(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) **1-0022827**

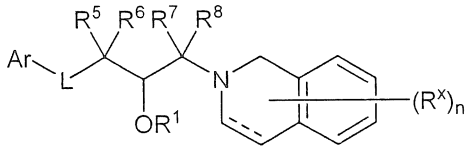
(51)[7] **C07D 217/12**, A61K 31/472, 31/4725, C07D 401/12, 405/12, A61P 35/00, 3/04, 3/10, 7/06

(13) **B**

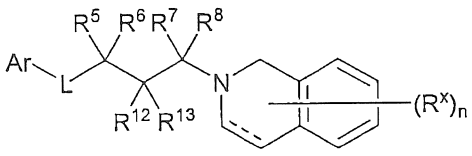
(21) 1-2015-02160
(22) 20.12.2013
(86) PCT/US2013/077235 20.12.2013
(87) WO2014/100719 26.06.2014
(30) 61/745,485 21.12.2012 US
61/790,525 15.03.2013 US
(45) 27.01.2020 382
(43) 26.10.2015 331
(73) EPIZYME, INC. (US)
400 Technology Square, 4th Floor, Cambridge, MA 02139, United States of America
(72) DUNCAN, Kenneth, W. (GB), CHESWORTH, Richard (GB), BORIACK-SJODIN, Paula Ann (US), MUNCHHOF, Michael, John (US), JIN, Lei (US)
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT ỨC CHẾ PROTEIN ARGININ METYLTRANSFERAZA 5 (PRMT5) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), muối dược dụng của nó, và dược phẩm chứa nó. Các hợp chất theo sáng chế hữu dụng để ức chế hoạt tính PRMT5.



(I)



(A)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất, muối dược dụng của chúng và dược phẩm chứa hợp chất này có hiệu quả làm chất ức chế protein arginin metyltransferaza 5 (PRMT5).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc điều chỉnh biểu sinh của sự biểu hiện gen là quyết định sinh học quan trọng của sự sản sinh protein và sự biệt hóa tế bào và đóng vai trò quan trọng gây ra một số bệnh ở người.

Việc điều chỉnh biểu sinh gồm sự biến đổi di truyền của nguyên liệu gen mà không làm thay đổi trình tự nucleotit của nó. Thông thường, sự điều chỉnh biểu sinh gây ra bởi sự biến đổi chọn lọc và nghịch đảo (ví dụ, metyl hóa) của ADN và protein (ví dụ, histon) kiểm soát sự biến đổi hình dạng ngoài giữa các trạng thái hoạt động và không hoạt động về mặt phiên mã của nhiễm sắc thể. Các biến đổi đồng hóa trị này có thể được kiểm soát bởi các enzym như metyltransferaza (ví dụ, PRMT5), nhiều trong số đó được kết hợp với các thay đổi về gen cụ thể mà có thể gây bệnh ở người.

Các enzym làm biến đổi nhiễm sắc thể kết hợp bệnh (ví dụ, PRMT5) đóng vai trò quan trọng trong một số bệnh như sự rối loạn tăng sinh, sự rối loạn chuyển hóa, và sự rối loạn máu. Do đó, cần phát triển các phân tử nhỏ có khả năng ức chế hoạt tính của PRMT5.

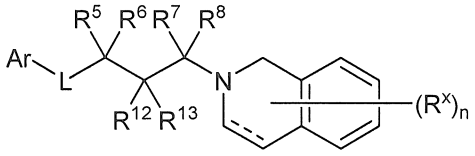
Công bố sáng chế quốc tế số WO2011/079236 bộc lộ các hợp chất ức chế PRMT5 và chế phẩm sử dụng để phát hiện và điều trị bệnh ung thư.

Protein arginin metyltransferaza 5 (PRMT5) xúc tác cho việc thêm hai nhóm metyl vào hai nguyên tử ω-guanidino nitơ của arginin, dẫn đến sự dimetyl hóa đối xứng ω-NG, N′G của arginin (sDMA) của protein đích. Các chức PRMT5 trong nhân cũng như trong tế bào chất, và các cơ chất của nó gồm histon, spliceosomal protein, các yếu tố phiên mã (xem ví dụ, Sun et al., PNAS (2011), 108: 20538-20543). Thông thường, các chức PRMT5 là một phần của phức protein trọng lượng phân tử. Trong khi các phức protein của PRMT5 có thể có nhiều thành phần khác nhau, thì chúng thường gồm protein MEP50 (metylosome protein 50). Ngoài ra, PRMT5 hoạt động kết hợp với đồng yếu tố SAM (S-adenosyl methionin).

PRMT5 là đích hấp dẫn cho sự biến đổi đưa ra vai trò của nó trong việc điều chỉnh các quá trình sinh học thay đổi khác nhau. Hiện nay đã phát hiện ra rằng các hợp chất được mô tả ở đây, và các muối dược dụng và chế phẩm của chúng, có hiệu quả làm chất ức chế PRMT5.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, sáng chế đề xuất các hợp chất hữu dụng làm chất ức chế PRMT5. Cụ thể, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức chung (A):



(A)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

------ là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

R^{12} là hydro, halogen, hoặc C_{1-3}alkyl tùy ý được thế;

R^{13} là hydro, halogen, C_{1-3}alkyl tùy ý được thế, $–NR^{A1}R^{A2}$, hoặc $–OR^1$;

mỗi R^{A1} và R^{A2} độc lập là hydro, C_{1-3} alkyl tùy ý được thế, axyl tùy ý được thế, hoặc nhóm bảo vệ nitơ, hoặc R^{A1} và R^{A2} cùng với nguyên tử nitơ xen giữa tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế;

R^1 là hydro, R^z, hoặc $–C(O)R^z$, trong đó R^z là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế;

L là –N(R)C(O)–, –C(O)N(R)–, –N(R)C(O)N(R)–, –N(R)C(O)O–, hoặc –OC(O)N(R)–;

mỗi R độc lập là hydro hoặc C_{1-6} béo tùy ý được thế;

Ar là vòng thơm một vòng hoặc hai vòng có 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó Ar được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^y, ở dạng hóa trị cho phép; hoặc

Ar là vòng dị vòng một vòng hoặc hai vòng có 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó Ar được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^y, ở dạng hóa trị cho phép;

mỗi R^y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -CN, $-NO_2$, gốc béo tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, $-OR^A$, $-N(R^B)_2$, $-SR^A$, $-C(=O)R^A$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)SR^A$, $-C(O)N(R^B)_2$, $-C(O)N(R^B)N(R^B)_2$, $-OC(O)R^A$, $-OC(O)N(R^B)_2$, $-NR^BC(O)R^A$, -

$NR^BC(O)N(R^B)_2$, $-NR^BC(O)N(R^B)N(R^B)_2$, $-NR^BC(O)OR^A$, $-SC(O)R^A$, $-C(=NR^B)R^A$, $-C(=NNR^B)R^A$, $-C(=NOR^A)R^A$, $-C(=NR^B)N(R^B)_2$, $-NR^BC(=NR^B)R^B$, $-C(=S)R^A$, $-C(=S)N(R^B)_2$, $-NR^BC(=S)R^A$, $-S(O)R^A$, $-OS(O)_2R^A$, $-SO_2R^A$, $-NR^BSO_2R^A$, hoặc $-SO_2N(R^B)_2$;

mỗi R^A độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, gốc béo tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, và heteroaryl tùy ý được thế;

mỗi R^B độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, gốc béo tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, và heteroaryl tùy ý được thế, hoặc hai nhóm R^B cùng với các nguyên tử xen giữa tạo thành vòng dị vòng tùy ý được thế;

mỗi R^5, R^6, R^7, và R^8 độc lập là hydro, halo, hoặc gốc béo tùy ý được thế;

mỗi R^x độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -CN, gốc béo tùy ý được thế, -OR', và $-N(R'')_2$;

R' là hydro hoặc gốc béo tùy ý được thế;

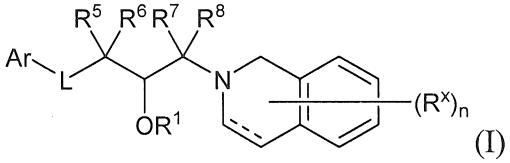
mỗi R" độc lập là hydro hoặc gốc béo tùy ý được thế, hoặc hai R" cùng với các nguyên tử xen giữa tạo thành vòng dị vòng; và

n là 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10, ở dạng hóa trị cho phép.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một số phương án, các hợp chất này có công thức chung (I):



(I)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1, R^5, R^6, R^7, R^8, R^x, n, L, và Ar được xác định ở đây.

Theo một số phương án, các dược phẩm được đề xuất chứa hợp chất được mô tả ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức (A), ví dụ, công thức (I)), hoặc muối dược dụng của nó, và tùy ý tá dược dược dụng.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất được mô tả ở đây ức chế hoạt tính của PRMT5. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A), ví dụ, công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó để ức chế PRMT5, bao gồm cho PRMT5

tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất này, hoặc muối dược dụng của nó. PRMT5 có thể được tinh sạch hoặc là thô, và có thể có mặt trong tế bào, mô, hoặc đối tượng. Do đó, các phương pháp này bao gồm sự ức chế hoạt tính của PRMT5 cả in vitro và in vivo. Theo các phương án nhất định, PRMT5 là PRMT5 kiểu dại. Theo các phương án nhất định, PRMT5 được quá biểu hiện. Theo các phương án nhất định, PRMT5 là thể đột biến. Theo các phương án nhất định, PRMT5 ở trong tế bào. Theo các phương án nhất định, PRMT5 ở trong động vật, ví dụ, người. Theo một số phương án, PRMT5 ở trong đối tượng nhạy với các mức hoạt tính PRMT5 thông thường do một hoặc nhiều sự đột biến kết hợp với cơ chất PRMT5. Theo một số phương án, PRMT5 ở trong đối tượng đã biết hoặc được xác định là có hoạt tính PRMT5 khác thường (ví dụ, sự quá biểu hiện). Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất được chọn lọc đối với PRMT5 thông qua các metyltransferaza khác. Theo các phương án nhất định, hợp chất được đề xuất có sự chọn lọc ít nhất khoảng 10 lần, sự chọn lọc ít nhất khoảng 20 lần, sự chọn lọc ít nhất khoảng 30 lần, sự chọn lọc ít nhất khoảng 40 lần, sự chọn lọc ít nhất khoảng 50 lần, sự chọn lọc ít nhất khoảng 60 lần, sự chọn lọc ít nhất khoảng 70 lần, sự chọn lọc ít nhất khoảng 80 lần, sự chọn lọc ít nhất khoảng 90 lần, hoặc sự chọn lọc ít nhất khoảng 100 lần tương ứng với một hoặc nhiều metyltransferaza khác.

Sáng chế còn mô tả hợp chất có công thức (A), ví dụ, công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm của nó để thay đổi sự biểu hiện gen ở tế bào, bao gồm cho tế bào tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất này, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm chứa hợp chất này. Theo các phương án nhất định, tế bào trong sự nuôi cấy in vitro. Theo các phương án nhất định, tế bào ở trong động vật, ví dụ, người.

Sáng chế còn mô tả hợp chất có công thức (A), ví dụ, công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó để thay đổi sự phiên mã ở tế bào, bao gồm cho tế bào tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất này, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm chứa hợp chất này. Theo các phương án nhất định, tế bào trong sự nuôi cấy in vitro. Theo các phương án nhất định, tế bào ở trong động vật, ví dụ, người.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được mô tả ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức (A), ví dụ, công thức (I)), hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm chứa hợp chất này để điều trị rối loạn gây ra bởi PRMT5 ở đối tượng phải mắc rối loạn gây ra bởi PRMT5. Theo các phương án nhất định, sự rối loạn gây ra bởi PRMT5 là sự rối loạn tăng sinh, sự rối loạn chuyển hóa, hoặc sự rối loạn máu. Theo các phương án nhất định, các hợp chất được mô tả ở đây là hữu dụng để điều trị bệnh ung thư. Theo các phương án nhất định, các hợp chất được mô tả ở đây là hữu dụng để điều trị bệnh ung thư máu, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, u melanin, hoặc bệnh ung thư tụy.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất được mô tả ở đây là hữu dụng để điều trị bệnh hemoglobin. Theo các phương án nhất định, các hợp chất được mô tả ở đây là hữu dụng để điều trị thiếu máu tế bào hình liềm. Theo các phương án nhất định, các hợp chất được mô tả ở đây là hữu dụng để điều trị bệnh đái tháo đường hoặc bệnh béo phì. Theo các phương án nhất định, hợp chất được đề xuất là hữu dụng trong việc điều trị viêm và bệnh tự miễn.

Sáng chế còn mô tả các hợp chất hữu dụng đối với sự nghiên cứu PRMT5 về hiện tượng sinh lý và bệnh lý, nghiên cứu các tiến trình truyền tín hiệu nội bào gây ra bởi PRMT5, và đánh giá tương đối về các chất ức chế PRMT5 mới.

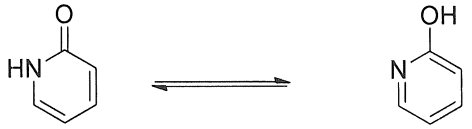
Sáng chế này đề cập đến nhiều Patent đã được cấp, đơn sáng chế đã được công bố, các tạp chí khác nhau, và các công bố khác, tất cả các tài liệu này được kết hợp ở đây để tham khảo.

Định nghĩa về các nhóm chức cụ thể và các thuật ngữ hóa học được mô tả chi tiết dưới đây. Các nguyên tố hóa học được nhận biết theo Bảng tuần hoàn các nguyên tố hóa học, phiên bản CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., phần bên trong, và các nhóm chức cụ thể thường được xác định như được mô tả ở đây. Ngoài ra, các nguyên tắc chung của hóa chất hữu cơ, cũng như các gốc chức đặc hiệu và khả năng phản ứng, được mô tả trong tài liệu của Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; và Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể bao gồm một hoặc nhiều tâm không đối xứng, và do đó có thể tồn tại ở nhiều dạng chất đồng phân khác nhau, ví dụ, chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang. Ví dụ, các hợp chất được mô tả ở đây có thể là ở dạng chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân hình học riêng lẻ, hoặc có thể ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, bao gồm các hỗn hợp raxemic và các hỗn hợp được làm giàu trong một hoặc nhiều chất đồng phân lập thể. Các chất đồng phân có thể được tách từ các hỗn hợp bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm sắc ký lỏng cao áp bất đối (high pressure liquid chromatography - HPLC) và sự tạo thành và kết tinh của các muối bất đối xứng; hoặc các chất đồng phân được ưu tiên có thể được điều chế bằng cách tổng hợp không đối xứng. Xem, ví dụ, Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al.,

Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw–Hill, NY, 1962); và Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). Ngoài ra, sáng chế bộc lộ các hợp chất được mô tả ở đây ở dạng các chất đồng phân riêng lẻ gần như không chứa chất đồng phân khác, và theo cách khác, ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân khác nhau.

Được hiểu là các hợp chất theo sáng chế có thể được mô tả ở dạng các chất hỗ biến khác nhau. Cũng được hiểu là khi các hợp chất có các dạng hỗ biến, thì tất cả các dạng hỗ biến được dự định bao gồm trong phạm vi sáng chế, và việc đặt tên cho hợp chất bất kỳ được mô tả ở đây không loại trừ dạng hỗ biến bất kỳ nào.



Pyridin-2(1H)-on pyridin-2-ol

Trừ khi có quy định khác, cấu trúc được mô tả ở đây cũng có nghĩa bao gồm các hợp chất chỉ khác về sự có mặt của một hoặc nhiều nguyên tử được làm giàu đồng vị. Ví dụ, các hợp chất có cấu trúc hiện tại loại trừ sự thay thế hydro bằng đoteri hoặc triti, sự thay thế ^{19}F bằng ^{18}F, hoặc sự thay thế cacbon bằng cacbon được làm giàu ^{13}C hoặc ^{14}C nằm trong phạm vi sáng chế. Các hợp chất này là hữu dụng, ví dụ, làm công cụ phân tích hoặc thí nghiệm trong các thử nghiệm sinh học.

Thuật ngữ "béo," như được sử dụng ở đây, bao gồm cả hydrocacbon vòng (ví dụ, vòng cacbon) và không vòng, mạch thẳng (ví dụ, không phân nhánh), mạch nhánh, không thơm, no hoặc không no. Theo một số phương án, nhóm béo tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm chức. Được đánh giá bởi một trong số những người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, "béo" ở đây được dự định bao gồm các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl.

Khi liệt kê khoảng giá trị, dự định bao gồm mỗi giá trị và khoảng phụ nằm trong khoảng này. Ví dụ "C_{1-6} alkyl" được dự định bao gồm, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_{1-6}, C_{1-5}, C_{1-4}, C_{1-3}, C_{1-2}, C_{2-6}, C_{2-5}, C_{2-4}, C_{2-3}, C_{3-6}, C_{3-5}, C_{3-4}, C_{4-6}, C_{4-5}, và C_{5-6} alkyl.

"Alkyl" đề cập đến gốc của nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon ("C_{1-20} alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 10 nguyên tử cacbon ("C_{1-10} alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 9 nguyên tử cacbon ("C_{1-9} alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 8 nguyên tử cacbon ("C_{1-8} alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 7 nguyên tử cacbon ("C_{1-7} alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử

cacbon ("C_{1-6} alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 5 nguyên tử cacbon ("C_{1-5} alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon ("C_{1-4} alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon ("C_{1-3} alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 2 nguyên tử cacbon ("C_{1-2} alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 nguyên tử cacbon ("C_1 alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon ("C_{2-6} alkyl"). Các ví dụ về nhóm C_{1-6} alkyl bao gồm metyl (C_1), etyl (C_2), n–propyl (C_3), isopropyl (C_3), n–butyl (C_4), tert–butyl (C_4), sec–butyl (C_4), iso–butyl (C_4), n–pentyl (C_5), 3–pentanyl (C_5), amyl (C_5), neopentyl (C_5), 3–metyl–2–butanyl (C_5), amyl bậc ba (C_5), và n–hexyl (C_6). Các ví dụ bổ sung về nhóm alkyl bao gồm n–heptyl (C_7), n–octyl (C_8) và tương tự. Theo các phương án nhất định, mỗi trường hợp của nhóm alkyl độc lập tùy ý được thế, ví dụ, không được thế ("alkyl không được thế") hoặc được thế ("alkyl được thế") bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm alkyl là C_{1-10} alkyl được thế (ví dụ, $–CH_3$). Theo các phương án nhất định, nhóm alkyl là C_{1-10} alkyl được thế.

Theo một số phương án, nhóm alkyl được thế bằng một hoặc nhiều halogen. "Perhaloalkyl" là nhóm alkyl được thế như được xác định ở đây, trong đó tất cả nguyên tử hydro độc lập được thế bằng halogen, ví dụ, flo, brom, clo, hoặc iot. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 8 nguyên tử cacbon ("C_{1-8} perhaloalkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon ("C_{1-6} perhaloalkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon ("C_{1-4} perhaloalkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon ("C_{1-3} perhaloalkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 2 nguyên tử cacbon ("C_{1-2} perhaloalkyl"). Theo một số phương án, tất cả các nguyên tử hydro được thay thế bằng flo. Theo một số phương án, tất cả các nguyên tử hydro được thay thế bằng clo. Ví dụ về các nhóm perhaloalkyl bao gồm $–CF_3$, $–CF_2CF_3$, $–CF_2CF_2CF_3$, $–CCl_3$, $–CFCl_2$, $–CF_2Cl$, và tương tự.

"Alkenyl" là gốc của nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon, một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon, và không có liên kết ba ("C_{2-20} alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 10 nguyên tử cacbon ("C_{2-10} alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 9 nguyên tử cacbon ("C_{2-9} alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 8 nguyên tử cacbon ("C_{2-8} alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 7 nguyên tử cacbon ("C_{2-7} alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon ("C_{2-6} alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 5 nguyên tử cacbon ("C_{2-5} alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 4 nguyên tử cacbon ("C_{2-4} alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 3 nguyên tử cacbon

("C_{2-3} alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 nguyên tử cacbon ("C_2 alkenyl"). Một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon có thể ở trong (như trong 2–butenyl) hoặc tận cùng (như trong 1–butenyl). Ví dụ về nhóm C_{2-4} alkenyl bao gồm etenyl (C_2), 1–propenyl (C_3), 2–propenyl (C_3), 1–butenyl (C_4), 2–butenyl (C_4), butadienyl (C_4), và tương tự. Ví dụ về nhóm C_{2-6} alkenyl bao gồm các nhóm C_{2-4} alkenyl nêu trên cũng như pentenyl (C_5), pentadienyl (C_5), hexenyl (C_6), và tương tự. Các ví dụ bổ sung về alkenyl bao gồm heptenyl (C_7), octenyl (C_8), octatrienyl (C_8), và tương tự. Theo các phương án nhất định, mỗi trường hợp của nhóm alkenyl độc lập tùy ý được thế, ví dụ, không được thế ("alkenyl không được thế") hoặc được thế ("alkenyl được thế") bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm alkenyl là C_{2-10} alkenyl không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm alkenyl là C_{2-10} alkenyl được thế.

"Alkynyl" đề cập đến gốc của nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon, một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon, và tùy ý một hoặc nhiều liên kết đôi ("C_{2-20} alkynyl"). Theo một số phương án, nhóm alkynyl có 2 đến 10 nguyên tử cacbon ("C_{2-10} alkynyl"). Theo một số phương án, nhóm alkynyl có 2 đến 9 nguyên tử cacbon ("C_{2-9} alkynyl"). Theo một số phương án, nhóm alkynyl có 2 đến 8 nguyên tử cacbon ("C_{2-8} alkynyl"). Theo một số phương án, nhóm alkynyl có 2 đến 7 nguyên tử cacbon ("C_{2-7} alkynyl"). Theo một số phương án, nhóm alkynyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon ("C_{2-6} alkynyl"). Theo một số phương án, nhóm alkynyl có 2 đến 5 nguyên tử cacbon ("C_{2-5} alkynyl"). Theo một số phương án, nhóm alkynyl có 2 đến 4 nguyên tử cacbon ("C_{2-4} alkynyl"). Theo một số phương án, nhóm alkynyl có 2 đến 3 nguyên tử cacbon ("C_{2-3} alkynyl"). Theo một số phương án, nhóm alkynyl có 2 nguyên tử cacbon ("C_2 alkynyl"). Một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon có thể ở trong (như trong 2–butynyl) hoặc tận cùng (như trong 1–butynyl). Các ví dụ về nhóm C_{2-4} alkynyl bao gồm, không giới hạn, etynyl (C_2), 1–propynyl (C_3), 2–propynyl (C_3), 1–butynyl (C_4), 2–butynyl (C_4), và tương tự. Các ví dụ về nhóm C_{2-6} alkenyl bao gồm các nhóm C_{2-4} alkynyl nêu trên cũng như pentynyl (C_5), hexynyl (C_6), và tương tự. Các ví dụ bổ sung về alkynyl bao gồm heptynyl (C_7), octynyl (C_8), và tương tự. Theo các phương án nhất định, mỗi trường hợp của nhóm alkynyl độc lập tùy ý được thế, ví dụ, không được thế ("alkynyl không được thế") hoặc được thế ("alkynyl được thế") bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm alkynyl là C_{2-10} alkynyl không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm alkynyl là C_{2-10} alkynyl được thế.

"Carboxyclyl" hoặc "vòng cacbon" là gốc của nhóm hydrocacbon vòng không thơm có từ 3 đến 14 nguyên tử cacbon vòng ("C_{3-14} carboxyclyl") và không chứa nguyên tử khác loại trong hệ vòng không thơm. Theo một số phương án, nhóm carboxyclyl có 3

đến 10 nguyên tử cacbon vòng ("C_{3-10} carboxyclyl"). Theo một số phương án, nhóm carboxyclyl có 3 đến 8 nguyên tử cacbon vòng ("C_{3-8} carboxyclyl"). Theo một số phương án, nhóm carboxyclyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon vòng ("C_{3-6} carboxyclyl"). Theo một số phương án, nhóm carboxyclyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon vòng ("C_{3-6} carboxyclyl"). Theo một số phương án, nhóm carboxyclyl có 5 đến 10 nguyên tử cacbon vòng ("C_{5-10} carboxyclyl"). Nhóm C_{3-6} carboxyclyl ví dụ bao gồm, không giới hạn, xyclopropyl (C_3), xyclopropenyl (C_3), xyclobutyl (C_4), xyclobutenyl (C_4), xyclopentyl (C_5), xyclopentenyl (C_5), xyclohexyl (C_6), xyclohexenyl (C_6), xyclohexadienyl (C_6), và tương tự. Các nhóm C_{3-8} carboxyclyl làm ví dụ bao gồm, không giới hạn, các nhóm C_{3-6} carboxyclyl nêu trên cũng như xycloheptyl (C_7), xycloheptenyl (C_7), xycloheptadienyl (C_7), xycloheptatrienyl (C_7), xyclooctyl (C_8), xyclooctenyl (C_8), bixyclo[2.2.1]heptanyl (C_7), bixyclo[2.2.2]octanyl (C_8), và tương tự. Các nhóm C_{3-10} carboxyclyl làm ví dụ bao gồm, không giới hạn, các nhóm C_{3-8} carboxyclyl làm ví dụ cũng như xyclononyl (C_9), xyclononenyl (C_9), xyclodecyl (C_{10}), xyclodecenyl (C_{10}), octahydro–1*H*–indenyl (C_9), decahydronaphthalenyl (C_{10}), spiro[4.5]decanyl (C_{10}), và tương tự. Theo các phương án nhất định, các ví dụ nêu trên minh họa nhóm carboxyclyl là một vòng ("carboxyclyl một vòng") hoặc là hệ vòng ngưng tụ, cầu hoặc ngưng tụ spiro như hệ hai vòng ("carboxyclyl hai vòng") và có thể là no hoặc có thể là không no một phần. "Carboxyclyl" còn bao gồm hệ vòng trong đó vòng carboxyclyl, như được xác định ở trên, được ngưng tụ với một hoặc nhiều nhóm aryl hoặc heteroaryl trong đó điểm liên kết là trên vòng carboxyclyl, và trong các trường hợp này, số cacbon tiếp tục biểu thị số cacbon trong hệ vòng cacbon vòng. Theo các phương án nhất định, mỗi trường hợp của nhóm carboxyclyl độc lập tùy ý được thế, ví dụ, không được thế ("carboxyclyl không được thế") hoặc được thế ("carboxyclyl được thế") bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm carboxyclyl là carboxyclyl C_{3-10} không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm carboxyclyl là carboxyclyl C_{3-10} carboxyclyl được thế.

Theo một số phương án, "carboxyclyl" là nhóm carboxyclyl no, một vòng có từ 3 đến 14 nguyên tử cacbon vòng ("C_{3-14} xycloalkyl"). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 3 đến 10 nguyên tử cacbon vòng ("C_{3-10} xycloalkyl"). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 3 đến 8 nguyên tử cacbon vòng ("C_{3-8} xycloalkyl"). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon vòng ("C_{3-6} xycloalkyl"). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 5 đến 6 nguyên tử cacbon vòng ("C_{5-6} xycloalkyl"). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 5 đến 10 nguyên tử cacbon vòng ("C_{5-10} xycloalkyl"). Các ví dụ về nhóm C_{5-6} xycloalkyl bao gồm xyclopentyl (C_5) và xyclohexyl (C_5). Các ví dụ về nhóm C_{3-6} xycloalkyl bao gồm các nhóm C_{5-6}

xycloalkyl nêu trên cũng như xyclopropyl (C_3) và xyclobutyl (C_4). Các ví dụ về nhóm C_{3-8} xycloalkyl bao gồm các nhóm C_{3-6} xycloalkyl nêu trên cũng như xycloheptyl (C_7) và xyclooctyl (C_8). Theo các phương án nhất định, mỗi trường hợp của nhóm xycloalkyl độc lập không được thế ("xycloalkyl không được thế") hoặc được thế ("xycloalkyl được thế") bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm xycloalkyl là C_{3-10} xycloalkyl không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm xycloalkyl là C_{3-10} xycloalkyl được thế.

"Heteroxyclyl" hoặc "dị vòng" là gốc của hệ vòng không thơm 3 đến 14 cạnh có các nguyên tử cacbon vòng và 1 đến 4 nguyên tử khác loại trên vòng, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh ("heteroxyclyl có 3 đến 14 cạnh"). Theo các phương án nhất định, heteroxyclyl hoặc dị vòng đề cập đến gốc của hệ vòng không thơm có 3 đến 10 cạnh có các nguyên tử cacbon vòng và 1 đến 4 nguyên tử khác loại trên vòng, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh ("heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh"). Trong các nhóm heteroxyclyl chứa một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, điểm liên kết có thể là nguyên tử cacbon hoặc nitơ, ở dạng hóa trị cho phép. Nhóm heteroxyclyl có thể là một vòng ("heteroxyclyl một vòng") hoặc hệ vòng ngưng tụ, cầu hoặc ngưng tụ spiro như hệ hai vòng ("heteroxyclyl hai vòng"), và có thể là no hoặc có thể là không no một phần. Hệ vòng heteroxyclyl hai vòng có thể bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trong một vòng hoặc cả hai vòng. "Heteroxyclyl" còn bao gồm hệ vòng trong đó vòng heteroxyclyl, như được xác định ở trên, được ngưng tụ với một hoặc nhiều nhóm carboxyclyl trong đó điểm liên kết là trên vòng carboxyclyl hoặc heteroxyclyl, hoặc hệ vòng trong đó vòng heteroxyclyl, như được xác định ở trên, được ngưng tụ với một hoặc nhiều nhóm aryl hoặc heteroaryl, trong đó điểm liên kết là trên vòng heteroxyclyl, và trong các trường hợp này, số cạnh vòng tiếp tục biểu thị số cạnh vòng trong hệ vòng heteroxyclyl. Theo các phương án nhất định, mỗi trường hợp heteroxyclyl độc lập tùy ý được thế, ví dụ, không được thế ("heteroxyclyl không được thế") hoặc được thế ("heteroxyclyl không được thế") bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm heteroxyclyl là heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm heteroxyclyl là heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh được thế.

Theo một số phương án, nhóm heteroxyclyl là hệ vòng không thơm 5 đến 10 cạnh có các nguyên tử cacbon vòng và 1 đến 4 nguyên tử khác loại trên vòng, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh ("heteroxyclyl có 5 đến 10 cạnh"). Theo một số phương án, nhóm heteroxyclyl là hệ vòng không thơm 5 đến 8 cạnh có các nguyên tử cacbon vòng và 1 đến 4 nguyên tử khác loại trên vòng, trong đó

mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh ("heteroxyclyl có 5 đến 8 cạnh"). Theo một số phương án, nhóm heteroxyclyl là hệ vòng không thơm 5 đến 6 cạnh có các nguyên tử cacbon vòng và 1 đến 4 nguyên tử khác loại trên vòng, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh ("heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh"). Theo một số phương án, heteroxyclyl 5 đến 6 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại trên vòng độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo một số phương án, heteroxyclyl 5 đến 6 cạnh có 1 đến 2 nguyên tử khác loại trên vòng độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo một số phương án, heteroxyclyl 5 đến 6 cạnh có một nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

Các nhóm heteroxyclyl 3 cạnh làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn, azirdinyl, oxiranyl, và thiorenyl. Nhóm heteroxyclyl 4 cạnh làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn, azetidinyl, oxetanyl, và thietanyl. Các nhóm heteroxyclyl có 5 cạnh chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, dihydrothiophenyl, pyrolidinyl, dihydropyrolyl, và pyrolyl–2,5–dion. Các nhóm heteroxyclyl có 5 cạnh làm ví dụ chứa hai nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn, dioxolanyl, oxasulfuranyl, disulfuranyl, và oxazolidin-2-on. Các nhóm heteroxyclyl có 5 cạnh làm ví dụ chứa ba nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn, triazolinyl, oxadiazolinyl, và thiadiazolinyl. Các nhóm heteroxyclyl có 6 cạnh làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn, piperidinyl, tetrahydropyranyl, dihydropyridinyl, và thianyl. Các nhóm heteroxyclyl có 6 cạnh làm ví dụ chứa hai nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn, piperazinyl, morpholinyl, dithianyl, và dioxanyl. Các nhóm heteroxyclyl có 6 cạnh làm ví dụ chứa ba nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn, triazinanyl, oxadiazinanyl, thiadiazinanyl, oxathiazinanyl, và dioxazinanyl. Các nhóm heteroxyclyl có 7 cạnh làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn, azepanyl, oxepanyl và thiepanyl. Các nhóm heteroxyclyl có 8 cạnh làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn, azocanyl, oxecanyl, và thiocanyl. Các nhóm heteroxyclyl có 5 cạnh làm ví dụ được ngưng tụ với vòng C_6 aryl (ở đây còn được gọi là vòng dị vòng hai vòng ở vị trí 5,6) bao gồm, không giới hạn, indolinyl, isoindolinyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothienyl, benzoxazolinonyl, và tương tự. Các nhóm heteroxyclyl có 6 cạnh làm ví dụ được ngưng tụ với vòng aryl (ở đây còn được gọi là vòng dị vòng hai vòng ở vị trí 6,6) bao gồm, không giới hạn, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, và tương tự.

"Aryl" là gốc của hệ vòng thơm 4n+2 một vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, hai vòng hoặc ba vòng) (ví dụ, có 6, 10, hoặc 14 điện tử π dùng chung trong vòng) có 6 đến 14

nguyên tử cacbon vòng và không chứa nguyên tử khác loại tạo thành hệ vòng thơm ("C_{6-14} aryl"). Theo một số phương án, nhóm aryl có sáu nguyên tử cacbon vòng ("C_6 aryl"; ví dụ, phenyl). Theo một số phương án, nhóm aryl có mười nguyên tử cacbon vòng ("C_{10} aryl"; ví dụ, naphtyl như 1–naphtyl và 2–naphtyl). Theo một số phương án, nhóm aryl có mười bốn nguyên tử cacbon vòng ("C_{14} aryl"; ví dụ, anthraxyl). "Aryl" còn bao gồm hệ vòng trong đó vòng aryl, như được xác định ở trên, được ngưng tụ với một hoặc nhiều nhóm carboxyclyl hoặc heteroxyclyl trong đó gốc hoặc điểm liên kết là trên vòng aryl, và trong các trường hợp này, số nguyên tử cacbon tiếp tục biểu thị số nguyên tử cacbon trong hệ vòng aryl. Theo các phương án nhất định, mỗi trường hợp của nhóm aryl độc lập tùy ý được thế, ví dụ, không được thế ("aryl không được thế") hoặc được thế ("aryl được thế") bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm aryl là C_{6-14} aryl không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm aryl là C_{6-14} aryl được thế.

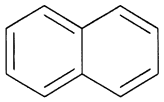
"Heteroaryl" đề cập đến gốc của hệ vòng thơm 4n+2 một vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, hai vòng hoặc ba vòng) có 5 đến 14 cạnh (ví dụ, có 6 hoặc 10 điện tử π dùng chung trong vòng) có các nguyên tử cacbon vòng và 1 đến 4 nguyên tử khác loại trên vòng tạo thành hệ vòng thơm, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh ("heteroaryl có 5 đến 14 cạnh"). Theo các phương án nhất định, heteroaryl là gốc của hệ vòng thơm 4n+2 một vòng hoặc hai vòng có 5 đến 10 cạnh có các nguyên tử cacbon vòng và 1 đến 4 nguyên tử khác loại trên vòng tạo thành hệ vòng thơm, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh ("heteroaryl 5 đến 10 cạnh"). Trong các nhóm heteroaryl chứa một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, điểm liên kết có thể là nguyên tử cacbon hoặc nitơ, ở dạng hóa trị cho phép. Hệ vòng heteroaryl hai vòng có thể bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trong một vòng hoặc cả hai vòng. "Heteroaryl" bao gồm các hệ vòng trong đó vòng heteroaryl, như được xác định ở trên, được ngưng tụ với một hoặc nhiều nhóm carboxyclyl hoặc heteroxyclyl trong đó điểm liên kết là trên vòng heteroaryl, và trong các trường hợp này, số cạnh vòng tiếp tục biểu thị số cạnh vòng trong hệ vòng heteroaryl. "Heteroaryl" còn bao gồm hệ vòng trong đó vòng heteroaryl, như được xác định ở trên, được ngưng tụ với một hoặc nhiều nhóm aryl trong đó điểm liên kết là trên vòng aryl hoặc heteroaryl, và trong các trường hợp này, số cạnh vòng biểu thị số cạnh vòng trong hệ vòng (aryl/heteroaryl) được ngưng tụ. Các nhóm heteroaryl hai vòng trong đó một vòng không chứa nguyên tử khác loại (ví dụ, indolyl, quinolinyl, carbazolyl, và tương tự) thì điểm liên kết có thể là trên vòng, ví dụ, vòng mang nguyên tử khác loại (ví dụ, 2–indolyl) hoặc vòng không chứa nguyên tử khác loại (ví dụ, 5–indolyl).

Theo một số phương án, nhóm heteroaryl là hệ vòng thơm 5 đến 14 cạnh có các nguyên tử cacbon vòng và 1 đến 4 nguyên tử khác loại trên vòng tạo thành hệ vòng thơm, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh ("heteroaryl có 5 đến 14 cạnh"). Theo một số phương án, nhóm heteroaryl là hệ vòng thơm 5 đến 10 cạnh có các nguyên tử cacbon vòng và 1 đến 4 nguyên tử khác loại trên vòng tạo thành hệ vòng thơm, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh ("heteroaryl có 5 đến 10 cạnh"). Theo một số phương án, nhóm heteroaryl là hệ vòng thơm 5 đến 8 cạnh có các nguyên tử cacbon vòng và 1 đến 4 nguyên tử khác loại trên vòng tạo thành hệ vòng thơm, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh ("heteroaryl có 5 đến 8 cạnh"). Theo một số phương án, nhóm heteroaryl là hệ vòng thơm 5 đến 6 cạnh có các nguyên tử cacbon vòng và 1 đến 4 nguyên tử khác loại trên vòng tạo thành hệ vòng thơm, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh ("heteroaryl có 5 đến 6 cạnh"). Theo một số phương án, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại trên vòng độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo một số phương án, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có 1 đến 2 nguyên tử khác loại trên vòng độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo một số phương án, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có 1 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, mỗi trường hợp của nhóm heteroaryl độc lập tùy ý được thế, ví dụ, không được thế ("heteroaryl không được thế") hoặc được thế ("heteroaryl được thế") bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm heteroaryl là heteroaryl có 5 đến 14 cạnh không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm heteroaryl là heteroaryl có 5 đến 14 cạnh được thế.

Các nhóm heteroaryl có 5 cạnh làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn, pyrolyl, furanyl và thiophenyl. Các nhóm heteroaryl có 5 cạnh làm ví dụ chứa hai nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, và isothiazolyl. Các nhóm heteroaryl có 5 cạnh làm ví dụ chứa ba nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn, triazolyl, oxadiazolyl, và thiadiazolyl. Các nhóm heteroaryl có 5 cạnh làm ví dụ chứa bốn nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn, tetrazolyl. Các nhóm heteroaryl có 6 cạnh làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn, pyridinyl. Các nhóm heteroaryl có 6 cạnh làm ví dụ chứa hai nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn, pyridazinyl, pyrimidinyl, và pyrazinyl. Các nhóm heteroaryl có 6 cạnh làm ví dụ chứa ba hoặc bốn nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn, triazinyl và tetrazinyl, tương ứng. Các nhóm heteroaryl có 7 cạnh làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn, azepinyl, oxepinyl, và

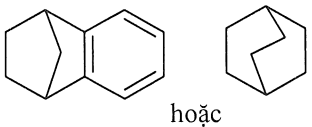
thiepinyl. Các nhóm heteroaryl hai vòng ở vị trí 5,6 làm ví dụ bao gồm, không giới hạn, indolyl, isoindolyl, indazolyl, benzotriazolyl, benzothiophenyl, isobenzothiophenyl, benzofuranyl, benzoisofuranyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzoxadiazolyl, benzthiazolyl, benzisothiazolyl, benzthiadiazolyl, indolizinyl, và purinyl. Các nhóm heteroaryl hai vòng ở vị trí 6,6 làm ví dụ bao gồm, không giới hạn, naphthyridinyl, pteridinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, xinnolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, và quinazolinyl.

"Được ngưng tụ" hoặc "được ngưng tụ ở vị trí ortho" được sử dụng thay phiên nhau ở đây, và đề cập đến hai vòng có hai nguyên tử và một liên kết chung, ví dụ,



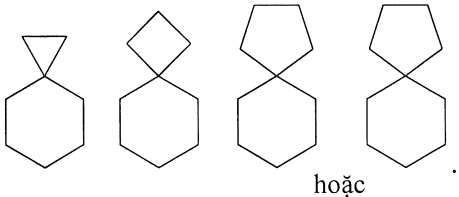
naphtalen

"Liên kết cầu" là hệ vòng chứa (1) nguyên tử hoặc nhóm các nguyên tử đầu cầu nối hai hoặc nhiều vị trí không liền kề của cùng một vòng; hoặc (2) nguyên tử hoặc nhóm các nguyên tử đầu cầu nối hai hoặc nhiều vị trí của các vòng khác nhau của hệ vòng và do đó không tạo ra vòng ngưng tụ ở vị trí ortho, ví dụ,



hoặc

"Spiro" hoặc "được ngưng tụ spiro" là nhóm các nguyên tử nối với cùng một nguyên tử của hệ vòng của vòng cacbon hoặc vòng dị vòng (liên kết đôi), nhờ đó tạo thành vòng, ví dụ,



hoặc

Sự ngưng tụ spiro ở nguyên tử đầu cầu cũng được dự tính.

"Không no một phần" là nhóm bao gồm ít nhất một liên kết đôi hoặc liên kết ba. Thuật ngữ "không no một phần" được dự định bao gồm các vòng có nhiều vị trí không no, nhưng không nhằm mục đích bao gồm các nhóm thơm (ví dụ, các nhóm aryl hoặc heteroaryl) như được xác định ở đây. Cũng vậy, "no" là nhóm không chứa liên kết đôi hoặc liên kết ba, nghĩa là, chứa toàn liên kết đơn.

Theo một số phương án, nhóm béo, nhóm alkyl, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm carboxyclyl, nhóm heteroxyclyl, nhóm aryl, và nhóm heteroaryl, như được xác

định ở đây, tùy ý được thế (ví dụ, nhóm béo "được thế" hoặc "không được thế", nhóm alkyl "được thế" hoặc "không được thế", nhóm alkenyl "được thế" hoặc "không được thế", nhóm alkynyl "được thế" hoặc "không được thế", nhóm carboxyclyl "được thế" hoặc "không được thế", nhóm heteroxyclyl "được thế" hoặc "không được thế", nhóm aryl "được thế" hoặc "không được thế" hoặc nhóm heteroaryl "được thế" hoặc "không được thế"). Nói chung, thuật ngữ "được thế", dù có thuật ngữ "tùy ý" đứng trước hay không, nghĩa là ít nhất một hydro có mặt trong nhóm (ví dụ, nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ) được thay thế bằng phần tử thế cho phép, ví dụ, phần tử thế mà khi thế dẫn đến hợp chất bền, ví dụ, hợp chất không trải qua sự biến đổi tự phát như bằng phản ứng sắp xếp lại, phản ứng đóng vòng, phản ứng khử, hoặc phản ứng khác. Trừ khi có quy định khác, nhóm "được thế" có phần tử thế ở một hoặc nhiều vị trí có thể thế của nhóm, và khi có nhiều hơn một vị trí trong cấu trúc bất kỳ đã nêu được thế, thì phần tử thế là giống hoặc khác nhau ở mỗi vị trí. Thuật ngữ "được thế" được dự tính bao gồm việc thế bằng tất cả các phần tử thế cho phép của các hợp chất hữu cơ, bao gồm các phần tử thế bất kỳ được mô tả ở đây dẫn đến sự hình thành hợp chất bền. Sáng chế dự tính đến sự kết hợp bất kỳ và tất cả các sự kết hợp này để đạt được hợp chất bền. Đối với mục đích của sáng chế, các nguyên tử khác loại như nitơ có thể có các phần tử thế hydro và/hoặc phần tử thế thích hợp bất kỳ như được mô tả ở đây mà thỏa mãn các hóa trị của nguyên tử khác loại và dẫn đến sự hình thành gốc bền.

Các phần tử thế nguyên tử cacbon làm ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_3{}^+X^-$, $-N(OR^{cc})R^{bb}$, $-SH$, $-SR^{aa}$, $-SSR^{cc}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2H$, $-CHO$, $-C(OR^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2OR^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-S(=O)R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-OSi(R^{aa})_3$ $-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, $-SC(=O)R^{aa}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-P(=O)(NR^{bb})_2$, $-OP(=O)(NR^{bb})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3$, $-B(R^{aa})_2$, $-B(OR^{cc})_2$, $-BR^{aa}(OR^{cc})$, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} perhaloalkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} carboxyclyl, heteroxyclyl có 3 đến 14 cạnh, C_{6-14} aryl, và heteroaryl có 5 đến 14 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{dd};

hoặc hai hydro giống nhau trên nguyên tử cacbon được thay thế bằng nhóm =O, =S, $=NN(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$, $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$, hoặc $=NOR^{cc}$;

mỗi trường hợp của R^{aa} độc lập được chọn từ C_{1-10} alkyl, C_{1-10} perhaloalkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} carboxyclyl, heteroxyclyl có 3 đến 14 cạnh, C_{6-14} aryl, và heteroaryl có 5 đến 14 cạnh, hoặc hai nhóm R^{aa} được liên kết tạo ra vòng heteroxyclyl có 3 đến 14 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 14 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{dd};

mỗi R^{bb} độc lập được chọn từ hydro, –OH, $–OR^{aa}$, $–N(R^{cc})_2$, –CN, $–C(=O)R^{aa}$, $–C(=O)N(R^{cc})_2$, $–CO_2R^{aa}$, $–SO_2R^{aa}$, $–C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $–C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $–SO_2N(R^{cc})_2$, $–SO_2R^{cc}$, $–SO_2OR^{cc}$, $–SOR^{aa}$, $–C(=S)N(R^{cc})_2$, $–C(=O)SR^{cc}$, $–C(=S)SR^{cc}$, $–P(=O)_2R^{aa}$, $–P(=O)(R^{aa})_2$, $–P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $–P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} perhaloalkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} carboxyclyl, heteroxyclyl có 3 đến 14 cạnh, C_{6-14} aryl, và heteroaryl có 5 đến 14 cạnh, hoặc hai nhóm R^{bb} được liên kết tạo ra vòng heteroxyclyl có 3 đến 14 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 14 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{dd};

mỗi R^{cc} độc lập được chọn từ hydro, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} perhaloalkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} carboxyclyl, heteroxyclyl có 3 đến 14 cạnh, C_{6-14} aryl, và heteroaryl có 5 đến 14 cạnh, hoặc hai nhóm R^{cc} được liên kết tạo ra vòng heteroxyclyl có 3 đến 14 cạnh hoặc vòng heteroaryl 5 đến 14 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{dd};

mỗi R^{dd} độc lập được chọn từ halogen, –CN, $–NO_2$, $–N_3$, $–SO_2H$, $–SO_3H$, –OH, $–OR^{ee}$, $–ON(R^{ff})_2$, $–N(R^{ff})_2$, $–N(R^{ff})_3{}^+X^-$, $–N(OR^{ee})R^{ff}$, –SH, $–SR^{ee}$, $–SSR^{ee}$, $–C(=O)R^{ee}$, $–CO_2H$, $–CO_2R^{ee}$, $–OC(=O)R^{ee}$, $–OCO_2R^{ee}$, $–C(=O)N(R^{ff})_2$, $–OC(=O)N(R^{ff})_2$, $–NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $–NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $–NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $–C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $–OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $–OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $–C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $–OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $–NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$,– $NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $–SO_2N(R^{ff})_2$, $–SO_2R^{ee}$, $–SO_2OR^{ee}$, $–OSO_2R^{ee}$, $–S(=O)R^{ee}$, $–Si(R^{ee})_3$, $–OSi(R^{ee})_3$, $–C(=S)N(R^{ff})_2$, $–C(=O)SR^{ee}$, $–C(=S)SR^{ee}$, $–SC(=S)SR^{ee}$, $–P(=O)_2R^{ee}$, $–P(=O)(R^{ee})_2$, $–OP(=O)(R^{ee})_2$, $–OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} perhaloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} carboxyclyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và

heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{gg}, hoặc hai phần tử thế R^{dd} giống nhau có thể được liên kết tạo ra =O hoặc =S;

mỗi R^{ee} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} perhaloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} carboxyclyl, C_{6-10} aryl, heteroxyclyl 3 đến 10 cạnh, và heteroaryl có 3 đến 10 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{gg};

mỗi R^{ff} độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} perhaloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} carboxyclyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc hai nhóm R^{ff} được liên kết tạo ra vòng heteroxyclyl có 3 đến 14 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 14 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{gg}; và

mỗi R^{gg} độc lập là halogen, –CN, $–NO_2$, $–N_3$, $–SO_2H$, $–SO_3H$, –OH, $–OC_{1-6}$ alkyl, $–ON(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $–N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $–N(C_{1-6}$ alkyl$)_3^+X^–$, $–NH(C_{1-6}$ alkyl$)_2^+X^–$, $–NH_2(C_{1-6}$ alkyl$)^+X^–$, $–NH_3^+X^–$, $–N(OC_{1-6}$ alkyl$)(C_{1-6}$ alkyl), $–N(OH)(C_{1-6}$ alkyl), –NH(OH), –SH, $–SC_{1-6}$ alkyl, $–SS(C_{1-6}$ alkyl), $–C(=O)(C_{1-6}$ alkyl), $–CO_2H$, $–CO_2(C_{1-6}$ alkyl), $–OC(=O)(C_{1-6}$ alkyl), $–OCO_2(C_{1-6}$ alkyl), $–C(=O)NH_2$, $–C(=O)N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $–OC(=O)NH(C_{1-6}$ alkyl), $–NHC(=O)(\ C_{1-6}$ alkyl), $–N(C_{1-6}$ alkyl$)C(=O)(C_{1-6}$ alkyl), $–NHCO_2(C_{1-6}$ alkyl), $–NHC(=O)N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $–NHC(=O)NH(C_{1-6}$ alkyl), $–NHC(=O)NH_2$, $–C(=NH)O(C_{1-6}$ alkyl), $–OC(=NH)(C_{1-6}$ alkyl), $–OC(=NH)OC_{1-6}$ alkyl, $–C(=NH)N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $–C(=NH)NH(C_{1-6}$ alkyl), $–C(=NH)NH_2$, $–OC(=NH)N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $–OC(NH)NH(C_{1-6}$ alkyl), $–OC(NH)NH_2$, $–NHC(NH)N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $–NHC(=NH)NH_2$, $–NHSO_2(C_{1-6}$ alkyl), $–SO_2N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $–SO_2NH(C_{1-6}$ alkyl), $–SO_2NH_2$,$–SO_2C_{1-6}$ alkyl, $–SO_2OC_{1-6}$ alkyl, $–OSO_2C_{1-6}$ alkyl, $–SOC_{1-6}$ alkyl, $–Si(C_{1-6}$ alkyl$)_3$, $–OSi(C_{1-6}$ alkyl$)_3$ $–C(=S)N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, C(=S)NH(C_{1-6} alkyl), $C(=S)NH_2$, $–C(=O)S(C_{1-6}$ alkyl), $–C(=S)SC_{1-6}$ alkyl, $–SC(=S)SC_{1-6}$ alkyl, $–P(=O)_2(C_{1-6}$ alkyl), $–P(=O)(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $–OP(=O)(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $–OP(=O)(OC_{1-6}$ alkyl$)_2$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} perhaloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} carboxyclyl, C_{6-10} aryl, heteroxyclyl 3 đến 10 cạnh, heteroaryl 5 đến 10 cạnh; hoặc hai phần tử thế R^{gg} giống nhau có thể được liên kết tạo ra =O hoặc =S; trong đó $X^–$ là ion trái dấu.

"Ion trái dấu" hoặc "ion trái dấu anion" là nhóm tích điện âm được kết hợp với nhóm amin bậc bốn cation để duy trì sự trung hòa điện tử. Các ion trái dấu làm ví dụ bao gồm các ion halogenua (ví dụ, $F^–$, $Cl^–$, $Br^–$, $I^–$), $NO_3^–$, $ClO_4^–$, $OH^–$, $H_2PO_4^–$, $HSO_4^–$, các ion sulfonat (ví dụ, metansulfonat, triflometansulfonat, p–toluensulfonat, benzensulfonat, 10–camphor sulfonat, naphtalen–2–sulfonat, naphtalen–1–axit sulfonic–5–sulfonat, etan–

1–axit sulfonic–2–sulfonat, và tương tự), và các ion carboxylat (ví dụ, axetat, etanoat, propanoat, benzoat, glyxerat, lactat, tartrat, glycolat, và tương tự).

"Halo" hoặc "halogen" là flo (flo, –F), clo (clo, –Cl), brom (brom, –Br), hoặc iot (iot, –I).

Các nguyên tử nitơ có thể được thế hoặc không được thế ở dạng hóa trị cho phép, và bao gồm các nguyên tử nitơ bậc một, bậc hai, bậc ba, và bậc bốn. Các phần tử thế nguyên tử nitơ làm ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, hydro, –OH, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, –CN, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} perhaloalkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} carboxyclyl, heteroxyclyl có 3 đến 14 cạnh, C_{6-14} aryl, và heteroaryl có 5 đến 14 cạnh, hoặc hai nhóm R^{cc} được gắn với nguyên tử nitơ được liên kết tạo ra vòng heteroxyclyl có 3 đến 14 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 14 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{dd}, và trong đó R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} và R^{dd} là như được xác định ở trên.

Theo các phương án nhất định, phần tử thế có mặt trên nguyên tử nitơ là nhóm bảo vệ nitơ (còn được gọi là nhóm bảo vệ amino). Các nhóm bảo vệ nitơ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các nhóm –OH, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, C_{1-10} alkyl (ví dụ, aralkyl, heteroaralkyl), C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} carboxyclyl, heteroxyclyl có 3 đến 14 cạnh, C_{6-14} aryl, và heteroaryl có 5 đến 14 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aralkyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{dd}, và trong đó R^{aa}, R^{bb}, R^{cc}, và R^{dd} được xác định ở đây. Các nhóm bảo vệ nitơ đã được biết đến trong lĩnh vực này và bao gồm các nhóm được mô tả chi tiết trong tài liệu Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999.

Các nhóm bảo vệ amit nitơ (ví dụ, $-C(=O)R^{aa}$) bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, formamit, axetamit, cloaxetamit, tricloaxetamit, trifloaxetamit, phenylaxetamit, 3–phenylpropanamit, picolinamit, 3–pyridylcarboxamit, dẫn xuất *N*–benzoylphenylalanyl, benzamit, *p*–phenylbenzamit, *o*–nitophenylaxetamit, *o*–nitrophenoxyaxetamit, acetoaxetamit, (*N'*–dithiobenzyloxyaxylamino)axetamit, 3–(*p*–hydroxyphenyl) propanamit, 3–(*o*–nitrophenyl)propanamit, 2–metyl–2–(*o*–nitrophenoxy)propanamit, 2–

metyl–2–(*o*–phenylazophenoxy)propanamit, 4–clobutanamit, 3–metyl–3–nitrobutanamit, *o*–nitrocinnamit, *N*–axetylmethionin, *o*–nitrobenzamit, và *o*–(benzoyloxymetyl)benzamit.

Các nhóm bảo vệ carbamat nitơ (ví dụ, –C(=O)OR^{aa}) bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, metyl carbamat, etyl carbamant, 9–fluorenylmetyl carbamat (Fmoc), 9–(2–sulfo)fluorenylmetyl carbamat, 9–(2,7–dibromo)floenylmetyl carbamat, 2,7–di–*t*–butyl–[9–(10,10–dioxo–10,10,10,10–tetrahydrothioxantyl)]metyl carbamat (DBD–Tmoc), 4–metoxyphenaxyl carbamat (Phenoc), 2,2,2–tricloetyl carbamat (Troc), 2–trimetylsilyletyl carbamat (Teoc), 2–phenyletyl carbamat (hZ), 1–(1–adamantyl)–1–metyletyl carbamat (Adpoc), 1,1–dimetyl–2–haloetyl carbamat, 1,1–dimetyl–2,2–dibromoetyl carbamat (DB–*t*–BOC), 1,1–dimetyl–2,2,2–tricloetyl carbamat (TCBOC), 1–metyl–1–(4–biphenylyl)etyl carbamat (Bpoc), 1–(3,5–di–*t*–butylphenyl)–1–metyletyl carbamat (*t*–Bumeoc), 2–(2'– và 4'–pyridyl)etyl carbamat (Pyoc), 2–(*N,N*–dixyclohexylcarboxamido)etyl carbamat, *t*–butyl carbamat (BOC), 1–adamantyl carbamat (Adoc), vinyl carbamat (Voc), alyl carbamat (Alloc), 1–isopropylalyl carbamat (Ipaoc), xinnamyl carbamat (Coc), 4–nitroxinnamyl carbamat (Noc), 8–quinolyl carbamat, *N*–hydroxypiperidinyl carbamat, alkyldithio carbamat, benzyl carbamat (Cbz), *p*–metoxybenzyl carbamat (Moz), *p*–nitobenzyl carbamat, *p*–bromobenzyl carbamat, *p*–chlorobenzyl carbamat, 2,4–diclobenzyl carbamat, 4–metylsulfinylbenzyl carbamat (Msz), 9–anthrylmetyl carbamat, diphenylmetyl carbamat, 2–metylthioetyl carbamat, 2–metylsulfonyletyl carbamat, 2–(*p*–toluensulfonyl)etyl carbamat, [2–(1,3–dithianyl)]metyl carbamat (Dmoc), 4–metylthiophenyl carbamat (Mtpc), 2,4–dimetylthiophenyl carbamat (Bmpc), 2–phosphonioetyl carbamat (Peoc), 2–triphenylphosphonioisopropyl carbamat (Ppoc), 1,1–dimetyl–2–xyanoetyl carbamat, *m*–clo–*p*–axyloxybenzyl carbamat, *p*–(dihydroxyboryl)benzyl carbamat, 5–benzisoxazolylmetyl carbamat, 2–(triflometyl)–6–chromonylmetyl carbamat (Tcroc), *m*–nitrophenyl carbamat, 3,5–dimetoxybenzyl carbamat, *o*–nitrobenzyl carbamat, 3,4–dimetoxy–6–nitrobenzyl carbamat, phenyl(*o*–nitrophenyl)metyl carbamat, *t*–amyl carbamat, *S*–benzyl thiocarbamat, *p*–xyanobenzyl carbamat, xyclobutyl carbamat, xyclohexyl carbamat, xyclopentyl carbamat, xyclopropylmetyl carbamat, *p*–decyloxybenzyl carbamat, 2,2–dimetoxyaxylvinyl carbamat, *o*–(*N,N*–dimetylcarboxamido)benzyl carbamat, 1,1–dimetyl–3–(*N,N*–dimetylcarboxamido)propyl carbamat, 1,1–dimetylpropynyl carbamat, di(2–pyridyl)metyl carbamat, 2–furanylmetyl carbamat, 2–iodoetyl carbamat, isoborynl carbamat, isobutyl carbamat, isonicotinyl carbamat, *p*–(*p'*–metoxyphenylazo)benzyl carbamat, 1–metylxyclobutyl carbamat, 1–metylxyclohexyl carbamat, 1–metyl–1–xyclopropylmetyl carbamat, 1–metyl–1–(3,5–dimetoxyphenyl)etyl carbamat, 1–metyl–1–

(*p*–phenylazophenyl)etyl carbamat, 1–metyl–1–phenyletyl carbamat, 1–metyl–1–(4–pyridyl)etyl carbamat, phenyl carbamat, *p*–(phenylazo)benzyl carbamat, 2,4,6–tri–*t*–butylphenyl carbamat, 4–(trimetylamoni)benzyl carbamat, và 2,4,6–trimetylbenzyl carbamat.

Các nhóm bảo vệ sulfonamit nitơ (ví dụ, $–S(=O)_2R^{aa}$) bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, *p*–toluensulfonamit (Ts), benzensulfonamit, 2,3,6,–trimetyl–4–metoxybenzensulfonamit (Mtr), 2,4,6–trimetoxybenzensulfonamit (Mtb), 2,6–dimetyl–4–metoxybenzensulfonamit (Pme), 2,3,5,6–tetrametyl–4–metoxybenzensulfonamit (Mte), 4–metoxybenzensulfonamit (Mbs), 2,4,6–trimetylbenzensulfonamit (Mts), 2,6–dimetoxy–4–metylbenzensulfonamit (iMds), 2,2,5,7,8–pentametylchroman–6–sulfonamit (Pmc), metansulfonamit (Ms), β–trimetylsilyletansulfonamit (SES), 9–anthracensulfonamit, 4–(4',8'–dimetoxynaphtylmetyl)benzensulfonamit (DNMBS), benzylsulfonamit, triflometylsulfonamit, và phenaxylsulfonamit.

Các nhóm bảo vệ nitơ khác bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, dẫn xuất phenothiazinyl–(10)–axyl, dẫn xuất *N'*–*p*–toluensulfonylaminoaxyl, dẫn xuất *N'*–phenylaminothioaxyl, dẫn xuất *N*–benzoylphenylalanyl, dẫn xuất *N*–axetylmethionin, 4,5–diphenyl–3–oxazolin–2–on, *N*–phthalimit, *N*–dithiasucxinimit (Dts), *N*–2,3–diphenylmaleimit, *N*–2,5–dimetylpyrol, sản phẩm cộng *N*–1,1,4,4–tetrametyldisilylazaxyclopentan (STABASE), 1,3–dimetyl–1,3,5–triazaxyclohexan–2–on được thế ở vị trí 5, 1,3–dibenzyl–1,3,5–triazaxyclohexan–2–on được thế ở vị trí 5, 3,5–dinitro–4–pyridon được thế ở vị trí 1, *N*–metylamin, *N*–alylamin, *N*–[2–(trimetylsilyl)etoxy]metylamin (SEM), *N*–3–axetoxypropylamin, *N*–(1–isopropyl–4–nitro–2–oxo–3–pyroolin–3–yl)amin, các muối amoni bậc bốn, *N*–benzylamin, *N*–di(4–metoxyphenyl)metylamin, *N*–5–dibenzosuberylamin, *N*–triphenylmetylamin (Tr), *N*–[(4–metoxyphenyl)diphenylmetyl]amin (MMTr), *N*–9–phenylfluorenylamin (PhF), *N*–2,7–diclo–9–fluorenylmetylenamin, *N*–feroxenylmetylamino (Fcm), *N*–2–picolylamino *N'*–oxit, *N*–1,1–dimetylthiometylenamin, *N*–benzylidenamin, *N*–*p*–metoxybenzylidenamin, *N*–diphenylmetylenamin, *N*–[(2–pyridyl)mesityl]metylenamin, *N*–(*N',N'*–dimetylaminometylen)amin, *N,N'*–isopropylidendiamin, *N*–*p*–nitrobenzylidenamin, *N*–salixylidenamin, *N*–5–closalixylidenamin, *N*–(5–clo–2–hydroxyphenyl)phenylmetylenamin, *N*–xyclohexylidenamin, *N*–(5,5–dimetyl–3–oxo–1–xyclohexenyl)amin, dẫn xuất *N*–boran, dẫn xuất axit *N*–diphenylborinic, *N*–[phenyl(pentaaxylcrom– hoặc vonfram)axyl]amin, *N*–đồng chelat, *N*–kẽm chelat, *N*–nitroamin, *N*–nitrosoamin, amin *N*–oxit, diphenylphosphinamit (Dpp), dimetylthiophosphinamit (Mpt), diphenylthiophosphinamit (Ppt), dialkyl

phosphoramidat, dibenzyl phosphoramidat, diphenyl phosphoramidat, benzensulfenamit, *o*–nitrobenzensulfenamit (Nps), 2,4–dinitrobenzensulfenamit, pentaclobenzensulfenamit, 2–nitro–4–metoxybenzensulfenamit, triphenylmetylsulfenamit, và 3–nitropyridinsulfenamit (Npys).

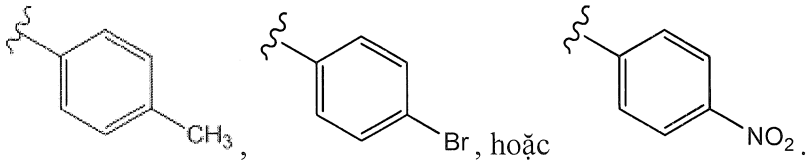
Theo các phương án nhất định, phần tử thế có mặt trên nguyên tử oxy là nhóm bảo vệ oxy (còn được gọi là nhóm bảo vệ hydroxyl). Nhóm bảo vệ oxy bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, $–R^{aa}$, $–N(R^{bb})_2$, $–C(=O)SR^{aa}$, $–C(=O)R^{aa}$, $–CO_2R^{aa}$, $–C(=O)N(R^{bb})_2$, $–C(=NR^{bb})R^{aa}$, $–C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $–C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $–S(=O)R^{aa}$, $–SO_2R^{aa}$, $–Si(R^{aa})_3$, $–P(R^{cc})_2$, $–P(R^{cc})_3$, $–P(=O)_2R^{aa}$, $–P(=O)(R^{aa})_2$, $–P(=O)(OR^{cc})_2$, $–P(=O)_2N(R^{bb})_2$, và $–P(=O)(NR^{bb})_2$, trong đó R^{aa}, R^{bb}, và R^{cc} được xác định ở đây. Nhóm bảo vệ oxy đã được biết đến trong lĩnh vực này và bao gồm các nhóm được mô tả chi tiết trong tài liệu Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999.

Nhóm bảo vệ oxy làm ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, metyl, metoxylmetyl (MOM), metylthiometyl (MTM), *t*–butylthiometyl, (phenyldimetylsilyl)metoxymetyl (SMOM), benzyloxymetyl (BOM), *p*–metoxybenzyloxymetyl (PMBM), (4–metoxyphenoxy)metyl (*p*–AOM), guaiacolmetyl (GUM), *t*–butoxymetyl, 4–pentenyloxymetyl (POM), siloxymetyl, 2–metoxyetoxymetyl (MEM), 2,2,2–tricloetoxymetyl, bis(2–cloetoxy)metyl, 2–(trimetylsilyl)etoxymetyl (SEMOR), tetrahydropyranyl (THP), 3–bromotetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, 1–metoxyxyclohexyl, 4–metoxytetrahydropyranyl (MTHP), 4–metoxytetrahydrothiopyranyl, 4–metoxytetrahydrothiopyranyl S,S–dioxit, 1–[(2–clo–4–metyl)phenyl]–4–metoxypiperidin–4–yl (CTMP), 1,4–dioxan–2–yl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiofuranyl, 2,3,3a,4,5,6,7,7a–octahydro–7,8,8–trimetyl–4,7–methanobenzofuran–2–yl, 1–etoxyetyl, 1–(2–cloetoxy)etyl, 1–metyl–1–metoxyetyl, 1–metyl–1–benzyloxyetyl, 1–metyl–1–benzyloxy–2–floetyl, 2,2,2–tricloetyl, 2–trimetylsilyletyl, 2–(phenylselenyl)etyl, *t*–butyl, alyl, *p*–clophenyl, *p*–metoxyphenyl, 2,4–dinitrophenyl, benzyl (Bn), *p*–metoxybenzyl, 3,4–dimetoxybenzyl, *o*–nitrobenzyl, *p*–nitrobenzyl, *p*–halobenzyl, 2,6–diclobenzyl, *p*–xyanobenzyl, *p*–phenylbenzyl, 2–picolyl, 4–picolyl, 3–metyl–2–picolyl *N*–oxido, diphenylmetyl, *p,p'*–dinitrobenzhydryl, 5–dibenzosuberyl, triphenylmetyl, α–naphtyldiphenylmetyl, *p*–metoxyphenyldiphenylmetyl, di(*p*–metoxyphenyl)phenylmetyl, tri(*p*–metoxyphenyl)metyl, 4–(4′–bromophenaxyloxyphenyl)diphenylmetyl, 4,4′,4″–tris(4,5–diclophthalimidophenyl)metyl, 4,4′,4″–tris(levulinoyloxyphenyl)metyl, 4,4′,4″–tris(benzoyloxyphenyl)metyl, 3–(imidazol–1–yl)bis(4′,4″–dimetoxyphenyl)metyl, 1,1–

bis(4–metoxyphenyl)–1′–pyrenylmetyl, 9–anthryl, 9–(9–phenyl)xanthenyl, 9–(9–phenyl–10–oxo)anthryl, 1,3–benzodisulfuran–2–yl, benzisothiazolyl S,S–dioxido, trimetylsilyl (TMS), trietylsilyl (TES), triisopropylsilyl (TIPS), dimetylisopropylsilyl (IPDMS), dietylisopropylsilyl (DEIPS), dimetylthexylsilyl, *t*–butyldimetylsilyl (TBDMS), *t*–butyldiphenylsilyl (TBDPS), tribenzylsilyl, tri–*p*–xylylsilyl, triphenylsilyl, diphenylmetylsilyl (DPMS), *t*–butylmetoxyphenylsilyl (TBMPS), format, benzoylformat, axetat, cloaxetat, dicloaxetat, tricloaxetat, trifloaxetat, metoxyaxetat, triphenylmetoxyaxetat, phenoxyaxetat, *p*–clophenoxyaxetat, 3–phenylpropionat, 4–oxopentanoat (levulinat), 4,4–(etylendithio)pentanoat (levulinoyldithioaxetal), pivaloat, adamantoat, crotonat, 4–metoxycrotonat, benzoat, *p*–phenylbenzoat, 2,4,6–trimetylbenzoat (mesitoat), t–butyl carbonat (BOC), alkyl metyl carbonat, 9–fluorenylmetyl carbonat (Fmoc), alkyl etyl carbonat, alkyl 2,2,2–tricloetyl carbonat (Troc), 2–(trimetylsilyl)etyl carbonat (TMSEC), 2–(phenylsulfonyl) etyl carbonat (Psec), 2–(triphenylphosphonio) etyl carbonat (Peoc), alkyl isobutyl carbonat, alkyl vinyl carbonate alkyl alyl carbonat, alkyl *p*–nitrophenyl carbonat, alkyl benzyl carbonat, alkyl *p*–metoxybenzyl carbonat, alkyl 3,4–dimetoxybenzyl carbonat, alkyl *o*–nitrobenzyl carbonat, alkyl *p*–nitrobenzyl carbonat, alkyl *S*–benzyl thiocarbonat, 4–etoxy–1–napthtyl carbonat, metyl dithiocarbonat, 2–iodobenzoat, 4–azidobutyrat, 4–nitro–4–metylpentanoat, *o*–(dibromometyl)benzoat, 2–formylbenzensulfonat, 2–(metylthiometoxy)etyl, 4–(metylthiometoxy)butyrat, 2–(metylthiometoxymetyl)benzoat, 2,6–diclo–4–metylphenoxyaxetat, 2,6–diclo–4–(1,1,3,3–tetrametylbutyl)phenoxyaxetat, 2,4–bis(1,1–dimetylpropyl)phenoxyaxetat, clodiphenylaxetat, isobutyrat, monosucxinoat, (*E*)–2–metyl–2–butenoat, *o*–(metoxyaxyl)benzoat, α–naphthoat, nitrat, alkyl *N,N,N',N'*–tetrametyl phosphorodiamidat, alkyl *N*–phenylcarbamat, borat, dimetylphosphinothioyl, alkyl 2,4–dinitrophenylsulfenat, sulfat, metansulfonat (mesylat), benzylsulfonat, và tosylat (Ts).

Theo các phương án nhất định, phần tử thế có mặt trên nguyên tử lưu huỳnh là nhóm bảo vệ lưu huỳnh (còn được gọi là nhóm bảo vệ thiol). Các nhóm bảo vệ lưu huỳnh bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, $–R^{aa}$, $–N(R^{bb})_2$, $–C(=O)SR^{aa}$, $–C(=O)R^{aa}$, $–CO_2R^{aa}$, $–C(=O)N(R^{bb})_2$, $–C(=NR^{bb})R^{aa}$, $–C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $–C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $–S(=O)R^{aa}$, $–SO_2R^{aa}$, $–Si(R^{aa})_3$, $–P(R^{cc})_2$, $–P(R^{cc})_3$, $–P(=O)_2R^{aa}$, $–P(=O)(R^{aa})_2$, $–P(=O)(OR^{cc})_2$, $–P(=O)_2N(R^{bb})_2$, và $–P(=O)(NR^{bb})_2$, trong đó R^{aa}, R^{bb}, và R^{cc} được xác định ở đây. Các nhóm bảo vệ lưu huỳnh đã được biết đến trong lĩnh vực này và bao gồm các nhóm được mô tả chi tiết trong tài liệu Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999.

Khi được sử dụng ở đây, "nhóm rời chuyển", hoặc "LG", là thuật ngữ trong lĩnh vực này được hiểu là đề cập đến mảnh phân tử mà nghiêng về cặp điện tử khi tách liên kết heterolytic, trong đó mảnh phân tử này là phân tử anion hoặc phân tử trung hòa. Xem, ví dụ, Smith, March Advanced Organic Chemistry 6th ed. (501–502). Các ví dụ về nhóm rời chuyển thích hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các muối halogenua (như clorua, bromua, hoặc iodua), alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, alkansulfonyloxy, arensulfonyloxy, alkyl-carbonyloxy (ví dụ, axetoxy), arylcarbonyloxy, aryloxy, metoxy, N,O-dimetylhydroxylamino, pixyl, haloformat, $–NO_2$, trialkylamoni, và aryliodonium. Theo một số phương án, nhóm rời chuyển là este của axit sulfonic. Theo một số phương án, este của axit sulfonic có công thức $–OSO_2R^{LG1}$ trong đó R^{LG1} được chọn từ nhóm bao gồm alkyl tùy ý, alkenyl tùy ý được thế, heteroalkyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, arylalkyl tùy ý được thế, và heterarylalkyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^{LG1} là C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, R^{LG1} là metyl. Theo một số phương án, R^{LG1} là $–CF_3$. Theo một số phương án, R^{LG1} là aryl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, R^{LG1} là phenyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, R^{LG1} là:



, hoặc .

Trong một số trường hợp, nhóm rời chuyển là toluensulfonat (tosylat, Ts), metansulfonat (mesylat, Ms), *p*-bromobenzensulfonyl (brosylat, Bs), hoặc triflometansulfonat (triflat, Tf). Trong một số trường hợp, nhóm rời chuyển là brosylat (*p*-bromobenzensulfonyl). Trong một số trường hợp, nhóm rời chuyển là nosylat (2-nitrobenzensulfonyl). Theo một số phương án, nhóm rời chuyển là nhóm chứa sulfonat. Theo một số phương án, nhóm rời chuyển là nhóm tosylat. Nhóm rời chuyển cũng có thể là phosphineoxit (ví dụ, được tạo ra trong phản ứng Mitsunobu) hoặc nhóm rời chuyển nội bộ như epoxit hoặc sulfat vòng.

Các phần tử thế này và các phần tử thế khác làm ví dụ được mô tả chi tiết hơn trong phần Mô tả chi tiết sáng chế, Ví dụ thực hiện sáng chế, và Yêu cầu bảo hộ. Sáng chế không bị giới hạn ở danh sách các phần tử thế làm ví dụ nêu trên theo cách bất kỳ.

"Muối dược dụng" là các muối, trong phạm vi đánh giá chính xác thuốc, thích hợp để sử dụng trong việc tiếp xúc với các mô người và mô động vật khác mà không có độc tính, sự kích thích, phản ứng dị ứng quá mức, và dạng tương tự, và tương ứng với tỷ lệ lợi ích/ rủi ro hợp lý. Muối dược dụng đã được biết đến trong lĩnh vực này. Ví dụ, Berge et al. mô tả chi tiết các muối dược dụng trong tài liệu J. Pharmaceutical Sciences (1977)

66:1–19. Muối dược dụng của các hợp chất bộc lộ ở đây bao gồm các muối có nguồn gốc từ các axit và bazơ vô cơ và hữu cơ. Các ví dụ về muối cộng axit không độc, dược dụng là các muối của nhóm amino được tạo thành bởi các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit phosphoric, axit sulfuric và axit perchloric hoặc bởi các axit hữu cơ như axit axetic, axit oxalic, axit maleic, axit tartaric, axit xitric, axit sucxinic, hoặc axit malonic hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp khác đã dùng trong lĩnh vực này như phương pháp trao đổi ion. Các muối dược dụng khác bao gồm muối adipat, muối alginat, muối ascorbat, muối aspartat, muối benzensulfonat, muối benzoat, muối bisulfat, muối borat, muối butyrat, muối camphorat, muối camphorsulfonat, muối xitrat, muối xyclopentanpropionat, muối digluconat, muối dodecylsulfat, muối etansulfonat, muối format, muối fumarat, muối glucoheptonat, muối glycerophosphat, muối gluconat, muối hemisulfat, muối heptanoat, muối hexanoat, muối hydroiodua, muối 2–hydroxy–etansulfonat, muối lactobionat, muối lactat, muối laurat, muối lauryl sulfat, muối malat, muối maleat, muối malonat, muối metansulfonat, muối 2–naphtalensulfonat, muối nicotinat, muối nitrat, muối oleat, muối oxalat, muối palmitat, muối pamoat, muối pectinat, muối persulfat, muối 3–phenylpropionat, muối phosphat, muối picrat, muối pivalat, muối propionat, muối stearat, muối sucxinat, muối sulfat, muối tartrat, muối thioxyanat, muối *p*–toluensulfonat, muối undecanoat, muối valerat, và các muối tương tự. Các muối có nguồn gốc từ các bazơ thích hợp bao gồm các muối kim loại kiềm, muối kim loại kiềm thổ, muối amoni và muối $N^+(C_{1-4}alkyl)_4$. Các muối kim loại kiềm và kiềm thổ tiêu biểu bao gồm natri, lithi, kali, canxi, magie, và muối tương tự. Các muối dược dụng khác nữa bao gồm các muối bậc bốn nếu thích hợp.

"Đối tượng" dùng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, người (ví dụ, nam giới hoặc nữ giới ở độ tuổi bất kỳ, ví dụ, đối tượng nhi (ví dụ, trẻ sơ sinh, thiếu nhi, thanh thiếu niên) hoặc đối tượng người lớn (ví dụ, người mới lớn, người trung niên hoặc người già)) và/hoặc động vật không phải người khác, ví dụ, động vật có vú không phải người (ví dụ, động vật linh trưởng (ví dụ, khỉ cynomolgus, khỉ nâu); động vật có vú thích hợp về mặt thương mại như gia súc, lợn, ngựa, cừu, dê, mèo, và/hoặc chó), loài chim (ví dụ, loài chim thích hợp về mặt thương mại như gà, vịt, ngỗng, và/hoặc gà tây), loài gặm nhấm (ví dụ, chuột đồng và/hoặc chuột nhắt), loài bò sát, động vật lưỡng cư, và cá. Theo các phương án nhất định, động vật không phải người là động vật có vú. Động vật không phải người có thể là giống đực hoặc giống cái ở độ tuổi phát triển bất kỳ. Động vật không phải người có thể là động vật chuyển gen.

"Tình trạng bệnh," "bệnh," và "rối loạn" được sử dụng luân phiên ở đây.

"Điều trị" và "việc điều trị" bao gồm tác động diễn ra khi đối tượng đang ở tình trạng mà làm giảm sự nghiêm trọng của tình trạng bệnh hoặc trì hoãn hoặc làm chậm tiến triển của tình trạng bệnh ("điều trị hữu hiệu"). "Điều trị" và "việc điều trị" còn bao gồm tác động diễn ra trước khi đối tượng bắt đầu mắc tình trạng bệnh và nó làm ức chế hoặc làm giảm sự nghiêm trọng của tình trạng bệnh ("điều trị phòng ngừa").

"Lượng hữu hiệu" của hợp chất là lượng đủ để dẫn đến phản ứng sinh học mong muốn, ví dụ, điều trị tình trạng bệnh. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này đánh giá rằng, lượng hữu hiệu của hợp chất được mô tả ở đây có thể thay đổi phụ thuộc vào các yếu tố như điểm cuối sinh học mong muốn, dược động học của hợp chất, tình trạng bệnh được điều trị, cách dùng, và độ tuổi và sức khỏe của đối tượng. Lượng hữu hiệu bao gồm lượng dùng để điều trị bệnh và lượng dùng để phòng bệnh.

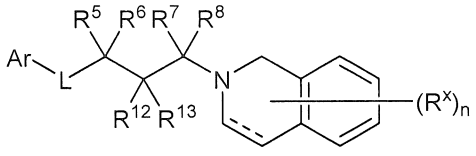
"Lượng hữu hiệu điều trị bệnh" của hợp chất là lượng đủ để tạo ra lợi ích điều trị trong việc điều trị tình trạng bệnh hoặc trì hoãn hoặc làm giảm đến mức thấp nhất một hoặc nhiều triệu chứng kết hợp với tình trạng bệnh. Lượng hữu hiệu điều trị bệnh của hợp chất nghĩa là lượng chất điều trị bệnh, riêng lẻ hoặc kết hợp với liệu pháp khác, tạo ra lợi ích điều trị bệnh trong việc điều trị tình trạng bệnh. Thuật ngữ "lượng hữu hiệu điều trị bệnh" có thể bao gồm lượng mà làm cải thiện toàn bộ liệu pháp, làm giảm hoặc tránh các triệu chứng hoặc nguyên nhân của tình trạng bệnh, hoặc tăng cường hiệu quả điều trị của chất điều trị khác.

"Lượng hữu hiệu phòng bệnh" của hợp chất là lượng đủ để ngăn ngừa tình trạng bệnh, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng kết hợp với tình trạng bệnh hoặc ngăn ngừa sự tái phát của nó. Lượng hữu hiệu phòng bệnh của hợp chất nghĩa là lượng chất điều trị bệnh, riêng lẻ hoặc kết hợp với các chất khác, tạo ra lợi ích phòng bệnh để ngăn ngừa tình trạng bệnh. Thuật ngữ "lượng hữu hiệu phòng bệnh" có thể bao gồm lượng làm cải thiện toàn bộ hiệu quả phòng bệnh hoặc tăng cường hiệu quả phòng bệnh của chất phòng bệnh khác.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "metyltransferaza" thể hiện enzym lớp transferaza có thể chuyển nhóm metyl từ phân tử cho đến phân tử nhận, ví dụ, gốc axit amin của protein hoặc bazơ nucleic của phân tử ADN. Metyltransferaza thường sử dụng nhóm metyl phản ứng liên kết với lưu huỳnh trong S-adenosyl methionin (SAM) làm chất cho metyl. Theo một số phương án, metyltransferaza được mô tả ở đây là protein metyltransferaza. Theo một số phương án, metyltransferaza được mô tả ở đây là histon metyltransferaza. Histon metyltransferaza (HMT) là các enzym biến đổi histon, (bao gồm histon-lysin N-metyltransferaza và histon-arginin N-metyltransferaza), làm xúc tác cho việc chuyển một hoặc nhiều nhóm metyl đến các gốc lysin và arginin của histon protein.

