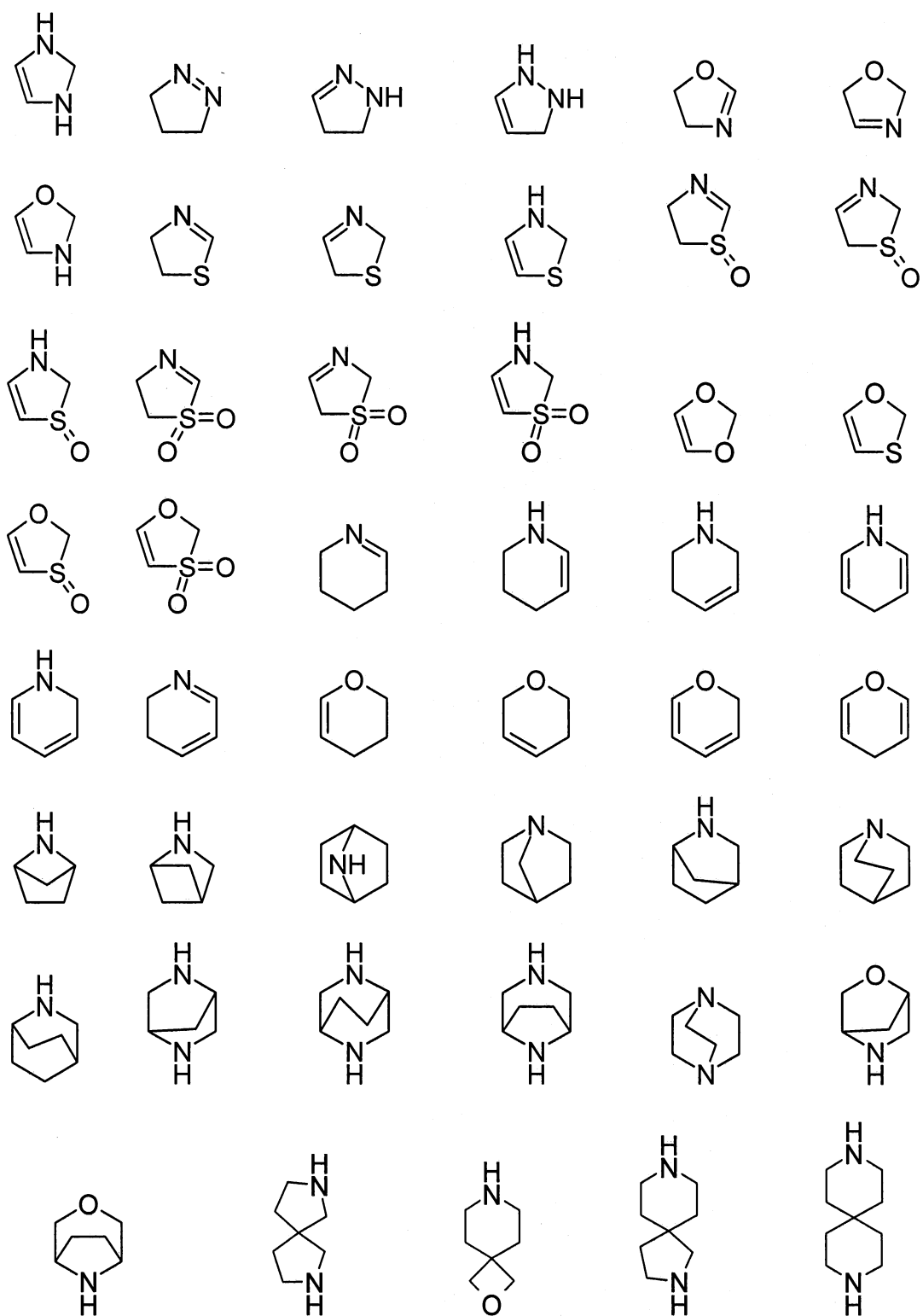
Kết quả trực tiếp của việc tạo dẫn xuất từ xycloalkyl, xycloalkenyl và aryl là heteroxyclyl được tạo ra bởi các phân nhóm là các nhân khác loại một vòng, các nhân khác loại hai vòng, các nhân khác loại ba vòng và các nhân khác loại vòng spiro, mà có thể có mặt ở dạng no hoặc dạng không no. Heteroxyclyl no và không no, không thơm còn được xác định là heteroxycloalkyl. Không no có nghĩa là có ít nhất một liên kết đôi trong hệ nhân đang được đề cập đến, nhưng không tạo ra hệ không thơm khác loại nào. Trong các nhân khác loại hai vòng, hai nhân được liên kết với nhau sao cho chúng có chung ít nhất hai nguyên tử (khác loại). Trong các nhân khác loại vòng spiro, nguyên tử cacbon (nguyên tử spiro) thuộc về cả hai nhân. Nếu heteroxyclyl được thế, các thay thế có thể xảy ra độc lập với nhau, ở dạng thế một lần hoặc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon và/hoặc các nguyên tử nitơ mang hydro. Chính heteroxyclyl có thể được liên kết làm phân tử thế thông qua phân tử thông qua từng vị trí thích hợp của hệ nhân. Khi heteroxyclyl có nguyên tử nitơ, vị trí được ưu tiên để liên kết phân tử thế heteroxyclyl vào phân tử là nguyên tử nitơ.

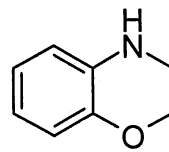
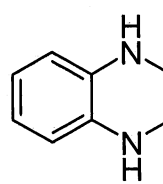
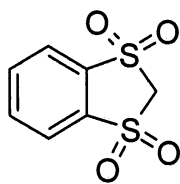
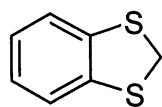
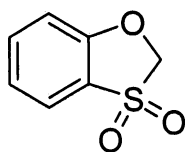
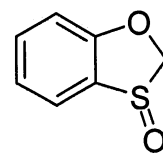
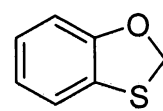
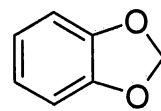
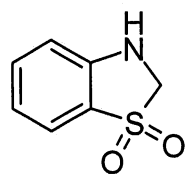
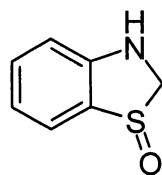
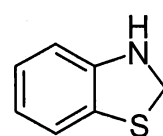
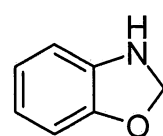
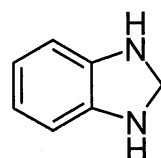
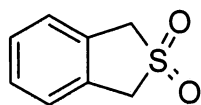
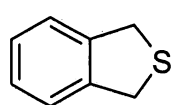
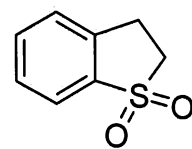
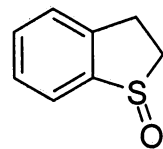
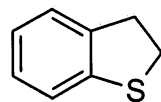
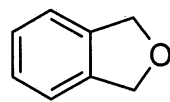
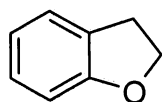
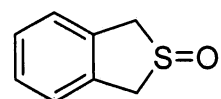
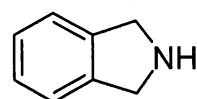
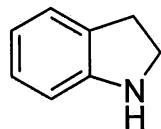
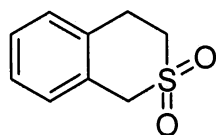
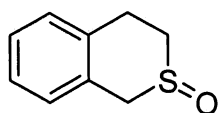
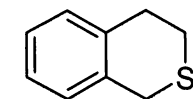
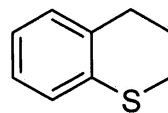
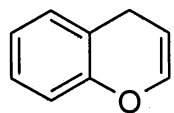
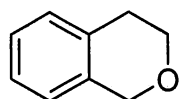
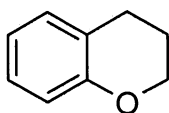
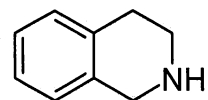
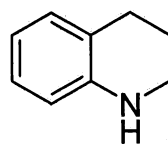
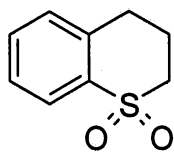
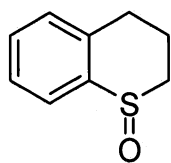
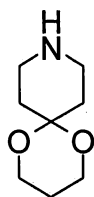
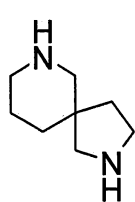
Các ví dụ về heterocycl là tetrahydrofuryl, pyrrolidinyl, pyrolyl, imidazolidinyl, thiazolidinyl, imidazolinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxiranyl, aziridinyl, azetidiny, 1,4-dioxanyl, azepanyl, diazepanyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, homomorpholinyl, homopiperidinyl, homopiperazinyl, homothiomorpholinyl, thiomorpholinyl-*S*-oxit, thiomorpholinyl-*S,S*-đioxit, 1,3-đioxolanyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, [1.4]-oxazepanyl, tetrahydrothienyl, homothiomorpholinyl-*S,S*-đioxit, oxazolidinonyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrollyl, dihydropyrazinyl, dihydropyridyl, dihydro-pyrimidinyl, dihydrofuryl, dihydropyranyl, tetrahydrothienyl-*S*-oxit, tetrahydrothienyl-*S,S*-đioxit, homothiomorpholinyl-*S*-oxit, 2,3-dihydroazet, 2*H*-pyrolyl, 4*H*-pyranyl, 1,4-dihydropyridinyl, 8-azabixyclo[3.2.1]octyl, 8-azabixyclo[5.1.0]octyl, 2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptyl, 8-oxa-3-aza-bixyclo[3.2.1]octyl, 3,8-diaza-bixyclo[3.2.1]octyl, 2,5-diaza-bixyclo-[2.2.1]heptyl, 1-aza-bixyclo[2.2.2]octyl, 3,8-diaza-bixyclo[3.2.1]octyl, 3,9-diaza-bixyclo[4.2.1]-nonyl, 2,6-diaza-bixyclo[3.2.2]nonyl, 1,4-dioxa-spiro[4.5]đexyl, 1-oxa-3,8-diaza-spiro[4.5]đexyl, 2,6-diaza-spiro[3.3]heptyl, 2,7-diaza-spiro[4.4]nonyl, 2,6-diaza-spiro[3.4]octyl, 3,9-diaza-spiro[5.5]undexyl, 2,8-diaza-spiro[4.5]đexyl và các nhóm tương tự.

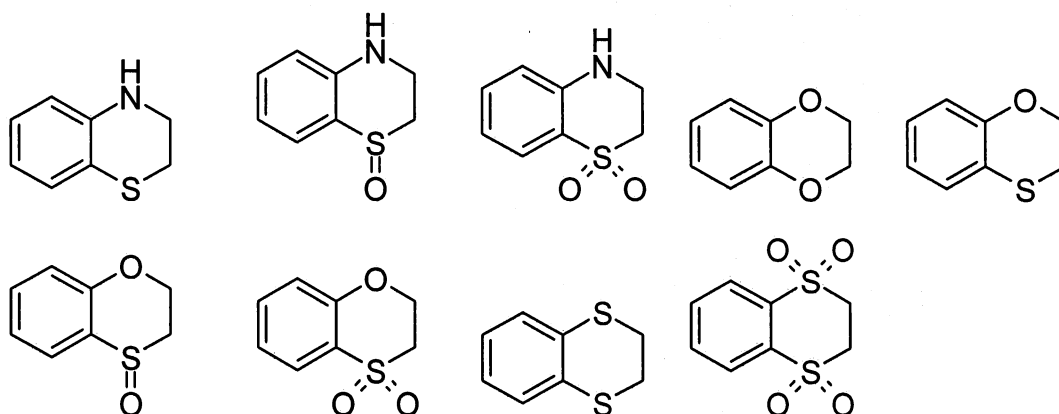
Các ví dụ khác nữa là các cấu trúc được minh họa dưới đây, mà có thể được gắn vào thông qua từng nguyên tử mang hydro (đôi lầy hydro):







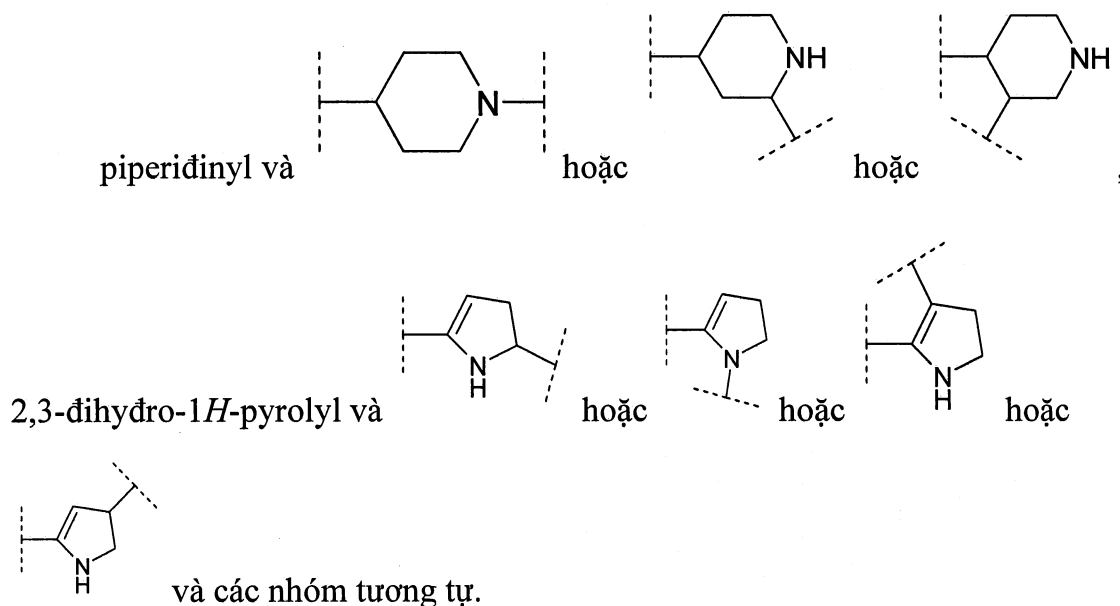




Định nghĩa trên đây về heteroxyclyl cũng áp dụng nếu heteroxyclyl là một phần của nhóm khác như trong heteroxycylamino hoặc heteroxycyloxy chẳng hạn.

Nếu hóa trị tự do của heteroclyl được làm no, thì thu được nhóm dị vòng.

Thuật ngữ heteroxycylen cũng thu được từ heteroxyclyl đã được xác định trên đây. Heteroxycylen, không giống heteroxyclyl, là hóa trị hai và yêu cầu hai đối tác liên kết. Về hình thức, hóa trị thứ hai thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi heteroxyclyl. Các nhóm tương ứng ví dụ là:



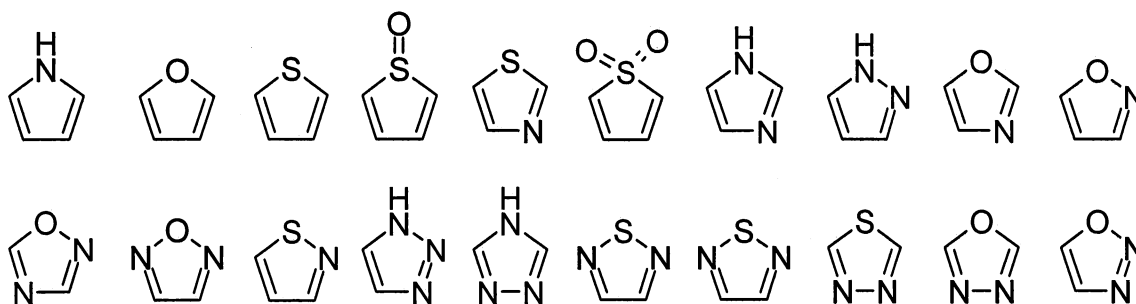
Định nghĩa trên đây về heteroxycylen cũng áp dụng nếu heteroxycylen là một phần của nhóm khác như trong HO-heteroxycylenamino hoặc H₂N-heteroxycylenoxy chẳng hạn.

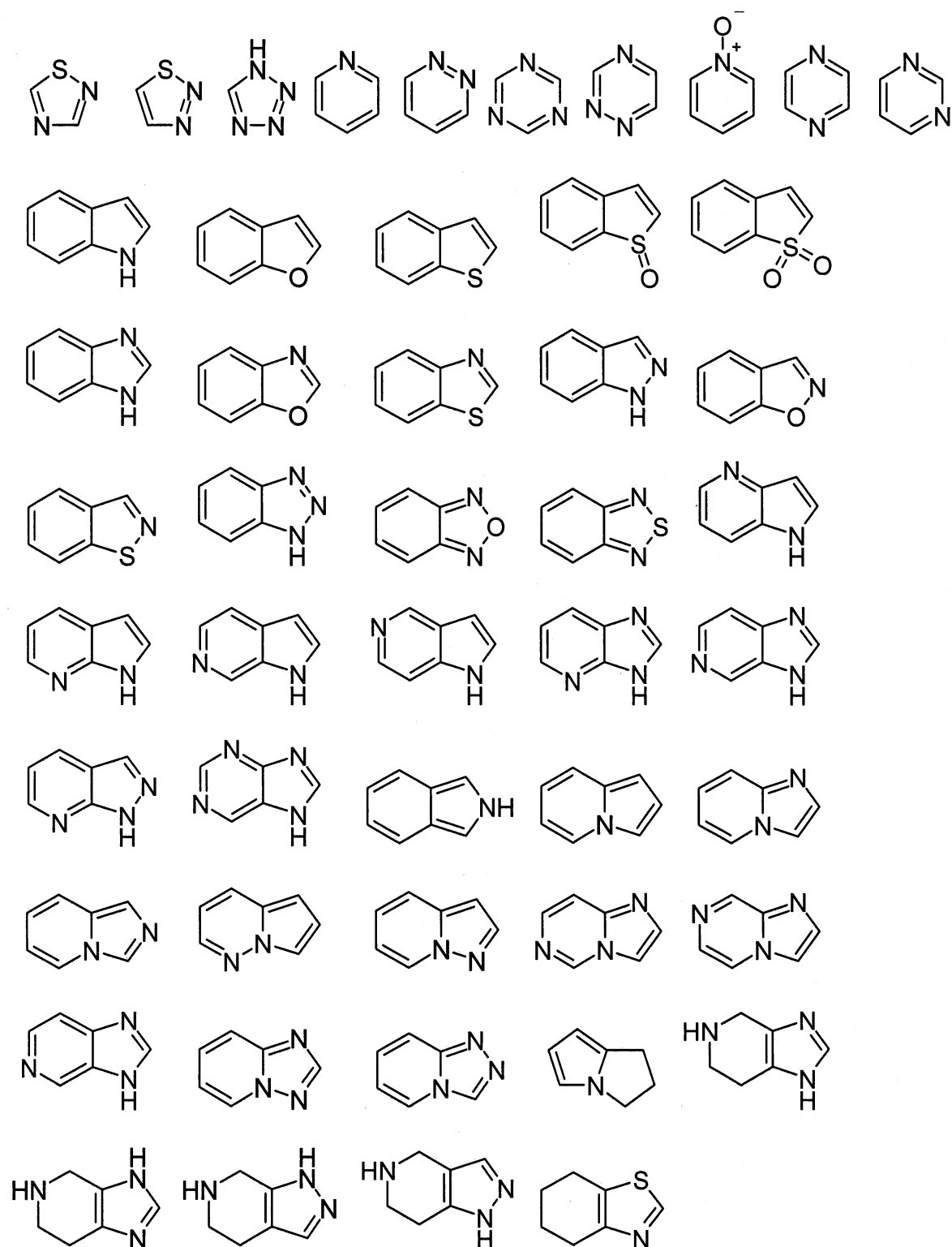
Heteroaryl biểu thị một vòng các nhân thơm dị vòng hoặc đa vòng các nhân với ít nhất một nhân thơm khác loại, mà so với aryl hoặc xycloalkyl (xycloalkenyl) tương

ứng thì chứa, thay cho một hoặc nhiều nguyên tử cacbon, một hoặc nhiều nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau, được chọn độc lập với nhau trong số nitơ, lưu huỳnh và oxy, trong đó nhóm tạo ra phải là ổn định về mặt hóa học. Điều kiện tiên quyết đối với sự có mặt của heteroaryl là nguyên tử khác loại và hệ thơm khác loại. Nếu heteroaryl được thế, thì các thay thế này có thể xảy ra độc lập với nhau, ở dạng thế một lần hoặc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon và/hoặc các nguyên tử nitơ mang hydro. Chính heteroaryl có thể được liên kết làm phần tử thế với phân tử thông qua từng vị trí thích hợp của hệ nhân, cả cacbon và nitơ.

Các ví dụ về heteroaryl là furyl, thienyl, pyrolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl, triazinyl, pyridyl-*N*-oxit, pyrolyl-*N*-oxit, pyrimidinyl-*N*-oxit, pyridazinyl-*N*-oxit, pyrazinyl-*N*-oxit, imidazolyl-*N*-oxit, isoxazolyl-*N*-oxit, oxazolyl-*N*-oxit, thiazolyl-*N*-oxit, oxadiazolyl-*N*-oxit, thiadiazolyl-*N*-oxit, triazolyl-*N*-oxit, tetrazolyl-*N*-oxit, indolyl, isoindolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzimidazolyl, indazolyl, isoquinoliny, quinoliny, quinoxaliny, xinnoliny, phtalaziny, quinazoliny, benzotriazinyl, indoliziny, oxazolopyridyl, imidazopyridyl, naphthyridiny, benzoxazolyl, pyridopyridyl, puriny, pteridiny, benzothiazolyl, imidazopyridyl, imidazothiazolyl, quinoliny-*N*-oxit, indolyl-*N*-oxit, isoquinolyl-*N*-oxit, quinazoliny-*N*-oxit, quinoxaliny-*N*-oxit, phtalaziny-*N*-oxit, indoliziny-*N*-oxit, indazolyl-*N*-oxit, benzothiazolyl-*N*-oxit, benzimidazolyl-*N*-oxit và các nhóm tương tự.