Theo các phương án nhất định, metyltransferaza được mô tả ở đây là histon-arginin N-metyltransferaza.

Như được mô tả chung ở đây, sáng chế đề xuất các hợp chất hữu dụng làm chất ức chế PRMT5. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A):



(A)

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó:

------ là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

R^{12} là hydro, halogen, hoặc C_{1-3}alkyl tùy ý được thế;

R^{13} là hydro, halogen, C_{1-3}alkyl tùy ý được thế, $-NR^{A1}R^{A2}$, hoặc $-OR^1$;

mỗi R^{A1} và R^{A2} độc lập là hydro, C_{1-3} alkyl tùy ý được thế, axyl tùy ý được thế, hoặc nhóm bảo vệ nitơ, hoặc R^{A1} và R^{A2} cùng với nguyên tử nitơ xen giữa tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế;

R^1 là hydro, R^z, hoặc $-C(O)R^z$, trong đó R^z là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế;

L là –N(R)C(O)–, –C(O)N(R)–, –N(R)C(O)N(R)–, –N(R)C(O)O–, hoặc –OC(O)N(R)–;

mỗi R độc lập là hydro hoặc C_{1-6} béo tùy ý được thế;

Ar là vòng thơm một vòng hoặc hai vòng có 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó Ar được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^y, ở dạng hóa trị cho phép; hoặc

Ar là vòng dị vòng một vòng hoặc hai vòng có 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó Ar được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^y, ở dạng hóa trị cho phép;

mỗi R^y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -CN, $-NO_2$, gốc béo tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, $-OR^A$, $-N(R^B)_2$, $-SR^A$, $-C(=O)R^A$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)SR^A$, $-C(O)N(R^B)_2$, $-C(O)N(R^B)N(R^B)_2$, $-OC(O)R^A$, $-OC(O)N(R^B)_2$, $-NR^BC(O)R^A$, $-NR^BC(O)N(R^B)_2$, $-NR^BC(O)N(R^B)N(R^B)_2$, $-NR^BC(O)OR^A$, $-SC(O)R^A$, $-C(=NR^B)R^A$, $-C(=NNR^B)R^A$, $-C(=NOR^A)R^A$, $-C(=NR^B)N(R^B)_2$, $-NR^BC(=NR^B)R^B$, $-C(=S)R^A$, $-C(=S)N(R^B)_2$, $-NR^BC(=S)R^A$, $-S(O)R^A$, $-OS(O)_2R^A$, $-SO_2R^A$, $-NR^BSO_2R^A$, hoặc $-SO_2N(R^B)_2$;

mỗi R^A độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, gốc béo tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, và heteroaryl tùy ý được thế;

mỗi R^B độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, gốc béo tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, và heteroaryl tùy ý được thế, hoặc hai nhóm R^B cùng với các nguyên tử xen giữa tạo thành vòng dị vòng tùy ý được thế;

mỗi R^5, R^6, R^7, và R^8 độc lập là hydro, halo, hoặc gốc béo tùy ý được thế;

mỗi R^x độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -CN, gốc béo tùy ý được thế, -OR', và $-N(R'')_2$;

R' là hydro hoặc gốc béo tùy ý được thế;

mỗi R" độc lập là hydro hoặc gốc béo tùy ý được thế, hoặc hai R" cùng với các nguyên tử xen giữa tạo thành vòng dị vòng; và

n là 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10, ở dạng hóa trị cho phép.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất ở dạng bazơ tự do. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất ở dạng muối dược dụng như được xác định chung ở đây. Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất là muối hydroclorua của nó. Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất là muối tartrat của nó. Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất là muối monotartrat của nó. Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất là muối bitartrat của nó.

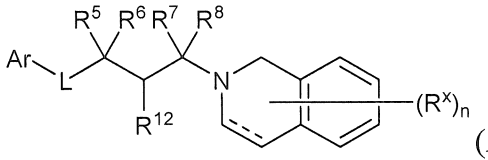
Theo một số phương án, cacbon gắn với R^{12} có hóa học lập thể (*S*). Theo một số phương án, cacbon gắn với R^{12} có hóa học lập thể (*R*). Theo một số phương án, cacbon gắn với R^{13} có hóa học lập thể (*S*). Theo một số phương án, cacbon gắn với R^{13} có hóa học lập thể (*R*).

Như được xác định chung ở trên, R^{12} là hydro, halogen, hoặc $C_{1\text{-}3}$alkyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, R^{12} là hydro. Theo các phương án nhất định, R^{12} là $C_{1\text{-}3}$alkyl tùy ý được thế, ví dụ, tùy ý được thế bằng halogen. Theo các phương án nhất định, R^{12} là C_1alkyl tùy ý được thế, ví dụ, metyl hoặc triflometyl. Theo các phương án nhất định, R^{12} là C_2 alkyl tùy ý được thế, ví dụ, etyl. Theo các phương án nhất định, R^{12} là C_3 alkyl tùy ý được thế, ví dụ, propyl. Theo các phương án nhất định, R^{12} là flo, với điều kiện là R^{13} không phải là $-OR^1$. Theo các phương án nhất định, R^{12} là clo, với điều kiện là R^{13} không phải là $-OR^1$. Theo các phương án nhất định, R^{12} là brom, với điều kiện là R^{13} không phải là $-OR^1$. Theo các phương án nhất định, R^{12} là iot, với điều kiện là R^{13} không phải là $-OR^1$.

Như được xác định chung ở trên, R^{13} là hydro, halogen, C_{1-3}alkyl tùy ý được thế, $-NR^{A1}R^{A2}$, hoặc $-OR^1$. Theo các phương án nhất định, R^{13} là hydro. Theo các phương án nhất định, R^{13} là C_{1-3}alkyl tùy ý được thế, ví dụ, tùy ý được thế bằng halogen. Theo các phương án nhất định, R^{13} là C_1alkyl tùy ý được thế, ví dụ, metyl hoặc triflometyl. Theo các phương án nhất định, R^{13} là C_2 alkyl tùy ý được thế, ví dụ, etyl. Theo các phương án nhất định, R^{13} là C_3 alkyl tùy ý được thế, ví dụ, propyl. Theo các phương án nhất định, R^{13} là flo. Theo các phương án nhất định, R^{13} là clo. Theo các phương án nhất định, R^{13} là brom. Theo các phương án nhất định, R^{13} là iot.

Theo một số phương án, cả R^{12} và R^{13} đều là C_{1-3}alkyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^{12} là halogen, ví dụ, flo, brom, clo, hoặc iot, với điều kiện là R^{13} không phải là $-OR^1$. Theo một số phương án, R^{13} là halogen, ví dụ, flo, brom, clo, hoặc iot. Theo một số phương án, cả R^{12} và R^{13} đều là halogen, ví dụ, flo, brom, clo, hoặc iot. Theo một số phương án, R^{12} là halogen, ví dụ, flo, brom, clo, hoặc iot và R^{13} là C_{1-3}alkyl được thế túy ý. Theo một số phương án, R^{12} là C_{1-3}alkyl tùy ý được thế và R^{13} là halogen, ví dụ, flo, brom, clo, hoặc iot. Theo một số phương án, R^{13} là $-OR^1$. Theo một số phương án, R^{12} là C_{1-3}alkyl tùy ý được thế và R^{13} là $-OR^1$. Theo một số phương án, R^{12} là hydro và R^{13} là $-OR^1$. Theo một số phương án, R^{12} là hydro và R^{13} là C_{1-3}alkyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^{12} là C_{1-3}alkyl tùy ý được thế và R^{13} là hydro. Theo một số phương án, R^{12} là halogen, ví dụ, flo, brom, clo, hoặc iot và R^{13} là hydro. Theo một số phương án, R^{12} là hydro và R^{13} là halogen, ví dụ, flo, brom, clo, hoặc iot.

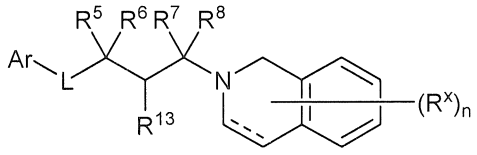
Ví dụ, theo một số phương án của công thức (A), trong đó R^{13} là hydro, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-1):



(A-1)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^5, R^6, R^7, R^8, R^x, R^{12}, n, L, và Ar là như được mô tả ở đây.

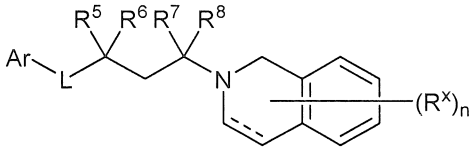
Theo một số phương án của công thức (A), trong đó R^{12} là hydro, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-2):



(A-2)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^5, R^6, R^7, R^8, R^x, R^{13}, n, L, và Ar là như được mô tả ở đây.

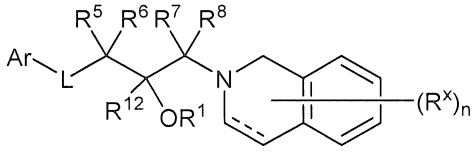
Theo một số phương án của công thức (A), trong đó cả R^{12} và R^{13} đều là hydro, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-3):



(A-3)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^5, R^6, R^7, R^8, R^x, n, L, và Ar là như được mô tả ở đây.

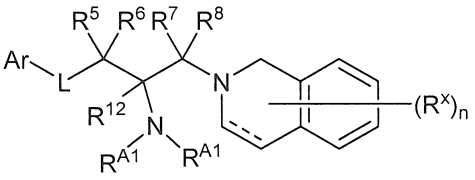
Theo một số phương án của công thức (A), trong đó R^{13} là $-OR^1$, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-4):



(A-4)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1, R^5, R^6, R^7, R^8, R^x, R^{12}, n, L, và Ar là như được mô tả ở đây.

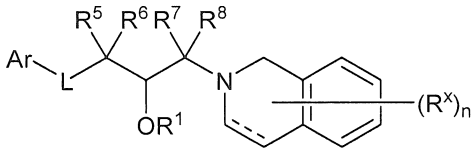
Theo một số phương án của công thức (A), trong đó R^{13} là $-OR^1$, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-5):



(A-5)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1, R^5, R^6, R^7, R^8, R^x, R^{12}, R^{A1}, R^{A2}, n, L, và Ar là như được mô tả ở đây.

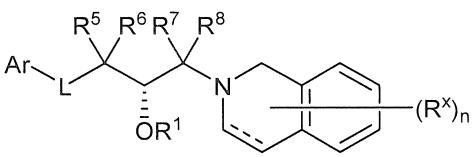
Theo một số phương án của công thức (A), trong đó R^{12} là hydro, và R^{13} là $-OR^1$, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1, R^5, R^6, R^7, R^8, R^x, n, L, và Ar là như được mô tả ở đây.

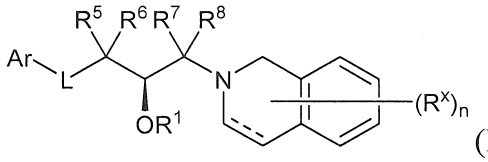
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I-a):



(I-a)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1, R^5, R^6, R^7, R^8, R^x, n, L, và Ar là như được mô tả ở đây.

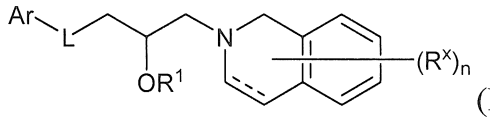
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I-b):



(I-b)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1, R^5, R^6, R^7, R^8, R^x, n, L, và Ar là như được mô tả ở đây.

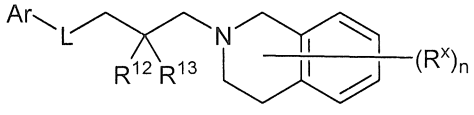
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I-c):



(I-c)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1, R^x, n, L, và Ar là như được mô tả ở đây.

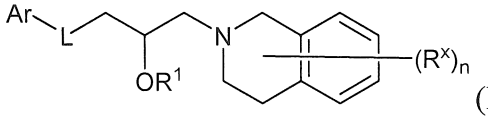
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-6):



(A-6)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1, R^x, R^{12}, R^{13}, n, L, và Ar là như được mô tả ở đây.

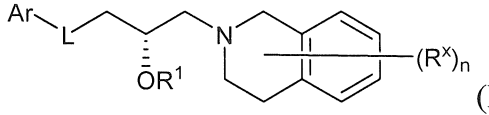
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I'):



(I')

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1, R^x, n, L, và Ar là như được mô tả ở đây.

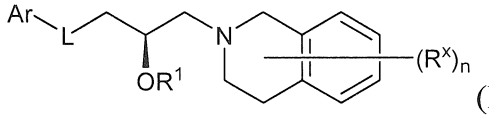
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I'-a):



(I'-a)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1, R^x, n, L, và Ar là như được mô tả ở đây.

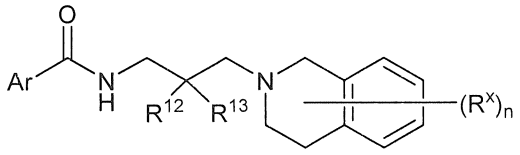
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I'-b):



(I'-b)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1, R^x, n, L, và Ar là như được mô tả ở đây.

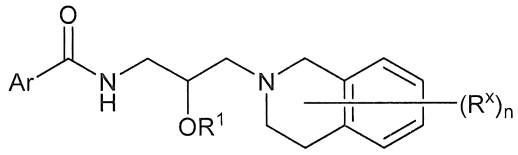
Theo một số phương án của công thức (A), sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-7):



(A-7)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^x, R^{12}, R^{13}, n, và Ar là như được mô tả ở đây.

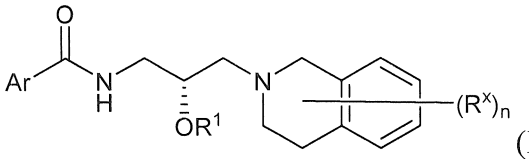
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II):



(II)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1, R^x, n, và Ar là như được mô tả ở đây.

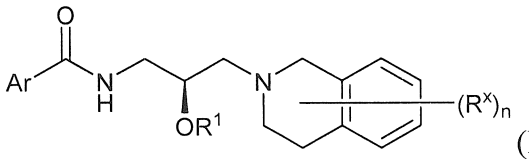
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II-a):



(II-a)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1, R^x, n, và Ar là như được mô tả ở đây.

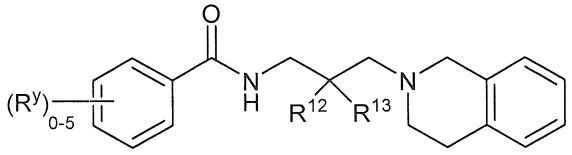
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II-b):



(II-b)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1, R^x, n, và Ar là như được mô tả ở đây.

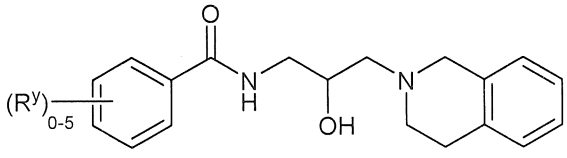
Theo một số phương án của công thức (A), sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-8):



(A-8)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{12}, R^{13}, và R^y được mô tả ở đây.

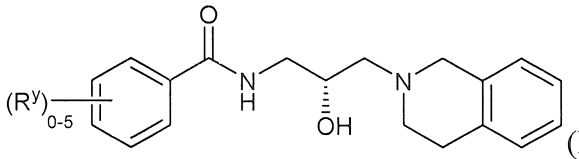
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (III):



(III)

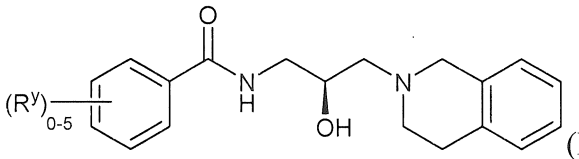
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (III-a):


(III-a)

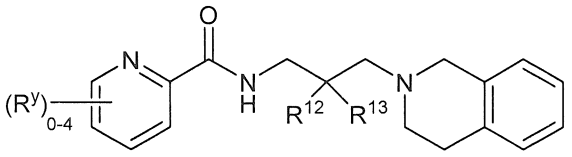
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (III-b):


(III-b)

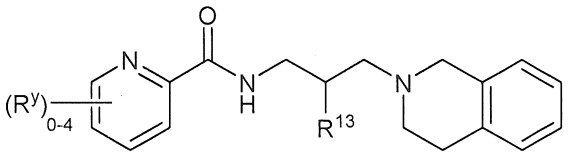
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-9):


(A-9)

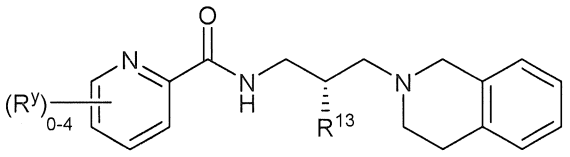
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{12}, R^{13}, và R^y được mô tả ở đây.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-9-a):


(A-9-a)

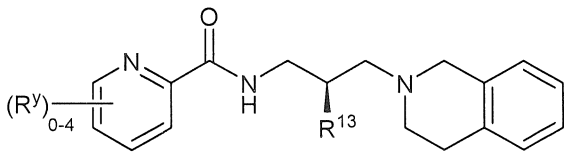
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{13}, và R^y được mô tả ở đây.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-9-b):


(A-9-b)

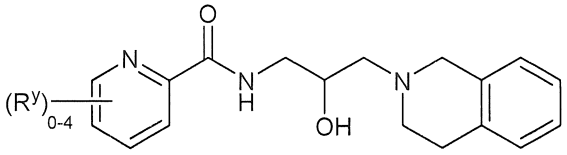
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{13}, và R^y được mô tả ở đây.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-9-c):


(A-9-c)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{13}, và R^y được mô tả ở đây.

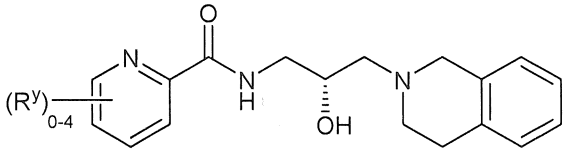
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV):



(IV)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

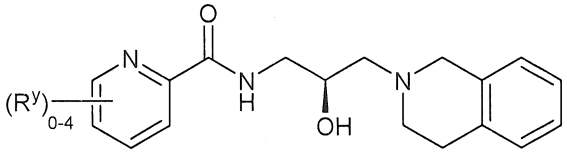
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV-a):



(IV-a)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

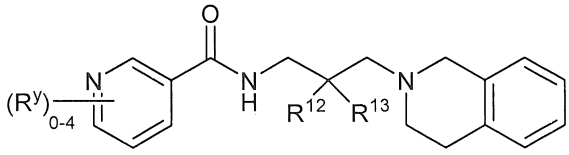
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV-b):



(IV-b)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

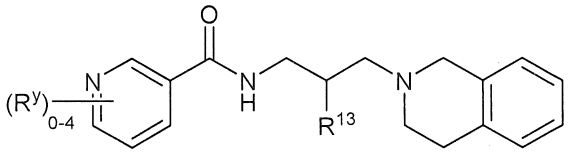
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-10):



(A-10)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{12}, R^{13}, và R^y được mô tả ở đây.

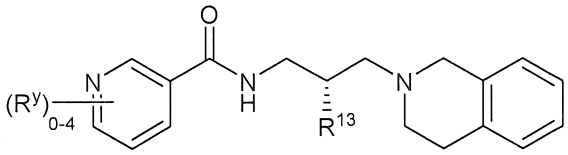
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-10-a):



(A-10-a)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{13}, và R^y được mô tả ở đây.

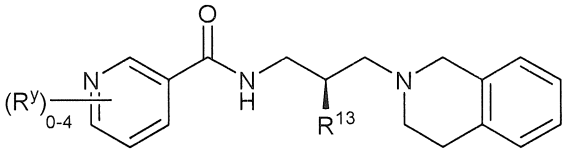
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-10-b):



(A-10-b)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{13}, và R^y được mô tả ở đây.

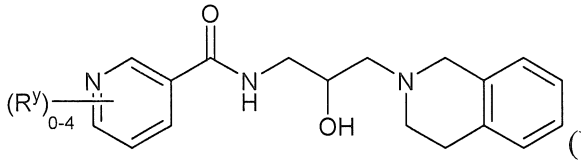
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-10-c):



(A-10-c)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{13}, và R^y được mô tả ở đây.

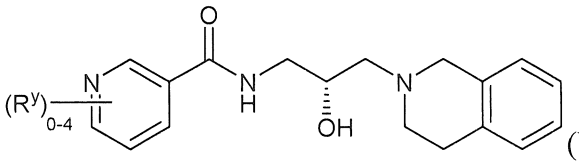
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (V):



(V)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

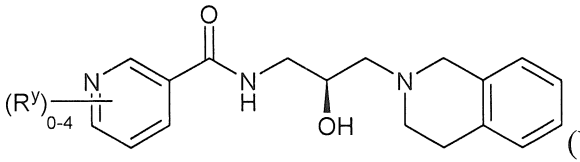
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (V-a):



(V-a)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

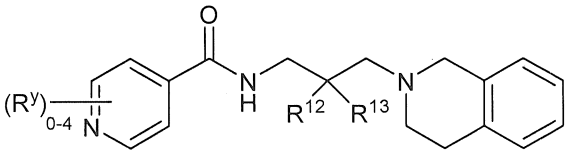
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (V-b):



(V-b)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

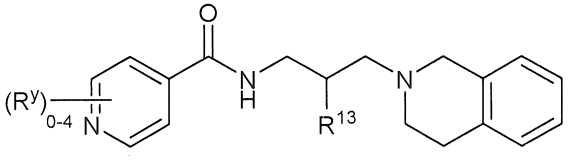
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-11):



(A-11)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{12}, R^{13}, và R^y được mô tả ở đây.

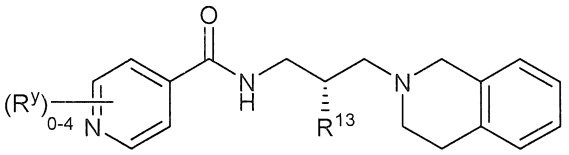
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-11-a):



(A-11-a)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{13}, và R^y được mô tả ở đây.

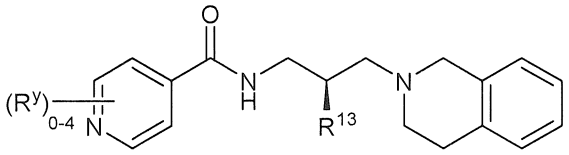
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-11-b):



(A-11-b)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{13}, và R^y được mô tả ở đây.

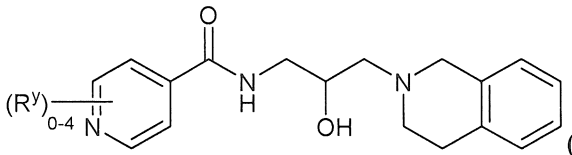
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-11-c):



(A-11-c)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{13}, và R^y được mô tả ở đây.

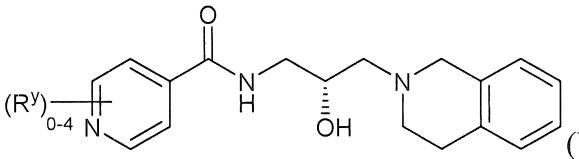
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VI):



(VI)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

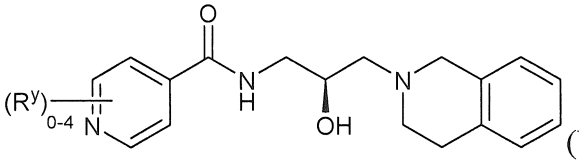
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VI-a):



(VI-a)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

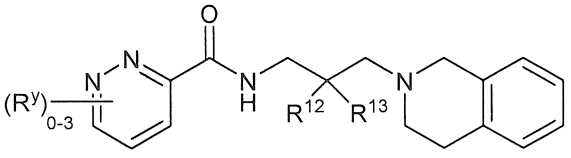
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VI-b):



(VI-b)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

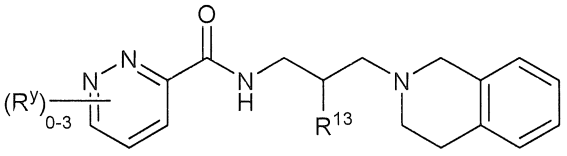
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-12):



(A-12)

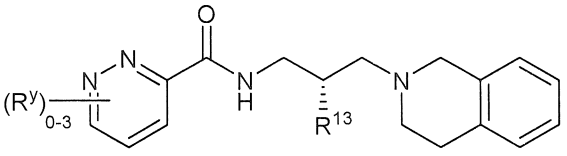
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y được mô tả ở đây.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-12-a):


(A-12-a)

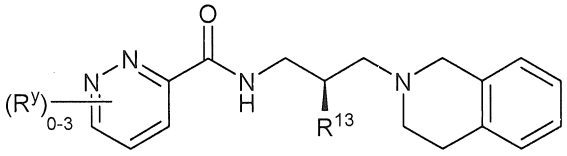
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{13} và R^y được mô tả ở đây.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-12-b):


(A-12-b)

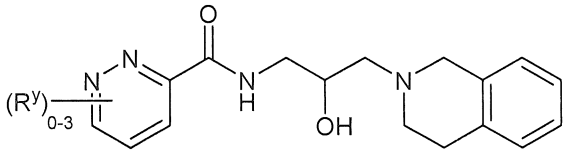
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{13} và R^y được mô tả ở đây.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-12-c):


(A-12-c)

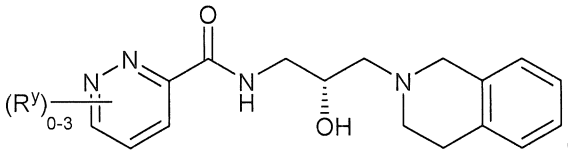
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{13} và R^y được mô tả ở đây.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VII):


(VII)

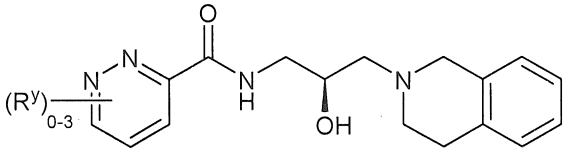
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VII-a):


(VII-a)

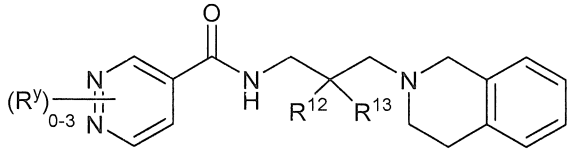
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VII-b):


(VII-b)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

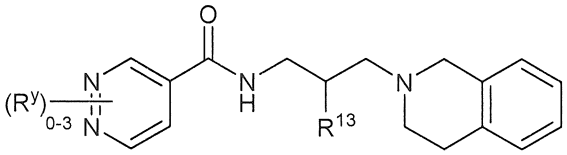
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-13):



(A-13)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{12}, R^{13}, và R^y được mô tả ở đây.

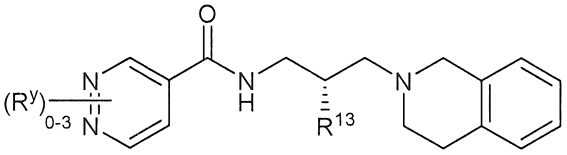
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-13-a):



(A-13-a)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{13}, và R^y được mô tả ở đây.

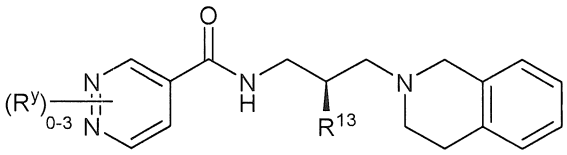
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-13-b):



(A-13-b)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{13}, và R^y được mô tả ở đây.

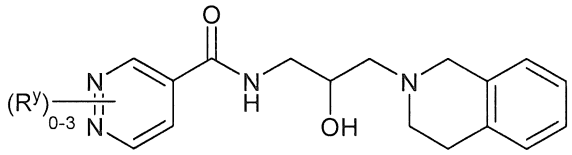
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-13-c):



(A-13-c)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{13}, và R^y được mô tả ở đây.

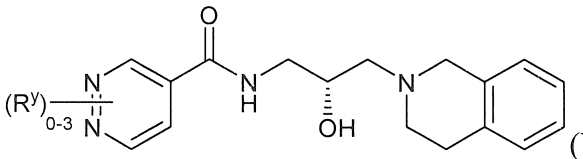
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VIII):



(VIII)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

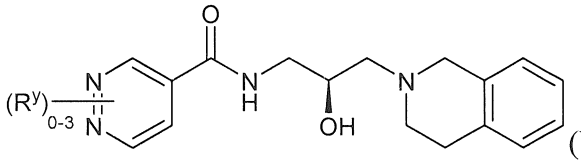
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VIII-a):



(VIII-a)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

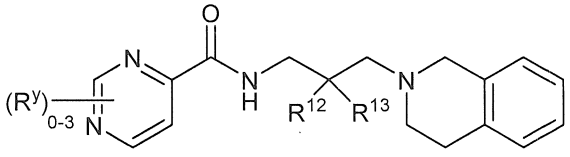
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VIII-b):



(VIII-b)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

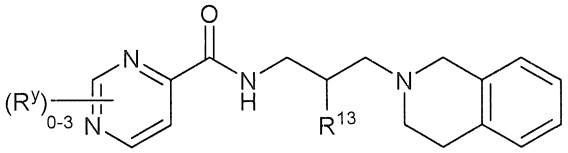
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-14):



(A-14)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{12}, R^{13}, và R^y được mô tả ở đây.

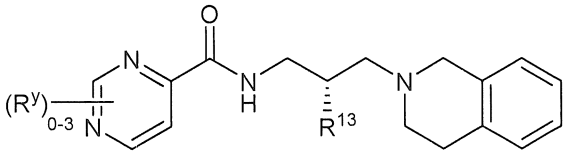
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-14-a):



(A-14-a)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{13}, và R^y được mô tả ở đây.

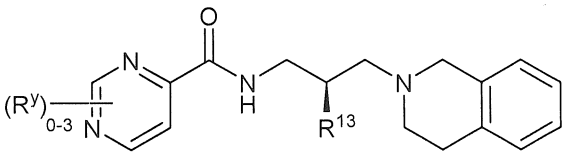
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-14-b):



(A-14-b)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{13}, và R^y được mô tả ở đây.

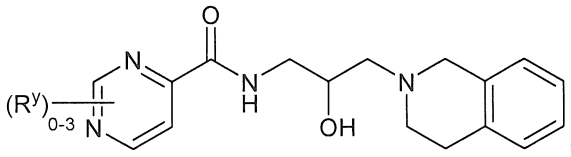
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-14-c):



(A-14-c)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{13}, và R^y được mô tả ở đây.

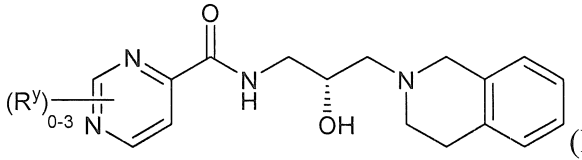
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IX):



(IX)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

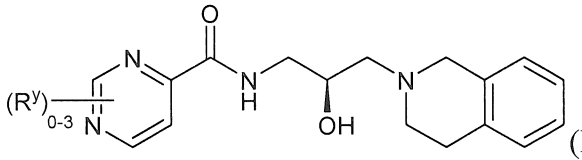
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IX-a):



(IX-a)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

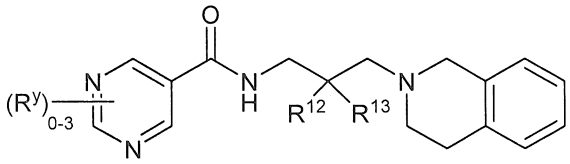
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IX-b):



(IX-b)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

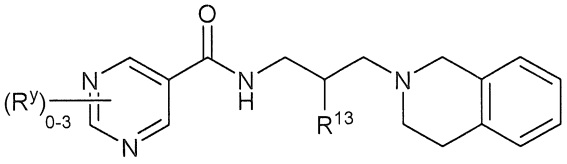
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-15):



(A-15)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y được mô tả ở đây.

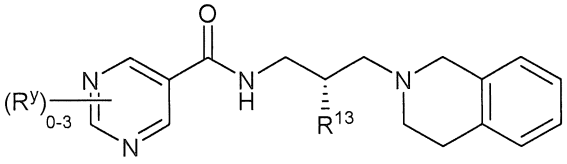
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-15-a):



(A-15-a)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{13} và R^y được mô tả ở đây.

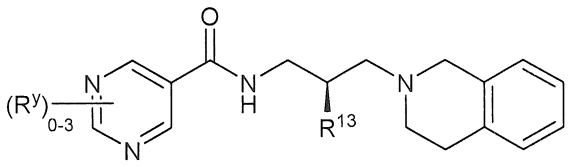
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-15-b):



(A-15-b)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{13} và R^y được mô tả ở đây.

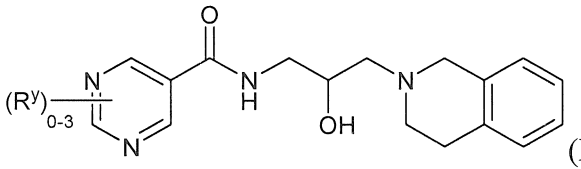
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-15-c):



(A-15-c)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{13} và R^y được mô tả ở đây.

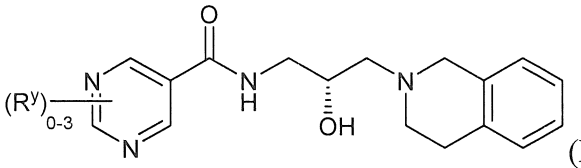
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (X):



(X)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

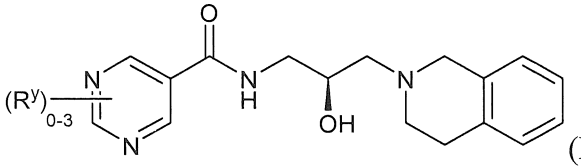
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (X-a):



(X-a)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

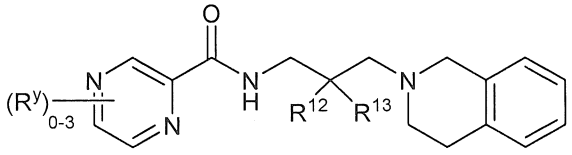
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (X-b):



(X-b)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

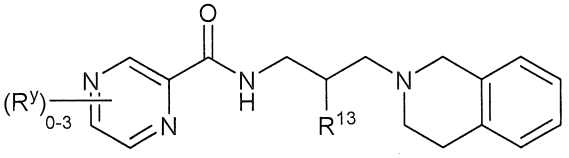
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-16):



(A-16)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{12}, R^{13}, và R^y được mô tả ở đây.

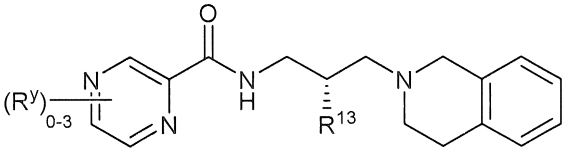
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-16-a):



(A-16-a)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{13}, và R^y được mô tả ở đây.

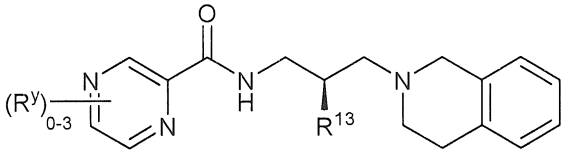
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-16-b):



(A-16-b)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{13}, và R^y được mô tả ở đây.

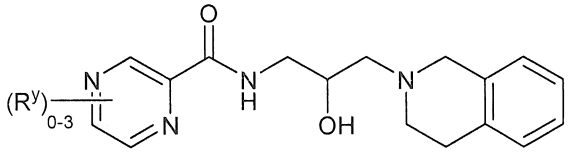
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-16-c):



(A-16-c)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{13}, và R^y được mô tả ở đây.

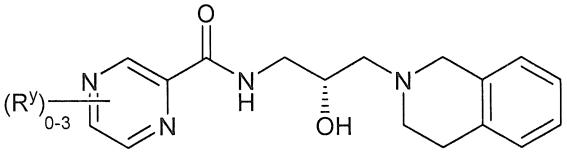
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XI):



(XI)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

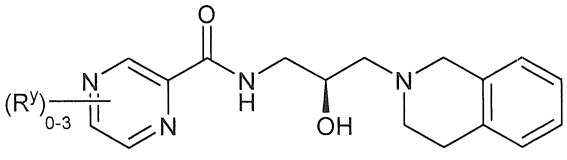
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XI-a):



(XI-a)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

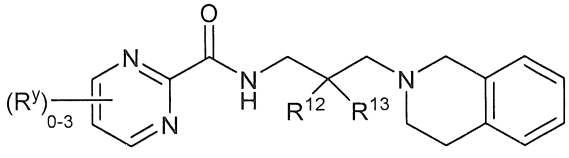
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XI-b):



(XI-b)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

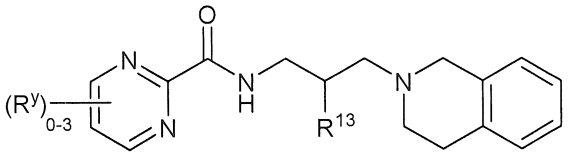
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-17):



(A-17)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{12}, R^{13}, và R^y được mô tả ở đây.

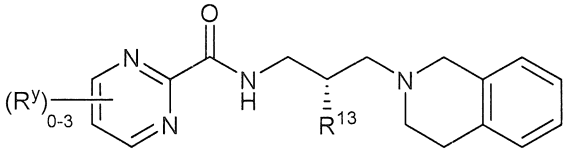
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-17-a):



(A-17-a)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{13} và R^y được mô tả ở đây.

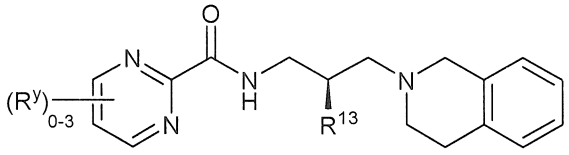
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-17-b):



(A-17-b)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{13} và R^y được mô tả ở đây.

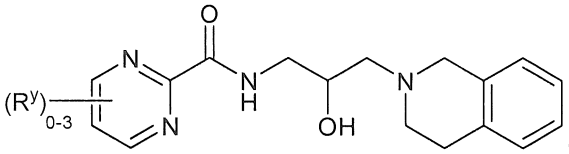
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A-17-c):



(A-17-c)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{13} và R^y được mô tả ở đây.

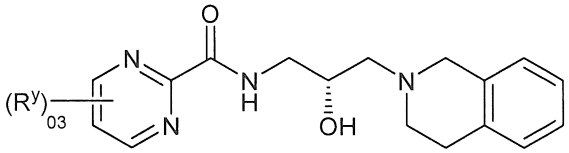
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XII):



(XII)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

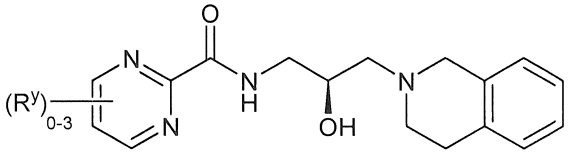
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XII-a):



(XII-a)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XII-b):



(XII-b)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, ------ thể hiện liên kết đơn. Theo một số phương án, ------ thể hiện liên kết đôi.

Như được xác định chung ở trên, R^1 là hydro, R^z, hoặc $-C(O)R^z$, trong đó R^z là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, R^1 là hydro. Theo một số phương án, R^1 là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, R^1 là C_{1-6} alkyl không được thế. Theo các phương án nhất định, R^1 là metyl, etyl, hoặc propyl. Theo một số phương án, R^1 là $-C(O)R^z$, trong đó R^z là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế. Theo các phương án

nhất định, R^1 là $-C(O)R^z$, trong đó R^z là C_{1-6} alkyl không được thế. Theo các phương án nhất định, R^1 là axetyl.

Như được xác định chung ở trên, mỗi R^5, R^6, R^7, và R^8 độc lập là hydro, halo, hoặc gốc béo tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^5, R^6, R^7, và R^8 là hydro. Theo một số phương án, R^6, R^7, và R^8 là hydro, và R^5 là gốc béo tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^6, R^7, và R^8 là hydro, và R^5 là C_{1-6} béo tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^6, R^7, và R^8 là hydro, và R^5 là C_{1-3} béo tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^6, R^7, và R^8 là hydro, và R^5 là metyl. Theo một số phương án, R^5, R^7, và R^8 là hydro, và R^6 là gốc béo tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^5, R^7, và R^8 là hydro, và R^6 là C_{1-6} béo tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^5, R^7, và R^8 là hydro, và R^6 là C_{1-3} béo tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^5, R^7, và R^8 là hydro, và R^6 là metyl. Theo một số phương án, R^5, R^6, và R^8 là hydro, và R^7 là gốc béo tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^5, R^6, và R^8 là hydro, và R^7 là C_{1-6} béo tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^5, R^6, và R^8 là hydro, và R^7 là C_{1-3} béo tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^5, R^6, và R^8 là hydro, và R^7 là metyl. Theo một số phương án, R^5, R^6, và R^7 là hydro, và R^8 là gốc béo tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^5, R^6, và R^7 là hydro, và R^8 là C_{1-6} béo tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^5, R^6, và R^7 là hydro, và R^8 là C_{1-3} béo tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^5, R^6, và R^7 là hydro, và R^8 là metyl. Theo một số phương án, R^5 là hydro. Theo một số phương án, R^5 là halo. Theo các phương án nhất định, R^5 là flo. Theo một số phương án, R^5 là C_{1-6} béo tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^5 là C_{1-3} alkyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, R^5 là metyl. Theo một số phương án, R^6 là hydro. Theo một số phương án, R^6 là halo. Theo các phương án nhất định, R^6 là flo. Theo một số phương án, R^6 là C_{1-6} béo tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^6 là C_{1-3} alkyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, R^6 là metyl. Theo một số phương án, R^7 là hydro. Theo một số phương án, R^7 là halo. Theo các phương án nhất định, R^7 là flo. Theo một số phương án, R^7 là C_{1-6} béo tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^7 là C_{1-3} alkyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, R^7 là metyl. Theo một số phương án, R^8 là hydro. Theo một số phương án, R^8 là halo. Theo các phương án nhất định, R^8 là flo. Theo một số phương án, R^8 là C_{1-6} béo tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^8 là C_{1-3} alkyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, R^8 là metyl.

Như được xác định chung ở trên, L là $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)C(O)N(R)-$, $-N(R)C(O)O-$, hoặc $-OC(O)N(R)-$, trong đó R là như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, L là $-N(R)C(O)-$. Theo một số phương án, L là $-NHC(O)-$. Theo một số phương án, L là $-N(C_{1-6}$ alkyl$)C(O)-$. Theo một số phương án, L là $-N(CH_3)C(O)-$. Theo một số phương án, L là $-C(O)N(R)-$. Theo một số phương án, L là –

C(O)NH–. Theo một số phương án, L là –C(O)N(C_{1-6} alkyl)–. Theo một số phương án, L là –C(O)N(CH_3)–. Theo một số phương án, L là –N(R)C(O)N(R)–. Theo một số phương án, L là –NHC(O)NH–. Theo một số phương án, L là –NHC(O)N(R)–. Theo một số phương án, L là –N(R)C(O)NH–. Theo một số phương án, L là –N(CH_3)C(O)N(R)–. Theo một số phương án, L là –N(R)C(O)N(CH_3)–. Theo một số phương án, L là –N(CH_3)C(O)N(CH_3)–. Theo một số phương án, L là –N(R)C(O)O–. Theo một số phương án, L là –NHC(O)O–. Theo một số phương án, L là –N(C_{1-6} alkyl)C(O)O–. Theo một số phương án, L là –N(CH_3)C(O)O–. Theo một số phương án, L là –OC(O)N(R)–. Theo một số phương án, L là –OC(O)NH–. Theo một số phương án, L là –OC(O)N(C_{1-6} alkyl)–. Theo một số phương án, L là –OC(O)N(CH_3)–.

Như được xác định chung ở trên, mỗi R độc lập là hydro hoặc C_{1-6} béo tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, R là hydro. Theo một số phương án, R là C_{1-6} béo tùy ý được thế. Theo một số phương án, R là C_{1-6} béo được thế. Theo một số phương án, R là C_{1-6} béo không được thế. Theo một số phương án, R là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, R là C_{1-6} alkyl được thế. Theo một số phương án, R là C_{1-6} alkyl không được thế. Theo một số phương án, R là metyl, etyl, hoặc propyl.

Để tránh nhầm lẫn, mặc dù Ar đôi khi được sử dụng để biểu thị nguyên tố agon, nhưng khi sử dụng ở đây Ar biểu thị vòng thơm một vòng hoặc hai vòng có 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó Ar được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^y, ở dạng hóa trị cho phép, và các phương án khác nhau được mô tả ở đây, hoặc Ar là hệ dị vòng một vòng hoặc hai vòng có 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó Ar được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^y, ở dạng hóa trị cho phép, và các phương án khác nhau được mô tả ở đây. Theo các phương án nhất định, Ar là không được thế. Theo các phương án nhất định, Ar được thế bằng một hoặc hai nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar được thế bằng một nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar được thế bằng hai nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar được thế bằng ba nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar được thế bằng bốn nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar được thế bằng năm nhóm R^y.

Theo các phương án nhất định, Ar là phenyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar là phenyl được thế bằng một hoặc hai nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar là phenyl không được thế. Theo các phương án nhất định, Ar là phenyl được thế bằng một nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar là phenyl được thế bằng hai nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar là phenyl được thế

bằng ba nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar là phenyl được thế bằng bốn nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar là phenyl được thế bằng năm nhóm R^y.

Theo các phương án nhất định, Ar là heteroaryl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^y, ở dạng hóa trị cho phép. Theo các phương án nhất định, Ar là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, và được thế bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh không được thế có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, Ar là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, và được thế bằng một hoặc hai nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, và được thế bằng một nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar là heteroaryl có 5 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh (ví dụ, furanyl, thienyl, pyrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl), và được thế bằng 0, 1, 2, hoặc 3 nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar là heteroaryl có 6 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử nitơ (ví dụ, pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl, triazinyl), và được thế bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar là pyridyl, và được thế bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar là pyridyl, và được thế bằng một nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar là pyridyl, và được thế bằng hai nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar là heteroaryl có 6 cạnh có hai nitơ (ví dụ, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl), và được thế bằng 0, 1, 2, hoặc 3 nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar là heteroaryl có 6 cạnh có hai nitơ (ví dụ, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl), và được thế bằng một nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar là heteroaryl có 6 cạnh có hai nitơ (ví dụ, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl), và được thế bằng hai nhóm R^y.

Theo các phương án nhất định, Ar là vòng thơm hai vòng có 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó Ar được thế bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar là vòng thơm hai vòng có 8 đến 12 cạnh có 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó Ar được thế bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar là vòng thơm hai vòng không được thế có 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, Ar là vòng thơm hai vòng có 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó Ar được thế bằng một hoặc hai nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar là vòng thơm

hai vòng có 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó Ar được thế bằng một nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar là vòng thơm hai vòng có 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó Ar được thế bằng hai nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar là vòng thơm hai vòng có 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó Ar được thế bằng ba nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar là vòng thơm hai vòng có 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó Ar được thế bằng bốn R^y nhóm. Theo các phương án nhất định, Ar là vòng thơm hai vòng có 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó Ar được thế bằng năm nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar là naphtalen được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^y.

Theo các phương án nhất định, Ar là heteroaryl hai vòng có 8 đến 10 cạnh có 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó Ar được thế bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar là heteroaryl hai vòng 9 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh (ví dụ, indolyl, isoindolyl, indazolyl, benzotriazolyl, benzothiophenyl, isobenzothiophenyl, benzofuranyl, benzoisofuranyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzoxadiazolyl, benzthiazolyl, benzisothiazolyl, benzthiadiazolyl, indolizinyl), trong đó Ar được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar là heteroaryl hai vòng 10 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh (ví dụ, naphthyridinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl), trong đó Ar được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^y. Theo các phương án nhất định, Ar được chọn từ nhóm bao gồm quinolin, benzimidazol, benzopyrazol, quinoxalin, tetrahydroquinolin, tetrahydroisoquinolin, naphthalen, tetrahydronaphthalen, 2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin, isoindol, 2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-on, 3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin, và quinoxalin-2(1*H*)-on, trong đó Ar được thế bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^y. Theo một số phương án, Ar là quinolin, trong đó Ar được thế bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^y.

Theo các phương án nhất định như được xác định chung ở trên, Ar là vòng dị vòng một vòng hoặc hai vòng có 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó Ar được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^y, ở dạng hóa trị cho phép. Theo các phương án nhất định, Ar là vòng dị vòng một vòng, ví dụ, vòng dị vòng một vòng 5 cạnh hoặc 6 cạnh được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^y, ở dạng hóa trị cho phép. Theo các phương án nhất định, Ar là vòng dị vòng hai vòng, ví dụ, vòng dị vòng hai vòng ở vị trí 6,6 hoặc hai vòng ở vị trí 5,6 được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5

nhóm R^y, ở dạng hóa trị cho phép. Theo các phương án nhất định, Ar là vòng dị vòng hai vòng ở vị trí 5,6 trong đó điểm liên kết là trên vòng 6 cạnh. Theo các phương án nhất định, trong đó Ar là vòng dị vòng hai vòng ở vị trí 5,6, Ar là vòng dihydroimidazo pyrimidinyl tùy ý được thế.

Như được xác định chung ở trên, mỗi R^y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -CN, $-NO_2$, gốc béo tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, $-OR^A$, $-N(R^B)_2$, $-SR^A$, $-C(=O)R^A$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)SR^A$, $-C(O)N(R^B)_2$, $-C(O)N(R^B)N(R^B)_2$, $-OC(O)R^A$, $-OC(O)N(R^B)_2$, $-NR^BC(O)R^A$, $-NR^BC(O)N(R^B)_2$, $-NR^BC(O)N(R^B)N(R^B)_2$, $-NR^BC(O)OR^A$, $-SC(O)R^A$, $-C(=NR^B)R^A$, $-C(=NNR^B)R^A$, $-C(=NOR^A)R^A$, $-C(=NR^B)N(R^B)_2$, $-NR^BC(=NR^B)R^B$, $-C(=S)R^A$, $-C(=S)N(R^B)_2$, $-NR^BC(=S)R^A$, $-S(O)R^A$, $-OS(O)_2R^A$, $-SO_2R^A$, $-NR^BSO_2R^A$, và $-SO_2N(R^B)_2$, trong đó R^A và R^B được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, ít nhất một R^y là halo. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là flo. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là clo. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là –CN. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $–OR^A$, trong đó R^A là gốc béo tùy ý được thế. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $–OR^A$, trong đó R^A là C_{1-6} alkyl không được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là metoxy, etoxy, hoặc propoxy. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là metoxy. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $–OR^A$, trong đó R^A là C_{1-6} alkyl được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $–OR^A$, trong đó R^A là heteroxyclyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $–OR^A$, trong đó R^A là heteroxyclyl 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế có 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $–OR^A$, trong đó R^A là oxetanyl, tetrahydrofuranyl, hoặc tetrahydropyranyl. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $–N(R^B)_2$, trong đó mỗi R^B độc lập là hydro, alkyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, hoặc aryl tùy ý được thế. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $–NHR^B$, trong đó mỗi R^B độc lập là hydro, alkyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, hoặc aryl tùy ý được thế. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $–N(CH_3)R^B$, trong đó mỗi R^B độc lập là hydro, alkyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, hoặc aryl tùy ý được thế. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $–N(R^B)_2$, trong đó mỗi R^B độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $–NHR^B$. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $–N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $–NH(C_{1-6}$ alkyl), hoặc $–NH_2$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $–NH_2$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $–NHCH_3$. Theo các

phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-N(CH_3)_2$. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-N(R^B)_2$, $-NHR^B$, hoặc $-N(CH_3)R^B$, trong đó ít nhất một R^B là $-(C_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế)-(C_{1-6} alkyl heteroxyclyl). Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-N(R^B)_2$ hoặc $-NHR^B$, trong đó ít nhất một R^B là heteroxyclyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-N(R^B)_2$ hoặc $-NHR^B$, trong đó ít nhất một R^B là heteroxyclyl 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế có 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-N(R^B)_2$ hoặc $-NHR^B$, trong đó ít nhất một R^B là oxetanyl, tetrahydropyranyl, hoặc tetrahydrofuranyl. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-N(R^B)_2$ hoặc $-NHR^B$, trong đó ít nhất một R^B là piperidinyl tùy ý được thế hoặc piperazinyl tùy ý được thế.

Theo một số phương án, ít nhất một R^y là gốc béo tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là gốc béo được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là gốc béo không được thế. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là C_{1-6} alkyl không được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là C_{1-6} alkyl được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là metyl, etyl, hoặc propyl. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là metyl. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-CF_3$, CHF_2, hoặc CH_2F. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là C_{1-6} alkyl được thế bằng aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là benzyl. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-(C_{1-6}$ alkyl)-aryl. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-(C_{1-6}$ alkyl)-heteroaryl. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-(C_{1-6}$ alkyl)-heteroxyclyl. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-CH_2$-aryl. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-CH_2$-heteroaryl. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-CH_2$-heteroxyclyl.

Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-C(O)N(R^B)_2$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-C(O)NHR^B$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-C(O)NH_2$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-C(O)N(R^B)_2$, trong đó các nhóm R^B cùng với các nguyên tử xen giữa tạo thành heteroxyclyl 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-C(O)N(R^B)_2$, trong đó các nhóm R^B cùng với các nguyên tử xen giữa tạo thành morpholinyl tùy ý được thế.

Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-SO_2N(R^B)_2$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-SO_2NHR^B$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-SO_2NH_2$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-SO_2N(R^B)_2$, trong đó R^B không phải là hydro. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-SO_2NH(C_{1-6}$ alkyl) hoặc $-SO_2N(C_{1-6}$ alkyl)$_2$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-SO_2N(CH_3)_2$.

Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-SO_2N(R^B)_2$, trong đó các nhóm R^B cùng với các nguyên tử xen giữa tạo thành heteroxyclyl 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-SO_2$-morpholinyl. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-SO_2$-piperidinyl, $-SO_2$-piperazinyl, hoặc $-SO_2$-piperidinyl.

Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-SO_2R^A$. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-SO_2R^A$, trong đó R^A là gốc béo tùy ý được thế. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-SO_2(C_{1-6}$ alkyl). Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-SO_2CH_3$. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-C(O)R^A$. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-C(O)R^A$, trong đó R^A là gốc béo tùy ý được thế. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-C(O)(C_{1-6}$ alkyl). Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-C(O)CH_3$.

Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-N(R^B)C(O)R^A$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-NHC(O)R^A$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-NHC(O)(C_{1-6}$ alkyl). Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-NHC(O)CH_3$.

Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-N(R^B)SO_2R^A$. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-NHSO_2R^A$. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-N(C_{1-6}$ alkyl)SO_2R^A. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-NHSO_2(C_{1-6}$ alkyl) hoặc $-N(C_{1-6}$ alkyl)$SO_2(C_{1-6}$ alkyl). Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-NHSO_2CH_3$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-N(CH_3)SO_2CH_3$.

Theo một số phương án, ít nhất một R^y là heteroxyclyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là heteroxyclyl 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế có 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là heteroxyclyl có 5 cạnh tùy ý được thế có một nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là pyrolidinyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là pyroldinyl, hydroxypyrolidinyl, hoặc metylpyrolidinyl. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là heteroxyclyl có 6 cạnh tùy ý được thế có 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là heteroxyclyl có 6 cạnh tùy ý được thế có một nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y piperidinyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là heteroxyclyl có 6 cạnh tùy ý được thế có hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là piperdinyl tùy ý được thế, piperazinyl tùy ý được thế, hoặc morpholinyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là morpholinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, metylpiperidinyl, piperazinyl,

metylpiperazinyl, axetylpiperazinyl, metylsulfonylpiperazinyl, aziridinyl, hoặc metylaziridinyl. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là heteroaryl có 5 cạnh tùy ý được thế có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là heteroaryl có 5 cạnh tùy ý được thế có một nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là heteroaryl có 5 cạnh tùy ý được thế có hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là heteroaryl có 6 cạnh tùy ý được thế có 1 đến 3 nguyên tử nitơ. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là pyrazolyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là imidazolyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là pyridyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là pyrimidyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là pyrazolyl, metylpyrazolyl, imidazolyl, hoặc metylimidazolyl.

Theo một số phương án, R^y là $-OR^A$. Theo một số phương án, R^y là $-OR^A$, trong đó R^A là heteroxyclyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^y là $-OR^A$, trong đó R^A là heteroaryl tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^y là $-OR^A$, trong đó R^A là xycloalkyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^y là $-N(R^B)_2$. Theo một số phương án, R^y là $-NHR^B$. Theo một số phương án, R^y là $-NHR^B$, trong đó R^B là heteroxyclyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^y là $-NHR^B$, trong đó R^B là heteroaryl tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^y là $-NHR^B$, trong đó R^B là xycloalkyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^y là $-N(R^B)_2$, trong đó một R^B là heteroxyclyl tùy ý được thế, và R^B kia là C_{1-4} alkyl. Theo một số phương án, R^y là $-N(R^B)_2$, trong đó một R^B là heteroaryl tùy ý được thế, và R^B kia là C_{1-4} alkyl. Theo một số phương án, R^y là $-N(R^B)_2$, trong đó một R^B là xycloalkyl tùy ý được thế, và R^B kia là C_{1-4} alkyl.

Theo một số phương án của công thức (A), nếu L là $-C(O)N(R)-$; R^{12} là hydro; và R^{13} là hydro hoặc $-OR_1$; thì Ar không phải là heteroaryl năm cạnh tùy ý được thế, heteroxyclyl năm cạnh tùy ý được thế, vòng thơm hai vòng tùy ý được thế, vòng dị vòng hai vòng tùy ý được thế, hoặc phenyl tùy ý được thế. Theo một số phương án của công thức (A), nếu L là $-C(O)N(R)-$; R^{12} là hydro; và R^{13} là hydro hoặc $-OR_1$, thì Ar là heteroaryl sáu cạnh được thế bằng ít nhất một R^y ở vị trí beta của điểm liên kết với L. Theo một số phương án của công thức (A), nếu L là $-C(O)NH-$; R^{12} là hydro; và R^{13} là hydro hoặc –OH, thì Ar là heteroaryl sáu cạnh được thế bằng ít nhất một R^y ở vị trí beta của điểm liên kết với L. Theo một số phương án của công thức (A), nếu L là $-C(O)N(R)-$

; R^{12} là hydro; R^{13} là hydro hoặc $-OR_1$; và Ar là heteroaryl sáu cạnh được thế, thì R^y không phải là halo (ví dụ, F hoặc Cl) hoặc alkyl tùy ý được thế. Theo một số phương án của công thức (A), nếu L là –C(O)N(R)-; R^{12} là hydro; và R^{13} là hydro hoặc $-OR_1$; và Ar là heteroaryl sáu cạnh được thế, thì R^y không phải là halo (ví dụ, F hoặc Cl) hoặc C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, hoặc iso-propyl). Theo một số phương án của công thức (A), nếu L là –C(O)NH-; R^{12} là hydro; và R^{13} là hydro hoặc $-OR_1$; và Ar là heteroaryl sáu cạnh được thế, thì R^y không phải là halo (ví dụ, F hoặc Cl) hoặc C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, hoặc iso-propyl). Theo một số phương án của công thức (A), nếu L là –C(O)NH-; R^{12} là hydro; và R^{13} là hydro hoặc –OH; và Ar là heteroaryl sáu cạnh được thế, thì R^y không phải là halo (ví dụ, F hoặc Cl) hoặc C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, hoặc iso-propyl). Theo một số phương án của công thức (A), nếu L là –C(O)N(R)-; R^{12} là hydro; và R^{13} là hydro hoặc $-OR_1$; và Ar là pyridin hoặc pyrimidin tùy ý được thế, thì R^y không phải là halo (ví dụ, F hoặc Cl) hoặc alkyl tùy ý được thế. Theo một số phương án của công thức (A), nếu L là –C(O)N(R)-; R^{12} là hydro; và R^{13} là hydro hoặc $-OR_1$; và Ar là pyridin hoặc pyrimidin tùy ý được thế, thì R^y không phải là halo (ví dụ, F hoặc Cl) hoặc C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, hoặc iso-propyl). Theo một số phương án của công thức (A), nếu L là –C(O)NH-; R^{12} là hydro; và R^{13} là hydro hoặc $-OR_1$; và Ar là pyridin hoặc pyrimidin tùy ý được thế, thì R^y không phải là halo (ví dụ, F hoặc Cl) hoặc C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, hoặc iso-propyl). Theo một số phương án của công thức (A), nếu L là –C(O)NH-; R^{12} là hydro; và R^{13} là hydro hoặc –OH; và Ar là pyridin hoặc pyrimidin tùy ý được thế, thì R^y không phải là halo (ví dụ, F hoặc Cl) hoặc C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, hoặc iso-propyl). Theo một số phương án của công thức (A), nếu L là –C(O)NH-; R^{12} là hydro; và R^{13} là hydro hoặc –OH; và Ar là pyridin hoặc pyrimidin được thế bằng một R^y, thì R^y không phải là halo (ví dụ, F hoặc Cl) hoặc C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, hoặc iso-propyl).

Theo một số phương án của công thức (A), nếu L là –C(O)N(R)-; R^{12} là hydro; R^{13} là hydro hoặc $-OR_1$; và Ar là heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, thì Ar được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^y, ở dạng hóa trị cho phép, và mỗi trường hợp của R^y không phải là halo (ví dụ, F hoặc Cl), alkyl tùy ý được thế (ví dụ, metyl), heteroaryl tùy ý được thế (ví dụ, thiazolyl, isoxazolyl, hoặc thiadiazolyl), carboxyclyl tùy ý được thế, hoặc $-SO_2N(R^B)_2$, trong đó R^B là như được xác định chung ở đây. Theo một số phương án của công thức (A), nếu L là –C(O)N(R)-; R^{12} là hydro; R^{13} là hydro hoặc $-OR_1$; và Ar là heteroaryl một vòng, thì Ar được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^y, ở dạng hóa trị cho phép, và mỗi trường hợp của R^y không phải là halo (ví dụ, F hoặc Cl) hoặc alkyl tùy ý được thế (ví dụ, metyl hoặc etyl).

Theo một số phương án của công thức (A), nếu L là –C(O)N(R)-; R^{12} là hydro; R^{13} là–OR_1; và Ar là heteroaryl sáu cạnh được thế, thì R^y không phải là halo (ví dụ, F hoặc Cl) hoặc alkyl tùy ý được thế. Theo một số phương án của công thức (A), nếu L là –C(O)NH-; R^{12} là hydro; R^{13} là–OH; và Ar là heteroaryl sáu cạnh được thế, thì R^y không phải là halo (ví dụ, F hoặc Cl) hoặc alkyl tùy ý được thế. Theo một số phương án của công thức (A), nếu L là –C(O)N(R)-; R^{12} là hydro; R^{13} là –OR_1; và Ar là heteroaryl năm cạnh được thế, thì mỗi R^y không phải là halo (ví dụ, F hoặc Cl) hoặc alkyl tùy ý được thế. Theo một số phương án của công thức (A), nếu L là –C(O)N(R)-; cả R^{12} và R^{13} đều là hydro; và Ar là heteroaryl sáu cạnh, thì Ar được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^y, ở dạng hóa trị cho phép, và mỗi trường hợp của R^y không phải là halo, alkyl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế.

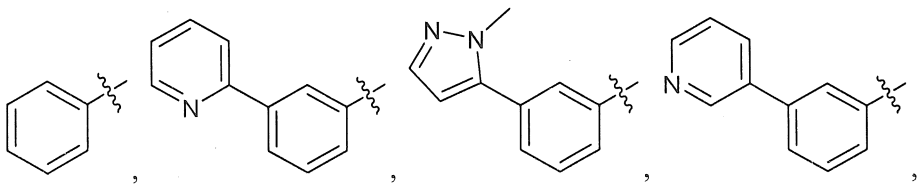
Theo một số phương án của công thức (I), nếu L là –C(O)N(R)-, thì Ar không phải là heteroaryl năm cạnh tùy ý được thế, heteroxyclyl năm cạnh tùy ý được thế, vòng thơm hai vòng tùy ý được thế, vòng dị vòng hai vòng tùy ý được thế, hoặc phenyl tùy ý được thế. Theo một số phương án của công thức (I), nếu L là –C(O)NH-, thì Ar không phải là heteroaryl năm cạnh tùy ý được thế, heteroxyclyl năm cạnh tùy ý được thế, vòng thơm hai vòng tùy ý được thế, vòng dị vòng hai vòng tùy ý được thế, hoặc phenyl tùy ý được thế. Theo một số phương án của công thức (I), nếu L là –C(O)N(R)-, thì Ar là heteroaryl sáu cạnh với ít nhất một R^y được thế ở vị trí beta của điểm liên kết với L. Theo một số phương án của công thức (I), nếu L là –C(O)NH- và R^1 là hydro, thì Ar là heteroaryl sáu cạnh với ít nhất một R^y được thế ở vị trí beta của điểm liên kết với L.

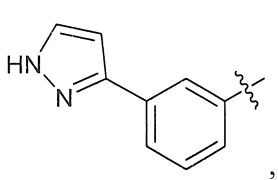
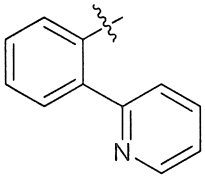
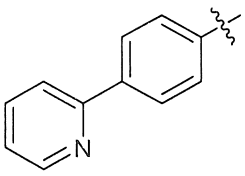
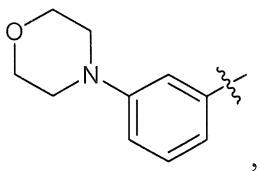
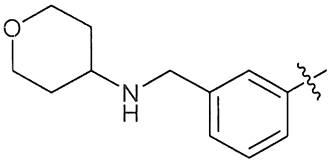
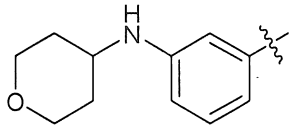
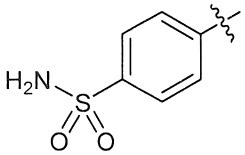
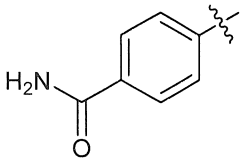
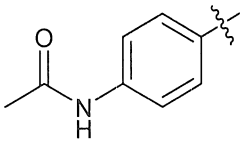
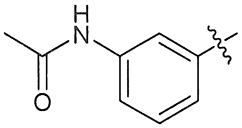
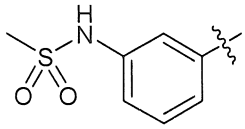
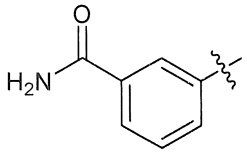
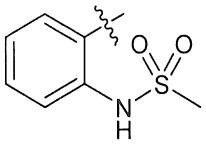
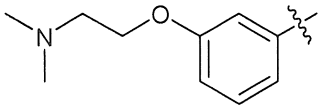
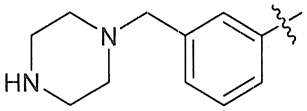
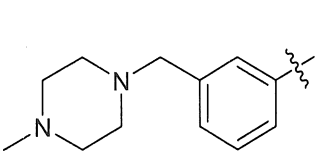
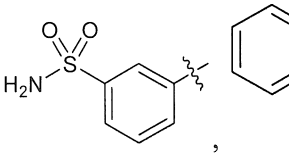
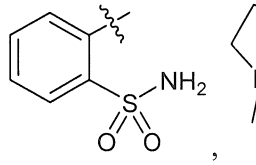
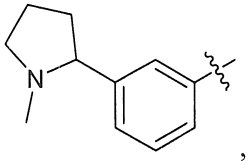
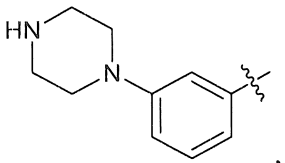
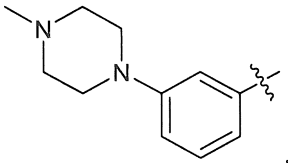
Theo một số phương án của công thức (I), nếu L là –C(O)N(R)- và Ar là heteroaryl sáu cạnh được thế, thì mỗi trường hợp của R^y không phải là halo (ví dụ, F hoặc Cl) hoặc alkyl tùy ý được thế. Theo một số phương án của công thức (I), nếu L là –C(O)N(R)- và Ar là heteroaryl sáu cạnh được thế, thì mỗi trường hợp của R^y không phải là halo (ví dụ, F hoặc Cl) hoặc $C_{1\text{-}3}$ alkyl (ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, hoặc iso-propyl). Theo một số phương án của công thức (I), nếu L là –C(O)NH-; R^1 là hydro; và Ar là heteroaryl sáu cạnh được thế, thì mỗi trường hợp của R^y không phải là halo (ví dụ, F hoặc Cl) hoặc $C_{1\text{-}3}$ alkyl (ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, hoặc iso-propyl). Theo một số phương án của công thức (A), nếu L là –C(O)N(R)- và R^1 là hydro, thì Ar là pyridin hoặc pyrimidin được thế, thì mỗi trường hợp của R^y không phải là halo (ví dụ, F hoặc Cl) hoặc alkyl tùy ý được thế. Theo một số phương án của công thức (A), nếu L là –C(O)N(R)- và R^1 là hydro, thì Ar là pyridin hoặc pyrimidin được thế và R^y không phải là halo (ví dụ, F hoặc Cl) hoặc $C_{1\text{-}3}$ alkyl (ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, hoặc iso-propyl). Theo một số phương án của công thức (A), nếu L là –C(O)NH- và R^1 là hydro, thì Ar là pyridin hoặc pyrimidin

được thế và R^y không phải là halo (ví dụ, F hoặc Cl) hoặc C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, hoặc iso-propyl).

Theo một số phương án của công thức (I), nếu L là –C(O)N(R)- và Ar là heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, thì Ar được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^y, ở dạng hóa trị cho phép, và mỗi trường hợp của R^y không phải là halo (ví dụ, F hoặc Cl) hoặc alkyl tùy ý được thế. Theo một số phương án của công thức (I), nếu L là –C(O)N(R)-, và Ar là heteroaryl sáu cạnh, thì Ar được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^y, ở dạng hóa trị cho phép, và mỗi trường hợp của R^y không phải là halo hoặc alkyl tùy ý được thế. Theo một số phương án của công thức (I), nếu L là –C(O)NH-, và Ar là heteroaryl sáu cạnh, thì Ar được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^y, ở dạng hóa trị cho phép, và mỗi trường hợp của R^y không phải là halo hoặc alkyl tùy ý được thế. Theo một số phương án của công thức (I), nếu L là –C(O)N(R)- và Ar là pyridin hoặc pyrimidin; thì Ar được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^y, ở dạng hóa trị cho phép, và mỗi trường hợp của R^y không phải là halo hoặc alkyl tùy ý được thế. Theo một số phương án của công thức (I), nếu L là –C(O)NH- và Ar là pyridin hoặc pyrimidin; thì Ar được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^y, ở dạng hóa trị cho phép, và mỗi trường hợp của R^y không phải là halo hoặc alkyl tùy ý được thế. Theo một số phương án của công thức (I), nếu L là –C(O)N(R)- và Ar là pyridin, thì Ar được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^y, ở dạng hóa trị cho phép, và mỗi trường hợp của R^y không phải là halo hoặc alkyl tùy ý được thế. Theo một số phương án của công thức (I), nếu L là –C(O)N(R)- và Ar là pyridin được thế bằng một nhóm R^y, và R^y không phải là halo hoặc C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, hoặc iso-propyl). Theo một số phương án của công thức (I), nếu L là –C(O)N(R)- và Ar là pyrimidin được thế bằng một nhóm R^y, thì R^y không phải là halo hoặc alkyl tùy ý được thế (ví dụ, metyl). Theo một số phương án của công thức (I), nếu L là –C(O)N(R)- và Ar là pyrimidin được thế bằng một nhóm R^y, thì R^y không phải là alkyl tùy ý được thế. Theo một số phương án của công thức (I), nếu L là –C(O)N(R)- và Ar là pyrimidin được thế bằng một nhóm R^y, thì R^y không phải là C_{1-3} alkyl.