Các ví dụ khác nữa là các cấu trúc được minh họa dưới đây, mà có thể được gắn vào thông qua từng nguyên tử mang hydro (đôi lấy hydro):

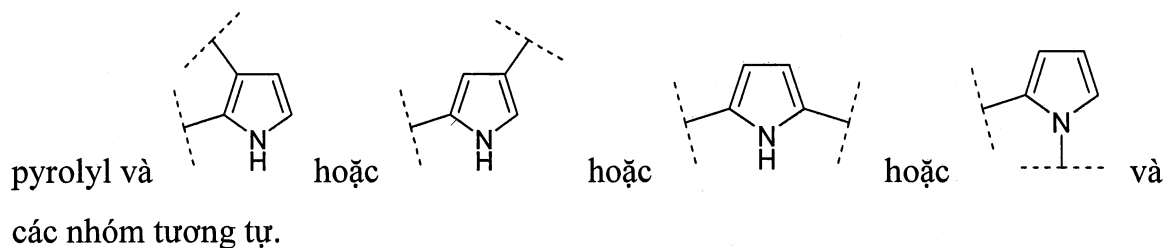




Định nghĩa trên đây về heteroaryl cũng áp dụng khi heteroaryl là một phần của nhóm khác như trong heteroarylamino hoặc heteroaryloxy, chẳng hạn.

Nếu hóa trị tự do của heteroaryl được làm no, thì thu được nhóm thơm khác loại.

Do đó, thuật ngữ heteroarylen có thể thu được từ heteroaryl đã được định nghĩa trên đây. Heteroarylen, không giống heteroaryl, là hóa trị hai và yêu cầu hai đối tác liên kết. Về hình thức, hóa trị thứ hai thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi heteroaryl. Các nhóm tương ứng ví dụ là:



Định nghĩa trên đây về heteroarylen cũng áp dụng khi heteroarylen là một phần của nhóm khác như trong HO-heteroarylenamino hoặc H₂N-heteroarylenoxy, chẳng hạn.

Các nhóm hóa trị hai nêu trên (alkylen, alkenylen, alkynylen và các nhóm tương tự) còn có thể là một phần của các nhóm hỗn hợp (ví dụ, H₂N-C₁₋₄alkylen- hoặc HO-C₁₋₄alkylen-). Trong trường hợp này, một trong số các hóa trị được làm no bằng nhóm đã được gắn vào (ở đây là: -NH₂, -OH), sao cho nhóm hỗn hợp loại này được viết theo cách nhìn chung chỉ là phần tử thể hóa trị một.

Được thế có nghĩa là nguyên tử hydro mà được liên kết một cách trực tiếp với nguyên tử này đang được xem xét, được thế bằng nguyên tử khác hoặc nhóm nguyên tử khác (phần tử thế). Tùy theo các điều kiện bắt đầu (số nguyên tử hydro), có thể xảy ra việc thế một lần hoặc thế nhiều lần trên một nguyên tử. Việc thế bằng phần tử thế cụ thể chỉ là có thể nếu các hóa trị cho phép của phần tử thế và của nguyên tử mà được thế tương ứng với nhau và việc thay thế dẫn đến hợp chất ổn định (tức là dẫn đến hợp chất mà không được chuyển hóa một cách tự phát, ví dụ bằng cách sắp xếp lại, tạo vòng hoặc loại bỏ).

Các phần tử thế hóa trị hai như =S, =NR, =NOR, =NNRR, =NN(R)C(O)NRR, =N₂ hoặc phần tử thế tương tự, chỉ có thể được thế trên nguyên tử cacbon, trong đó phần tử thế hóa trị hai =O còn có thể là phần tử thế trên nguyên tử lưu huỳnh. Nói chung, việc thế chỉ có thể được thực hiện bằng phần tử thế hóa trị hai ở các hệ nhân và yêu cầu

sự thay thế bởi hai nguyên tử hydro cặp đôi, tức là các nguyên tử hydro mà liên kết với cùng nguyên tử cacbon mà được làm no trước khi thay thế. Do đó, sự thay thế bằng phân tử thế hóa trị hai chỉ có thể xảy ra ở nhóm $-CH_2-$ hoặc các nguyên tử lưu huỳnh của hệ nhân.

Hóa học lập thể/Solvat/Hydrat: trừ khi có quy định khác, công thức cấu trúc nêu trong bản mô tả này hoặc trong các điểm yêu cầu bảo hộ hoặc tên hóa học để chỉ chính hợp chất tương ứng đó, mà còn bao hàm các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân dị cấu hình quang học và các chất đồng phân dị hình (ví dụ, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân *E/Z* và các chất tương tự), các chất triệt quang, các hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh riêng theo cách kết hợp bất kỳ, các hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang, các hỗn hợp gồm các dạng đã được nêu trên (nếu các dạng đó tồn tại) cũng như các muối, đặc biệt là muối được dụng của nó. Các hợp chất và các muối theo sáng chế có thể có mặt ở dạng đã được solvat hóa (ví dụ, với các dung môi được dụng như ví dụ nước, etanol và các dung môi tương tự) hoặc ở dạng chưa được solvat hóa. Nói chung, nhằm các mục đích của sáng chế, các dạng chưa được solvat hóa, ví dụ các hydrat, được xem là có giá trị ngang bằng với các dạng không solvat hóa được.

Muối: thuật ngữ "được dụng" được dùng trong bản mô tả này để biểu thị các hợp chất, các nguyên liệu, các dược phẩm và/hoặc các chế phẩm mà là thích hợp, theo quan điểm y khoa đã được thừa nhận chung, để sử dụng cùng với mô của người và/hoặc mô của động vật và không có hoặc tạo ra bất kỳ lượng dư độc tính, kích ứng hoặc đáp ứng miễn dịch hoặc dẫn đến các vấn đề hoặc các biến chứng khác, tức là nói chung tương ứng với tỷ lệ nguy cơ/lợi ích chấp nhận được.

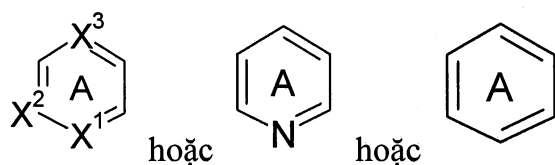
Thuật ngữ "các muối được dụng" liên quan đến các chất dẫn xuất của các hợp chất hóa học đã bộc lộ, trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách bổ sung axit hoặc bazơ vào. Các ví dụ về muối được dụng bao gồm (mà không chỉ giới hạn ở) các muối của axit vô cơ hoặc axit hữu cơ liên quan đến các nhóm chức bazơ, ví dụ, các amin, kim loại kiềm hoặc các muối hữu cơ của các nhóm chức axit, ví dụ, axit carboxylic, và các axit tương tự. Các muối này bao gồm cụ thể là axetat, ascorbat, benzensulphonat, benzoat, besylat, bicarbonat, bitartrat, bromua/hydrobromua, Ca-edetat/edetat,

camsylat, cacbonat, clorua/hydroclorua, xitrat, edisylat, etan disulphonat, estolat, esylat, fumarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glycolat, glycolylarsnilat, hexylresorcinat, hydrabamin, hydroxymaleat, hydroxynaphtoat, iodua, isothionat, lactat, lactobionat, malat, maleat, mandelat, metansulphonat, mesylat, metylbromua, metylnitrat, metylsulphat, mucat, napsylat, nitrat, oxalat, pamoat, pantothenat, phenyl axetat, phosphat/diphosphat, polygalacturonat, propionat, salixylat, stearat, subaxetat, succinat, sulphamit, sulphat, tanat, tartrat, teoclat, toluensulphonat, triethiodua, amoni, benzathin, cloprocain, cholin, dietanolamin, etylendiamin, meglumin và procain. Các muối được dùng khác có thể được tạo ra với các cation kim loại như nhôm, canxi, lithi, magie, kali, natri, kẽm và các cation tương tự. (xem cả tài liệu: “*Pharmaceutical salts*, Birge, S.M. *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, (1977), 66, 1-19”).

Các muối được dùng của sáng chế có thể được điều chế bắt đầu từ hợp chất gốc mà mang nhóm chức bazơ hoặc nhóm chức axit, theo các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được tổng hợp bằng cách cho phản ứng với dạng axit tự do hoặc dạng bazơ tự do của các hợp chất này với lượng vừa đủ của bazơ hoặc axit tương ứng trong nước hoặc dung môi hữu cơ, ví dụ, ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, axetonitril (hoặc hỗn hợp của chúng).

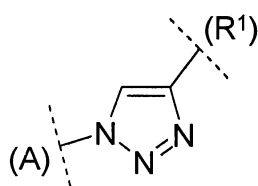
Muối của các axit khác các axit nêu trên, mà là hữu dụng đối với ví dụ để tinh chế hoặc tách các hợp chất này ra khỏi hỗn hợp phản ứng (ví dụ, trifloaxetat), cũng được xem là một phần của sáng chế.

Trong công thức ví dụ như:



chữ A có chức năng làm tên gọi của nhân để dễ, ví dụ, chỉ sự gắn nhân này vào các nhân khác.

Đối với các nhóm hóa trị hai, trong đó điều quyết định là xác định các nhóm liên kết nào liên kết và với hóa trị nào, các đối tác liên kết tương ứng được biểu thị trong dấu ngoặc, khi cần thiết nhằm mục đích làm rõ, như các công thức dưới đây:



hoặc

 $(R^2)-C(O)NH-$

hoặc

 $(R^2)-NHC(O)-;$

Các nhóm hoặc các phần tử thể thường được chọn từ nhiều nhóm/phần tử thể khác nhau với tên gọi tương ứng của nhóm (ví dụ, R^a , R^b và các nhóm tương tự). Nếu nhóm này được sử dụng một cách lặp lại để xác định hợp chất theo sáng chế ở các phần khác nhau của phân tử, thì cần phải nhớ rằng các lần sử dụng khác nhau cần được xem xét hoàn toàn độc lập với nhau.

Lượng hữu hiệu để điều trị bệnh nhằm mục đích của sáng chế có nghĩa là lượng hợp chất mà có khả năng tránh được các triệu chứng của trạng thái đau ốm hoặc phòng bệnh hoặc làm giảm các triệu chứng này, hoặc kéo dài thời gian sống của bệnh nhân đã được điều trị.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Danh mục các chữ viết tắt

ACN, CH ₃ CN	axetonitril
Boc	<i>tert.</i> butoxy carbonyl
DCM	điclometan
DIPEA	điisopropyletyl amin
DMAP	đimetyl-pyridin-4-yl-amin
DMF	<i>N,N</i> -đimetylformamit
DMSO	đimetylsulphoxit
EDTA	axit etylendiãmintetraaxetic
EtOAc hoặc EA	etyl axetat

FCS	huyết thanh bào thai bê
h	giờ
HATU	<i>N</i> -[(dimethylamino)-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]pyridin-1-yl)-metylen]- <i>N</i> -metylmetan-amini hexaflophosphat <i>N</i> -oxit
HPLC	sắc ký lỏng cao áp
KOAc	kali axetat
LiHMDS	lithi hexametyl đisilazit
M	Mol (phân tử gam)
Min	Phút
mL	Mililit
MS	phổ khối
N	Đương lượng
NMR	phổ cộng hưởng từ hạt nhân
PE	ete dầu mỏ
PPh ₃	triphenylphosphin
DIBAL	điisobutylnhôm hydrua
RP	pha đảo
Rpm	vòng mỗi phút
RT hoặc rt	nhiệt độ trong phòng
STAB	Natri triaxetoxi bohydrua
TBME	<i>tert</i> .butyl metyl ete
TEA	trietylamin

<i>tert</i>	bậc ba
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
tR	thời gian lưu [phút]
TRIS	tris(hydroxymetyl)aminometan
% trọng lượng	phần trăm trọng lượng
sat.	Bão hòa (no)
Ar	thơm

Các dấu hiệu khác và các ưu điểm theo sáng chế sẽ trở nên rõ ràng từ các ví dụ chi tiết hơn dưới đây mà minh họa bằng ví dụ các nguyên lý của sáng chế mà không giới hạn phạm vi của nó.

Phần chung

Trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, tất cả các phản ứng được thực hiện trên các thiết bị mua được trên thị trường bằng cách áp dụng các phương pháp mà thường được dùng trong các phòng thí nghiệm hóa học. Nguyên liệu ban đầu là nhạy với không khí và/hoặc hơi ẩm được bảo quản trong khí bảo vệ và các phản ứng tương ứng và các xử lý tương ứng với chúng được thực hiện trong khí bảo vệ (nitơ hoặc argon).

Các hợp chất được gọi tên theo quy tắc Beilstein bằng cách sử dụng phần mềm Autonom (Beilstein). Nếu hợp chất được thể hiện bằng cả công thức cấu trúc và tên danh pháp của nó, thì trong trường hợp có mâu thuẫn công thức cấu trúc có tính chất quyết định.

Sắc ký

Sắc ký lớp mỏng được thực hiện trên các đĩa TLC làm sẵn chứa silicagel 60 trên

thủy tinh (với chất chỉ thị huỳnh quang F-254) do Merck sản xuất.

Phân tích sắc ký lỏng cao áp điều chế (HPLC) đối với các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế được thực hiện với các cột do Waters sản xuất (tên: Sunfire C18 OBD, 10 μ m, 30 x 100mm, bộ phận số 186003971; X-Bridge C18 OBD, 10 μ m, 30 x 100mm, bộ phận số 186003930). Các hợp chất được rửa giải bằng cách sử dụng các gradien H₂O/ACN khác nhau, trong đó 0,2% HCOOH được bổ sung vào nước (điều kiện axit). Đối với việc sắc ký trong các điều kiện kiềm, nước được làm thành kiềm tính theo công thức sau: 5ml dung dịch amoni hydro cacbonat (158g vào 1l H₂O) và 2ml dung dịch amoniac 32% (nước) được pha với H₂O thành 1l.

Phân tích sắc ký lỏng cao áp phân tích (theo dõi phản ứng) đối với các chất trung gian được thực hiện với các cột do Waters và Phenomenex sản xuất. Thiết bị phân tích còn được cung cấp với chất phát hiện khối trong mỗi trường hợp.

Phổ khối HPLC/đo phổ bằng UV

Thời gian lưu/MS-ESI⁺ để xác định tính chất của các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế được tạo ra bằng cách sử dụng thiết bị sắc ký lỏng cao áp-phổ khối (HPLC-MS) (sắc ký lỏng cao áp với chất phát hiện khối) do Agilent sản xuất. Các hợp chất mà rửa giải tại pic nạp được cho là có thời gian lưu $t_{\text{lưu}} = 0$.

Phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC)-điều chế

Sắc ký lỏng cao áp điều chế 1

HPLC: Bơm 333 và bơm 334

Cột: X-Bridge C18 OBD của Waters, 10 μ m, 30 x 100mm, bộ phận số 186003930

Dung môi: A: 10mM NH₄HCO₃ trong H₂O; B: Axetonitril (loại HPLC)

Dò: UV/Vis-155

Lưu tốc: 50ml/phút

Gradien: 0,00 phút đến 1,50 phút: 1,5% B

1,50 phút đến 7,50 phút:thay đổi

7,50 phút đến 9,00 phút:100% B

Sắc ký lỏng cao áp điều chế 2

HPLC: Bom 333 và bom 334

Cột: SunFire C18 OBD của Waters, 10 μ m, 30 x 100mm, bộ phận số 186003971

Dung môi: A: H₂O + 0,2% HCOOH; B: Axetonitril (loại HPLC) + 0,2% HCOOH

Dò: UV/Vis-155

Flow: 50ml/phút

Gradient: 0,00 phút đến 1,50 phút:1,5% B

1,50 phút đến 7,50 phút:thay đổi

7,50 phút đến 9,00 phút:100% B

Phương pháp HPLC-phân tích

LCMSBAS1

HPLC: Seri Agilent 1100

MS: Agilent LC/MSD SL

Cột: Phenomenex Mercury Gemini C18, 3 μ m, 2 x 20mm,
Bộ phận số 00M-4439-B0-CE

Dung môi: A: 5mM NH₄HCO₃/20mM NH₃ trong H₂O; B: Axetonitril (loại HPLC)

Dò: MS: Kiểu dương tính và kiểu âm tính

Khoảng khối lượng: 120 đến 900 m/z

Lưu tốc: 1,00ml/phút

Nhiệt độ cột: 40°C

Gradient: 0,00 phút đến 2,50 phút:5% → 95% B

2,50 phút đến 2,80 phút:95% B

2,81 phút đến 3,10 phút:95% → 5% B

FECB5

HPLC: Seri Agilent 1100/1200

MS: Agilent LC/MSD SL

Cột: X-Bridge C18 OBD của Waters, 5µm, 2,1 x 50mm

Dung môi: A: 5mM NH₄HCO₃/19mM NH₃ trong H₂O; B: Axetonitril (loại HPLC)

Dò: MS: Kiểu dương tính và kiểu âm tính

Khoảng khối lượng: 105 đến 1200 m/z

Lưu tốc: 1,20ml/phút

Nhiệt độ cột: 35 °C

Gradient: 0,00 phút đến 1,25 phút:5% → 95% B

1,25 phút đến 2,00 phút:95% B

2,00 phút đến 2,01 phút:95% → 5% B

FECBM3ESI

HPLC: Seri Agilent 1100/1200

MS: Agilent LC/MSD SL

Cột: X-Bridge C18 OBD của Waters, 5µm, 2,1 x 50mm

Dung môi: A: 5mM NH_4HCO_3 /19mM NH_3 trong H_2O ; B: Axetonitril (loại HPLC)

Dò: MS: ESI đa kiểu kiểu dương tính và kiểu âm tính

Khoảng khối lượng: 105 đến 1200 m/z

Lưu tốc: 1,20ml/phút

Nhiệt độ của cột: 35°C

Gradient: 0,00 phút đến 1,25 phút:5% → 100% B

1,25 phút đến 2,00 phút:100% B

2,00 phút đến 2,01 phút:100% → 5% B

VAB

HPLC: Seri Agilent 1100/1200

MS: Agilent LC/MSD SL

Cột: X-Bridge BEH C18 của Waters, 2,5 μm , 2,1 x 30mm XP

Dung môi: A: 5mM NH_4HCO_3 /19mM NH_3 trong H_2O ; B: Axetonitril (loại HPLC)

Dò: MS: Kiểu dương tính và kiểu âm tính

Khoảng khối lượng: 100 đến 1200 m/z

Lưu tốc: 1,40ml/phút

Nhiệt độ của cột: 45°C

Gradient: 0,00 phút đến 1,00 phút:5% → 100% B

1,00 phút đến 1,37 phút:100% B

1,37 phút đến 1,40 phút:100% → 5% B

FA-8

HPLC-MS: Waters – Alliance 2996

Cột: Symmetryshield C18, 5 μ m, 4,6 x 250mm

Dung môi: A: H₂O + 0,1% TFA; B: Axetonitril (loại HPLC)

Dò: MS: Kiểu dương tính và kiểu âm tính

Khoảng khối lượng: 100 đến 1200 m/z

Lưu tốc: 1,00ml/phút

Nhiệt độ của cột: 25 °C

Gradient: 2,00 phút đến 8,00 phút: 20% → 80% B

8,00 phút đến 19,00 phút: 80% B

19,00 phút đến 20,00 phút: 80% → 20% B

FSUN2

HPLC: Seri Agilent 1100/1200

MS: Agilent LC/MSD SL

Cột: SunFire C18 của Waters, 5 μ m, 2,1 x 50mm

Dung môi: A: H₂O + 0,2% axit formic; B: Axetonitril (loại HPLC)

Dò: MS: Kiểu dương tính và kiểu âm tính

Khoảng khối lượng: 105 đến 1200 m/z

Lưu tốc: 1,20ml/phút

Nhiệt độ của cột: 35°C

Gradient: 0,0 phút: 5% B

0,0 phút đến 1,50 phút: 5% → 95% B

1,50 phút đến 2,00 phút: 95% B

2,00 phút đến 2,01 phút:95% → 5% B

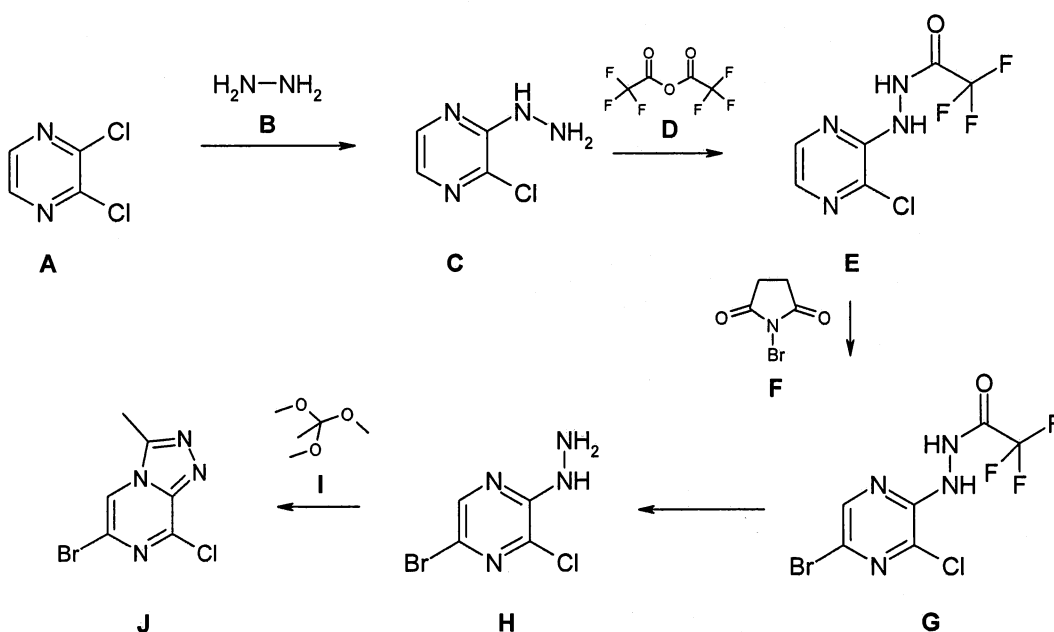
Điều chế các hợp chất theo sáng chế

Các hợp chất theo sáng chế được điều chế theo các phương pháp tổng hợp được bộc lộ trong bản mô tả này, trong đó các phần tử thể có công thức chung có nghĩa đã nêu trên. Các phương pháp này được dự định minh họa sáng chế, mà không giới hạn đối tượng của nó và phạm vi của các hợp chất được yêu cầu bảo hộ theo các ví dụ này. Khi việc điều chế các hợp chất ban đầu không được bộc lộ, chúng có thể mua được dễ dàng trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo cách tương tự như các hợp chất đã biết hoặc các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này. Các chất đã được bộc lộ trong các tài liệu được điều chế theo các phương pháp tổng hợp đã được công bố.