Theo các phương án nhất định, Ar được chọn từ nhóm bao gồm:




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

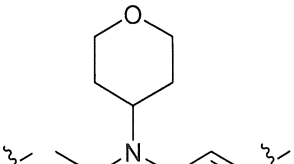
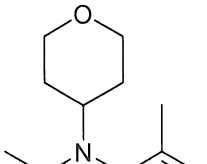
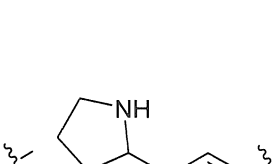
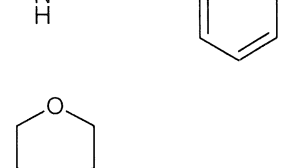
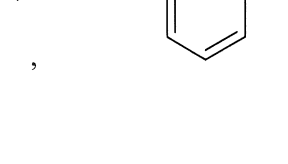
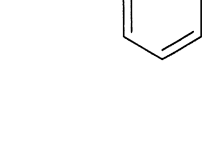
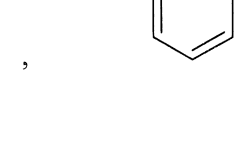
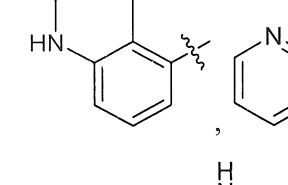
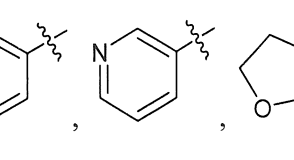
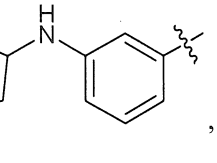
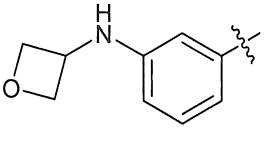
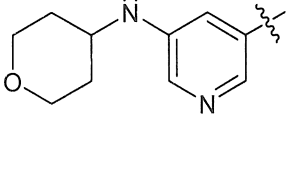
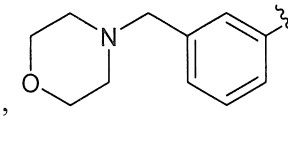
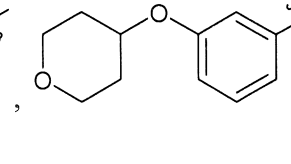
,

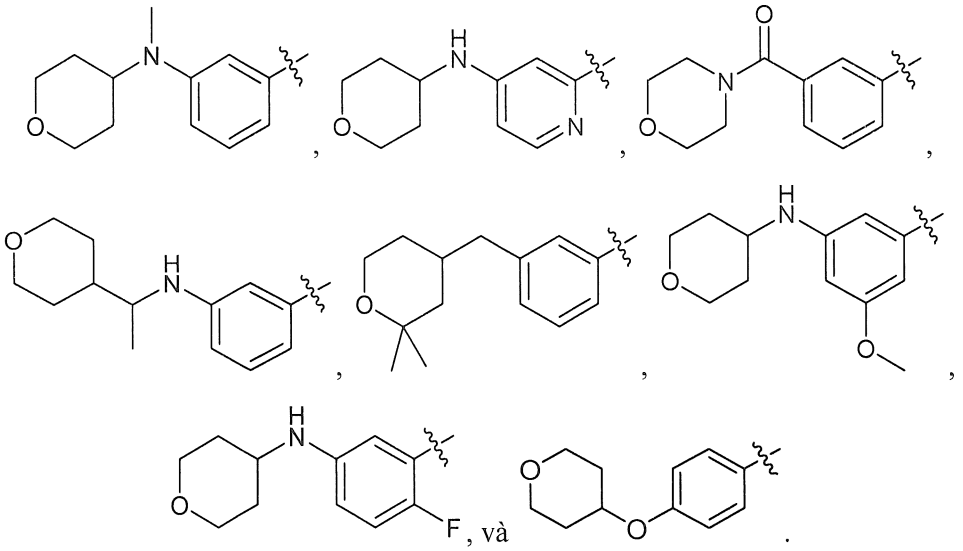
,

,

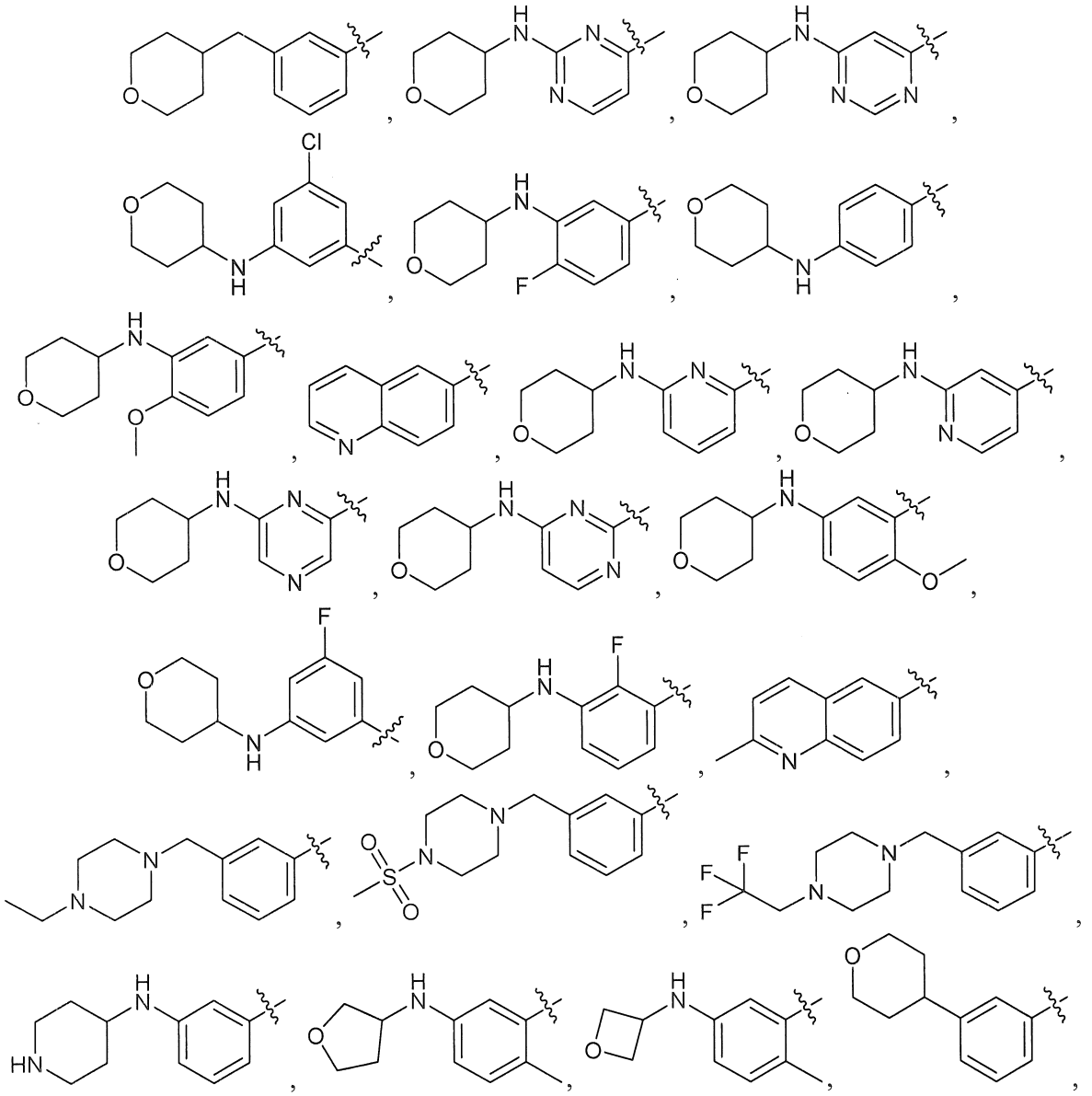
,

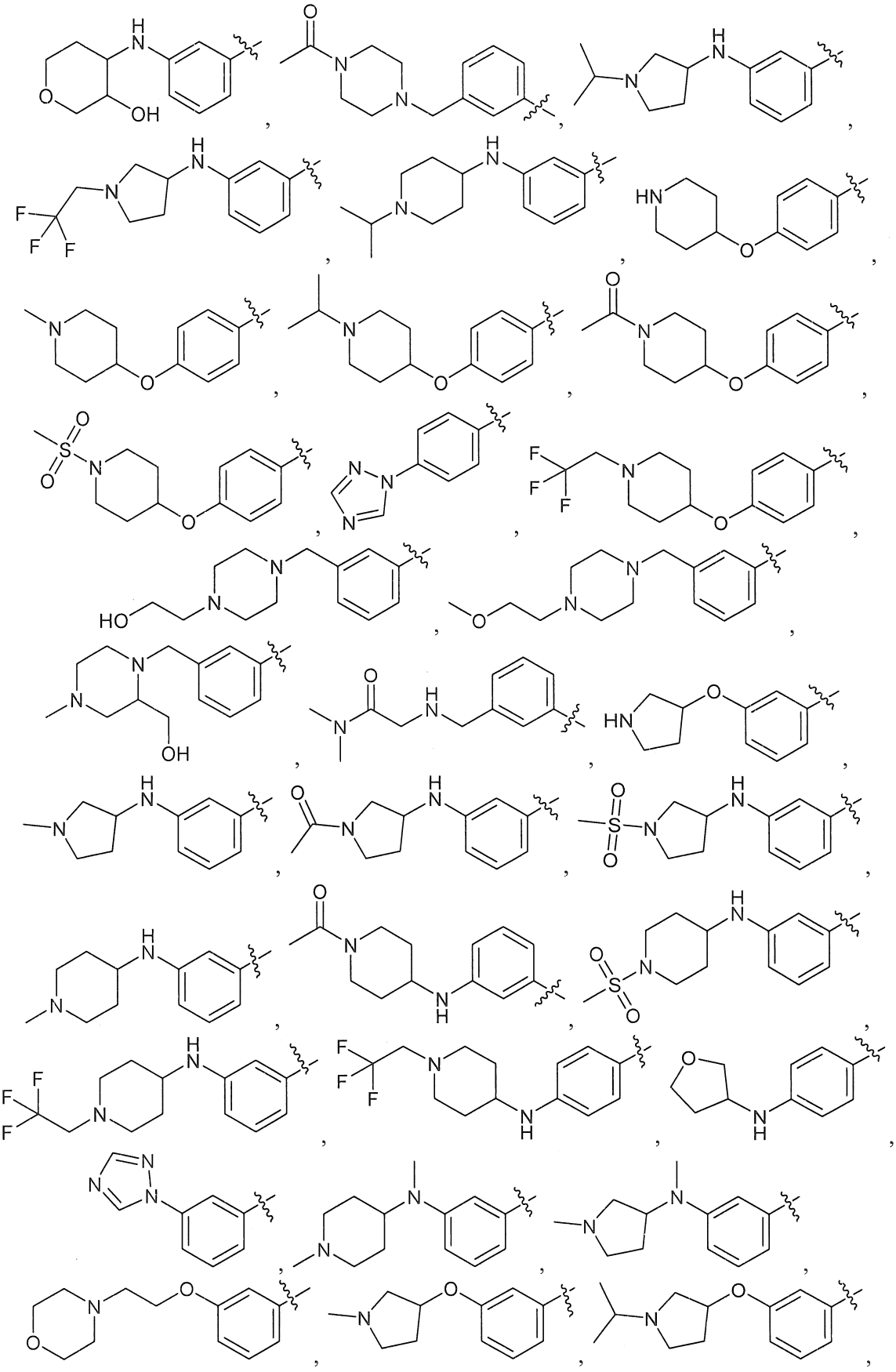
,

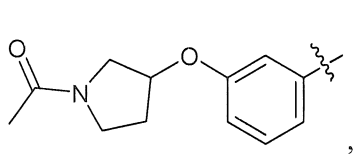
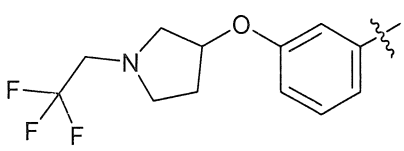
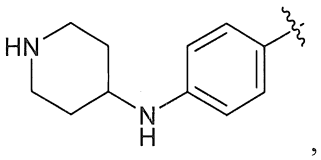
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

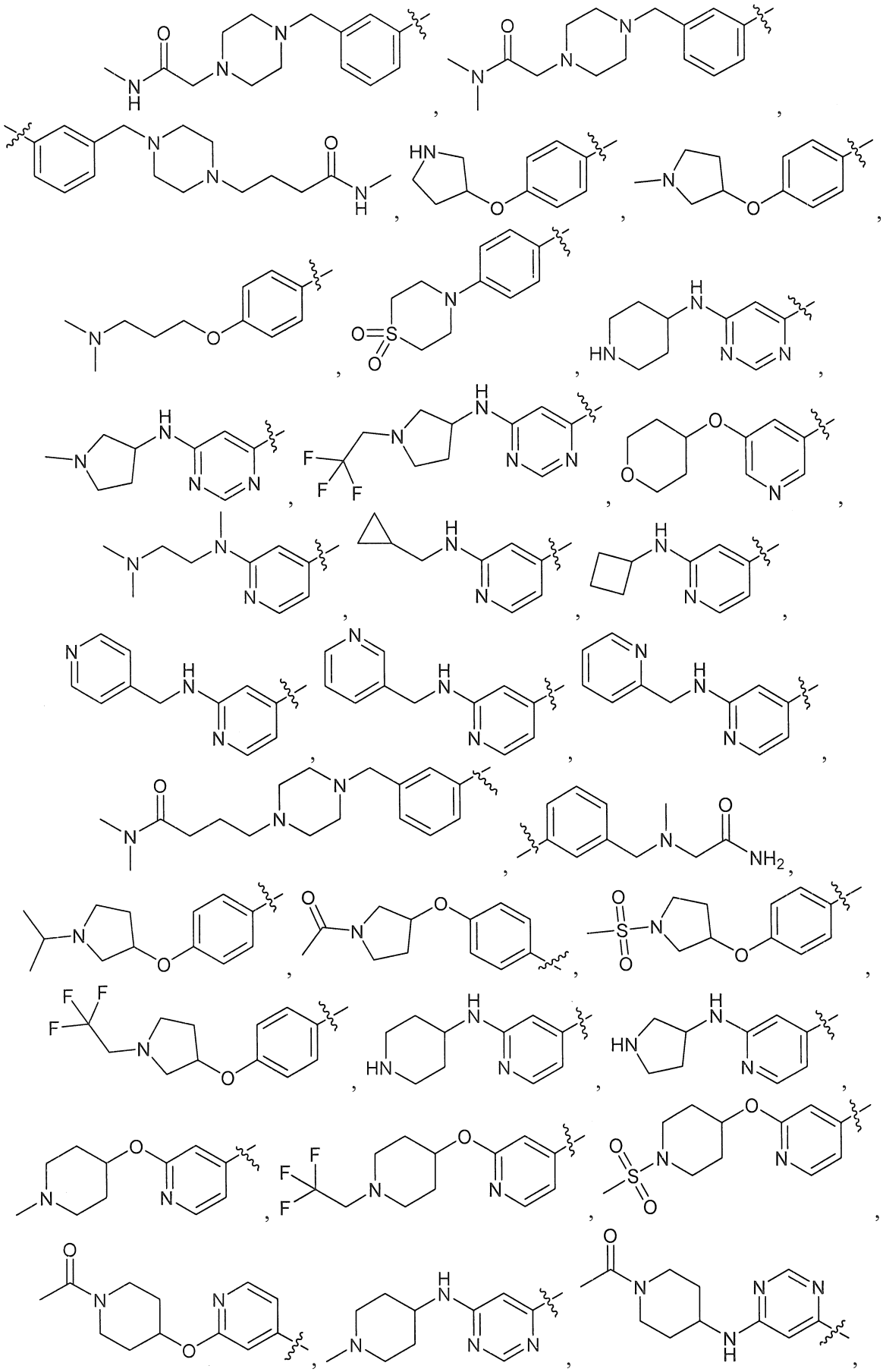


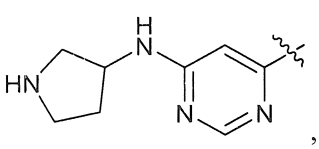
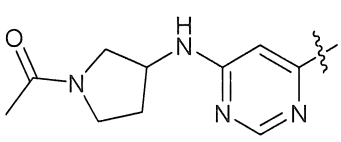
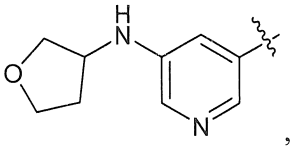
Theo các phương án nhất định, Ar được chọn từ nhóm bao gồm:

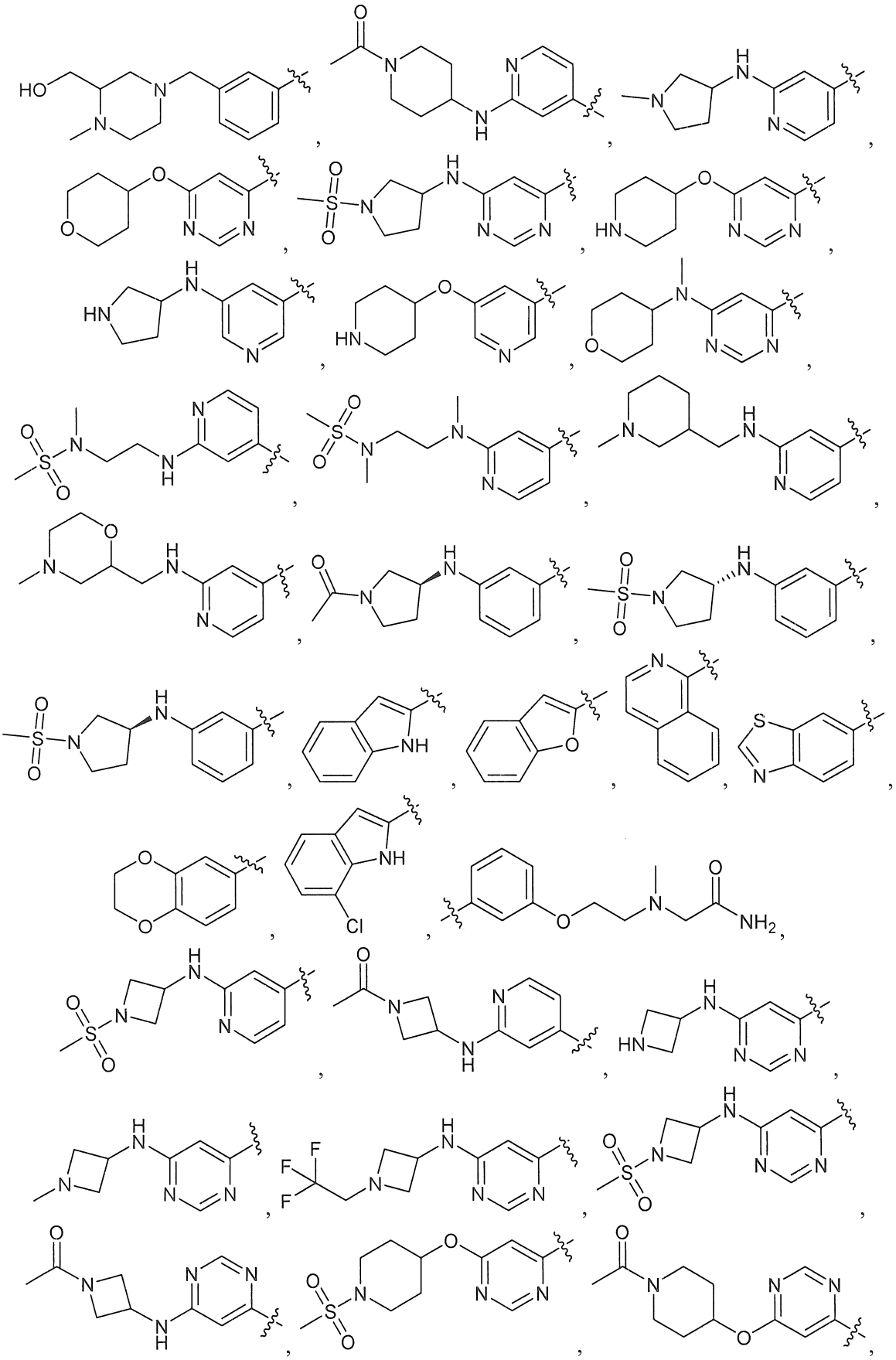


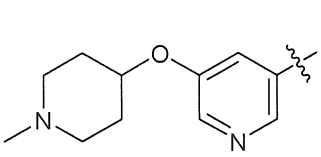
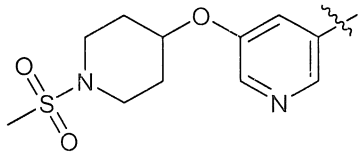
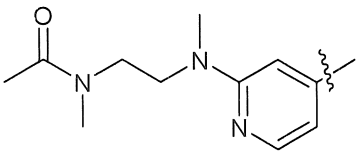
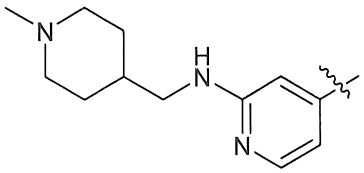
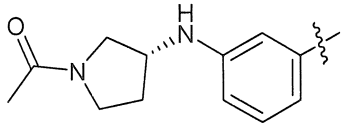
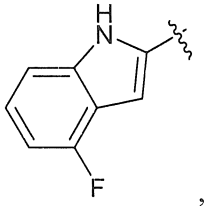
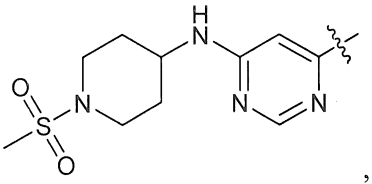
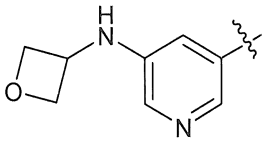
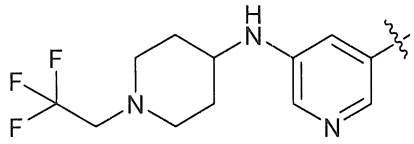
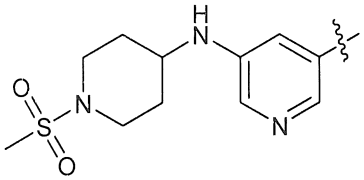
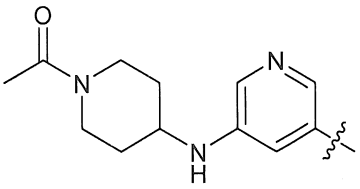
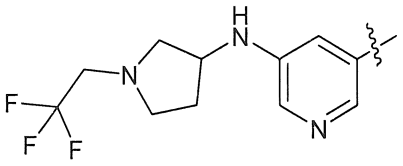
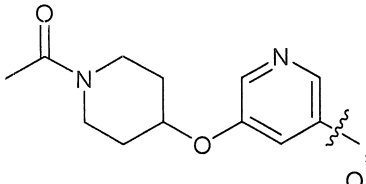
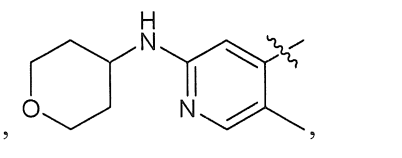
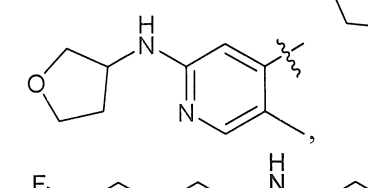
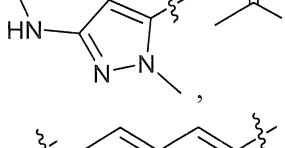
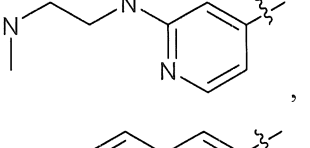
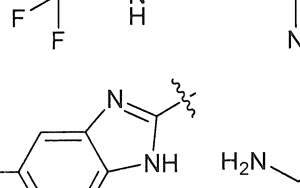
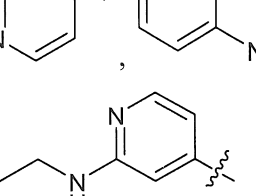
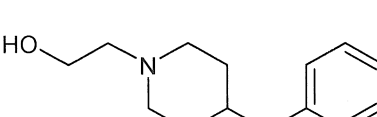
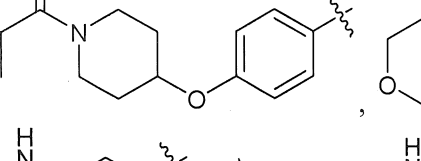
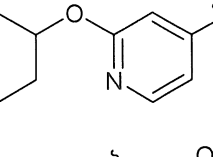
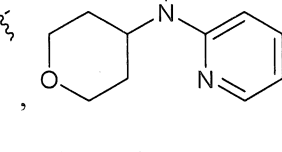
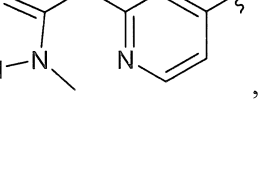
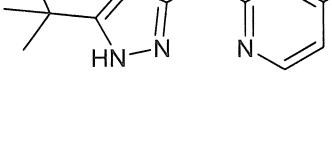
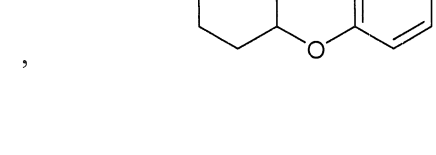


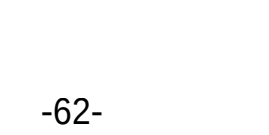

,

,

,




,

,

,




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

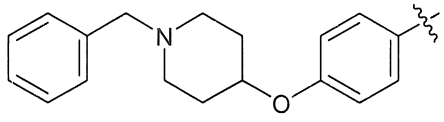
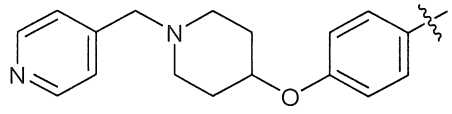
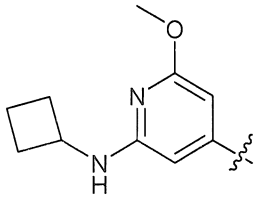
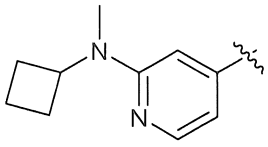
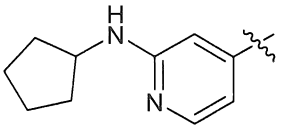
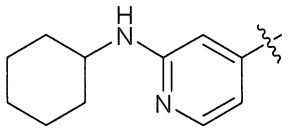
,

,

,

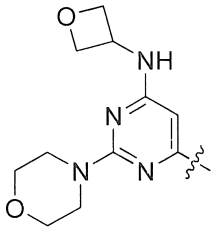
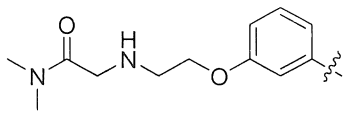
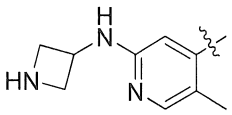
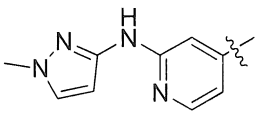
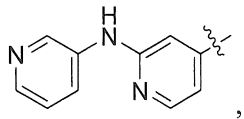
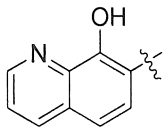
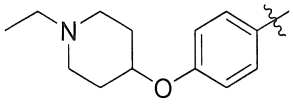
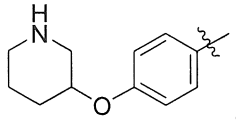
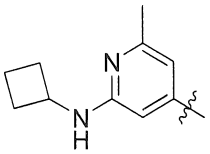
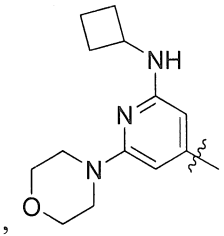
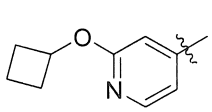
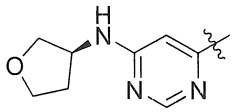
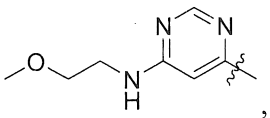
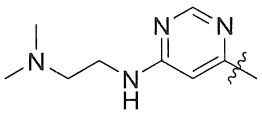
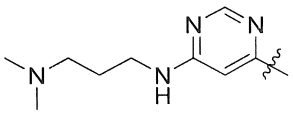
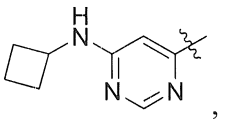
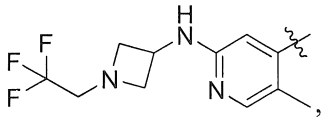
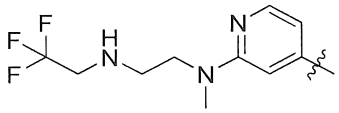
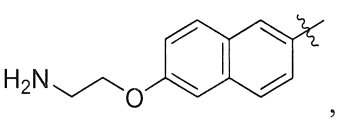
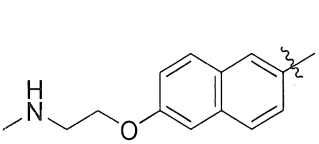
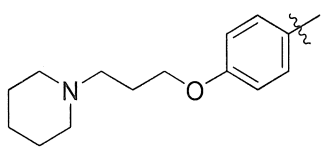
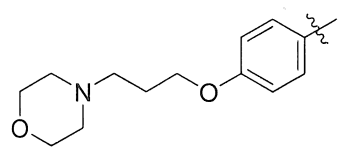
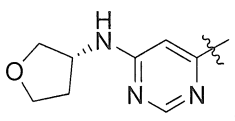
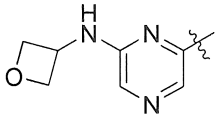
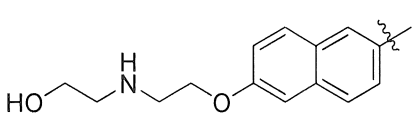
,

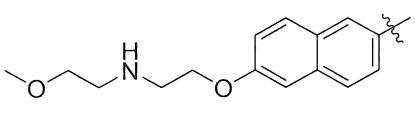
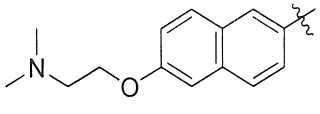
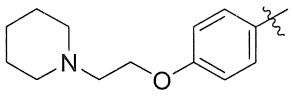
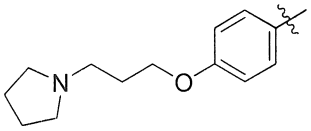
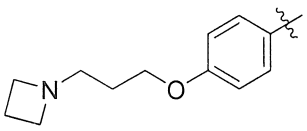
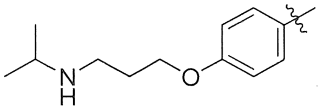
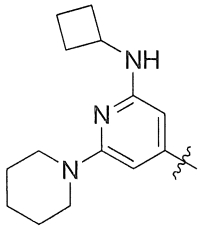
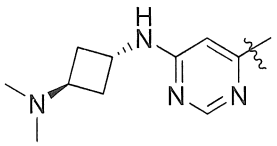
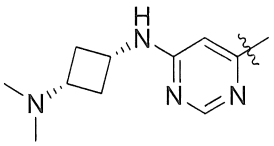
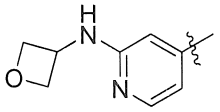
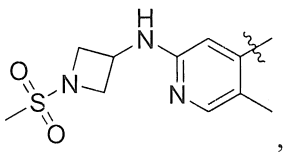
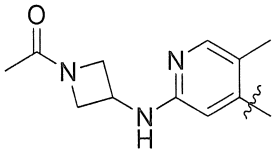
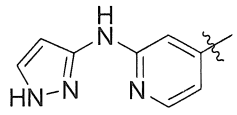
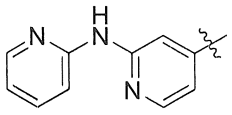
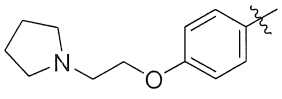
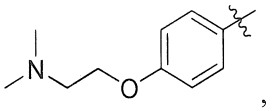
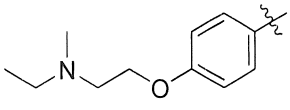
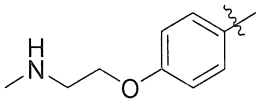
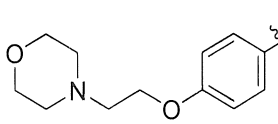
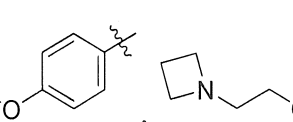
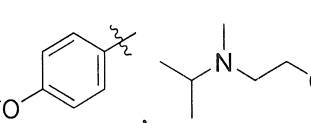
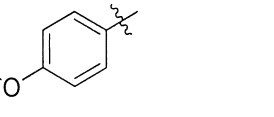
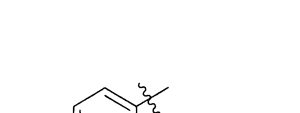
,

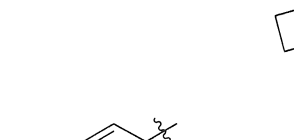
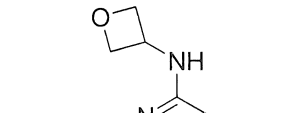
,

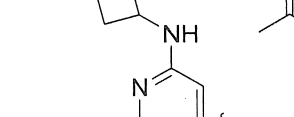
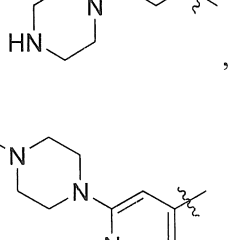
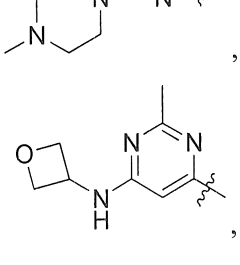
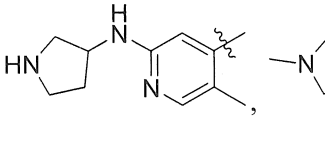
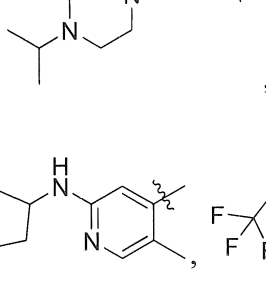
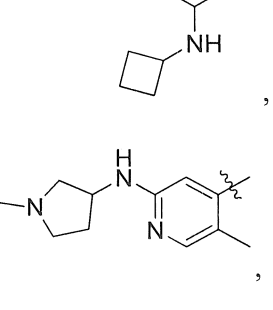

,

,

,

,

, và

.

Theo các phương án nhất định, Ar được chọn từ nhóm bao gồm:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

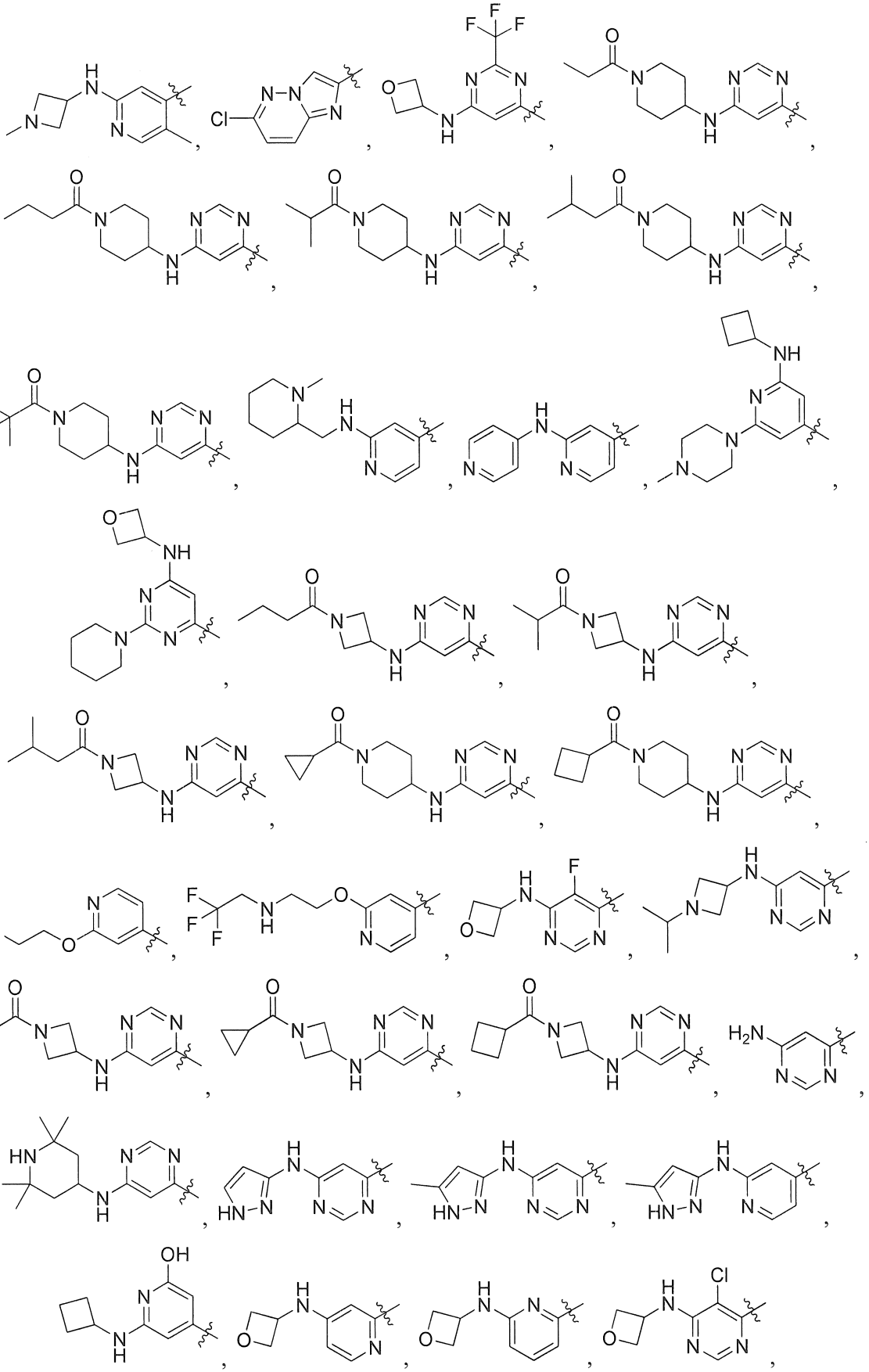
,

,

,

,

,

,

,

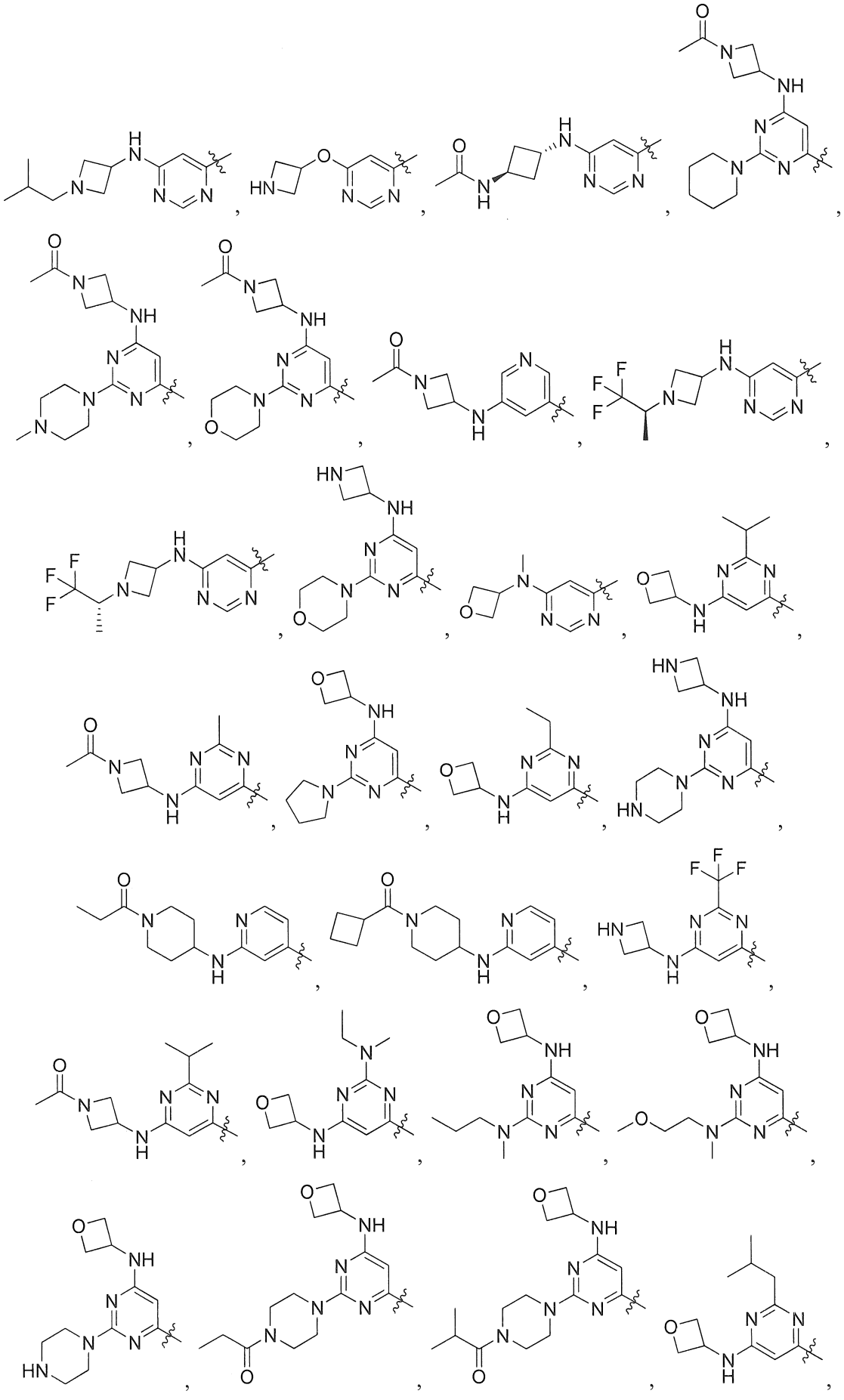
,

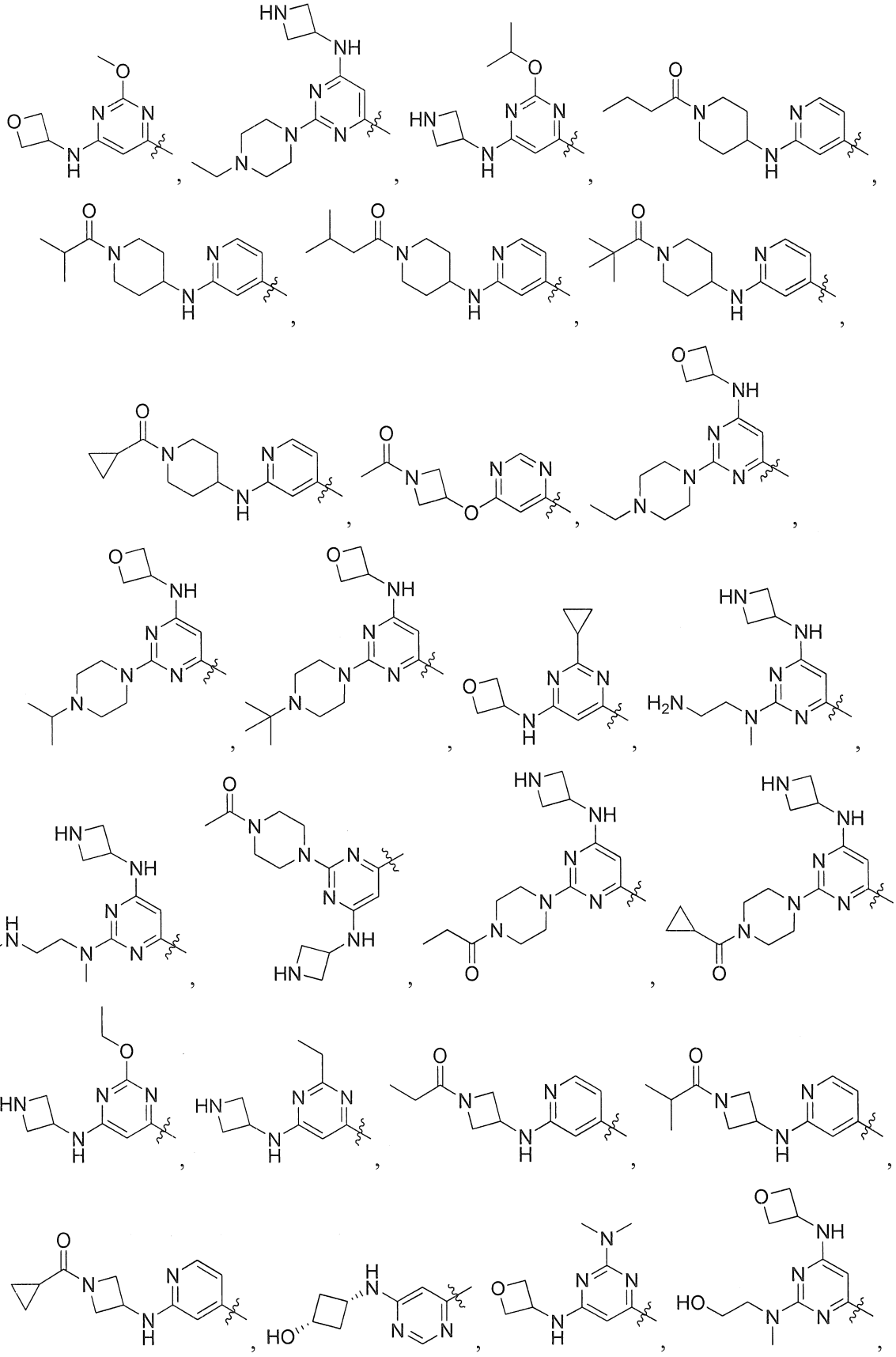
,

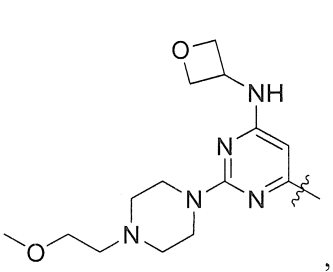
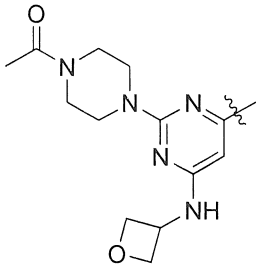
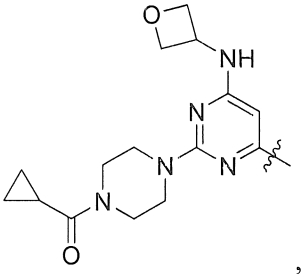
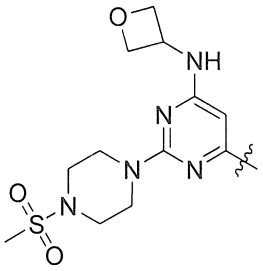
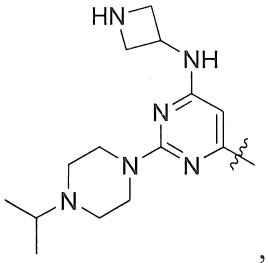
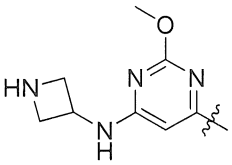
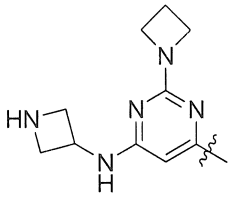
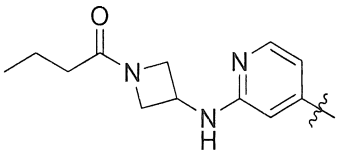
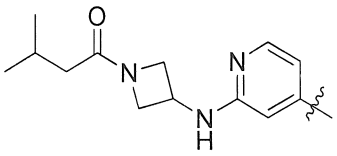
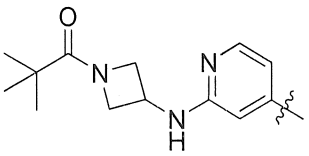
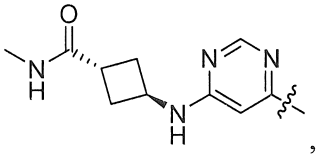
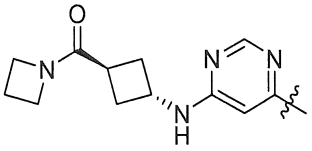
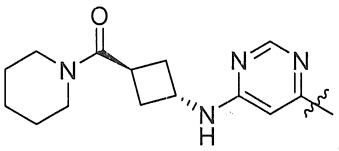
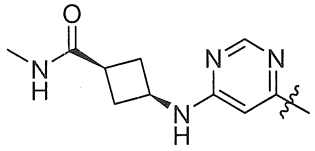
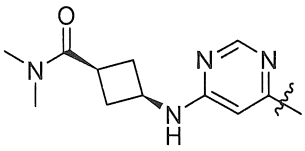
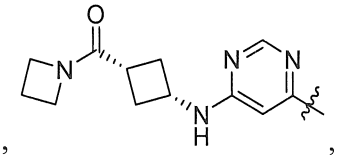
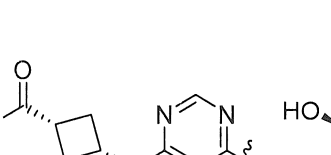
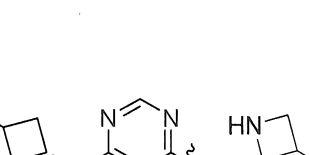
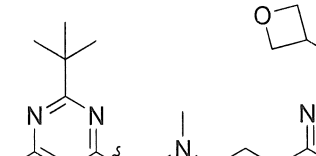
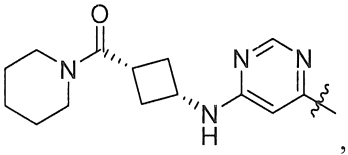
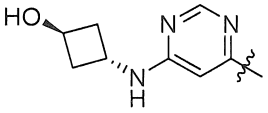
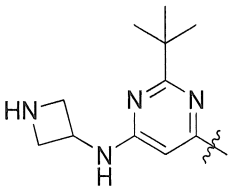
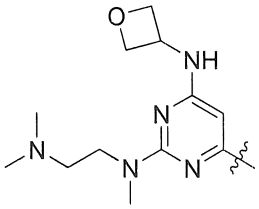
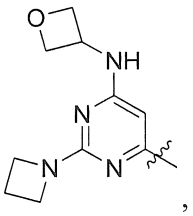
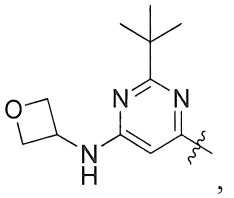
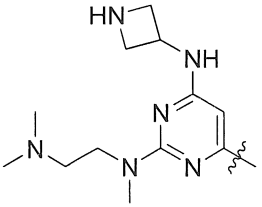
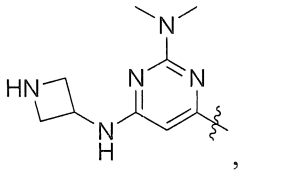
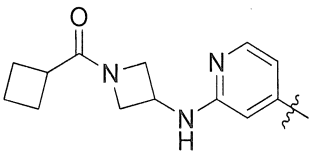
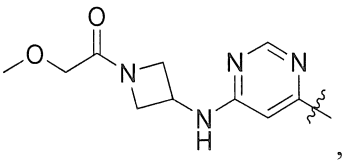
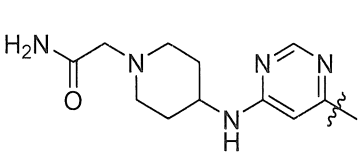
,

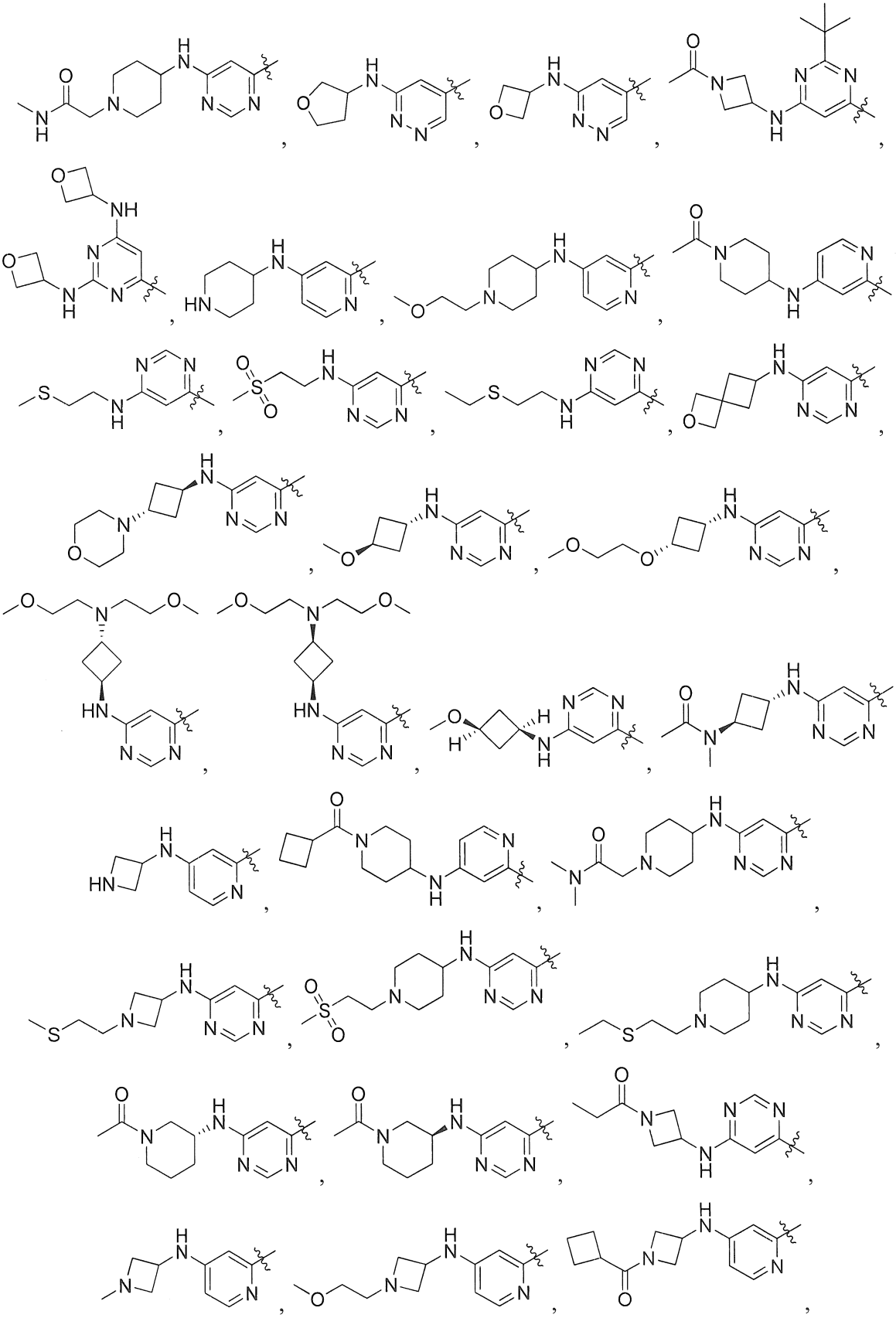
,

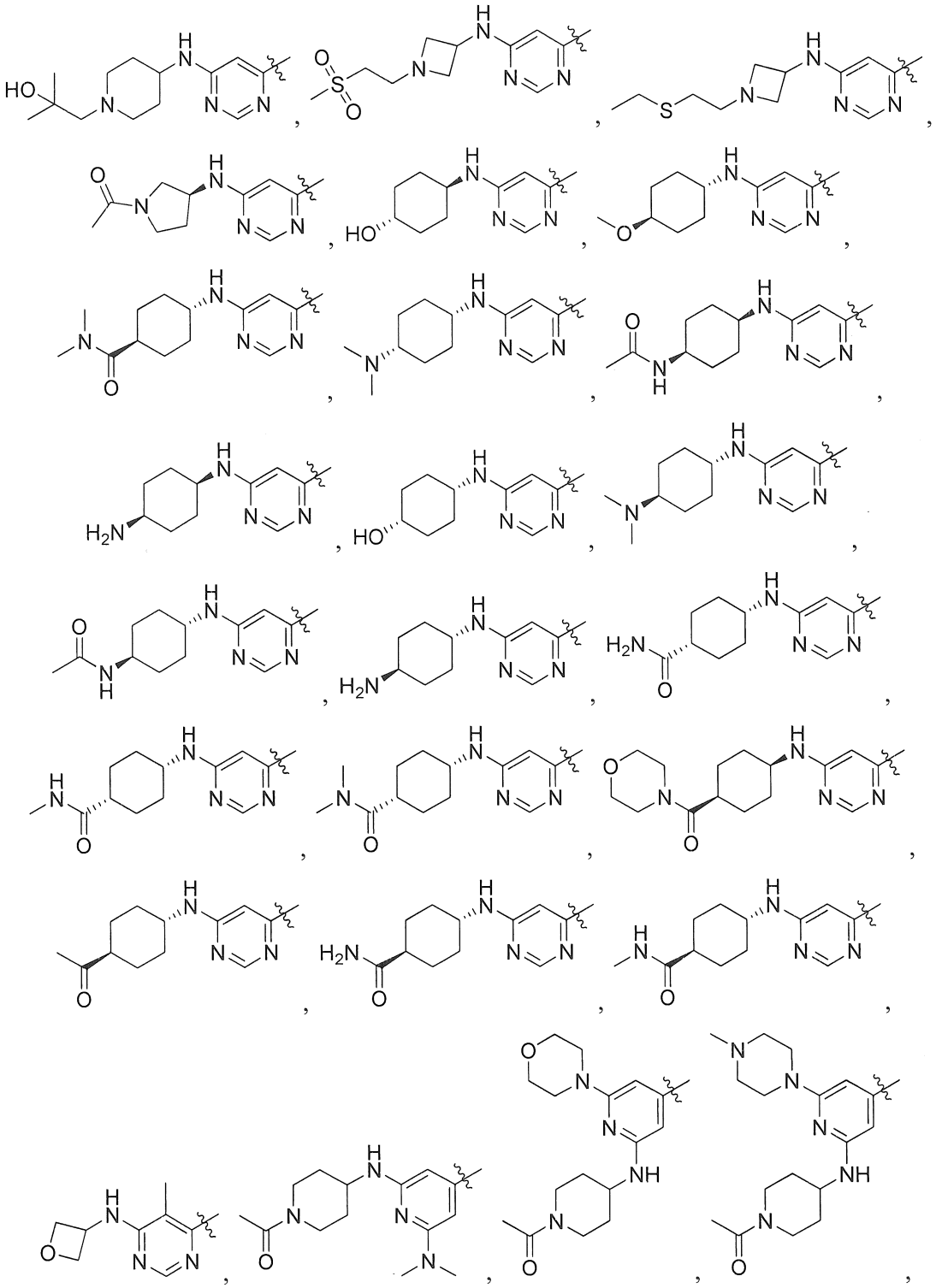


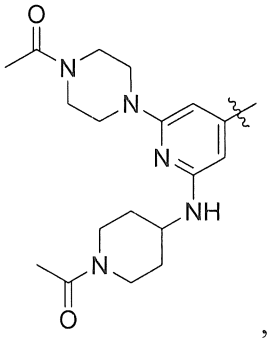
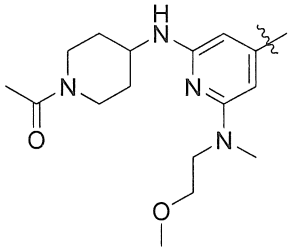
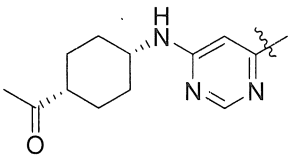
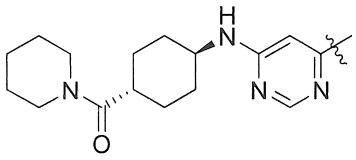
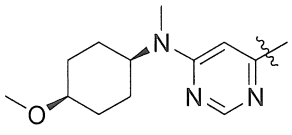
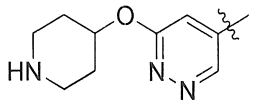
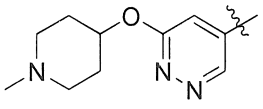
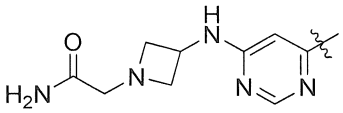
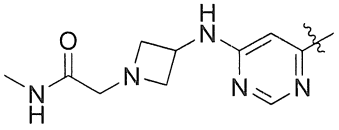
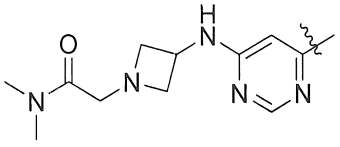
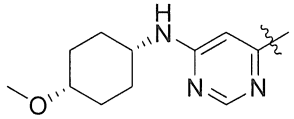
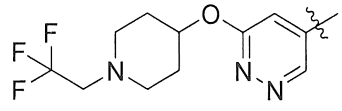
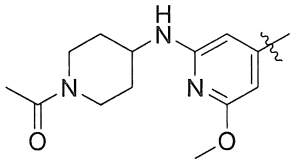
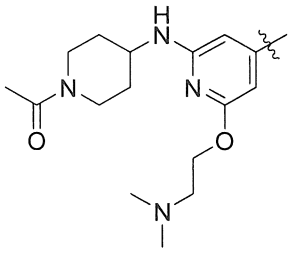
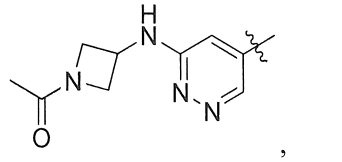
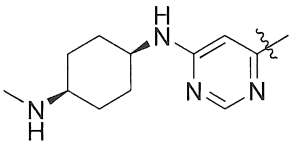
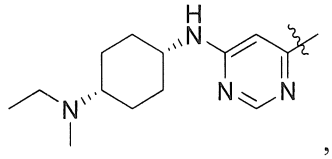





,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

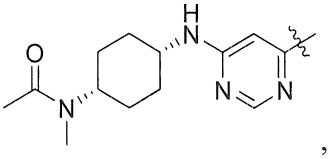
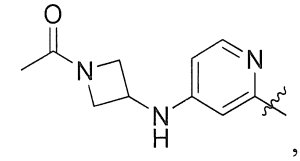
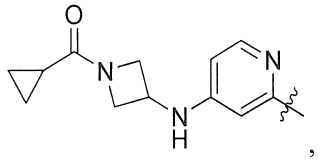
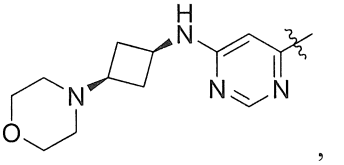
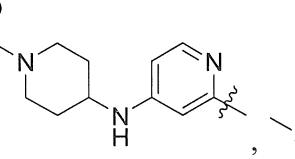
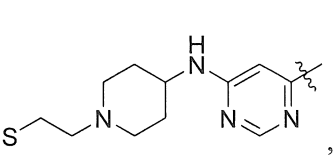
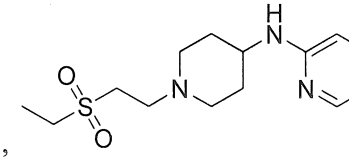
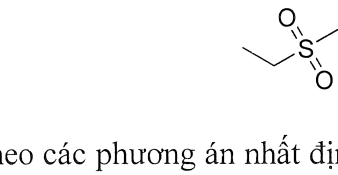
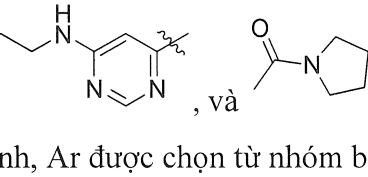
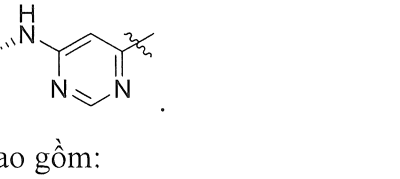





,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

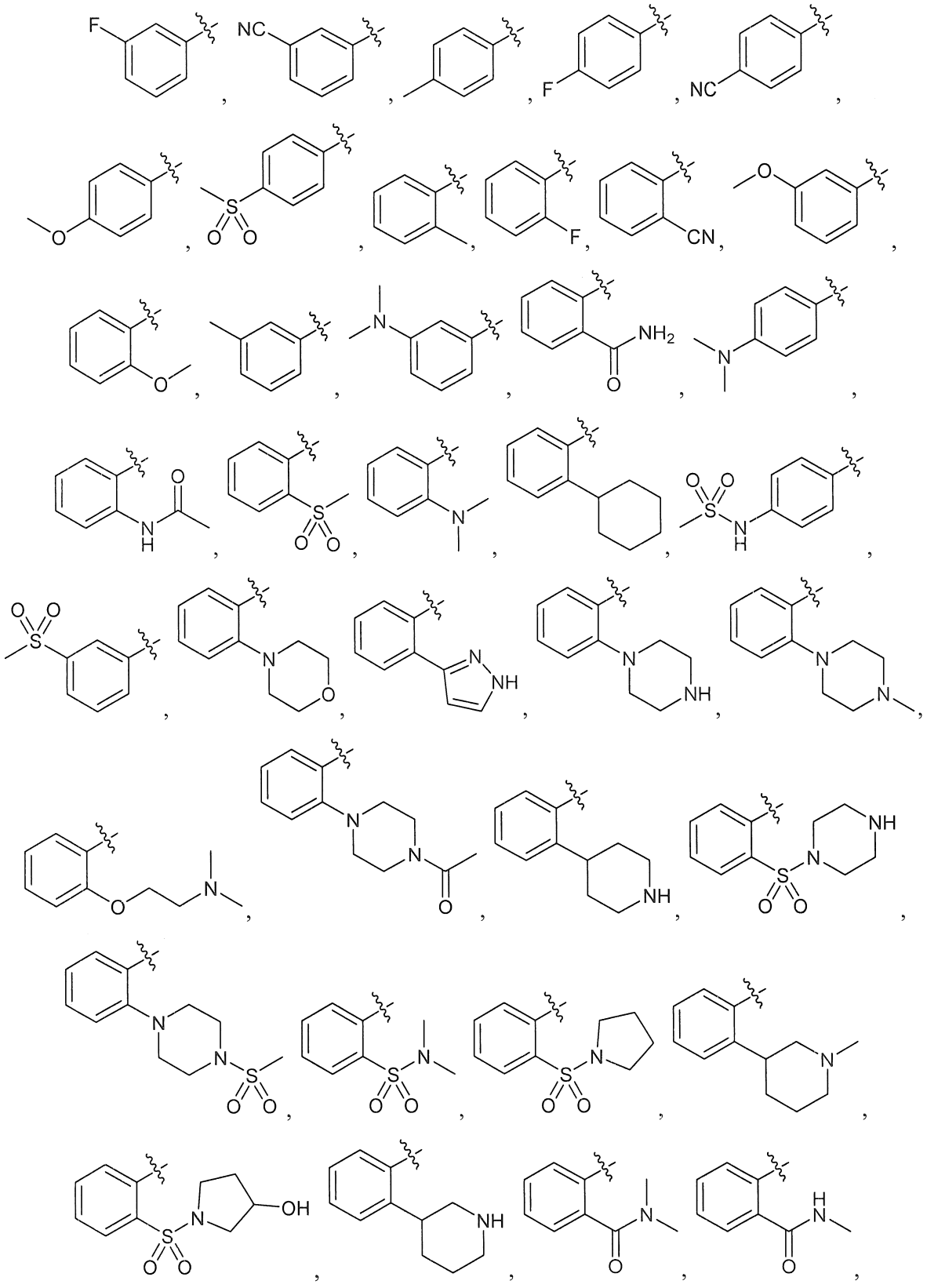
,

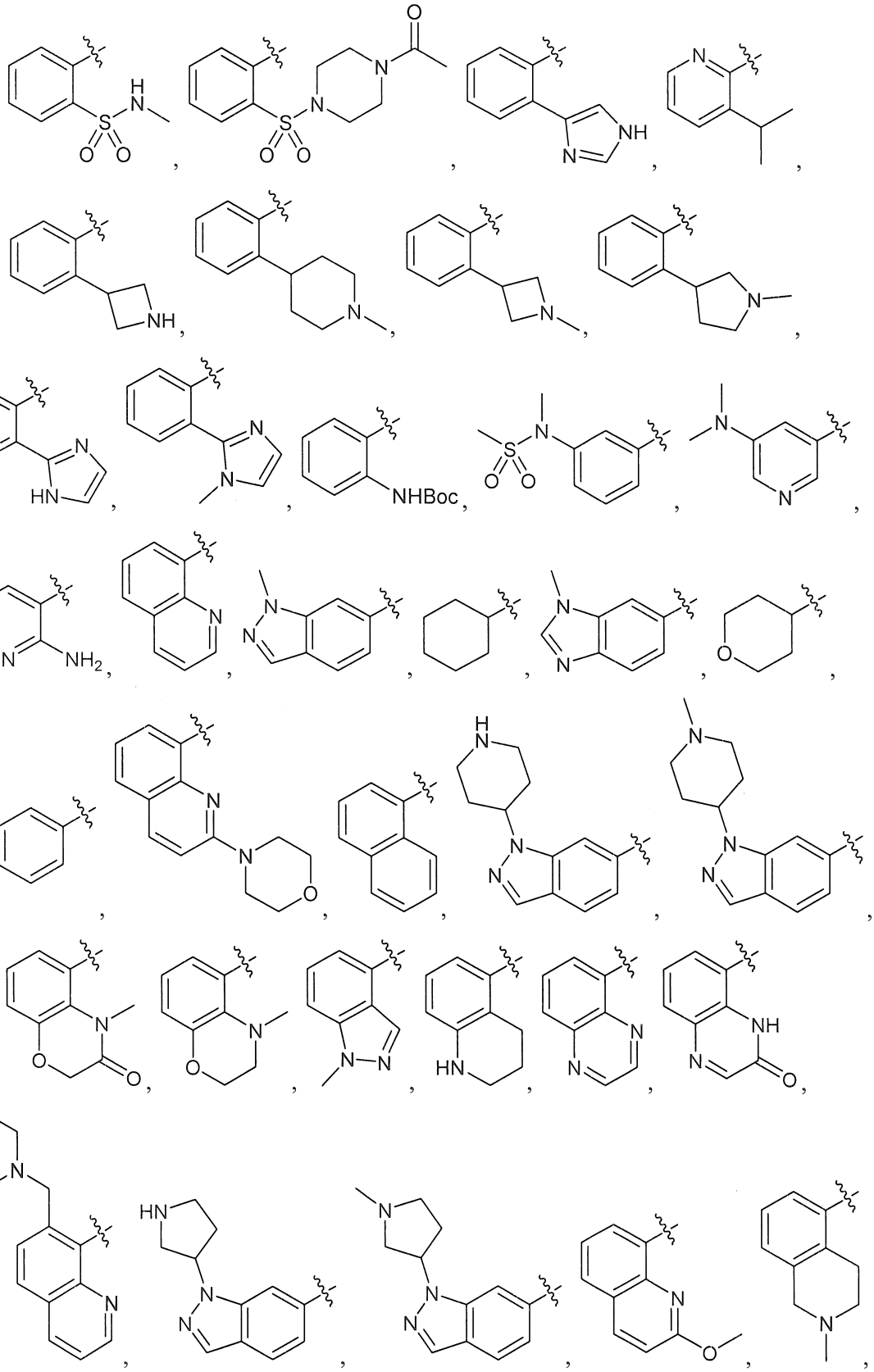
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

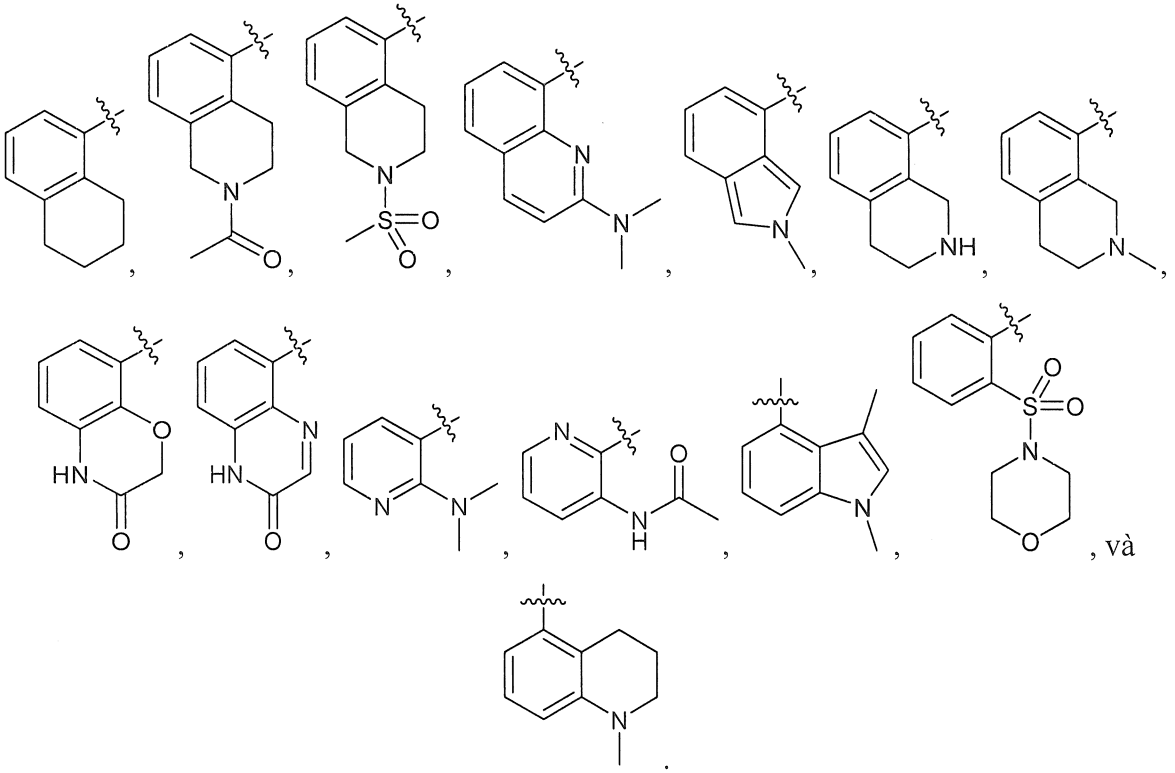
, và

.

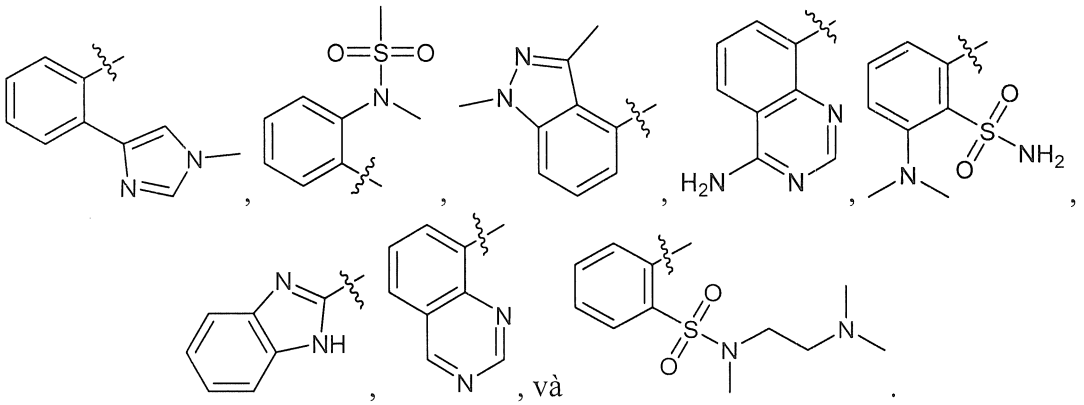
Theo các phương án nhất định, Ar được chọn từ nhóm bao gồm:



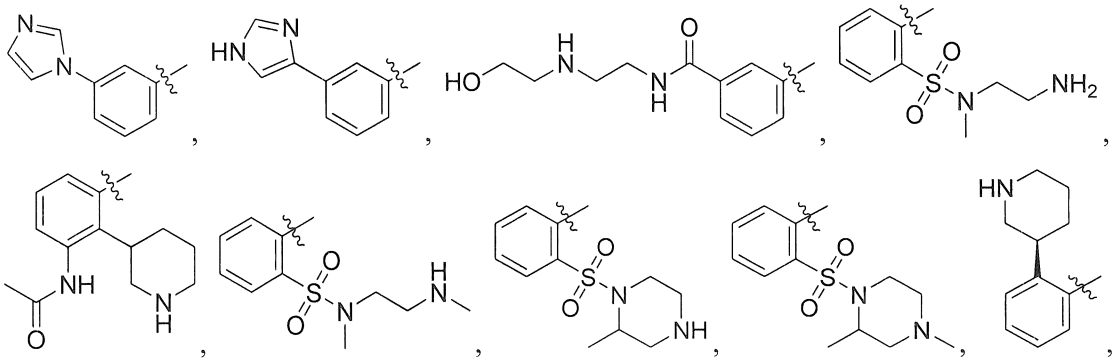


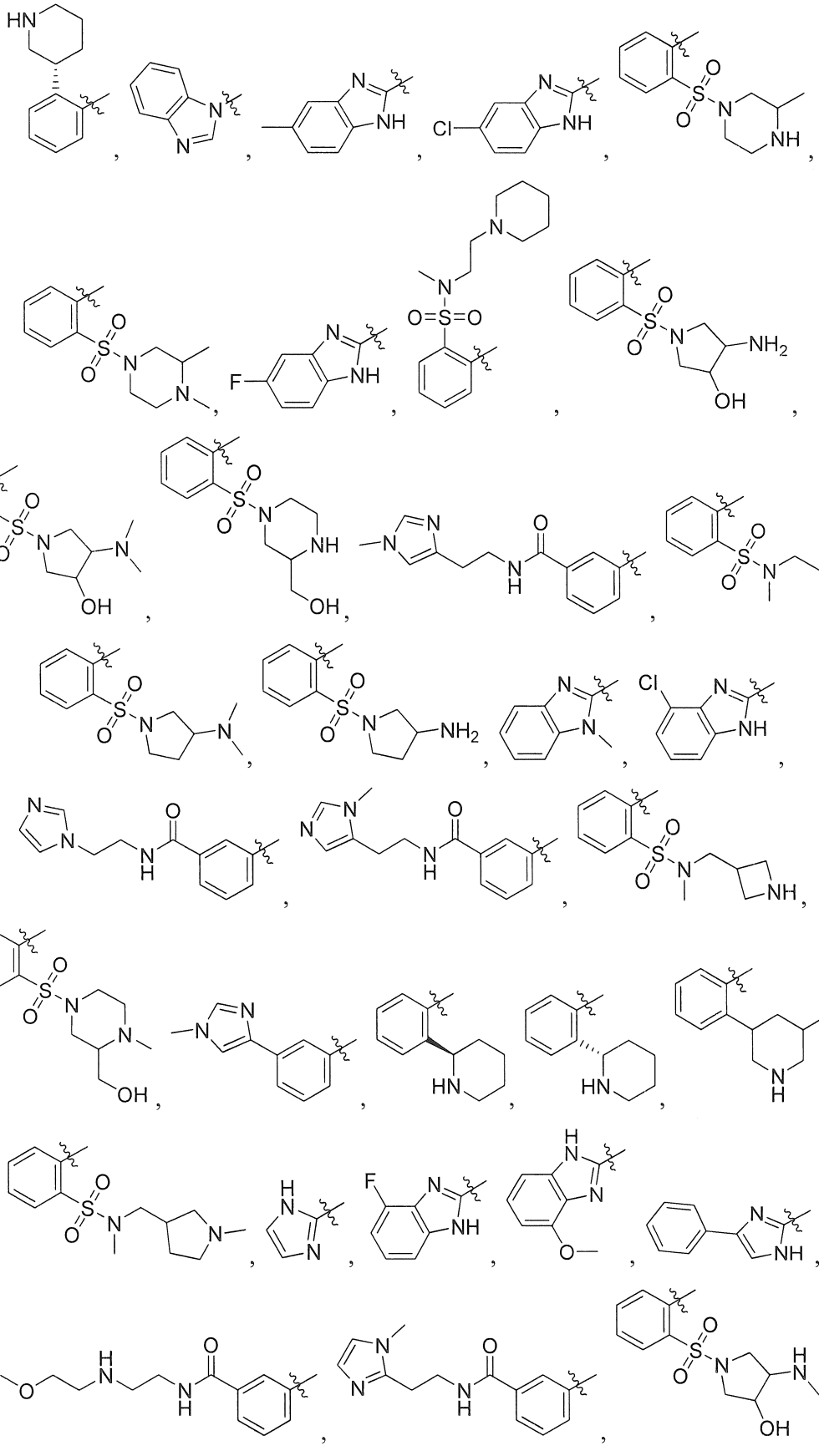


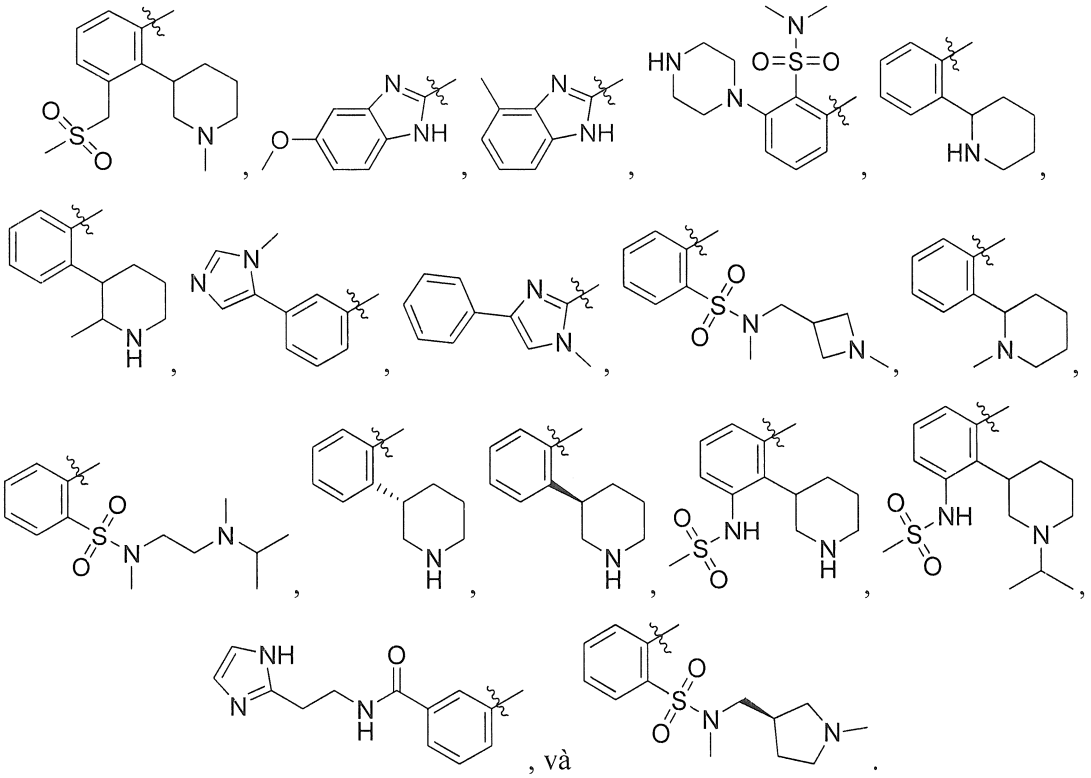
Theo một số phương án, Ar được chọn từ nhóm bao gồm:



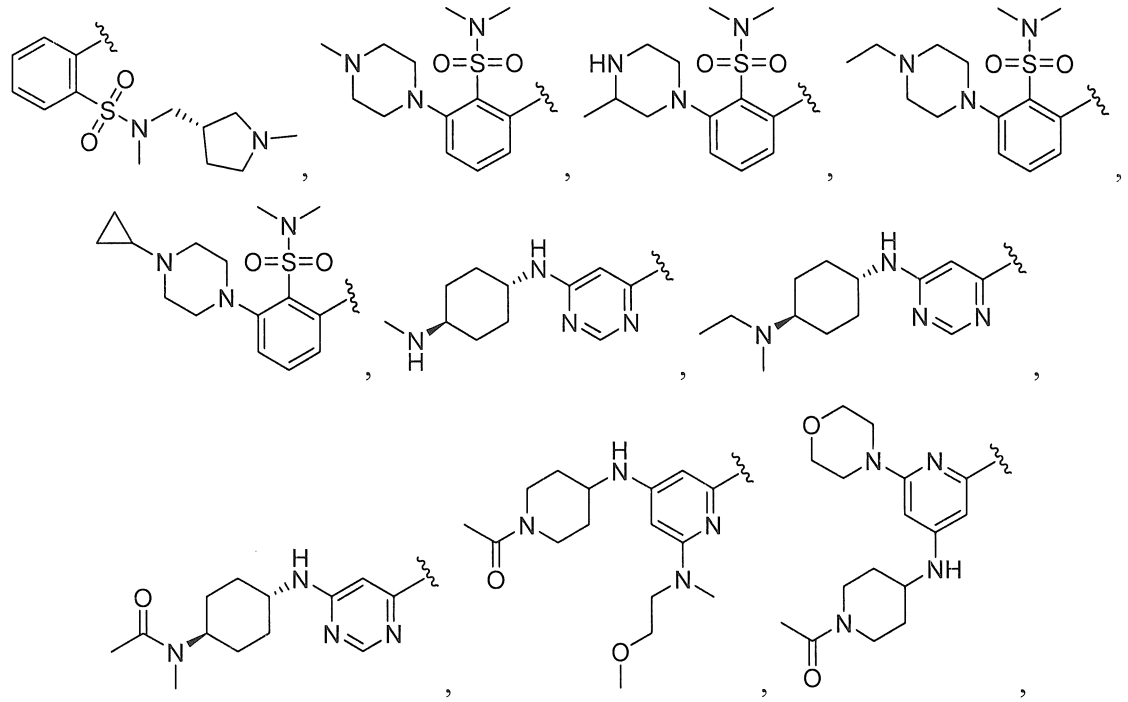
Theo một số phương án, Ar được chọn từ nhóm bao gồm:

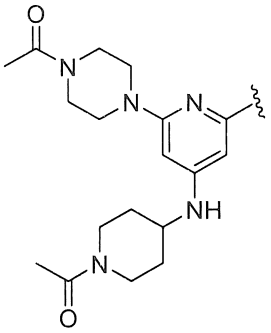
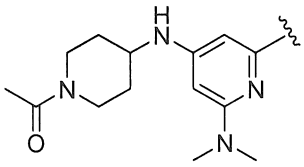
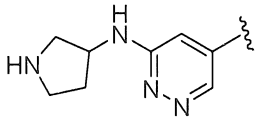
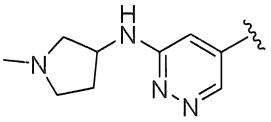


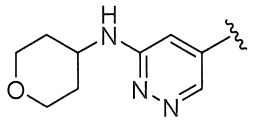




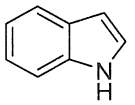
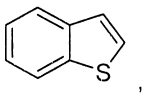
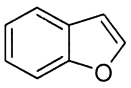
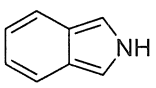
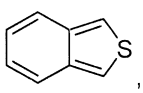
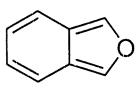
Theo các phương án nhất định, Ar được chọn từ nhóm bao gồm:

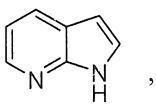
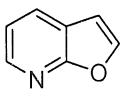
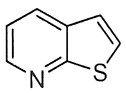
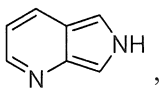
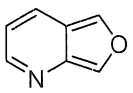
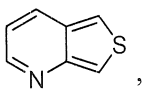


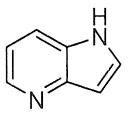
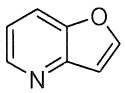
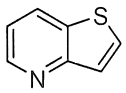
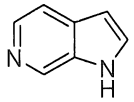
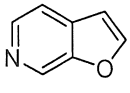
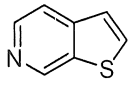
 ,  ,  ,  ,

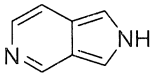
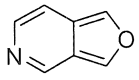
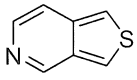
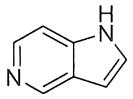
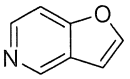
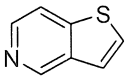
và  .