Trừ khi có quy định khác, các phần tử thể R1 đến R3 trên các sơ đồ phản ứng dưới đây là như được xác định trong bản mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ.

Quy trình tổng hợp chất trung gian then chốt có công thức J từ nguyên liệu ban đầu có công thức A được minh họa trên Sơ đồ 1.

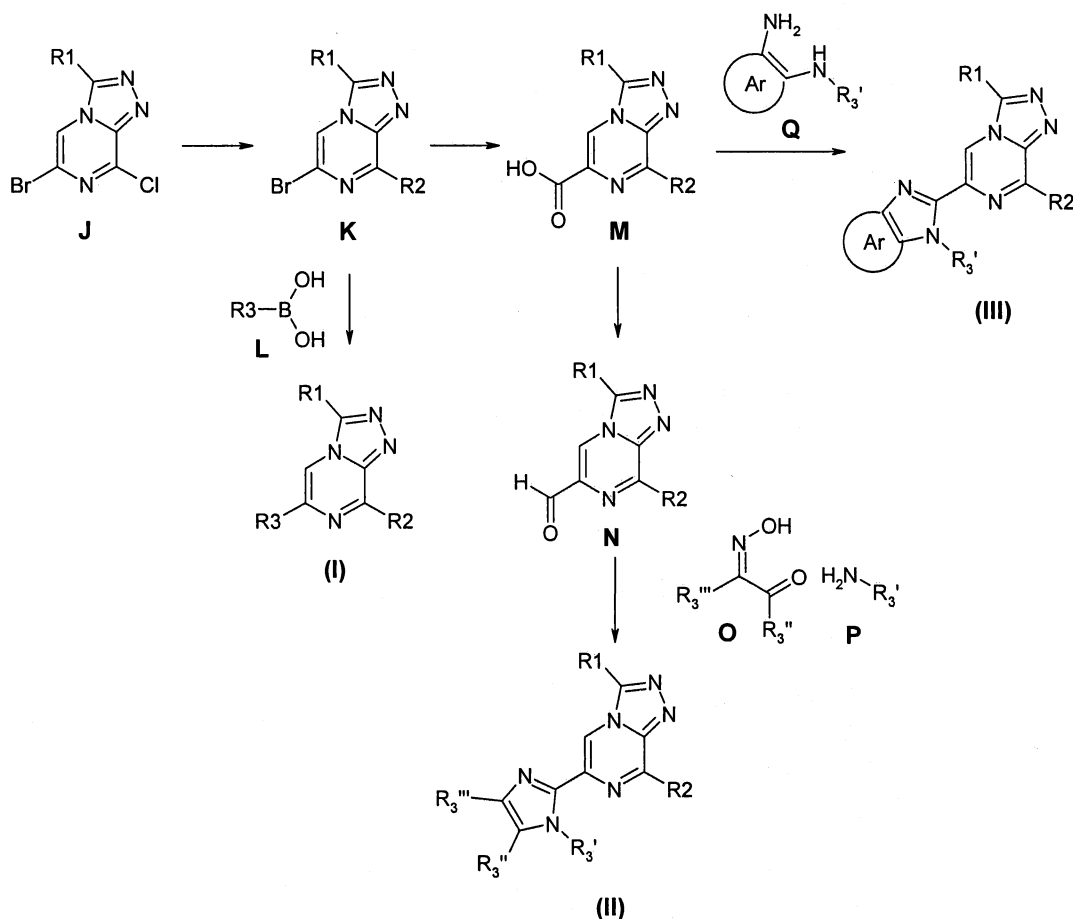
Sơ đồ 1



Bắt đầu từ hợp chất có công thức A, phản ứng thế thơm ái nhân có thể được áp dụng để đưa hydrazin có công thức B vào, mà dẫn đến hợp chất có công thức C. Hợp chất có công thức G có thể được tổng hợp bằng cách áp dụng phản ứng amit hóa với hợp chất có công thức D, tiếp theo là brom hóa bằng hợp chất có công thức F. Sau khi phân cắt amit và đóng nhân bằng chất dẫn xuất của orthoeste có công thức I, có thể thu được chất trung gian trung tâm có công thức J.

Quy trình tổng hợp các hợp chất có công thức I đến III từ chất trung gian then chốt có công thức J được minh họa trên Sơ đồ 2.

Sơ đồ 2



Gốc R₂ có thể được đưa vào thông qua phản ứng thế thơm ái nhân bằng cách sử dụng amin, rượu, thiol hoặc ái nhân carbo (ví dụ, diethylmalonat) tương ứng để tạo ra chất trung gian có công thức K.

Các hợp chất có công thức I cuối cùng được tổng hợp bắt đầu từ chất trung gian có công thức K và áp dụng phản ứng Suzuki với các axit boronic có công thức L.

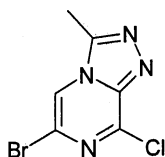
Chất trung gian có công thức M, mà được tổng hợp từ hợp chất có công thức K bằng cách áp dụng phản ứng carbonyl hóa được xúc tác bằng paladi, là chất trung gian trung tâm đối với các hợp chất cuối cùng có công thức II và công thức III.

Chất trung gian có công thức M được ngưng tụ với các điamin thơm/thơm khác loại có công thức Q tạo ra các hợp chất cuối cùng có công thức III.

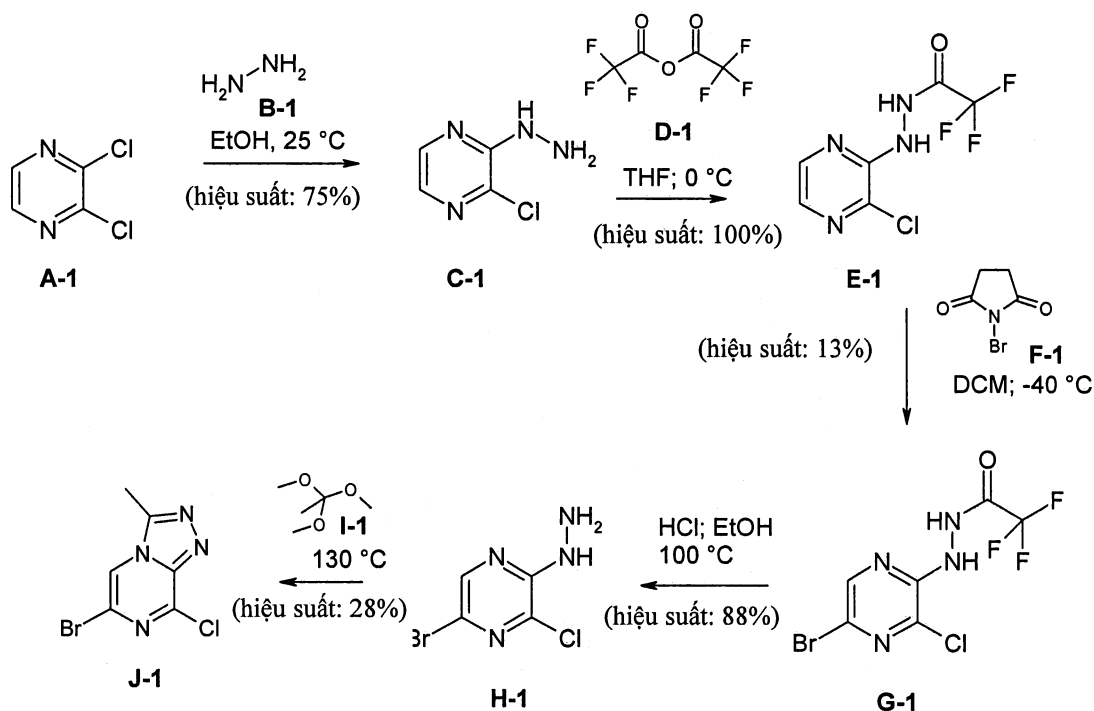
Việc khử axit có công thức M và oxy hóa lại rượu tương ứng dẫn đến chất trung gian có công thức N, mà được ngưng tụ với oxim có công thức O và amin có công thức P thành các hợp chất cuối cùng có công thức II.

Điều chế chất trung gian có công thức J-1

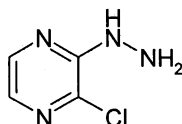
6-bromo-8-clo-3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin có công thức J-1



Sơ đồ phản ứng:



2-clo-3-hydrazinylpyrazin có công thức C-1

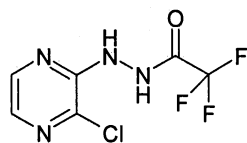


2,3-điclopyrazin có công thức A-1 (15g; 100,68mmol) và hydrazin hydrat 65% (15,509ml; 201,37mmol) được hòa tan trong 45ml etanol và khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 80°C. Trong khi làm nguội, chất kết tủa được tạo ra. Nó được tạo huyền phù đặc với lượng nhỏ nước và lọc bỏ. Nó được rửa bằng nước và sau đó được sấy khô để tạo ra sản phẩm.

Hiệu suất: 93% (13,6g; 94,07mmol)

HPLC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 145/147$; $t_{\text{liu}} = 0,34$ phút; phương pháp FECB5

N'-(3-clopyrazin-2-yl)-2,2,2-trifloaxetohydrazit có công thức E-1

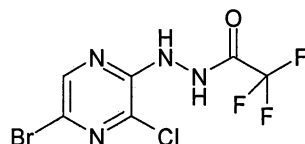


2-clo-3-hydrazinylpyrazin có công thức C-1 (15,6g; 108mmol) được tạo huyền phù đặc trong (300ml) THF và làm nguội trong bể nước đá đến -5°C . Trifloaxetic anhydrit (17ml; 118mmol) còn được hòa tan trong 300ml THF và được nhỏ giọt từ từ vào dung dịch đầu tiên. Sau 1 giờ, hầu hết THF được làm bay hơi, tiếp đó lượng nhỏ nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và làm bay hơi đến khô.

Hiệu suất: 100%

HPLC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 241/243$; $t_{\text{luu}} = 1,31$ phút; phương pháp FSUN2

N'-(5-bromo-3-clopyrazin-2-yl)-2,2,2-trifloaxetohydrazit có công thức G-1

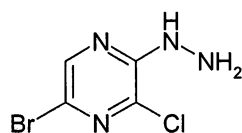


N'-(3-clopyrazin-2-yl)-2,2,2-trifloaxetohydrazit có công thức E-1 (19,5g; 81,1mmol) được hòa tan trong 300ml khan DCM và làm lạnh đến -40°C . Sau đó, NBS (18,8g; 105mmol) được bổ sung vào và khuấy trong thời gian 1 giờ. Dung dịch này được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Tiếp đó, lớp hữu cơ được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh: $\text{cHex}/(\text{EtOAc}/\text{CH}_3\text{COOH}) = 9/1 = 80\%/20\%$ đến $70\%/30\%$ trong 10 lần thể tích của cột.

Hiệu suất: 11% (2,83 g; 8,859mmol)

HPLC-MS: $(\text{M}-\text{H})^- = 317/319/321$; $t_{\text{luu}} = 1,79$ phút; phương pháp FSUN2

5-bromo-3-clo-2-hydrazinylpyrazin có công thức H-1

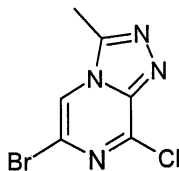


N'-(5-bromo-3-clopyrazin-2-yl)-2,2,2-trifloaxetohydrazit có công thức G-1 (1,59g; 4,97mmol) được hòa tan trong 30ml EtOH và xử lý bằng 3ml dung dịch HCl đậm đặc. Dung dịch này được khuấy trong thời gian 2 giờ ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng nước và sau đó độ pH được điều chỉnh đến 8 bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. nước pha được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄ và làm bay hơi đến khô.

Hiệu suất: 71% (945mg; 3,51mmol)

HPLC-MS: (M-H)⁻ = 221/223/225; t_{lưu} = 1,32 phút; phương pháp FECB5

6-bromo-8-clo-3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin có công thức J-1



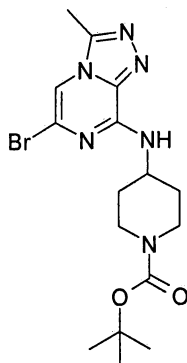
5-bromo-3-clo-2-hydrazinylpyrazin có công thức H-1 (945mg; 3,51mmol) được hòa tan trong 12ml trimetyl orthoacetat và làm tăng nhiệt độ đến 130°C trong thời gian 1 giờ. Dung dịch này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Sau đó, lớp hữu cơ được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh: cHex/EtOAc = 70%/30% đến 55%/45% trong 10 lần thể tích cột.

Hiệu suất: 71% (824mg; 3,33mmol)

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 247/249/251; t_{lưu} = 1,23 phút; phương pháp FECB5

Điều chế chất trung gian có công thức K-1

tert-butyl 4-({6-bromo-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-8-yl}amino)piperidin-1-carboxylat



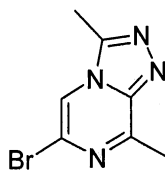
6-bromo-8-clo-3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin có công thức J-1 (3,24g; 13,1mmol), 4-amino-1-boc-piperidin (5,24g; 26,2mmol) và bazơ hünig (2,44ml; 14,4mmol) được hòa tan trong 30ml THF và khuấy trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được tách và làm khô trên MgSO₄ và làm bay hơi đến khô.

Hiệu suất: 98% (6,60g; 12,8mmol)

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 411/413; t_{lưu} = 0,88 phút; phương pháp VAB

Điều chế chất trung gian có công thức K-3

6-bromo-3,8-đimetyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin có công thức K-3



Xezi cacbonat (7,25g; 22,3mmol) được tạo huyền phù trong 5ml NMP. Di-tert-butyl malonat (4,80g; 22,3mmol) được bổ sung vào huyền phù này và hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 30 phút ở 25°C. Cuối cùng, 6-bromo-8-clo-3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin có công thức J-1 (1,00g; 4,04mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 18 giờ ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng dung dịch nước HCl 1N đến khi trị số độ pH thấp hơn 5

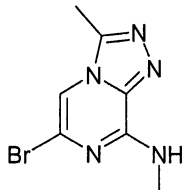
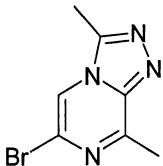
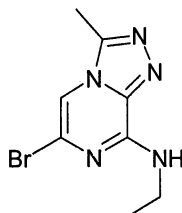
và sau đó được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách và làm khô trên MgSO_4 và được làm bay hơi đến khô.

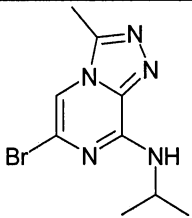
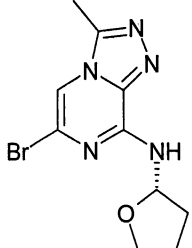
Chất trung gian thô được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký đảo pha (phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế²). Chất trung gian được hòa tan trong 5ml DCM và 5ml TFA và khuấy trong thời gian 16 giờ ở 40°C . Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi và sản phẩm thô được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký đảo pha (phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế²).

Hiệu suất: 15% (138mg; 0,61mmol)

HPLC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 227/229$; $t_{\text{liu}} = 0,47$ phút; phương pháp VAB

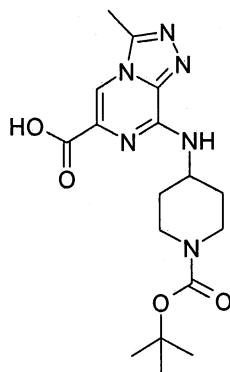
Các chất trung gian có công thức K-2 được tổng hợp theo quy trình áp dụng đối với hợp chất có công thức K-1 và đối với hợp chất có công thức K-3.

#	Cấu trúc	MS $(\text{M}+\text{H})^+$; t_{liu} sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
K-2		$\text{M}+\text{H}=242/244$; $t_{\text{liu}} = 0,59$	VAB
K-3		$\text{M}+\text{H}=227/229$; $t_{\text{liu}} = 0,47$	VAB
K-4		$\text{M}+\text{H}=256/258$; $t_{\text{liu}} = 0,64$	VAB

#	Cấu trúc	MS (M+H) ⁺ ; t _{lưu} sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
K-5		M+H=270/272; t _{lưu} = 0,69	VAB
K-6		M+H=298/300;	VAB

Điều chế chất trung gian có công thức M-1

Axit 8-({1-[(tert-butoxy)carbonyl]piperidin-4-yl}amino)-3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-6-carboxylic có công thức M-1



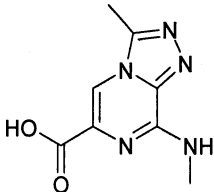
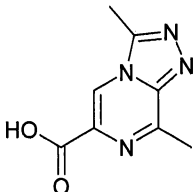
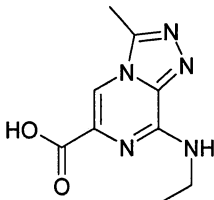
tert-butyl 4-({6-bromo-3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-8-yl}amino)-piperidin-1-carboxylat có công thức K-1 (1,85g; 3,59mmol), sản phẩm cộng điclo[1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen] paladi (II) điclorometan (310mg, 0,38mmol) và trietylamin (910mg; 8,99mmol) được hòa tan trong 10ml metanol và 10ml NMP. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 3 giờ ở 70°C và áp suất CO₂ 2 bar (200kPa). Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ

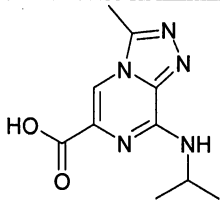
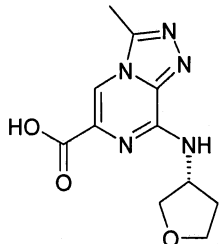
được tách và làm khô trên MgSO_4 và làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế 1. Chất trung gian này được hòa tan trong 20ml THF và xử lý bằng 10ml dung dịch nước LiOH 1N. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách và làm khô trên MgSO_4 và làm bay hơi đến khô.

Hiệu suất: 72% (976mg; 2,59mmol)

HPLC-MS: $(\text{M}-\text{H})^- = 375$; $t_{\text{lưu}} = 0,88$ phút; phương pháp FECB5

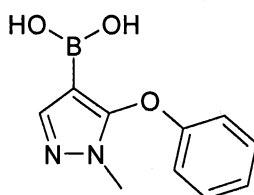
Chất trung gian có công thức M-2 và chất trung gian công thức M-3 được tổng hợp theo các quy trình đối với hợp chất có công thức M-1.

#	Cấu trúc	MS $(\text{M}+\text{H})^+$; $t_{\text{lưu}}$ sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
M-2		$\text{M}+\text{H}=208$; $t_{\text{lưu}}=0,0$	VAB
M-3		$\text{M}+\text{H}=193$; $t_{\text{lưu}}=0,0$	VAB
M-4		$\text{M}+\text{H}=222$; $t_{\text{lưu}}=0,0$	VAB

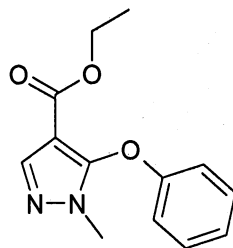
#	Cấu trúc	MS (M+H) ⁺ ; <i>t</i> _{liu} sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
M-5		M+H=236; <i>t</i> _{liu} = 0,0	VAB
M-6		M+H=264; <i>t</i> _{liu} = 0,0	VAB

Điều chế chất trung gian có công thức L-1

Axit (1-metyl-5-phenoxy-1H-pyrazol-4-yl)boronic



Etyl este của axit 1-metyl-5-phenoxy-1H-pyrazol-4-carboxylic



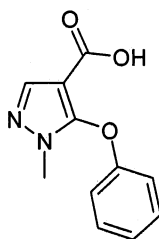
Phenol (30,3g; 322mmol) được hòa tan trong DMA và K₂CO₃ (88,9g; 643mmol) được bổ sung vào từng phần. Nó được khuấy trong thời gian 10 phút, sau đó etyl este của axit 5-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic (50,0g; 215mmol) được nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng và làm tăng nhiệt độ đến 140°C trong thời gian 16 giờ. Dung

dịch axit xitric 10% được bổ sung vào và chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat và nước muối, sau đó được sấy khô và tinh chế thông qua cột sắc ký.

Hiệu suất: 43% (22,5g; 91,37mmol)

HPLC-MS: $(M+H)^+ = 247$; $t_{\text{liu}} = 3,50$ phút; phương pháp LCMS FA-8

Axit 1-metyl-5-phenoxy-1H-pyrazol-4-carboxylic

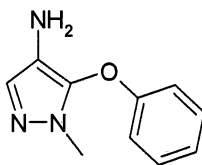


Etyl este của axit 1-metyl-5-phenoxy-1H-pyrazol-4-carboxylic (22,6g; 91,4mmol) được hòa tan trong THF/MeOH (theo tỷ lệ 1/1) và LiOH trong nước (7,67g; 183mmol) được bổ sung vào. Sau 16 giờ, ở nhiệt độ môi trường hỗn hợp phản ứng được rửa bằng EtOAc. Lớp nước được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được sấy khô và làm bay hơi.

Hiệu suất: 80% (16,0g; 73,3mmol)

HPLC-MS: $(M+H)^+ = 219$; $t_{\text{liu}} = 2,88$ phút; phương pháp LCMS FA-8

1-Metyl-5-phenoxy-1H-pyrazol-4-ylamin



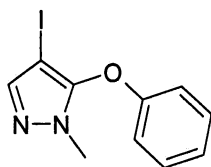
DIPEA (37,4g; 290mmol) và diphenylphosphoryl azit (41,6g; 151mmol) được bổ sung vào hỗn hợp đã được khuấy gồm axit 1-metyl-5-phenoxy-1H-pyrazol-4-carboxylic (16,0g; 73,3mmol), t-BuOH (51,2g; 691mmol) trong 1,4-dioxan trong khí quyển argon. Sau 10 phút ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được làm nóng đến 110°C

và khuấy trong thời gian 3 giờ. Dung môi được làm bay hơi và nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột. Hợp chất này được hòa tan trong DCM và xử lý bằng 4M HCl trong 1,4-dioxan. Nó được khuấy trong thời gian 2 ngày ở nhiệt độ môi trường. Dung môi được làm bay hơi và cặn được hòa tan trong nước và rửa bằng EtOAc. Lớp nước được kiềm hóa bằng dung dịch nước NaHCO₃ và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được sấy khô và cô đến khô.

Hiệu suất: 32% (16,0g; 73,3mmol)

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 190; t_{lưu} = 2,32 phút; phương pháp LCMS FA-8

4-Iodo-1-metyl-5-phenoxy-1H-pyrazol

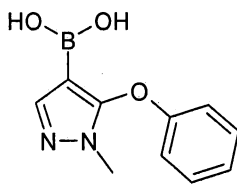


1-Metyl-5-phenoxy-1H-pyrazol-4-ylamin (4,50g; 23,8mmol) được hòa tan trong H₂SO₄ và làm lạnh đến 0°C. NaNO₂ (1,64g; 23,8mmol) được hòa tan trong nước và bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở 0°C, tiếp đó KI (15,8g; 95,1mmol) được bổ sung vào trong khi khuấy mạnh và làm ấm đến nhiệt độ môi trường trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được xử lý bằng nước và trung hòa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Lớp nước được chiết bằng DCM, sấy khô và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột.

Hiệu suất: 38% (2,70g; 8,99mmol)

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 301; t_{lưu} = 3,74 phút; phương pháp LCMS FA-8

Axit (1-metyl-5-phenoxy-1H-pyrazol-4-yl)boronic



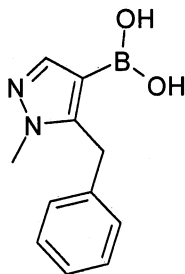
4-Iđo-1-metyl-5-phenoxy-1H-pyrazol (862mg; 2,75mmol) đợc hòa tan trong 15ml THF rất khan và làm lạnh đến -78°C . Sau đó, n-BuLi (1,80ml; 2,88mmol; 1,6mol/l trong hexan) và triisopropyl borat (982,28mg; 5,22mmol) đợc bổ sung vào. Hỗn hợp này đợc khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng đợc tđi bằng 1ml nước và tinh chế theo phương pháp sắc ký pha đảo trong các điều kiện kiểm.

Hiệu suất: 67% (400mg; 1,84mmol)

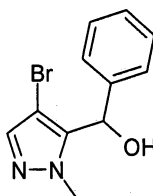
HPLC-MS: $(\text{M}+\text{H})^{+} = 219$; $t_{\text{liu}} = 1,34$ phút; phương pháp FECB5

Điều chế chất trung gian có công thức L-2

Axit (5-benzyl-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic



(4-bromo-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl-metanol



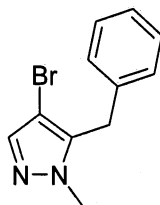
4-bromo-2-metyl-2H-pyrazol-3-carbalđehyt (1,00g; 5,29mmol) đợc hòa tan trong 5,0ml THF khan và làm lạnh đến -78°C . Phenylmagie clorua 2mol/l (6,61 ml; 13,2mmol) đợc bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này đợc khuấy trong thời gian 1

giờ. Hỗn hợp này được làm ấm đến 0°C và được tôi một cách cẩn thận bằng nước, sau đó được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gom, làm khô trên MgSO₄ và tinh chế bằng cách áp dụng sắc ký pha đảo trong các điều kiện kiềm.

Hiệu suất: 82% (1,16g; 4,35mmol)

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 267; t_{lưu} = 1,59 phút; phương pháp FECBM3ESI

5-Benzyl-4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol

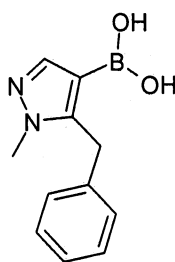


(4-bromo-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl-metanol (0,50g; 1,87mmol) được xử lý bằng 3,0ml TFA và triethylsilan (1,49ml; 9,36mmol) và được làm nóng đến 50°C trong thời gian 16 giờ. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký pha đảo trong các điều kiện axit.

Hiệu suất: 56% (0,26g; 1,06mmol)

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 251/253; t_{lưu} = 1,71 phút; phương pháp FECBM3ESI

Axit (5-benzyl-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic



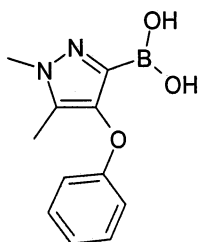
5-Benzyl-4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol (0,27g; 1,06mmol) được hòa tan trong 5,0ml THF khan và làm lạnh đến -78°C . Sau đó, triisopropyl borat (0,46ml; 2,01mmol) và n-BuLi; 1,6mol/l trong hexan; (0,69ml; 1,11mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ, trong thời gian đó sản phẩm mong muốn được tạo ra. Nó được làm ấm đến 25°C và được tôi bằng nước. Nó được tinh chế theo phương pháp sắc ký đảo pha bằng cách áp dụng các điều kiện kiểm.

Hiệu suất: 39% (0,08g; 0,41mmol)

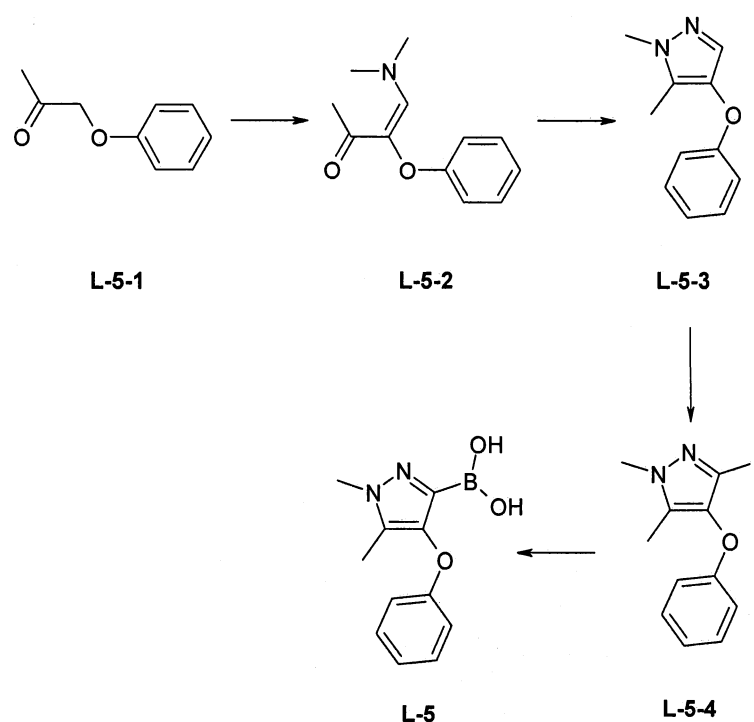
HPLC-MS: $(\text{M}+\text{H})^{+} = 217$; $t_{\text{liu}} = 1,41$ phút; phương pháp FECBM3ESI

Điều chế chất trung gian có công thức L-5

Axit (5-benzyl-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic – L-5



Sơ đồ phản ứng:

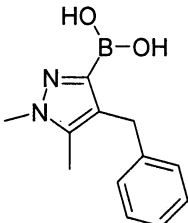


Chất trung gian có công thức L-5-4 được tổng hợp theo các quy trình đã được bộc lộ trong tài liệu: “*Bioorganic & Med. Chem. Letters* 18(2) 509-512 2008”. Đối với quy trình tổng hợp axit boronic có công thức L-5, các quy trình đã được bộc lộ cho hợp chất có công thức L-1 và hợp chất có công thức L-2 được áp dụng.

HPLC-MS: $(M+H)^+ = 233$; $t_{\text{lưu}} = 0,73$ phút; phương pháp VAB

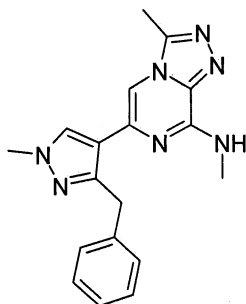
Chất trung gian có công thức L-3 và chất trung gian có công thức L-4 được tổng hợp theo các quy trình đối với hợp chất có công thức L-1 và hợp chất có công thức L-2.

#	Cấu trúc	MS $(M+H)^+$; $t_{\text{lưu}}$ sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
L-3		$M+H=217$; $t_{\text{lưu}} = 0,60$	VAB

#	Cấu trúc	MS (M+H) ⁺ ; t _{lưu} sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
L-4		M+H=231; t _{lưu} = 0,76	VAB

Phương pháp chung để điều chế các hợp chất có công thức I

6-(3-benzyl-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N,3-đimetyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-8-amin có công thức I-1

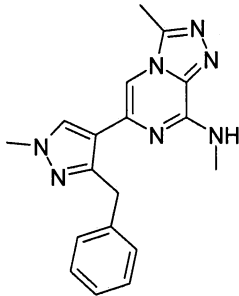
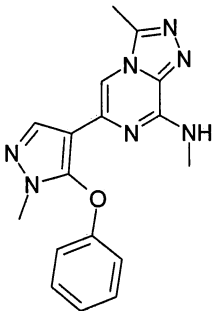
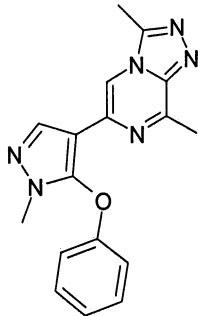
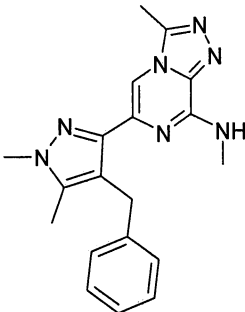


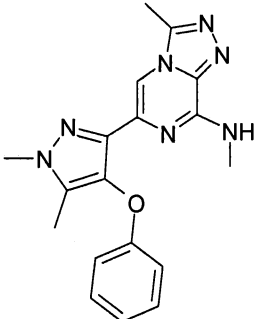
Chất trung gian có công thức G-2 (32mg; 0,13mmol), axit boronic có công thức L-3 (30mg; 0,13mmol), dung dịch chứa 70% Cs₂CO₃ trong nước (0,05ml; 0,25mmol) và Pd[P(t-Bu)₃]₂ (5mg; 0,01mmol) được tạo huyền phù với THF/NMP = 2/1 (0,3ml) và sục argon. Hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách áp dụng sắc ký pha đảo trong các điều kiện axit (phương pháp: sắc ký lỏng cao áp điều chế 2).

Hiệu suất: 33% (0,02g; 0,04mmol)

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 417; t_{lưu} = 1,05 phút; phương pháp LCMSBAS1

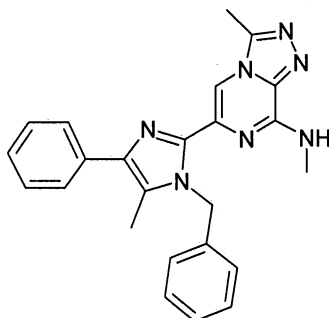
Theo I-1 các hợp chất ví dụ sau được tổng hợp.

#	Cấu trúc	MS (M+H) ⁺ ; t _{lưu} sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
I-1		M+H= 333; t _{lưu} = 1,06	LCMSBAS1
I-2		M+H= 335; t _{lưu} = 1,07	LCMSBAS1
I-3		M+H= 321; t _{lưu} = 1,09	LCMSBAS1
I-4		M+H= 347; t _{lưu} = 1,11	LCMSBAS1

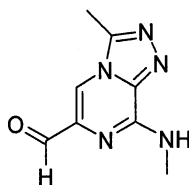
#	Cấu trúc	MS (M+H) ⁺ ; t _{lưu} sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
I-5		M+H= 349; t _{lưu} = 1,12	LCMSBAS1

Phương pháp chung để điều chế các hợp chất có công thức II

6-(1-benzyl-5-metyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-N,3-đimetyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]p-
yrazin-8-amin có công thức II-1



3-metyl-8-(metylamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-6-carbalđehyt



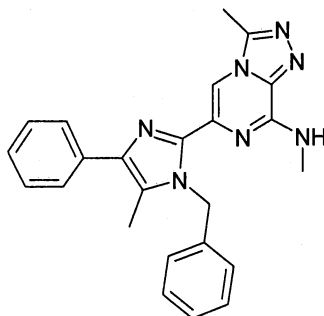
Axit 3-metyl-8-(metylamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-6-carboxylic có công thức M-2 (300mg; 1,45mmol) được hòa tan trong 2ml THF và được xử lý bằng 1M phức boran-THF (4ml; 4,00mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 16 giờ ở 50°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và dung dịch nước HCl 1N được bổ sung vào cho đến khi độ pH là thấp hơn 7.

Dung dịch này được pha loãng bằng DCM, các lớp hữu cơ được tách và làm khô trên MgSO_4 . Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách áp dụng sắc ký pha đảo (phương pháp: sắc ký lỏng cao áp điều chế 1). Chất trung gian này được tạo huyền phù trong 20ml Clorofom và xử lý bằng Mangan đioxit (350mg; 4,07mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 4 ngày ở nhiệt độ 50°C . Sau đó, chất liệu rắn được lọc đi và dung môi được làm bay hơi.

Hiệu suất: 16% (44mg; 0,23mmol)

HPLC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 192$; $t_{\text{lưu}} = 0,52$ phút; phương pháp FECB5

6-(1-benzyl-5-metyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-N,3-đimetyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-8-amin có công thức II-1

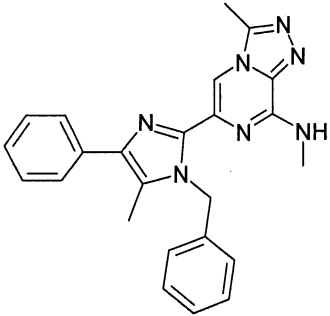
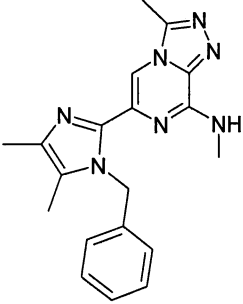
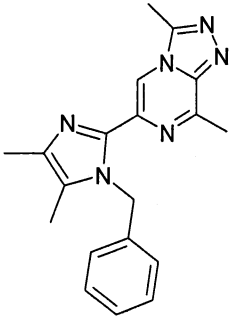


3-Metyl-8-metyl-amino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-6-carbaldehyt (34mg; 0,18mmol), benzylamin (20 μl ; 0,18mmol) và 1-hydroxyimino-1-phenyl-propan-2-on (32mg; 0,18mmol) được hòa tan trong 0,6ml axit axetic được khuấy trong thời gian 2 giờ ở 120°C . Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng nước và chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và làm bay hơi đến khô. Chất trung gian thô được hòa tan trong 20ml THF và xử lý bằng Ra-Ni. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 ngày ở 25°C và khí quyển hydro 4 bar (400kPa). Các nguyên liệu rắn được lọc bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng cách áp dụng sắc ký pha đảo (phương pháp: sắc ký lỏng cao áp điều chế 1).

Hiệu suất: 33% (25mg; 0,06mmol)

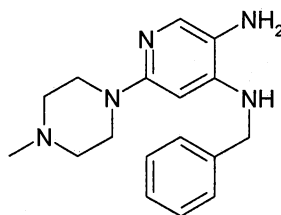
HPLC-MS: $(M+H)^+ = 410$; $t_{\text{liu}} = 1,17$ phút; phương pháp LCMSBAS1

Theo II-1 các hợp chất làm ví dụ sau được tổng hợp.

#	Cấu trúc	MS $(M+H)^+$; t_{liu} sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
II-1		$M+H = 410$; $t_{\text{liu}} = 1,17$	LCMSBAS1
II-2		$M+H = 348$; $t_{\text{liu}} = 1,09$	LCMSBAS1
II-3		$M+H = 333$; $t_{\text{liu}} = 1,11$	LCMSBAS1

Điều chế chất trung gian có công thức Q-6

N-4-Benzyl-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3,4-diamin có công thức Q-6



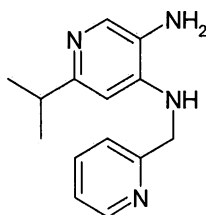
2,4-điclo-5-nitro-pyridin (250mg; 1,29mmol), benzylamin (153 μ l; 1,42mmol) và DIPEA (314 μ l; 1,94mmol) được tạo huyền phù trong 1ml NMP và khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 25°C. 1-metylpiperazin (159 μ l; 1,43mmol) được bổ sung vào huyền phù này và hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ 50°C. Chất trung gian thô được tinh chế bằng cách áp dụng sắc ký pha đảo (sắc ký lỏng cao áp điều chế). Chất trung gian này được hòa tan trong 30ml THF và paladi trên cacbon được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 3 giờ ở 25°C và áp suất hydro 4 bar (400kPa). Chất liệu rắn được lọc đi và dung môi được làm bay hơi.

Hiệu suất: 48% (184mg; 0,62mmol)

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 298; t_{lưu} = 0,68 phút; phương pháp VAB

Điều chế chất trung gian có công thức Q-29

6-(propan-2-yl)-4-N-(pyridin-2-ylmetyl)pyridin-3,4-điamin



2,4-điclo-5-nitro-pyridin (500mg; 2,46mmol), pyridin-2-yl-metylamin (260 μ l; 2,49mmol) và trietylamin (400 μ l; 2,82mmol) được tạo huyền phù trong 1ml NMP và khuấy trong thời gian 1 giờ ở 25°C. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chất kết tủa được lọc đi, rửa bằng nước và metanol và sấy khô.

Hiệu suất: 87% (566mg; 2,14mmol)

Chất trung gian này (125mg, 0,47mmol), 2-isopropenyl-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3-,2]đioxaborolan (200 μ l; 1,06mmol), Cs₂CO₃ (300mg; 0,90mmol) và Pd DPPF (30mg; 0,04mmol) được tạo huyền phù với 1,2đimetoxyetan/nước = 3/1 (10ml) và sục argon. Nó được khuấy ở nhiệt độ 95°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách áp dụng sắc ký pha đảo trong các điều kiện kiểm (phương pháp: sắc ký lỏng cao áp điều chế 1).

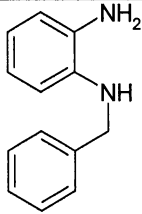
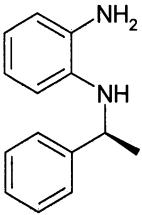
Hiệu suất: 43% (55mg; 0,20mmol)

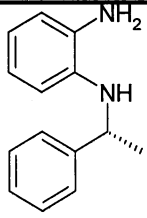
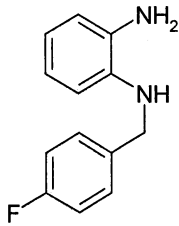
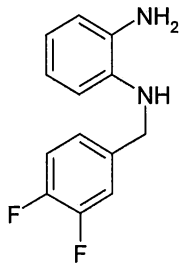
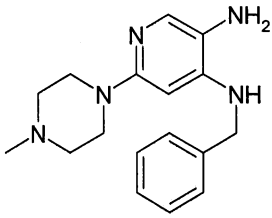
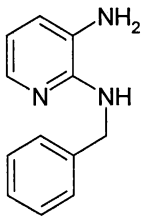
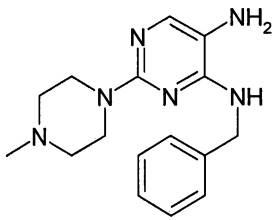
Chất trung gian này (40mg, 0,15mmol) được hòa tan trong 10ml metanol và paladi trên cacbon được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 3 giờ ở 25°C và áp suất hydro 4 bar (400kPa). Chất liệu rắn được lọc đi và dung môi được làm bay hơi.

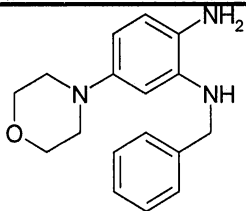
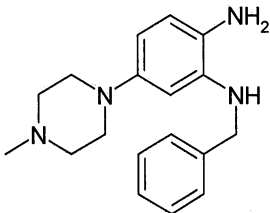
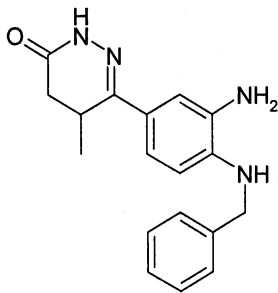
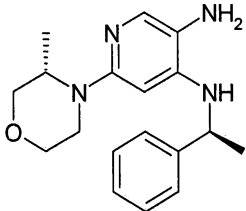
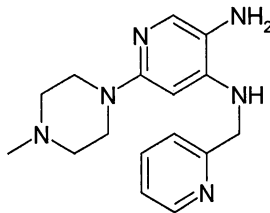
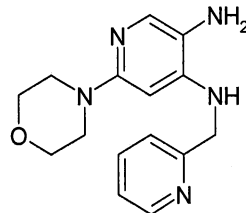
Hiệu suất: 95% (35mg; 0,14mmol)

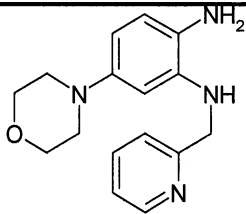
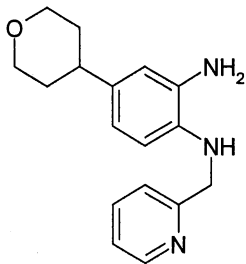
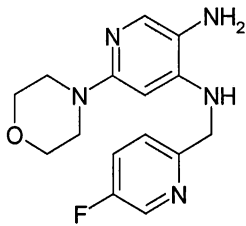
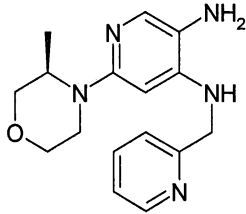
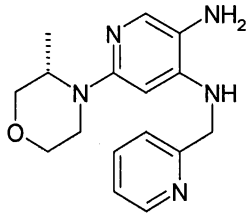
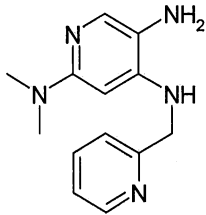
HPLC-MS: (M+H)⁺ = 242; t_{liu} = 0,68 phút; phương pháp VAB

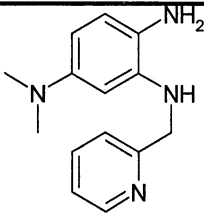
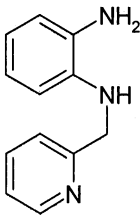
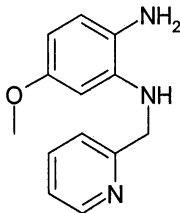
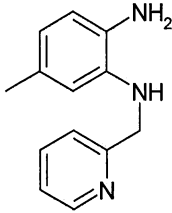
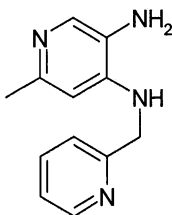
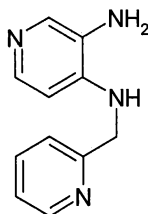
Các chất trung gian Q-1 đến Q-39 được tổng hợp theo các quy trình đối với hợp chất có công thức Q-6 và hợp chất có công thức Q-29.