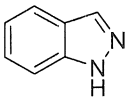
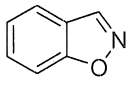
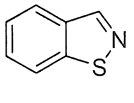
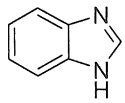
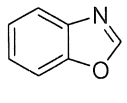
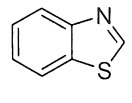
Theo các phương án nhất định, Ar là hệ vòng heteroaryl hai vòng ngưng tụ ở vị trí 5,6 như một hệ vòng trong số các hệ vòng sau:

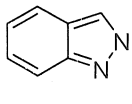
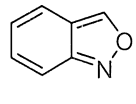
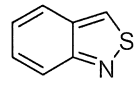
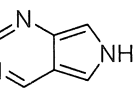
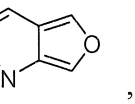
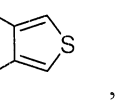
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

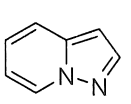
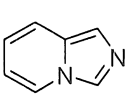
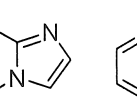
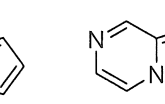
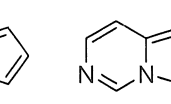
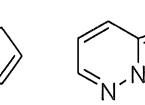
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,

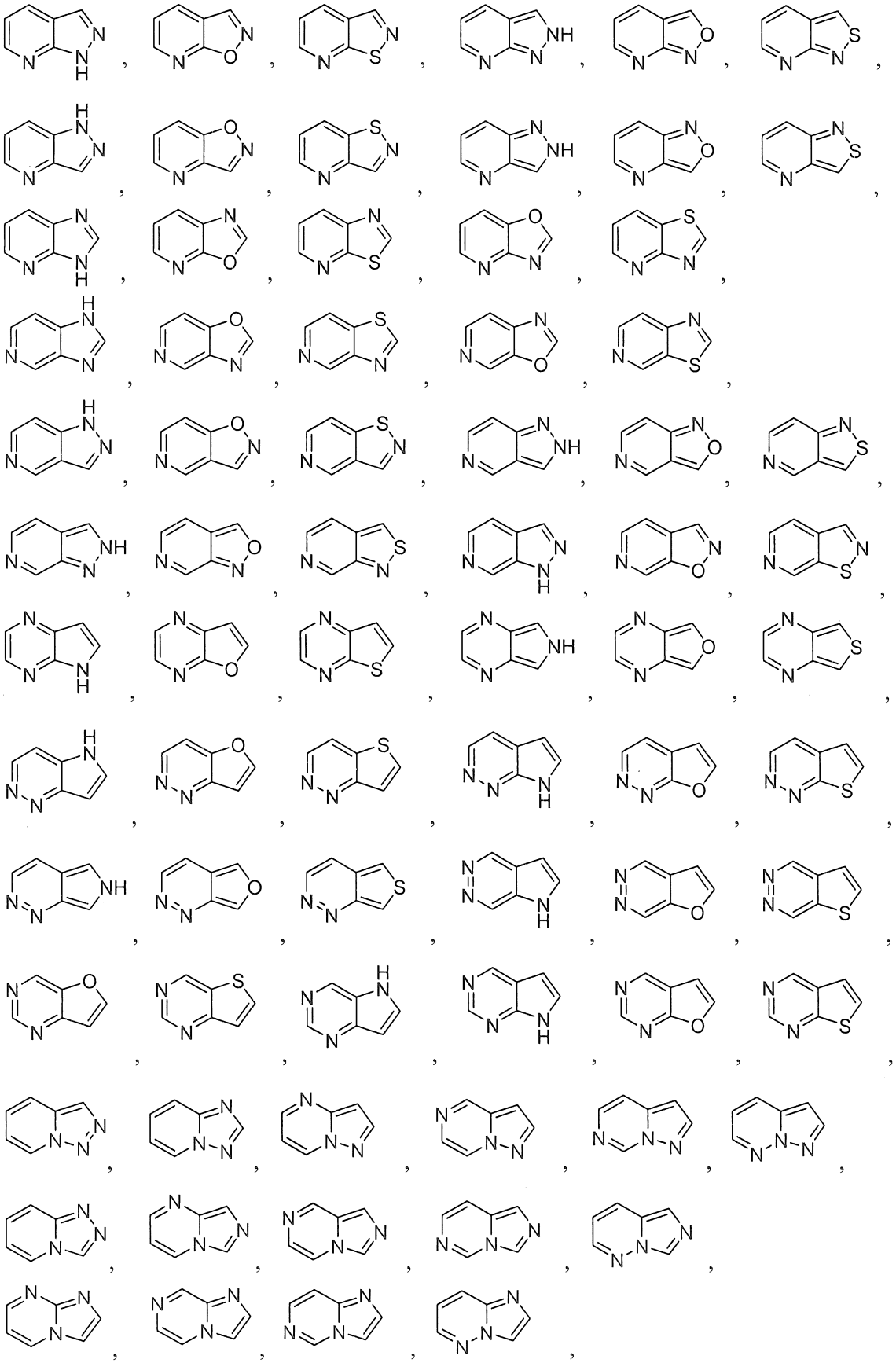
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

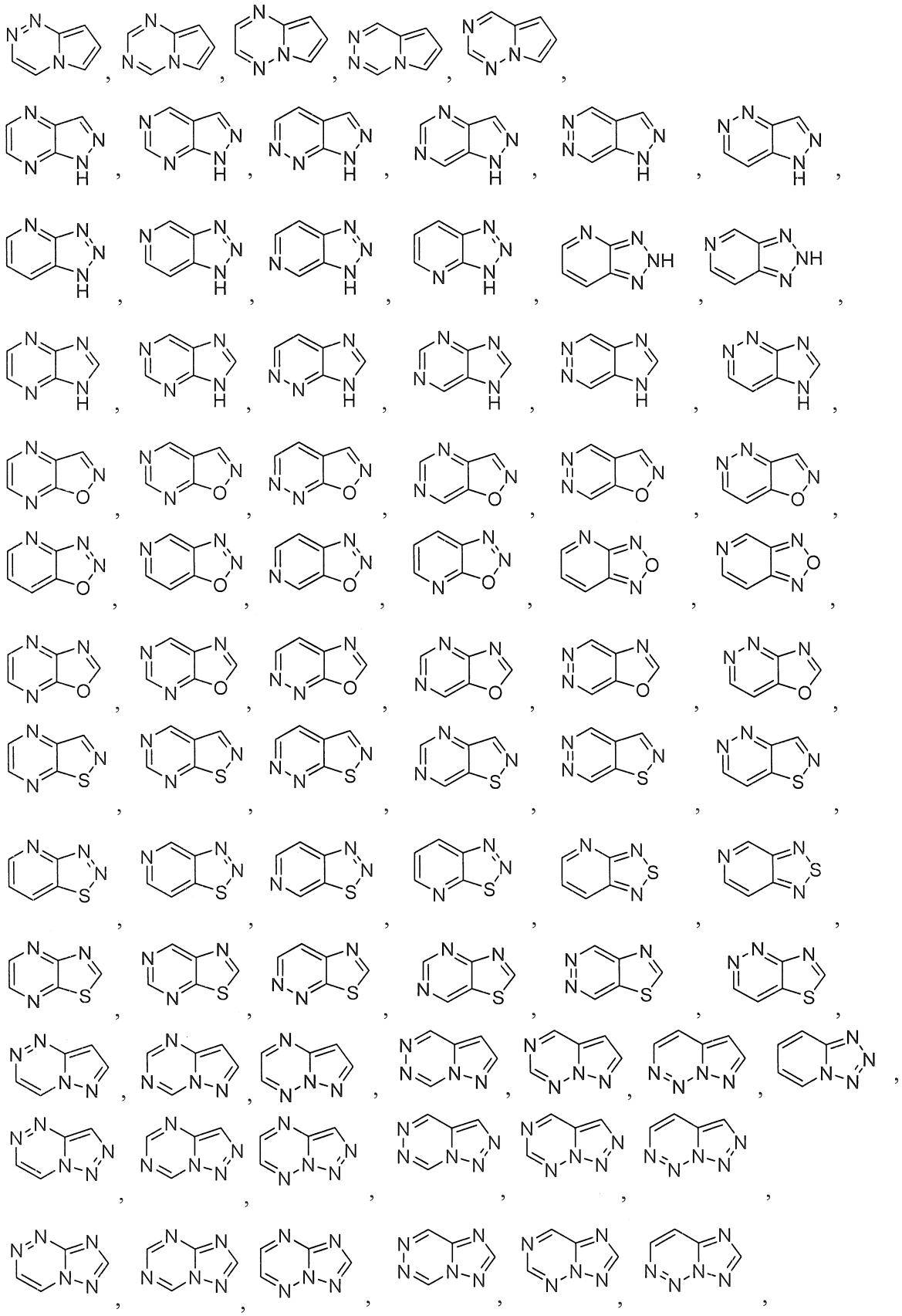
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

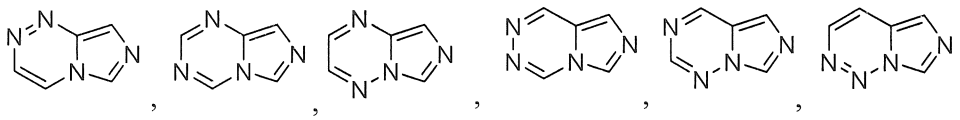
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

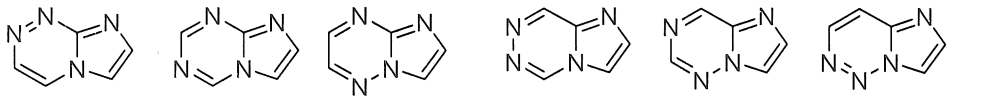
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

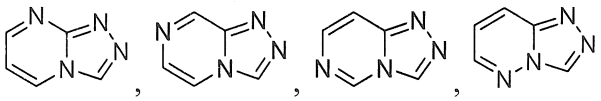
, , , , , , ,





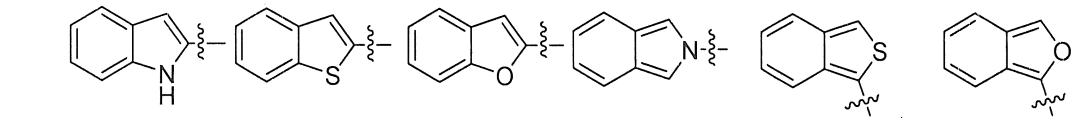


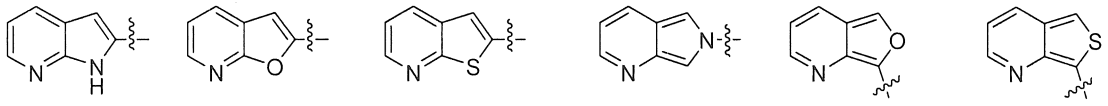


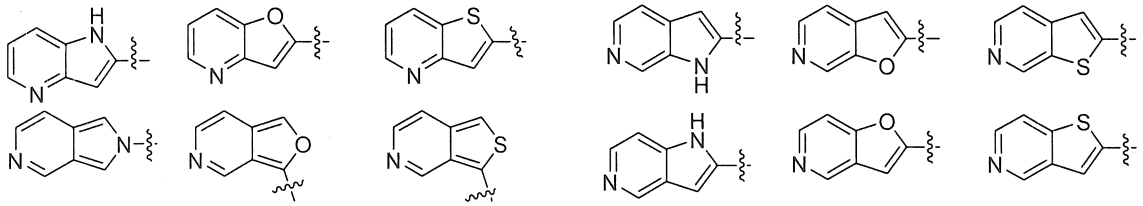


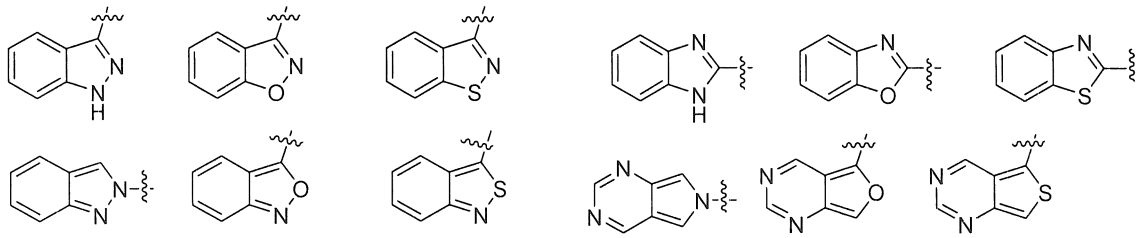
, trong đó điểm liên kết có thể là nguyên tử cacbon hoặc nitơ bất kỳ, ở dạng hóa trị cho phép, và vòng có thể được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^y, ở dạng hóa trị cho phép.

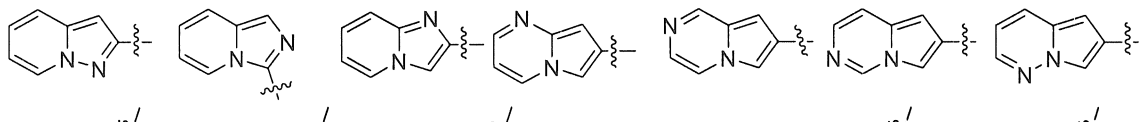
Theo một số phương án, Ar được chọn từ nhóm bao gồm:

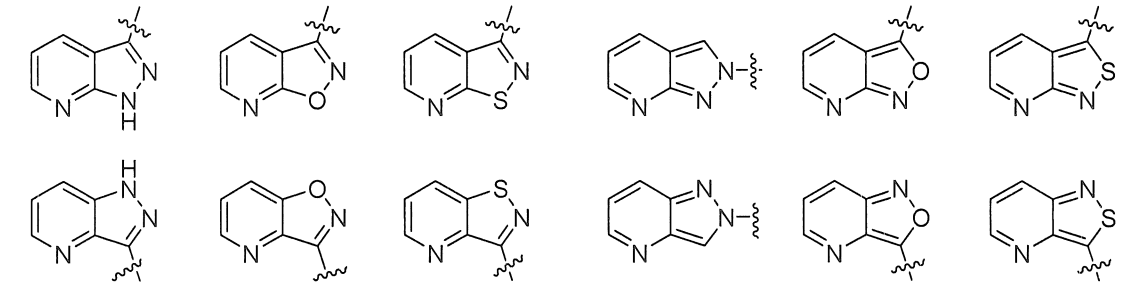


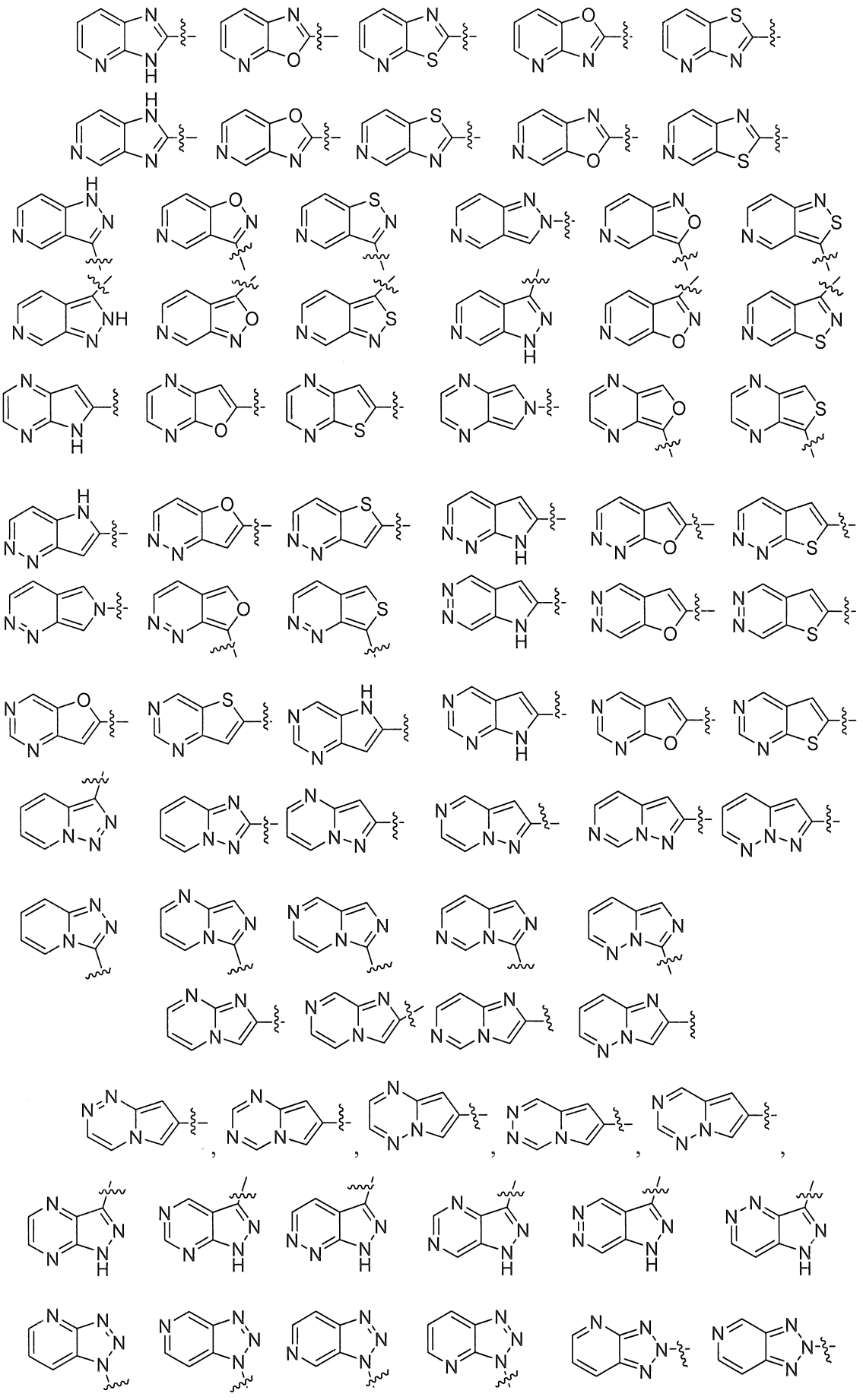


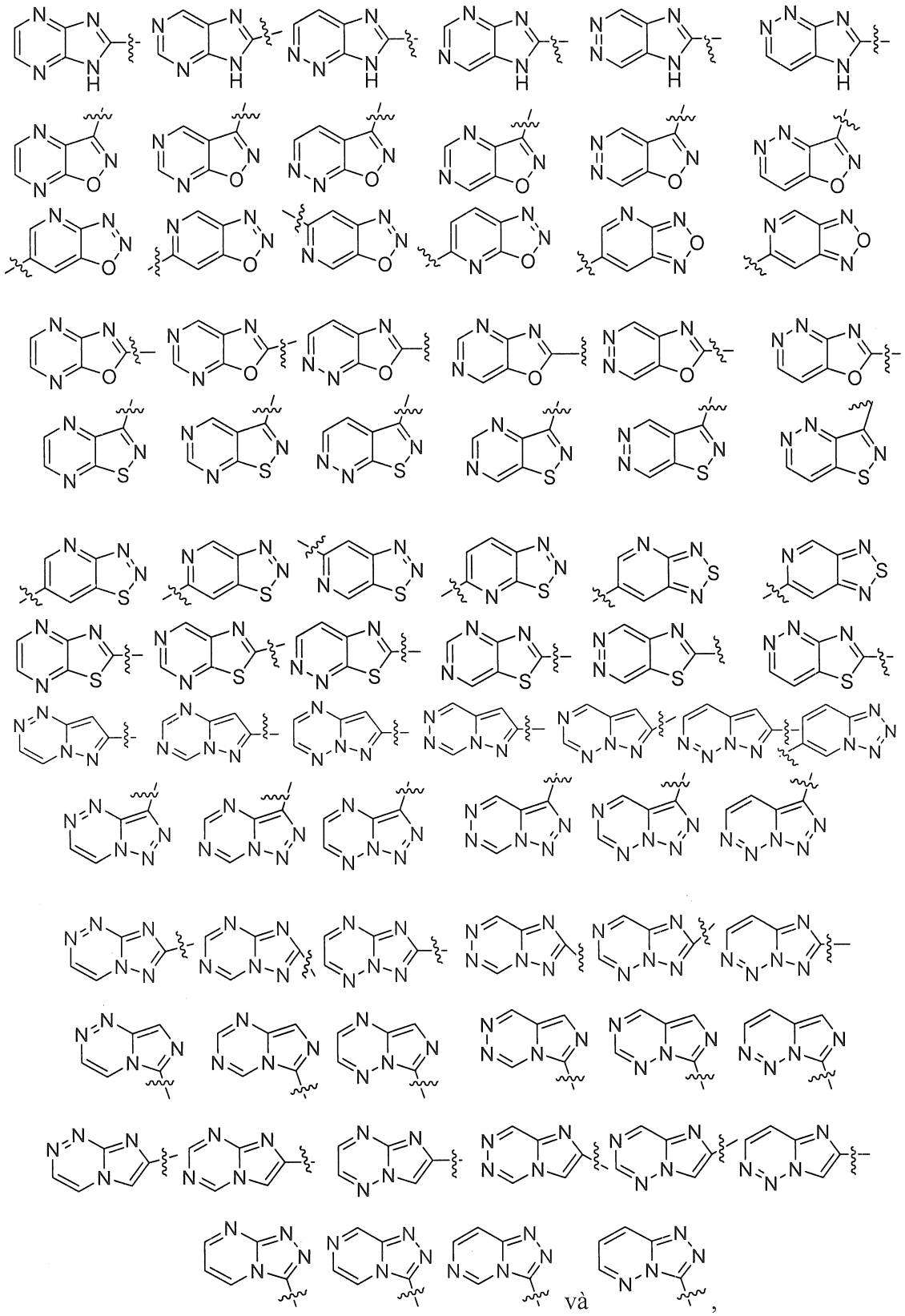






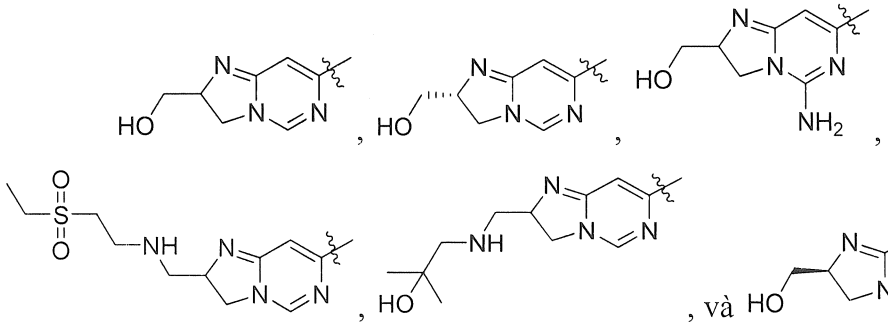




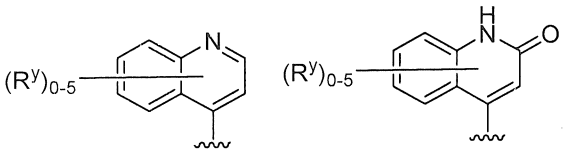


mỗi trong số đó có thể tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^y ở dạng hóa trị cho phép.

Theo các phương án nhất định, Ar là heteroxyclyl tùy ý được thế (nghĩa là, dihydroimidazo pyrimidinyl tùy ý được thế) được chọn từ nhóm bao gồm:



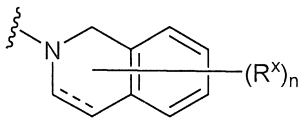
Theo các phương án nhất định, Ar không phải là công thức bất kỳ trong số các công thức sau:



, trong đó R^y là như được xác định chung ở đây.

Như được xác định chung ở trên, mỗi R^x độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -CN, gốc béo tùy ý được thế, -OR', và -N(R")$_2$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^x là halo. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^x là flo. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^x là –CN. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^x là gốc béo tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^x là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^x là metyl. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^x là $–CF_3$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^x là -OR' hoặc -N(R")$_2$. Theo các phương án nhất định, R^x không phải là -OR' hoặc -N(R")$_2$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^x là $–OCH_3$. Theo các phương án nhất định, R^x không phải là $–OCH_3$.

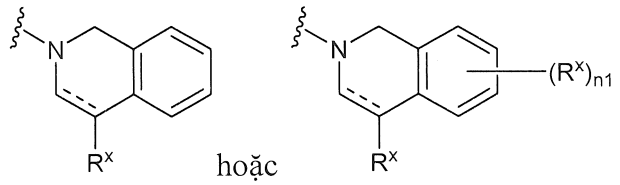
Nói chung, như được hiểu từ phần mô tả nêu trên, hệ vòng:



là hệ vòng hai vòng ngưng tụ, nghĩa là, vòng phenyl ngưng tụ với vòng chứa nitơ, trong đó điểm liên kết với phần gốc là trên nitơ, và trong đó hệ hai vòng ngưng tụ tùy ý được thế bằng $(R^x)_n$, trong đó n và R^x được xác định ở đây. Như được hiểu thông thường, mỗi trong số các nguyên tử của vòng phenyl và vòng chứa nitơ có thể độc lập tùy ý được thế bằng R^x, ở dạng hóa trị cho phép.

Theo các phương án nhất định, hệ vòng hai vòng ngưng tụ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^x, với điều kiện là khi vòng chứa nitơ được thế ở một trong số các vị trí alpha đối với nitơ, R^x không phải là–C(=O)R^{x1}, trong đó R^{x1} là gốc béo tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, -OR^A, -$N(R^B)_2$, hoặc -SR^A, trong đó R^A và R^B là như được xác định chung ở đây. Theo các phương án nhất định, vòng chứa nitơ không chứa phần tử thế R^x. Theo các phương án nhất định, chỉ các nguyên tử của vòng phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^x.

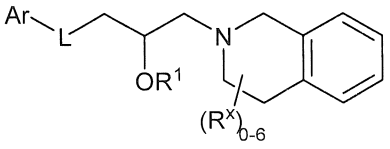
Theo các phương án nhất định, vòng chứa nitơ tùy ý được thế, và hệ vòng hai vòng ngưng tụ có công thức:



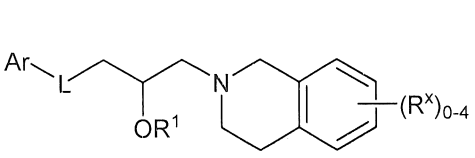
,

trong đó R^x là như được xác định ở đây, và n1 là 0, 1, 2, 3, hoặc 4.

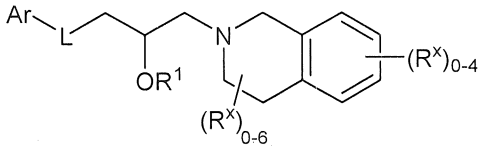
Do đó, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ đánh giá rằng nhóm R^x có thể được gắn ở bất kỳ đâu trên vòng tetrahydroisoquinolin hoặc vòng dihydroisoquinolin. Theo các phương án nhất định, nhóm R^x được gắn với phenyl của vòng tetrahydroisoquinolin hoặc vòng dihydroisoquinolin. Theo các phương án nhất định, nhóm R^x được gắn với phần tetrahydropyridin hoặc dihydropyridin của vòng tetrahydroisoquinolin hoặc vòng dihydroisoquinolin. Theo các phương án nhất định, các nhóm R^x được gắn với cả phần phenyl và phần tetrahydropyridin (hoặc dihydropyridin) của vòng tetrahydroisoquinolin (hoặc dihydroisoquinolin). Xem, ví dụ, các cấu trúc được thể hiện dưới đây:



,

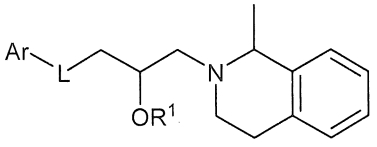


, và



.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XIV):

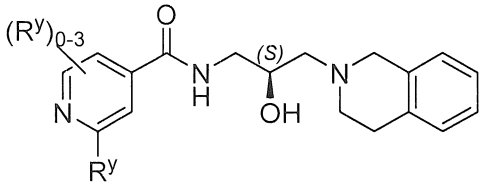


XIV

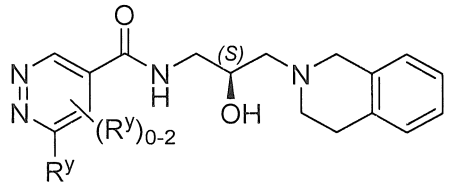
hoặc muối dược dụng của nó.

Như được xác định chung ở trên, n là 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10. Theo các phương án nhất định, n là 0. Theo các phương án nhất định, n là 1. Theo các phương án nhất định, n là 2.

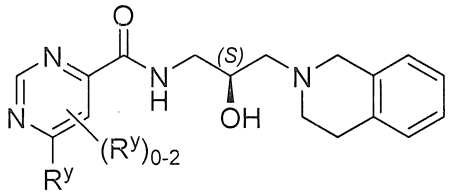
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XV), (XVI), (XVII), hoặc (XVIII):



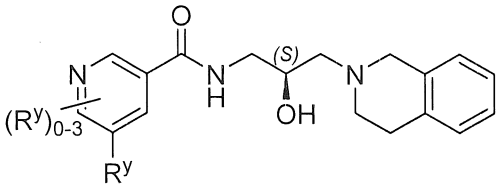
XV



XVI



XVII

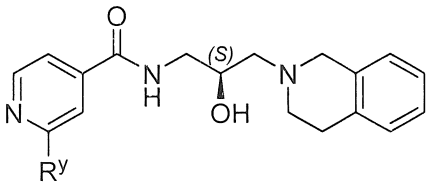


XVIII

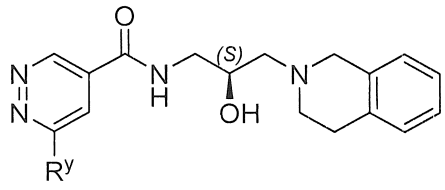
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi R^y của các công thức (XV), (XVI), (XVII), hoặc (XVIII) độc lập được mô tả ở đây.

Theo một số phương án của công thức (XV), (XVI), (XVII), hoặc (XVIII), được hiểu là khi gốc heteroaryl chứa nitơ chỉ có một phần tử thế R^y, thì R^y không phải là halo (ví dụ, F hoặc Cl) hoặc alkyl tùy ý được thế. Theo một số phương án của công thức (XV), (XVI), (XVII), hoặc (XVIII), khi gốc heteroaryl chứa nitơ chỉ có một phần tử thế R^y, thì R^y không phải là halo (ví dụ, F hoặc Cl) hoặc C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, hoặc iso-propyl). Theo một số phương án của công thức (XV), (XVI), (XVII), hoặc (XVIII), khi heteroaryl chứa nitơ chỉ có một phần tử thế R^y, thì R^y là $-N(R^B)_2$, trong đó R^B là như được xác định chung ở đây. Theo một số phương án của công thức (XV), (XVI), (XVII), hoặc (XVIII), khi heteroaryl chứa nitơ chỉ có một phần tử thế R^y, thì R^y là $-N(R^B)_2$, và ít nhất một R^B là heteroxyclyl tùy ý được thế. Theo một số phương án của công thức (XV), (XVI), (XVII), hoặc (XVIII), khi heteroaryl chứa nitơ chỉ có một phần tử thế R^y, thì R^y là $-NHR^B$, trong đó R^B là như được xác định chung ở đây. Theo một số phương án của công thức (XV), (XVI), (XVII), hoặc (XVIII), khi heteroaryl chứa nitơ chỉ có một phần tử thế R^y, thì R^y là $-NHR^B$, trong đó R^B là heteroxyclyl tùy ý được thế.

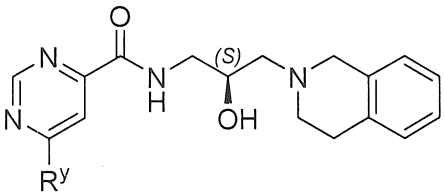
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), hoặc (XVIII-a):



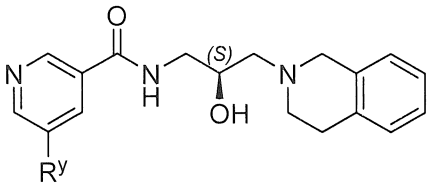
XV-a



XVI-a



XVII -a

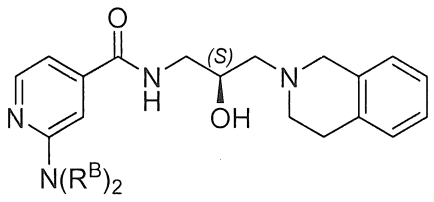


XVIII-a

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y của các công thức (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), hoặc (XVIII-a) là như được mô tả chung ở đây. Theo một số phương án, ví dụ, đối với công thức (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), hoặc (XVIII-a), R^y là $-OR^A$, trong đó R^A là alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Theo một số phương án, ví dụ đối với công thức (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), hoặc (XVIII-a), R^y là $-OR^A$, trong đó R^A là -(alkyl tùy ý được thế)-(carboxyclyl tùy ý được thế), -(alkyl tùy ý được thế)-(heteroxyclyl tùy ý được thế), hoặc -(alkyl tùy ý được thế)-(heteroaryl tùy ý được thế). Theo một số phương án, ví dụ đối với công thức (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), hoặc (XVIII-a), R^y là $-OR^A$, trong đó R^A là heteroxyclyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, ví dụ đối với công thức (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), hoặc (XVIII-a), R^y là $-OR^A$, trong đó R^A là heteroaryl tùy ý được thế. Theo một số phương án, ví dụ đối với công thức (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), hoặc (XVIII-a), R^y là $-OR^A$, trong đó R^A là carboxyclyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, ví dụ đối với công thức (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), hoặc (XVIII-a), R^y là $-N(R^B)_2$, trong đó R^B là hydro, alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Theo một số phương án, ví dụ đối với công thức (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), hoặc (XVIII-a), R^y là $-NHR^B$. Theo một số phương án, ví dụ đối với công thức (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), hoặc (XVIII-a), R^y là $-NHR^B$, trong đó R^B là alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Theo một số phương án, ví dụ đối với công thức (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), hoặc (XVIII-a), R^y là $-NHR^B$, trong đó R^B là -(alkyl tùy ý được thế)-(carboxyclyl tùy ý được thế)-, -(alkyl tùy ý được thế)-(heteroxyclyl tùy ý được thế)-, hoặc -(alkyl tùy ý được thế)-(heteroaryl tùy ý được thế)-. Theo một số phương án, ví dụ đối với công thức (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), hoặc

(XVIII-a), R^y là $-NHR^B$, trong đó R^B là heteroxyclyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, ví dụ đối với công thức (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), hoặc (XVIII-a), R^y là $-NHR^B$, trong đó R^B là heteroaryl tùy ý được thế. Theo một số phương án, ví dụ đối với công thức (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), hoặc (XVIII-a), R^y là $-NHR^B$, trong đó R^B là xycloalkyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, ví dụ đối với công thức (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), hoặc (XVIII-a), R^y là $-N(CH_3)R^B$. Theo một số phương án, ví dụ đối với công thức (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), hoặc (XVIII-a), R^y là $-N(CH_3)R^B$, trong đó R^B là alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Theo một số phương án, ví dụ đối với công thức (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), hoặc (XVIII-a), R^y là $-N(CH_3)R^B$, trong đó R^B là -(alkyl tùy ý được thế)-(carboxyclyl tùy ý được thế)-, -(alkyl tùy ý được thế)-(heteroxyclyl tùy ý được thế)-, hoặc -(alkyl tùy ý được thế)-(heteroaryl tùy ý được thế)-. Theo một số phương án, ví dụ đối với công thức (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), hoặc (XVIII-a), R^y là $-N(R^B)_2$, trong đó một R^B là heteroxyclyl tùy ý được thế, và R^B kia là C_{1-4} alkyl. Theo một số phương án, ví dụ đối với công thức (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), hoặc (XVIII-a), R^y là $-N(R^B)_2$, trong đó một R^B là heteroaryl tùy ý được thế, và R^B kia là C_{1-4} alkyl. Theo một số phương án, ví dụ đối với công thức (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), hoặc (XVIII-a), R^y là $-N(R^B)_2$, trong đó một R^B là xycloalkyl tùy ý được thế, và R^B kia là C_{1-4} alkyl.

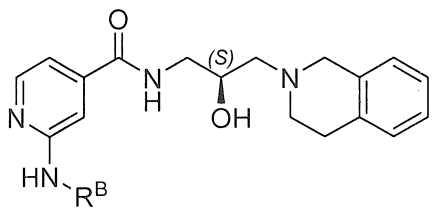
Theo các phương án nhất định của công thức (XV-a), trong đó R^y là $-N(R^B)_2$, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XV-a-1):



(XV-a-1)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^B là như được xác định chung ở đây. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^B là vòng cacbon vòng tùy ý được thế hoặc vòng dị vòng tùy ý được thế, ví dụ, vòng cacbon vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế hoặc vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế.

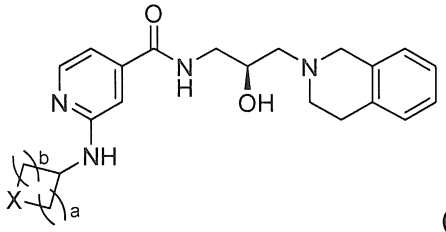
Theo các phương án nhất định của công thức (XV-a-1), trong đó ít nhất một R^B là hydro, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XV-a-2):



(XV-a-2)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^B là như được xác định chung ở đây. Theo các phương án nhất định của công thức (XV-a-2), R^B là vòng cacbon vòng tùy ý được thế hoặc vòng dị vòng tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định của công thức (XV-a-2), R^B là vòng cacbon vòng tùy ý được thế, ví dụ, vòng cacbon vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định của công thức (XV-a-2), R^B là vòng dị vòng tùy ý được thế, ví dụ, hoặc vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế.

Theo các phương án nhất định của công thức (XV-a-2), trong đó R^B là vòng dị vòng tùy ý được thế, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XV-a-3):

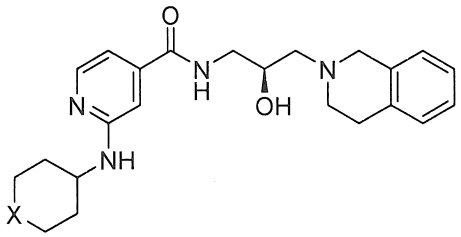


(XV-a-3)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi trường hợp a và b độc lập là 1 hoặc 2, và X là $–C(R^{XC})_2$-, –O-, -S-, hoặc $-NR^{XN}$-, trong đó mỗi trường hợp của R^{XC} độc lập là hydro, alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế; R^{XN} độc lập là hydro, alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, $-C(=O)R^{XA}$, hoặc nhóm bảo vệ nitơ; R^{XA} là alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 1. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 2. Theo các phương án nhất định, X là –O-. Theo các phương án nhất định, X là $–NR^{XN}$-, trong đó R^{XN} là như được xác định chung ở trên. Theo các phương án nhất định, X là $–NR^{XN}$-, trong đó R^{XN} là alkyl tùy ý được thế, $-C(=O)R^{XA}$, hoặc nhóm bảo vệ nitơ. Theo các phương án nhất định, X là $–NR^{XN}$-, trong đó R^{XN} là $-C(=O)R^{XA}$, trong đó R^{XA} là alkyl tùy ý được thế hoặc carboxyclyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, X là $–NR^{XN}$-, trong đó R^{XN} là $-C(=O)R^{XA}$, trong đó R^{XA} là metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, xyclopropyl, hoặc xyclobutyl. Theo các phương án nhất định, mỗi a và b độc lập là 1 hoặc 2; và X là–O- hoặc $-NR^{XN}$-, trong đó R^{XN} là như được xác định chung ở trên. Theo các phương án nhất định, mỗi a và b độc lập là 1 hoặc 2; và X là –O- hoặc $–NC(=O)R^{XA}$, trong đó R^{XA} là như được xác định chung ở trên. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 1; và X là –O- hoặc $-NR^{XN}$-, trong đó R^{XN} là như được xác định chung ở trên. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 1; và X là –O- hoặc $–NC(=O)R^{XA}$, trong đó R^{XA} là như được xác định chung ở trên. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 1; và X là–O- hoặc $–NC(=O)CH_3$. Theo các

phương án nhất định, cả a và b đều là 1; và X là–O-. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 2; và X là –O- hoặc –NC(=O)CH_3. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 2; và X là –NC(=O)CH_3.

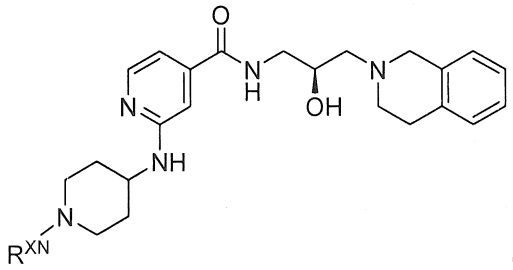
Theo các phương án nhất định của công thức (XV-a-3), trong đó a và b là 2, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XV-a-4):



(XV-a-4)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X là –C(R^{XC})$_2$-, –O-, -S-, hoặc -NR^{XN}-; mỗi trường hợp của R^{XC} độc lập là hydro, alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế; R^{XN} độc lập là hydro, alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, -C(=O)R^{XA}, hoặc nhóm bảo vệ nitơ; R^{XA} là alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, X là –O-. Theo các phương án nhất định, X là –NR^{XN}-, trong đó R^{XN} là như được xác định chung ở trên. Theo các phương án nhất định, X là –NR^{XN}-, trong đó R^{XN} là alkyl tùy ý được thế, -C(=O)R^{XA}, hoặc nhóm bảo vệ nitơ. Theo các phương án nhất định, X là –NR^{XN}-, trong đó R^{XN} là -C(=O)R^{XA}, trong đó R^{XA} là alkyl tùy ý được thế hoặc carboxyclyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, X là –NR^{XN}-, trong đó R^{XN} là -C(=O)R^{XA}, trong đó R^{XA} là metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, xyclopropyl, hoặc xyclobutyl. Theo các phương án nhất định, X là –NC(=O)CH_3.

Theo các phương án nhất định của công thức (XV-a-4), trong đó X là -NR^{XN}-, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XV-a-5):

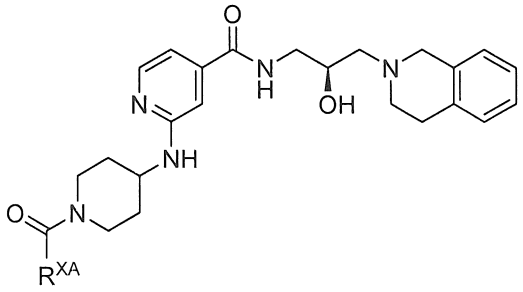


(XV-a-5)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{XN} độc lập là hydro, alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, -C(=O)R^{XA}, hoặc nhóm bảo vệ nitơ; R^{XA} là alkyl tùy ý được thế,

carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, R^{XN} là alkyl tùy ý được thế, -C(=O)R^{XA}, hoặc nhóm bảo vệ nitơ. Theo các phương án nhất định, R^{XN} là -C(=O)R^{XA}, trong đó R^{XA} là alkyl tùy ý được thế hoặc carboxyclyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, R^{XN} là -C(=O)R^{XA}, trong đó R^{XA} là metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, xyclopropyl, hoặc xyclobutyl. Theo các phương án nhất định, R^{XN} là -C(=O)R^{XA}, trong đó R^{XA} là metyl.

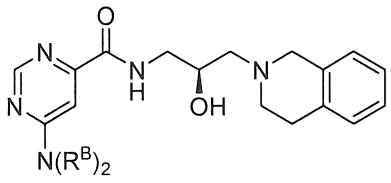
Theo các phương án nhất định của công thức (XV-a-5), trong đó -NR^{XN}- là -C(=O)R^{XA}, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XV-a-6):



(XV-a-6)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{XA} là alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, R^{XA} là alkyl tùy ý được thế hoặc carboxyclyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, R^{XA} là metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, xyclopropyl, hoặc xyclobutyl. Theo các phương án nhất định, R^{XA} là metyl.

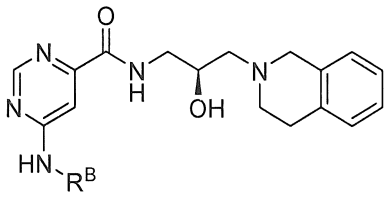
Theo các phương án nhất định của công thức (XVII-a), trong đó R^{y} là $–N(R^{B})_2$, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XVII-a-1):



(XVII-a-1)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{B} là như được xác định chung ở đây. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^{B} là vòng cacbon vòng tùy ý được thế hoặc vòng dị vòng tùy ý được thế, ví dụ, vòng cacbon vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế hoặc vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế.

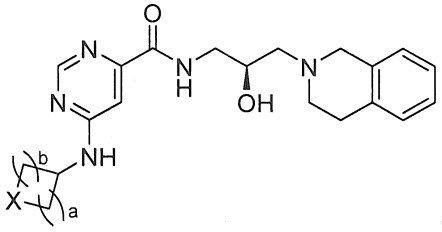
Theo các phương án nhất định của công thức (XVII-a-1), trong đó ít nhất một R^B là hydro, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XVII-a-2):



(XVII-a-2)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^B là vòng cacbon vòng tùy ý được thế hoặc vòng dị vòng tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định của công thức (XV-a-2), R^B là vòng cacbon vòng tùy ý được thế, ví dụ, vòng cacbon vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định của công thức (XV-a-2), R^B là vòng dị vòng tùy ý được thế, ví dụ, hoặc vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế.

Theo các phương án nhất định của công thức (XVII-a-2), trong đó R^B là vòng dị vòng tùy ý được thế, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XVII-a-3):

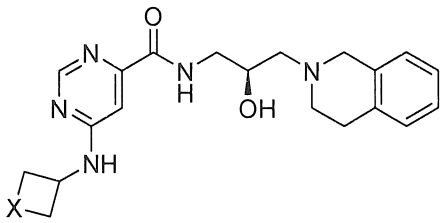


(XVII-a-3)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi trường hợp a và b độc lập là 1 hoặc 2, và X là $–C(R^{XC})_2$-, –O-, -S-, hoặc $-NR^{XN}$-, trong đó mỗi trường hợp của R^{XC} độc lập là hydro, alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế; R^{XN} độc lập là hydro, alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, $-C(=O)R^{XA}$, hoặc nhóm bảo vệ nitơ; R^{XA} là alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 1. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 2. Theo các phương án nhất định, X là –O-. Theo các phương án nhất định, X là $–NR^{XN}$-, trong đó R^{XN} là như được xác định chung ở trên. Theo các phương án nhất định, X là $–NR^{XN}$-, trong đó R^{XN} là alkyl tùy ý được thế, $-C(=O)R^{XA}$, hoặc nhóm bảo vệ nitơ. Theo các phương án nhất định, X là $–NR^{XN}$-, trong đó R^{XN} là $-C(=O)R^{XA}$, trong đó R^{XA} là alkyl tùy ý được thế hoặc carboxyclyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, X là $–NR^{XN}$-, trong đó R^{XN} là $-C(=O)R^{XA}$, trong đó R^{XA} là metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, xyclopropyl, hoặc xyclobutyl. Theo các phương án nhất định, mỗi a và b độc lập là 1 hoặc 2; và X là –O- hoặc $-NR^{XN}$-, trong đó R^{XN} là như được xác định chung ở trên. Theo các phương án nhất định, mỗi a và b độc lập là 1

hoặc 2; và X là –O- hoặc –NC(=O)R^{XA}, trong đó R^{XA} là như được xác định chung ở trên. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 1; và X là –O- hoặc -NR^{XN}-, trong đó R^{XN} là như được xác định chung ở trên. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 1; và X là–O- hoặc –NC(=O)R^{XA}, trong đó R^{XA} là như được xác định chung ở trên. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 1; và X là –O- hoặc –NC(=O)CH_3. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 1; và X là –O-. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 2; và X là–O- hoặc –NC(=O)CH_3. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 2; và X là –NC(=O)CH_3.

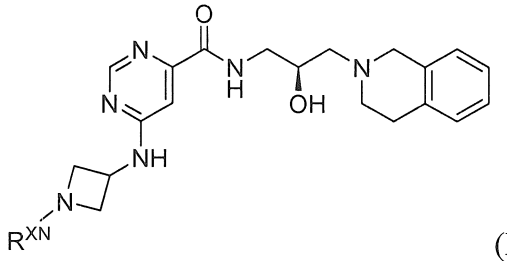
Theo các phương án nhất định của công thức (XVII-a-3), trong đó a và b là 1, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XVII-a-4):



(XVII-a-4)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X là –C(R^{XC})$_2$-, –O-, -S-, hoặc -NR^{XN}-, trong đó mỗi trường hợp của R^{XC} độc lập là hydro, alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế; R^{XN} độc lập là hydro, alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, -C(=O)R^{XA}, hoặc nhóm bảo vệ nitơ; R^{XA} là alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, X là –O-. Theo các phương án nhất định, X là –NR^{XN}-, trong đó R^{XN} là như được xác định chung ở trên. Theo các phương án nhất định, X là –NR^{XN}-, trong đó R^{XN} là alkyl tùy ý được thế, -C(=O)R^{XA}, hoặc nhóm bảo vệ nitơ. Theo các phương án nhất định, X là –NR^{XN}-, trong đó R^{XN} là -C(=O)R^{XA}, trong đó R^{XA} là alkyl tùy ý được thế hoặc carboxyclyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, X là –NR^{XN}-, trong đó R^{XN} là -C(=O)R^{XA}, trong đó R^{XA} là metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, xyclopropyl, hoặc xyclobutyl. Theo các phương án nhất định, X là –NC(=O)CH_3.

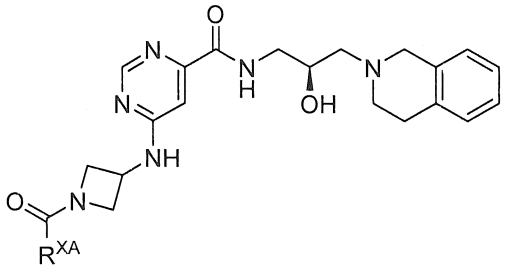
Theo các phương án nhất định của công thức (XVII-a-4), trong đó X là -NR^{XN}-, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XVII-a-5):



(XVII-a-5)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{XN} độc lập là hydro, alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, -C(=O)R^{XA}, hoặc nhóm bảo vệ nitơ; R^{XA} là alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, R^{XN} là alkyl tùy ý được thế, -C(=O)R^{XA}, hoặc nhóm bảo vệ nitơ. Theo các phương án nhất định, R^{XN} là -C(=O)R^{XA}, trong đó R^{XA} là alkyl tùy ý được thế hoặc carboxyclyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, R^{XN} là -C(=O)R^{XA}, trong đó R^{XA} là metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, xyclopropyl, hoặc xyclobutyl. Theo các phương án nhất định, R^{XN} là -C(=O)R^{XA}, trong đó R^{XA} là metyl.

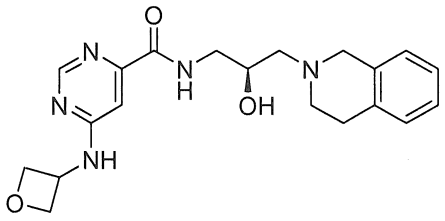
Theo các phương án nhất định của công thức (XVII-a-5), trong đó -NR^{XN}- là -C(=O)R^{XA}, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XVII-a-6):



(XVII-a-6)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{XA} là alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, R^{XA} là alkyl tùy ý được thế hoặc carboxyclyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, R^{XA} là metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, xyclopropyl, hoặc xyclobutyl. Theo các phương án nhất định, R^{XA} là metyl.

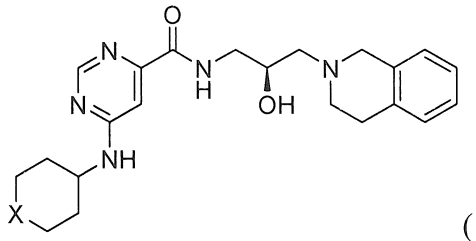
Theo các phương án nhất định của công thức (XVII-a-4), trong đó X là -NR^{XN}-, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XVII-a-7):



(XVII-a-7)

hoặc muối dược dụng của nó.

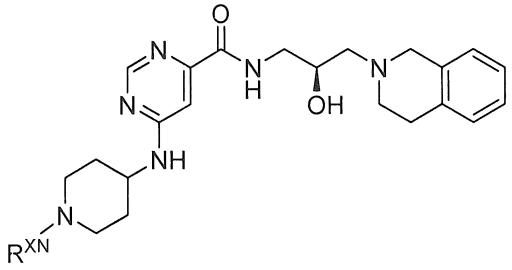
Theo các phương án nhất định của công thức (XVII-a-3), trong đó a và b là 2, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XVII-a-8):



(XVII-a-8)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X là $–C(R^{XC})_2$-, –O-, -S-, hoặc $-NR^{XN}$-, trong đó mỗi trường hợp của R^{XC} độc lập là hydro, alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế; R^{XN} độc lập là hydro, alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, $-C(=O)R^{XA}$, hoặc nhóm bảo vệ nitơ; R^{XA} là alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, X là –O-. Theo các phương án nhất định, X là $–NR^{XN}$-, trong đó R^{XN} là như được xác định chung ở trên. Theo các phương án nhất định, X là $–NR^{XN}$-, trong đó R^{XN} là alkyl tùy ý được thế, $-C(=O)R^{XA}$, hoặc nhóm bảo vệ nitơ. Theo các phương án nhất định, X là $–NR^{XN}$-, trong đó R^{XN} là $-C(=O)R^{XA}$, trong đó R^{XA} là alkyl tùy ý được thế hoặc carboxyclyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, X là $–NR^{XN}$-, trong đó R^{XN} là $-C(=O)R^{XA}$, trong đó R^{XA} là metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, xyclopropyl, hoặc xyclobutyl. Theo các phương án nhất định, X là $–NC(=O)CH_3$.

Theo các phương án nhất định của công thức (XVII-a-8), trong đó X là $-NR^{XN}$-, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XVII-a-9):

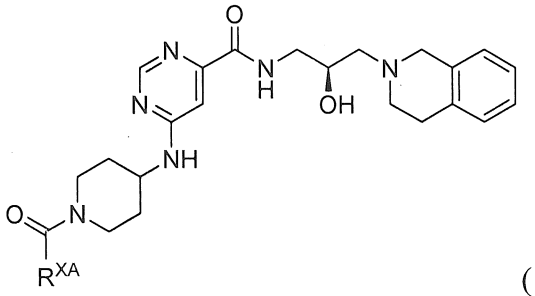


(XVII-a-9)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{XN} độc lập là hydro, alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, $-C(=O)R^{XA}$, hoặc nhóm bảo vệ nitơ; R^{XA} là alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, R^{XN} là alkyl tùy ý được thế, -

$C(=O)R^{XA}$, hoặc nhóm bảo vệ nitơ. Theo các phương án nhất định, R^{XN} là $-C(=O)R^{XA}$, trong đó R^{XA} là alkyl tùy ý được thế hoặc carboxyclyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, R^{XN} là $-C(=O)R^{XA}$, trong đó R^{XA} là metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, xyclopropyl, hoặc xyclobutyl. Theo các phương án nhất định, R^{XN} là $-C(=O)R^{XA}$, trong đó R^{XA} là metyl.

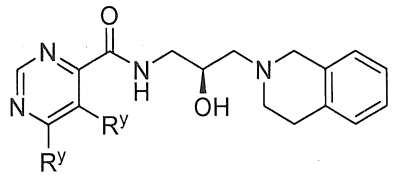
Theo các phương án nhất định của công thức (XVII-a-9), trong đó $-NR^{XN}-$ là $-C(=O)R^{XA}$, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XVII-a-10):



(XVII-a-10)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{XA} là alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, R^{XA} là alkyl tùy ý được thế hoặc carboxyclyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, R^{XA} là metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, xyclopropyl, hoặc xyclobutyl. Theo các phương án nhất định, R^{XA} là metyl.

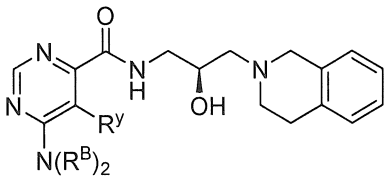
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XVII-b):



(XVII-b)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi trường hợp của R^y là như được xác định chung ở đây.

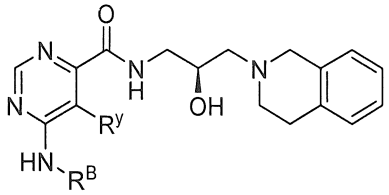
Theo các phương án nhất định của công thức (XVII-b), trong đó ít nhất một trong số R^y là $–N(R^B)_2$, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XVII-b-1):



(XVII-b-1)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y và mỗi trường hợp của R^B là như được xác định chung ở đây. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^B là vòng cacbon vòng tùy ý được thế hoặc vòng dị vòng tùy ý được thế, ví dụ, vòng cacbon vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế hoặc vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế.

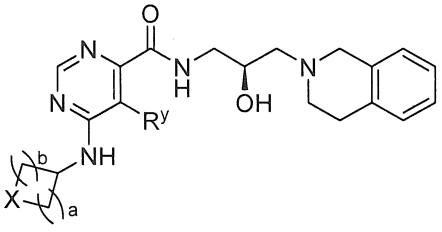
Theo các phương án nhất định của công thức (XVII-b-1), trong đó ít nhất một R^B là hydro, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XVII-b-2):



(XVII-b-2)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y và R^B là như được xác định chung ở đây. Theo các phương án nhất định, R^B là vòng cacbon vòng tùy ý được thế hoặc vòng dị vòng tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định của công thức (XV-a-2), R^B là vòng cacbon vòng tùy ý được thế, ví dụ, vòng cacbon vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định của công thức (XV-a-2), R^B là vòng dị vòng tùy ý được thế, ví dụ, hoặc vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế.

Theo các phương án nhất định của công thức (XVII-b-2), trong đó R^B là vòng dị vòng tùy ý được thế, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XVII-b-3):

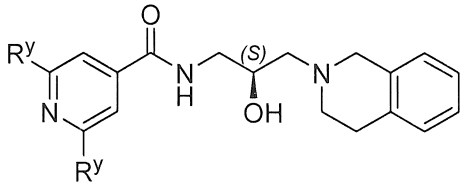


(XVII-b-3)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi trường hợp a và b độc lập là 1 hoặc 2, và X là $–C(R^{XC})_2$-, –O-, -S-, hoặc $-NR^{XN}$-, trong đó mỗi trường hợp của R^{XC} độc lập là hydro, alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế; R^{XN} độc lập là hydro, alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, $-C(=O)R^{XA}$, hoặc nhóm bảo vệ nitơ; R^{XA} là alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 1. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 2. Theo các phương án nhất định, X là –O-. Theo các phương án nhất định, X là $–NR^{XN}$-, trong đó R^{XN} là như được xác định chung ở trên. Theo các phương án nhất định, X là $–NR^{XN}$-, trong đó R^{XN} là alkyl tùy ý được thế, $-C(=O)R^{XA}$, hoặc nhóm bảo vệ nitơ. Theo các phương án nhất định, X là $–NR^{XN}$-, trong đó R^{XN} là $-C(=O)R^{XA}$, trong đó R^{XA} là alkyl tùy ý được thế hoặc carboxyclyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, X là $–NR^{XN}$-, trong đó R^{XN} là $-C(=O)R^{XA}$, trong đó R^{XA} là metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, xyclopropyl, hoặc xyclobutyl. Theo các phương án nhất định, mỗi a và b độc lập là 1 hoặc 2; và X là –O- hoặc $-NR^{XN}$-, trong đó R^{XN} là

như được xác định chung ở trên. Theo các phương án nhất định, mỗi a và b độc lập là 1 hoặc 2; và X là –O- hoặc –NC(=O)R^{XA}, trong đó R^{XA} là như được xác định chung ở trên. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 1; và X là –O- hoặc -NR^{XN}-, trong đó R^{XN} là như được xác định chung ở trên. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 1; và X là –O- hoặc –NC(=O)R^{XA}, trong đó R^{XA} là như được xác định chung ở trên. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 1; và X là–O- hoặc –NC(=O)CH_3. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 1; và X là –O-. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 2; và X là –O- hoặc –NC(=O)CH_3. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 2; và X là –NC(=O)CH_3.

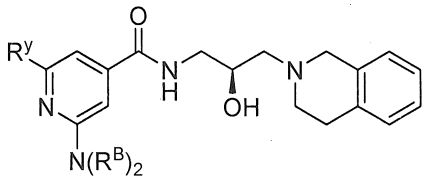
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XV-b):



(XV-b)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi R^y là như được mô tả chung ở đây.

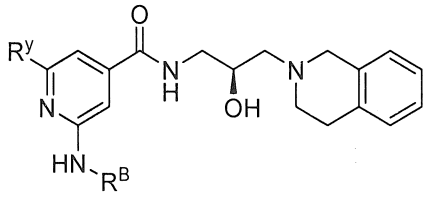
Theo các phương án nhất định của công thức (XV-b), trong đó ít nhất một trong số R^y là –N(R^B)$_2$, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XV-b-1):



(XV-b-1)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y và R^B là như được mô tả chung ở đây. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^B là vòng cacbon vòng tùy ý được thế hoặc vòng dị vòng tùy ý được thế, ví dụ, vòng cacbon vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế hoặc vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế.

Theo các phương án nhất định của công thức (XV-b-1), trong đó ít nhất một R^B là hydro, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XV-b-2):

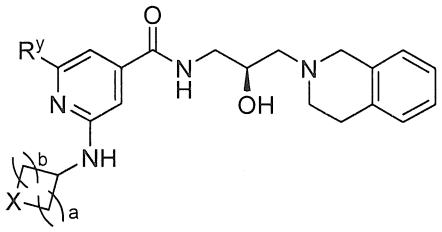


(XV-b-2)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y và R^B là như được mô tả chung ở đây. Theo các phương án nhất định, R^B là vòng cacbon vòng tùy ý được thế hoặc vòng dị vòng tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, R^B là vòng cacbon vòng tùy ý được thế, ví dụ,

vòng cacbon vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, R^B là vòng dị vòng tùy ý được thế, ví dụ, hoặc vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế.

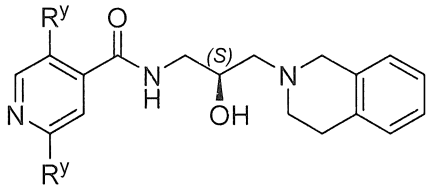
Theo các phương án nhất định của công thức (XV-b-2), trong đó R^B là vòng dị vòng tùy ý được thế, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XV-b-3):



(XV-b-3)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi trường hợp a và b độc lập là 1 hoặc 2, và X là $–C(R^{XC})_2$-, –O-, -S-, hoặc $-NR^{XN}$-, trong đó mỗi trường hợp của R^{XC} độc lập là hydro, alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế; R^{XN} độc lập là hydro, alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, $-C(=O)R^{XA}$, hoặc nhóm bảo vệ nitơ; R^{XA} là alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 1. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 2. Theo các phương án nhất định, X là –O-. Theo các phương án nhất định, X là $–NR^{XN}$-, trong đó R^{XN} là như được xác định chung ở trên. Theo các phương án nhất định, X là $–NR^{XN}$-, trong đó R^{XN} là alkyl tùy ý được thế, $-C(=O)R^{XA}$, hoặc nhóm bảo vệ nitơ. Theo các phương án nhất định, X là $–NR^{XN}$-, trong đó R^{XN} là $-C(=O)R^{XA}$, trong đó R^{XA} là alkyl tùy ý được thế hoặc carboxyclyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, X là $–NR^{XN}$-, trong đó R^{XN} là $-C(=O)R^{XA}$, trong đó R^{XA} là metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, xyclopropyl, hoặc xyclobutyl. Theo các phương án nhất định, mỗi a và b độc lập là 1 hoặc 2; và X là –O- hoặc $-NR^{XN}$-, trong đó R^{XN} là như được xác định chung ở trên. Theo các phương án nhất định, mỗi a và b độc lập là 1 hoặc 2; và X là –O- hoặc $–NC(=O)R^{XA}$, trong đó R^{XA} là như được xác định chung ở trên. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 1; và X là –O- hoặc $-NR^{XN}$-, trong đó R^{XN} là như được xác định chung ở trên. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 1; và X là –O- hoặc $–NC(=O)CH_3$. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 1; và X là –O-. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 2; và X là–O- hoặc $–NC(=O)CH_3$. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 2; và X là $–NC(=O)CH_3$.

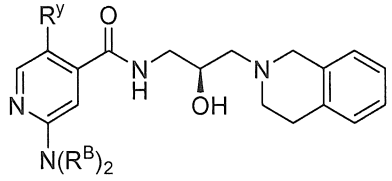
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XV-c):



(XV-c)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi R^y là như được mô tả chung ở đây.

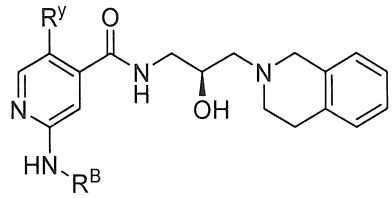
Theo các phương án nhất định của công thức (XV-c), trong đó ít nhất một trong số R^y là $-N(R^B)_2$, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XV-c-1):



(XV-c-1)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y và R^B là như được mô tả chung ở đây. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^B là vòng cacbon vòng tùy ý được thế hoặc vòng dị vòng tùy ý được thế, ví dụ, vòng cacbon vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế hoặc vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế.

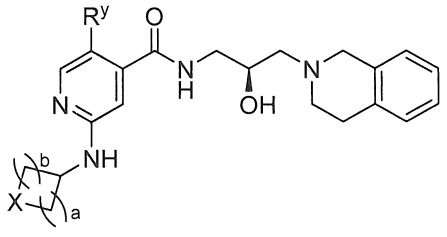
Theo các phương án nhất định của công thức (XV-c-1), trong đó ít nhất một R^B là hydro, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XV-c-2):



(XV-c-2)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y và R^B là như được mô tả chung ở đây. Theo các phương án nhất định, R^B là vòng cacbon vòng tùy ý được thế hoặc vòng dị vòng tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, R^B là vòng cacbon vòng tùy ý được thế, ví dụ, vòng cacbon vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, R^B là vòng dị vòng tùy ý được thế, ví dụ, hoặc vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế.

Theo các phương án nhất định của công thức (XV-c-2), trong đó R^B là vòng dị vòng tùy ý được thế, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XV-c-3):

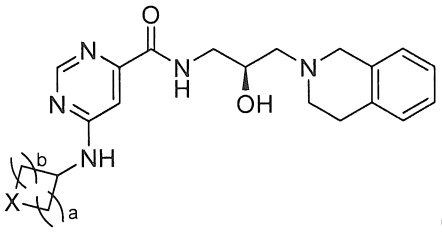


(XV-c-3)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi trường hợp a và b độc lập là 1 hoặc 2, và X là $-C(R^{XC})_2-$, –O-, -S-, hoặc $-NR^{XN}-$, trong đó mỗi trường hợp của R^{XC} độc lập là hydro,

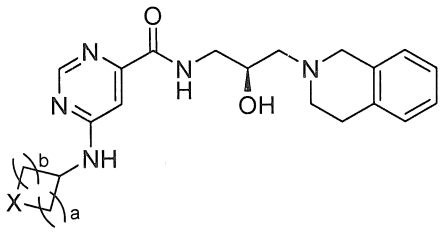
alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế; R^{XN} độc lập là hydro, alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, -C(=O)R^{XA}, hoặc nhóm bảo vệ nitơ; R^{XA} là alkyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 1. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 2. Theo các phương án nhất định, X là –O-. Theo các phương án nhất định, X là –NR^{XN}-, trong đó R^{XN} là như được xác định chung ở đây. Theo các phương án nhất định, X là –NR^{XN}-, trong đó R^{XN} là alkyl tùy ý được thế, -C(=O)R^{XA}, hoặc nhóm bảo vệ nitơ. Theo các phương án nhất định, X là –NR^{XN}-, trong đó R^{XN} là -C(=O)R^{XA}, trong đó R^{XA} là alkyl tùy ý được thế hoặc carboxyclyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, X là –NR^{XN}-, trong đó R^{XN} là -C(=O)R^{XA}, trong đó R^{XA} là metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, xyclopropyl, hoặc xyclobutyl. Theo các phương án nhất định, mỗi a và b độc lập là 1 hoặc 2; và X là –O- hoặc -NR^{XN}-, trong đó R^{XN} là như được xác định chung ở đây. Theo các phương án nhất định, mỗi a và b độc lập là 1 hoặc 2; và X là –O- hoặc –NC(=O)R^{XA}, trong đó R^{XA} là như được xác định chung ở đây. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 1; và X là –O- hoặc -NR^{XN}-, trong đó R^{XN} là như được xác định chung ở đây. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 1; và X là –O- hoặc –NC(=O)CH_3. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 1; và X là –O-. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 2; và X là –O- hoặc –NC(=O)CH_3. Theo các phương án nhất định, cả a và b đều là 2; và X là –NC(=O)CH_3.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XVII-a-3):



(XVII-a-3).

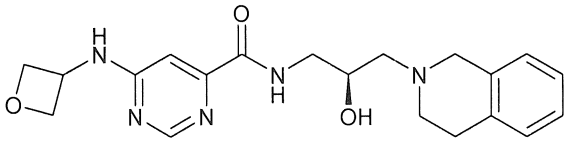
Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất là muối hydroclorua có công thức (XVII-a-3):



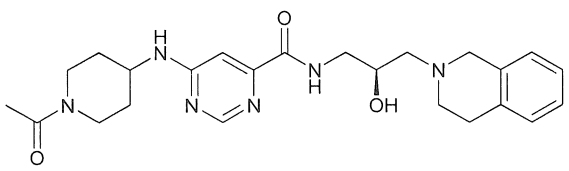
(XVII-a-3).

Theo một số phương án, ví dụ đối với công thức (A) và công thức con bất kỳ của nó, ví dụ công thức (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b), hoặc (XV-c), hợp chất được đề xuất là ở dạng bazơ tự do. Theo một số phương án, ví dụ đối với công thức (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b), hoặc (XV-c), hợp chất được tạo ra là ở dạng muối dược dụng. Theo một số phương án, muối dược dụng đề xuất được tạo thành với axit clohydric, axit bromhydric, axit phosphoric, axit sulfuric, axit percloric, axit axetic, axit oxalic, axit maleic, axit tartaric, axit xitric, axit sucxinic, hoặc axit malonic. Theo một số phương án, muối dược dụng được tạo ra là các muối adipat, muối alginat, muối ascorbat, muối aspartat, muối benzensulfonat, muối benzoat, muối bisulfat, muối borat, muối butyrat, muối camphorat, muối camphorsulfonat, muối xitrat, muối xyclopentanpropionat, muối digluconat, muối dodecylsulfat, muối etansulfonat, muối format, muối fumarat, muối glucoheptonat, muối glycerophosphat, muối gluconat, muối hemisulfat, muối heptanoat, muối hexanoat, muối hydroiodua, muối 2–hydroxy–etansulfonat, muối lactobionat, muối lactat, muối laurat, muối lauryl sulfat, muối malat, muối maleat, muối malonat, muối metansulfonat, muối 2–naphtalensulfonat, muối nicotinat, muối nitrat, muối oleat, muối oxalat, muối palmitat, muối pamoat, muối pectinat, muối persulfat, muối 3–phenylpropionat, muối phosphat, muối picrat, muối pivalat, muối propionat, muối stearat, muối sucxinat, muối sulfat, muối tartrat, muối thioxyanat, muối *p*–toluensulfonat, muối undecanoat, hoặc muối valerat. Theo một số phương án, muối dược dụng được tạo ra là muối hydroclorua. Theo một số phương án, muối dược dụng được tạo ra là muối tartrat. Theo một số phương án, muối dược dụng được tạo ra là muối monotartrat. Theo một số phương án, muối dược dụng được tạo ra là muối bitartrat.

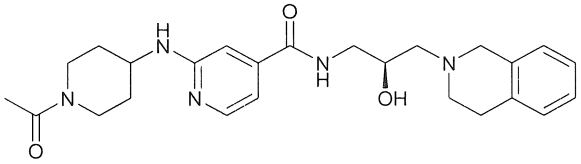
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có một trong số các công thức sau:



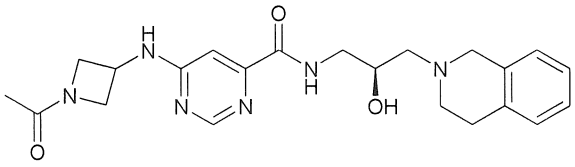
,



,

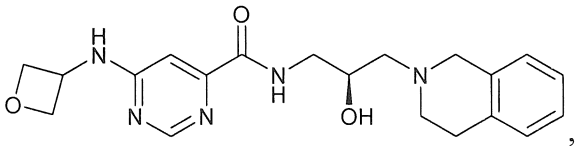


, hoặc

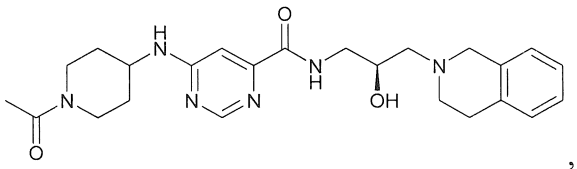


.

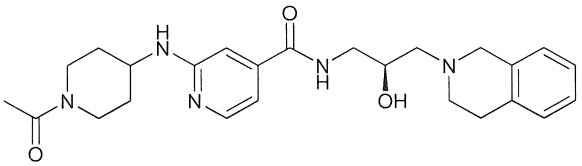
Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất là muối hydroclorua có một trong số các công thức sau:



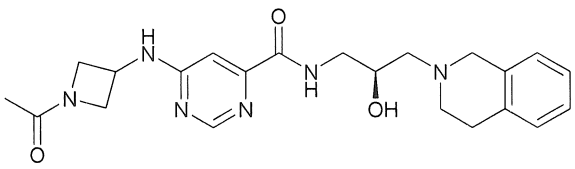
,



,

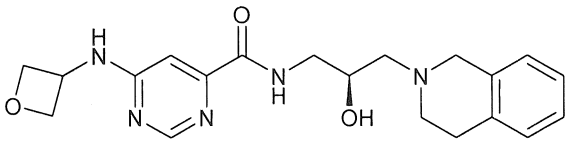


, hoặc

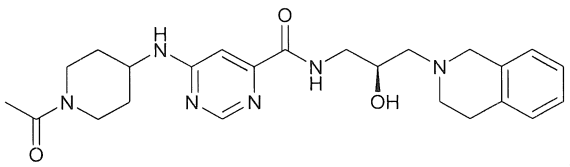


.

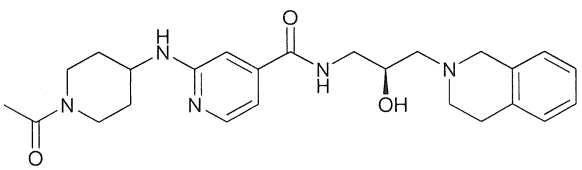
Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất là muối tartrat có một trong số các công thức sau:



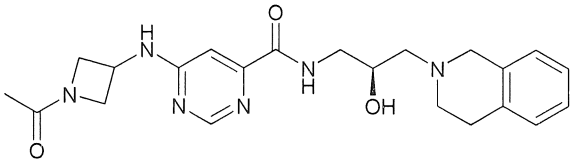
,



,



, hoặc



Theo các phương án nhất định, hợp chất được đề xuất là muối monotartrat của nó. Theo các phương án nhất định, hợp chất được đề xuất là muối bitartrat của nó.

Theo một số phương án, ví dụ đối với công thức (A) và công thức con bất kỳ của nó, ví dụ đối với công thức (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b), hoặc (XV-c), ít nhất một R^y là halo. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là flo. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là clo. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là –CN.

Theo một số phương án, ví dụ đối với công thức (A) và công thức con bất kỳ của nó, ví dụ đối với công thức (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b), hoặc (XV-c), ít nhất một R^y là $–OR^A$, trong đó R^A là gốc béo tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^y là $–OR^A$, trong đó R^A là -(alkyl tùy ý được thế)-(carboxyclyl tùy ý được thế)-, -(alkyl tùy ý được thế)-(heteroxyclyl tùy ý được thế)-, hoặc -(alkyl tùy ý được thế)-(heteroaryl tùy ý được thế)-. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $–OR^A$, trong đó R^A là C_{1-6} alkyl không được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là metoxy, etoxy, hoặc propoxy. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là metoxy. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $–OR^A$, trong đó R^A là C_{1-6} alkyl được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $–OR^A$, trong đó R^A là heteroxyclyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $–OR^A$, trong đó R^A là heteroxyclyl 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế có 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $–OR^A$, trong đó R^A là oxetanyl, tetrahydrofuranyl, hoặc tetrahydropyranyl. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $–OR^A$, trong đó R^A là piperidinyl tùy ý được thế hoặc piperazinyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $–OR^A$, trong đó R^A là heteroxyclyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $–OR^A$, trong đó R^A là heteroaryl tùy ý được thế. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $–OR^A$, trong đó R^A là xycloalkyl tùy ý được thế.

Theo một số phương án, ví dụ đối với công thức (A) và công thức con bất kỳ của nó, ví dụ đối với công thức (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b), hoặc (XV-c), ít nhất một R^y là $–N(R^B)_2$. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $–N(R^B)_2$, trong đó mỗi R^B độc lập là hydro, alkyl tùy ý được

thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, hoặc aryl tùy ý được thế. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-N(R^B)_2$, trong đó mỗi R^B độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-NHR^B$. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-NHR^B$, trong đó mỗi R^B độc lập là hydro, alkyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, hoặc aryl tùy ý được thế. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $-NH(C_{1-6}$ alkyl), hoặc $-NH_2$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-NH_2$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-NHCH_3$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-N(CH_3)_2$. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-N(CH_3)R^B$, trong đó mỗi R^B độc lập là hydro, alkyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, hoặc aryl tùy ý được thế. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-N(R^B)_2$, trong đó mỗi R^B độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-NHR^B$. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $-NH(C_{1-6}$ alkyl), hoặc $-NH_2$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-NH_2$. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-N(R^B)_2$, $-NHR^B$, hoặc $-N(CH_3)R^B$, trong đó ít nhất một R^B là heteroxyclyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-N(R^B)_2$, $-NHR^B$, hoặc $-N(CH_3)R^B$, trong đó ít nhất một R^B là heteroxyclyl 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế có 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-N(R^B)_2$, $-NHR^B$, hoặc $-N(CH_3)R^B$, trong đó ít nhất một R^B là oxetanyl, tetrahydropyranyl, hoặc tetrahydrofuranyl. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-N(R^B)_2$, $-NHR^B$, hoặc $-N(CH_3)R^B$, trong đó ít nhất một R^B là piperidinyl tùy ý được thế hoặc piperazinyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-N(R^B)_2$, $-NHR^B$, hoặc $-N(CH_3)R^B$, trong đó ít nhất một R^B là $-(C_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế$)$-$(C_{1-6}$ alkyl heteroxyclyl). Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-N(R^B)_2$, trong đó một R^B là heteroxyclyl tùy ý được thế, và R^B kia là C_{1-4} alkyl. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-N(R^B)_2$, trong đó một R^B là heteroaryl tùy ý được thế, và R^B kia là C_{1-4} alkyl. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-N(R^B)_2$, trong đó một R^B là xycloalkyl tùy ý được thế, và R^B kia là C_{1-4} alkyl.

Theo một số phương án, ví dụ đối với công thức (A) và công thức con bất kỳ của nó, ví dụ đối với công thức (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b), hoặc (XV-c), ít nhất một R^y là gốc béo tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là gốc béo được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là gốc béo không được thế. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là C_{1-6} alkyl không được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là C_{1-6} alkyl được thế.

Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là metyl, etyl, hoặc propyl. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là metyl. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-CF_3$, CHF_2, hoặc CH_2F. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế còn được thế bằng heteroaryl, heteroxyclyl hoặc aryl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là benzyl. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-(C_{1-6}$ alkyl)-(aryl tùy ý được thế). Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-(C_{1-6}$ alkyl)-(heteroaryl tùy ý được thế). Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-(C_{1-6}$ alkyl)-(heteroxyclyl tùy ý được thế). Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-(C_{1-6}$ alkyl)-aryl. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-(C_{1-6}$ alkyl)-heteroaryl. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-(C_{1-6}$ alkyl)-heteroxyclyl. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-CH_2$-aryl. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-CH_2$-heteroaryl. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-CH_2$-heteroxyclyl.

Theo một số phương án, ví dụ đối với công thức (A) và công thức con bất kỳ của nó, ví dụ đối với công thức (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b), hoặc (XV-c), ít nhất một R^y là $-C(O)N(R^B)_2$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-C(O)NHR^B$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-C(O)NH_2$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-C(O)N(R^B)_2$, trong đó các nhóm R^B cùng với các nguyên tử xen giữa tạo thành heteroxyclyl 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-C(O)N(R^B)_2$, trong đó các nhóm R^B cùng với các nguyên tử xen giữa tạo thành morpholinyl tùy ý được thế.

Theo một số phương án, ví dụ đối với công thức (A) và công thức con bất kỳ của nó, ví dụ đối với công thức (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b), hoặc (XV-c), ít nhất một R^y là $-SO_2N(R^B)_2$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-SO_2NHR^B$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-SO_2NH_2$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-SO_2N(R^B)_2$, trong đó R^B không phải là hydro. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-SO_2NH(C_{1-6}$ alkyl) hoặc $-SO_2N(C_{1-6}$ alkyl)$_2$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-SO_2N(CH_3)_2$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-SO_2N(R^B)_2$, trong đó các nhóm R^B cùng với các nguyên tử xen giữa tạo thành heteroxyclyl 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-SO_2$-morpholinyl. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-SO_2$-piperidinyl, $-SO_2$-piperazinyl, hoặc $-SO_2$-piperidinyl.

Theo một số phương án, ví dụ đối với công thức (A) và công thức con bất kỳ của nó, ví dụ đối với công thức (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a),

(XVII-b), (XVIII-a), (XV-b), hoặc (XV-c), ít nhất một R^y là $-SO_2R^A$. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-SO_2R^A$, trong đó R^A là gốc béo tùy ý được thế. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-SO_2(C_{1-6}$ alkyl). Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-SO_2CH_3$. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-C(O)R^A$. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-C(O)R^A$, trong đó R^A là gốc béo tùy ý được thế. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-C(O)(C_{1-6}$ alkyl). Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-C(O)CH_3$.

Theo một số phương án, ví dụ đối với công thức (A) và công thức con bất kỳ của nó, ví dụ đối với công thức (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b), hoặc (XV-c), ít nhất một R^y là $-N(R^B)C(O)R^A$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-NHC(O)R^A$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-NHC(O)(C_{1-6}$ alkyl). Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-NHC(O)CH_3$.

Theo một số phương án, ví dụ đối với công thức (A) và công thức con bất kỳ của nó, ví dụ đối với công thức (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b), hoặc (XV-c), ít nhất một R^y là $-N(R^B)SO_2R^A$. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-NHSO_2R^A$. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là $-N(C_{1-6}$ alkyl)SO_2R^A. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-NHSO_2(C_{1-6}$ alkyl) hoặc $-N(C_{1-6}$ alkyl)$SO_2(C_{1-6}$ alkyl). Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-NHSO_2CH_3$. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là $-N(CH_3)SO_2CH_3$.

Theo một số phương án, ví dụ đối với công thức (A) và công thức con bất kỳ của nó, ví dụ đối với công thức (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b), hoặc (XV-c), ít nhất một R^y là heteroxyclyl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là heteroxyclyl 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế có 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là heteroxyclyl có 5 cạnh tùy ý được thế có một nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là pyrolidinyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là pyrolidinyl, hydroxypyrolidinyl, hoặc metylpyrolidinyl. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là heteroxyclyl có 6 cạnh tùy ý được thế có 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là heteroxyclyl có 6 cạnh tùy ý được thế có một nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là piperidinyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là heteroxyclyl có 6 cạnh tùy ý được thế có hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo

các phương án nhất định, ít nhất một R^y là piperdinyl tùy ý được thế, piperazinyl tùy ý được thế, hoặc morpholinyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là morpholinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, metylpiperidinyl, piperazinyl, metylpiperazinyl, axetylpiperazinyl, metylsulfonylpiperazinyl, aziridinyl, hoặc metylaziridinyl. Theo một số phương án, ít nhất một R^y là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là heteroaryl có 5 cạnh tùy ý được thế có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là heteroaryl có 5 cạnh tùy ý được thế có một nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là heteroaryl có 5 cạnh tùy ý được thế có hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là heteroaryl có 6 cạnh tùy ý được thế có 1 đến 3 nguyên tử nitơ. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là pyrazolyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là imidazolyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là pyridyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là pyrimidyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, ít nhất một R^y là pyrazolyl, metylpyrazolyl, imidazolyl, hoặc metylimidazolyl.

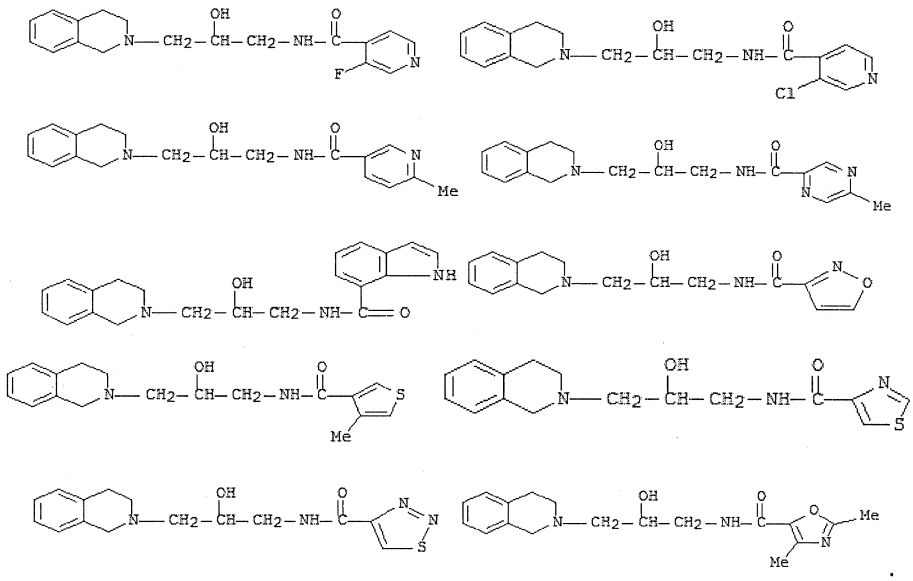
Như được xác định chung ở trên, R^{A1} và R^{A2} độc lập là hydro, C_{1-3} alkyl được thế hoặc không được thế, axyl được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm bảo vệ nitơ. Theo một số phương án, R^{A1} là hydro. Theo một số phương án, R^{A1} là C_{1-3} alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, R^{A1} là C_{1-3} alkyl không được thế. Theo một số phương án, R^{A1} là metyl, etyl, n-propyl, hoặc isopropyl. Theo một số phương án, R^{A1} là C_{1-3} alkyl được thế. Theo một số phương án, R^{A1} là $–CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, hoặc $–CH(CF_3)CH_3$. Theo một số phương án, R^{A1} là axyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, R^{A1} là axetyl. Theo một số phương án, R^{A1} là nhóm bảo vệ nitơ. Theo một số phương án, R^{A1} là $CH_3SO_2–$. Theo một số phương án, R^{A2} là hydro. Theo một số phương án, R^{A2} là C_{1-3} alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, R^{A2} là C_{1-3} alkyl không được thế. Theo một số phương án, R^{A2} là metyl, etyl, n-propyl, hoặc isopropyl. Theo một số phương án, R^{A2} là C_{1-3} alkyl được thế. Theo một số phương án, R^{A2} là $–CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, hoặc $–CH(CF_3)CH_3$. Theo một số phương án, R^{A2} là axyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, R^{A2} là axetyl. Theo một số phương án, R^{A2} là nhóm bảo vệ nitơ. Theo một số phương án, R^{A2} là $CH_3SO_2–$. Theo một số phương án, R^{A1} là hydro, và R^{A2} là hydro. Theo một số phương án, R^{A1} là hydro, và R^{A2} là C_{1-3} alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, R^{A1} là hydro, và

R^{A2} là metyl, etyl, n-propyl, hoặc isopropyl. Theo một số phương án, R^{A1} là hydro, và R^{A2} là $–CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, hoặc $–CH(CF_3)CH_3$. Theo một số phương án, R^{A1} là hydro, và R^{A2} là axyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, R^{A1} là hydro, và R^{A2} là axetyl. Theo một số phương án, R^{A1} là hydro, và R^{A2} là nhóm bảo vệ nitơ. Theo một số phương án, R^{A1} là hydro và R^{A2} là $CH_3SO_2–$. Theo một số phương án, R^{A1} là C_{1-3} alkyl được thế hoặc không được thế, và R^{A2} là C_{1-3} alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, R^{A1} là C_{1-3} alkyl được thế hoặc không được thế, và R^{A2} là metyl. Theo một số phương án, R^{A1} là C_{1-3} alkyl được thế hoặc không được thế, và R^{A2} là etyl. Theo một số phương án, R^{A1} là C_{1-3} alkyl được thế hoặc không được thế, và R^{A2} là n-propyl. Theo một số phương án, R^{A1} là C_{1-3} alkyl được thế hoặc không được thế, và R^{A2} là isopropyl. Theo một số phương án, R^{A1} là C_{1-3} alkyl được thế hoặc không được thế, và R^{A2} là axyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, R^{A1} là C_{1-3} alkyl được thế hoặc không được thế, và R^{A2} là nhóm bảo vệ nitơ. Theo một số phương án, R^{A1} là metyl, và R^{A2} là C_{1-3} alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, R^{A1} là metyl, và R^{A2} là metyl. Theo một số phương án, R^{A1} là metyl, và R^{A2} là etyl. Theo một số phương án, R^{A1} là metyl, và R^{A2} là n-propyl. Theo một số phương án, R^{A1} là metyl, và R^{A2} là isopropyl. Theo một số phương án, R^{A1} là metyl, và R^{A2} là axyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, R^{A1} là metyl, và R^{A2} là nhóm bảo vệ nitơ. Theo một số phương án, R^{A1} là etyl, và R^{A2} là C_{1-3} alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, R^{A1} là etyl, và R^{A2} là metyl. Theo một số phương án, R^{A1} là etyl, và R^{A2} là etyl. Theo một số phương án, R^{A1} là etyl, và R^{A2} là n-propyl. Theo một số phương án, R^{A1} là etyl, và R^{A2} is isopropyl. Theo một số phương án, R^{A1} là etyl, và R^{A2} là axyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, R^{A1} là etyl, và R^{A2} là nhóm bảo vệ nitơ. Theo một số phương án, R^{A1} là n-propyl, và R^{A2} là C_{1-3} alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, R^{A1} là n-propyl, và R^{A2} là metyl. Theo một số phương án, R^{A1} là n-propyl, và R^{A2} là etyl. Theo một số phương án, R^{A1} là n-propyl, và R^{A2} là n-propyl. Theo một số phương án, R^{A1} là n-propyl và R^{A2} là isopropyl. Theo một số phương án, R^{A1} là n-propyl, và R^{A2} là axyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, R^{A1} là n-propyl và R^{A2} là nhóm bảo vệ nitơ. Theo một số phương án, R^{A1} là isopropyl và R^{A2} là C_{1-3} alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, R^{A1} là isopropyl và R^{A2} là metyl. Theo một số phương án, R^{A1} là isopropyl và R^{A2} là etyl. Theo một số phương án, R^{A1} là isopropyl, và R^{A2} là n-propyl. Theo một số phương án, R^{A1} là isopropyl, và R^{A2} là isopropyl. Theo một số phương án, R^{A1} là isopropyl, và R^{A2} là axyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, R^{A1} là isopropyl, và R^{A2} là nhóm bảo vệ nitơ. Theo một số phương án, R^{A1} là axyl được thế hoặc không được thế, và

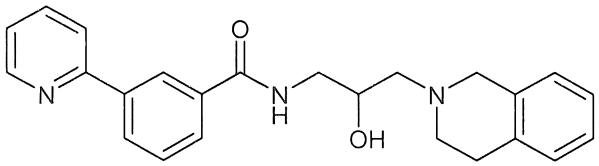
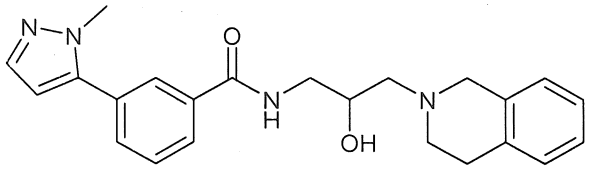
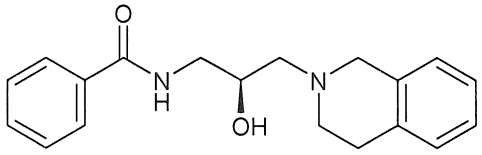
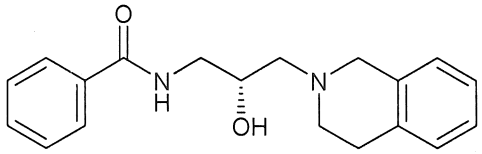
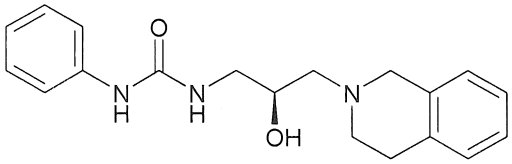
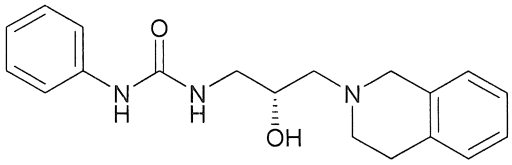
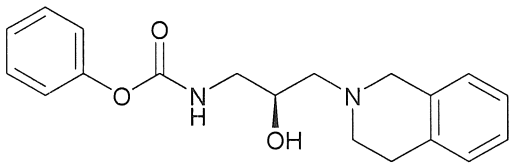
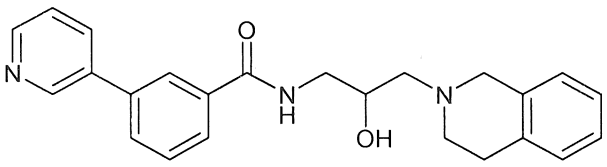
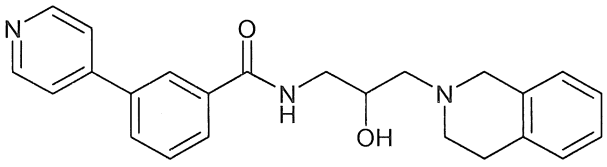
R^{A2} là C_{1-3} alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, R^{A1} là nhóm bảo vệ nitơ, và R^{A2} là C_{1-3} alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, R^{A1} là nhóm bảo vệ nitơ và R^{A2} là metyl. Theo một số phương án, R^{A1} là nhóm bảo vệ nitơ, và R^{A2} là etyl. Theo một số phương án, R^{A1} là nhóm bảo vệ nitơ, và R^{A2} là n-propyl. Theo một số phương án, R^{A1} là nhóm bảo vệ nitơ, và R^{A2} là isopropyl. Theo một số phương án, R^{A1} là nhóm bảo vệ nitơ, và R^{A2} là nhóm bảo vệ nitơ.

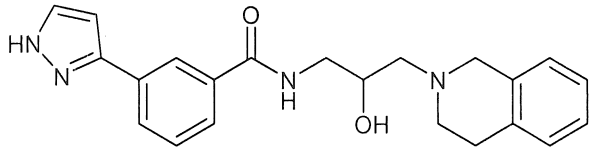
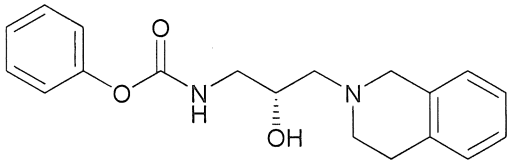
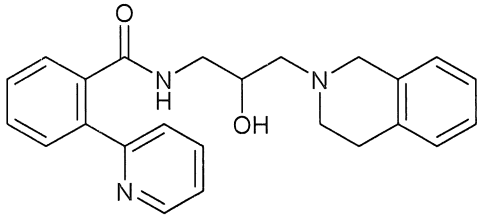
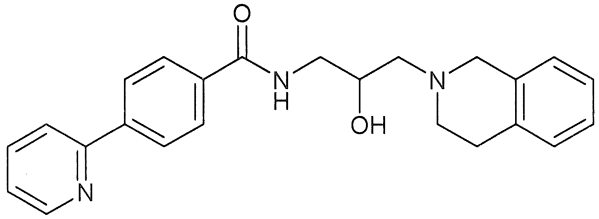
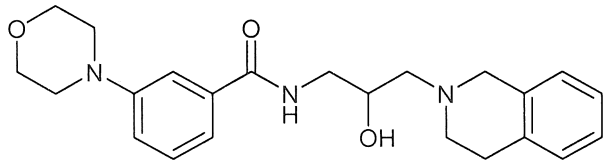
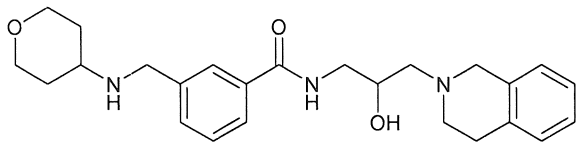
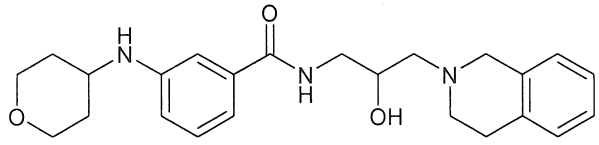
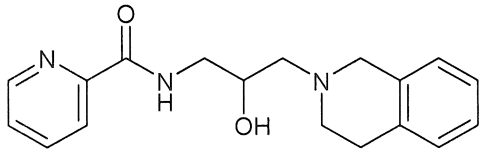
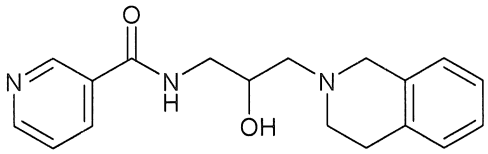
Như được xác định chung ở trên, R^{A1} và R^{A2} có thể cùng với nguyên tử nitơ xen giữa tạo ra vòng dị vòng 3 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế. Theo các phương án nhất định, R^{A1} và R^{A2} có thể cùng với nguyên tử nitơ xen giữa tạo ra azetidin được thế hoặc không được thế. Theo các phương án nhất định, R^{A1} và R^{A2} có thể cùng với nguyên tử nitơ xen giữa tạo ra pyrolidin được thế hoặc không được thế. Theo các phương án nhất định, R^{A1} và R^{A2} có thể cùng với nguyên tử nitơ xen giữa tạo ra piperidin được thế hoặc không được thế. Theo các phương án nhất định, R^{A1} và R^{A2} có thể cùng với nguyên tử nitơ xen giữa tạo ra piperazin được thế hoặc không được thế. Theo các phương án nhất định, R^{A1} và R^{A2} có thể cùng với nguyên tử nitơ xen giữa tạo ra morpholin được thế hoặc không được thế.

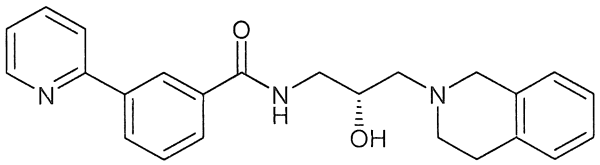
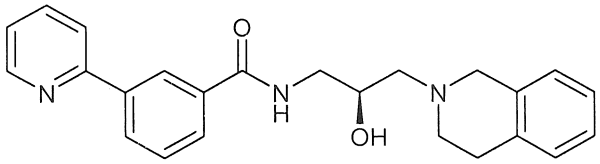
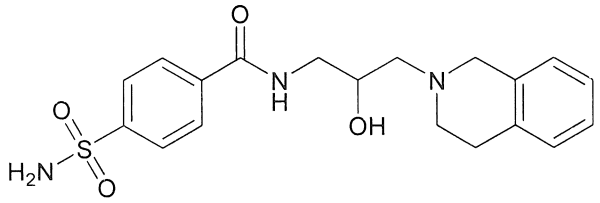
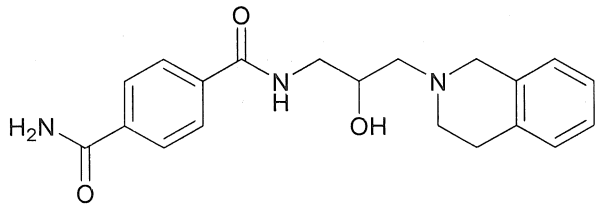
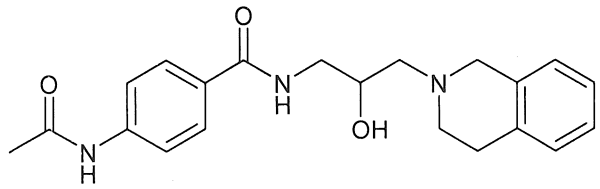
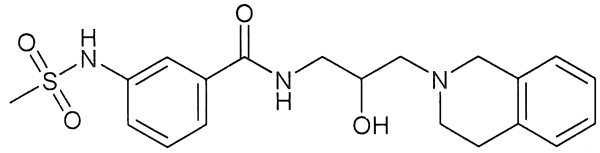
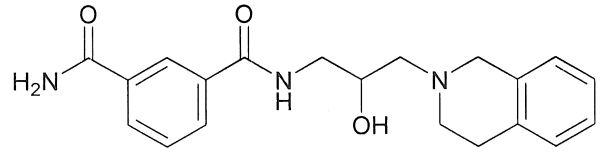
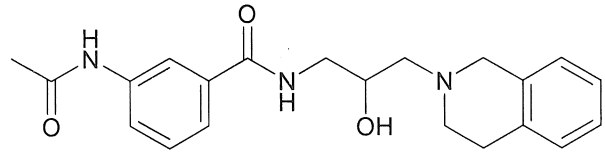
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất không có công thức bất kỳ nào trong số các công thức sau:

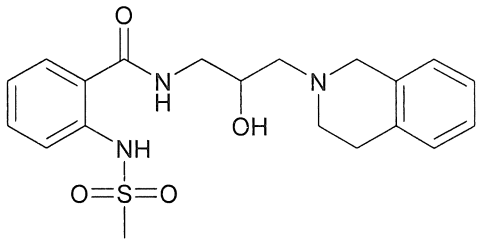
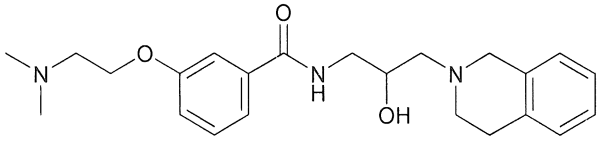
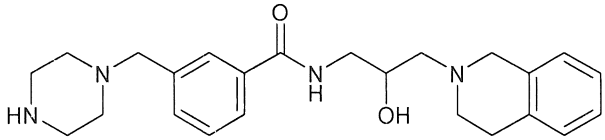
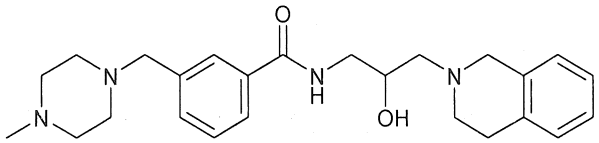
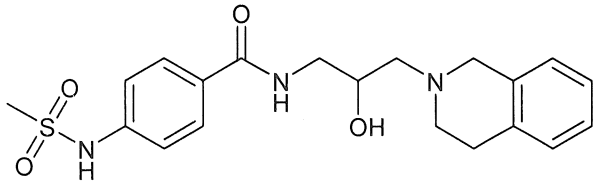
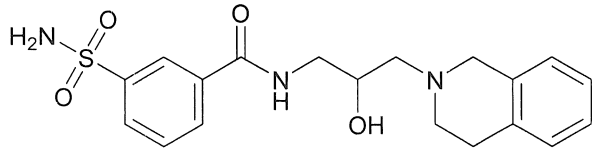
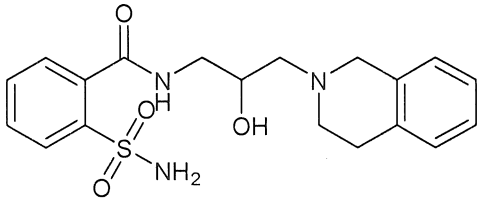
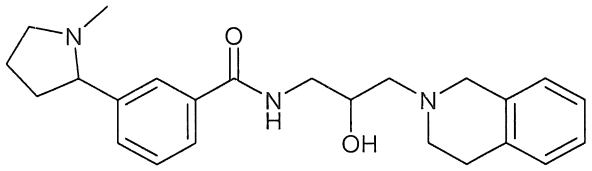
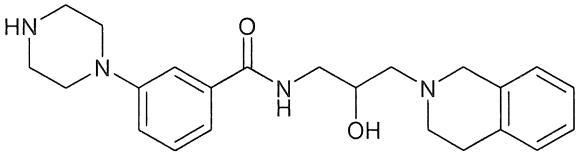


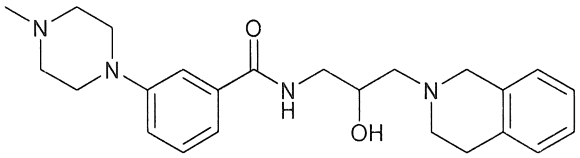
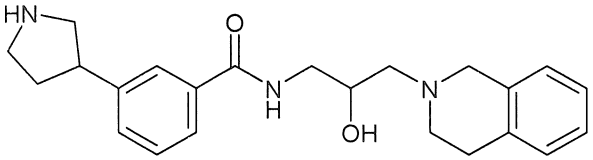
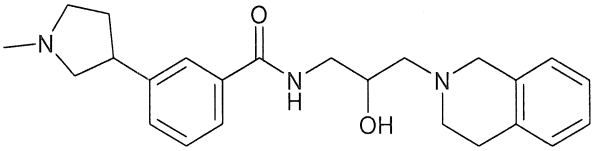
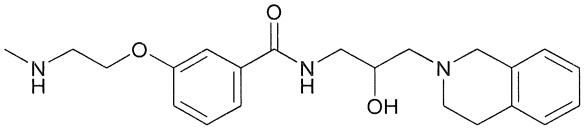
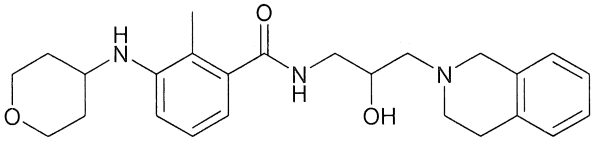
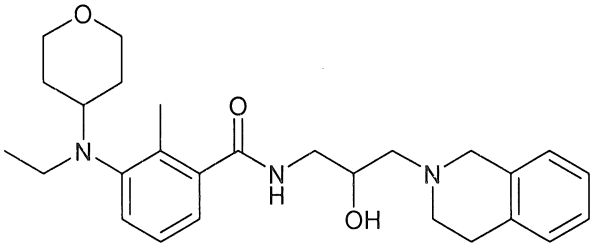
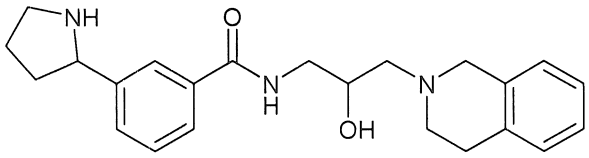
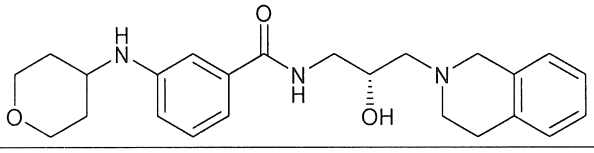
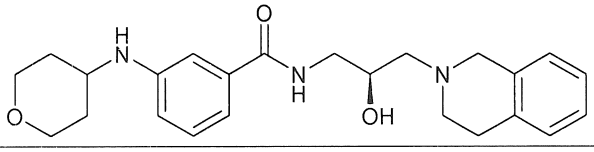
Theo các phương án nhất định, hợp chất được đề xuất là hợp chất được liệt kê trong Bảng 1A, hoặc muối dược dụng của nó.

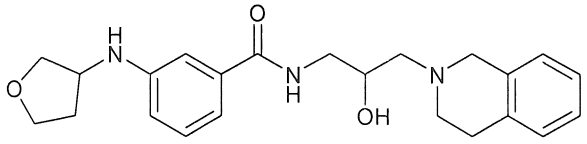
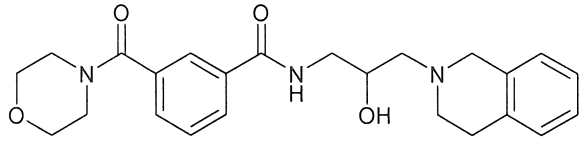
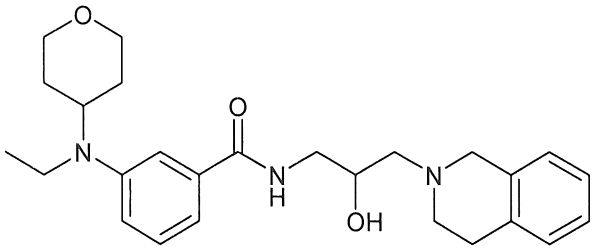
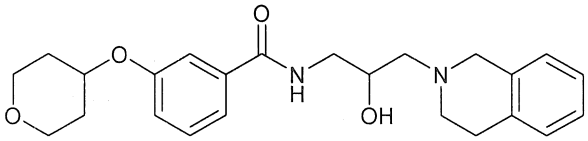
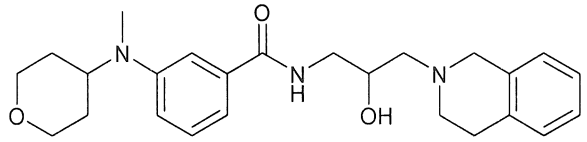
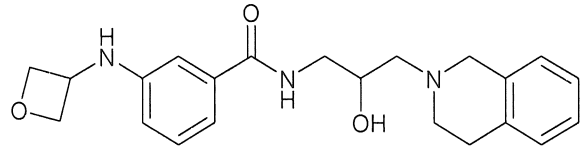
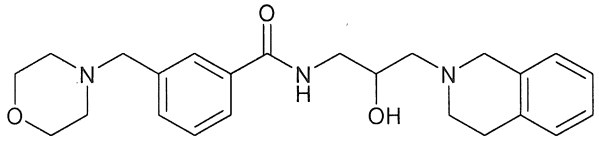
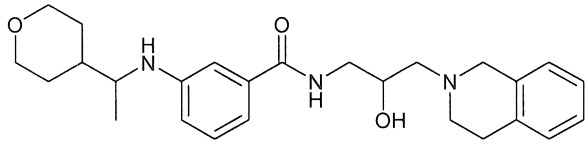
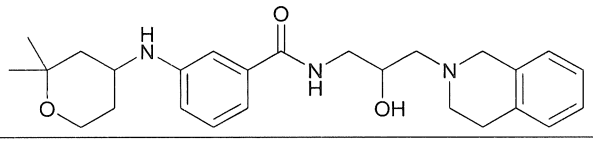
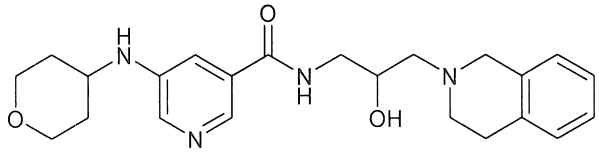
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
1		387,1947	388,2
2		390,2056	391,2
3		310,1681	311,1
4		310,1681	311,1
5		325,179	326,2
6		325,179	326,2
7		326,163	327,2
8		387,1947	388,2
9		387,1947	388,2

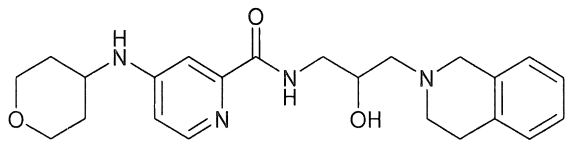
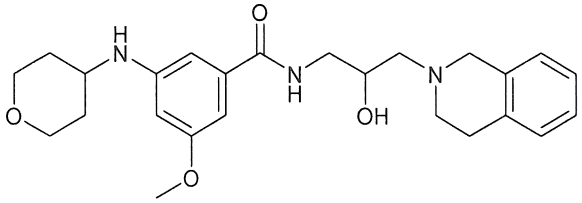
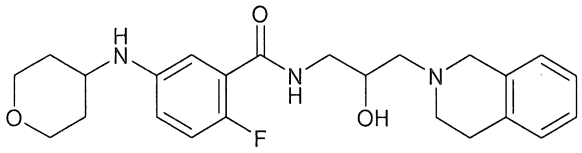
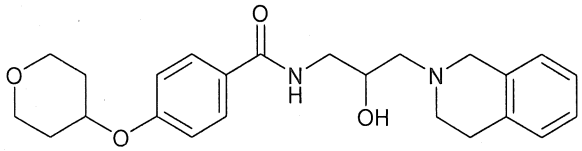
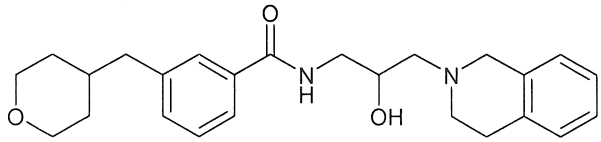
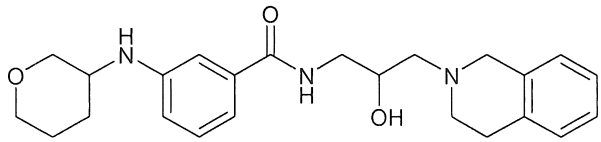
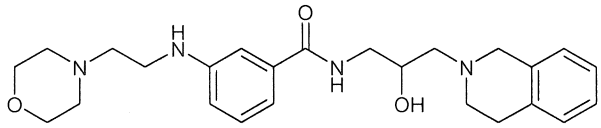
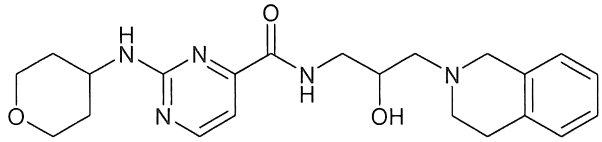
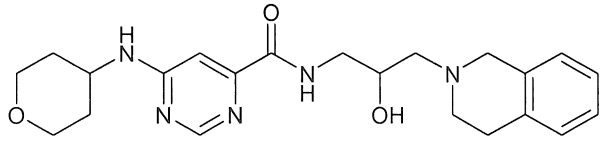
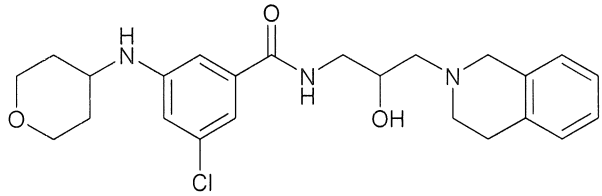
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
10		376,1899	377,2
11		326,163	327,2
12		387,1947	388,2
13		387,1947	388,2
14		395,2209	396,2
15		423,2522	424,2
16		409,2365	410,2
17		311,1634	312,1
18		311,1634	312,2

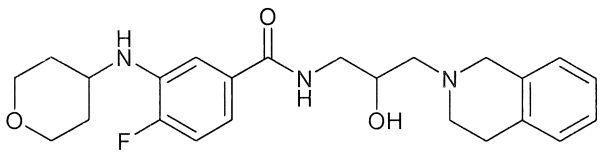
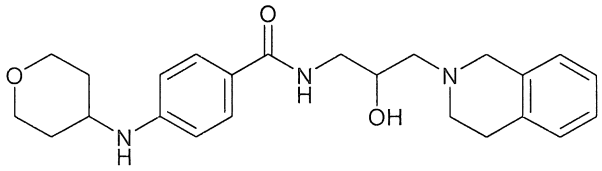
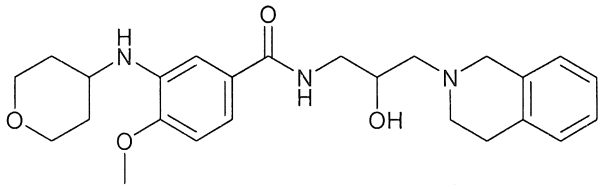
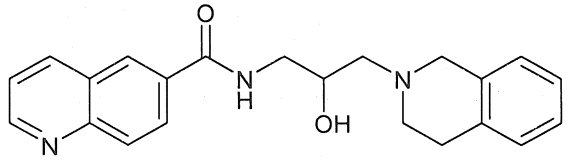
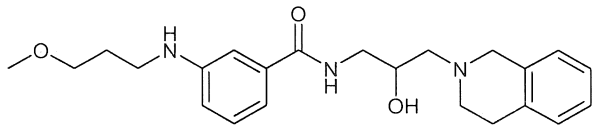
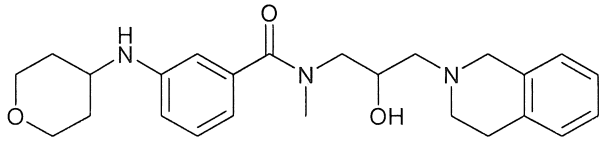
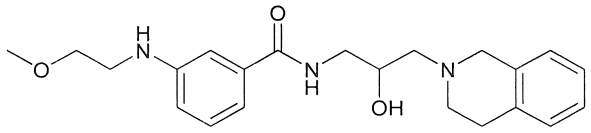
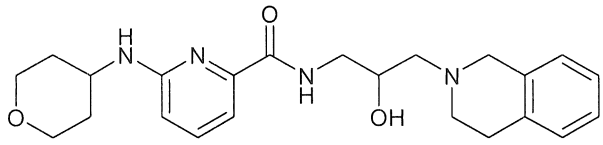
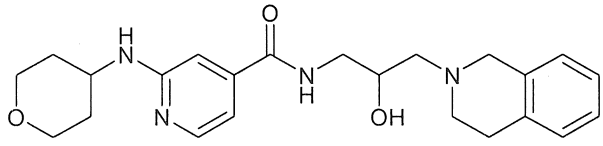
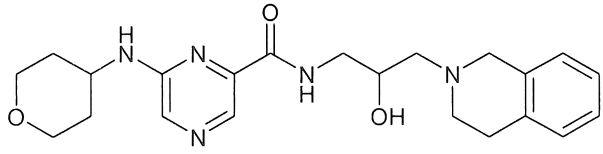
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
19		387,1947	388,2
20		387,1947	388,2
21		389,1409	390,1
22		353,1739	354,1
23		367,1896	368,1
24		403,1566	404,1
25		353,1739	354,2
26		367,1896	368,2

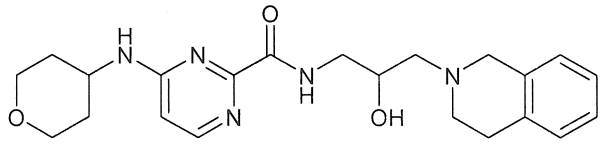
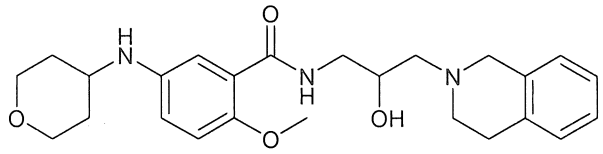
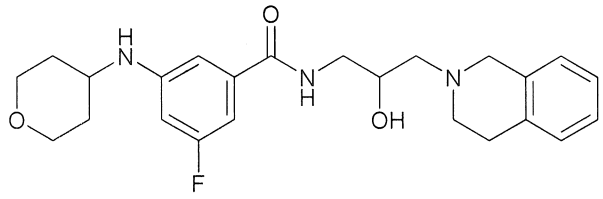
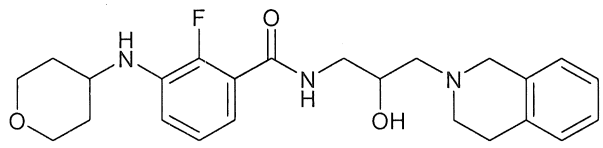
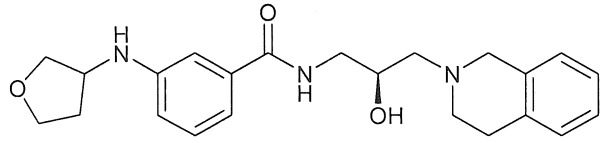
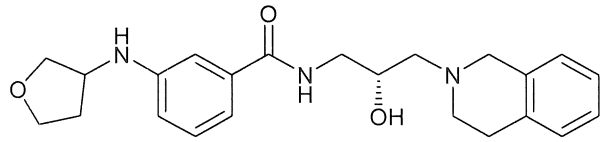
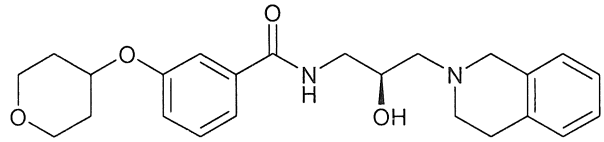
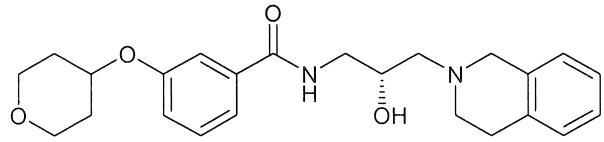
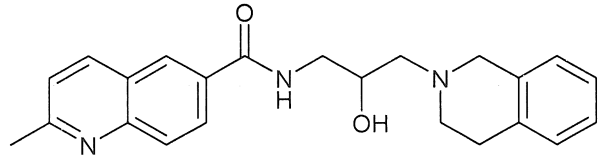
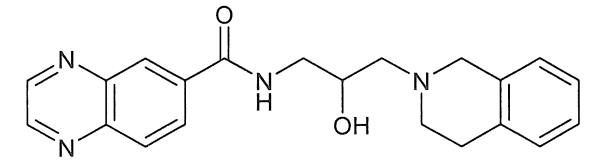
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
27		403,1566	404,2
28		397,2365	398,1
29		408,2525	409,2
30		422,2682	423,2
31		403,1566	404,2
32		389,1409	390,1
33		389,1409	390
34		393,2416	394,1
35		394,2369	395,2

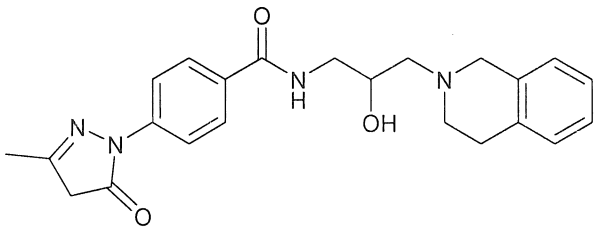
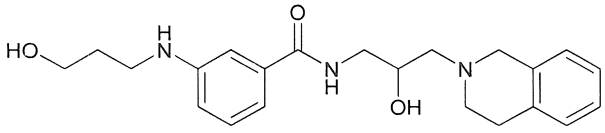
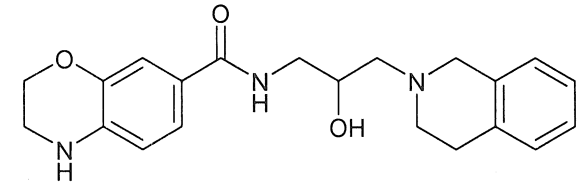
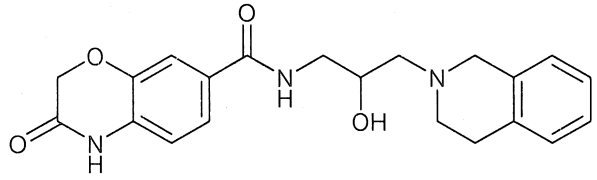
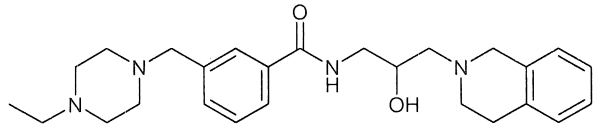
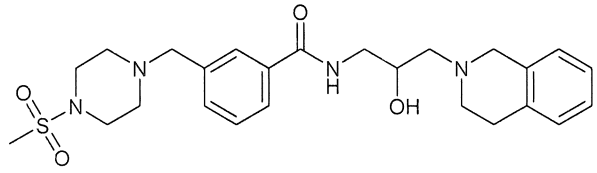
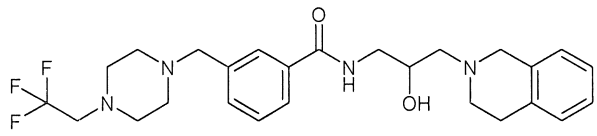
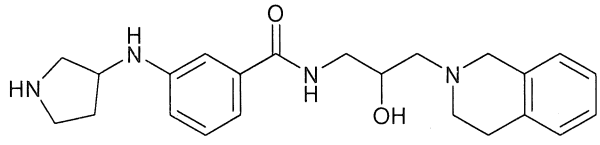
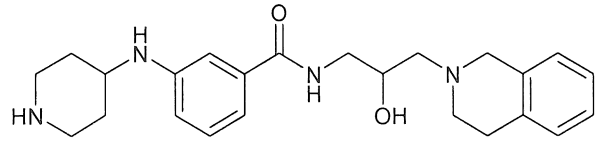
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
36		408,2525	409,2
37		379,226	380,2
38		393,2416	394,2
39		383,2209	384,2
40		423,2522	424,2
41		451,2835	452,3
42		379,226	380,2
43		409,2365	410,2
44		409,2365	410,2

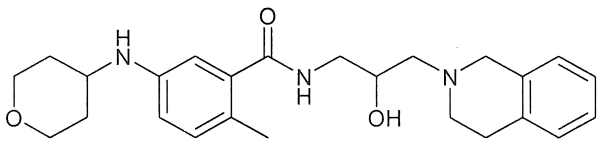
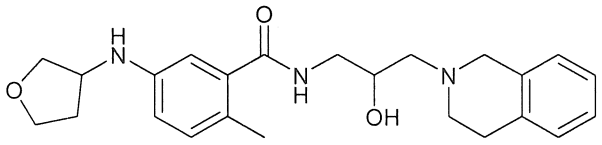
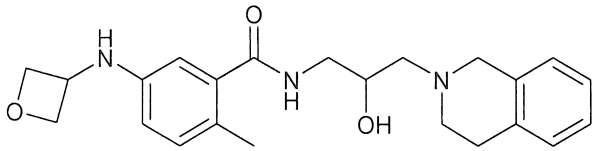
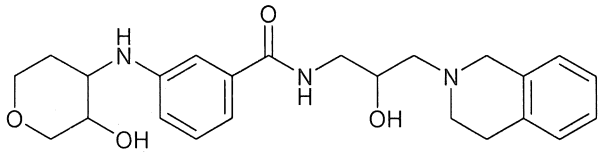
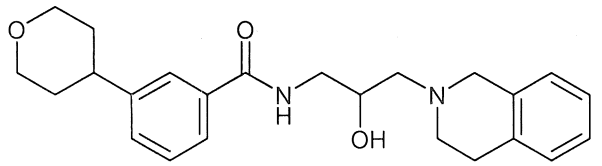
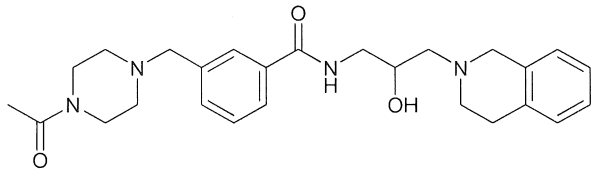
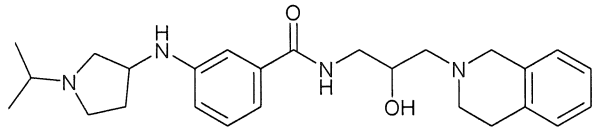
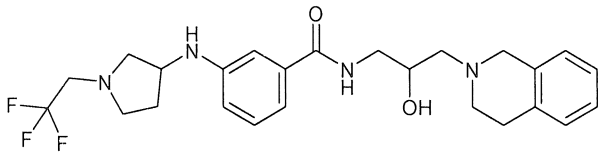
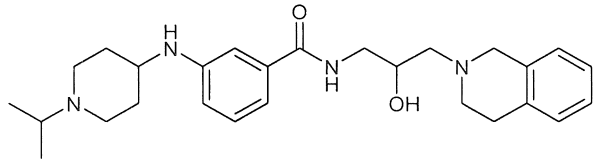
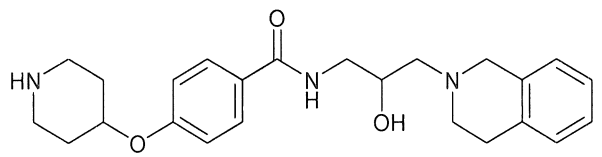
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
45		395,2209	396,2
46		423,2158	424,2
47		437,2678	438,3
48		410,2206	411,2
49		423,2522	424,1
50		381,2052	382,2
51		409,2365	410,1
52		437,2678	438,3
53		437,2678	438,3
54		410,2318	411,1

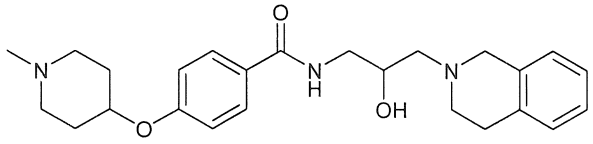
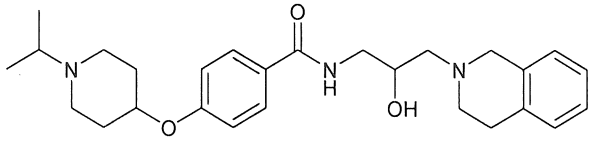
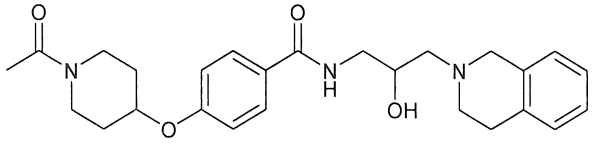
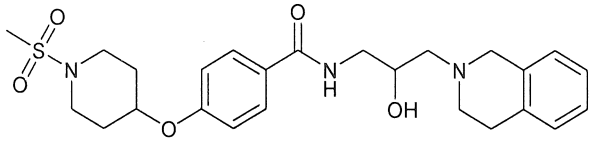
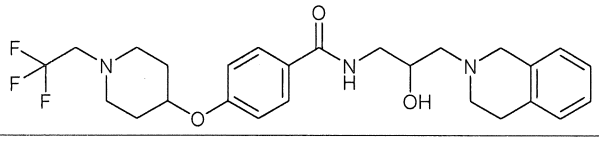
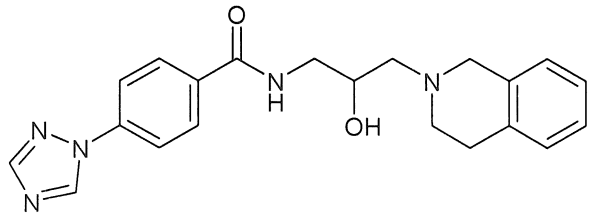
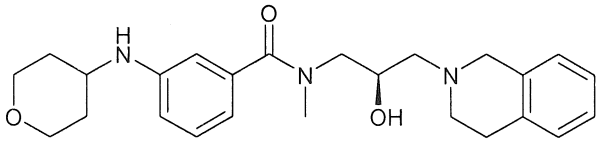
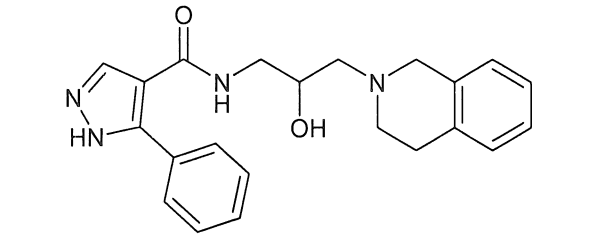
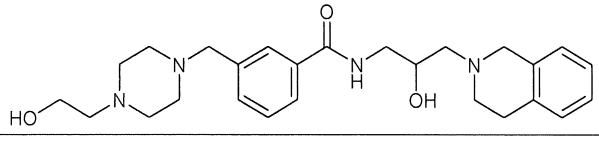
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
55		410,2318	411,1
56		439,2471	440,1
57		427,2271	428,2
58		410,2206	411,2
59		408,2413	409,1
60		409,2365	410,2
61		438,2631	439,2
62		411,227	412,2
63		411,227	412,2
64		443,1976	444,1

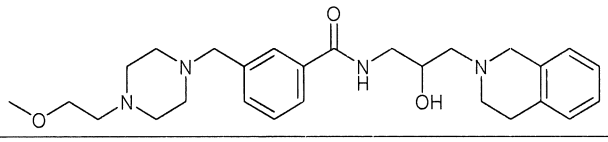
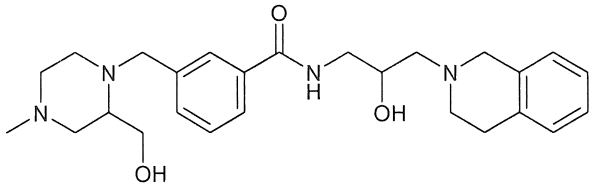
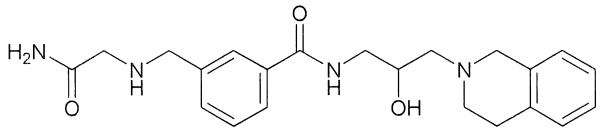
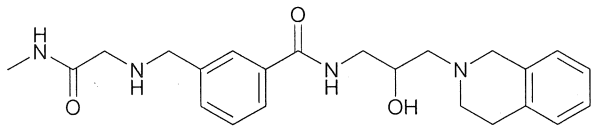
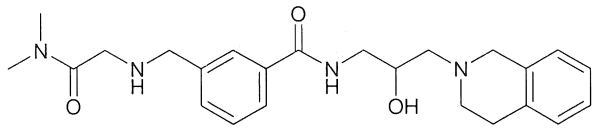
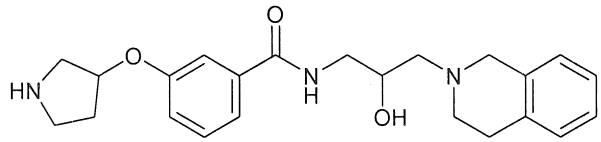
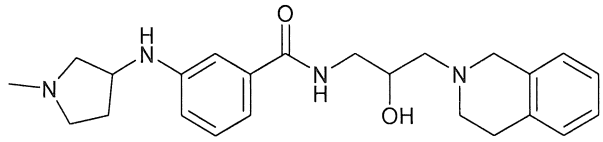
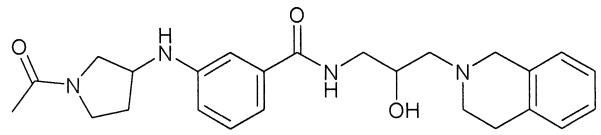
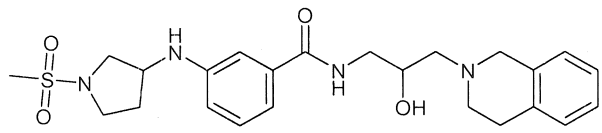
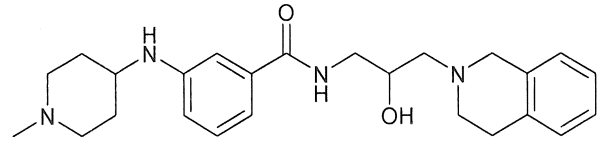
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
65		427,2271	428
66		409,2365	410,1
67		439,2471	440,2
68		361,179	362,1
69		397,2365	398,2
71		423,2522	424,2
72		383,2209	384,2
73		410,2318	411,1
74		410,2318	411,2
75		411,227	412,1

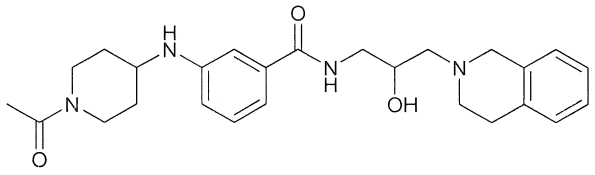
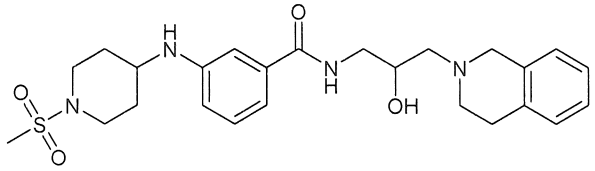
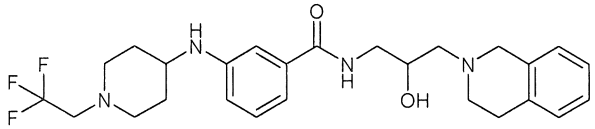
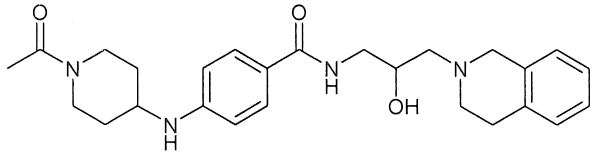
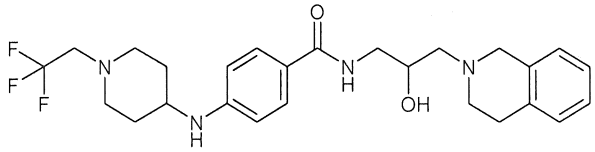
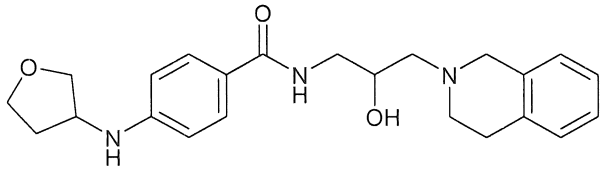
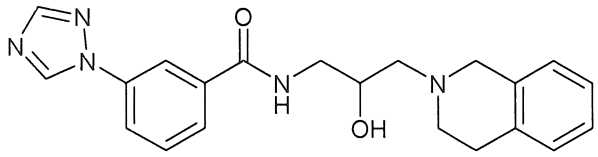
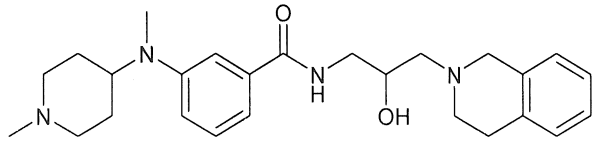
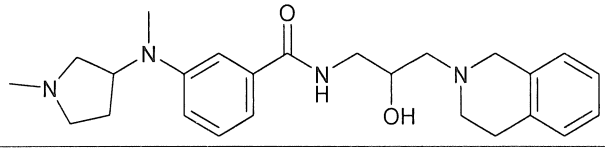
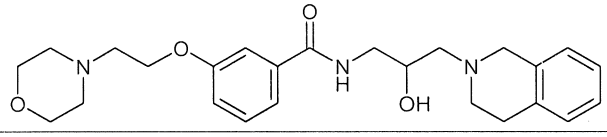
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
76		411,227	412,2
77		439,2471	440,2
78		427,2271	428,2
79		427,2271	428,2
80		395,2209	396,2
81		395,2209	396,2
82		410,2206	411,1
83		410,2206	411,1
84		375,1947	376
85		362,1743	363,1

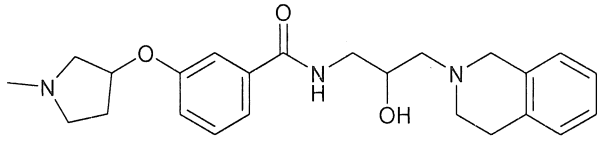
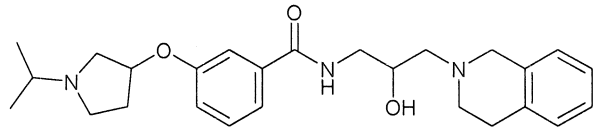
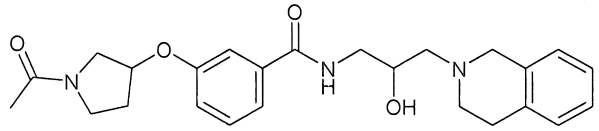
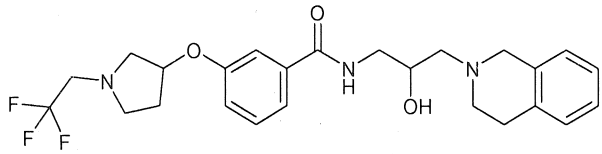
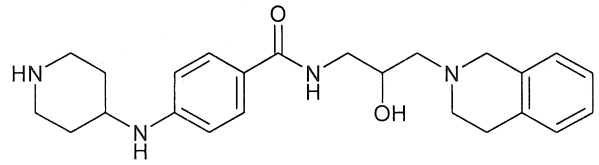
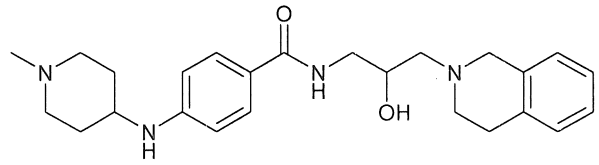
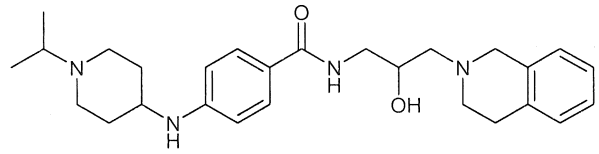
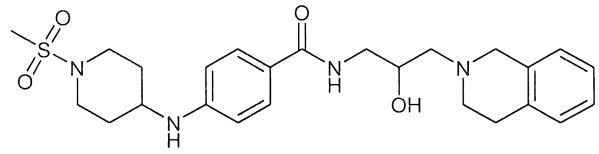
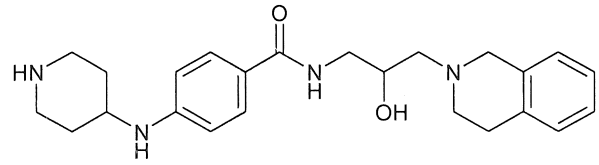
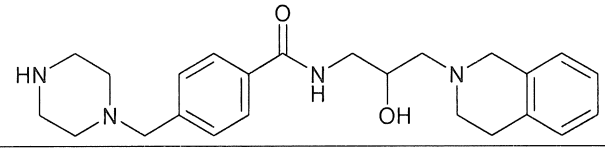
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
86		406,2005	407,2
87		383,2209	384,2
88		367,1896	368,1
89		381,1689	382,1
90		436,2838	437,2
91		486,2301	487,2
92		490,2556	491,3
93		394,2369	395,2
94		408,2525	409,3

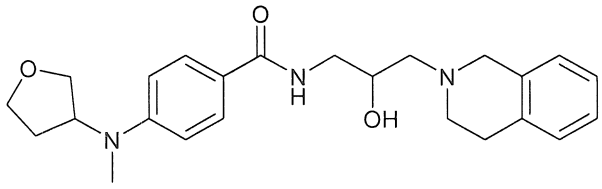
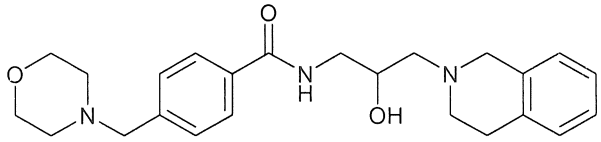
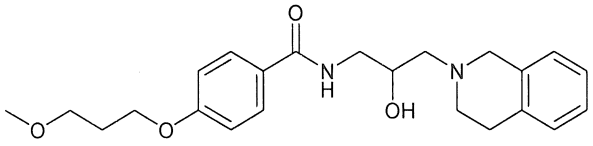
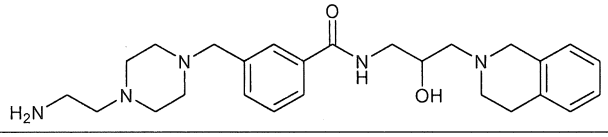
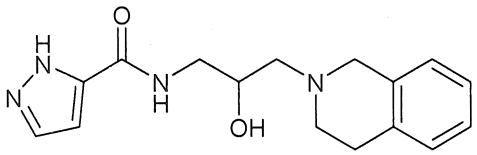
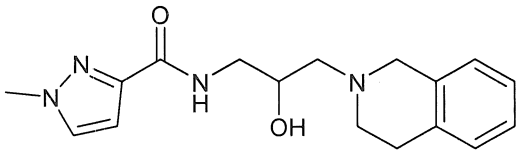
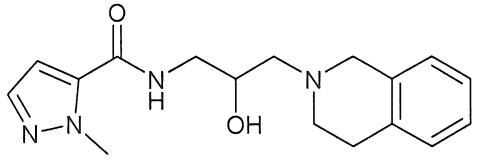
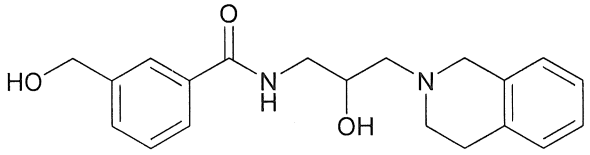
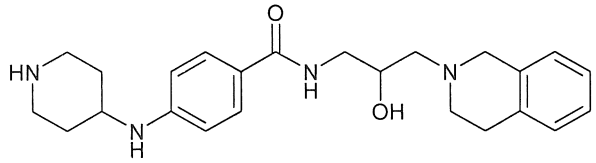
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
95		423,2522	424,3
96		409,2365	410,3
97		395,2209	396,2
98		425,2315	426,2
99		394,2256	395,2
100		450,2631	451,2
101		436,2838	437,2
102		476,2399	477,2
103		450,2995	451,3
104		409,2365	410,2

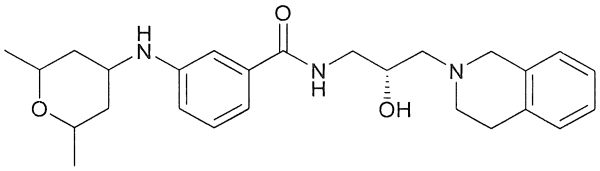
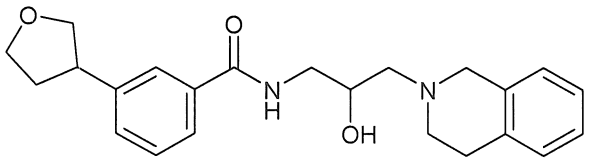
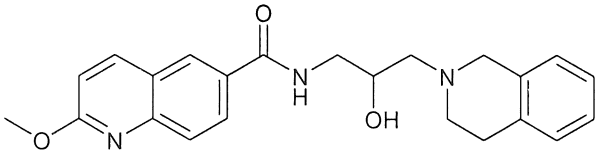
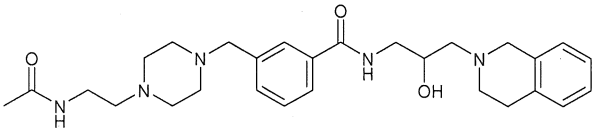
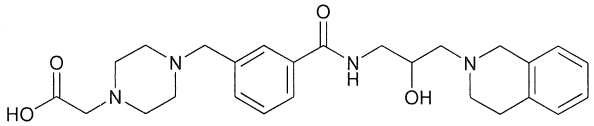
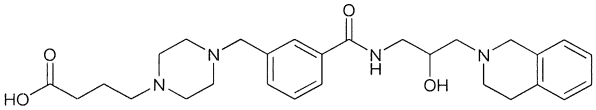
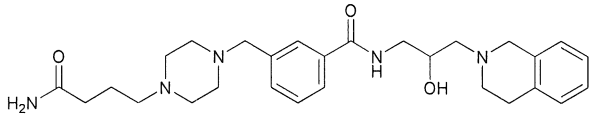
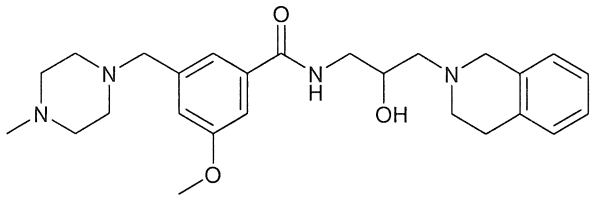
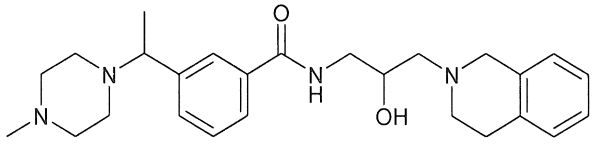
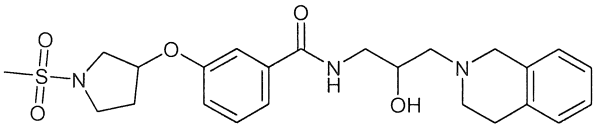
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
105		423,2522	424,2
106		451,2835	452,2
107		451,2471	452,2
108		487,2141	488,2
109		491,2396	492,2
110		377,1852	378,2
111		423,2522	424,2
112		376,1899	377,1
113		452,2787	453,2

Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
114		466,2944	467,2
115		452,2787	453,2
116		396,2161	397,1
117		410,2318	411,1
118		424,2474	425,1
119		395,2209	396,2
120		408,2525	409,2
121		436,2474	437,2
122		472,2144	473
123		422,2682	423,2

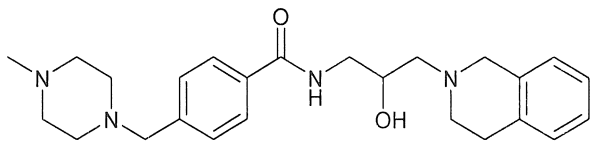
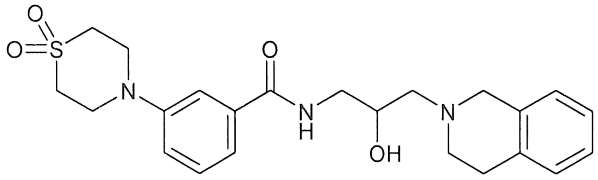
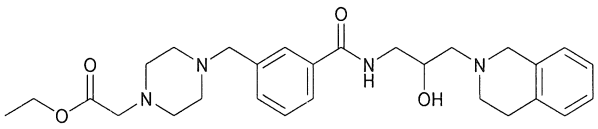
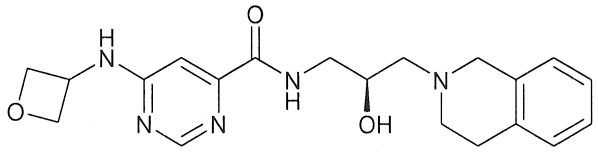
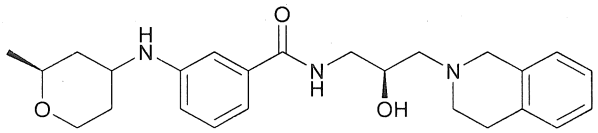
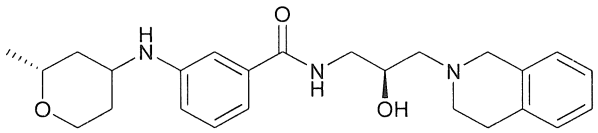
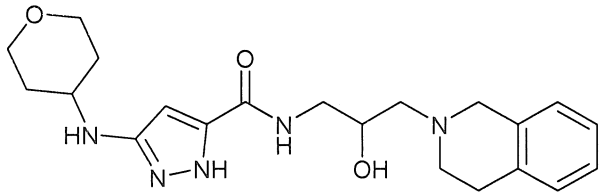
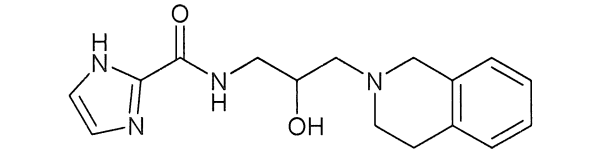
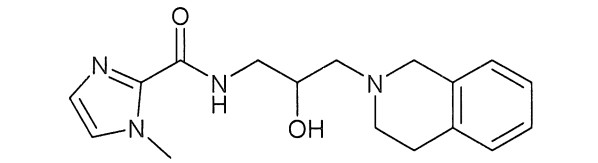
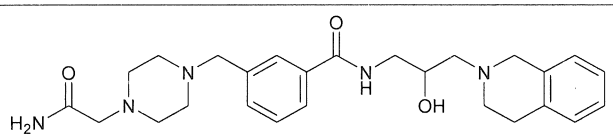
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
124		450,2631	451,3
125		486,2301	487,2
126		490,2556	491,2
127		450,2631	451,3
128		490,2556	491,2
129		395,2209	396,2
130		377,1852	378,2
131		436,2838	437,2
132		422,2682	423,2
133		439,2471	440,2

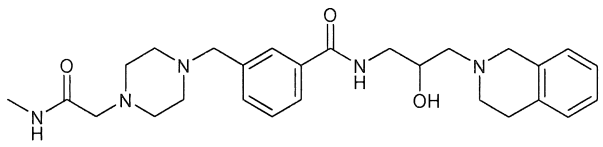
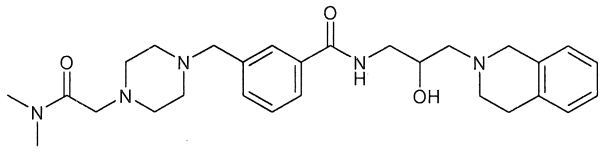
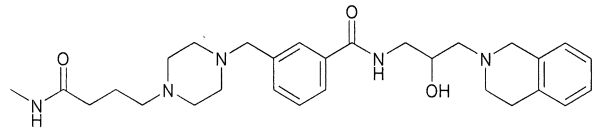
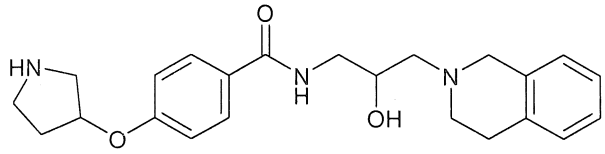
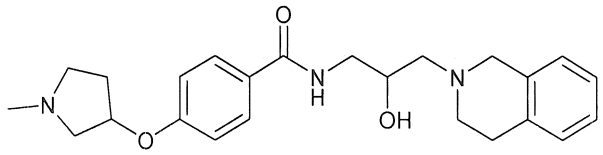
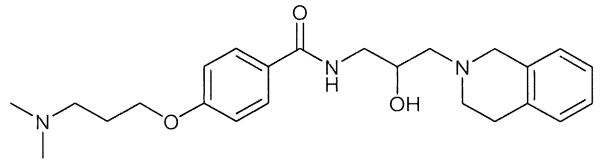
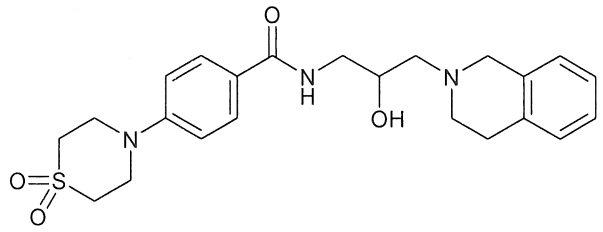
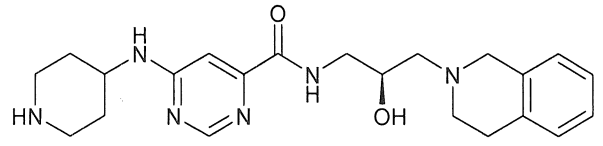
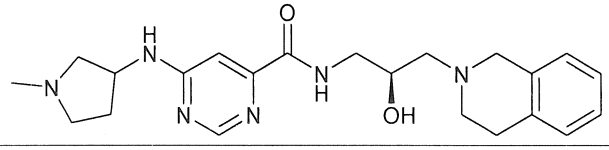
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
134		409,2365	410,3
135		437,2678	438,3
136		437,2315	438,2
137		477,2239	478,3
138		408,2525	409,3
139		422,2682	423,2
140		450,2995	451,2
141		486,2301	487,2
142		396,2049	397,2
143		408,2525	409,3

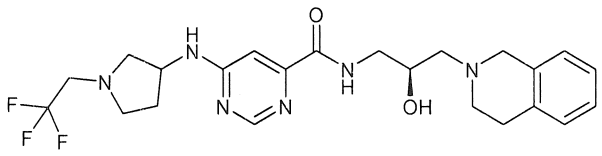
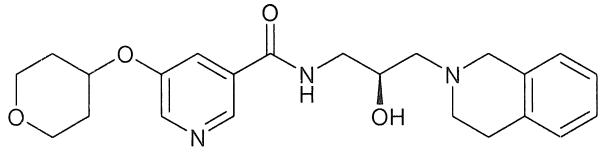
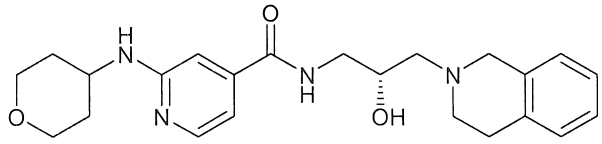
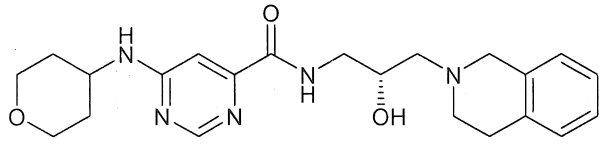
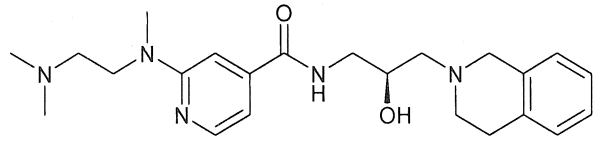
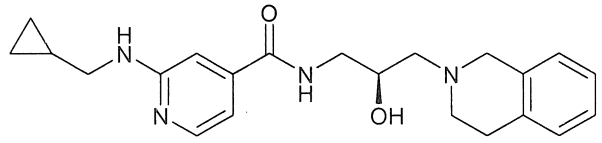
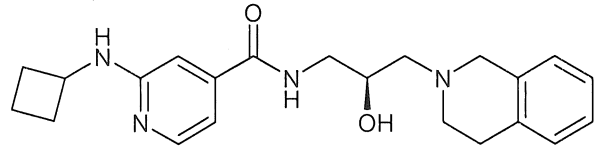
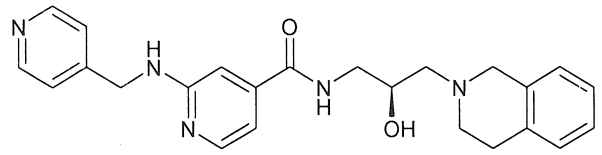
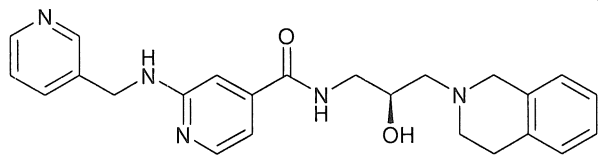
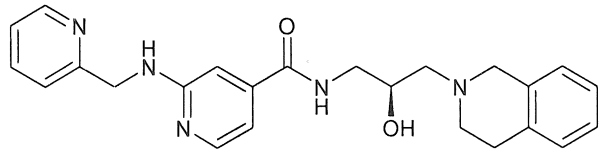
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
144		409,2365	410,2
145		409,2365	410,2
146		398,2206	399,2
147		451,2947	452,2
148		300,1586	315,2
149		314,1743	315,1
150		314,1743	315,1
151		340,1787	341,1
152		437,2678	438,3

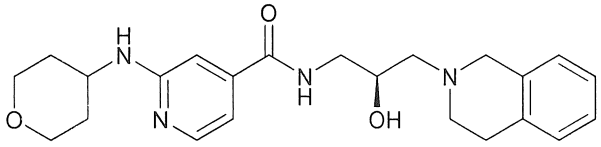
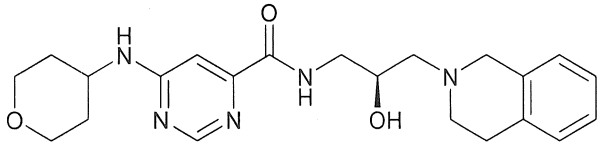
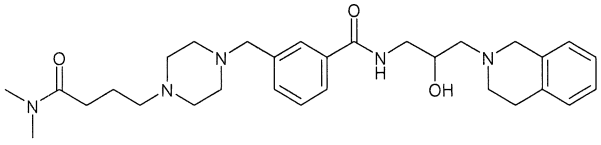
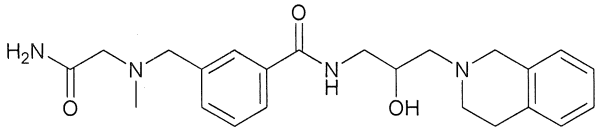
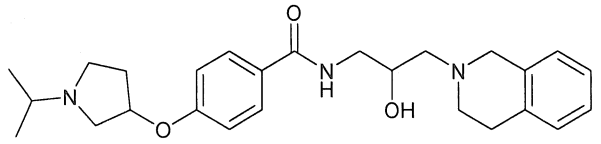
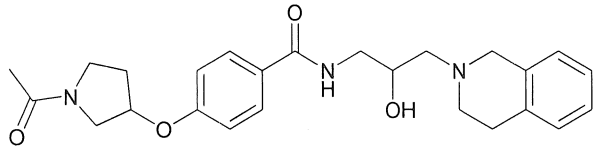
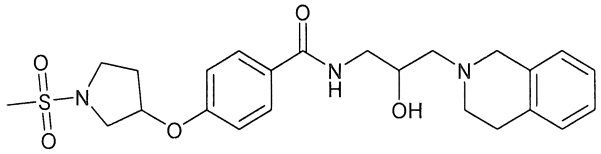
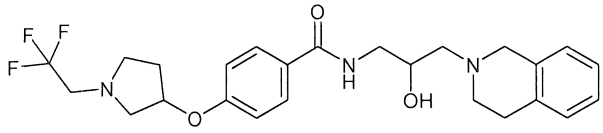
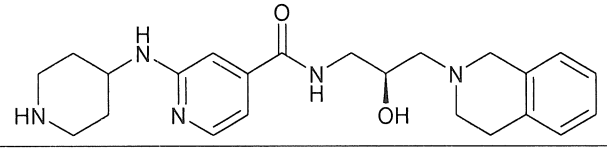
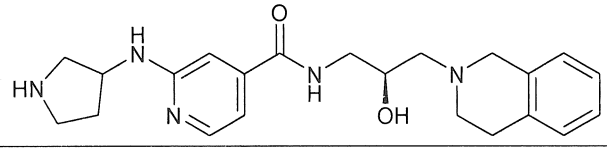
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
153		437,2678	438,3
154		380,21	381,2
155		391,1896	392,2
156		493,3053	494,2
157		466,258	467,2
158		494,2893	495,3
159		493,3053	494,2
160		452,2787	453,3
161		436,2838	437,2
162		473,1984	474,2

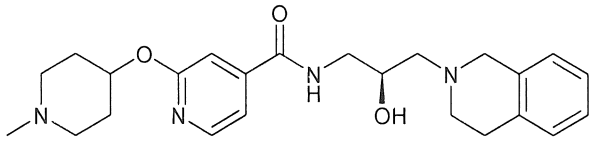
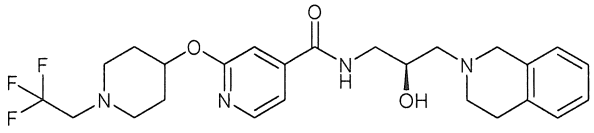
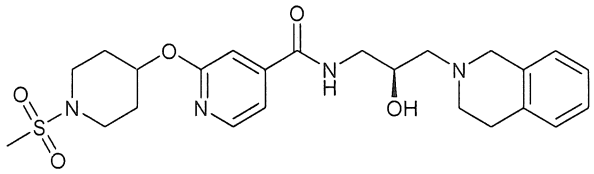
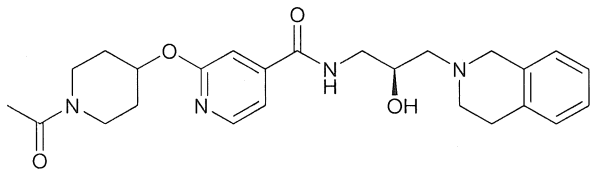
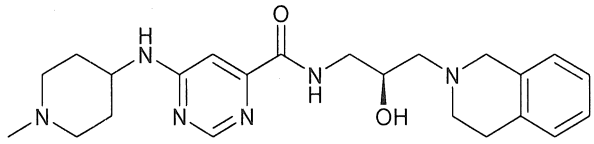
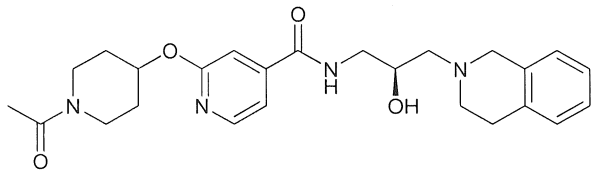
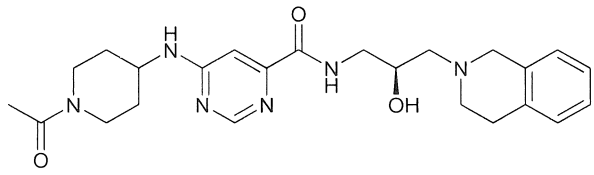
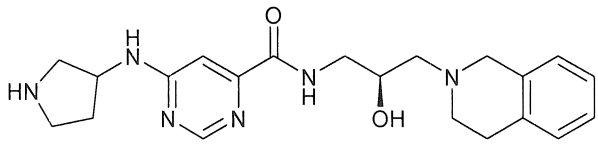
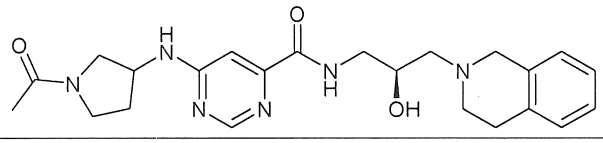
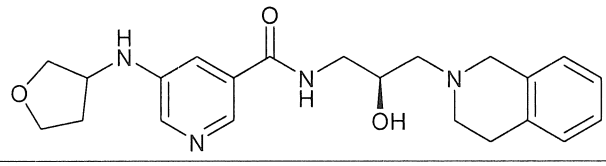
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ

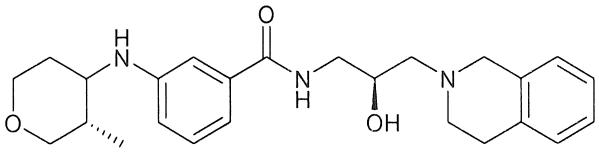
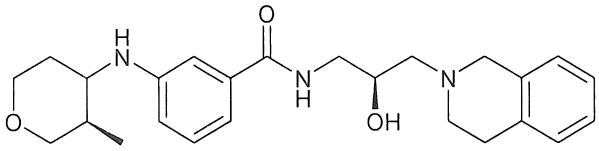
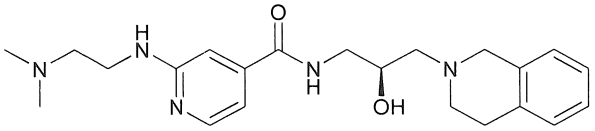
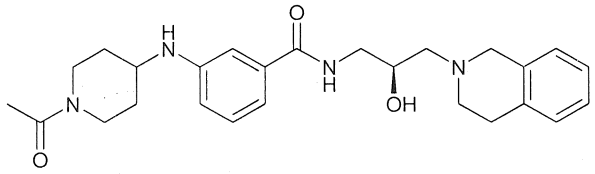
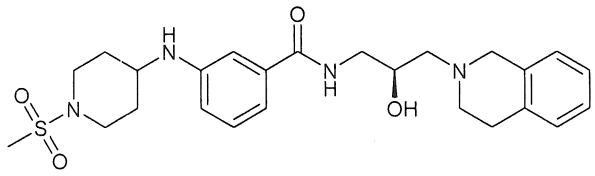
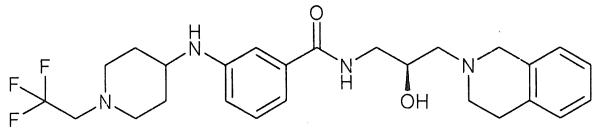
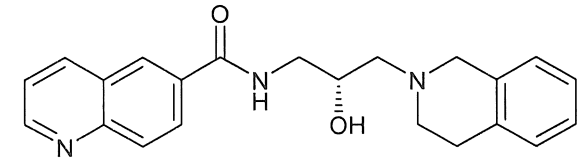
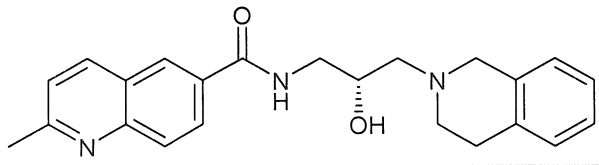
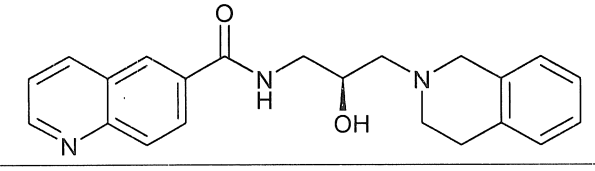
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
163		422,2682	423,3
164		443,1879	444,2
165		494,2893	495,2
166		383,1957	384,1
167		423,2522	424,2
168		423,2522	424,2
169		399,227	400,2
170		300,1586	301,1
171		314,1743	315,1
172		465,274	466,2