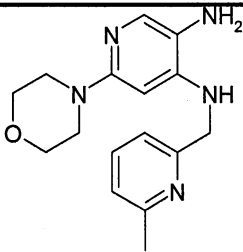
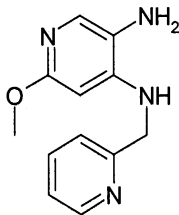
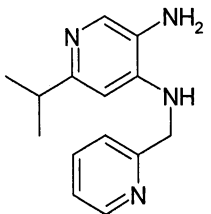
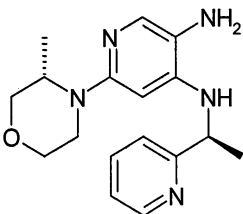
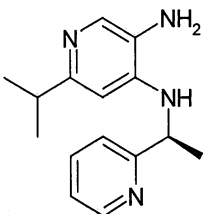
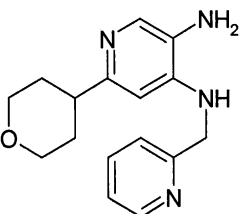
#	Cấu trúc	MS (M+H) ⁺ ; t _{liu} sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
Q-1		có bán trên thị trường	
Q-2		M+H=213; t _{liu} = 1,96	FECB5

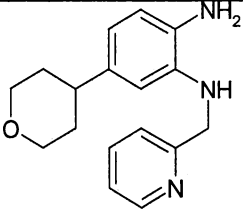
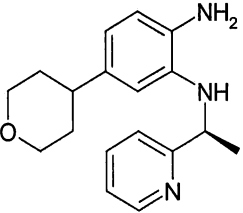
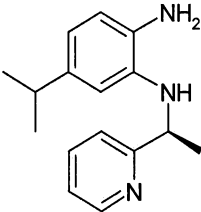
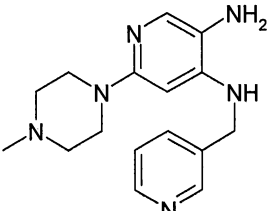
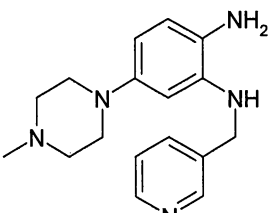
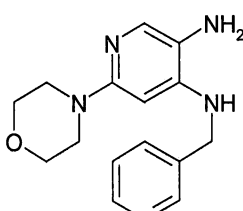
#	Cấu trúc	MS (M+H) ⁺ ; t _{lưu} sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
Q-3		M+H=213; t _{lưu} = 1,96	FECB5
Q-4		M+H=217; t _{lưu} = 0,87	VAB
Q-5		M+H=235; t _{lưu} = 0,89	VAB
Q-6		M+H=298; t _{lưu} = 0,68	VAB
Q-7		M+H=200; t _{lưu} = 0,69	VAB
Q-8		M+H=299; t _{lưu} = 0,71	VAB

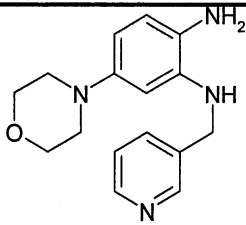
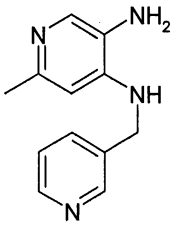
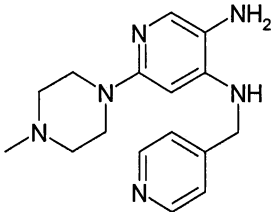
#	Cấu trúc	MS (M+H) ⁺ ; t _{liu} sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
Q-9		M+H=284; t _{liu} = 0,76	VAB
Q-10		M+H=297; t _{liu} = 1,54	FECB5
Q-11		M+H=309; t _{liu} = 1,63	FECB5
Q-12		M+H=313; t _{liu} = 0,80	VAB
Q-13		M+H=299; t _{liu} = 1,30	FECB5
Q-14		M+H=286; t _{liu} = 0,56	VAB

#	Cấu trúc	MS (M+H) ⁺ ; t _{lưu} sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
Q-15		M+H=285; t _{lưu} = 0,78	VAB
Q-16		M+H=284; t _{lưu} = 0,72	VAB
Q-17		M+H=304; t _{lưu} = 0,63	VAB
Q-18		M+H=300; t _{lưu} = 0,66	VAB
Q-19		M+H=300; t _{lưu} = 0,66	VAB
Q-20		M+H=244; t _{lưu} = 0,59	VAB

#	Cấu trúc	MS (M+H) ⁺ ; t _{lưu} sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
Q-21		M+H=243; t _{lưu} = 0,77	VAB
Q-22		M+H=200; t _{lưu} = 0,70	VAB
Q-23		M+H=230; t _{lưu} = 1,44	FECB5
Q-24		M+H=214; t _{lưu} = 0,76	VAB
Q-25		M+H=215; t _{lưu} = 0,20	VAB
Q-26		M+H=201; t _{lưu} = 0,52	VAB

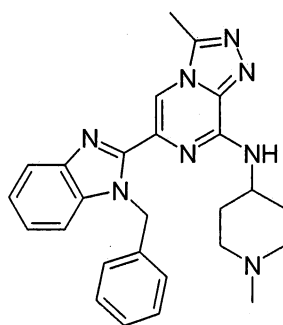
#	Cấu trúc	MS (M+H) ⁺ ; t _{lưu} sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
Q-27		M+H=300; t _{lưu} = 0,63	VAB
Q-28		M+H=231; t _{lưu} = 0,62	VAB
Q-29		M+H=243; t _{lưu} = 0,68	VAB
Q-30		M+H=314; t _{lưu} = 1,40	FECB5
Q-31		M+H=257; t _{lưu} = 0,72	VAB
Q-32		M+H=285; t _{lưu} = 0,54	VAB

#	Cấu trúc	MS (M+H) ⁺ ; t _{lưu} sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
Q-33		M+H=284; t _{lưu} = 0,73	VAB
Q-34		M+H=298; t _{lưu} = 0,76	VAB
Q-35		M+H=256; t _{lưu} = 0,89	VAB
Q-36		M+H=299; t _{lưu} = 1,26	FECB5
Q-37		M+H=298; t _{lưu} = 0,57	VAB
Q-36		M+H=286; t _{lưu} = 0,54	VAB

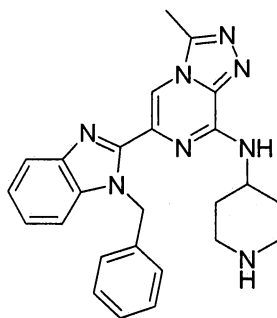
#	Cấu trúc	MS (M+H) ⁺ ; t _{lưu} sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
Q-37		M+H=285; t _{lưu} = 0,59	VAB
Q-38		M+H=215; t _{lưu} = 1,24	FECB5
Q-39		M+H=299; t _{lưu} = 0,55	VAB

Phương pháp chung để điều chế các hợp chất có công thức III

N-[6-(1-benzyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-pyrazin-8-yl]-1-metylpiperidin-4-amin có công thức III-1



N-[6-(1-benzyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-8-yl]-piperidin-4-amin

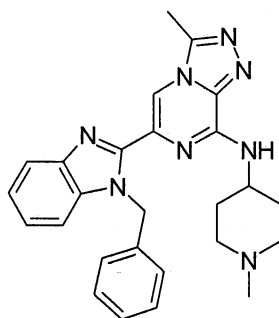


Axit 8-({1-[(*tert*-butoxy)carbonyl]piperidin-4-yl}amino)-3-metyl-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]pyrazin-6-carboxylic có công thức M-1 (238mg; 0,63mmol), bazơ Hünig (306μl; 1,89mmol) và HATU (264mg; 0,69mmol) được hòa tan trong 2ml DMF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 10 phút, sau đó N-benzyl-1,2-điaminobenzen có công thức Q-1 (138mg; 0,69mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được khuấy thêm trong thời gian 1 giờ nữa ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và DCM. Lớp hữu cơ được tách và làm khô trên MgSO₄ và dung môi được làm bay hơi. Chất trung gian thô được hòa tan trong 4ml axit axetic và khuấy ở 100°C trong thời gian 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch nước NaHCO₃ và chiết bằng DCM. Chất trung gian thô được hòa tan trong 10ml DCM và 10ml TFA và khuấy trong thời gian 1 giờ ở 25°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch nước NaHCO₃ và chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách và làm khô trên MgSO₄ và dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách áp dụng sắc ký pha đảo (phương pháp: sắc ký lỏng cao áp điều chế 1).

Hiệu suất: 33% (93mg; 0,21mmol)

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 439; t_{lưu} = 0,77 phút; phương pháp VAB

N-[6-(1-benzyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-8-yl]-1-metylpiperidin-4-amin



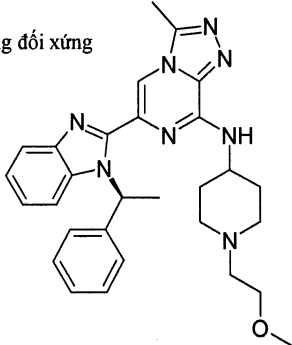
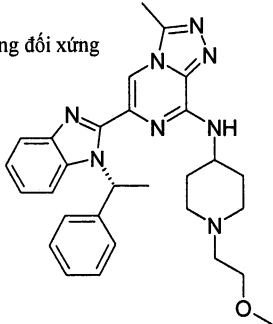
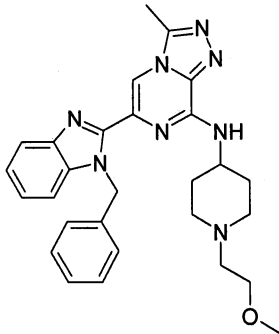
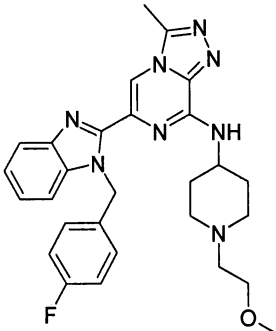
N-[6-(1-benzyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-pyrazin-8-yl]piperidin-4-amin (93mg; 0,21mmol) được hòa tan trong 300 μ l THF, xử lý bằng DIPEA (62 μ l; 0,29mmol) và formaldehyt (62 μ l; 0,83mmol). STAB (62mg; 0,29mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký pha đảo (phương pháp: sắc ký lỏng cao áp điều chế 1).

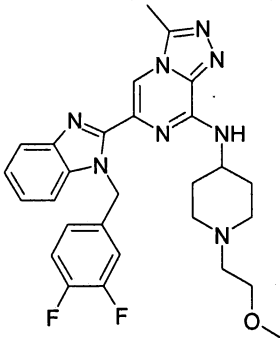
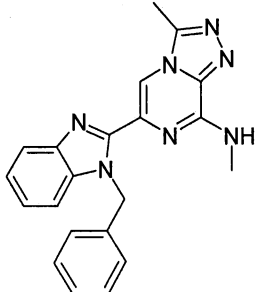
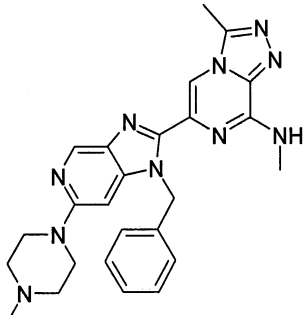
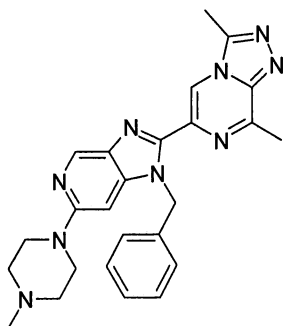
Hiệu suất: 60% (58mg; 0,13mmol)

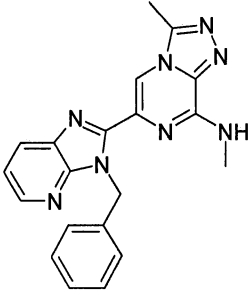
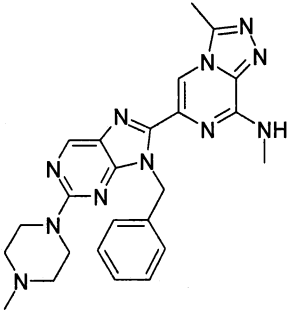
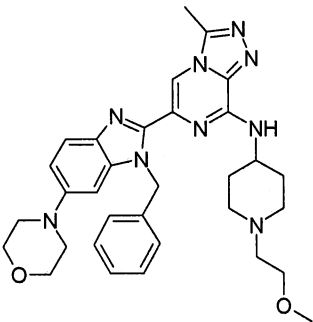
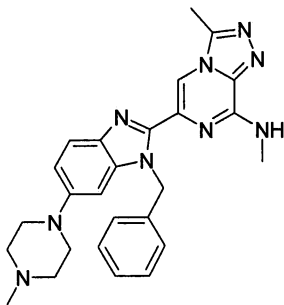
HPLC-MS: (M+H)⁺ = 453; $t_{\text{lưu}}$ = 1,19 phút; phương pháp LCMSBAS1

Theo III-1 các hợp chất làm ví dụ sau được tổng hợp.

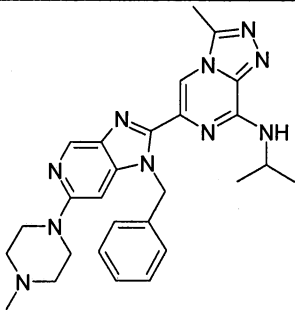
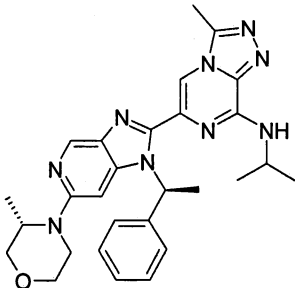
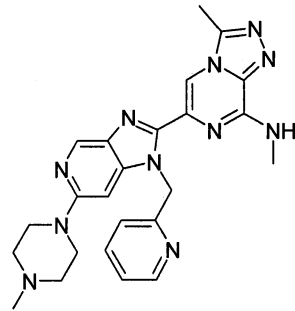
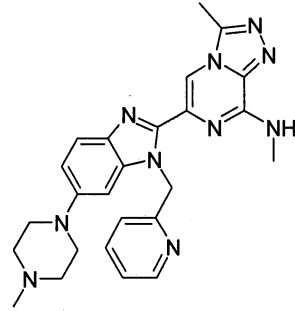
#	Cấu trúc	MS (M+H) ⁺ ; $t_{\text{lưu}}$ sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
III-1		M+H= 453; $t_{\text{lưu}}$ = 1,19	LCMSBAS1

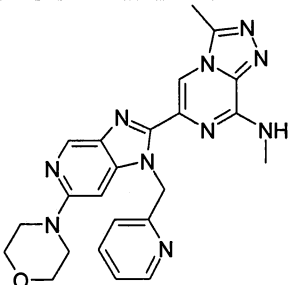
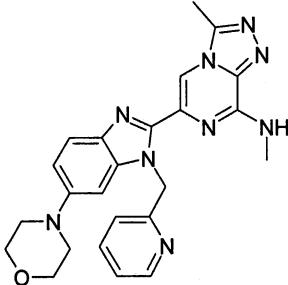
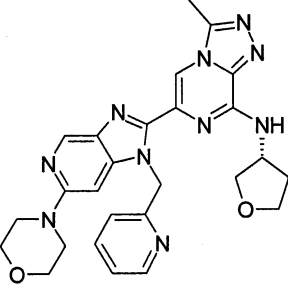
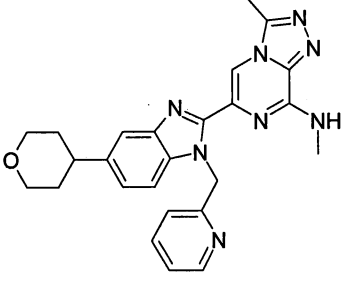
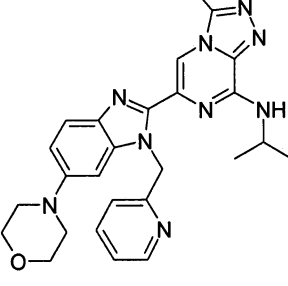
#	Cấu trúc	MS (M+H) ⁺ ; t _{lưu} sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
III-2	không đối xứng 	M+H= 511; t _{lưu} = 1,23	LCMSBAS1
III-3	không đối xứng 	M+H= 511; t _{lưu} = 1,23	LCMSBAS1
III-4		M+H= 497; t _{lưu} = 1,19	LCMSBAS1
III-5		M+H= 515; t _{lưu} = 1,2	LCMSBAS1

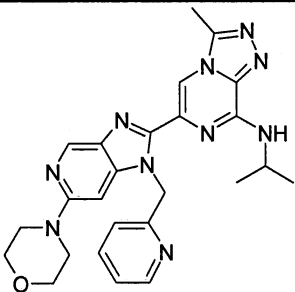
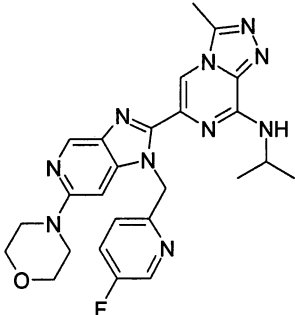
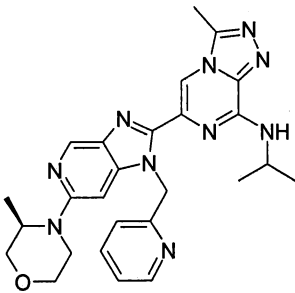
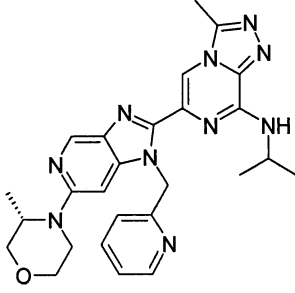
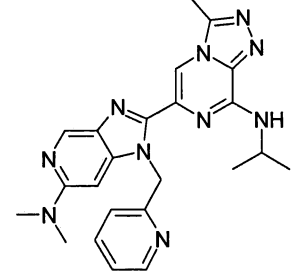
#	Cấu trúc	MS (M+H) ⁺ ; t _{lưu} sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
III-6		M+H= 533; t _{lưu} = 1,22	LCMSBAS1
III-7		M+H= 370; t _{lưu} = 1,14	LCMSBAS1
III-8		M+H= 469; t _{lưu} = 1,01	LCMSBAS1
III-9		M+H= 454; t _{lưu} = 1,03	LCMSBAS1

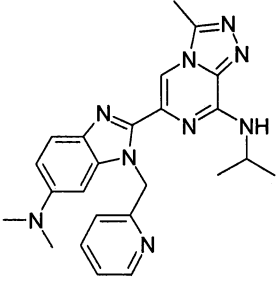
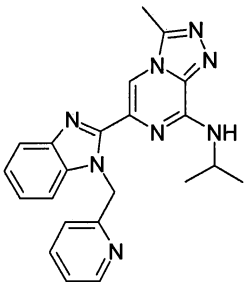
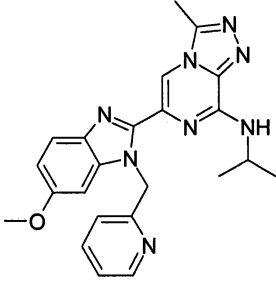
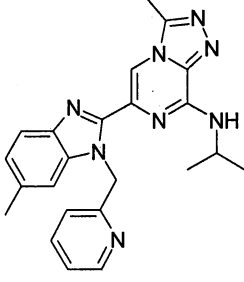
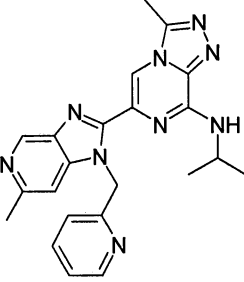
#	Cấu trúc	MS (M+H) ⁺ ; t _{lưu} sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
III-10		M+H= 371; t _{lưu} = 1,03	LCMSBAS1
III-11		M+H= 470; t _{lưu} = 1,08	LCMSBAS1
III-12		M+H= 582; t _{lưu} = 1,1	LCMSBAS1
III-13		M+H= 468; t _{lưu} = 1,06	LCMSBAS1