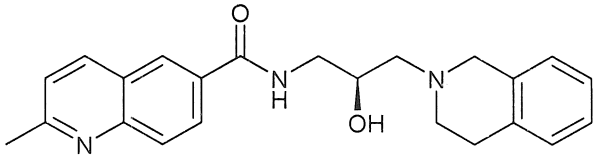
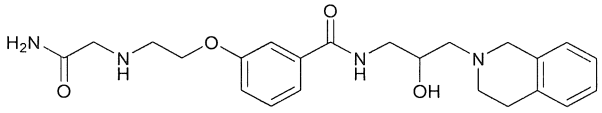
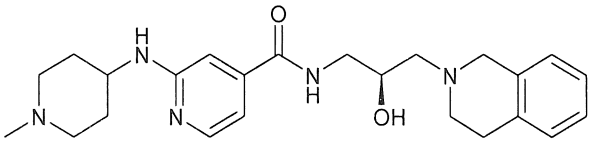
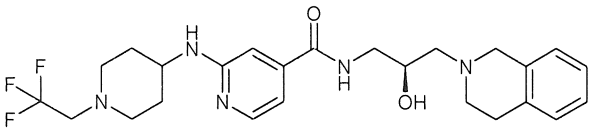
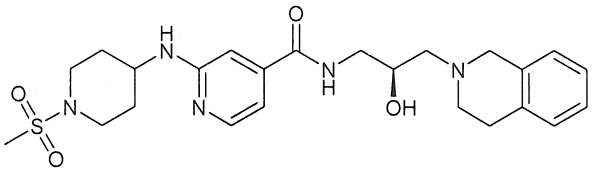
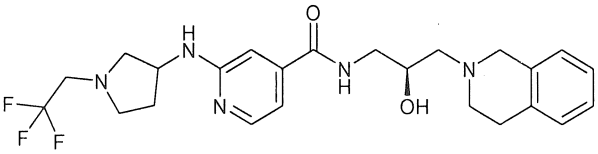
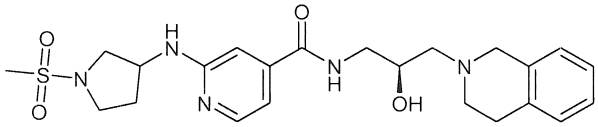
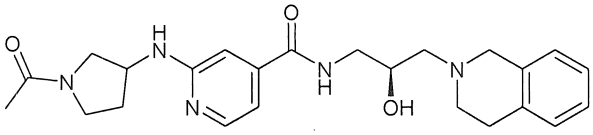
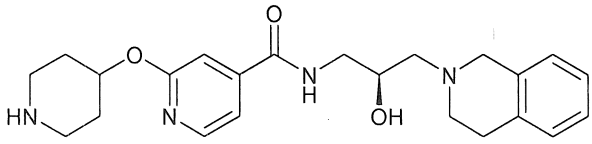
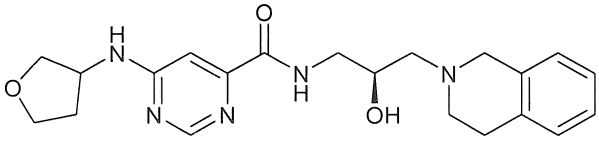
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
173		479,2896	480,3
174		493,3053	494,4
175		507,3209	508,3
176		395,2209	396,2
177		409,2365	410,2
178		411,2522	412,2
179		443,1879	444,2
180		410,243	411,2
181		410,243	411,3

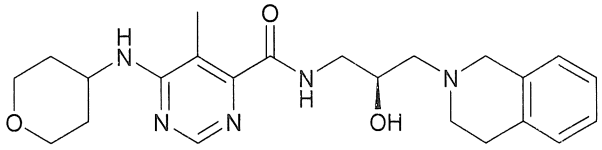
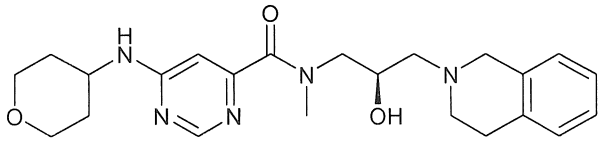
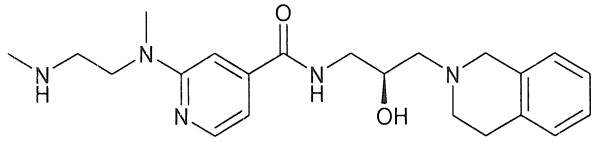
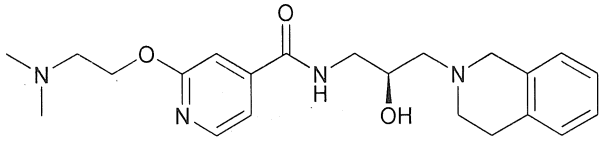
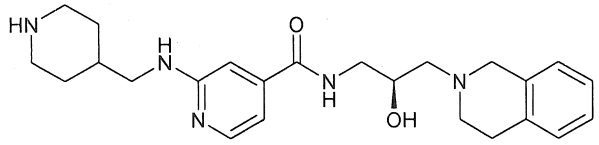
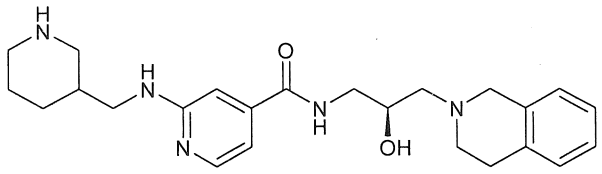
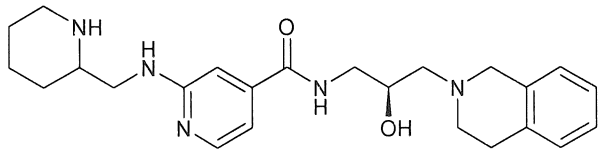
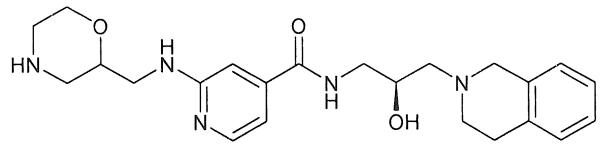
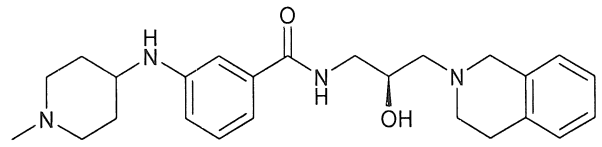
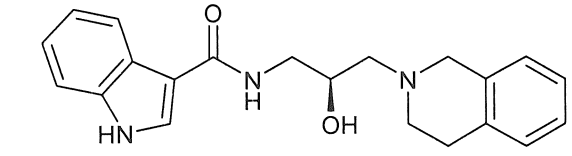
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
182		478,2304	479,3
183		411,2158	412,3
184		410,2318	411,3
185		411,227	412,1
186		411,2634	412,3
187		380,2212	381,3
188		380,2212	381,2
189		417,2165	418,2
190		417,2165	418,3
191		417,2165	418,2

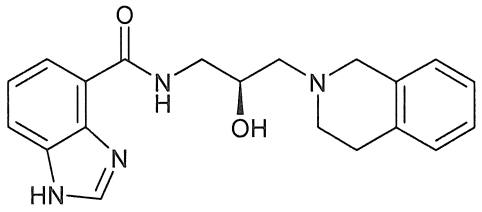
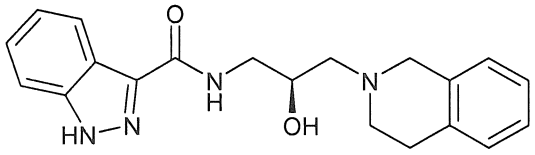
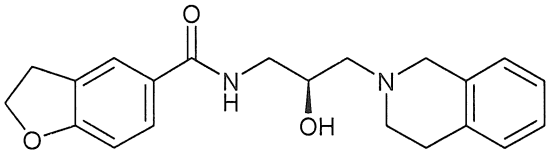
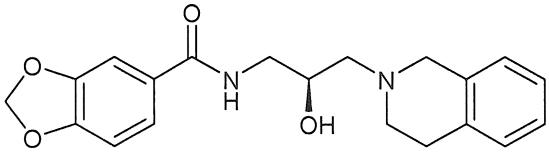
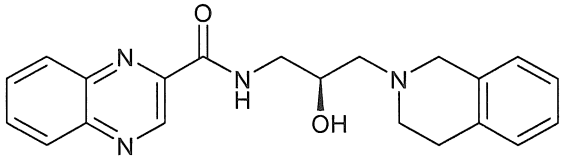
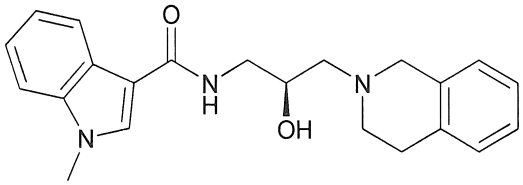
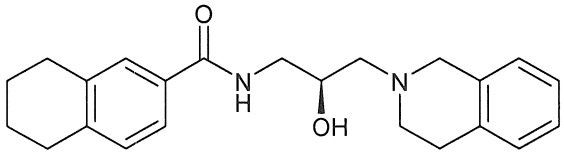
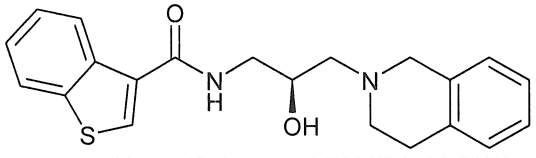
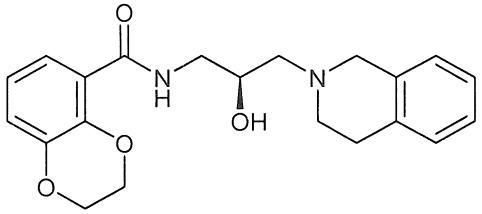
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
192		410,2318	411,3
193		411,227	412,2
194		521,3366	522,3
195		410,2318	411,2
196		437,2678	438,3
197		437,2315	438,2
198		473,1984	474,2
199		477,2239	478,3
200		409,2478	410,3
201		395,2321	396,2

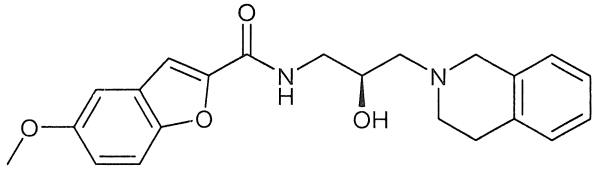
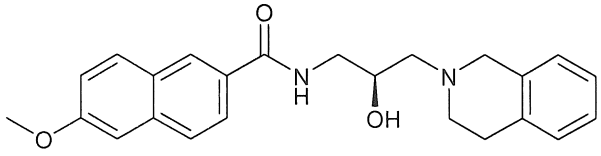
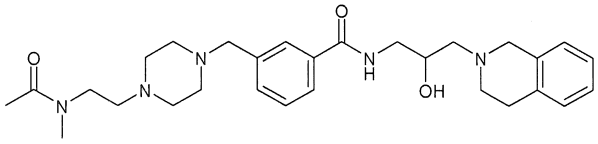
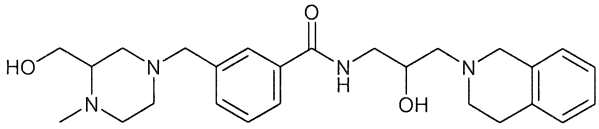
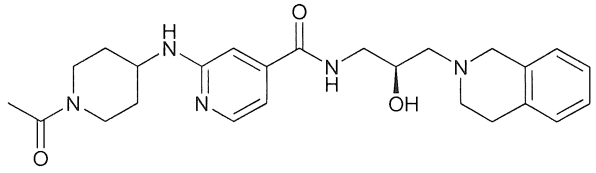
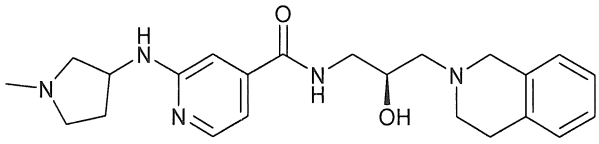
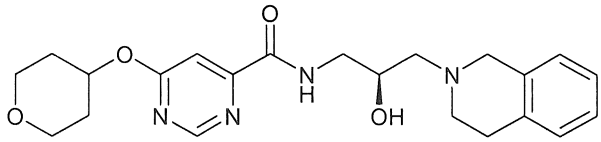
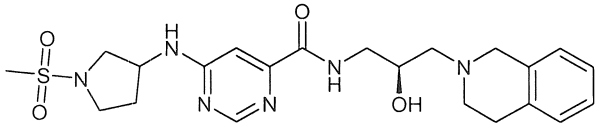
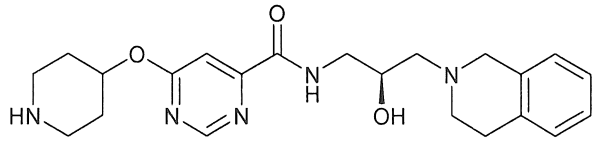
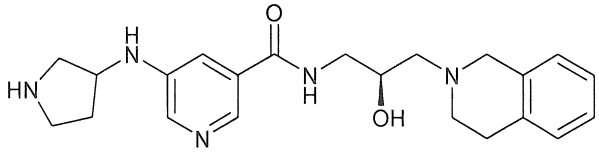
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
202		424,2474	425,3
203		492,2348	493,3
204		488,2093	489,3
205		452,2424	453,3
206		424,2587	425,2
207		492,2461	493,3
208		452,2536	453,3
209		396,2274	397,3
210		438,2379	439,3
211		396,2161	397,1

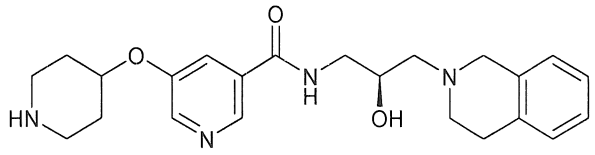
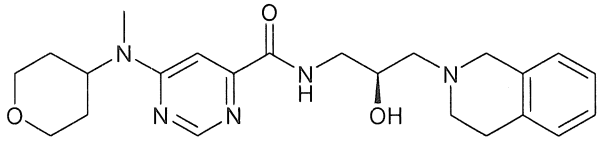
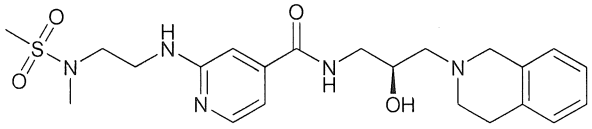
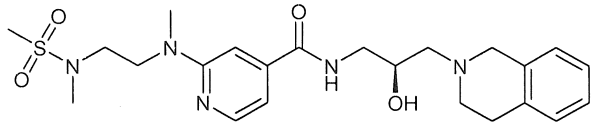
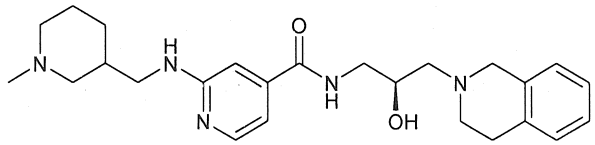
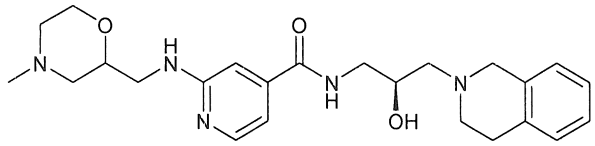
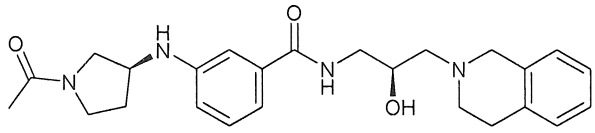
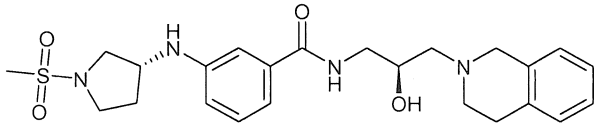
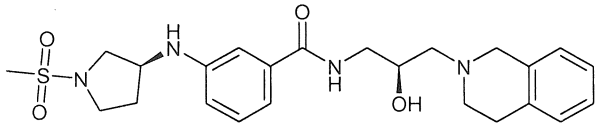
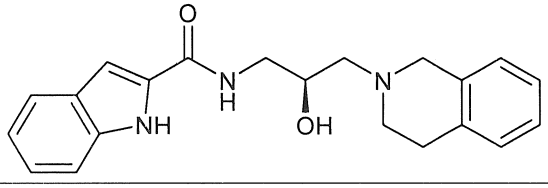
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
212		423,2522	424,3
213		423,2522	424,3
214		397,2478	398,2
215		450,2631	451,3
216		486,2301	487,3
217		490,2556	491,3
218		361,179	362,1
219		375,1947	376,1
220		361,179	362,1

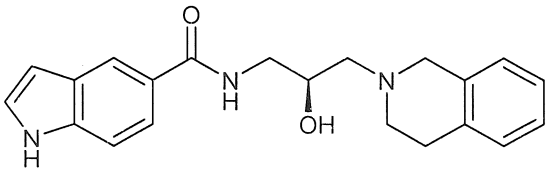
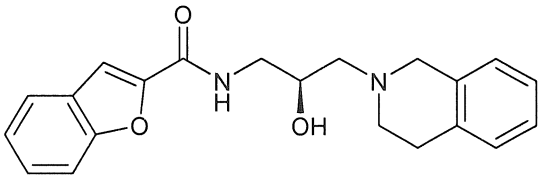
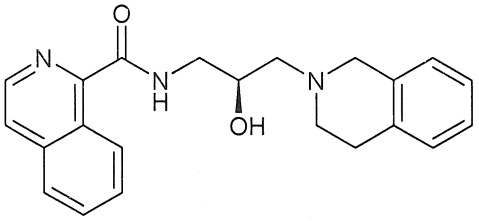
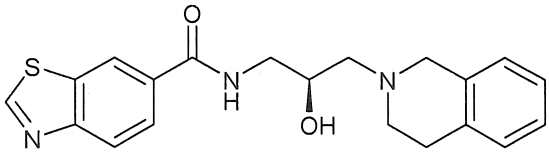
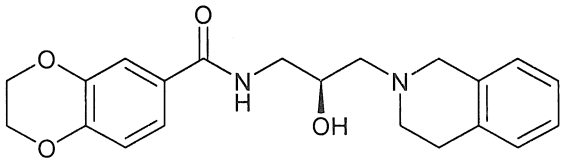
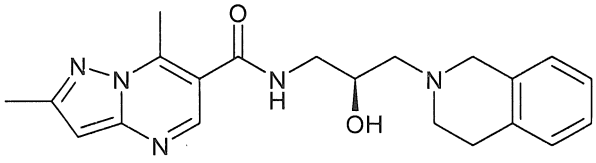
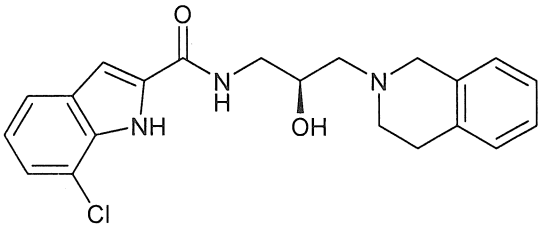
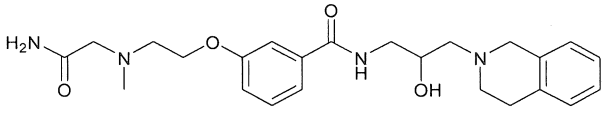
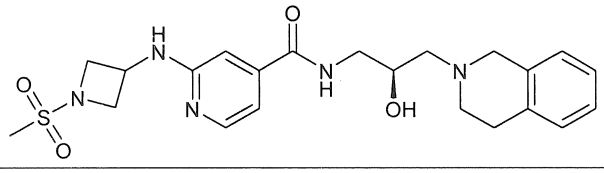
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
221		375,1947	376,1
222		426,2267	427,1
223		423,2634	424,1
224		491,2508	492,2
225		487,2253	488,3
226		477,2352	478,3
227		473,2097	474,2
228		437,2427	438,3
229		410,2318	411,3
230		397,2114	398,1

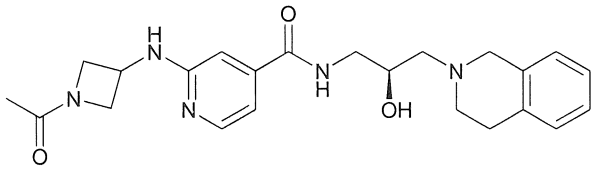
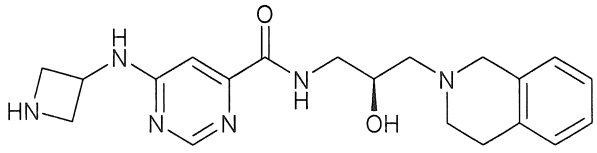
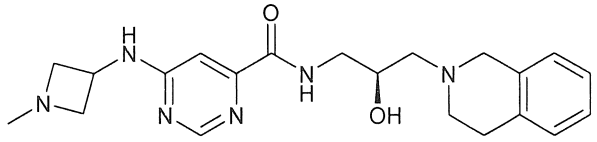
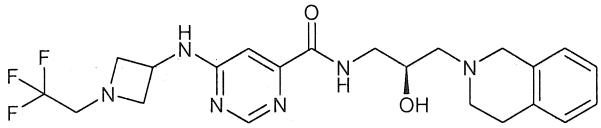
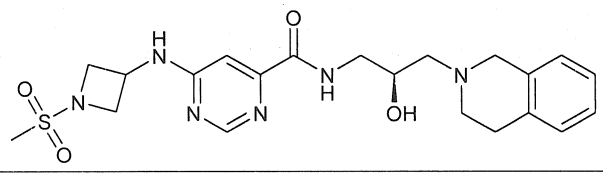
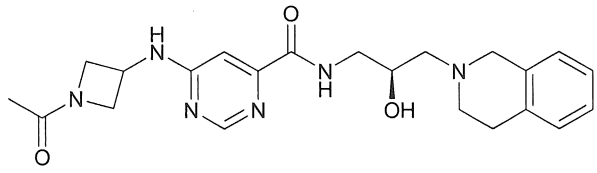
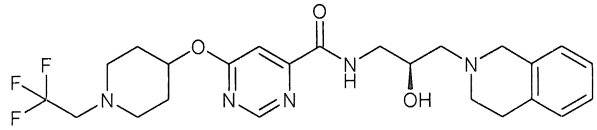
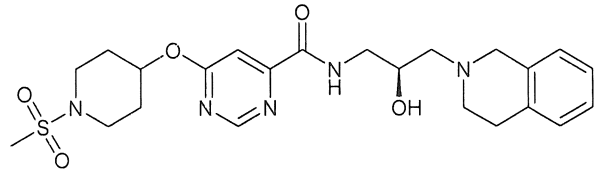
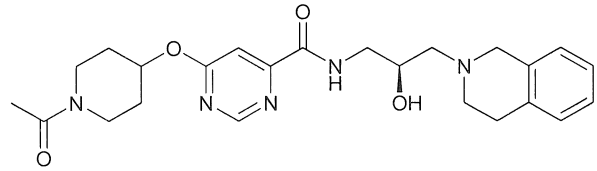
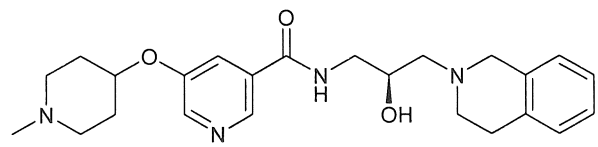
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
231		425,2427	426,1
232		425,2427	426,3
233		397,2478	398,3
234		398,2318	399,3
235		423,2634	424,3
236		423,2634	424,3
237		423,2634	424,3
238		425,2427	426,3
239		422,2682	423,1
240		349,179	350,1

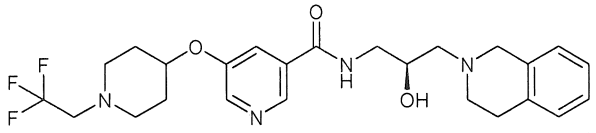
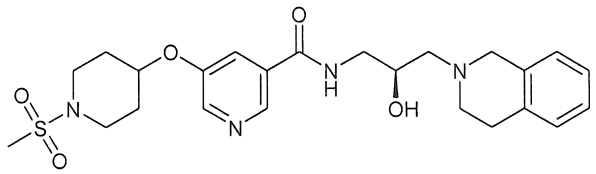
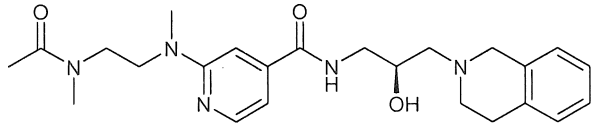
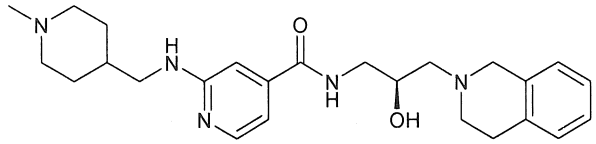
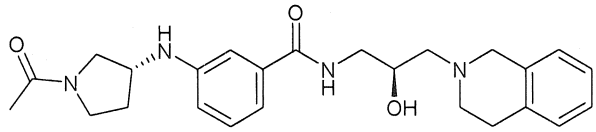
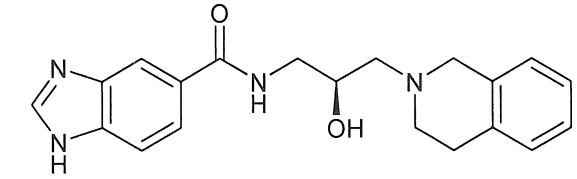
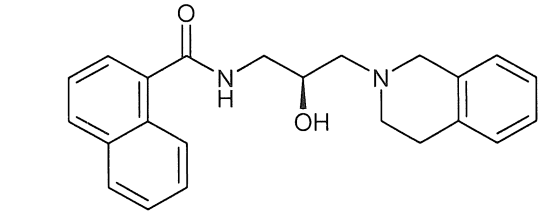
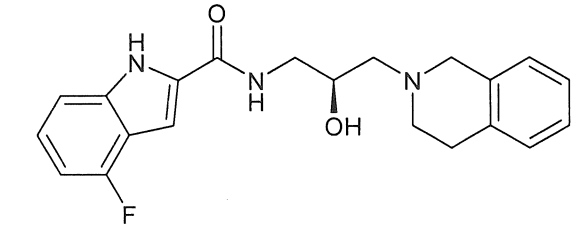
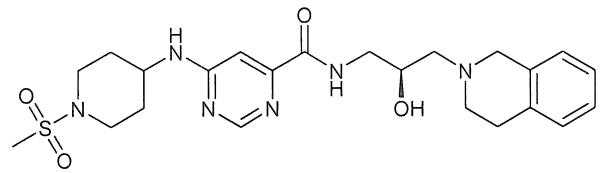
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
241		350,1743	351,1
242		350,1743	351,1
243		352,1787	353,2
244		354,158	355
245		362,1743	363,1
246		363,1947	364,1
247		364,2151	365,1
248		366,1402	367
249		368,1736	369,1

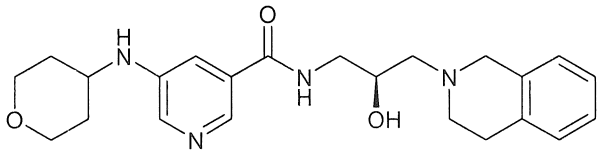
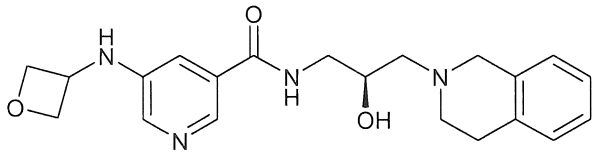
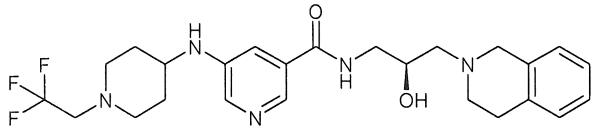
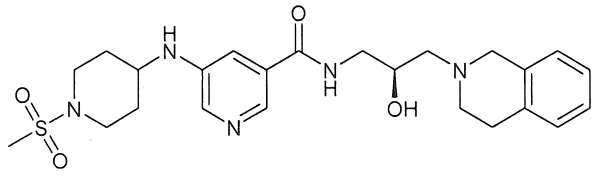
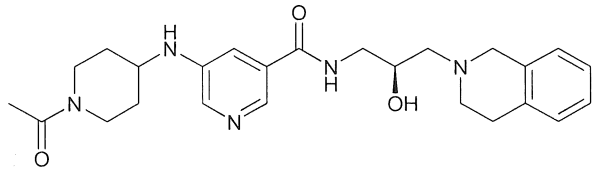
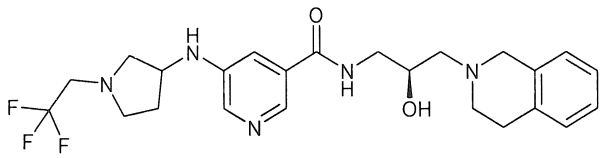
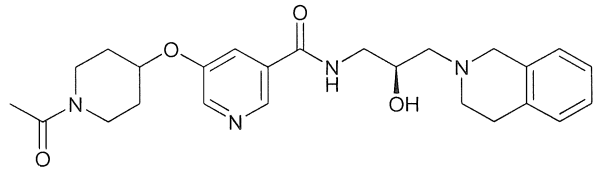
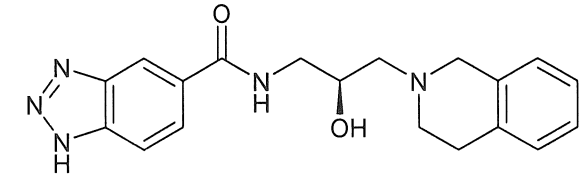
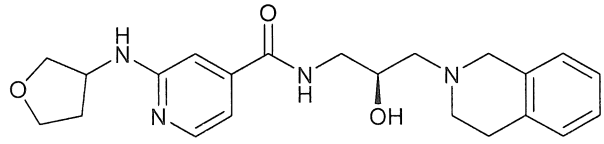
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
250		380,1736	381,1
251		390,1943	391,1
252		507,3209	508,2
253		452,2787	453,2
254		451,2583	452,3
255		409,2478	410,3
256		412,2111	413,1
257		474,2049	475,3
258		411,227	412,2
259		395,2321	396,1

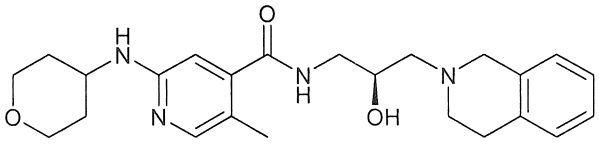
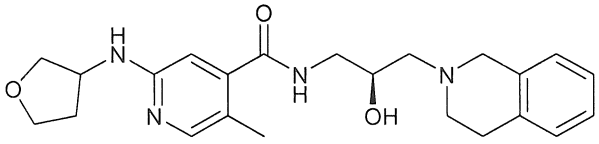
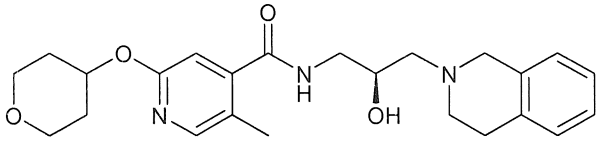
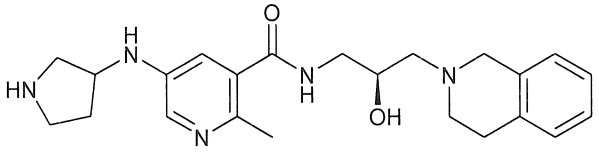
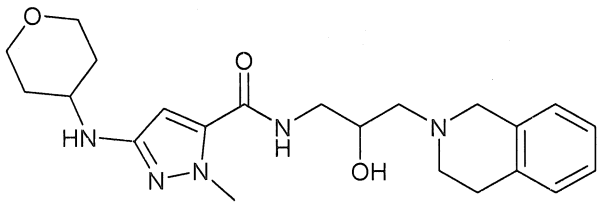
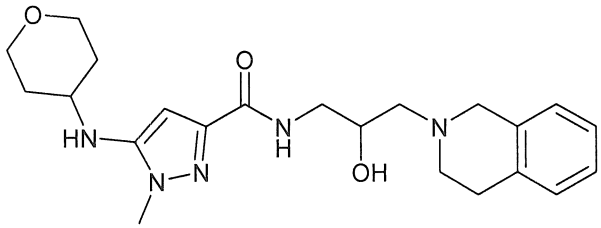
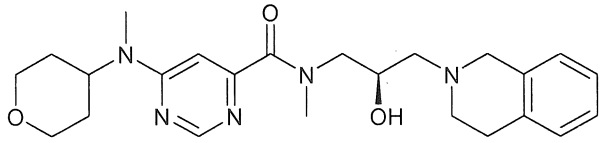
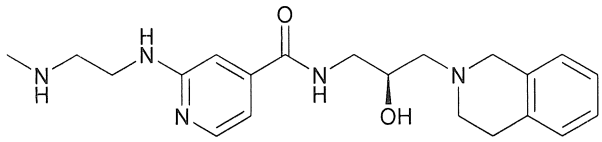
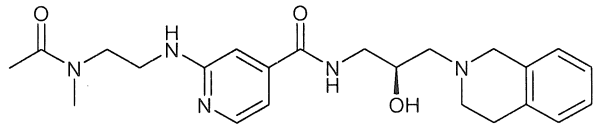
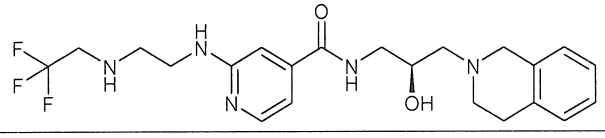
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
260		410,2318	411,1
261		425,2427	426,3
262		461,2097	462,3
263		475,2253	476,3
264		437,2791	438,3
265		439,2583	440,3
266		436,2474	437,3
267		472,2144	473,3
268		472,2144	473,3
269		349,179	350,2

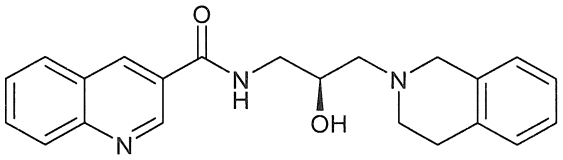
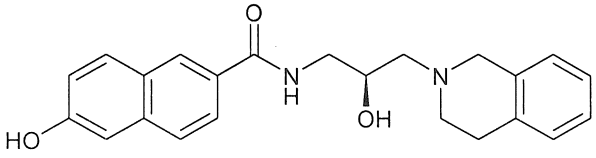
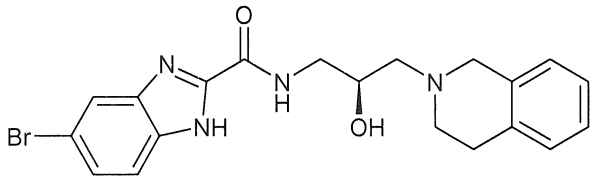
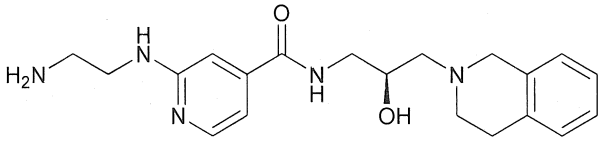
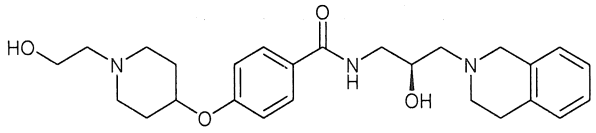
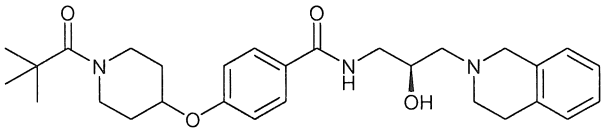
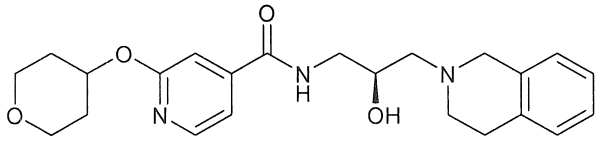
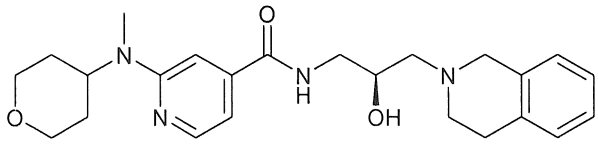
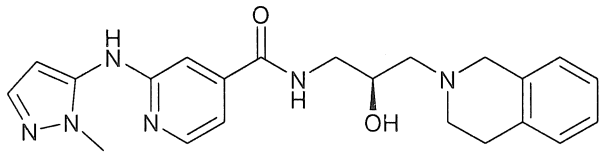
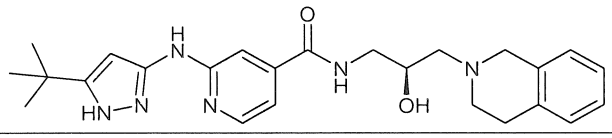
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
270		349,179	350
271		350,163	351
272		361,179	362,1
273		367,1354	368
274		368,1736	369,1
275		379,2008	380,1
276		383,1401	384,2
277		440,2424	441,1
278		459,194	460,2

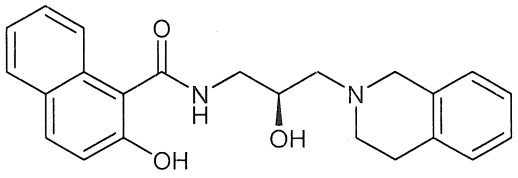
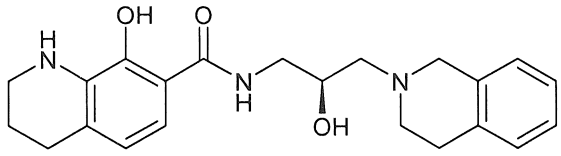
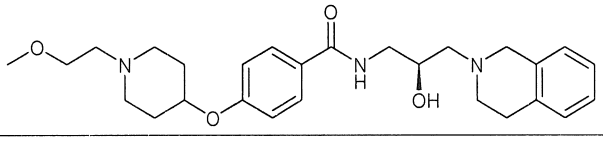
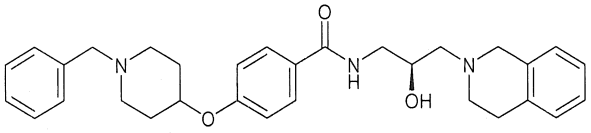
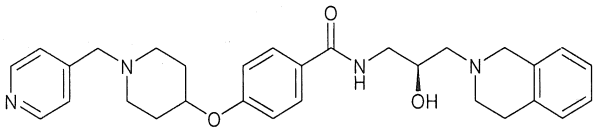
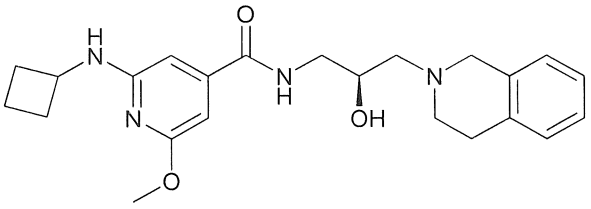
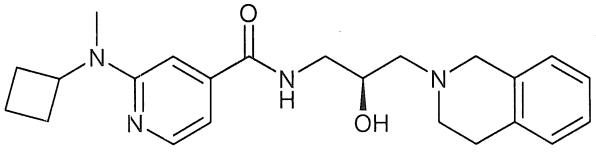
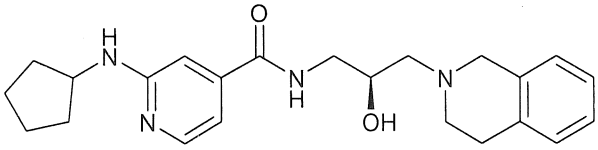
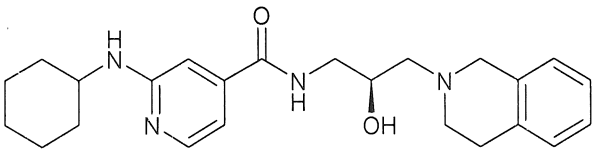
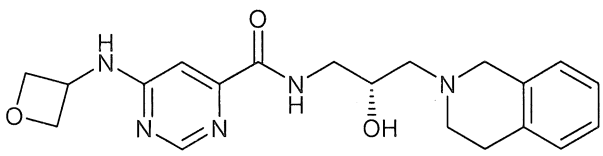
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
279		423,227	424,3
280		382,2117	383,1
281		396,2274	397,2
282		464,2148	465,1
283		460,1893	461,2
284		424,2223	425,3
285		493,2301	494,1
286		489,2046	490,3
287		453,2376	454,3
288		424,2474	425,3

Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
289		492,2348	493,3
290		488,2093	489,2
291		439,2583	440,3
292		437,2791	438,3
293		436,2474	437,3
294		350,1743	351,1
295		360,1838	361,1
296		367,1696	368,2
297		488,2206	489,3

Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
298		410,2318	411,1
299		382,2005	383,1
300		491,2508	492,1
301		487,2253	488,1
302		451,2583	452,3
303		477,2352	478,1
304		452,2424	453,3
305		351,1695	352,1
306		396,2161	397,2

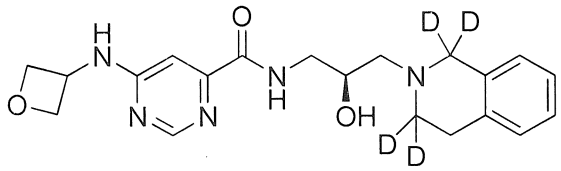
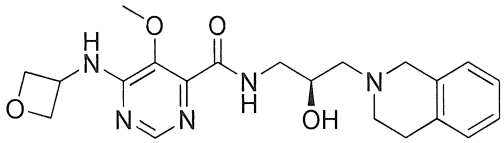
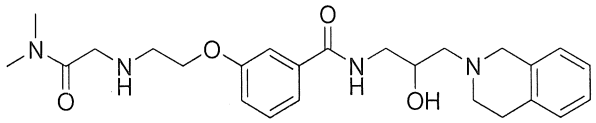
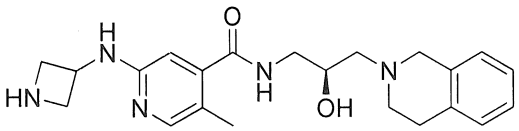
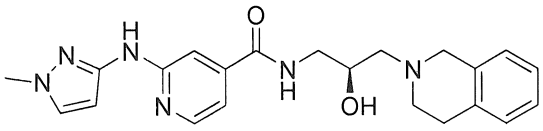
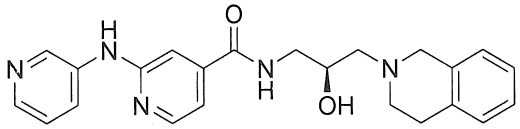
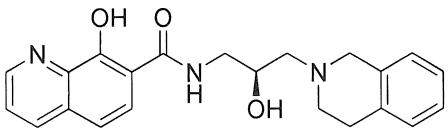
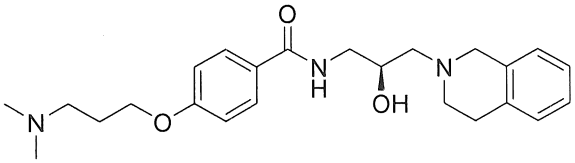
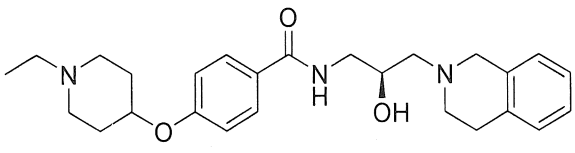
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
307		424,2474	425,1
308		410,2318	411,1
309		425,2315	426,1
310		409,2478	410,3
311		413,2427	414,3
312		413,2427	301,1
313		439,2583	440,1
314		383,2321	384,1
315		425,2427	426,1
316		451,2195	452,3

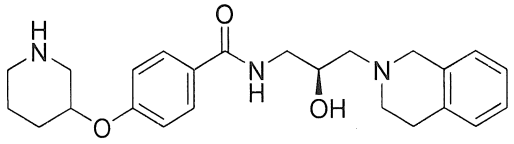
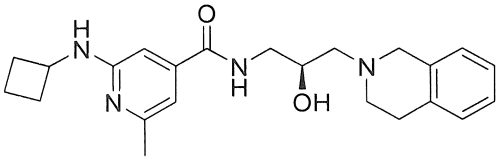
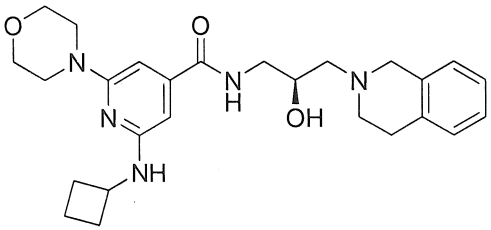
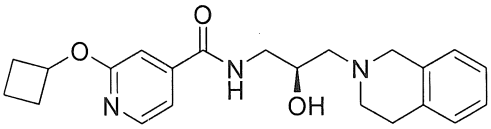
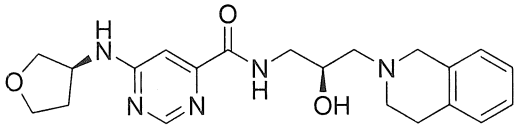
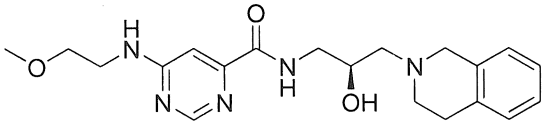
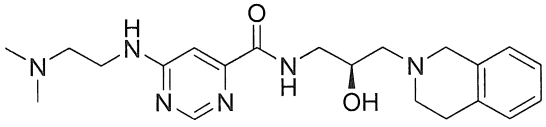
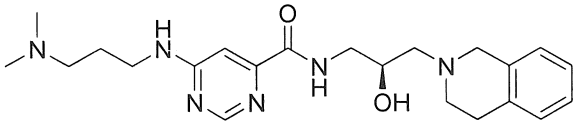
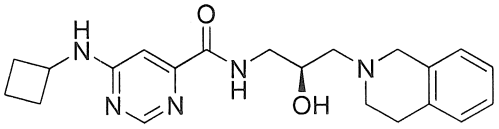
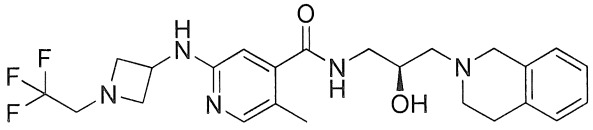
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
317		361,179	362,1
318		376,1787	377,1
319		428,0848	429
320		369,2165	370,1
321		453,2628	454,2
322		493,2941	494,2
323		411,2158	412,3
324		424,2474	425,1
325		406,2117	407,3
326		448,2587	449,3

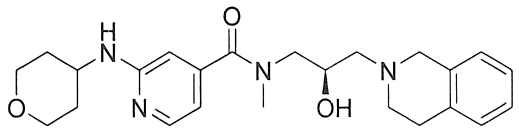
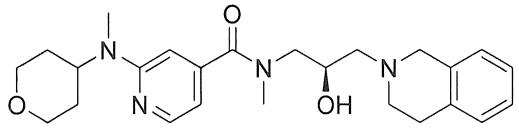
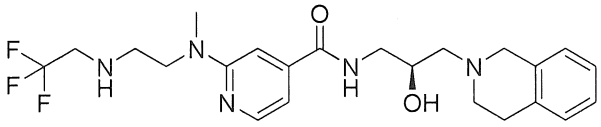
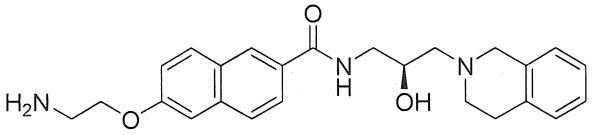
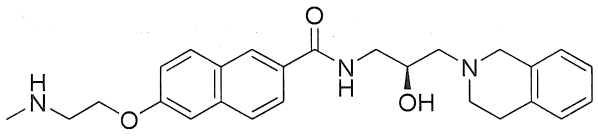
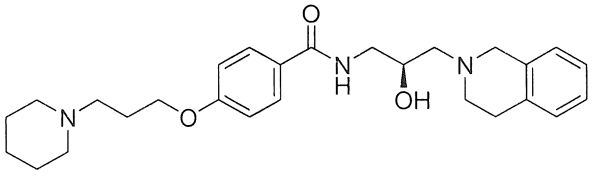
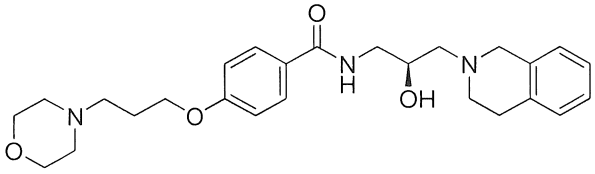
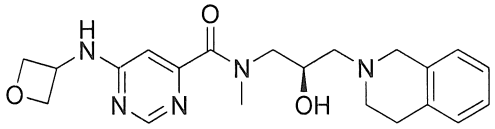
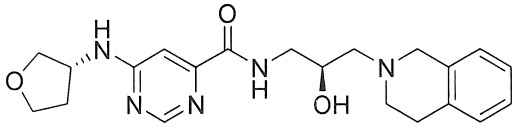
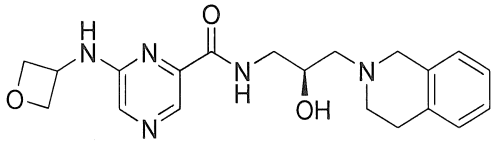
Bảng 1A. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
327		376,1787	377,2
328		381,2052	382,2
329		467,2784	468,2
330		499,2835	500,2
331		500,2787	501,2
332		410,2318	411,1
333		394,2369	395,3
334		394,2369	395,3
335		408,2525	409,1
336		383,1957	384,2

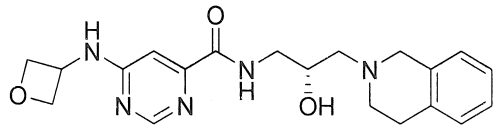
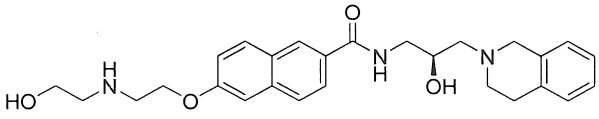
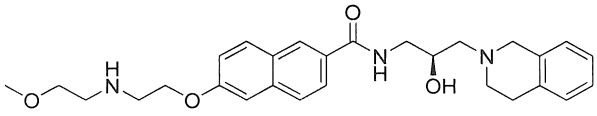
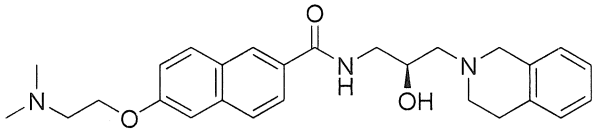
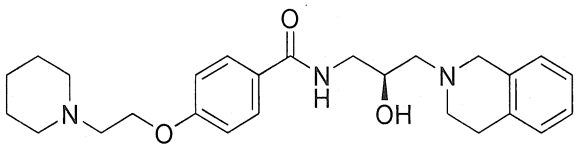
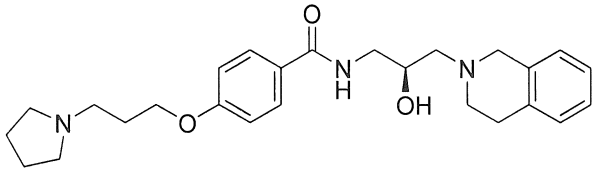
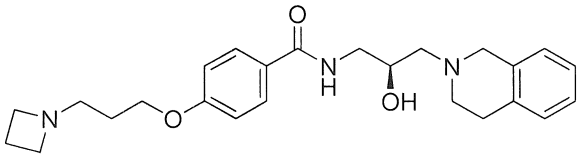
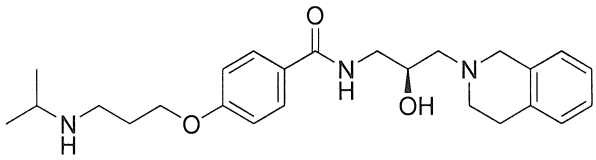
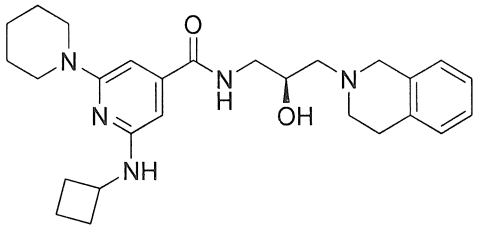
Theo các phương án nhất định, hợp chất được đề xuất là hợp chất được liệt kê trong Bảng 1B, hoặc muối dược dụng của nó.

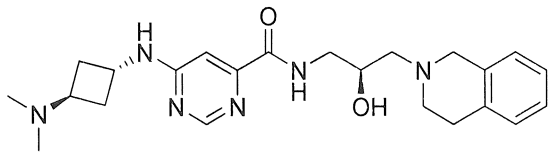
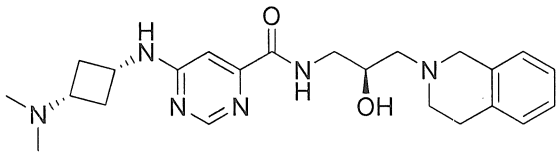
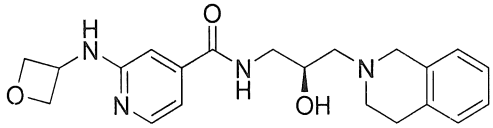
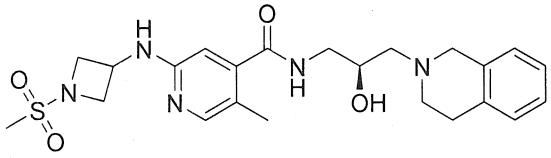
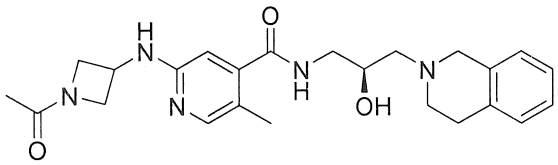
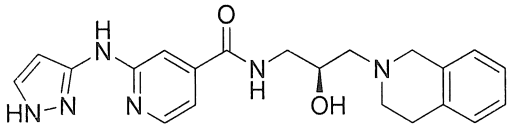
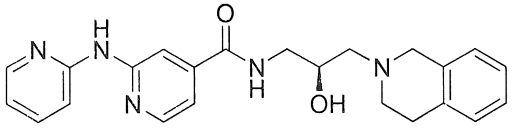
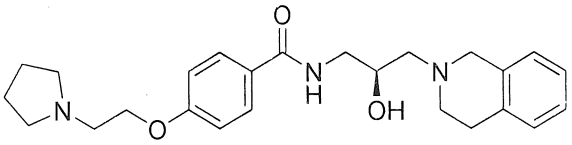
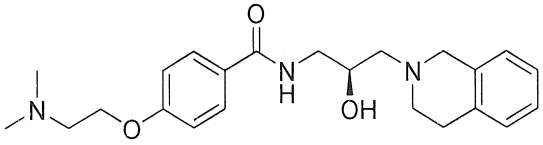
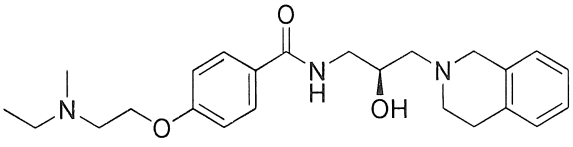
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ

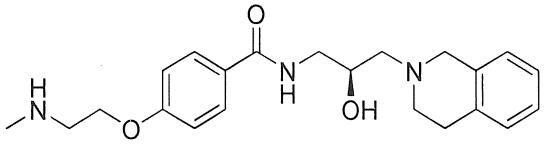
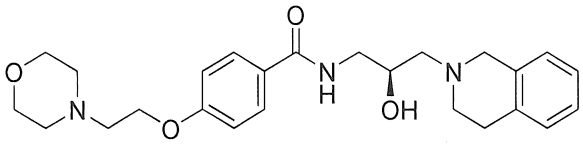
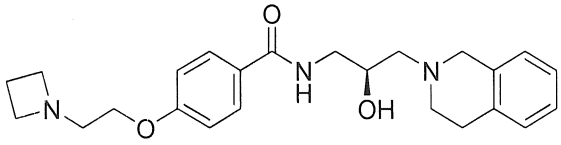
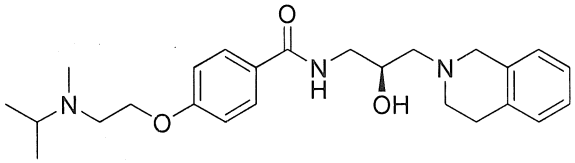
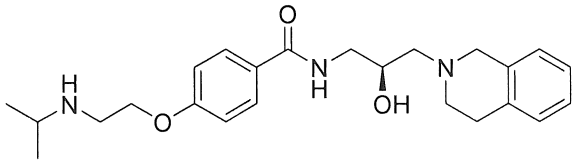
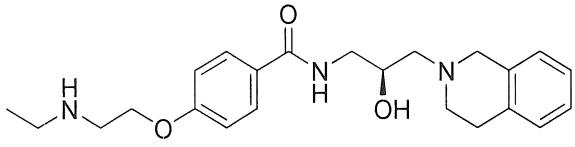
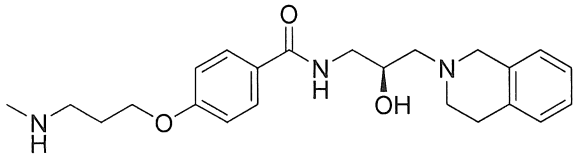
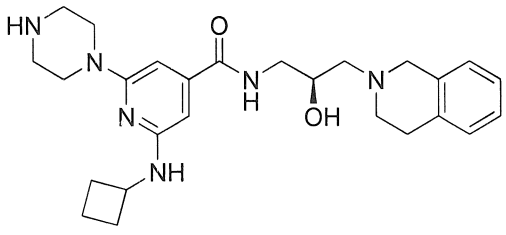
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
337		387,2208	388,0
338		413,2063	414,1
340		454,258	455,3
341		395,2321	396,3
342		406,2117	407,3
343		403,2008	404,2
344		377,1739	378,2
345		411,2522	412,2
346		437,2678	438,3

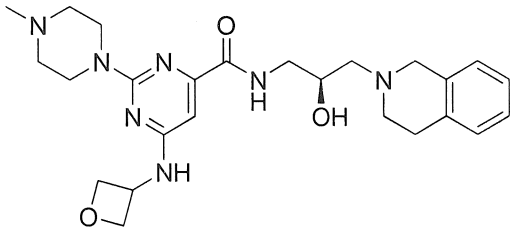
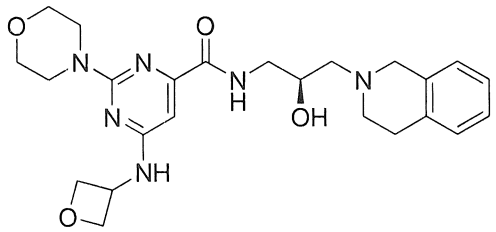
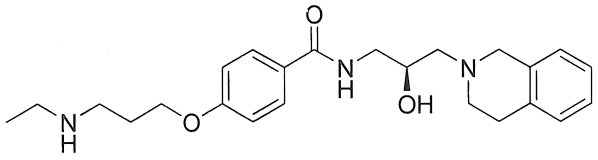
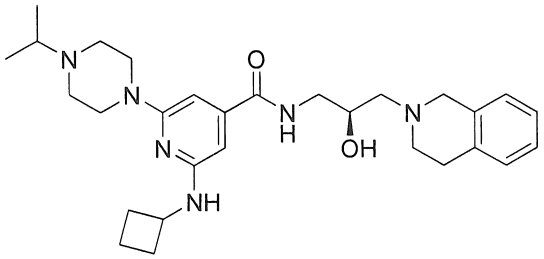
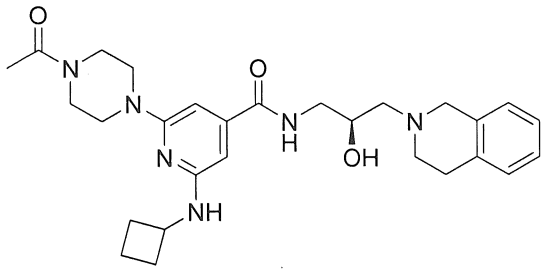
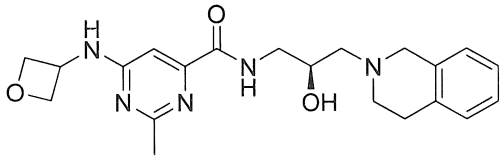
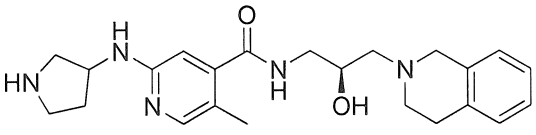
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
347		409,2365	410,1
348		394,2369	395,1
349		465,274	466,3
350		381,2052	382,2
351		397,2114	398,1
352		385,2114	386,1
353		398,243	399,1
354		412,2587	413,1
355		381,2165	382,2
356		477,2352	478,2

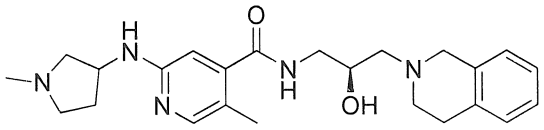
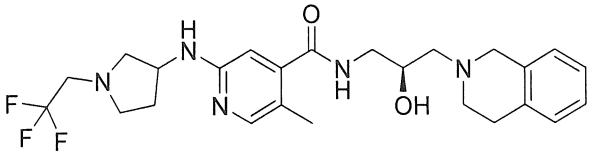
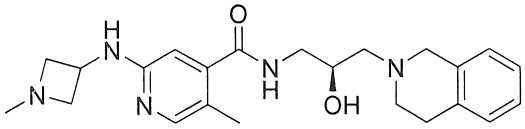
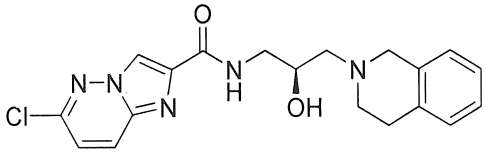
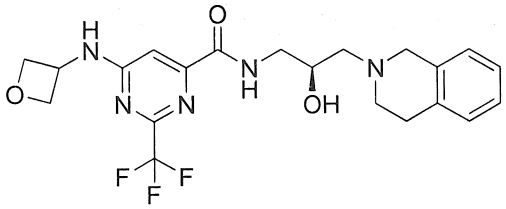
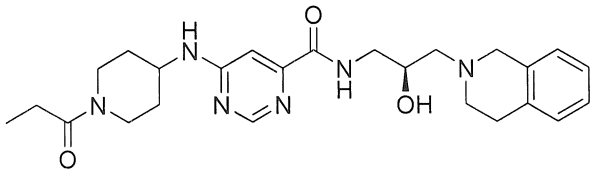
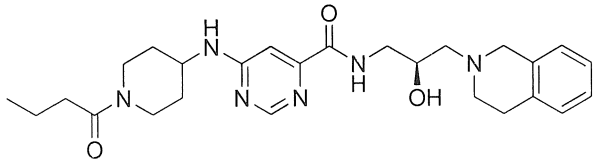
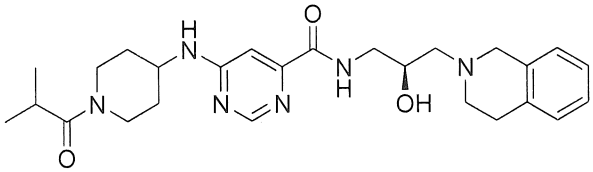
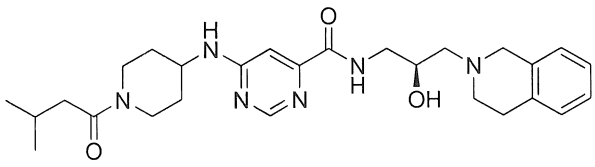
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
357		424,2474	425,1
358		438,2631	439,2
359		465,2352	466,3
360		419,2209	420,3
361		433,2365	434,3
362		451,2835	452,1
363		453,2628	454,1
364		397,2114	398,2
365		397,2114	398,1
366		383,1957	384,2

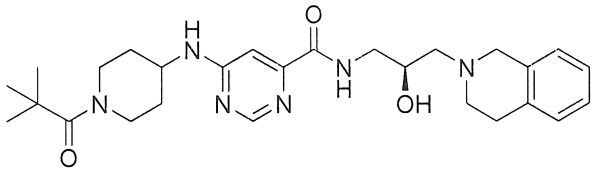
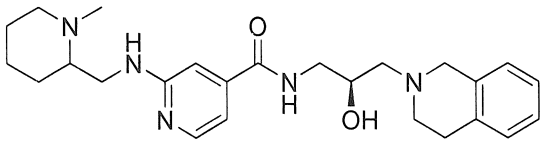
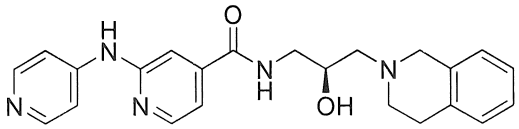
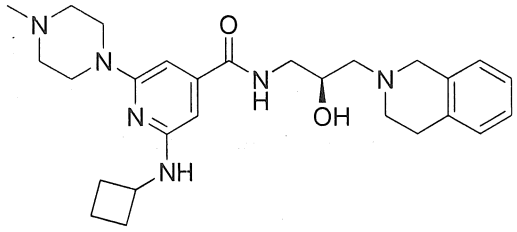
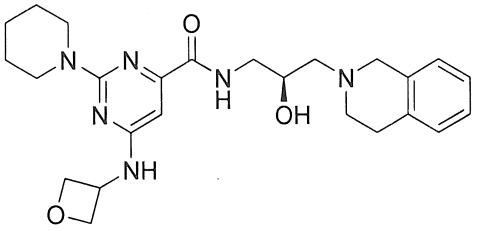
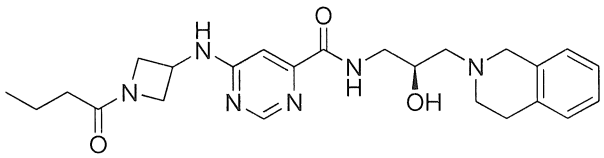
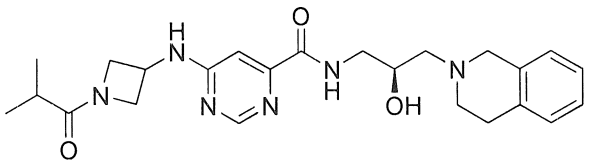
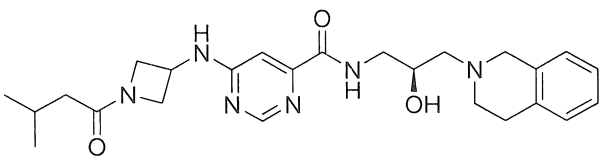
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
367		383,1957	384,2
368		463,2471	464,3
369		477,2628	478,3
370		447,2522	448,3
371		437,2678	438,3
372		437,2678	438,3
373		423,2522	424,3
374		425,2678	426,3
375		463,2947	464,3

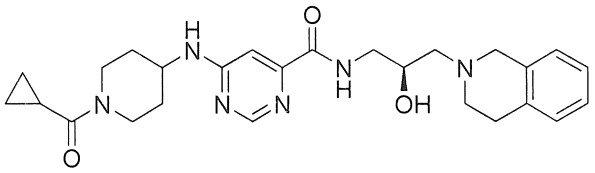
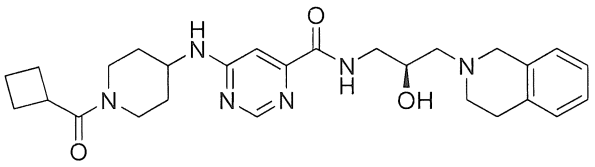
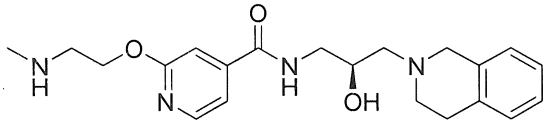
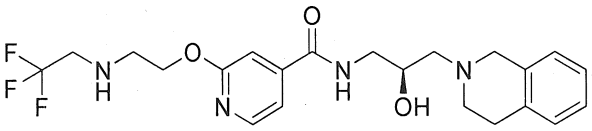
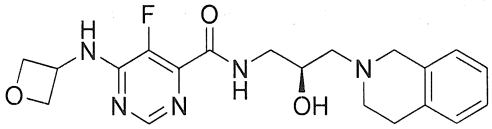
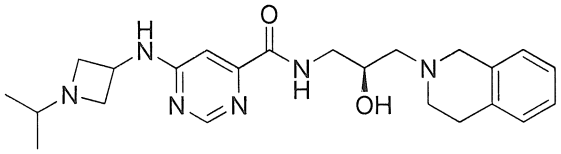
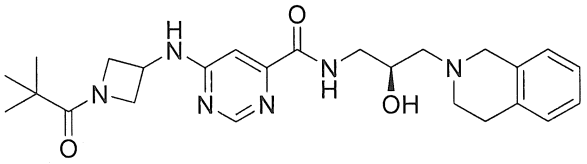
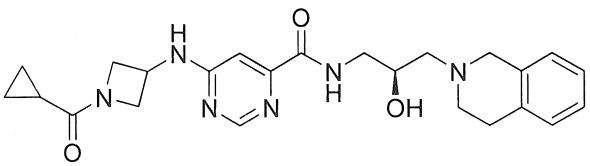
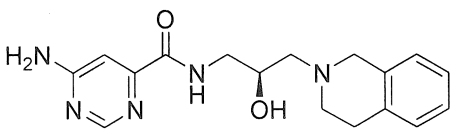
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
376		424,2587	425,1
377		424,2587	425,1
378		382,2005	383,1
379		473,2097	474,1
380		437,2427	438,2
381		392,1961	393,1
382		403,2008	404,2
383		423,2522	424,1
384		397,2365	398,2
385		411,2522	412,3

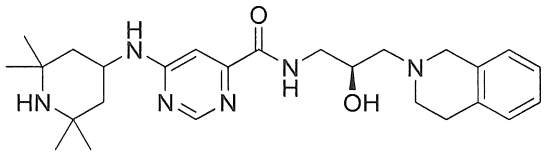
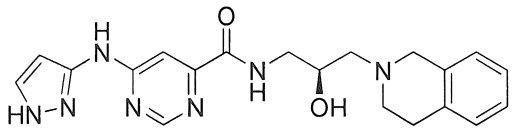
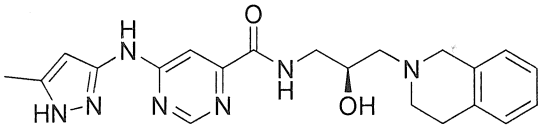
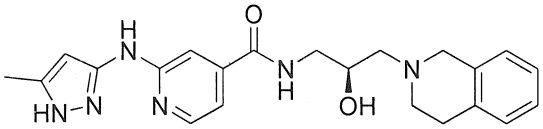
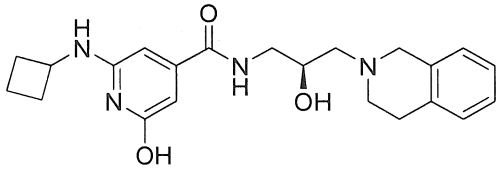
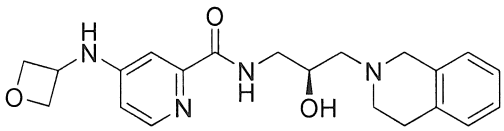
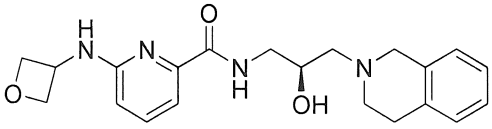
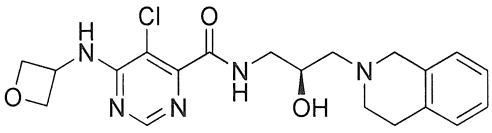
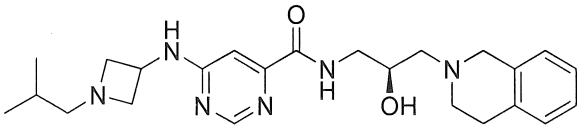
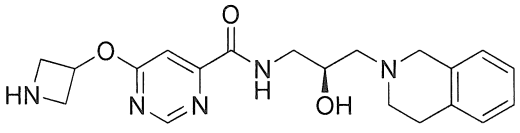
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
386		383,2209	384,3
387		439,2471	440,1
388		409,2365	410,2
389		425,2678	426,1
390		411,2522	412,2
391		397,2365	398,2
392		397,2365	398,2
393		464,29	465,3

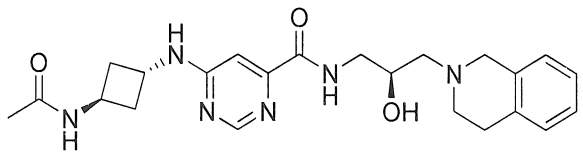
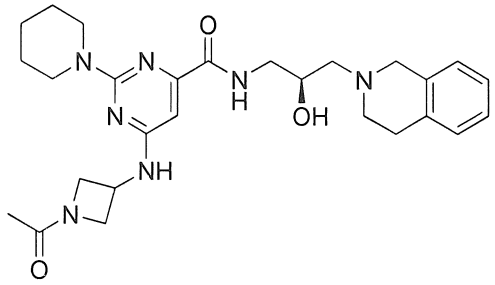
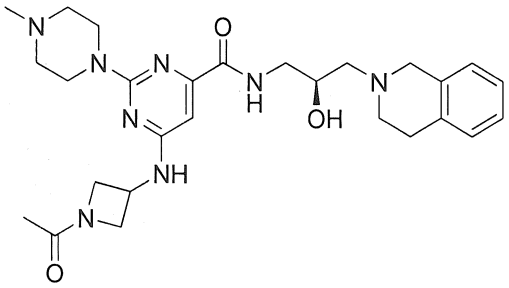
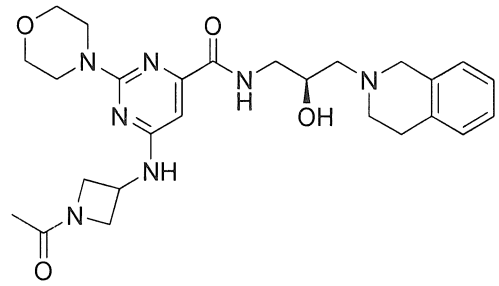
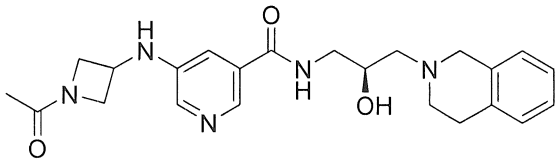
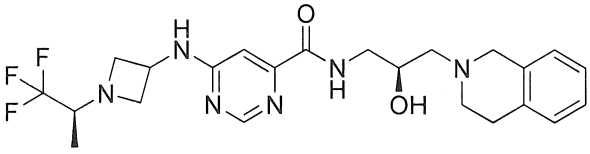
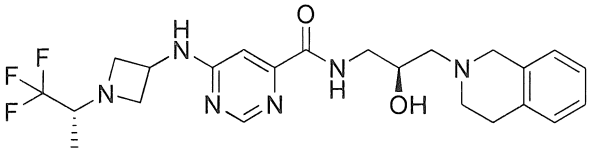
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
394		481,2801	482,3
395		468,2485	469,1
396		411,2522	412,2
397		506,3369	507,2
398		506,3005	507,3
399		397,2114	398,1
400		409,2478	410,2

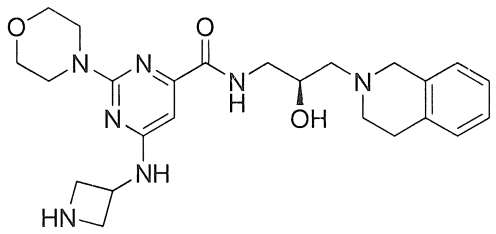
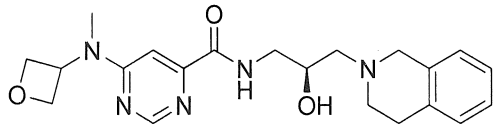
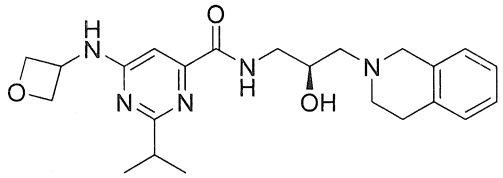
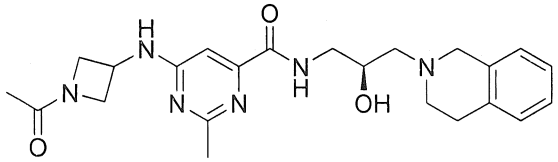
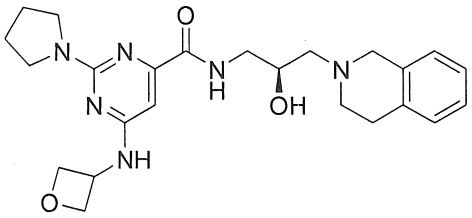
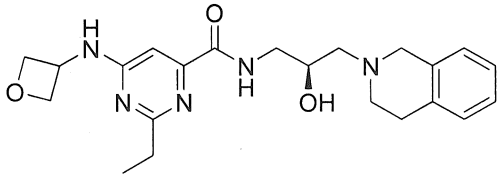
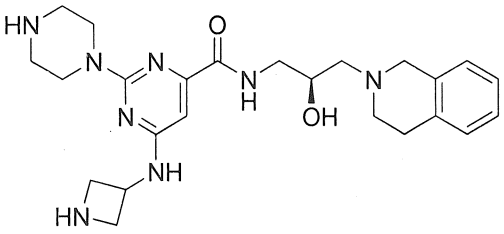
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
401		423,2634	424,1
402		491,2508	492,2
403		409,2478	410,3
404		385,1306	386,0
405		451,1831	452,1
406		466,2692	467,2
407		480,2849	481,1
408		480,2849	481,2
409		494,3005	495,2

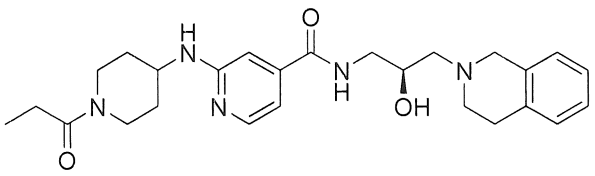
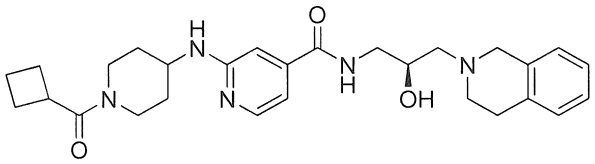
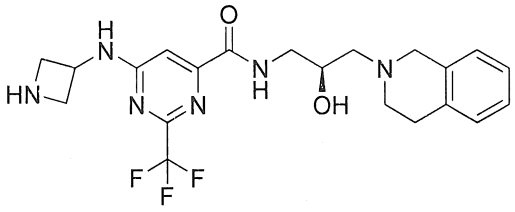
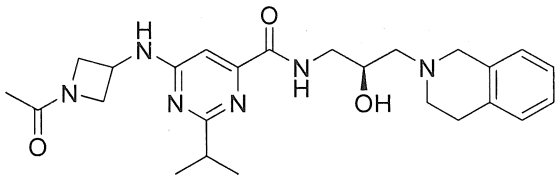
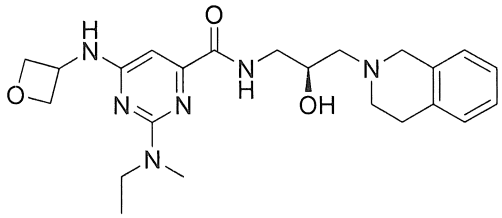
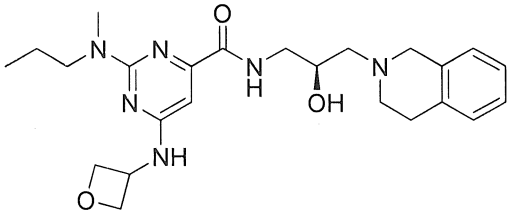
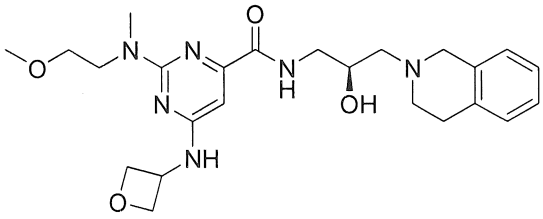
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
410		494,3005	495,2
411		437,2791	438,2
412		403,2008	404,1
413		478,3056	479,3
414		466,2692	467,2
415		452,2536	453,2
416		452,2536	453,2
417		466,2692	467,2

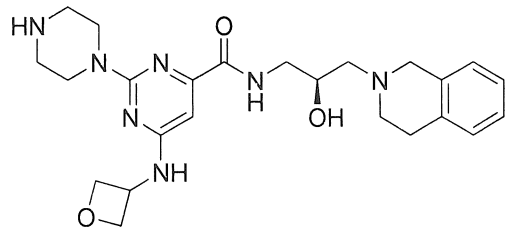
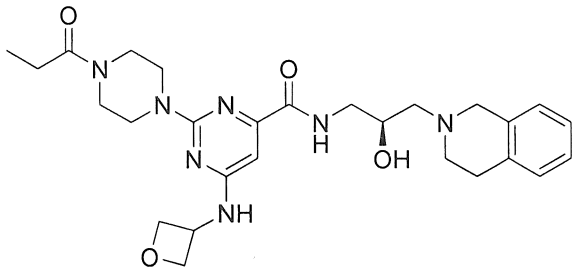
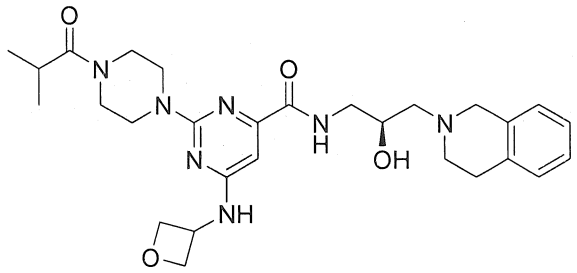
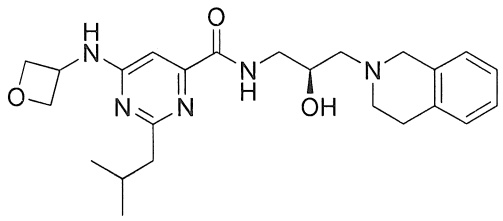
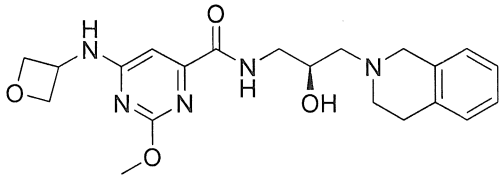
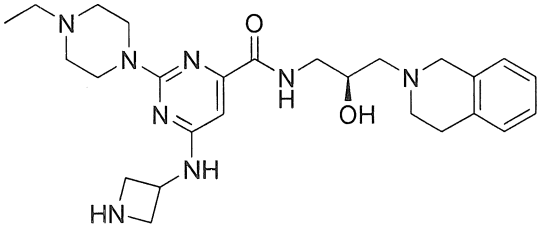
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
418		478,2692	479,2
419		492,2849	493,2
420		384,2161	385,1
421		452,2035	453,2
422		401,1863	402,1
423		424,2587	425,2
424		466,2692	467,2
425		450,2379	451,2
429		327,1695	328,0

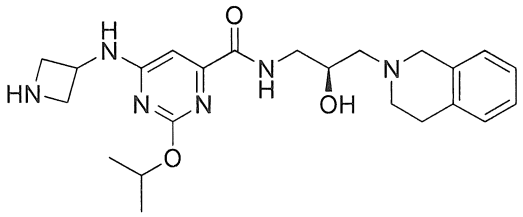
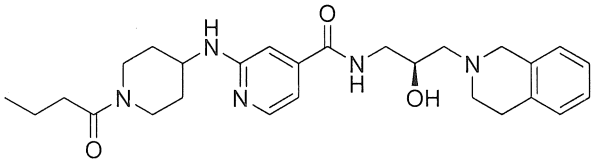
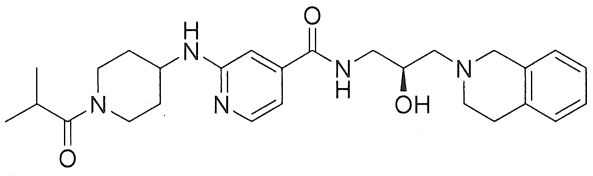
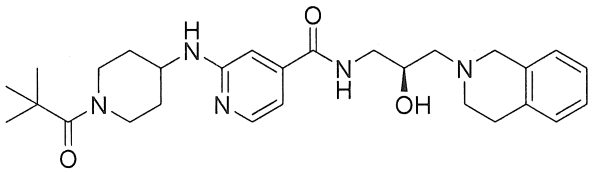
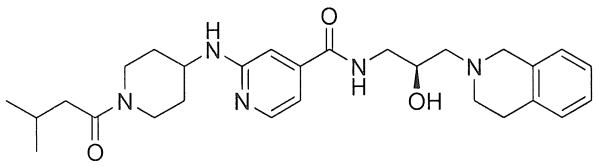
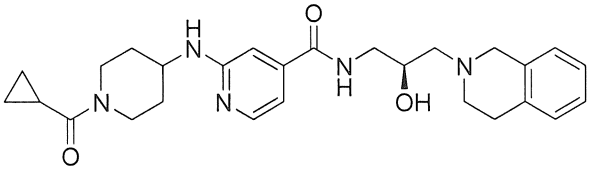
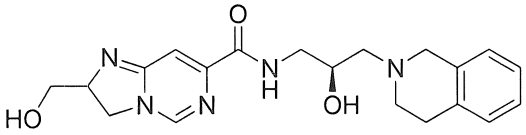
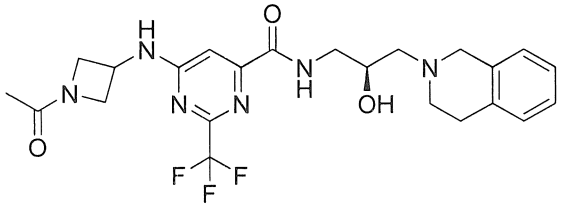
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
430		466,3056	467,3
431		393,1913	394,1
432		407,207	408,1
433		406,2117	407,2
434		396,2161	397,1
435		382,2005	383,1
436		382,2005	383,1
437		417,1568	418,0
438		438,2743	439,2
439		383,1957	384,2

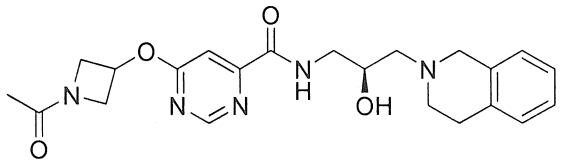
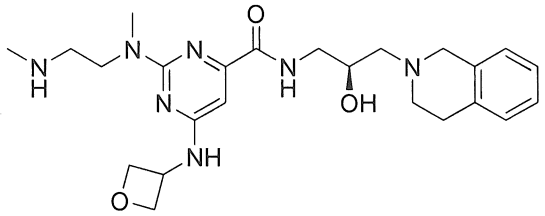
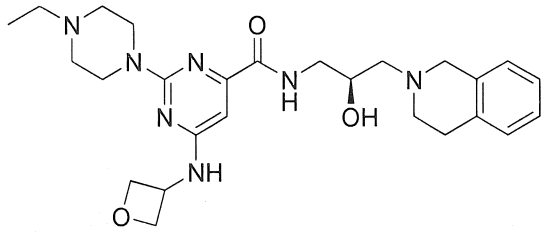
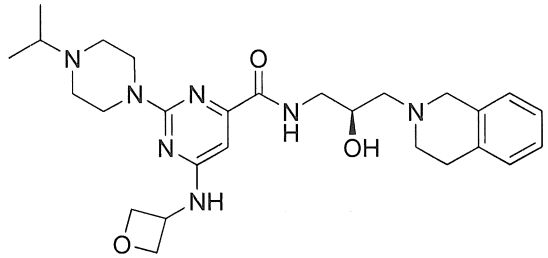
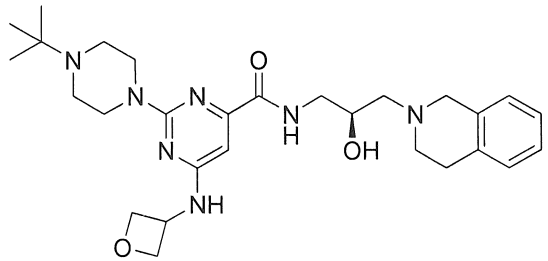
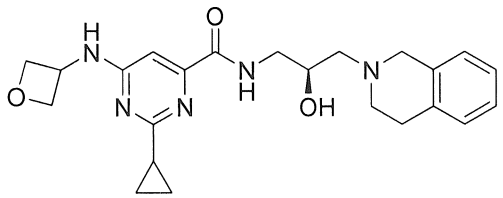
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
440		438,2379	439,1
441		507,2958	508,3
442		522,3067	523,2
443		509,2751	510,2
444		423,227	424,2
445		478,2304	479,2
446		478,2304	479,2

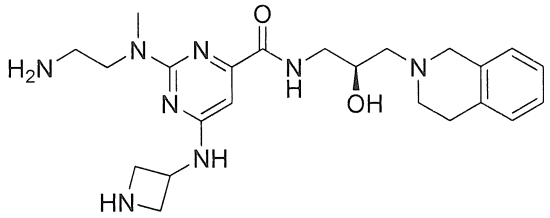
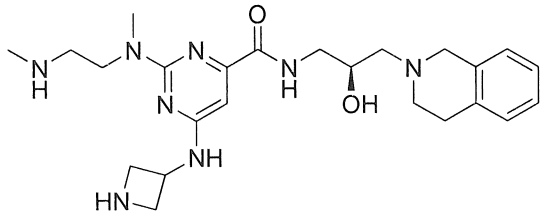
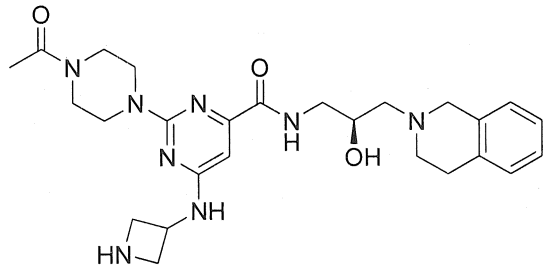
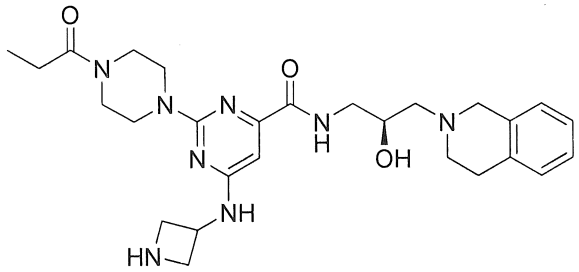
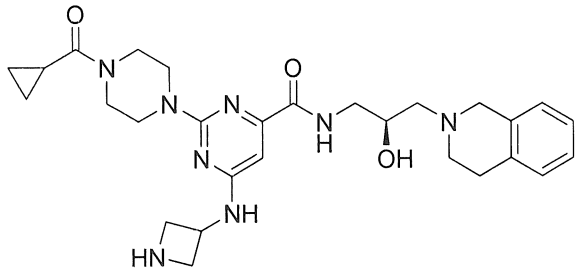
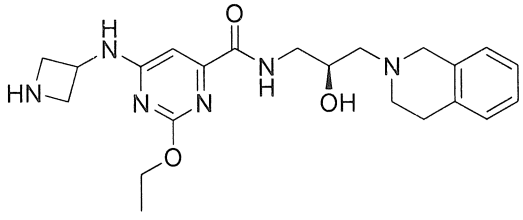
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
447		467,2645	468,3
448		397,2114	398,1
449		425,2427	426,2
450		438,2379	439,1
451		452,2536	453,2
452		411,227	412,2
453		466,2805	467,2

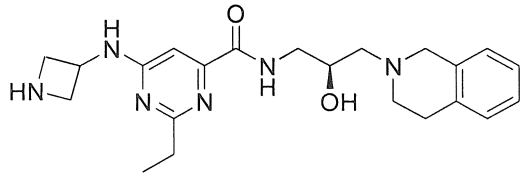
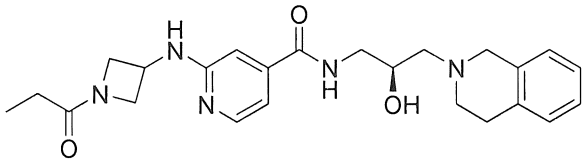
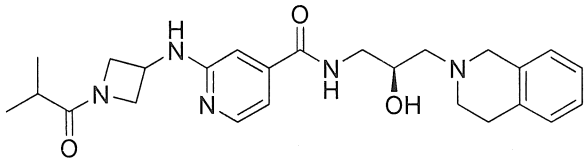
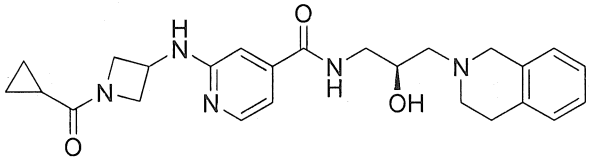
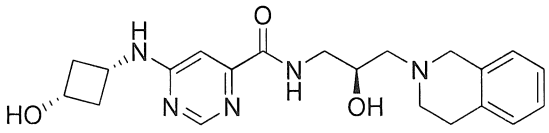
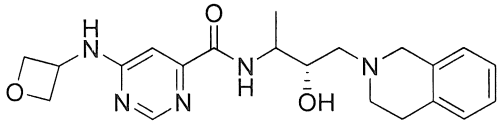
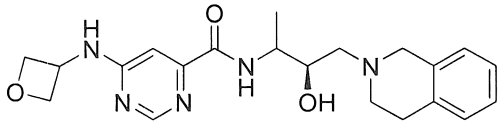
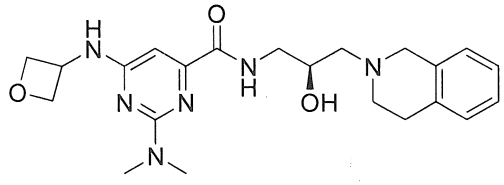
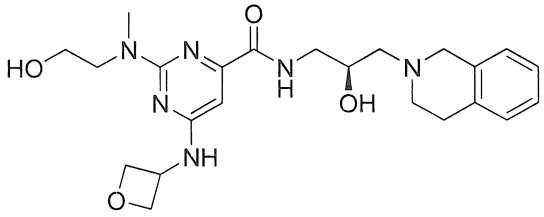
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
454		465,274	466,2
455		491,2896	492,3
456		450,1991	451,1
457		466,2692	467,2
458		440,2536	441,2
459		454,2692	455,2
460		470,2642	471,2

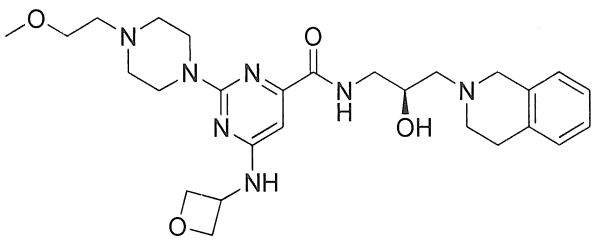
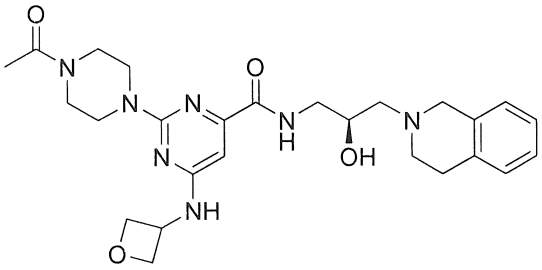
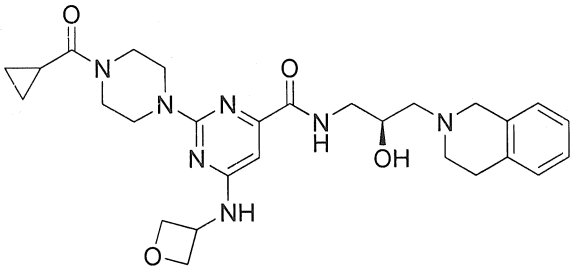
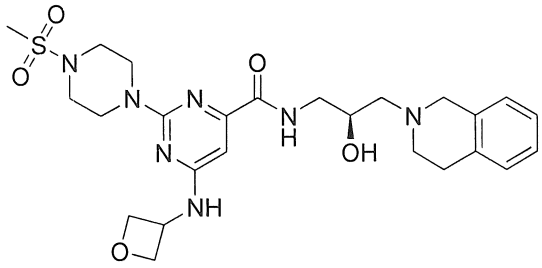
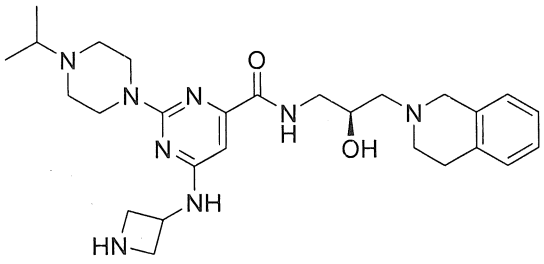
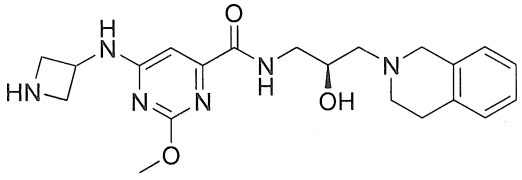
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
461		467,2645	468,2
462		523,2907	524,3
463		537,3064	538,3
464		439,2583	440,2
465		413,2063	414,1
466		494,3118	495,2

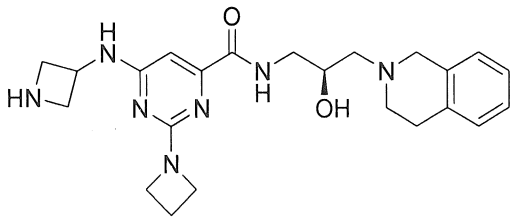
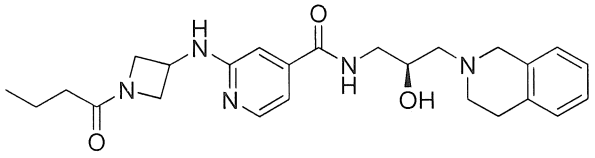
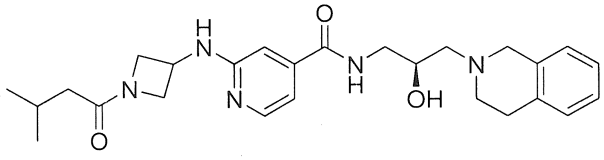
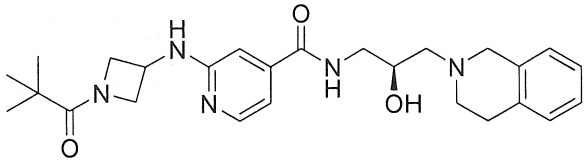
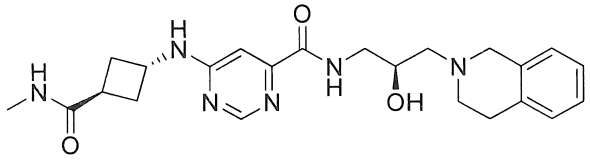
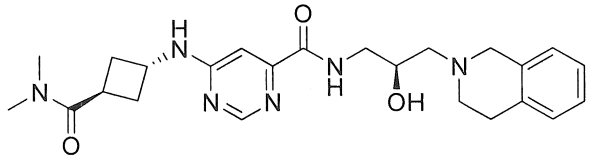
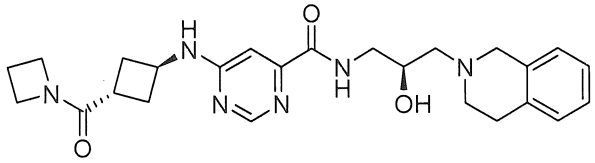
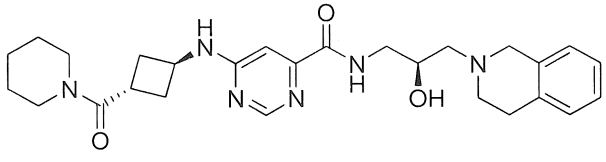
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
467		440,2536	441,2
468		479,2896	480,2
469		479,2896	480,2
470		493,3053	494,2
471		493,3053	494,2
472		477,274	478,2
473		383,1957	384,1
474		492,2097	493,2

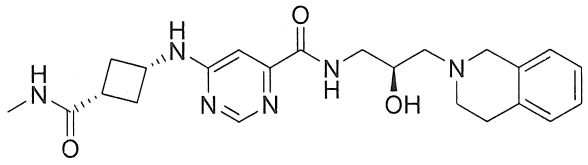
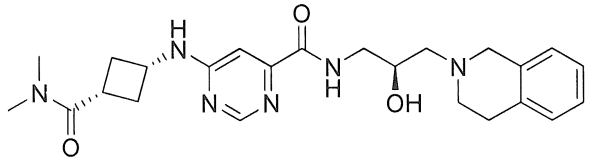
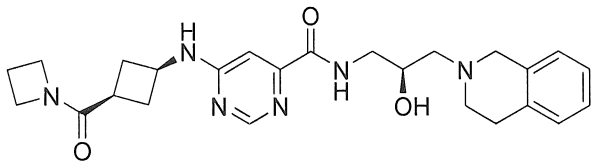
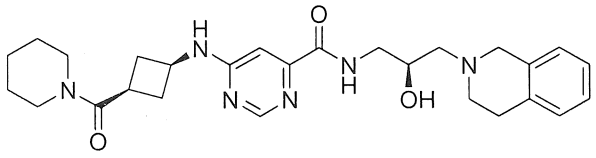
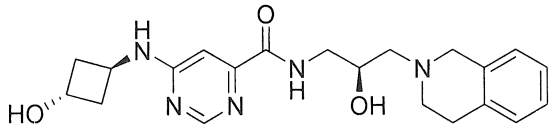
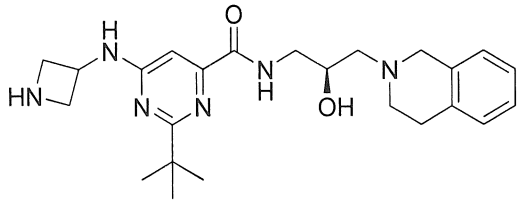
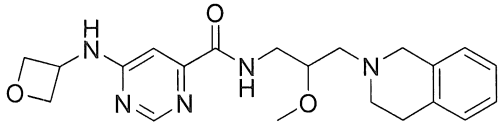
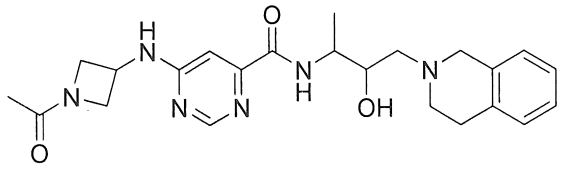
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
475		425,2063	426,2
476		469,2801	470,2
477		495,2958	496,3
478		509,3114	510,3
479		551,322	552,3
480		423,227	424,2

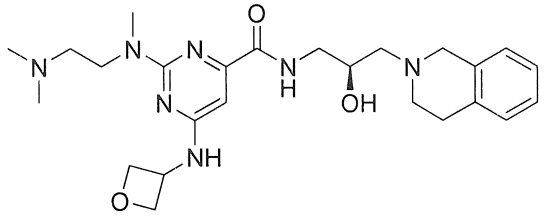
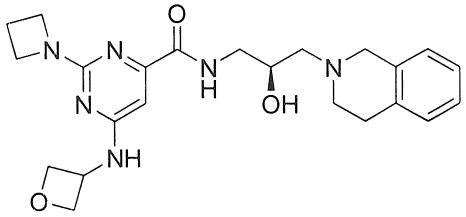
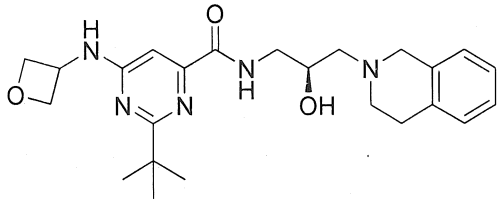
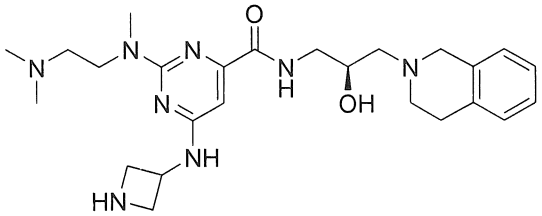
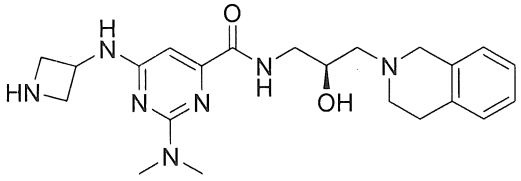
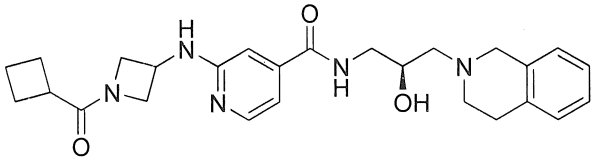
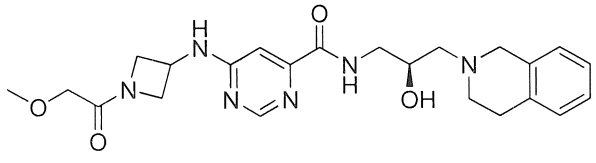
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
481		454,2805	455,2
482		468,2961	469,3
483		508,291	509,2
484		522,3067	523,3
485		534,3067	535,3
486		426,2379	427,1

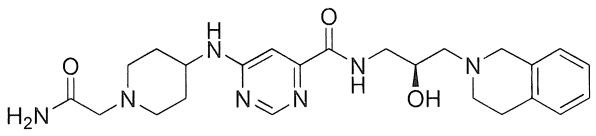
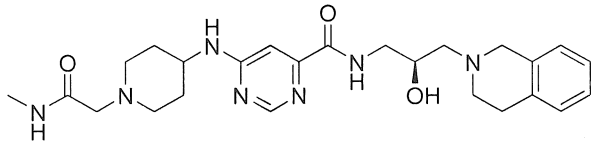
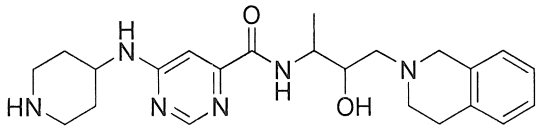
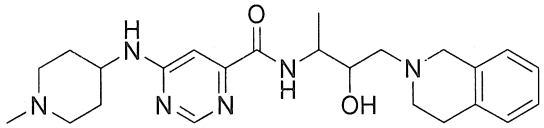
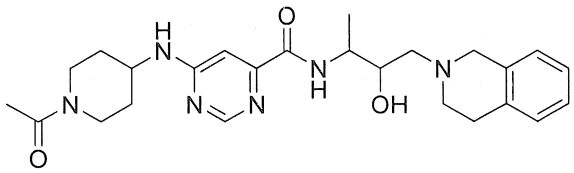
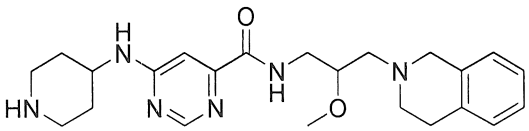
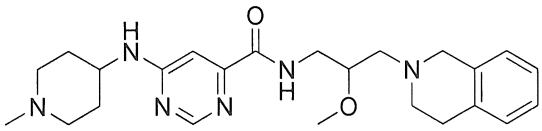
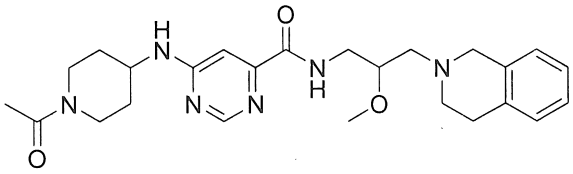
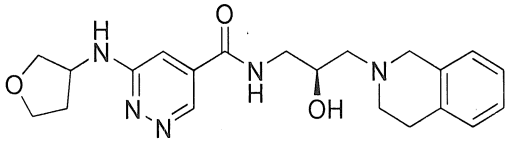
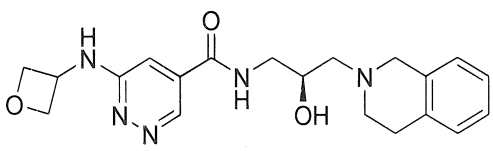
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
487		410,243	411,2
488		437,2427	438,1
489		451,2583	452,1
490		449,2427	450,1
491		397,2114	398,2
492		397,2114	398,2
493		397,2114	398,2
494		426,2379	427,3
495		456,2485	457,1

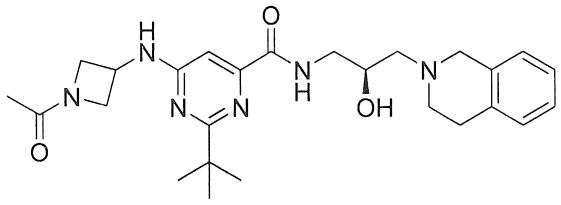
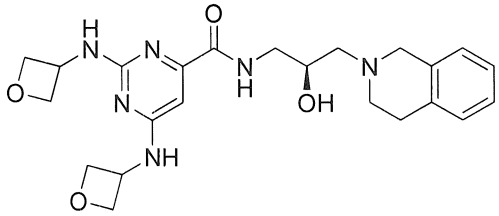
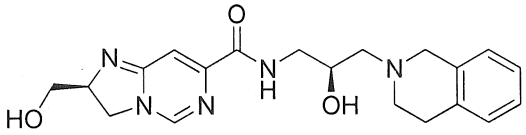
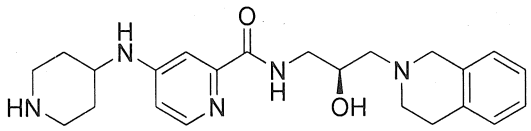
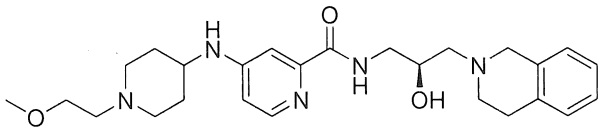
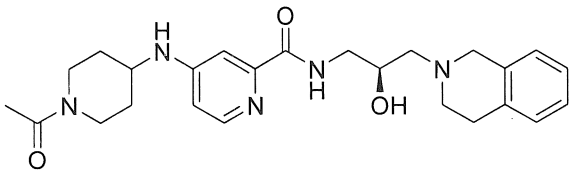
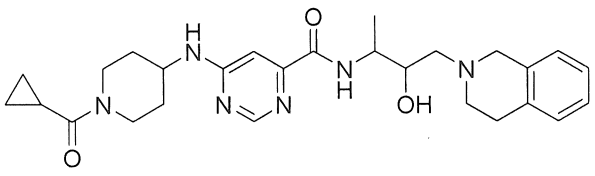
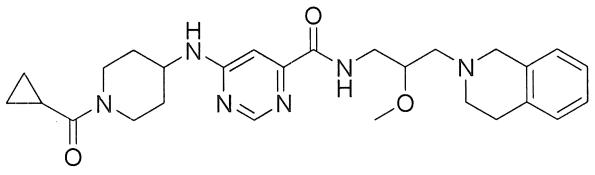
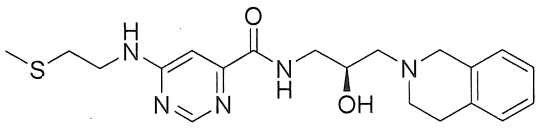
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
496		525,3064	526,3
497		509,2751	510,2
498		535,2907	536,3
499		545,242	546,3
500		508,3274	509,3
501		412,2223	413,1

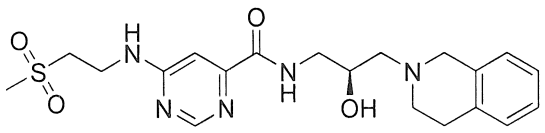
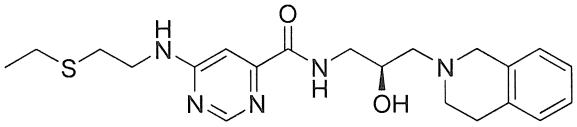
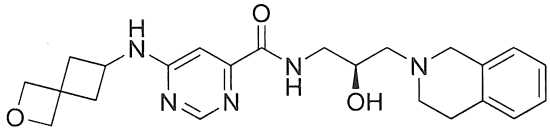
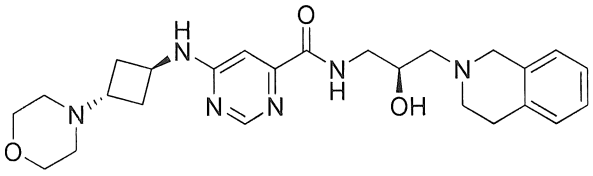
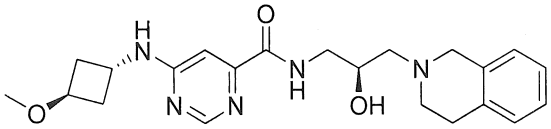
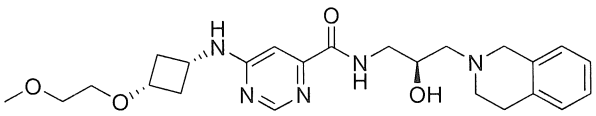
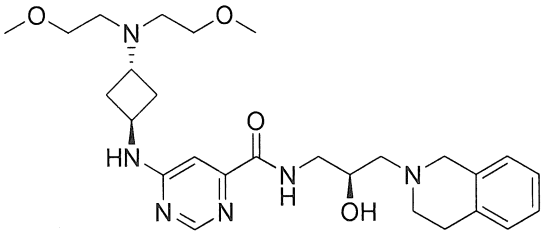
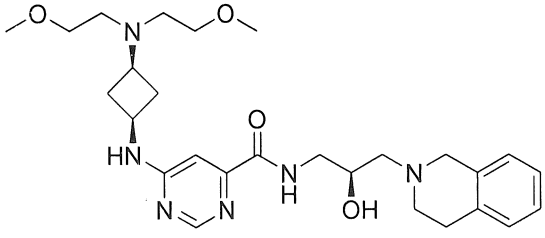
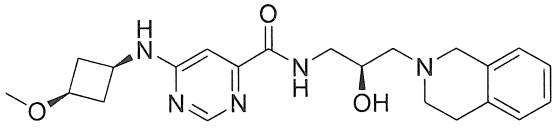
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
502		437,2539	438,1
503		451,2583	452,3
504		465,274	466,3
505		465,274	466,3
506		438,2379	439,2
507		452,2536	453,2
509		464,2536	465,2
511		492,2849	493,2

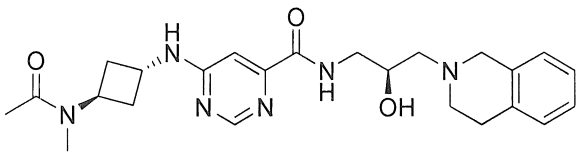
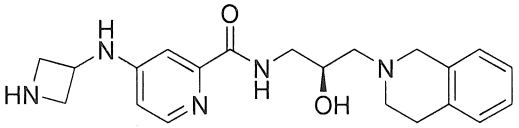
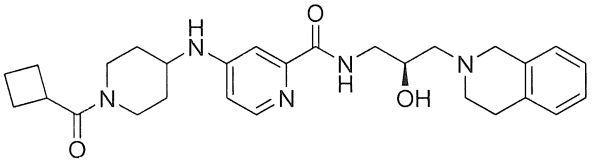
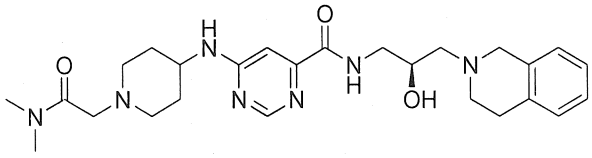
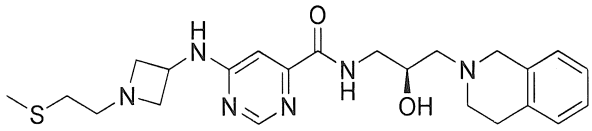
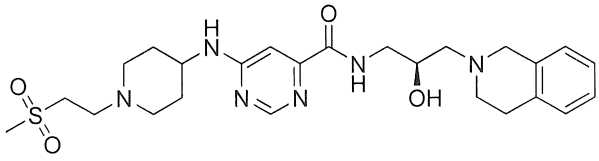
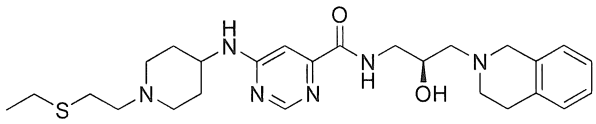
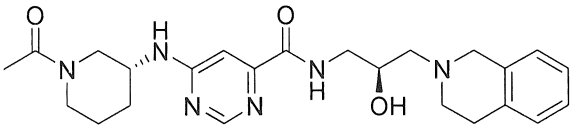
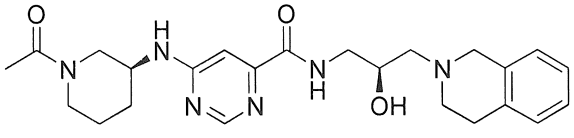
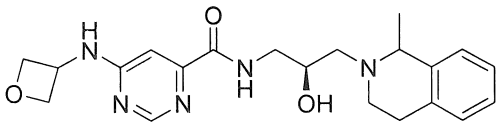
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
513		438,2379	439,2
515		452,2536	453,2
517		464,2536	465,2
519		492,2849	493,3
521		397,2114	398,2
522		438,2743	439,2
523		397,2114	398,2
524		438,2379	439,1

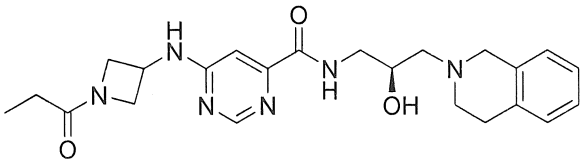
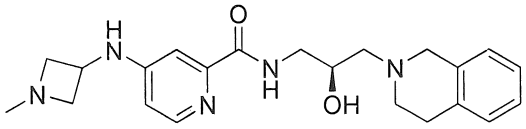
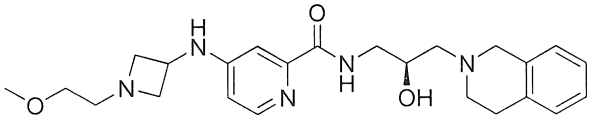
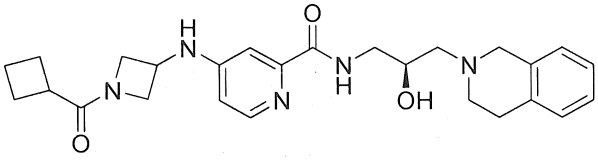
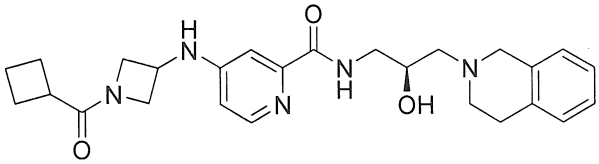
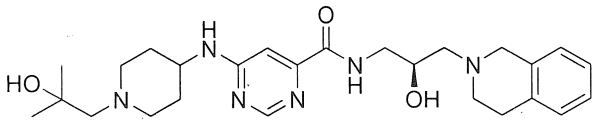
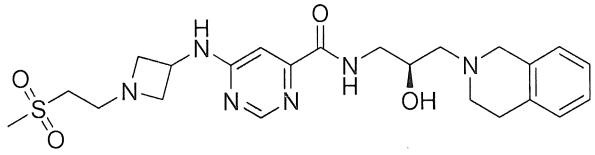
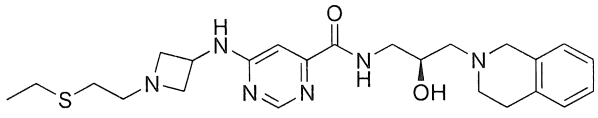
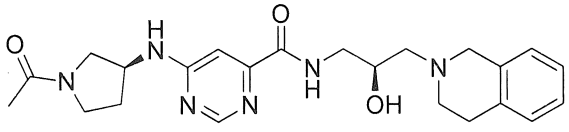
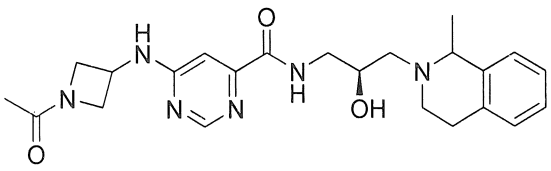
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
525		483,2958	484,3
526		438,2379	439,2
527		439,2583	440,3
528		482,3118	483,2
529		425,2539	426,2
530		463,2583	464,3
531		454,2329	455,2

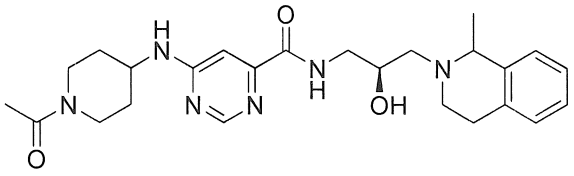
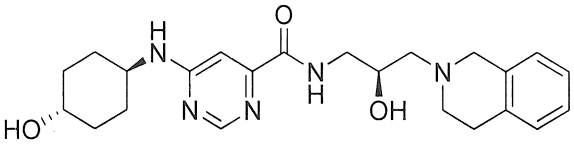
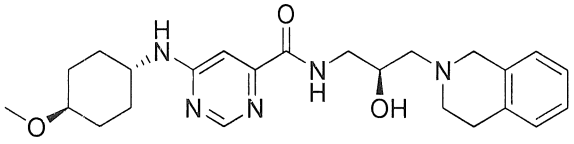
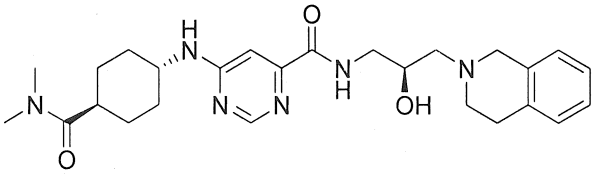
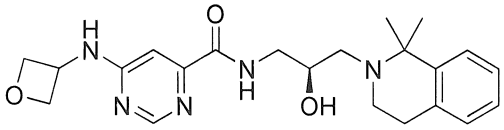
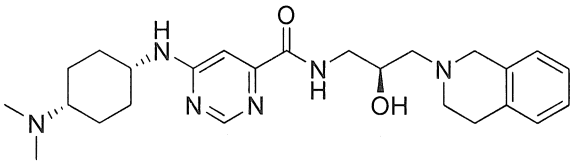
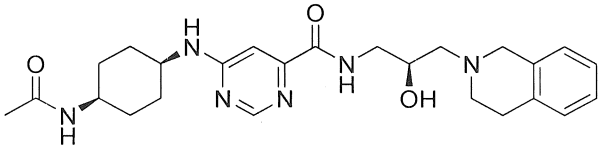
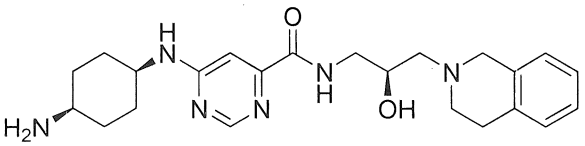
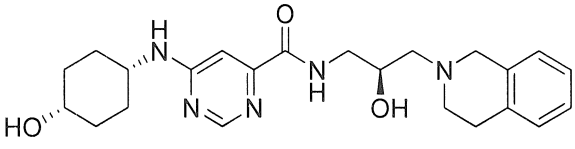
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
532		467,2645	468,3
533		481,2801	482,3
534		424,2587	425,2
535		438,2743	439,2
536		466,2692	467,2
538		424,2587	425,2
540		438,2743	439,3
542		466,2692	467,3
544		397,2114	398,2
545		383,1957	384,1

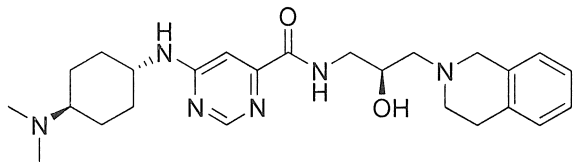
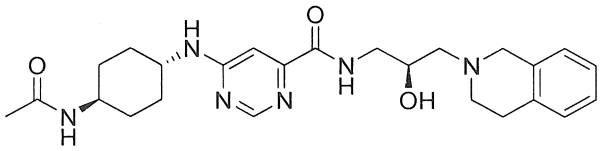
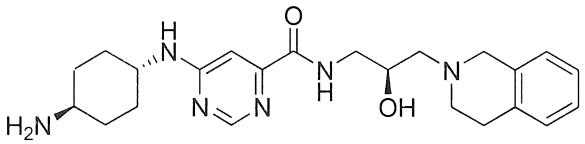
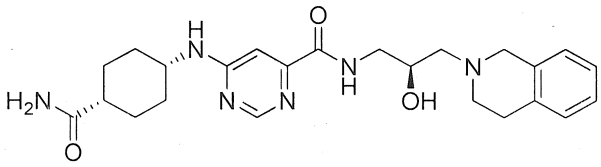
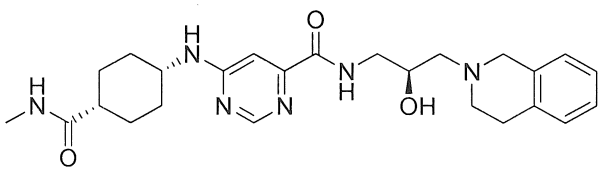
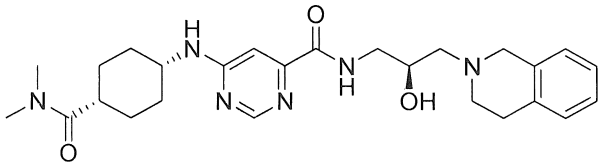
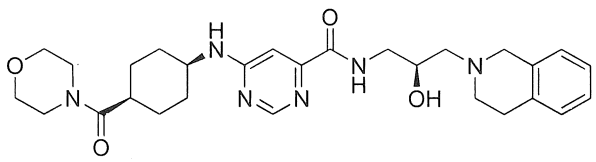
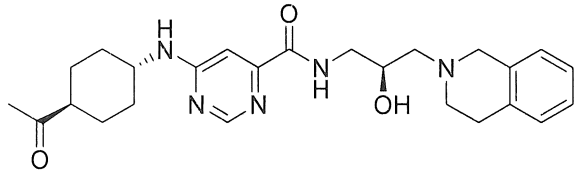
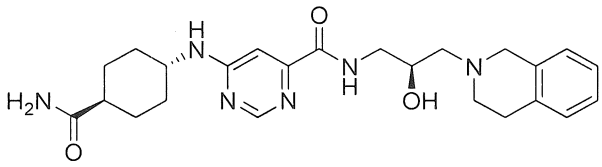
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
546		480,2849	481,3
547		454,2329	455,3
548		383,1957	384,2
549		409,2478	410,2
550		467,2896	468,2
551		451,2583	452,2
552		492,2849	493,2
553		492,2849	493,3
554		401,1885	402,2

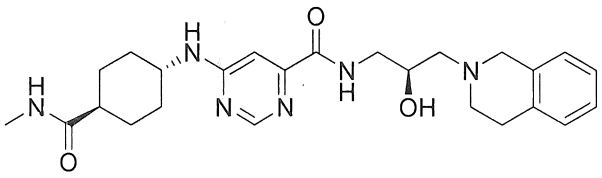
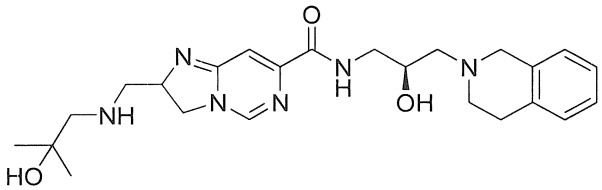
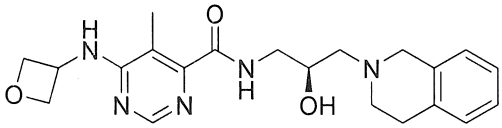
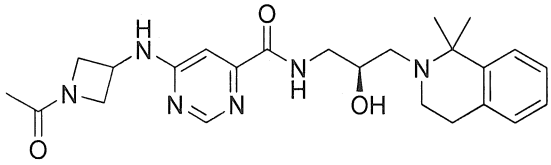
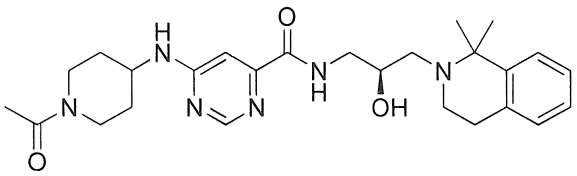
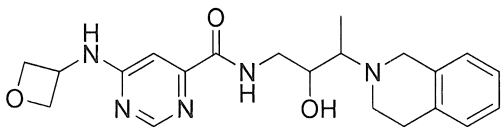
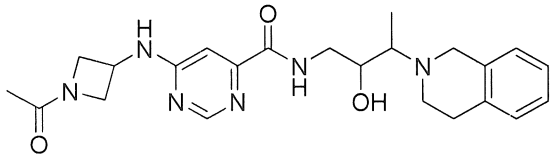
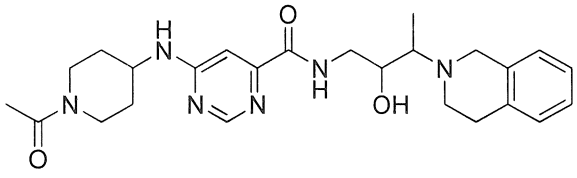
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
555		433,1784	434,1
556		415,2042	416,2
557		423,227	424,0
558		466,2692	467,3
559		411,227	412,3
560		455,2533	456,0
561		512,3111	512,2
562		512,3111	513,2
563		411,227	412,2

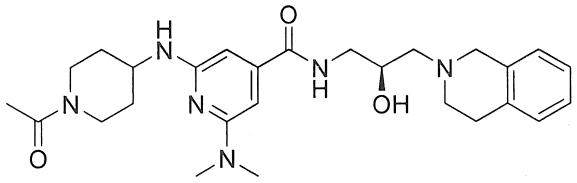
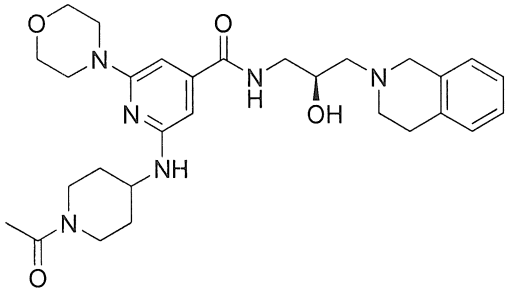
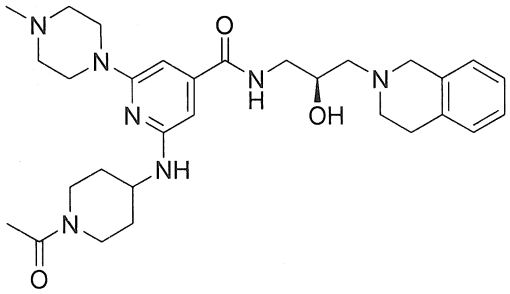
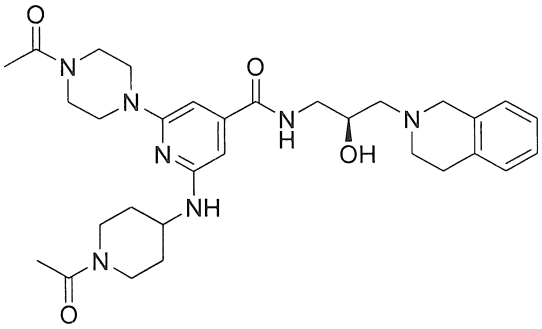
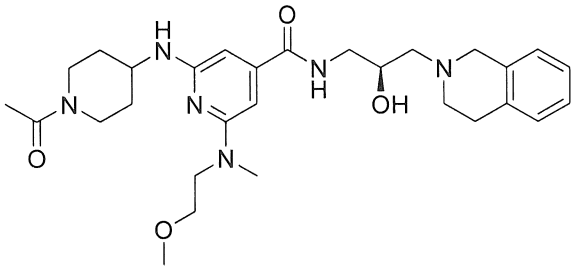
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
564		452,2536	453,2
565		381,2165	382,2
566		491,2896	492,2
567		495,2958	496,3
568		456,2307	457,3
569		516,2519	517,3
570		498,2777	499,3
571		452,2536	453,2
572		452,2536	453,2
573		397,2114	398,2

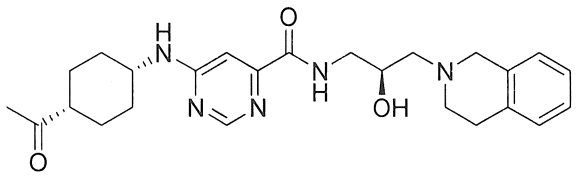
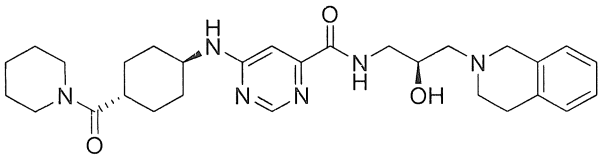
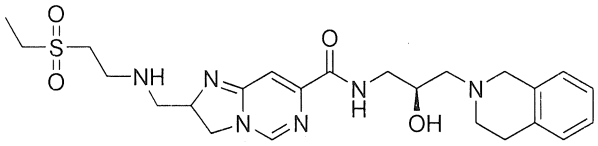
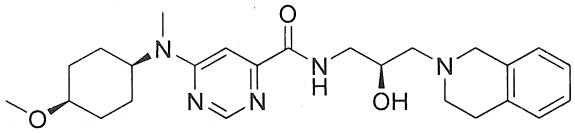
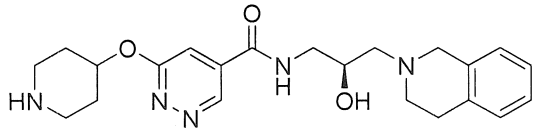
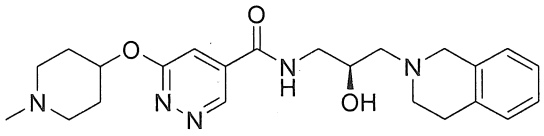
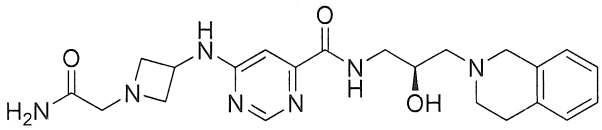
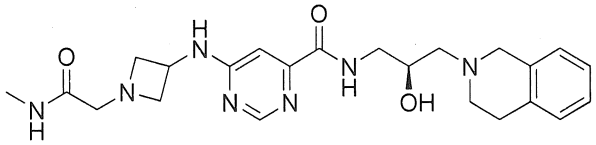
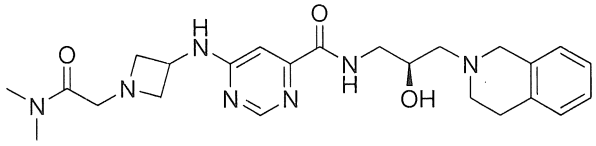
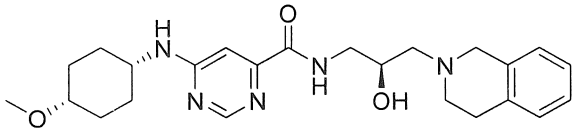
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
574		438,2379	439,2
575		395,2321	396,2
576		439,2583	440,3
577		463,2583	464,3
578		463,2583	464,3
579		482,3005	483,3
580		488,2206	489,2
581		470,2464	471,3
582		438,2379	439,1
583		438,2379	439,2

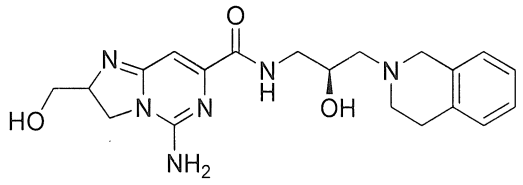
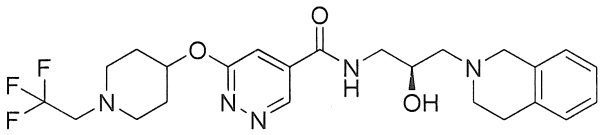
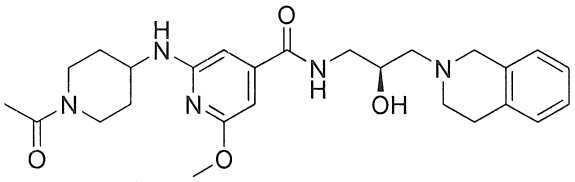
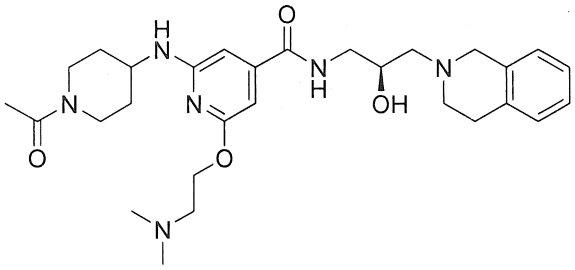
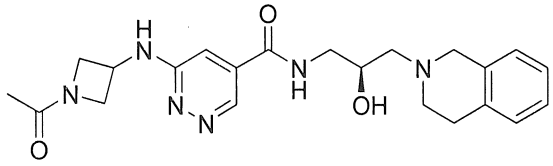
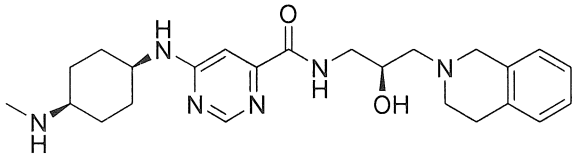
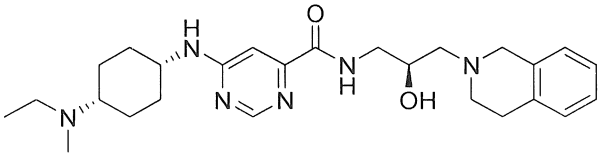
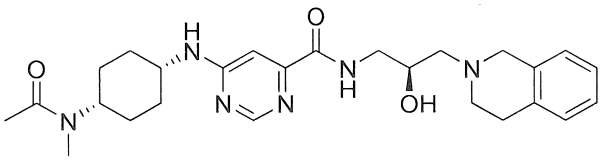
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
584		466,2692	467,3
585		425,2427	426,2
586		439,2583	440,3
587		480,2849	481,3
588		411,227	412,2
589		452,29	453,3
590		466,2692	467,3
591		424,2587	425,2
592		425,2427	426,2

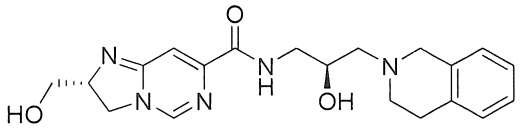
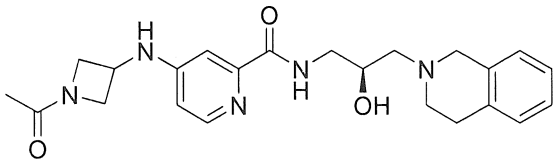
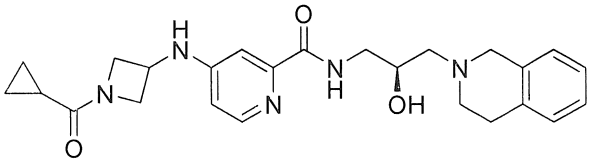
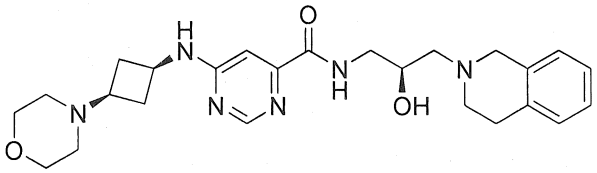
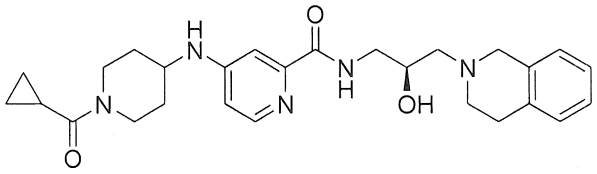
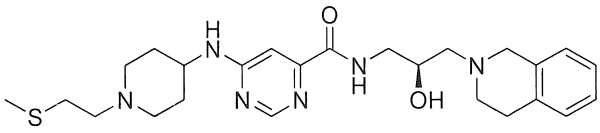
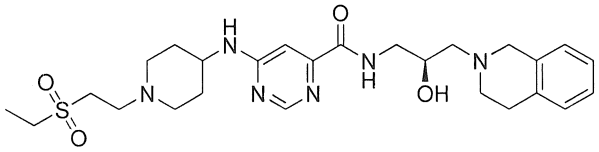
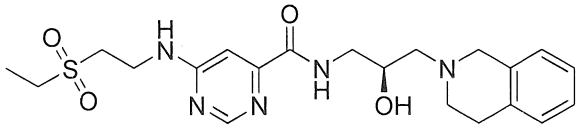
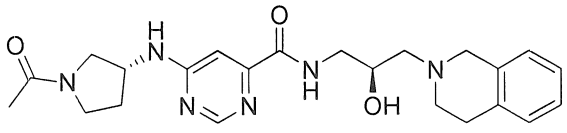
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
593		452,29	453,2
594		466,2692	467,2
595		424,2587	425,2
596		452,2536	453,2
597		466,2692	467,2
598		480,2849	481,2
599		522,2955	523,2
600		451,2583	452,2
601		452,2536	453,3

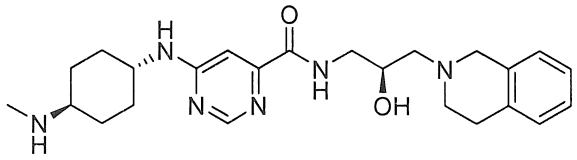
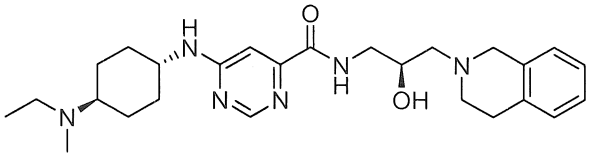
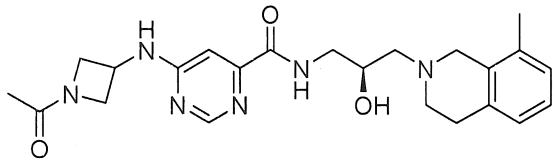
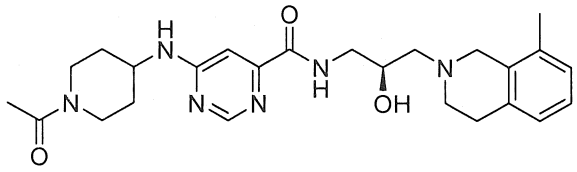
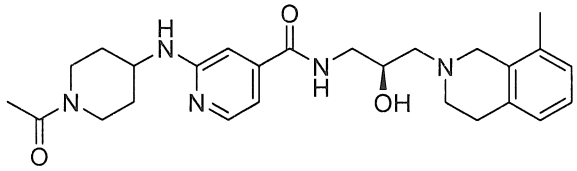
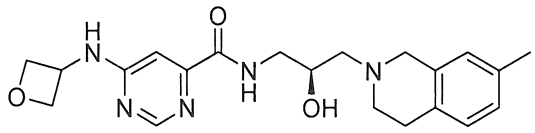
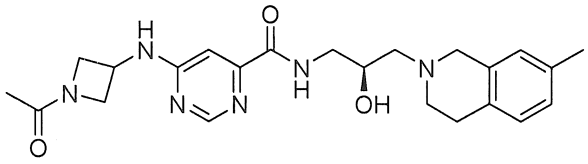
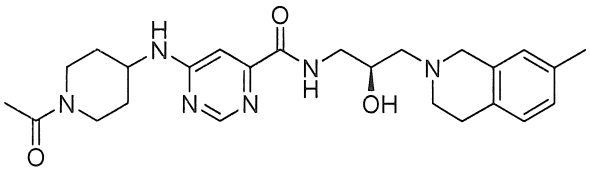
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
602		466,2692	467,3
603		454,2692	455,3
604		397,2114	398,2
605		452,2536	453,3
606		480,2849	481,3
607		397,2114	398,2
608		438,2379	439,3
609		466,2692	467,3

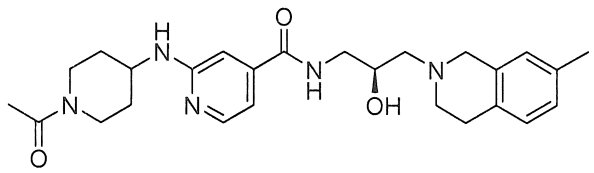
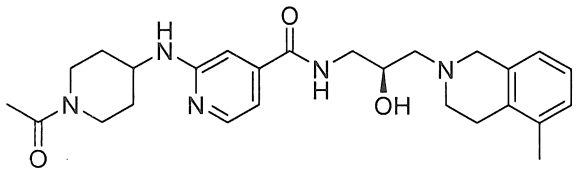
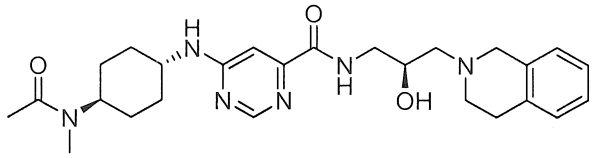
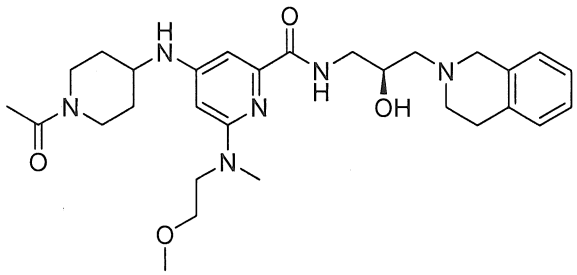
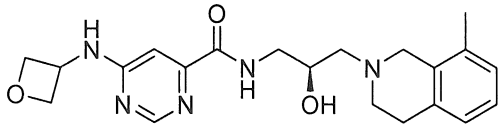
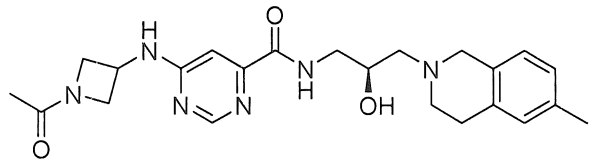
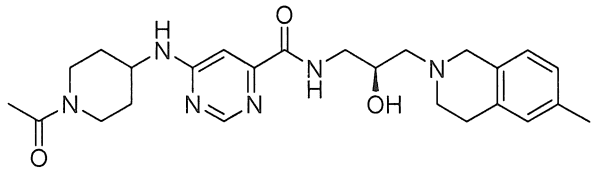
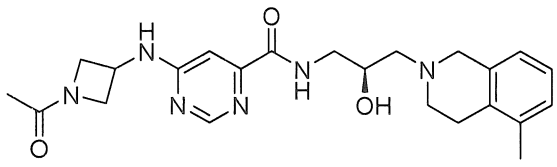
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
610		494,3005	495,3
611		536,3111	537,3
612		549,3427	550,3
613		577,3377	578,4
614		538,3268	539,3

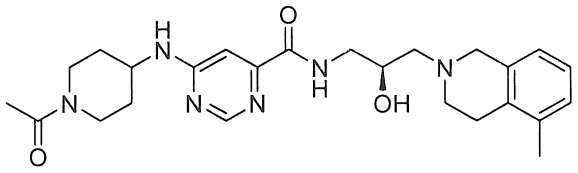
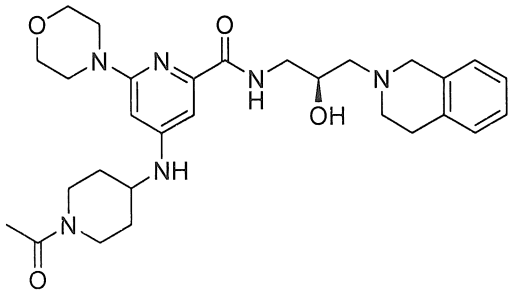
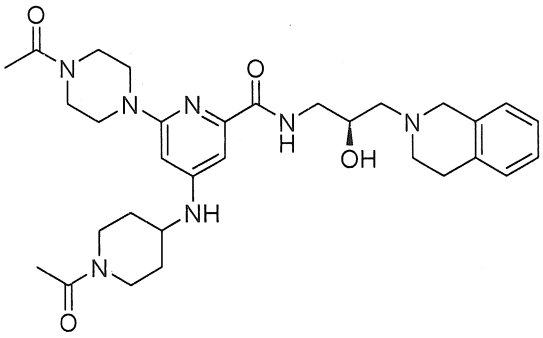
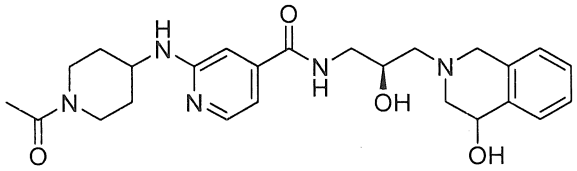
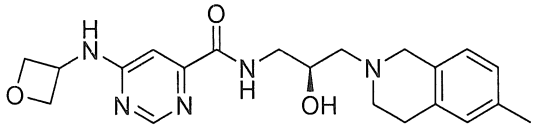
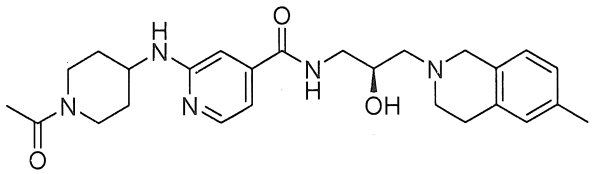
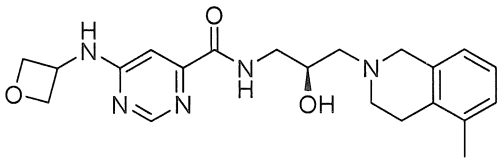
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
615		451,2583	452,2
616		522,2955	523,3
617		502,2362	503,2
618		453,274	454,2
619		411,227	412,2
620		425,2427	426,3
621		439,2332	440,3
622		453,2488	454,2
623		467,2645	468,2
624		439,2583	440,1

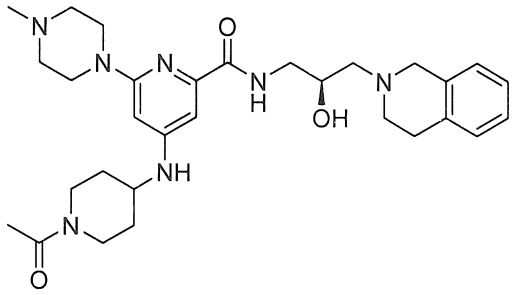
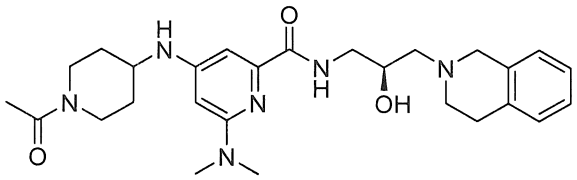
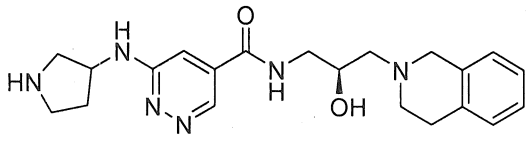
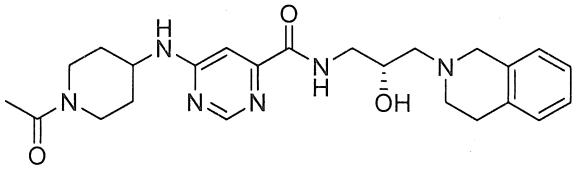
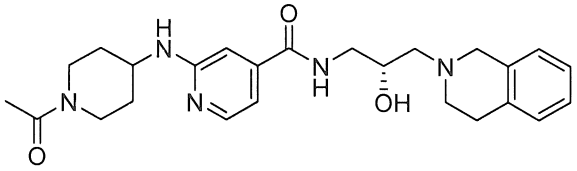
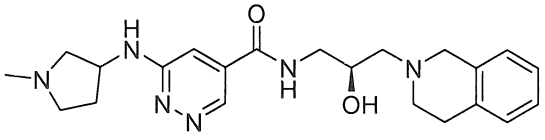
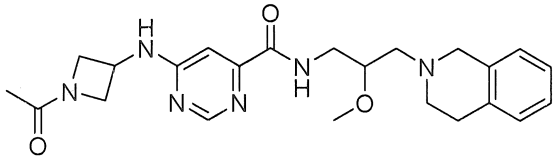
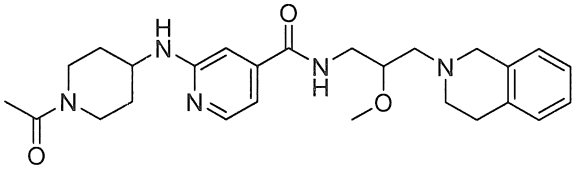
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
625		398,2066	399,2
626		493,2301	494,2
627		481,2689	482,1
628		538,3268	539,2
629		424,2223	425,2
630		438,2743	439,2
631		466,3056	467,2
632		480,2849	481,2

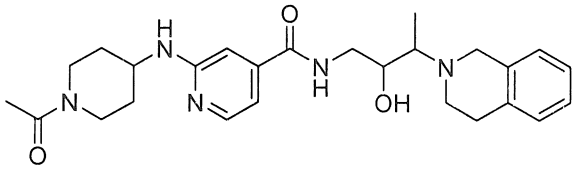
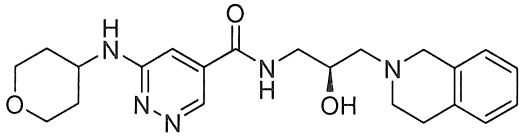
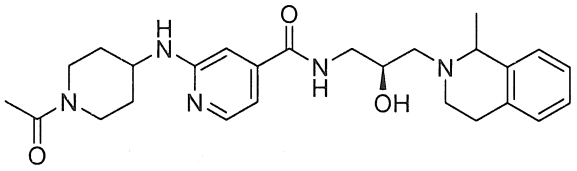
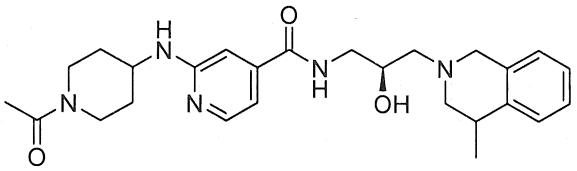
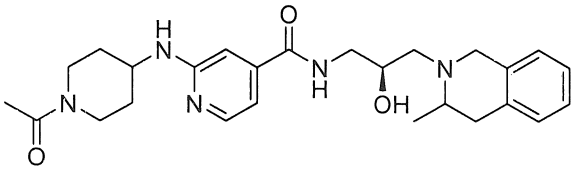
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
634		383,1957	384,2
635		423,227	424,2
636		449,2427	450,3
637		466,2692	467,3
638		477,274	478,2
639		484,262	485,3
640		530,2675	531,3
641		447,194	448,2
642		438,2379	439,1

Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
661		438,2743	439,2
662		466,3056	467,3
663		438,2379	439,2
664		466,2692	467,3
665		465,274	466,3
666		397,2114	398,2
667		438,2379	439,3
668		466,2692	467,3

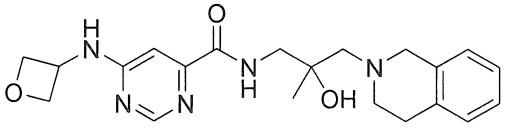
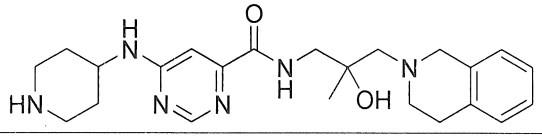
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
669		465,274	466,2
670		465,274	466,3
671		480,2849	481,0
672		538,3268	539,2
673		397,2114	398,2
674		438,2379	439,3
675		466,2692	467,3
676		438,2379	439,3

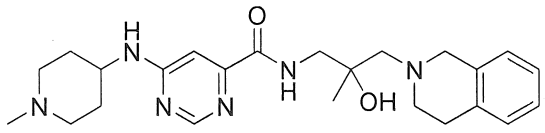
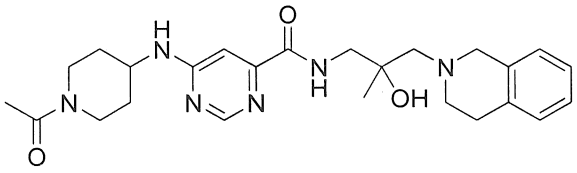
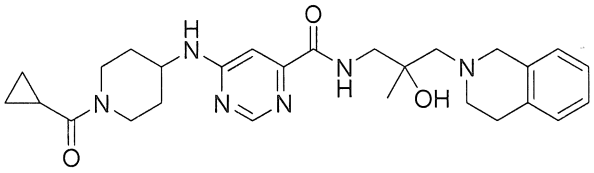
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
677		466,2692	467,0
678		536,3111	537,2
679		577,3377	578,3
680		467,2533	468,3
681		397,2114	398,2
682		465,274	466,3
683		397,2114	398,2

Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
684		549,3427	550,3
685		494,3005	495,2
686		396,2274	397,2
687		452,2536	453,1
688		451,2583	452,1
689		410,243	411,1
690		438,2379	439,3
691		465,274	466,3

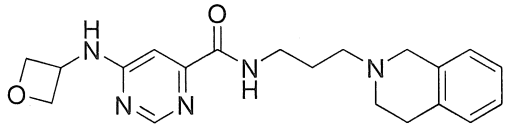
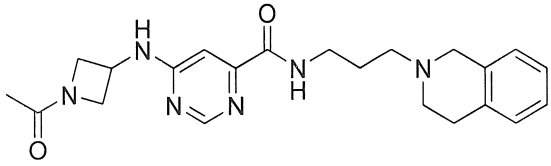
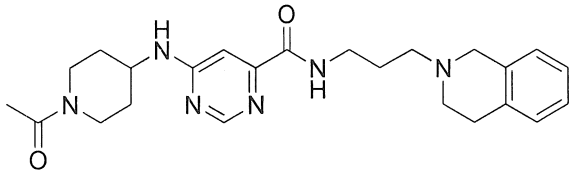
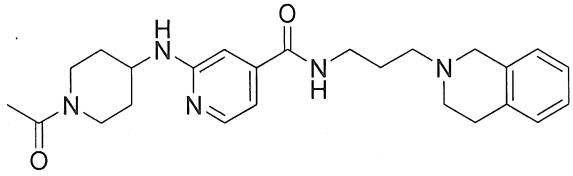
Bảng 1B. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
692		465,274	466,3
693		411,227	412,2
694		465,274	466,1
695		465,274	466,3
696		465,274	466,3

Theo các phương án nhất định, hợp chất được đề xuất là hợp chất được liệt kê trong Bảng 1C, hoặc muối dược dụng của nó.

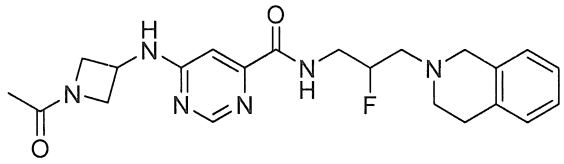
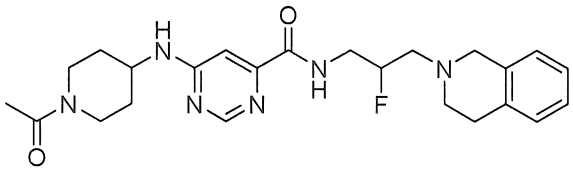
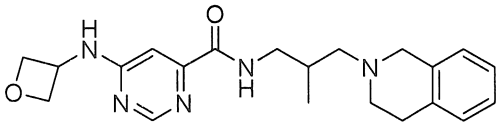
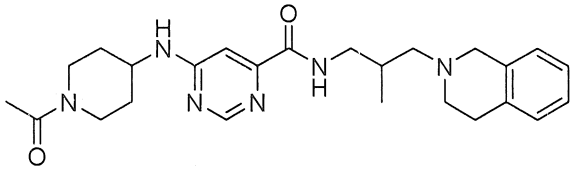
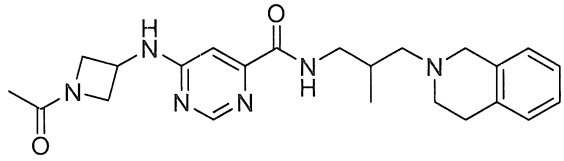
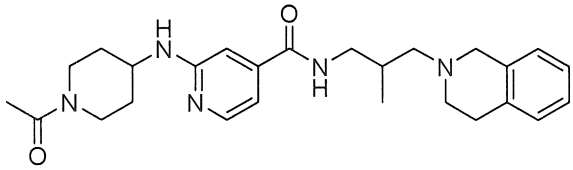
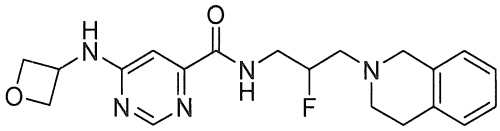
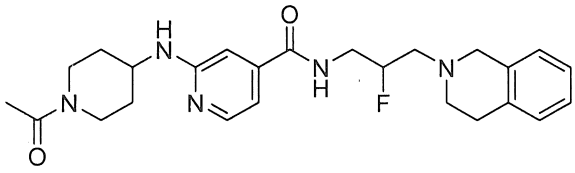
Bảng 1C. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
646		397,2114	398,1
647		424,2587	425,2

Bảng 1C. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
648		438,2743	439,2
649		466,2692	467,2
650		492,2849	493,2

Theo các phương án nhất định, hợp chất được đề xuất là hợp chất được liệt kê trong Bảng 1D, hoặc muối dược dụng của nó.

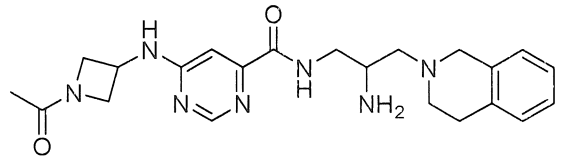
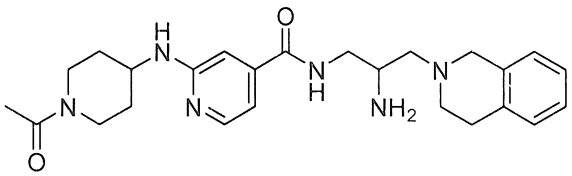
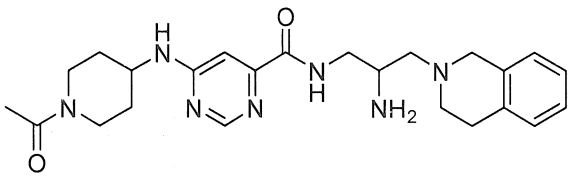
Bảng 1D. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
651		367,2008	368,2
652		408,2274	409,2
653		436,2587	437,3
654		435,2634	436,3

Theo các phương án nhất định, hợp chất được đề xuất là hợp chất được liệt kê trong Bảng 1E, hoặc muối dược dụng của nó.

Bảng 1E. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)
655		426,218	427,2
656		454,2493	455,3
657		381,2165	382,2
658		450,2743	451,3
659		422,243	423,2
660		449,2791	450,3
697		385,1914	386,0
698		453,254	454,3

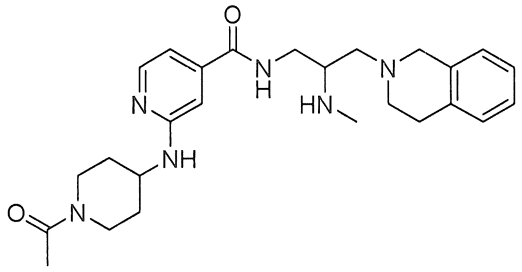
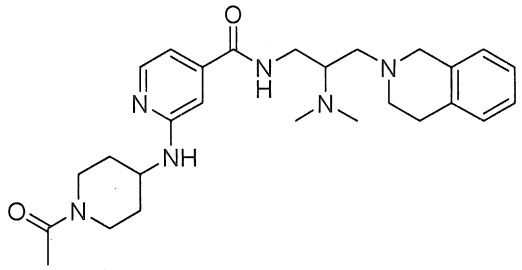
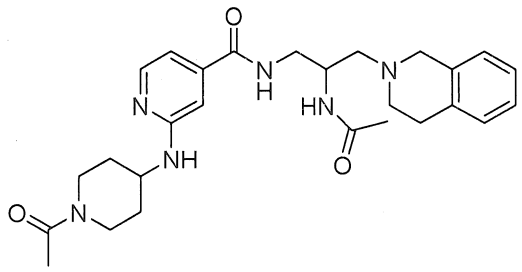
Theo các phương án nhất định, hợp chất được đề xuất là hợp chất được liệt kê trong Bảng 1F, hoặc muối dược dụng của nó.