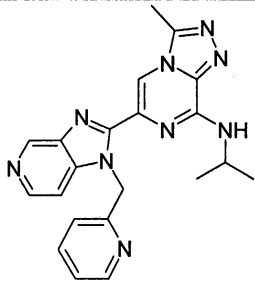
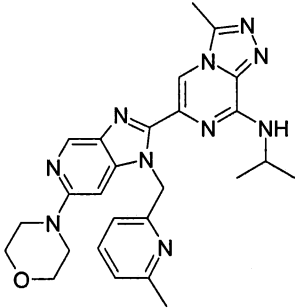
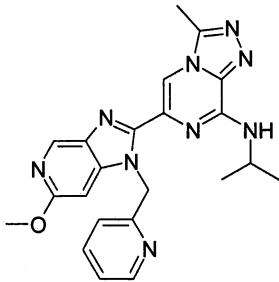
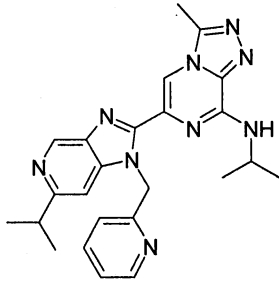
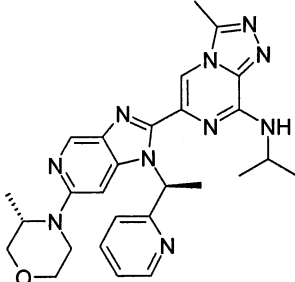
#	Cấu trúc	MS (M+H) ⁺ ; t_{liu} sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
III-14		M+H= 455; t_{liu} = 1,07	LCMSBAS1
III-15		M+H= 607; t_{liu} = 1,04	LCMSBAS1
III-16		M+H= 480; t_{liu} = 1,01	LCMSBAS1
III-17		M+H= 483; t_{liu} = 0,77	VAB

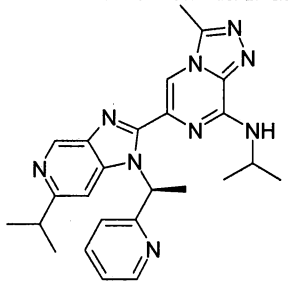
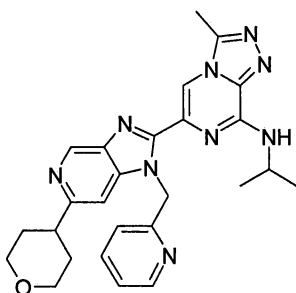
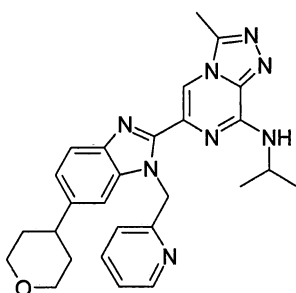
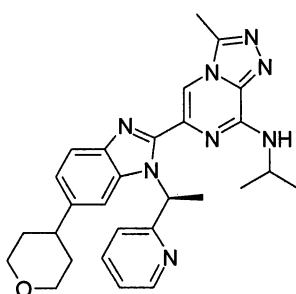
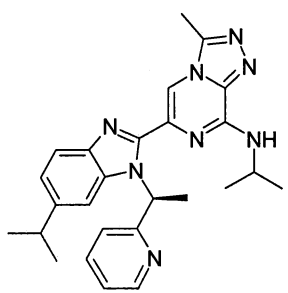
#	Cấu trúc	MS (M+H) ⁺ ; t _{lưu} sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
III-18		M+H= 497; t _{lưu} = 0,82	VAB
III-19		M+H= 512; t _{lưu} = 1,23	LCMSBAS1
III-20		M+H= 470; t _{lưu} = 0,84	LCMSBAS1
III-21		M+H= 469; t _{lưu} = 0,88	LCMSBAS1

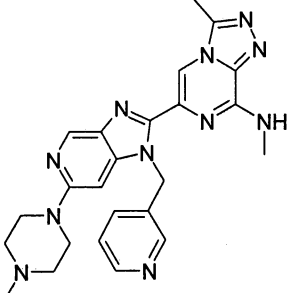
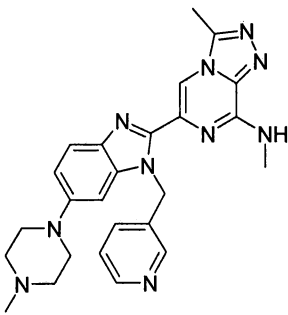
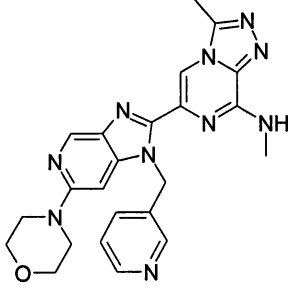
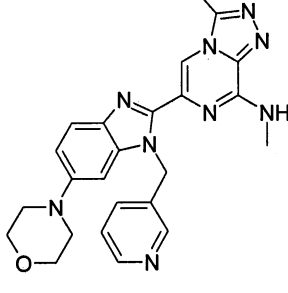
#	Cấu trúc	MS (M+H) ⁺ ; t _{lưu} sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
III-22		M+H= 457; t _{lưu} = 0,84	LCMSBAS1
III-23		M+H= 456; t _{lưu} = 0,88	LCMSBAS1
III-24		M+H= 513; t _{lưu} = 0,86	LCMSBAS1
III-25		M+H= 455; t _{lưu} = 0,99	LCMSBAS1
III-26		M+H= 484; t _{lưu} = 0,99	LCMSBAS1

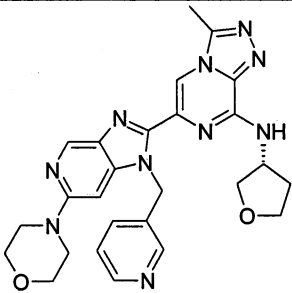
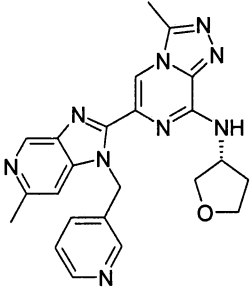
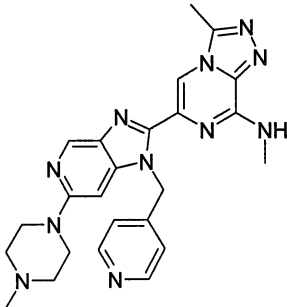
#	Cấu trúc	MS (M+H) ⁺ ; t _{lưu} sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
III-27		M+H= 485; t _{lưu} = 0,95	LCMSBAS1
III-28		M+H= 503; t _{lưu} = 1,02	LCMSBAS1
III-29		M+H= 499; t _{lưu} = 1,01	LCMSBAS1
III-30		M+H= 499; t _{lưu} = 1,01	LCMSBAS1
III-31		M+H= 443; t _{lưu} = 1,02	LCMSBAS1

#	Cấu trúc	MS (M+H) ⁺ ; t _{lưu} sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
III-32		M+H= 442; t _{lưu} = 1,10	LCMSBAS1
III-33		M+H= 399; t _{lưu} = 1,06	LCMSBAS1
III-34		M+H= 429; t _{lưu} = 1,06	LCMSBAS1
III-35		M+H= 413; t _{lưu} = 1,13	LCMSBAS1
III-36		M+H= 414; t _{lưu} = 0,92	LCMSBAS1

#	Cấu trúc	MS (M+H) ⁺ ; t _{lưu} sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
III-37		M+H= 400; t _{lưu} = 0,87	LCMSBAS1
III-38		M+H= 499; t _{lưu} = 1,02	LCMSBAS1
III-39		M+H= 430; t _{lưu} = 0,99	LCMSBAS1
III-40		M+H= 442; t _{lưu} = 1,08	LCMSBAS1
III-41		M+H= 513; t _{lưu} = 1,09	LCMSBAS1

#	Cấu trúc	MS (M+H) ⁺ ; t _{lưu} sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
III-42		M+H= 456; t _{lưu} = 1,17	LCMSBAS1
III-43		M+H= 484; t _{lưu} = 0,97	LCMSBAS1
III-44		M+H= 483; t _{lưu} = 1,10	LCMSBAS1
III-45		M+H= 497; t _{lưu} = 1,16	LCMSBAS1
III-46		M+H= 455; t _{lưu} = 1,35	LCMSBAS1

#	Cấu trúc	MS (M+H) ⁺ ; t _{lưu} sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
III-47		M+H= 470; t _{lưu} = 0,81	LCMSBAS1
III-48		M+H= 469; t _{lưu} = 0,85	LCMSBAS1
III-49		M+H= 457; t _{lưu} = 0,81	LCMSBAS1
III-50		M+H= 456; t _{lưu} = 0,86	LCMSBAS1

#	Cấu trúc	MS (M+H) ⁺ ; t _{lưu} sắc ký lỏng cao áp [phút]	Phương pháp HPLC
III-51		M+H= 513; t _{lưu} = 0,82	LCMSBAS1
III-52		M+H= 442; t _{lưu} = 0,77	LCMSBAS1
III-53		M+H= 470; t _{lưu} = 0,81	LCMSBAS1

Các phương pháp sinh học

AlphaScreen ức chế peptit đã được tetraaxetyl hóa BRD4-H4

Thử nghiệm này được áp dụng để xác định liệu các hợp chất có ức chế tương tác giữa vùng bromo thứ nhất (BRD4-BD1) hoặc vùng bromo thứ hai (BRD4-BD2) của BRD4 và peptit histon H4 đã được tetraaxetyl hóa hay không.

Các hợp chất được pha loãng trong các dịch pha loãng theo bậc theo tỷ lệ 1:5 trong dung dịch đệm thử nghiệm từ dung dịch gốc 10mM trong DMSO (nồng độ bắt đầu 100μM) trong OptiPlate-384 (PerkinElmer) rộng. Hỗn hợp bao gồm 15nM GST-BRD4-BD1 protein (các axit amin (aa) 44 đến 168) hoặc 150nM GST-BRD4-BD2 (các

axit amin (aa 333 đến 460) và 15nm được biotiny hóa Axetyl-Histon H4 (Lys5, 8, 12, 16) peptit được điều chế trong dung dịch đệm thử nghiệm (50mM HEPES độ pH=7,4; 25mM NaCl; 0,05% Tween 20; 0,1% albumin huyết thanh bò (BSA); 10mM dithiothreitol (DTT)). 6µl hỗn hợp này được bổ sung vào các dịch pha loãng của hợp chất này. Sau đó, 6µl hạt thể nhận Glutathion AlphaLISA đã được trộn sơ bộ và hạt thể cho Streptavidin AlphaScreen do PerkinElmer cung cấp (trong dung dịch đệm thử nghiệm ở nồng độ 10µg/ml mỗi loại) được bổ sung vào và các mẫu được ủ trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng trong bóng tối (lắc 300 vòng/phút). Sau đó, tín hiệu được đo trên máy đọc đa dấu hiệu PerkinElmer Envision HTS bằng cách áp dụng quy trình AlphaScreen của PerkinElmer. Mỗi đĩa chứa các đối chứng âm tính, trong đó peptit Axetyl-Histon H4 đã được biotiny hóa và GST-BRD4-BD1 hoặc GST-BRD4-BD2 được bỏ ra và thay bằng dung dịch đệm thử nghiệm. Các trị số đối chứng âm tính được nhập vào làm trị số cơ sở thấp khi sử dụng phần mềm GraphPad Prism để tính. Hơn thế nữa, đối chứng tích cực (phân tử mẫu dò JQ1+ với hỗn hợp protein/peptit) được lấy bằng pipet. Việc xác định trị số IC_{50} được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism 3.03 (hoặc bản cập nhật của nó).

Bảng tổng kết IC_{50} của các hợp chất theo sáng chế làm ví dụ nêu trên

Ví dụ #	BRD4-BD1 IC_{50} [nM]	Ví dụ #	BRD4-BD1 IC_{50} [nM]	Ví dụ #	BRD4-BD1 IC_{50} [nM]
I-1	61	III-1	7	III-28	1
I-2	41	III-2	41	III-29	9
I-3	41	III-3	49	III-30	9
I-4	18	III-4	8	III-31	13
I-5	8	III-5	9	III-32	7
II-1	4	III-6	9	III-33	20
II-2	15	III-7	22	III-34	45
II-3	31	III-8	9	III-35	15
		III-9	14	III-36	28

Ví dụ #	BRD4-BD1 IC ₅₀ [nM]	Ví dụ #	BRD4-BD1 IC ₅₀ [nM]	Ví dụ #	BRD4-BD1 IC ₅₀ [nM]
		III-10	18	III-37	14
		III-11	9	III-38	17
		III-12	7	III-39	126
		III-13	9	III-40	18
		III-14	10	III-41	74
		III-15	3	III-42	66
		III-16	5	III-43	34
		III-17	17	III-44	32
		III-18	26	III-45	69
		III-19	38	III-46	243
		III-20	13	III-47	12
		III-21	8	III-48	8
		III-22	3	III-49	4
		III-23	3	III-50	5
		III-24	20	III-51	13
		III-25	11	III-52	31
		III-26	5	III-53	12
		III-27	10		

Trên cơ sở của tính chất sinh học, các hợp chất có công thức chung (1) theo sáng chế, các chất đồng phân, các chất triệt quang, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang của chúng, hỗn hợp của chúng và các muối của tất cả các dạng nêu trên là thích hợp cho mục đích điều trị các bệnh đặc trưng bởi hiện tượng nhiễm virus, các bệnh viêm và tăng sinh tế bào bất thường, như bệnh ung thư.

Ví dụ, các bệnh ung thư dưới đây có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế, mà không chỉ giới hạn trong số này: các khối u não, ví dụ, u thần kinh thính giác, u tế bào hình sao như u tế bào hình sao có nang lông, u tế bào hình sao hình sợi nhỏ, u tế bào hình sao nguyên sinh, u tế bào hình sao phình to, u tế bào hình sao tự ghép và u nguyên bào đệm, u bạch huyết ở não, di căn ở não, khối u tuyến yên như khối u tuyến yên tiết ra prolactin, khối u sản sinh HGH (hormon sinh trưởng ở người – human growth hormone) và khối u sản sinh ACTH (hormon kích thích thượng thận), u sọ hầu, u nguyên bào tủy, u màng não và u tế bào thần kinh đệm ít gai; các u thần kinh (khối u tân tạo), ví dụ, các khối u của hệ thần kinh thực vật như u nguyên bào thần kinh giao cảm, u hạch thần kinh, u cận hạch (u tế bào ưa crom, u tế bào nhuộm crom) và khối u tiểu thể cảnh, các khối u trên hệ thần kinh ngoại biên như u thần kinh do cắt cụt, u xơ thần kinh, u tế bào bao Schwann (u bao Schwann, u bao sợi thần kinh) và u bao sợi thần kinh ác tính, cũng như các khối u của hệ thần kinh trung ương như các khối u ở não và các khối u ở tủy xương; bệnh ung thư ruột, ví dụ, bệnh ung thư biểu mô ở trực tràng, bệnh ung thư biểu mô ở ruột kết, bệnh ung thư biểu mô ở kết tràng, bệnh ung thư biểu mô ở hậu môn, bệnh ung thư biểu mô ở ruột già, các khối u ở ruột non và tá tràng; u ở mí mắt như bệnh ung thư đáy da hoặc bệnh ung thư tế bào đáy; bệnh ung thư tụy hoặc bệnh ung thư biểu mô ở tụy; bệnh ung thư bàng quang hoặc bệnh ung thư biểu mô ở bàng quang; bệnh ung thư phổi (bệnh ung thư biểu mô phế quản), ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tế bào nhỏ ở phế quản (bệnh ung thư biểu mô tế bào yến mạch) và bệnh ung thư biểu mô không phải tế bào nhỏ ở phế quản (NSCLC) như bệnh ung thư biểu mô tám, bệnh ung thư tuyến và bệnh ung thư biểu mô tế bào lớn ở phế quản; bệnh ung thư vú, ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tuyến vú như bệnh ung thư biểu mô ống thâm nhiễm, bệnh ung thư biểu mô keo, bệnh ung thư biểu mô xâm lấn tiểu thùy tại chỗ, bệnh ung thư biểu mô thể ống, bệnh ung thư biểu mô u nang tuyến và bệnh ung thư biểu mô u nhú; u bạch huyết không thuộc dạng Hodgkin (NHL), ví dụ, u bạch huyết Burkitt, u bạch huyết không thuộc dạng Hodgkin di căn thấp (NHL) và bệnh u sùi dạng nấm; bệnh ung thư dạ con hoặc bệnh ung thư biểu mô màng trong dạ con hoặc bệnh ung thư biểu mô thể; hội chứng CUP (bệnh ung thư không rõ căn nguyên - Cancer of Unknown Primary); bệnh ung thư buồng trứng hoặc bệnh ung thư biểu mô buồng trứng như bệnh ung thư dạng nhầy, bệnh ung thư màng trong dạ con hoặc bệnh ung thư huyết thanh;

bệnh ung thư túi mật; bệnh ung thư ống mật, ví dụ, khối u Klatskin; bệnh ung thư tinh hoàn, ví dụ, u tinh hoàn và không phải u tinh hoàn; u bạch huyết (sacôm bạch huyết), ví dụ, u bạch huyết ác tính, bệnh Hodgkin, u bạch huyết không thuộc dạng Hodgkin (NHL) như bệnh bạch cầu bạch huyết mạn tính, bệnh lưới nội mô bạch cầu, u tế bào miễn dịch, u tương bào (bệnh đa u tủy (MM)), u nguyên bào miễn dịch, u bạch huyết Burkitt, bệnh u sùi dạng nấm vùng chữ T, u nguyên bào lympho tự ghép tế bào lớn và u nguyên bào lympho; bệnh ung thư thanh quản, ví dụ, các khối u ở dây thanh âm, các u thanh quản trên thanh môn, ở thanh môn và dưới thanh môn; bệnh ung thư xương, ví dụ, u sụn xương, u sụn, u nguyên bào sụn, u xơ dạng nhầy sụn, u xương, u lành dạng xương, u nguyên bào xương, u hạt tế bào ưa eosin, u tế bào khổng lồ, bệnh ung thư sụn ác tính, sacôm xương, sacôm Ewing, sacôm lưới, u tương bào, chứng loạn sản xơ, u nang xương ở lứa tuổi vị thành niên và u nang xương phình mạch; khối u ở đầu và khối u ở cổ, ví dụ, các khối u ở môi, lưỡi, sàn miệng, khoang miệng, lợi, vòm miệng, tuyến nước bọt, cổ họng, khoang mũi, xoang cạnh mũi, thanh quản và tai giữa; bệnh ung thư gan, ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan hoặc bệnh ung thư biểu mô tế bào ở gan (HCC); bệnh bạch cầu, ví dụ, bệnh bạch cầu cấp tính như bệnh bạch cầu bạch huyết cấp tính/bệnh bạch cầu nguyên bào lympho (ALL), bệnh bạch cầu cấp tính dạng tủy (AML); bệnh bạch cầu mạn tính như bệnh bạch cầu bạch huyết mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu mạn tính dạng tủy (CML); bệnh ung thư dạ dày hoặc bệnh ung thư biểu mô dạ dày, ví dụ, bệnh ung thư tuyến nhú, bệnh ung thư tuyến hình ống và ung thư tuyến dạng nhầy, bệnh ung thư biểu mô tế bào nhẵn, bệnh ung thư biểu mô tuyến tế bào biểu mô có vảy, bệnh ung thư biểu mô tế bào nhỏ và bệnh ung thư biểu mô không biệt hóa; u hắc tố, ví dụ, u hắc tố lan bề mặt, cục nhỏ, nốt ruồi ác tính và liên quan đến đỉnh nốt ruồi son; bệnh ung thư thận, ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận hoặc bệnh ung thư biểu mô tế bào thận hoặc u Grawitz; bệnh ung thư thực quản hoặc bệnh ung thư biểu mô ở thực quản; bệnh ung thư dương vật; bệnh ung thư tuyến tiền liệt; cổ họng bệnh ung thư hoặc bệnh ung thư biểu mô ở họng, ví dụ, bệnh ung thư biểu mô mũi-hầu, bệnh ung thư biểu mô miệng-hầu và bệnh ung thư biểu mô hầu dưới; u nguyên bào vồng mạc, ví dụ, âm đạo bệnh ung thư hoặc âm đạo bệnh ung thư biểu mô; bệnh ung thư biểu mô tá tràng, bệnh ung thư tuyến, bệnh ung thư biểu mô tại chỗ, u hắc tố ác tính và sacôm; bệnh ung thư biểu mô tuyến giáp, ví dụ, nhú, có nang và bệnh ung thư biểu mô thể tủy tuyến

giáp, cũng như bệnh ung thư biểu mô tủy ghép; ung thư biểu mô tế bào ở xương sống, bệnh ung thư biểu mô bã nhờn và bệnh ung thư biểu mô tẩm ở da; u tuyến ức, bệnh ung thư ở niệu đạo và bệnh ung thư ở âm hộ.

Các bệnh ung thư được ưu tiên, mà có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế, là các khối u ác tính sinh huyết (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, AML, MM), cũng như các u rắn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phổi, gan, ruột kết, não, tuyến giáp, tụy, vú, buồng trứng và bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Các hợp chất mới có thể được dùng để phòng ngừa, điều trị ngăn hạn hoặc điều trị kéo dài các bệnh nêu trên, tùy ý còn kết hợp với phép điều trị bằng tia X hoặc các hợp chất khác “đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này”, như ví dụ các chất kìm hãm tế bào hoặc các chất độc đối với tế bào, các chất ức chế tăng sinh tế bào, các chất chống tạo mạch, steroid hoặc kháng thể.

Các hợp chất có công thức chung (I) có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với các hoạt chất khác theo sáng chế, còn tùy ý kết hợp với các dược chất khác.

Các tác nhân hóa trị liệu mà có thể được dùng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế, bao gồm, mà không chỉ giới hạn trong số này, các hormon, các chất tương tự hormon và các chất kháng hormon (ví dụ, tamoxifen, toremifen, raloxifen, fulvestrant, megestrol axetat, flutamat, nilutamat, bicalutamat, aminoglutethimit, cyproteron axetat, finasterit, buserelin axetat, fludrocortison, fluoxymesteron, medroxyprogesteron, octreotit), các chất ức chế aromataza (ví dụ, anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestan, atamestan), các chất chủ vận và các chất đối kháng LHRH (ví dụ, goserelin axetat, luprolit), các chất ức chế của các yếu tố sinh trưởng (các yếu tố sinh trưởng, ví dụ, "yếu tố sinh trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu" và "yếu tố sinh trưởng tế bào gan", các chất ức chế ví dụ là các kháng thể "yếu tố sinh trưởng", các kháng thể "thụ thể của yếu tố sinh trưởng" và các chất ức chế tyrosin kinaza, ví dụ, cetuximab, gefitinib, imatinib, lapatinib và trastuzumab); các chất chống chuyển hóa (ví dụ, chất kháng folat như metotrexat, raltitrexed, các chất tương tự pyrimidin như 5-floraxil, capecitabin và gemcitabin, purin và các chất tương tự adenosin như mercaptopurin, thioguanin, cladribine và pentostatin, xytarabin, fludarabin); kháng sinh điều trị khối u (ví dụ,

anthraxyclin như doxorubixin, daunorubixin, epirubixin và idarubixin, mitomycin-C, bleomycin, dactinomycin, plicamycin, streptozoxin); các chất dẫn xuất của platin (ví dụ, cisplatin, oxaliplatin, carboplatin); các tác nhân alkyl hóa (ví dụ, estramustin, meclorethamin, melphalan, clorambuxil, busulphan, đacarbazin, xyclophosphamit, ifosfamid, temozolomit, nitrosoure, ví dụ, carmustin và lomustin, thiotepa); các tác nhân chống gián phân (ví dụ, Vinca alkaloid, ví dụ, vinblastin, vindesin, vinorelbin và vincristin; và taxan như paclitaxel, docetaxel); các chất ức chế topoisomeraza (ví dụ, epipodophyllotoxin, ví dụ, etoposid và etopophos, teniposid, amsacrin, topotecan, irinotecan, mitoxantron) và các tác nhân hóa trị liệu khác nhau như amifostin, anagrelid, clodronat, filgrastin, interferon alpha, leucovorin, rituximab, procarbazine, levamisol, mesna, mitotan, pamidronat và porfome.

Các đối tác kết hợp có thể khác là 2-clodesoxyadenosin, 2-flodesoxyxytidin, 2-metoxyoestradiol, 2C4, 3-alethin, 131-I-TM-601, 3CPA, 7-etyl-10-hydroxycamptothecin, 16-aza-epothilone B, A 105972, A 204197, aldesleukin, alitreteinoin, altretamin, alvocidib, amonafit, anthrapyrazol, AG-2037, AP-5280, apaziquon, apomin, aranoza, arglabin, arzoxifen, atamestan, atrasentan, auristatin PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244, ARRY-704/AZD-8330, AS-703026, azaxytidin, azaepothilone B, azonafua, BAY-43-9006, BBR-3464, BBR-3576, bevacizumab, biricodar dicitrat, BCX-1777, bleocin, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (afatinib), BIBF 1120 (VargatefTM), axit bleomycinic, bleomycin A, bleomycin B, bryostatin-1, bortezomib, brostallicin, busulphan, tiền dược chất CA-4, CA-4, CapCell, calxitriol, canertinib, canfosfamid, capexitabin, carboxyphthalatoplatin, CCI-779, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefixime, ceflatonin, ceftriaxon, celecoxib, celmoleukin, cemadotin, CH4987655/RO-4987655, clotrianisen, cilengitit, ciclosporin, CDA-II, CDC-394, CKD-602, clofarabin, colchicin, combretastatin A4, CHS-828, CLL-Thera, CMT-3 cryptophycin 52, CTP-37, CP-461, CV-247, xyanomorpholinodoxorubixin, xytarabin, D 24851, dexitabin, deoxorubixin, deoxyrubixin, deoxycoformycin, depsipeptit, desoxyepothilone B, dexamethason, dexrazoxanet, diethylstilbestrol, diflomotecan, didox, DMDC, dolastatin 10,

doranidazol, E7010, E-6201, edatrexat, edotreotit, efaproxiral, eflornithin, EKB-569, EKB-509, elsamitruxin, epothilon B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-OCH₃, etynylxytidin, etynyloestradiol, exatecan, exatecan mesylat, exemestan, exisulind, fenretinit, floxuridin, axit folic, FOLFOX, FOLFIRI, formestan, galarubixin, gali maltolat, gefinitib, gemtuzumab, gimatecan, glufosfamid, GCS-IOO, chất gây miễn dịch G17DT, GMK, GPX-100, GSK-5126766, GSK-1120212, GW2016, granisetron, hexametylmelamin, histamin, homoharringtonin, axit hyaluronic, hydroxyurê, hydroxyprogesteron caproat, ibandronat, ibritumomab, idatrexat, idenestrol, IDN-5109, IMC-1C11, immunol, indisulam, interferon alpha-2a, interferon alfa-2b, interleukin-2, ionafarnib, iproplatin, irofulven, isohomohalichondrin-B, isoflavon, isotretinoin, ixabepilon, JRX-2, JSF-154, J-107088, oestrogen đã được tiếp hợp, kahalid F, ketoconazol, KW-2170, lobaplatin, leflunomit, lenograstim, leuprolit, leuporelin, lexidronam, LGD-1550, linezolid, lutetium texaphyrin, lometxol, losoxantron, LU 223651, lurtotecan, mafosfamid, marimastat, mecloethamin, methyltestosteron, methylprednisolon, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MGv, midostaurin, axit minodronic, mitomycin, mivobulin, MK-2206, MLN518, motexafin gadolinium, MS-209, MS-275, MX6, neridronat, neovastat, nimesulit, nitroglycerin, nolatrexed, norelin, N-acetylcystein, 06-benzylguanin, omeprazol, oncophage, ormiplatin, ortataxel, oxantrazol, oestrogen, patupilon, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PEG-paclitaxel, PEP-005, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetxed, pentrix, perifosin, rượu perillylic, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426, PT-100, picoplatin, pivaloyloxymethylbutyrat, pixantron, phenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamycin, axit polyprenic, porfiromycin, prednison, prednisolon, quinamed, quinupristin, RAF-265, ramosetron, ranpirnaza, RDEA-119/BAY 869766, các chất tương tự rebeccamycin, revimid, RG-7167, rhizoxin, rhu-MAb, risedronat, rituximab, rofecoxib, Ro-31-7453, RO-5126766, RPR 109881A, rubidazon, rubitecan, R-flurbiprofen, S-9788, sabarubixin, SAHA, sargramostim, satraplatin, SB 408075, SU5416, SU6668, SDX-101, semustin, seocalcitol, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SRL-172, sorafenib, spiroplatin, squalamin, axit suberanilohydroxamic, sutent, T 900607, T 138067, TAS-103, tacedinalin, talaporfin, tariquitar, taxoter, taxoprexin, tazaroten, tegafur, temozolamid, tesmilifen, testosteron, testosteron propionat,

tesmilifen, tetraplatin, tetrodotoxin, tezaxitabin, thalidomit, theralux, therarubixin, thymectacin, tiazofurin, tipifarnib, tirapazamin, tocladesin, tomudex, toremofin, trabectedin, TransMID-107, axit transretinic, traszutumab, tretinoin, triaxetyluridin, triapin, trimetxat, TLK-286TXD 258, uroxiđin, valrubixin, vatalanib, vincristin, vinflunine, virulizin, WX-UK1, vectibix, Volasertib (hoặc các chất ức chế kinaza khác kiểu polo), xeloda, XELOX, XL-281, XL-518/R-7420, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZDI839, zoledronat và zosuquidar.

Các chế phẩm thích hợp bao gồm theo Ví dụ các viên nén, các viên nang, viên đặt hậu môn, dung dịch - đặc biệt là dung dịch để tiêm (dưới da, tĩnh mạch, tiêm bắp - s.c., i.v., i.m.) và truyền - cồn ngọt, nhũ tương hoặc bột phân tán được. Hàm lượng (các) dược chất nên nằm trong khoảng từ 0,1% đến 90% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,5% đến 50% trọng lượng dược phẩm này về tổng thể, tức là với lượng đủ để đạt được khoảng liều lượng nêu dưới đây. Các liều lượng đã nêu, nếu cần, có thể được cho dùng vài lần mỗi ngày.

Các viên nén thích hợp có thể thu được, ví dụ, bằng cách trộn (các) hoạt chất với các tá dược đã biết, ví dụ, các chất pha loãng trợ như canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc lactoza, chất gây rã như tinh bột ngô hoặc axit alginic, các chất kết dính như tinh bột hoặc gelatin, các chất làm trơn như magie stearat hoặc talc và/hoặc các tác nhân để trì hoãn việc giải phóng, như carboxymetyl xenluloza, xenluloza axetat phtalat, hoặc polyvinyl axetat. Các viên nén còn có thể bao gồm vài lớp.

Các viên nén đã được bao có thể được điều chế một cách tương ứng bằng cách bao nhân đã được tạo ra theo cách tương tự với các viên nén từ các chất thường được dùng để bao viên nén, ví dụ, colidon hoặc senlac, gôm arabic, talc, titan đioxit hoặc đường. Nhằm trì hoãn sự giải phóng hoặc tránh hiện tượng không tương thích, nhân còn có thể gồm nhiều lớp. Tương tự, viên nén bao có thể bao gồm nhiều lớp để giải phóng từ từ, có thể bằng cách sử dụng các tá dược nêu trên cho viên nén.

Siro hoặc cồn ngọt chứa các hoạt chất hoặc hỗn hợp của chúng theo sáng chế còn có thể chứa chất làm ngọt như sacarin, xyclamat, glyxerol hoặc đường và tác nhân gia vị, ví dụ chất tạo vị như vanilin hoặc chiết xuất cam. Chúng còn có thể chứa huyền phù

của các tá dược hoặc các chất làm đặc như natri carboxymetyl xenluloza, các tác nhân thẩm ướt, ví dụ, các sản phẩm ngưng tụ của rượu béo với etylen oxit, hoặc chất bảo quản như p-hydroxybenzoat.

Dung dịch để tiêm và truyền được điều chế theo cách thông thường, ví dụ có bổ sung các chất đẳng trương, chất bảo quản như p-hydroxybenzoat, hoặc các chất làm ổn định như các muối kim loại kiềm của axit etylenđiamin tetraaxetic, tùy ý bằng cách sử dụng các chất nhũ hóa và/hoặc các chất phân tán, trong khi nếu nước được dùng làm chất pha loãng, ví dụ, các dung môi hữu cơ có thể tùy ý được dùng làm các tác nhân solvat hóa hoặc tác nhân hỗ trợ hòa tan, và được chuyển vào lọ thuốc tiêm hoặc ống thuốc tiêm hoặc chai để truyền.

Viên nang chứa một hoặc nhiều hoạt chất hoặc kết hợp các hoạt chất có thể, ví dụ, được điều chế bằng cách trộn các hoạt chất với các chất mang trợ như lactoza hoặc sorbitol và bao gói chúng vào trong các viên nang gelatin.

Các viên đặt hậu môn thích hợp có thể được tạo ra, ví dụ, bằng cách trộn với các chất mang đã được cấp nhằm mục đích này, như mỡ trung tính hoặc polyetylglycol hoặc các chất dẫn xuất của chúng.

Các tá dược mà có thể được sử dụng bao gồm, ví dụ, nước, các dung môi hữu cơ được dùng như parafin (ví dụ, các phân đoạn dầu mỏ), dầu thực vật (ví dụ, lạc hoặc dầu vừng), rượu đơn chức hoặc rượu đa chức (ví dụ, etanol hoặc glyxerol), các chất mang như bột vô cơ trung tính (ví dụ, cao lanh, đất sét, talc, đá phấn), bột vô cơ tổng hợp (ví dụ, axit silixic và silicat được phân tán kỹ), đường (ví dụ, đường mía, lactoza và glucoza) các chất nhũ hóa (ví dụ, lignin, rượu sulphit đã hã, metylxenluloza, tinh bột và polyvinylpyrrolidon) và các chất làm trơn (ví dụ, magie stearat, talc, axit stearic và natri lauryl sulphat).

Các chế phẩm được dùng theo các phương pháp thông thường, tốt hơn là dùng qua đường miệng hoặc dùng qua da, tốt nhất là qua đường miệng. Để dùng qua đường miệng, các viên nén, tất nhiên ngoài các chất nêu trên mang, còn có thể chứa các chất phụ gia như natri xitrat, canxi cacbonat và đicanxi phosphat cùng với các chất phụ gia khác nhau như tinh bột, tốt hơn là tinh bột khoai tây, gelatin và các chất phụ gia tương

tự. Hơn thế nữa, các chất làm trơn như magie stearat, natri lauryl sulphat và talc có thể được dùng tại cùng một thời điểm cho quy trình nén. Trong trường hợp của các loại huyền phù nước, các hoạt chất có thể được kết hợp với các tác nhân gia vị hoặc các chất tạo màu khác nhau ngoài các tá dược nêu trên.

Để dùng ngoài đường tiêu hóa, dung dịch chứa các hoạt chất với các chất mang lỏng thích hợp có thể được sử dụng.

Tuy nhiên, đôi khi có thể cần dùng lượng ngoài các lượng nêu trên, tùy theo thể trọng, đường dùng, đáp ứng của cá thể đối với thuốc, bản chất của chế phẩm chứa nó và thời điểm hoặc khoảng thời gian mà thuốc được dùng. Do đó, trong một số trường hợp, việc dùng lượng ít hơn liều lượng thấp nhất nêu trên có thể là đủ, trong khi trong các trường hợp khác thì có thể vượt quá giới hạn trên. Nếu dùng lượng lớn, có thể cần chia chúng thành nhiều liều nhỏ hơn rải ra trong ngày.

Các chế phẩm làm ví dụ dưới đây minh họa sáng chế mà không giới hạn phạm vi của nó:

Các ví dụ về dược phẩm

A)	<u>Viên nén</u>	<u>mỗi viên nén</u>
	hoạt chất theo Công thức (I)	100mg
	lactoza	140mg
	tinh bột ngô	240mg
	polyvinylpyrrolidon	15mg
	magie stearat	5mg
		=====
		500mg

Hoạt chất đã được nghiền mịn, lactoza và một vài trong số các tinh bột ngô được trộn với nhau. Hỗn hợp này được sàng, sau đó được làm ẩm với dung dịch chứa polyvinylpyrrolidon trong nước, được nhào, được tạo hạt ướt và sấy khô. Hạt, tinh bột

ngô còn lại và magie stearat được sàng lọc và trộn với nhau. Hỗn hợp này được nén để tạo ra viên nén có hình dạng và kích thước thích hợp.

B)	<u>Viên nén</u>	<u>mỗi viên nén</u>
	hoạt chất theo Công thức (I)	80mg
	lactosa	55mg
	tinh bột ngô	190mg
	xenluloza vi tinh thể	35mg
	polyvinylpyrrolidon	15mg
	tinh bột natri-carboxymetyl	23 mg
	magie stearat	2 mg
		400mg

Hoạt chất đã được nghiền mịn, một vài thành phần trong số các thành phần gồm tinh bột ngô, lactosa, xenluloza vi tinh thể và polyvinylpyrrolidon được trộn với nhau, hỗn hợp này được sàng lọc và được xử lý bằng tinh bột ngô còn lại và nước để tạo ra hạt mà được sấy khô và được sàng. Tinh bột natricarboxymetyl và magie stearat được bổ sung vào và trộn lẫn và hỗn hợp này được nén để tạo ra các viên nén có kích thước thích hợp.

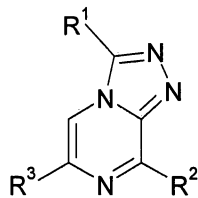
C) Dung dịch thuốc tiêm ống

hoạt chất theo Công thức (I)	50mg
natri clorua	50mg
nước để tiêm	5ml

Hoạt chất được hòa tan trong nước ở độ pH của chính nó hoặc tùy ý ở độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5 và natri clorua được bổ sung vào để làm cho nó đẳng trương. Dung dịch thu được được lọc không chứa chất gây sốt và dịch lọc được chuyển trong điều kiện vô khuẩn sang ống thuốc tiêm mà sau đó được vô trùng và bịt kín bằng cách dung hợp. Ống thuốc tiêm chứa 5mg, 25mg và 50mg hoạt chất.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I)



(I)

trong đó,

R^1 là $-C_{1-3}alkyl$ hoặc $-C_{1-3}haloalkyl$;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm $-NHR^4$, $-C_{1-5}alkyl$, $-C_{1-5}haloalkyl$, halogen và $-S-C_{1-3}alkyl$;

R^3 là heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mà nhóm được thế bằng $-X-R^{10}$ và còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^9 ;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm $-C_{1-5}alkyl$ và heteroxycloalkyl có 5 đến 12 cạnh, mà heteroxycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^5 ;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm $-C_{1-5}alkyl$, $-C_{1-5}haloalkyl$ và $-C_{1-3}alkylen-O-C_{1-3}alkyl$;

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm $-C_{1-5}alkyl$, $-O-C_{1-5}alkyl$, $-N(C_{1-5}alkyl)_2$, halogen, $-C_{1-3}alkylen-O-C_{1-3}alkyl$, $-C_{1-5}alkylen-N(-C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}alkyl)$, heteroxycloalkyl có 5 đến 12 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $=O$, $-C_{1-3}alkyl$, hoặc

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm $-C_{6-10}aryl$ và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó nhóm aryl và nhóm heteroaryl có thể được thế một cách tùy ý và độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $-C_{1-3}alkyl$, $-O-C_{1-3}alkyl$, $-C_{1-3}haloalkyl$, $-O-C_{1-3}haloalkyl$, $-N(C_{1-5}alkyl, C_{1-5}alkyl)$ và $-NH-C_{1-5}alkyl$;

X là $-C_{1-3}alkylen-$ hoặc $-O-$;

R^{10} là $-C_{6-10}aryl$ hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi nhóm trong số các nhóm có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $-C_{1-3}alkyl$, $-O-C_{1-3}alkyl$, $-C_{1-3}haloalkyl$, $-O-C_{1-3}haloalkyl$;

hoặc muối của hợp chất này.

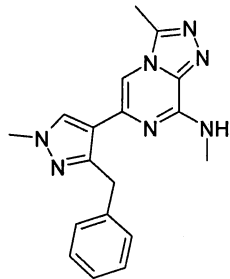
2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối của nó, trong đó R^1 là $-CH_3$.
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 hoặc muối của nó, trong đó R^2 là $-NHR^4$ và R^4 là heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh, tùy ý được thế như được xác định trong điểm 1.
4. Hợp chất theo điểm 3 hoặc muối của nó, trong đó R^4 là tetrahydrofuran hoặc piperidin, trong đó piperidin được thế bằng một nhóm được chọn từ nhóm bao gồm $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ và $-(CH_2)_2-O-CH_3$.
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc 2 hoặc muối của nó, trong đó R^2 là $-NHR^4$ và R^4 là $-C_{1-3}alkyl$.
6. Hợp chất theo điểm 5 hoặc muối của nó, trong đó R^2 là $-NHR^4$ và R^4 là $-CH_3$ hoặc $-CH(CH_3)_2$.
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc 2 hoặc muối của nó, trong đó R^2 là $-C_{1-3}alkyl$.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 hoặc muối của nó, trong đó R^3 là heteroaryl có 5 đến 9 cạnh được thế bằng $-X-R^{10}$ và còn tùy ý được thế bằng

một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^9 , trong đó R^9 , X và R^{10} được xác định như trong điểm 1.

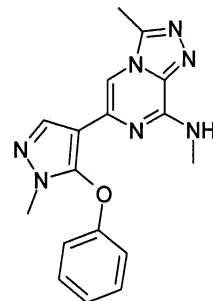
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 hoặc muối của nó, trong đó $-X-R^{10}$ được chọn từ nhóm bao gồm $-CH_2$ -phenyl, $-CH(CH_3)$ -phenyl, $-CH_2$ -pyridyl, $-CH(CH_3)$ -pyridyl, $-O$ -phenyl, mỗi nhóm phenyl hoặc mỗi nhóm pyridyl tùy ý được thế bằng $-F$ hoặc $-CH_3$.
10. Hợp chất theo điểm 9 hoặc muối của nó, trong đó $-X-R^{10}$ được chọn từ $-CH_2$ -phenyl, $-CH_2$ -pyridyl, $-CH(CH_3)$ -phenyl, $-CH(CH_3)$ -pyridyl, mỗi nhóm pyridyl hoặc nhóm phenyl tùy ý được thế bằng $-F$ hoặc $-CH_3$.
11. Hợp chất theo điểm 8 hoặc muối của nó, trong đó R^3 được chọn từ nhóm bao gồm pyrazolyl, imidazol, benzimidazolyl, imidazopyridin và imidazopyrimidin và R^3 được thế bằng $-X-R^{10}$ và R^3 còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^9 trong đó R^9 , X và R^{10} được xác định như trong điểm 1.
12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc muối của nó, trong đó R^9 độc lập được chọn từ $-C_{1-3}alkyl$, $-O-C_{1-3}alkyl$, $-N(C_{1-3}alkyl)_2$, phenyl và heteroxycloalkyl có 6 cạnh, mà heteroxycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $=O$ và $-C_{1-3}alkyl$.
13. Hợp chất theo điểm 11 hoặc muối của nó, trong đó R^3 là imidazopyridin hoặc benzimidazol được thế bằng $-CH_2$ -phenyl hoặc $-CH_2$ -pyridyl, $-CH(CH_3)$ -pyridyl và còn tùy ý được thế bằng $-C_{1-3}alkyl$ hoặc heteroxycloalkyl có 5 đến 12 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ $-C_{1-3}alkyl$.
14. Hợp chất theo điểm 13 hoặc muối của nó, trong đó R^3 là imidazopyridin hoặc benzimidazol được thế bằng $-CH_2$ -phenyl, $-CH(CH_3)$ -pyridyl hoặc $-CH_2$ -pyridyl và bằng $-CH(CH_3)_2$ hoặc morpholinyl hoặc piperazinyl, trong đó nhóm morpholinyl hoặc nhóm piperazinyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ $-C_{1-3}alkyl$.

15. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

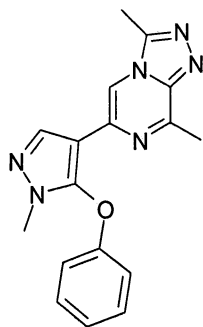
I-1



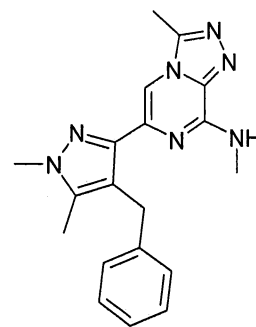
I-2



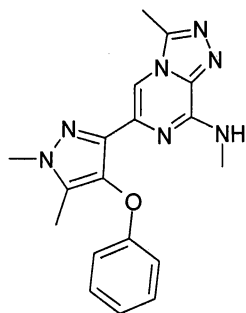
I-3



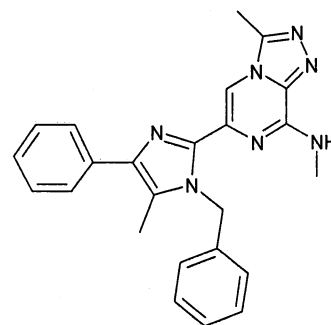
I-4



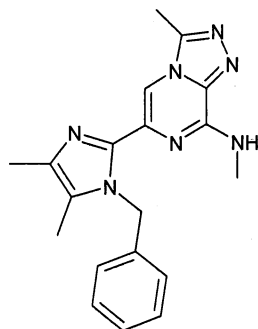
I-5



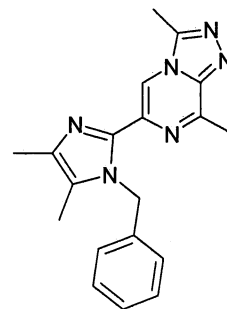
II-1



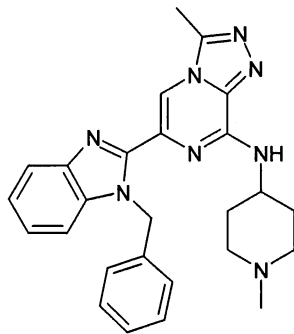
II-2



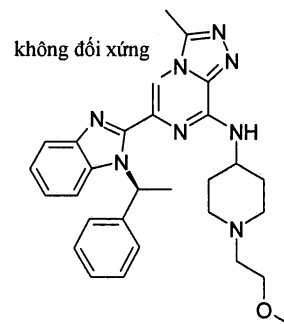
II-3



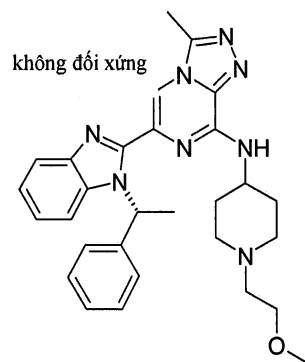
III-1



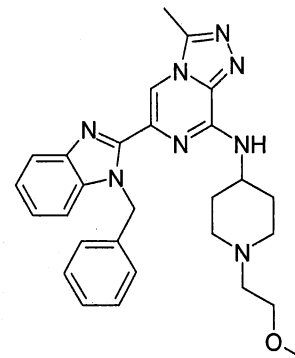
III-2



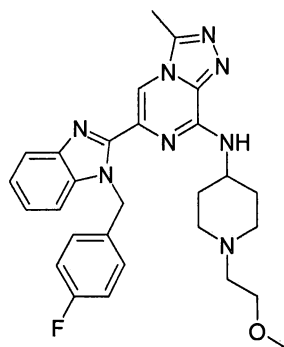
III-3



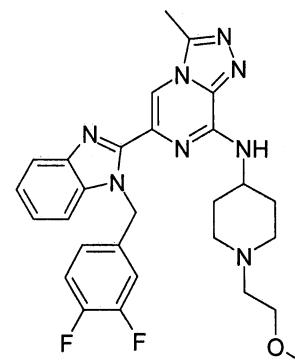
III-4



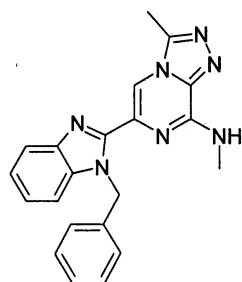
III-5



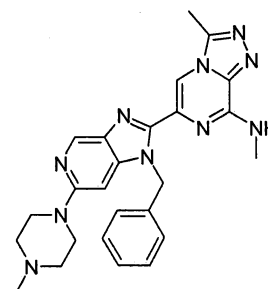
III-6



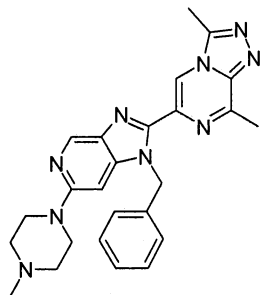
III-7



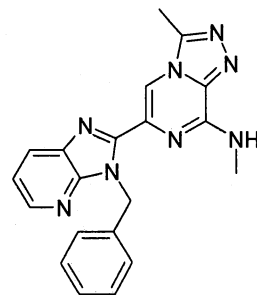
III-8



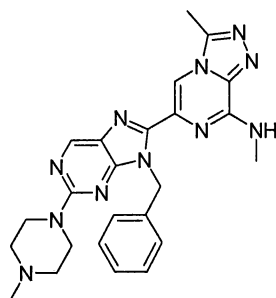
III-9



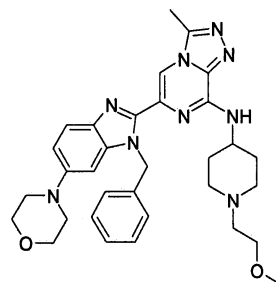
III-10



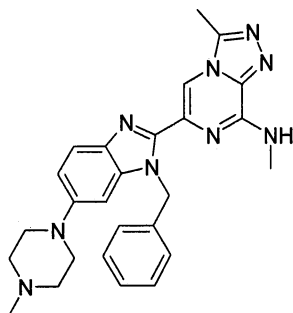
III-11



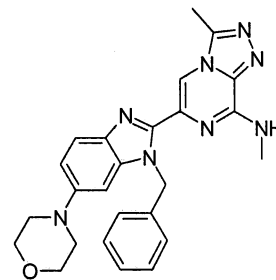
III-12



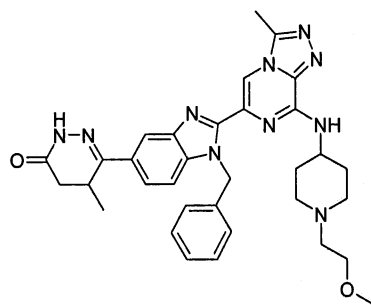
III-13



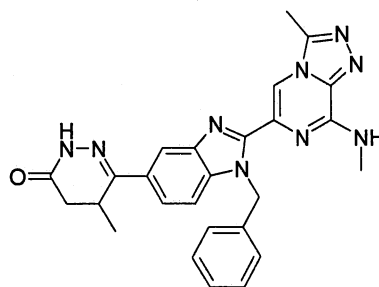
III-14



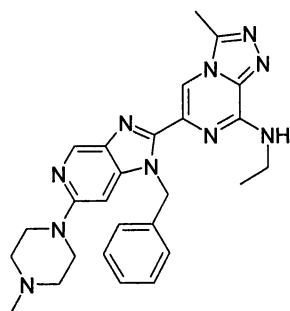
III-15



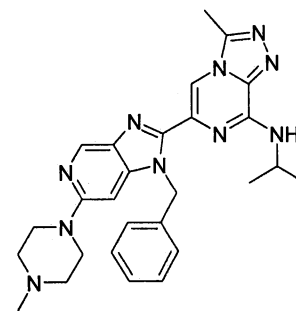
III-16



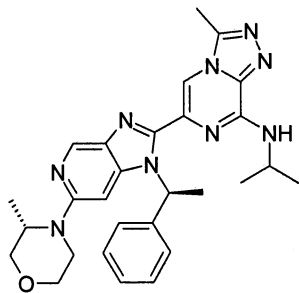
III-17



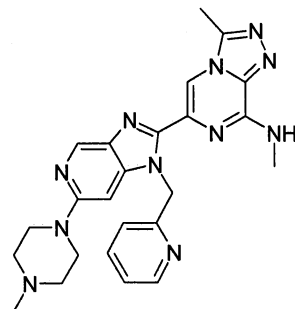
III-18



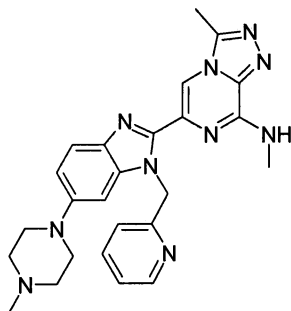
III-19



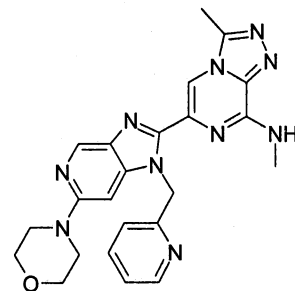
III-20



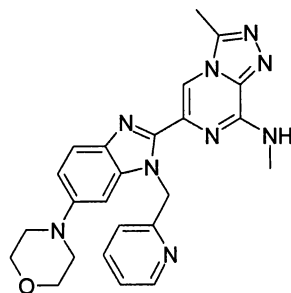
III-21



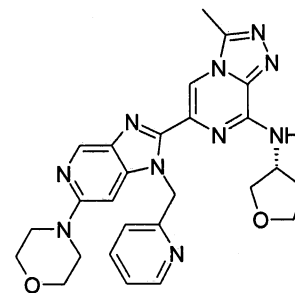
III-22



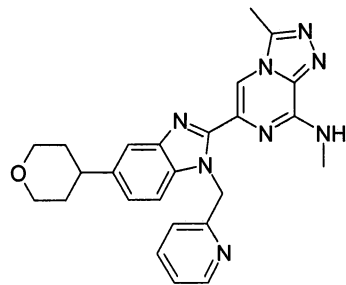
III-23



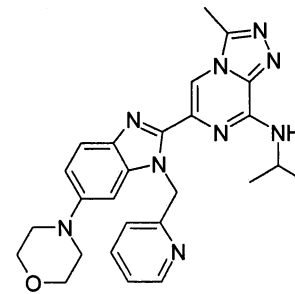
III-24



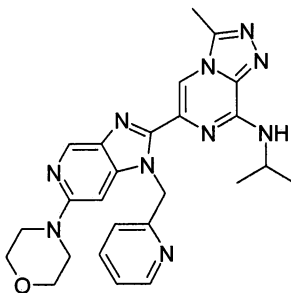
III-25



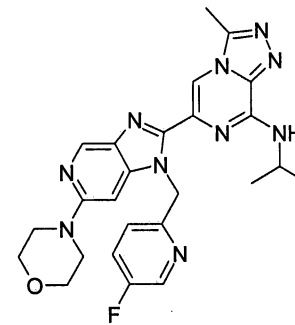
III-26



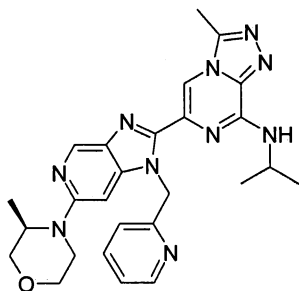
III-27



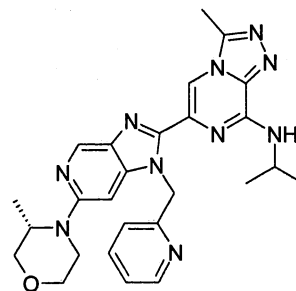
III-28



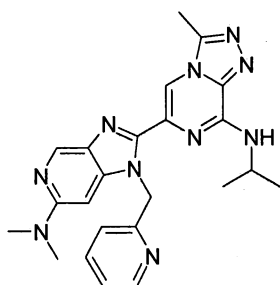
III-29



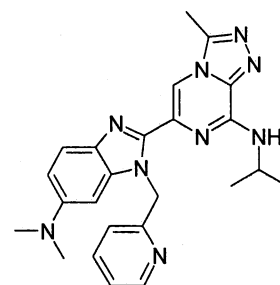
III-30



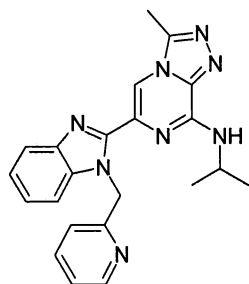
III-31



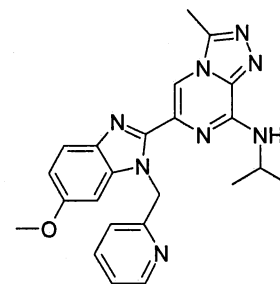
III-32



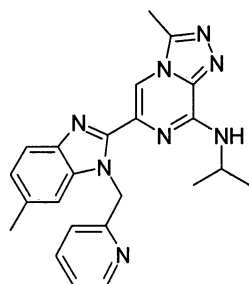
III-33



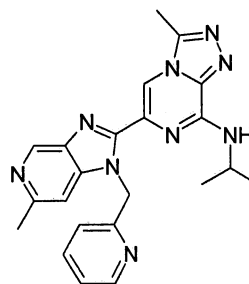
III-34



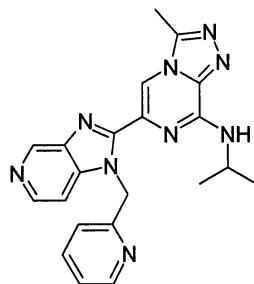
III-35



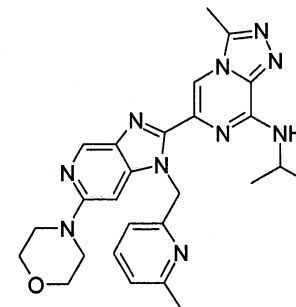
III-36



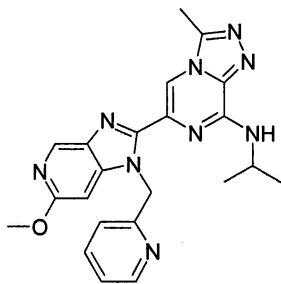
III-37



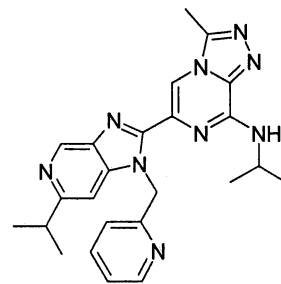
III-38



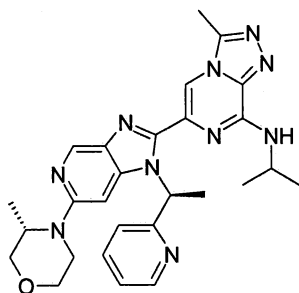
III-39



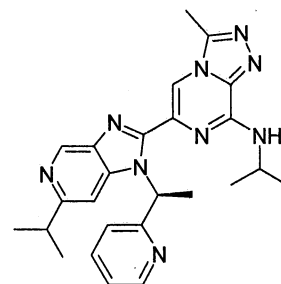
III-40



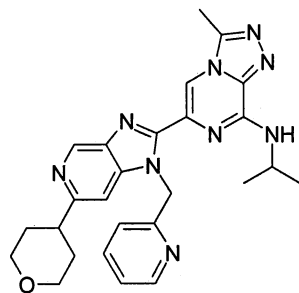
III-41



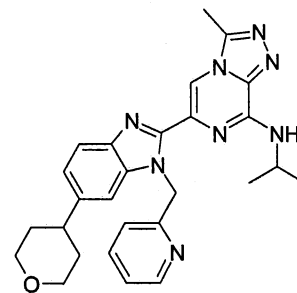
III-42



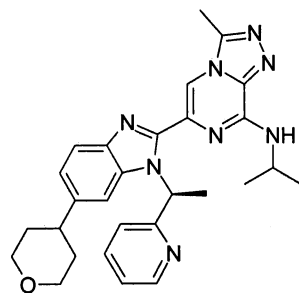
III-43



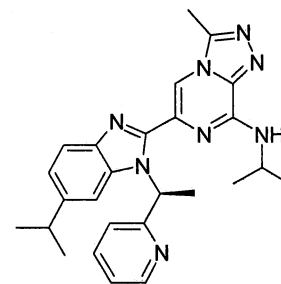
III-44



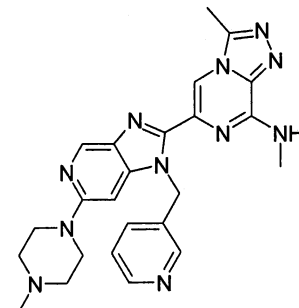
III-45



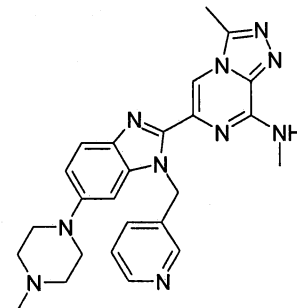
III-46



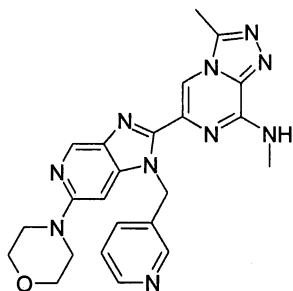
III-47



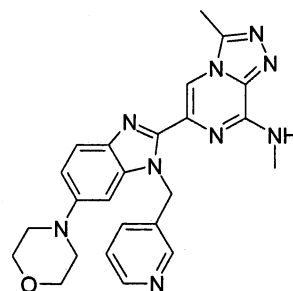
III-48



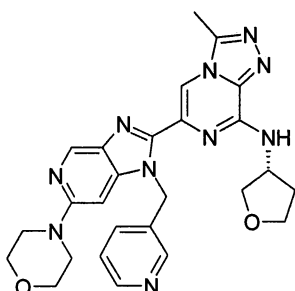
III-49



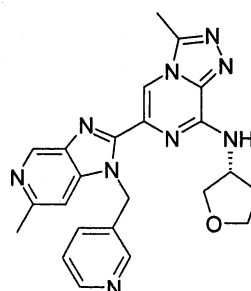
III-50



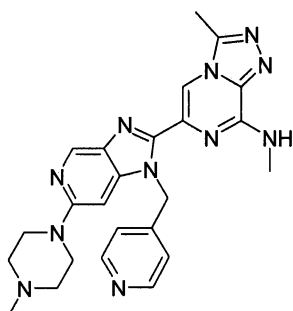
III-51



III-52



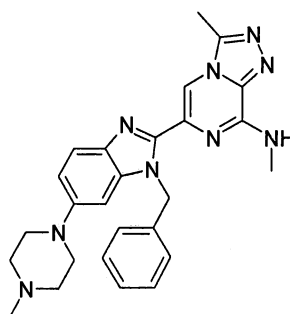
III-53



hoặc muối của nó.

16. Hợp chất có công thức cấu tạo:

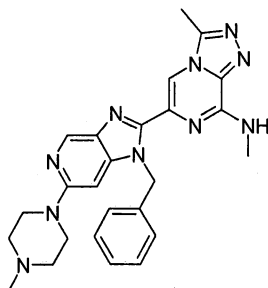
III-13



hoặc muối được dụng của nó.

17. Hợp chất có công thức cấu tạo:

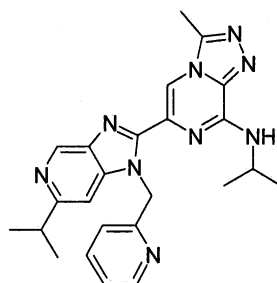
III-8



hoặc muối được dụng của nó.

18. Hợp chất có công thức cấu tạo:

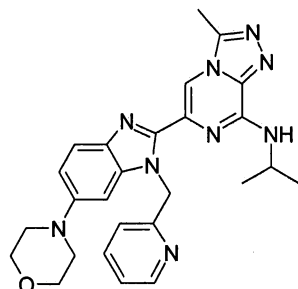
III-40



hoặc muối được dụng của nó.

19. Hợp chất có công thức cấu tạo:

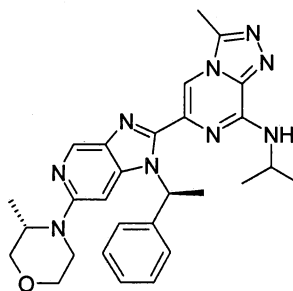
III-26



hoặc muối được dụng của nó.

20. Hợp chất có công thức cấu tạo:

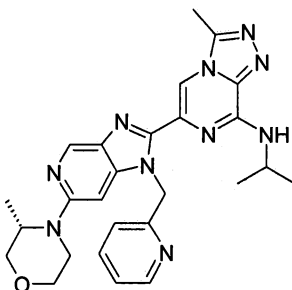
III-19



hoặc muối được dụng của nó.

21. Hợp chất có công thức cấu tạo:

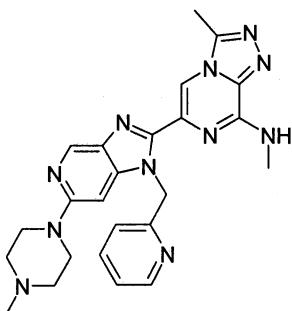
III-30



hoặc muối được dụng của nó.

22. Hợp chất có công thức cấu tạo:

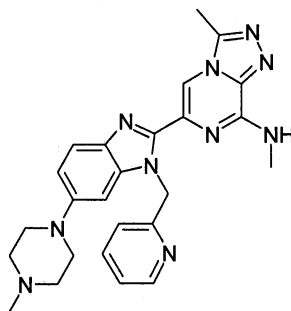
III-20



hoặc muối được dụng của nó.

23. Hợp chất có công thức cấu tạo:

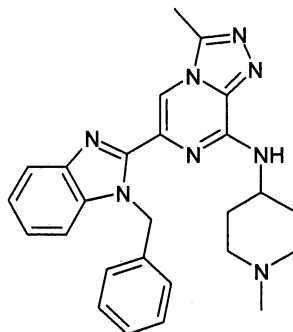
III-21



hoặc muối được dụng của nó.

24. Hợp chất có công thức cấu tạo:

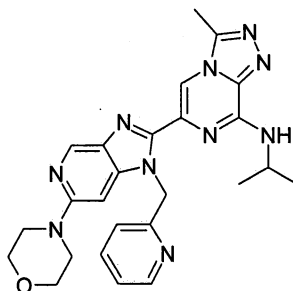
III-1



hoặc muối được dụng của nó.

25. Hợp chất có công thức cấu tạo:

III-27



hoặc muối được dụng của nó.

26. Dược phẩm chứa hoạt chất là một hoặc nhiều hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25 tùy ý kết hợp với các tá dược và/hoặc các chất mang thông thường.

27. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25 - hoặc một trong số các muối dược dụng của nó - và ít nhất một hoạt chất khác kim hãm tế bào hoặc là độc đối với tế bào, khác công thức (I).