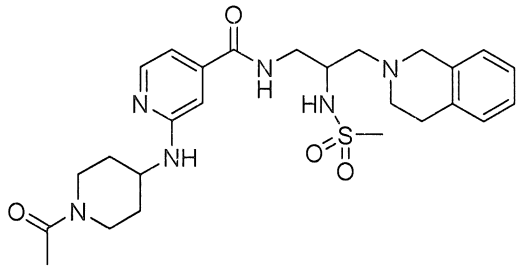
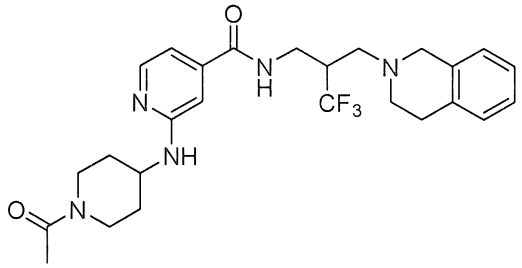
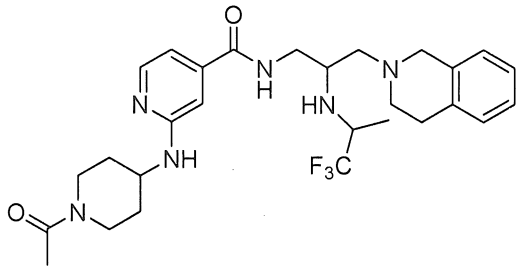
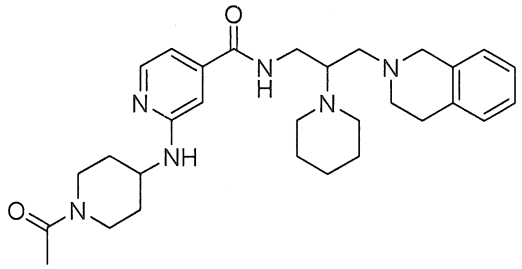
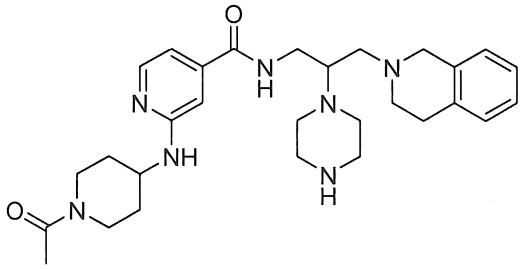
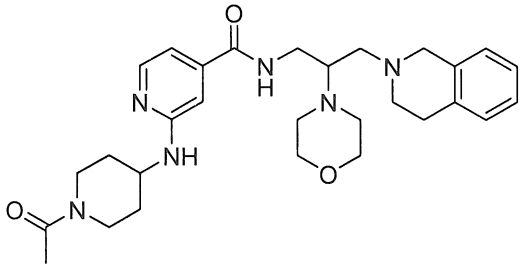
Bảng 1F. Các hợp chất làm ví dụ			
Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác	LCMS m/z (M+H)

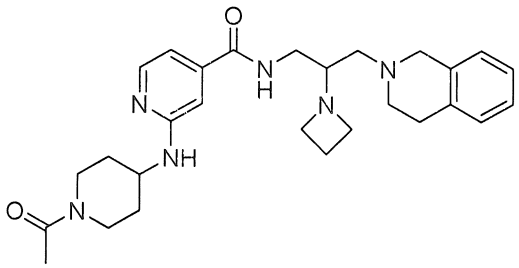
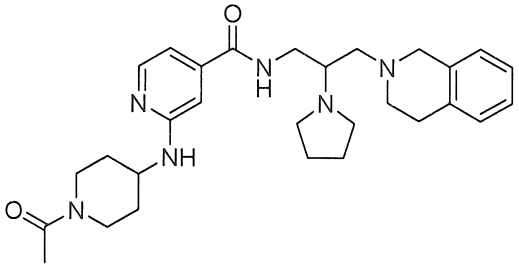
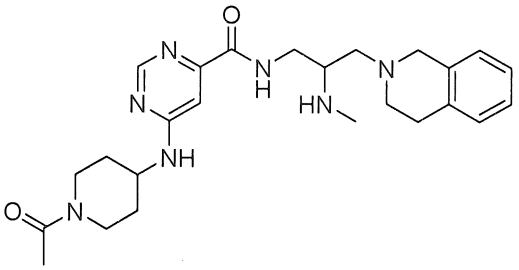
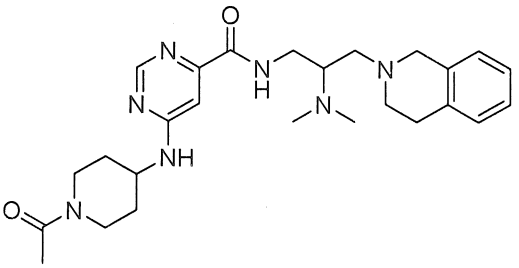
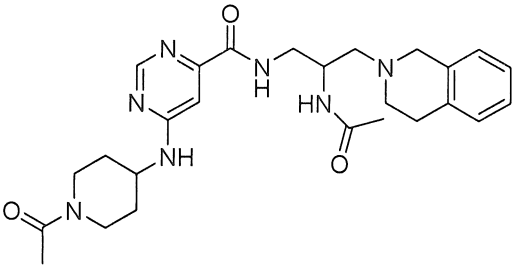
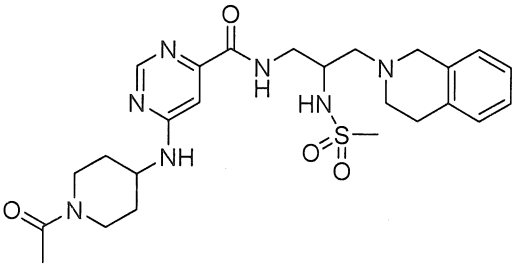
699		423,2383	424,2
700		450,2743	451,3
701		451,2696	452,3

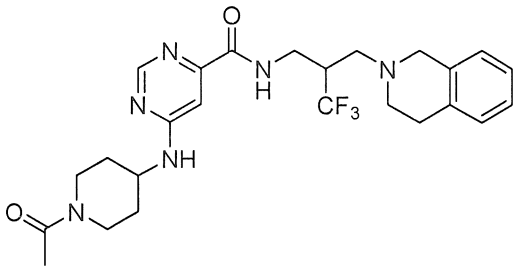
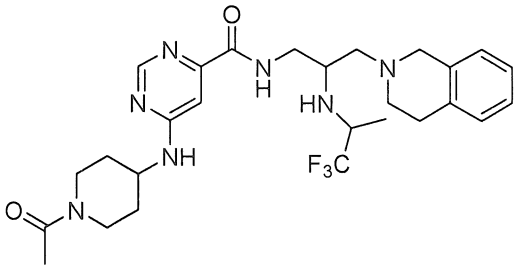
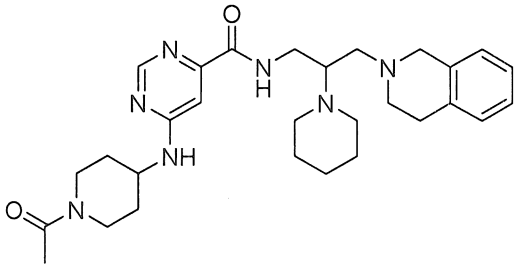
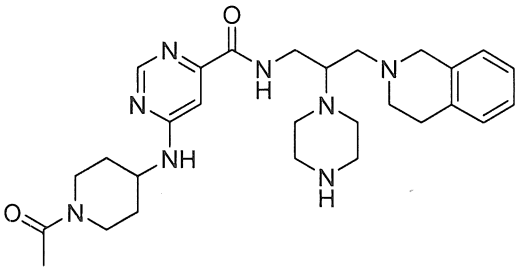
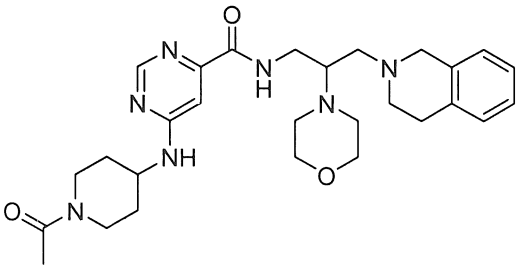
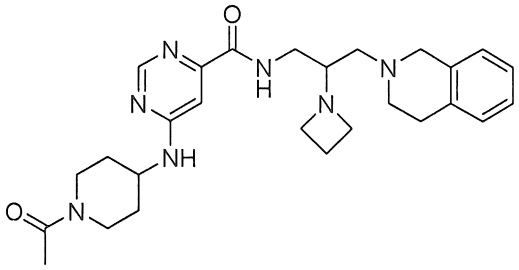
Theo các phương án nhất định, hợp chất được đề xuất là hợp chất được liệt kê trong Bảng 1G, hoặc muối dược dụng của nó.

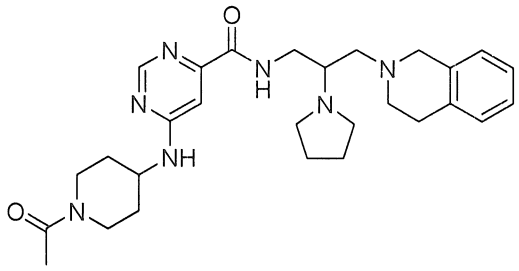
Bảng 1G. Các hợp chất làm ví dụ

Hợp chất số	Cấu tạo	Khối lượng chính xác
702		464,2900
703		478,3056
704		492,2849

705		528,2519
706		503,2508
707		546,2930
708		518,3369
709		519,3322
710		520,3162

711		490,3056
712		504,3213
713		465,2852
714		479,3009
715		493,2801
716		529,2471

717		504,2461
718		547,2883
719		519,3322
720		520,3274
721		521,3114
722		491,3009

723		505,3165

Theo các phương án nhất định, hợp chất được đề xuất ức chế PRMT5. Theo các phương án nhất định, hợp chất được đề xuất ức chế PRMT5 kiểu dại. Theo các phương án nhất định, hợp chất được đề xuất ức chế PRMT5 đột biến. Theo các phương án nhất định, hợp chất được đề xuất ức chế PRMT5, ví dụ, như đo được trong thử nghiệm được mô tả ở đây. Theo các phương án nhất định, PRMT5 là từ người. Theo các phương án nhất định, hợp chất được đề xuất ức chế PRMT5 ở IC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng 10 μM. Theo các phương án nhất định, hợp chất được đề xuất ức chế PRMT5 ở IC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng 1 μM. Theo các phương án nhất định, hợp chất được đề xuất ức chế PRMT5 ở IC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 μM. Theo các phương án nhất định, hợp chất được đề xuất ức chế PRMT5 trong tế bào ở EC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng 10 μM. Theo các phương án nhất định, hợp chất được đề xuất ức chế PRMT5 trong tế bào ở EC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng 1 μM. Theo các phương án nhất định, hợp chất được đề xuất ức chế PRMT5 trong tế bào ở EC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 μM. Theo các phương án nhất định, hợp chất được đề xuất ức chế sự tăng sinh tế bào ở EC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng 10 μM. Theo các phương án nhất định, hợp chất được đề xuất ức chế sự tăng sinh tế bào ở EC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng 1 μM. Theo các phương án nhất định, hợp chất được đề xuất ức chế sự tăng sinh tế bào ở EC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 μM. Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất được chọn lọc đối với PRMT5 qua metyltransferaza khác. Theo các phương án nhất định, hợp chất được đề xuất có sự chọn lọc ít nhất khoảng 10 lần, sự chọn lọc ít nhất khoảng 20 lần, sự chọn lọc ít nhất khoảng 30 lần, sự chọn lọc ít nhất khoảng 40 lần, sự chọn lọc ít nhất khoảng 50 lần, sự chọn lọc ít nhất khoảng 60 lần, sự chọn lọc ít nhất khoảng 70 lần, sự chọn lọc ít nhất khoảng 80 lần, sự chọn lọc ít nhất khoảng 90 lần, hoặc sự chọn lọc ít nhất khoảng 100 lần đối với PRMT5 tương ứng với một hoặc nhiều metyltransferaza khác.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng PRMT5 có thể là PRMT5 kiểu dại, hoặc đột biến hoặc biến thể bất kỳ của PRMT5.

Theo một số phương án, đột biến hoặc biến thể của PRMT5 chứa một hoặc nhiều sự biến đổi (ví dụ, sự thay thế bảo toàn). Theo một số phương án, sáng chế đề xuất đột biến điểm PRMT5. Theo một số phương án, đột biến điểm PRMT có trình tự axit amin mà độ tương đồng với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 1 bằng ít nhất là 80%, ví dụ, ít

nhất là 85%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, hoặc ít nhất là 97%. Hơn nữa, sáng chế đề xuất protein có độ tương đồng với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 2 bằng ít nhất là 80%, ví dụ, ít nhất là 85%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, hoặc ít nhất là 97%.

Theo các phương án nhất định, PRMT5 là chất đồng phân A (Mã truy cập ngân hàng gen số NP006100) (SEQ ID NO.:1):

MAAMAVGGAG GSRVSSGRDL NCVPEIADTL GAVAKQGFDF LCMPVFHPRF
KREFIQEPAK NRPGPQTRSD LLLSGRDWNT LIVGKLSPWI RPDSKVEKIR
RNSEAAMLQE LNFGAYLGLP AFLLPLNQED NTNLARVLTN HIHTGHHSSM
FWMRVPLVAP EDLRDDIIEN APTTHTEEYS GEEKTWMWWH NFRTLCDYSK
RIAVALEIGA DLPSNHVIDR WLGEPIKAAI LPTSIFLTNK KGFPVLSKMH
QRLIFRLLKL EVQFIITGTN HHSEKEFCSY LQYLEYLSQN RPPPNAYELF
AKGYEDYLQS PLQPLMDNLE SQTYEVFEKD PIKYSQYQQA IYKCLLDRVP
EEEKDTNVQV LMVLGAGRGP LVNASLRAAK QADRRIKLYA VEKNPNAVVT
LENWQFEEWG SQVTVVSSDM REWVAPEKAD IIVSELLGSF ADNELSPECL
DGAQHFLKDD GVSIPGEYTS FLAPISSSKL YNEVRACREK DRDPEAQFEM
PYVVRLHNFH QLSAPQPCFT FSHPNRDPMI DNNRYCTLEF PVEVNTVLHG
FAGYFETVLY QDITLSIRPE THSPGMFSWF PILFPIKQPI TVREGQTICV
RFWRCSNSKK VWYEWAVTAP VCSAIHNPTG RSYTIGL

Theo các phương án nhất định, PRMT5 là chất đồng phân B (Mã truy cập ngân hàng gen số NP001034708) (SEQ ID NO.:2)

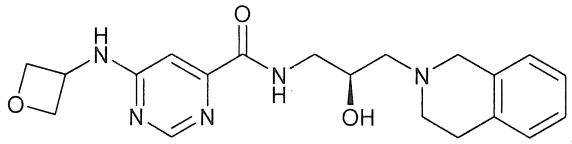
MRGPNSGTEK GRLVIPEKQG FDFLCMPVFH PRFKREFIQE PAKNRPGPQT
RSDLLLSGRD WNTLIVGKLS PWIRPDSKVE KIRRNSEAAM LQELNFGAYL
GLPAFLLPLN QEDNTNLARV LTNHIHTGHH SSMFWMRVPL VAPEDLRDDI
IENAPTTHTE EYSGEEKTWM WWHNFRTLCD YSKRIAVALE IGADLPSNHV
IDRWLGEPIK AAILPTSIFL TNKKGFPVLS KMHQRLIFRL LKLEVQFIIT
GTNHHSEKEF CSYLQYLEYL SQNRPPPNAY ELFAKGYEDY LQSPLQPLMD
NLESQTYEVF EKDPIKYSQY QQAIYKCLLD RVPEEEKDTN VQVLMVLGAG
RGPLVNASLR AAKQADRRIK LYAVEKNPNA VVTLENWQFE EWGSQVTVVS
SDMREWVAPE KADIIVSELL GSFADNELSP ECLDGAQHFL KDDGVSIPGE
YTSFLAPISS SKLYNEVRAC REKDRDPEAQ FEMPYVVRLH NFHQLSAPQP
CFTFSHPNRD PMIDNNRYCT LEFPVEVNTV LHGFAGYFET VLYQDITLSI
RPETHSPGMF SWFPILFPIK QPITVREGQT ICVRFWRCSN SKKVWYEWAV
TAPVCSAIHN PTGRSYTIGL

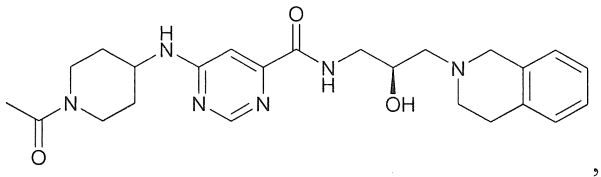
Theo các phương án nhất định, PRMT5 là biến thể phiên mã 1 (Mã truy cập ngân hàng gen số NM_006109).

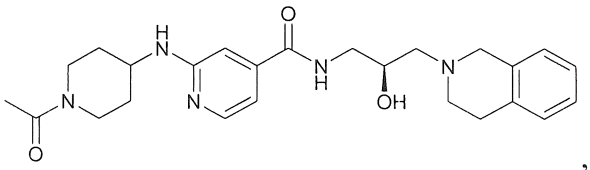
Sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất được mô tả ở đây, ví dụ, hợp chất có công thức (A), ví dụ, công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, như được mô tả ở đây, và tùy ý tá dược dược dụng. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng các hợp chất được mô tả ở đây, hoặc các muối của chúng, có thể có mặt ở nhiều dạng khác nhau, như vô định hình, hydrat, solvat, hoặc chất đa hình. Theo các phương án nhất định, dược phẩm được đề xuất chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả ở đây. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, được đề xuất ở lượng hữu hiệu trong dược phẩm. Theo các phương án nhất định, lượng hữu hiệu là lượng có hiệu quả điều trị bệnh. Theo các phương án nhất định, lượng hữu hiệu là lượng hiệu quả để ức chế PRMT5. Theo các phương án nhất định, lượng hữu hiệu là lượng hiệu quả để điều trị rối loạn gây ra bởi PRMT5. Theo các phương án nhất định, lượng hữu hiệu là lượng có hiệu quả phòng bệnh. Theo các phương án nhất định, lượng hữu hiệu là lượng hiệu quả để ngăn ngừa rối loạn gây ra bởi PRMT5.

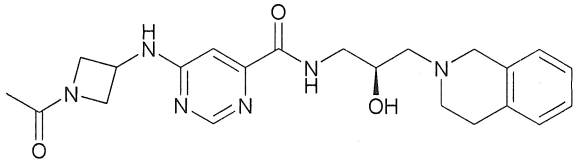
Theo các phương án nhất định, các dược phẩm được đề xuất chứa hợp chất được mô tả ở đây, ví dụ, hợp chất có công thức (A), ví dụ, công thức (I), hoặc các công thức con bất kỳ của nó, ví dụ, công thức (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b), hoặc (XV-c), và tùy ý tá dược dược dụng, trong đó hợp chất này dạng bazơ tự do. Theo các phương án nhất định, các dược phẩm được đề xuất chứa hợp chất được mô tả ở đây, ví dụ, hợp chất có công thức (A), ví dụ, công thức (I), hoặc các công thức con bất kỳ của nó, ví dụ, công thức (XV), (XVI), (XVII), (I), hoặc các công thức con bất kỳ của nó, ví dụ, công thức (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b), hoặc (XV-c), và tùy ý tá dược dược dụng, trong đó hợp chất là ở dạng muối dược dụng như được xác định chung ở đây. Theo các phương án nhất định, các dược phẩm được đề xuất chứa muối hydroclorua của hợp chất được mô tả ở đây và tùy ý tá dược dược dụng. Theo các phương án nhất định, các dược phẩm được đề xuất chứa muối tartrat của hợp chất được mô tả ở đây và tùy ý tá dược dược dụng. Theo các phương án nhất định, các dược phẩm được đề xuất chứa muối monotartrat của hợp chất được mô tả ở đây và tùy ý tá dược dược dụng. Theo các phương án nhất định, các dược phẩm được đề xuất chứa muối bitartrat của hợp chất được mô tả ở đây và tùy ý tá dược dược dụng. Theo các phương án nhất định, các dược phẩm được đề xuất chứa muối monotartrat và muối bitartrat của hợp chất được mô tả ở đây và tùy ý tá dược dược dụng. Theo các phương án nhất định, các dược phẩm được đề xuất chứa hợp chất được mô tả ở đây ở dạng bazơ tự do, và muối dược dụng của chúng, và tùy ý tá dược dược dụng.

Theo các phương án nhất định, các dược phẩm được đề xuất chứa hợp chất có một trong số các công thức sau ở dạng bazơ tự do và tùy ý tá dược dược dụng:

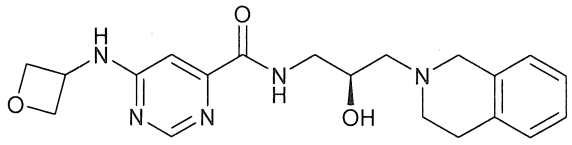

,

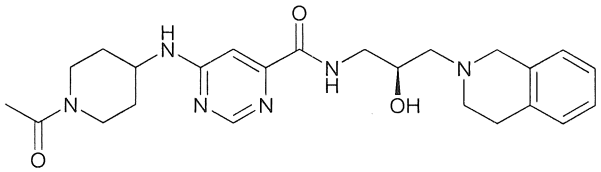

,

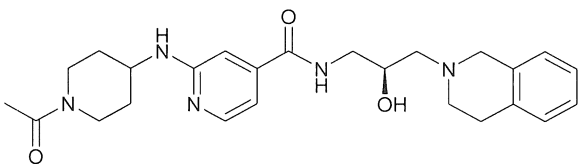

, hoặc

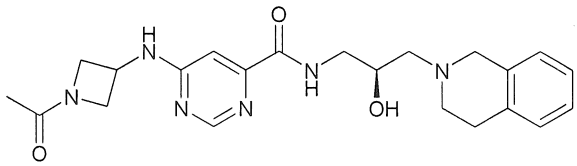

.

Theo các phương án nhất định, các dược phẩm được đề xuất chứa hợp chất có một trong số các công thức sau ở dạng muối dược dụng như được xác định chung ở đây và tùy ý tá dược dược dụng:

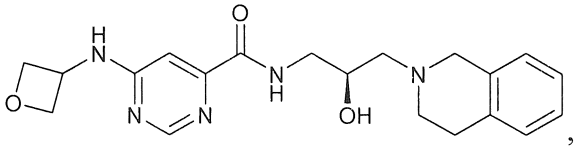

,

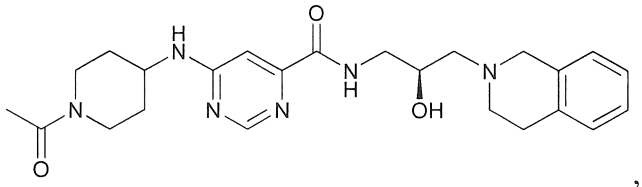

,

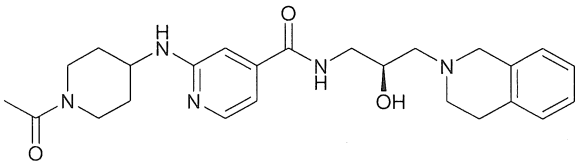

, hoặc

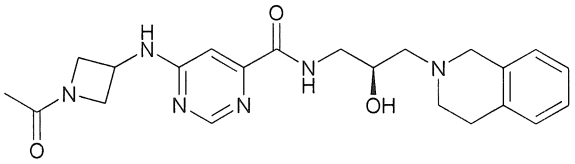

.

Theo các phương án nhất định, các dược phẩm được đề xuất chứa muối hydroclorua của hợp chất có một trong số các công thức sau và tùy ý tá dược dược dụng:

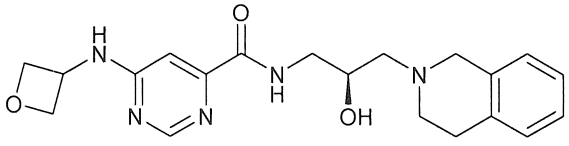

,

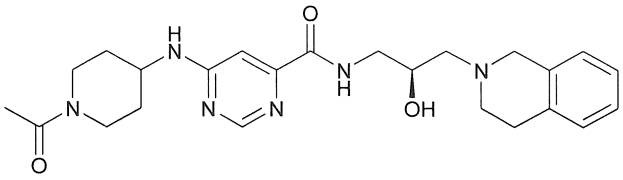

,

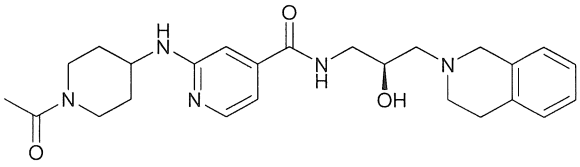

, hoặc

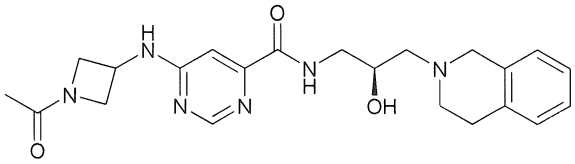

.

Theo các phương án nhất định, các dược phẩm được đề xuất chứa muối tartrat của hợp chất có một trong số các công thức sau và tùy ý tá dược dược dụng:


,


,


, hoặc


.

Theo các phương án nhất định, muối tartrat là muối monotartrat. Theo các phương án nhất định, muối tartrat là muối bitartrat. Theo các phương án nhất định, các dược phẩm được đề xuất chứa muối monotartrat của nó, và muối bitartrat của nó, và tùy ý tá dược dược dụng.

Các tá dược dược dụng bao gồm bất kỳ và tất cả dung môi, chất pha loãng, hoặc tá dược lỏng khác, chất phân tán, chất trợ huyền phù, chất hoạt động bề mặt, chất đẳng trương, chất làm đặc hoặc chất nhũ hóa, chất bảo quản, chất gắn kết rắn, chất làm trơn, và tương tự, thích hợp cho dạng liều cụ thể mong muốn. Các nghiên cứu chung về chế phẩm và/hoặc việc sản xuất các dược phẩm có thể được tìm thấy, ví dụ, trong tài liệu Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), và Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Các dược phẩm được mô tả ở đây có thể được sản xuất bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực dược. Nói chung, các phương pháp bào chế này bao gồm các bước đưa hợp chất được mô tả ở đây ("thành phần hoạt tính") vào kết hợp với chất mang và/hoặc một hoặc nhiều thành phần phụ khác, và sau đó, nếu cần và/hoặc mong muốn, tạo hình và/hoặc đóng gói sản phẩm thành đơn vị đơn liều hoặc đa liều mong muốn.

Các dược phẩm có thể được bào chế, đóng gói, và/hoặc đóng rắn thành khối, ở dạng liều đơn vị đơn, và/hoặc ở dạng nhiều liều đơn vị đơn. Khi được sử dụng ở đây, "liều đơn vị" là lượng riêng biệt của dược phẩm chứa lượng thành phần hoạt tính được xác định trước. Lượng thành phần hoạt tính thường bằng liều lượng thành phần hoạt tính được dùng cho đối tượng và/hoặc phần nhỏ thích hợp của liều này như, ví dụ, một nửa hoặc một phần ba liều này.

Các lượng thành phần hoạt tính tương đối, tá dược dược dụng, và/hoặc các thành phần bổ sung bất kỳ trong dược phẩm theo sáng chế sẽ thay đổi, phụ thuộc vào đặc tính, kích thước, và/hoặc tình trạng của đối tượng cần điều trị và còn phụ thuộc vào cách mà chế phẩm được dùng. Bằng cách ví dụ, chế phẩm có thể nằm trong khoảng 0,1% đến 100% (trọng lượng) thành phần hoạt tính.

Tá dược dược dụng được sử dụng trong việc bào chế các dược phẩm được đề xuất bao gồm chất pha loãng trơ, chất phân tán và/hoặc chất tạo hạt, chất có hoạt tính bề mặt và/hoặc chất nhũ hóa, chất gây rã, chất gắn kết, chất bảo quản, chất đệm, chất làm trơn, và/hoặc dầu. Các tá dược như chất đệm cacao và sáp đạn, chất tạo màu, chất bao ngoài, chất tạo ngọt, chất tạo hương, và chất thơm cũng có thể có mặt trong chế phẩm.

Chất pha loãng làm ví dụ bao gồm canxi carbonat, natri carbonat, canxi phosphat, dicanxi phosphat, canxi sulfat, canxi hydro phosphat, natri phosphat lactoza, sucroza, xenluloza, xenluloza vi tinh thể, cao lanh, manitol, sorbitol, inositol, natri clorua, tinh bột khô, tinh bột ngô, bột đường, và hỗn hợp của chúng.

Chất tạo hạt và/hoặc chất phân tán làm ví dụ bao gồm tinh bột khoai tây, tinh bột ngô, tinh bột sắn, tinh bột natri glycolat, đất sét, axit alginic, nhựa guar, vỏ cam quýt,

thạch aga, bentonit, xenluloza và sản phẩm gỗ, bọt biển tự nhiên, nhựa trao đổi cation, canxi carbonat, silicat, natri carbonat, poly(vinyl–pyrolidon) liên kết ngang (crospovidon), tinh bột natri carboxymetyl (tinh bột natri glycolat), carboxymetyl xenluloza, natri carboxymetyl xenluloza liên kết ngang (croscarmeloza), metylxenluloza, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ (tinh bột 1500), tinh bột vi tinh thể, tinh bột không tan trong nước, canxi carboxymetyl xenluloza, magie nhôm silicat (Veegum), natri lauryl sulfat, các hợp chất amoni bậc bốn, và hỗn hợp của chúng.

Ví dụ về chất hoạt tính bề mặt và/hoặc chất nhũ hóa bao gồm chất nhũ hóa tự nhiên (ví dụ, cây keo, thạch aga, axit alginic, natri alginat, nhựa tragacanth, chondrux, cholesterol, xanthan, pectin, gelatin, lòng đỏ trứng, casein, mỡ lông cừu, cholesterol, sáp, và lecithin), đất sét keo (ví dụ, bentonit (nhôm silicat) và Veegum (magie nhôm silicat)), dẫn xuất axit amin mạch dài, rượu có trọng lượng phân tử lớn (ví dụ, rượu stearylic, rượu xetylic, rượu oleylic, triaxetin monostearat, etylen glycol distearat, glyceryl monostearat, và propylen glycol monostearat, rượu polyvinylic), carbomer (ví dụ, carboxy polymetylen, axit polyacrylic, polyme của axit acrylic, và carboxyvinyl polyme), carrageenan, dẫn xuất xenlulosic (ví dụ, carboxymetylxenluloza natri, bột xenluloza, hydroxymetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, metylxenluloza), các este của axit béo sorbitan (ví dụ, polyoxyetylen sorbitan monolaurat (Tween 20), polyoxyetylen sorbitan (Tween 60), polyoxyetylen sorbitan monooleat (Tween 80), sorbitan monopalmitat (Span 40), sorbitan monostearat (Span 60], sorbitan tristearat (Span 65), glyceryl monooleat, sorbitan monooleat (Span 80)), polyoxyetylen este (ví dụ, polyoxyetylen monostearat (Myrj 45), dầu thầu dầu được polyoxyetylen hydro hóa, dầu thầu dầu được polyetoxyl hóa, polyoxymetylen stearat, và Solutol), các este của axit béo sucroza, este của axit béo polyetylen glycol (ví dụ, Cremophor™), polyoxyetylen ete, (ví dụ, polyoxyetylen lauryl ete (Brij 30)), poly(vinyl-pyrolidon), dietylen glycol monolaurat, trietanolamin oleat, natri oleat, kali oleat, etyl oleat, axit oleic, etyl laurat, natri lauryl sulfat, Pluronic F68, Poloxamer 188, cetrimonium bromua, cetylpyridinium clorua, benzalkonium clorua, docusat natri, và/hoặc hỗn hợp của chúng.

Chất gắn kết làm ví dụ bao gồm tinh bột (ví dụ, tinh bột ngô và hồ tinh bột), gelatin, đường (ví dụ, sucroza, glucoza, dextroza, dextrin, molasses, lactoza, lactitol, manitol, *v.v.*.), nhựa tự nhiên và tổng hợp (ví dụ, nhựa cây keo, natri alginat, phần chiết của rong biển màu đỏ tím, nhựa panwar, nhựa ghatti, nhựa keo vỏ cây isapol, carboxymetylxenluloza, metylxenluloza, etylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, xenluloza vi tinh thể, xenlulozaaxetat, poly(vinyl–pyrolidon), magie nhôm silicat (Veegum), và larch

arabogalactan), alginat, polyetylen oxit, polyetylen glycol, các muối canxi vô cơ, axit silixic, polymethacrylat, sáp, nước, rượu, và/hoặc hỗn hợp của chúng.

Chất bảo quản làm ví dụ bao gồm chất chống oxy hóa, chất tạo chelat, chất bảo quản diệt vi trùng, chất bảo quản diệt nấm, chất bảo quản rượu, chất bảo quản axit, và các chất bảo quản khác.

Chất chống oxy hóa làm ví dụ bao gồm alpha tocopherol, axit ascorbic, acorbyl palmitat, hydroxyanisol được butyl hóa, hydroxytoluen được butyl hóa, monothioglycerol, kali metabisulfit, axit propionic, propyl galat, natri ascorbat, natri bisulfit, natri metabisulfit, và natri sulfit.

Chất tạo chelat làm ví dụ bao gồm axit etylendiamintetraaxetic (EDTA) và các muối và hydrat của chúng (ví dụ, natri edetat, dinatri edetat, trinatri edetat, canxi dinatri edetat, dikali edetat, và tương tự), axit xitric và các muối và hydrat của chúng (ví dụ, axit xitric monohydrat), axit fumaric và các muối và hydrat của chúng, axit malic và các muối và hydrat của chúng, axit phosphoric và các muối và hydrat của chúng, và axit tartaric và các muối và hydrat của chúng. Chất bảo quản diệt vi trùng làm ví dụ bao gồm benzalkonium clorua, benzethonium clorua, rượu benzylic, bronopol, cetrimit, cetylpyridinium clorua, chlorhexidin, clobutanol, clocresol, cloxylenol, cresol, rượu etylic, glycerin, hexetidin, imidurea, phenol, phenoxyetanol, rượu phenyletylic, phenylmercuric nitrat, propylen glycol, và thimerosal.

Chất bảo quản diệt nấm làm ví dụ bao gồm butyl paraben, metyl paraben, etyl paraben, propyl paraben, axit benzoic, axit hydroxybenzoic, kali benzoat, kali sorbat, natri benzoat, natri propionat, và axit sorbic.

Chất bảo quản rượu làm ví dụ bao gồm etanol, polyetylen glycol, phenol, các hợp chất phenolic, bisphenol, clobutanol, hydroxybenzoat, và rượu phenyletylic. Chất bảo quản axit làm ví dụ bao gồm vitamin A, vitamin C, vitamin E, beta–caroten, axit xitric, axit axetic, axit dehydroaxetic, axit ascorbic, axit sorbic, và axit phytic.

Các chất bảo quản khác bao gồm tocopherol, tocopherol axetat, deteroxim mesylat, cetrimit, hydroxyanisol được butyl hóa (BHA), hydroxytoluen được butyl hóa (BHT), etylendiamin, natri lauryl sulfat (SLS), natri lauryl ete sulfat (SLES), natri bisulfit, natri metabisulfit, kali sulfit, kali metabisulfit, Glydant Plus, Phenonip, metylparaben, Germall 115, Germaben II, Neolon, Kathon, và Euxyl. Theo các phương án nhất định, chất bảo quản là chất chống oxy hóa. Theo các phương án khác, chất bảo quản là chất tạo chelat.

Chất đệm làm ví dụ bao gồm dung dịch đệm xitrat, dung dịch đệm axetat, dung dịch đệm phosphat, amoni clorua, canxi carbonat, canxi clorua, canxi xitrat, canxi

glubionat, canxi gluceptat, canxi gluconat, axit D–gluconic, canxi glycerophosphat, canxi lactat, axit propanoic, canxi levulinat, axit pentanoic, dibazơ canxi phosphat, axit phosphoric, tribazơ canxi phosphat, canxi hydroxit phosphat, kali axetat, kali clorua, kali gluconat, hỗn hợp kali, dibazơ kali phosphat, monobazơ kali phosphat, hỗn hợp kali phosphat, natri axetat, natri bicarbonat, natri clorua, natri xitrat, natri lactat, dibazơ natri phosphat, monobazơ natri phosphat, hỗn hợp natri phosphat, tromethamin, magie hydroxit, nhôm hydroxit, axit alginic, nước không chứa pyrogen, dung dịch muối đẳng trương, dung dịch Ringer, rượu etylic, và hỗn hợp của chúng.

Chất làm trơn làm ví dụ bao gồm magie stearat, canxi stearat, axit stearic, silic oxit, bột tan, mạch nha, glyceryl behanat, dầu thực vật được hydro hóa, polyetylen glycol, natri benzoat, natri axetat, natri clorua, leuxin, magie lauryl sulfat, natri lauryl sulfat, và hỗn hợp của chúng.

Dầu tự nhiên làm ví dụ bao gồm dầu quả hạnh, dầu hạt mơ, dầu lê tàu, dầu babassu, dầu thơm bergamot, dầu hạt nho đen, dầu lưu ly, dầu thông cối, tinh dầu cúc La mã, dầu hạt cải dầu, họ cây carum, dầu cacnauba, dầu thầu dầu, dầu quế, dầu bơ cacao, dầu dừa, dầu gan cá, dầu cà phê, dầu ngũ cốc, dầu hạt bông, tinh dầu đà điểu, dầu bạch đàn, dầu cây anh thảo, dầu cá, dầu lanh, dầu geranola, tinh dầu bầu, dầu hạt nho, dầu hạt phỉ, dầu cây bài hương, dầu isopropyl myristat, dầu jojoba, dầu hạt kukui, tinh dầu lavandin, tinh dầu hoa oải hương, tinh dầu chanh, tinh dầu màng tang, dầu hạt mắc ca, dầu cẩm quỳ, dầu hạt xoài, dầu hạt meadowfoam, dầu chồn, tinh dầu nhục đậu khấu, dầu ôliu, tinh dầu cam, dầu cá orange roughy, dầu cọ, dầu hạt cọ, dầu hạt đào, dầu lạc, dầu hạt thuốc phiện, dầu bí ngô, dầu hạt cải, dầu cám gạo, tinh dầu hương thảo, dầu cây rum, tinh dầu đàn hương, dầu sở, dầu savoury, dầu quả mai biển, dầu vừng, dầu hạt mỡ, dầu silicon, dầu đậu tương, dầu cây hướng dương, tinh dầu tràm trà, dầu cây kế, dầu tsubaki, dầu vetive, dầu quả óc chó, và dầu mầm lúa mỳ. Các dầu tổng hợp làm ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, dầu butyl stearat, dầu caprylic triglycerit, dầu capric triglycerit, dầu xyclomethicon, dầu dietyl sebacat, dầu dimethicon 360, dầu isopropyl myristat, dầu khoáng, dầu octyldodecanol, rượu oleylic, dầu silicon, và hỗn hợp của chúng.

Các dạng liều lỏng để dùng qua đường miệng và ngoài đường tiêu hóa bao gồm nhũ tương dược dụng, vi nhũ tương, dung dịch, huyền phù, sirô và cồn ngọt. Ngoài thành phần hoạt tính, các dạng liều lỏng có thể bao gồm chất pha loãng trơ thường được sử dụng trong lĩnh vực này như, ví dụ, nước hoặc dung môi khác, chất hòa tan và chất nhũ hóa như rượu etylic, rượu isopropylic, etyl carbonat, etyl axetat, rượu benzylic, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3–butylen glycol, dimetylformamit, dầu (ví dụ, dầu cây bông,

dầu lạc, dầu ngũ cốc, dầu mầm, dầu ôliu, dầu thầu dầu, và dầu vừng), glycerol, rượu tetrahydrofurfuryl, polyetylen glycol và este của axit béo của sorbitan, và hỗn hợp của chúng. Bên cạnh các chất pha loãng trơ, các chế phẩm dùng qua đường miệng có thể bao gồm các chất phụ trợ như chất thấm ướt, chất nhũ hóa và chất tạo huyền phù, chất tạo ngọt, chất tạo hương, và chất thơm. Theo các phương án nhất định để dùng ngoài đường tiêu hóa, các hợp chất được mô tả ở đây được trộn với chất hòa tan như Cremophor™, rượu, dầu, dầu biến đổi, glycol, polysorbat, xyclodextrin, polyme, và hỗn hợp của chúng.

Chế phẩm tiêm được, ví dụ, huyền phù có dầu hoặc chứa nước tiêm được vô trùng có thể được bào chế theo tình trạng kỹ thuật đã biết sử dụng chất phân tán hoặc chất thấm ướt và chất tạo huyền phù. Chế phẩm tiêm được vô trùng có thể là dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương tiêm được vô trùng trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc khả dụng dùng ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, như dung môi trong 1,3–butandiol. Các dung môi và tá dược lỏng khả dụng mà có thể được dùng là nước, dung dịch Ringer, U.S.P. và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dầu cố định, vô trùng thường được dùng làm dung môi hoặc môi trường huyền phù. Đối với mục đích này, dầu cố định thơm dịu nhẹ bất kỳ có thể được dùng bao gồm mono– hoặc diglycerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic được sử dụng trong chế phẩm tiêm được.

Chế phẩm tiêm được có thể được vô trùng, ví dụ, bằng cách lọc thông qua bộ lọc giữ vi khuẩn, hoặc bằng cách kết hợp các chất vô trùng ở dạng chế phẩm rắn vô trùng mà có thể được hòa tan hoặc được phân tán trong nước vô trùng hoặc môi trường tiêm được vô trùng khác trước khi sử dụng.

Để kéo dài hiệu quả của thuốc, thường mong muốn làm chậm sự hấp thụ thuốc nhờ tiêm dưới da hoặc trong cơ. Việc này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng huyền phù lỏng của nguyên liệu tinh thể hoặc vô định hình có độ hòa tan trong nước kém. Tốc độ hấp thụ thuốc sau đó phụ thuộc vào tốc độ hòa tan của nó, nói cách khác, có thể phụ thuộc vào kích thước tinh thể và dạng tinh thể. Theo cách khác, sự hấp thụ trễ của dạng thuốc được dùng ngoài đường tiêu hóa được thực hiện bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù thuốc đó trong tá dược lỏng dạng dầu.

Các chế phẩm để dùng cho ruột thẳng hoặc âm đạo thường là viên đạn mà có thể được bào chế bằng cách trộn các hợp chất được mô tả ở đây với các tá dược hoặc chất mang không gây kích thích thích hợp như chất đệm cacao, polyetylen glycol hoặc sáp đạn là dạng rắn ở nhiệt độ môi trường nhưng là dạng lỏng ở nhiệt độ cơ thể và nhờ đó tan trong ruột thẳng hoặc âm đạo và giải phóng thành phần hoạt tính.

Các dạng liều rắn để dùng qua đường miệng bao gồm viên nang, viên nén, viên tròn, bột, và hạt. Trong các dạng liều rắn này, thành phần hoạt tính được trộn với ít nhất

một chất trơ, tá dược hoặc chất mang dược dụng như natri xitrat hoặc dicanxi phosphat và/hoặc a) chất độn hoặc chất bổ sung như tinh bột, lactoza, sucroza, glucoza, manitol, và axit silixic, b) chất gắn kết như, ví dụ, carboxymetylxenluloza, alginat, gelatin, polyvinylpyrolidinon, sucroza, và cây keo, c) chất làm ẩm như glycerol, d) chất gây rã như aga, canxi carbonat, tinh bột khoai tây hoặc tinh bột sắn, axit alginic, một số silicat nhất định, và natri carbonat, e) chất làm chậm dung dịch như paraphin, f) chất xúc tiến hấp thụ như các hợp chất amoni bậc bốn, g) chất thấm ướt như, ví dụ, rượu xetylic và glycerol monostearat, h) chất hấp thụ như cao lanh và đất sét bentonit, và i) chất làm trơn như bột tan, canxi stearat, magie stearat, polyetylen glycol rắn, natri lauryl sulfat, và các hỗn hợp của chúng. Trong trường hợp viên nang, viên nén và viên tròn, dạng liều có thể chứa chất đệm.

Chế phẩm rắn của loại tương tự có thể được dùng làm chất độn trong viên nang gelatin mềm hoặc cứng sử dụng các tá dược như lactoza hoặc đường sữa cũng như polyetylen glycol có trọng lượng phân tử lớn và tương tự. Các dạng liều rắn của viên nén, viên bao đường, viên nang, viên tròn, và hạt có thể được bào chế bằng cách bao ngoài và vỏ như bao ngoài ruột và dạng bao ngoài khác đã biết trong lĩnh vực dược. Chúng có thể tùy ý chứa chất cản quang và có thể là chế phẩm mà chỉ giải phóng (các) thành phần hoạt tính, hoặc được ưu tiên, trong phần nhất định của đường ruột, tùy ý, theo cách được trì hoãn. Ví dụ về các chế phẩm có thể được sử dụng bao gồm chất polyme và sáp. Các chế phẩm rắn thuộc loại tương tự có thể được dùng làm chất độn trong viên nang gelatin mềm hoặc cứng sử dụng các tá dược như lactoza hoặc đường sữa cũng như polyetylen glycol có trọng lượng phân tử lớn và tương tự.

Thành phần hoạt tính có thể là ở dạng vi bao nang với một hoặc nhiều tá dược như được lưu ý ở trên. Các dạng liều rắn của viên nén, viên bao đường, viên nang, viên tròn, và hạt có thể được bào chế bằng cách bao ngoài và vỏ như bao ngoài ruột, bao ngoài giải phóng có kiểm soát và dạng bao ngoài khác đã biết trong lĩnh vực dược. Ở các dạng liều rắn này, thành phần hoạt tính có thể được trộn với ít nhất một chất pha loãng trơ như sucroza, lactoza, hoặc tinh bột. Các dạng liều này có thể bao gồm, thông thường trong thực tế, các chất bổ sung không phải là chất pha loãng trơ, ví dụ, chất làm trơn ép viên và các chất trợ ép viên khác như magie stearat và xenluloza vi tinh thể. Trong trường hợp viên nang, viên nén, và viên tròn, các dạng liều có thể bao gồm các chất đệm. Chúng có thể thường chứa chất cản quang và có thể là chế phẩm chỉ giải phóng (các) thành phần hoạt tính, hoặc được ưu tiên, trong phần nhất định của đường ruột, tùy ý, theo cách được trì hoãn. Ví dụ về chế phẩm có thể được sử dụng bao gồm chất polyme và sáp.

Các dạng liều để dùng áp da và/hoặc tại chỗ của hợp chất được đề xuất có thể bao gồm thuốc mỡ, bột nhão, kem, kem dưỡng da, gel, bột, dung dịch, xịt, xông và/hoặc miếng dán. Nói chung, thành phần hoạt tính được trộn trong điều kiện vô trùng với chất mang dược dụng và/hoặc chất bảo quản mong muốn bất kỳ và/hoặc chất đệm có thể được yêu cầu. Ngoài ra, sáng chế bao gồm việc sử dụng miếng dán áp da, mà thường có ưu điểm bổ sung cho việc phân phối có kiểm soát thành phần hoạt tính đến cơ thể. Các dạng liều này có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách hòa tan và/hoặc phân phối thành phần hoạt tính trong môi trường thích hợp. Theo cách khác hoặc ngoài ra, tốc độ có thể được điều chỉnh bằng cách đưa ra màng kiểm soát tốc độ và/hoặc bằng cách phân phối thành phần hoạt tính trong nền polyme và/hoặc gel.

Các dụng cụ thích hợp để sử dụng phân phối dược phẩm trong da được mô tả ở đây bao gồm các dụng cụ kim ngắn như được mô tả trong các Patent Mỹ số US 4,886,499; 5,190,521; 5,328,483; 5,527,288; 4,270,537; 5,015,235; 5,141,496; và 5,417,662. Chế phẩm trong da có thể được dùng bằng các dụng cụ giới hạn độ xuyên sâu hiệu quả của kim và da, như được mô tả trong WO 99/34850 và các tương đương về chức năng của chúng. Dụng cụ tiêm phun phân phối vacxin lỏng đến hạ bì nhờ dụng cụ tiêm phun chất lỏng và/hoặc nhờ kim xuyên qua lớp sừng và tạo ra tia đi đến hạ bì là phù hợp. Dụng cụ tiêm phun được mô tả, ví dụ, trong các Patent Mỹ số US 5,480,381; 5,599,302; 5,334,144; 5,993,412; 5,649,912; 5,569,189; 5,704,911; 5,383,851; 5,893,397; 5,466,220; 5,339,163; 5,312,335; 5,503,627; 5,064,413; 5,520,639; 4,596,556; 4,790,824; 4,941,880; 4,940,460; và WO 97/37705 và WO 97/13537. Các dụng cụ phân phối bột đạn/hạt sử dụng khí nén để thúc đẩy vacxin ở dạng bột qua các lớp ngoài của da đến hạ bì là phù hợp. Theo cách khác hoặc ngoài ra, ống tiêm thông thường có thể được sử dụng trong phương pháp mantoux cổ điển dùng trong da.

Chế phẩm thích hợp để dùng tại chỗ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, chế phẩm lỏng và/hoặc bán lỏng như dầu xoa bóp, kem dưỡng da, nhũ tương dầu trong nước và/hoặc nước trong dầu như kem, thuốc mỡ và/hoặc bột nhão, và/hoặc dung dịch và/hoặc huyền phù. Chế phẩm dùng tại chỗ có thể, ví dụ, chứa khoảng từ 1% đến khoảng 10% (trọng lượng) thành phần hoạt tính, mặc dù nồng độ của thành phần hoạt tính có thể cao bằng mức độ hòa tan của của thành phần hoạt tính trong dung môi. Chế phẩm để dùng tại chỗ có thể còn chứa một hoặc nhiều thành phần bổ sung được mô tả ở đây.

Dược phẩm được đề xuất có thể được bào chế, đóng gói, và/hoặc bán ở dạng chế phẩm thích hợp để dùng cho phổi qua khoang miệng. Chế phẩm này có thể bao gồm các hạt khô chứa thành phần hoạt tính và có đường kính nằm trong khoảng từ 0,5 đến 7 nanomet hoặc từ 1 đến 6 nanomet. Thuận lợi là, chế phẩm này ở dạng bột khô để dùng

bằng cách sử dụng dụng cụ bao gồm bình chứa bột khô để dòng đẩy có thể phân phối bột và/hoặc sử dụng dung môi đẩy cùng loại/vật chứa phân phối bột như dụng cụ chứa thành phần hoạt tính được hòa tan và/hoặc tạo huyền phù trong chất đẩy có độ sôi thấp trong vật chứa kín. Bột này chứa các hạt trong đó ít nhất 98% trọng lượng các hạt có đường kính lớn hơn 0,5 nanomet và ít nhất 95% số lượng hạt có đường kính nhỏ hơn 7 nanomet. Theo cách khác, ít nhất 95% trọng lượng các hạt có đường kính lớn hơn 1 nanomet và ít nhất 90% số lượng hạt có đường kính nhỏ hơn 6 nanomet. Chế phẩm bột khô có thể bao gồm chất pha loãng bột mịn dạng rắn như đường và thuận lợi là được đề xuất ở dạng liều đơn vị.

Chất đẩy có độ sôi thấp thường bao gồm chất đẩy lỏng có điểm sôi dưới 65°F (18,33°C) ở áp suất khí quyển. Nói chung, chất đẩy có thể tạo thành 50 đến 99,9% (trọng lượng) chế phẩm, và thành phần hoạt tính có thể tạo thành 0,1 đến 20% (trọng lượng) chế phẩm. Chất đẩy còn có thể bao gồm các thành phần bổ sung như chất có hoạt tính bề mặt lỏng không ion và/hoặc chất có hoạt tính bề mặt rắn anion và/hoặc chất pha loãng rắn (có thể có kích thước hạt giống như hạt chứa thành phần hoạt tính).

Các dược phẩm bào chế để phân phối cho phổi có thể đề xuất thành phần hoạt tính ở dạng giọt nhỏ chứa dung dịch và/hoặc huyền phù. Chế phẩm này có thể được sản xuất, đóng gói, và/hoặc bán ở dạng huyền phù và/hoặc dung dịch cồn loãng và/hoặc chứa nước, tùy ý vô trùng, chứa thành phần hoạt tính, và thuận lợi là có thể được dùng bằng cách sử dụng dụng cụ khí dung và/hoặc phun sương bất kỳ. Các chế phẩm này có thể còn bao gồm một hoặc nhiều thành phần bổ sung bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, chất tạo hương như sacarin natri, dầu dễ bay hơi, chất đệm, chất hoạt động bề mặt, và/hoặc chất bảo quản như metylhydroxybenzoat. Các giọt nhỏ được tạo ra bằng cách dùng này có thể có đường kính trung bình nằm trong khoảng từ 0,1 đến khoảng 200 nanomet.

Chế phẩm được mô tả ở đây hữu dụng để phân phối cho phổi là hữu dụng để phân phối dược phẩm trong mũi. Dược phẩm khác thích hợp để dùng trong mũi là bột thô chứa thành phần hoạt tính và có kích thước hạt trung bình là khoảng 0,2 đến 500 micromet. Chế phẩm này được dùng bằng cách xông nhanh qua mũi từ vật chứa bột giữ gần hai lỗ mũi ngoài.

Chế phẩm để dùng cho mũi có thể, ví dụ, chứa khoảng ít bằng 0,1% (trọng lượng) và nhiều bằng 100% (trọng lượng) thành phần hoạt tính, và có thể chứa một hoặc nhiều thành phần bổ sung được mô tả ở đây. Dược phẩm đề xuất có thể được bào chế, đóng gói, và/hoặc bán ở dạng chế phẩm dùng cho miệng. Các chế phẩm này có thể, ví dụ, ở dạng viên nén và/hoặc viên ngậm được tạo ra bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường, và có thể chứa, ví dụ, 0,1 đến 20% (trọng lượng) thành phần hoạt tính, lượng còn

lại bao gồm chế phẩm có thể hòa tan và/hoặc phân rã qua đường miệng và, tùy ý, một hoặc nhiều thành phần bổ sung được mô tả ở đây. Theo cách khác, chế phẩm để dùng cho miệng có thể chứa bột và/hoặc huyền phù và/hoặc dung dịch sol khí và/hoặc phun sương chứa thành phần hoạt tính. Các chế phẩm bột, và/hoặc sol khí, khi phân tán, có thể có kích thước hạt trung bình và/hoặc kích thước giọt nhỏ nằm trong khoảng từ 0,1 đến khoảng 200 nanomet, và có thể còn bao gồm một hoặc nhiều thành phần bổ sung được mô tả ở đây.

Dược phẩm đề xuất có thể được bào chế, đóng gói, và/hoặc được bán ở dạng chế phẩm để dùng cho mắt. Chế phẩm này có thể, ví dụ, ở dạng nhỏ mắt bao gồm, ví dụ, 0,1/1,0% (trọng lượng) dung dịch và/hoặc huyền phù chứa thành phần hoạt tính trong chất mang chứa nước hoặc chất mang lỏng dạng dầu. Thuốc nhỏ này có thể còn chứa chất đệm, muối, và/hoặc một hoặc nhiều thành phần bổ sung khác được mô tả ở đây. Các chế phẩm dùng cho mắt mà hữu dụng khác bao gồm chế phẩm chứa thành phần hoạt tính ở dạng vi tinh thể và/hoặc trong chế phẩm liposom. Thuốc nhỏ tai và/hoặc nhỏ mắt được dự tính nằm trong phạm vi sáng chế này.

Mặc dù phần mô tả các dược phẩm đề xuất ở đây chủ yếu hướng đến các dược phẩm thích hợp để dùng cho người, nhưng người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng các chế phẩm này thường thích hợp để dùng cho các loài động vật. Sự biến đổi của các dược phẩm thích hợp để dùng cho người để đưa ra chế phẩm thích hợp để dùng cho nhiều động vật khác nhau được hiểu rõ, và dược sỹ thú y có có hiểu biết thông thường có thể tạo ra và/hoặc thực hiện sự biến đổi này bằng kinh nghiệm thông thường.

Các hợp chất được đề xuất ở đây thường được bào chế ở dạng đơn vị liều để dễ dàng dùng và thống nhất liều lượng. Tuy nhiên, cần hiểu là việc dùng chế phẩm được đề xuất hàng ngày sẽ được thầy thuốc quyết định trong phạm vi đánh giá về y học. Mức độ liều hữu hiệu cụ thể cho đối tượng hoặc cơ quan cụ thể bất kỳ phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng cần điều trị và mức độ nghiêm trọng của bệnh; hoạt tính của thành phần hoạt tính cụ thể được dùng; chế phẩm đặc hiệu được dùng; độ tuổi, thể trọng, sức khỏe chung, giới tính và chế độ dinh dưỡng của đối tượng; thời gian dùng, cách dùng, và tốc độ thải của thành phần hoạt tính cụ thể được dùng; thời gian điều trị; thuốc được sử dụng kết hợp hoặc trùng khớp với thành phần hoạt tính cụ thể được dùng; và các yếu tố tương tự đã biết trong lĩnh vực y học.

Các hợp chất và chế phẩm được đề xuất ở đây có thể được dùng theo cách bất kỳ, bao gồm dùng trong ruột (ví dụ, miệng), ngoài đường tiêu hóa, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong động mạch, trong tủy sống, nội tủy mạc, dưới da, nội tâm thất, áp da, trong da, trực

tràng, trong âm đạo, trong bụng, tại chỗ (bằng bột, thuốc mỡ, kem, và/hoặc thuốc giọt), niêm mạc, mũi, miệng, dưới lưỡi; bằng cách nhỏ giọt trong khí quản, nhỏ giọt phế quản, và/hoặc xông; và/hoặc ở dạng xịt qua miệng, xịt mũi, và/hoặc sol khí. Các cách dùng cụ thể được dự tính là dùng qua đường miệng, dùng trong tĩnh mạch (ví dụ, tiêm trong tĩnh mạch toàn thân), dùng theo vùng qua máu và/hoặc bạch huyết, và/hoặc dùng trực tiếp cho vị trí nhiễm bệnh. Nói chung, cách dùng thích hợp nhất phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau bao gồm bản chất của chất (ví dụ, độ ổn định của nó trong môi trường đường dạ dày-ruột), và/hoặc tình trạng của đối tượng (ví dụ, liệu đối tượng có thể dung nạp chế phẩm dùng qua đường miệng không).

Lượng chính xác của hợp chất cần để đạt được lượng hữu hiệu sẽ thay đổi tùy đối tượng, ví dụ, phụ thuộc vào loài, tuổi, và tình trạng chung của đối tượng, mức độ nghiêm trọng của tác dụng phụ hoặc rối loạn, đặc tính của (các) hợp chất cụ thể, cách dùng, và tương tự. Liều mong muốn có thể được phân phối ba lần một ngày, hai lần một ngày, một lần một ngày, dùng cách ngày, ba ngày một lần, hằng tuần, hai tuần một lần, ba tuần một lần, hoặc bốn tuần một lần. Theo các phương án nhất định, liều mong muốn có thể được phân phối bằng cách sử dụng nhiều cách dùng (ví dụ, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn cách dùng hoặc nhiều hơn nữa).

Theo các phương án nhất định, lượng hữu hiệu của hợp chất để dùng một hoặc nhiều lần mỗi ngày cho người lớn nặng 70 kg có thể nằm trong khoảng 0,0001 mg đến 3000 mg, 0,0001 mg đến 2000 mg, 0,0001 mg đến 1000 mg, 0,001 mg đến 1000 mg, 0,01 mg đến 1000 mg, 0,1 mg đến 1000 mg, 1 mg đến 1000 mg, 1 mg đến 100 mg, 10 mg đến 1000 mg, hoặc 100 mg đến 1000 mg, hợp chất/dạng liều đơn vị.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả ở đây có thể được dùng ở các mức độ liều đủ để phân phối từ 0,001 mg/kg đến 1000 mg/kg, từ 0,01 mg/kg đến mg/kg, từ 0,1 mg/kg đến 40 mg/kg, từ 0,5 mg/kg đến 30 mg/kg, từ 0,01 mg/kg đến 10 mg/kg, từ 0,1 mg/kg đến 10 mg/kg, hoặc từ 1 mg/kg đến 25 mg/kg, thể trọng đối tượng mỗi ngày, một hoặc nhiều lần mỗt ngày, để thu được hiệu quả điều trị mong muốn.

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây được dùng một hoặc nhiều lần mỗt ngày, cho nhiều ngày. Theo một số phương án, chế độ liều được tiếp tục theo ngày, tuần, tháng, hoặc năm.

Được đánh giá là các khoảng liều được mô tả ở đây đưa ra hướng dẫn dùng dược phẩm được đề xuất cho người lớn. Lượng được dùng, ví dụ, cho trẻ em hoặc hoặc thanh thiếu niên có thể được xác định bởi bác sỹ hoặc người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này và có thể là thấp hơn hoặc bằng lượng dùng cho người lớn.

Cũng được đánh giá là hợp chất hoặc chế phẩm, như được mô tả ở đây, có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều chất có hoạt tính điều trị bổ sung. Theo các phương án nhất định, hợp chất hoặc chế phẩm được đề xuất ở đây được dùng kết hợp với một hoặc nhiều chất có hoạt tính điều trị bổ sung làm cải thiện tính sinh khả dụng, làm giảm và/hoặc biến đổi cơ chế của nó, làm ức chế sự bài tiết của nó, và/hoặc làm biến đổi sự phân bố của nó trong cơ thể. Cũng được đánh giá là liệu pháp được dùng có thể đạt được hiệu quả mong muốn đối với rối loạn giống nhau, và/hoặc có thể đạt được các hiệu quả khác nhau.

Hợp chất hoặc chế phẩm có thể được dùng đồng thời với, trước, hoặc sau, một hoặc nhiều chất có hoạt tính điều trị bổ sung. Theo các phương án nhất định, chất có hoạt tính điều trị bổ sung là hợp chất có công thức (A), ví dụ, công thức (I). Theo các phương án nhất định, chất có hoạt tính điều trị bổ sung không phải là hợp chất có công thức (A), ví dụ, công thức (I). Nói chung, mỗi chất được dùng ở liều lượng và/hoặc thời gian được xác định cho chất đó. Còn được đánh giá là chất có hoạt tính điều trị bổ sung được dùng trong hỗn hợp này có thể được dùng trong cùng một chế phẩm đơn hoặc được dùng riêng biệt trong các chế phẩm khác nhau. Hỗn hợp cụ thể để dùng trong chế độ trị liệu sẽ đánh giá tính tương hợp của hợp chất được đề xuất với chất có hoạt tính điều trị bổ sung và/hoặc hiệu quả điều trị mong muốn đạt được. Nói chung, được mong đợi là chất có hoạt tính điều trị bổ sung được dùng trong hỗn hợp được dùng ở mức không vượt quá các mức mà tại đó các chất này được dùng riêng lẻ. Theo một số phương án, các mức được dùng trong hỗn hợp sẽ thấp hơn các mức được dùng riêng lẻ.

Các chất có hoạt tính điều trị bổ sung làm ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các phân tử hữu cơ thấp như các hợp chất thuốc (ví dụ, các hợp chất được phê chuẩn bởi Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (U.S. Food and Drug Administration) được đề xuất trong Bộ luật quy định liên bang (Code of Federal Regulations - CFR)), peptit, protein, carbohydrat, monosacarit, oligosacarit, polysacarit, nucleoprotein, mucoprotein, lipoprotein, polypeptit hoặc protein tổng hợp, phân tử thấp liên kết với protein, glycoprotein, steroit, axit nucleic, các ADN, ARN, nucleotit, nucleosit, oligonucleotit, oligonucleotit đối nghĩa, lipit, hormon, vitamin, và tế bào.

Sáng chế này cũng bao gồm các bộ kit (ví dụ, gói dược phẩm). Bộ kit được đề xuất có thể chứa dược phẩm hoặc hợp chất được đề xuất và vật chứa (ví dụ, lọ nhỏ, ống thuốc tiêm, chai, ống tiêm, và/hoặc gói định lượng, hoặc vật chứa thích hợp khác). Theo một số phương án, bộ kit được đề xuất có thể còn tùy ý bao gồm vật chứa thứ hai chứa tá dược để pha loãng hoặc huyền phù chứa dược phẩm hoặc hợp chất được đề xuất. Theo một số phương án, dược phẩm hoặc hợp chất được đề xuất trong vật chứa và vật chứa thứ hai

được kết hợp tạo ra một dạng liều đơn vị. Theo một số phương án, bộ kit được đề xuất còn bao gồm hướng dẫn sử dụng.

Hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, và chế phẩm được mô tả ở đây là hữu dụng để điều trị rối loạn gây ra bởi PRMT5 ở đối tượng. Theo các phương án nhất định, lượng hữu hiệu là lượng có hiệu quả điều trị bệnh. Theo các phương án nhất định, lượng hữu hiệu là lượng có hiệu quả phòng bệnh. Theo các phương án nhất định, đối tượng mắc rối loạn gây ra bởi PRMT5. Theo các phương án nhất định, đối tượng nhạy với rối loạn gây ra bởi PRMT5.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "rối loạn gây ra bởi PRMT5" nghĩa là bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý khác bất kỳ trong đó PRMT5 được biết là đóng vai trò quan trọng. Do đó, theo một số phương án, sáng chế đề cập đến việc điều trị hoặc làm giảm sự nghiêm trọng của một hoặc nhiều bệnh trong đó PRMT5 được biết là đóng vai trò quan trọng.

Sáng chế còn bộc lộ hợp chất được mô tả ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức (I)), hoặc muối dược dụng của nó sử dụng để ức chế PRMT5. PRMT5 có thể được tinh sạch hoặc là thô, và có thể có mặt trong tế bào, mô, hoặc đối tượng. Do đó, các phương pháp này bao gồm cả sự ức chế hoạt tính PRMT5 *in vitro* và *in vivo*. Theo các phương án nhất định, phương pháp này là phương pháp *in vitro*, ví dụ, như phương pháp thử nghiệm. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng sự ức chế PRMT5 không cần thiết tất cả PRMT5 bị chiếm bởi chất ức chế cùng lúc. Các mức ức chế PRMT5 làm ví dụ bao gồm ít nhất 10% ức chế, 10% đến 25% ức chế, 25% đến 50% ức chế, 50% đến 75% ức chế, ít nhất 50% ức chế, ít nhất75% ức chế, 80% ức chế, 90% ức chế, và hơn 90% ức chế.

Sáng chế còn bộc lộ hợp chất được mô tả ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức (I)), hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm của nó sử dụng để ức chế hoạt tính PRMT5 ở đối tượng cần điều trị.

Sáng chế còn bộc lộ hợp chất sử dụng để chọn lọc liệu pháp cho đối tượng mắc bệnh liên quan đến đột biến hoặc rối loạn do PRMT5 gây ra bao gồm các bước xác định sự có mặt của rối loạn gây ra bởi PRMT5 hoặc đột biến gen ở gen PRMT5 hoặc và bước lựa chọn, dựa vào sự có mặt của rối loạn gây ra bởi PRMT5 hoặc đột biến gen trong gen PRMT5, liệu pháp bao gồm dùng hợp chất được đề xuất. Theo các phương án nhất định, bệnh là bệnh ung thư.

Sáng chế còn bộc lộ hợp chất sử dụng để điều trị cho đối tượng cần điều trị bao gồm các bước xác định sự có mặt của rối loạn gây ra bởi PRMT5 hoặc đột biến gen ở gen PRMT5 và bước điều trị cho đối tượng cần điều trị, dựa vào sự có mặt của rối loạn gây ra

bởi PRMT5 hoặc đột biến gen trong gen PRMT5 bằng liệu pháp bao gồm việc dùng hợp chất được đề xuất. Theo các phương án nhất định, đối tượng là bệnh nhân bị ung thư.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất là hữu dụng trong việc điều trị rối loạn tăng sinh, như bệnh ung thư, khối u lành tính, bệnh tự miễn, hoặc bệnh viêm. Ví dụ, trong khi không gắn với cơ chế cụ thể bất kỳ, PRMT5 được thể hiện là có ở bệnh ung thư thiếu điều hòa cyclin D1. Hoạt tính PRMT5 tăng gây ra bởi các tác động chính kết hợp với sự phát triển khối u phụ thuộc cyclin D1 bao gồm sự ức chế CUL4, sự quá biểu hiện CDT1, và tái sao chép ADN. Hơn nữa, bệnh ung thư ở người mang đột biến ở Fbx4, cyclin D1 E3 ligaza, bộc lộ sự tích lũy nhân cyclin D1 và hoạt tính PRMT5 tăng. Xem, ví dụ, tài liệu của Aggarwal et al., Cancer Cell. (2010) 18(4):329-40. Ngoài ra, PRMT5 cũng được bao hàm trong tiến trình tuần hoàn tế bào tăng nhanh qua pha G1 và chất điều chỉnh biến đổi của G1; ví dụ, PRMT5 có thể tăng cường điều chỉnh kinaza phụ thuộc cyclin (cyclin-dependent kinase - CDK) 4, CDK6, và các cyclin D1, D2 và E1. Hơn nữa, PRMT5 có thể hoạt hóa tín hiệu phosphoinositit 3-kinaza (PI3K)/AKT. Xem, ví dụ, tài liệu của Wei et al., Cancer Sci. (2012) 103(9):1640-50. PRMT5 được báo cáo đóng vai trò trong cơ chế gây chết tế bào theo chương trình thông qua sự metyl hóa E2F-1. Xem, ví dụ, tài liệu của Cho et al., EMBO J. (2012) 31:1785-1797; Zheng et al., Mol. Cell. (2013) 52:37-51. PRMT5 được báo cáo là chất điều chỉnh chủ yếu của sự ghép nối và tác động đến sự ghép nối thay thế của ARN thông tin 'cảm biến' mà có thể dẫn đến các khuyết điểm trong các trường hợp xuôi dòng như cơ chế gây chết tế bào theo chương trình. Xem, ví dụ, tài liệu của Bezzi et al., Genes Dev. (2013) 27:1903-1916. PRMT5 được báo cáo đóng vai trò quan trọng trong tiến trình RAS-ERK. Xem, ví dụ, tài liệu của Andrew-Perez et al., Sci Signal. (2011) Sep 13;4(190)ra58 doi: 10.1126/scisignal.2001936. PRMT5 được báo cáo là có tác động đến các gen C/EBPb đích qua sự tương tác với phức chất điều hòa và do đó tác động đến sự biệt hóa tế bào và phản ứng viêm. Xem, ví dụ, tài liệu của Tsutsui et al., J. Biol. Chem. (2013) 288:20955-20965. PRMT5 được thể hiện là metyl hóa HOXA9 cần cho sự biểu hiện ELAM trong suốt phản ứng viêm EC. Xem, ví dụ, tài liệu của Bandyopadhyay et al., Mol. Cell. Biol. (2012) 32:1202-1203. Do đó, theo một số phương án, sự ức chế PRMT5 bằng hợp chất được đề xuất là hữu dụng trong việc điều trị các bệnh ung thư trong danh sách không giới hạn: bệnh ung thư vú, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư máu, u lympho, u nguyên bào tủy, ung thư tuyến trực tràng, ung thư tuyến ruột kết, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư gan, ung thư biểu mô thể nang dạng tuyến, ung thư tuyến phổi, ung thư biểu mô tế bào có vảy ở đầu và cổ, các khối u não, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô tế bào thận, khối u ác tính, u

thần kinh đệm ít nhánh, ung thư biểu mô tế bào sáng ở buồng trứng, và u nang tuyến thanh dịch buồng trứng. Xem, ví dụ, các tài liệu của Pal et al., EMBO J. (2007) 26:3558-3569 (u lympho tế bào vỏ não); Wang et al., Mol. Cell Biol. (2008) 28:6262-77 (bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính (chronic lymphocytic leukemia - CLL)); và Tae et al., Nucleic Acids Res. (2011) 39:5424-5438.

Theo một số phương án, sự ức chế PRMT5 bằng hợp chất được đề xuất là hữu dụng trong việc điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt và bệnh ung thư phổi, trong đó PRMT5 được thể hiện là có vai trò quan trọng. Xem, ví dụ, tài liệu của Gu et al., PLoS One 2012;7(8):e44033; Gu et al., Biochem. J. (2012) 446:235–241. Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất là hữu dụng để trì hoãn sự khởi phát, làm chậm sự tiến triển, hoặc cải thiện các triệu trứng của bệnh ung thư. Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất được sử dụng kết hợp với các hợp chất, thuốc, hoặc chất trị liệu khác để điều trị bệnh ung thư.

Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả ở đây là hữu dụng để điều trị bệnh ung thư bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh ung thư dây thần kinh thính giác, ung thư tuyến, bệnh ung thư tuyến thượng thận, bệnh ung thư viền hậu môn, sacôm mạch (ví dụ, sacôm bạch huyết, sacôm nội mô bạch huyết, bệnh u máu ác tính), bệnh ung thư ruột thừa, bệnh lý gama đơn dòng lành tính, bệnh ung thư mật (ví dụ, bệnh ung thư đường mật), bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư vú (ví dụ, ung thư tuyến vú, bệnh caxinom thể nhú ở vú, bệnh ung thư vú, ung thư dạng tủy ở vú), bệnh ung thư não (ví dụ, bệnh u màng não; bệnh u thần kinh đệm, ví dụ, bệnh u não tế bào hình sao, bệnh u thần kinh đệm ít nhánh; bệnh u nguyên bào tủy), bệnh ung thư phế quản, khối u caxinoit, bệnh ung thư cổ tử cung (ví dụ, ung thư tuyến cổ tử cung), ung thư dạ con, u nguyên sống (sụn), u sọ hầu, bệnh ung thư trực tràng-ruột kết (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư trực tràng, ung thư tuyến ruột kết), bệnh ung thư biểu mô, u màng não thất, sacôm nội mô (ví dụ, sacôm Kaposi, sacôm đa xuất huyết tự phát), bệnh ung thư màng trong tử cung (ví dụ, ung thư tử cung, sacôm tử cung), bệnh ung thư thực quản (ví dụ, ung thư tuyến ở thực quản, bệnh ung thư tuyến Barrett), bệnh sacôm Ewing, bệnh ung thư mắt (ví dụ, u hắc sắc tố trong mắt, u nguyên bào võng mạc), chứng tăng tính ưa eosin thông thường, bệnh ung thư túi mật, bệnh ung thư dạ dày (ví dụ, ung thư tuyến dạ dày), u mô đệm đường tiêu hóa (gastrointestinal stromal tumor - GIST), bệnh ung thư đầu và cổ (ví dụ, caxinom tế bào có vảy ở đầu và cổ), bệnh ung thư miệng (ví dụ, caxinom tế bào vảy ở miệng (oral squamous cell carcinoma - OSCC), bệnh ung thư họng (ví dụ, bệnh ung thư thanh quản, bệnh ung thư hầu, bệnh ung thư mũi hầu, bệnh ung thư miệng hầu)), bệnh ung thư máu (ví dụ, bệnh bạch cầu như bệnh bạch cầu nguyên bào cấp tính (ALL) (ví dụ,

ALL tế bào B, ALL tế bào T), bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML) (ví dụ, AML tế bào B, AML tế bào T), bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính (CML) (ví dụ, CML tế bào B, CML tế bào T), và bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL) (ví dụ, CLL tế bào B, CLL tế bào T); u lympho như u lympho Hodgkin (HL) (ví dụ, HL tế bào B, HL tế bào T) và u lympho không phải Hodgkin (NHL) (ví dụ, NHL tế bào B như u lympho tế bào lớn lan tỏa (DLCL) (ví dụ, u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL)), u lympho thể nang, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính/u lympho bạch huyết bào nhỏ (CLL/SLL), u lympho tế bào vỏ não (MCL), u lympho tế bào B vùng rìa (ví dụ, u lympho mô dạng bạch huyết kết hợp với niêm mạc (MALT), u lympho tế bào B vùng rìa nút, u lympho tế bào B vùng rìa của lách), u lympho tế bào B nguyên phát ở trung thất, u lympho Burkitt, u lympho dạng lympho-tương bào (tức là, "macroglobulin-huyết Waldenström"), bệnh bạch cầu tế bào tóc (HCL), u lympho tế bào lớn nguyên bào miễn dịch, u lympho nguyên bào lympho B tiền thân và u lympho hệ thần kinh trung ương (CNS) nguyên phát; và NHL tế bào T như u lympho/bệnh bạch cầu nguyên bào lympho T tiền thân, u lympho tế bào T ngoại biên (PTCL) (ví dụ, u lympho tế bào T ở da (CTCL) (ví dụ, u sùi dạng nấm, hội chứng Sezary), u lympho tế bào T nguyên bào miễn dịch mạch máu, u lympho tế bào T diệt tự nhiên ngoài hạch, u lympho tế bào T kiểu bệnh lý ở ruột, u lympho tế bào T giống viêm mô mỡ dưới da, u lympho tế bào lớn thoái sản); sự kết hợp của một hoặc nhiều bệnh bạch cầu/u lympho như được mô tả ở trên; và đa u tủy (MM)), bệnh chuỗi nặng (ví dụ, bệnh chuỗi alpha, bệnh chuỗi gama, bệnh chuỗi mu), u nguyên bào mạch máu, khối u nguyên bào sợi cơ dạng viêm, thoái hóa dạng tinh bột tế bào miễn dịch, ung thư thận (ví dụ, u Wilms *a.k.a.* phôi thận, caxinom tế bào thận), ung thư gan (ví dụ, ung thư tế bào gan (HCC), ung thư gan ác tính), bệnh ung thư phổi (ví dụ, caxinom bắt nguồn từ phế quản, ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC), ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC), ung thư tuyến của phổi), sacôm cơ trơn (LMS), bệnh tế bào mast (ví dụ, bệnh tế bào mast hệ thống), hội chứng loạn sản tủy (MDS), u trung biểu mô, rối loạn tăng sinh tủy xương (MPD) (ví dụ, bệnh tăng hồng cầu vô căn (PV), chứng tăng tiểu cầu vô căn (ET), dị sản tủy xương không rõ căn nguyên (AMM) xơ hóa tủy xương *a.k.a.* (MF), xơ hóa tủy xương tự phát mạn tính, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính (CML), bệnh bạch cầu ưa bạch cầu trung tính mạn tính (CNL), hội chứng tăng tính ưa eosin (HES)), u nguyên bào thần kinh, u xơ thần kinh (ví dụ, bệnh u xơ thần kinh (NF) typ 1 hoặc typ 2, u bao sợi thần kinh), ung thư thần kinh-nội tiết (ví dụ, khối u thần kinh-nội tiết dạ dày-ruột non-tụy (GEP-NET), khối u caxinoit), sacôm xương, ung thư buồng trứng (ví dụ, caxinom u tuyến, caxinom phôi buồng trứng, ung thư tuyến buồng trứng), ung thư tuyến thể nhú, bệnh ung thư tụy (ví dụ, ung thư tuyến tụy, u nhú nhầy trong ống tụy (IPMN), khối u tế bào tiểu đảo tụy), ung thư

dương vật (ví dụ, bệnh Paget ở dương vật và bìu), u tuyến tùng, khối u thần kinh ngoại bì nguyên phát (PNT), bệnh ung thư tuyến tiền liệt (ví dụ, ung thư tuyến của tuyến tiền liệt), bệnh ung thư trực tràng, sacôm cơ vân, ung thư tuyến nước bọt, ung thư da (ví dụ, caxinom tế bào vảy (SCC), u sừng gai (KA), u melanin, caxinom tế bào đáy (BCC)), ung thư ruột non (ví dụ, bệnh ung thư ruột thừa), sacôm mô mềm (ví dụ, u mô bào xơ ác tính (MFH), sacôm mỡ, khối u vỏ thần kinh ngoại vi ác tính (MPNST), sacôm sụn, sacôm sợi, sacôm niêm), caxinom tuyến nhờn, caxinom tuyến mồ hôi, u màng hoạt dịch, ung thư tinh hoàn (ví dụ, u tinh, caxinom phôi tinh hoàn), ung thư tuyến giáp (ví dụ, bệnh caxinom thể nhú của tuyến giáp, caxinom tuyến giáp thể nhú (PTC), ung thư tuyến giáp dạng tủy), ung thư niệu đạo, ung thư âm đạo, và ung thư âm hộ (ví dụ, bệnh Paget ở âm hộ).

Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất là hữu dụng trong việc điều trị rối loạn chuyển hóa, như bệnh tiểu đường hoặc chứng béo phì. Ví dụ, mặc dù không bị ràng buộc bởi cơ chế cụ thể bất kỳ, nhưng vai trò của PRMT5 đã được nhận biết trong quá trình tạo mỡ. Việc ức chế sự biểu hiện PRMT5 trong nhiều mô hình thử nghiệm nuôi cấy tế bào về việc tạo mỡ ngăn ngừa sự hoạt hóa các gen tạo mỡ, trong khi sự biểu hiện quá mức của PRMT5 tăng cường sự biểu hiện và biệt hóa của gen tạo mỡ. Xem, ví dụ, tài liệu của LeBlanc et al., Mol Endocrinol. (2012) 26:583-597. Ngoài ra, đã thấy là sự tạo mỡ đóng vai trò then chốt trong lĩnh vực bệnh học và tiến triển của bệnh tiểu đường và chứng béo phì. Xem, ví dụ, tài liệu của Camp et al., Trends Mol Med. (2002) 8:442-447. Do đó, theo một số phương án, sự ức chế PRMT5 bởi hợp chất được đề xuất là hữu dụng trong điều trị bệnh tiểu đường và/hoặc chứng béo phì.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất hữu dụng để trì hoãn sự khởi phát, làm chậm sự tiến triển, hoặc cải thiện các triệu chứng của, bệnh tiểu đường. Theo một số phương án, bệnh tiểu đường là bệnh tiểu đường Typ 1. Theo một số phương án, bệnh tiểu đường là bệnh tiểu đường Typ 2. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất hữu dụng để trì hoãn sự khởi phát, làm chậm sự tiến triển, hoặc cải thiện các triệu chứng của chứng béo phì. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất hữu dụng để giúp đối tượng giảm cân. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất, thuốc, hoặc chất trị liệu khác, như metformin và insulin, để điều trị bệnh tiểu đường và/hoặc chứng béo phì.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất hữu dụng trong điều trị rối loạn máu, ví dụ, bệnh hemoglobin, như bệnh hồng cầu hình liềm hoặc bệnh thiếu máu Địa Trung Hải β. Ví dụ, mặc dù không bị ràng buộc bởi cơ chế cụ thể bất kỳ, nhưng PRMT5 là chất kìm hãm sự biểu hiện gen γ-globin đã biết, và mức γ-globin bào thai (HbF) tăng ở

tuổi trưởng thành có liên quan đến sự cải thiện triệu chứng ở bệnh hồng cầu hình liềm và bệnh thiếu máu Địa Trung Hải β. Xem, ví dụ, tài liệu của Xu et al., Haematologica. (2012) 97:1632-1640; Rank et al. Blood. (2010) 116:1585-1592. Do đó, theo một số phương án, sự ức chế PRMT5 bởi hợp chất được đề xuất là hữu dụng trong việc điều trị rối loạn máu, như bệnh hemoglobin như bệnh hồng cầu hình liềm hoặc bệnh thiếu máu Địa Trung Hải β.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất hữu dụng để trì hoãn sự khởi phát, làm chậm sự tiến triển, hoặc cải thiện các triệu chứng của bệnh hồng cầu hình liềm. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất hữu dụng để trì hoãn sự khởi phát, làm chậm sự tiến triển, hoặc cải thiện các triệu chứng của, bệnh thiếu máu Địa Trung Hải β. Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất, thuốc, hoặc chất trị liệu khác, để điều trị bệnh hemoglobin như bệnh hồng cầu hình liềm hoặc bệnh thiếu máu Địa Trung Hải β.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất hữu dụng trong việc điều trị viêm và bệnh tự miễn. PRMT5 được báo cáo là hoạt hóa con đường truyền tín hiệu NFkB thông qua sự metyl hóa p65. PRMT5 được báo cáo là tương tác với thụ thể chết 4 và thụ thể chết 5 góp phần vào sự hoạt hóa chất ức chế hoặc kB kinaza (IKK) và yếu tố nhân-kB (NF-kB) do TRAIL gây ra. Xem, ví dụ, tài liệu của Tanaka et al., Mol. Cancer. Res. (2009) 7:557-569.; Wei et al., Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA (2013) 110:13516-21.

Thuật ngữ "bệnh viêm" đề cập đến các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý được đặc trưng bởi dấu hiệu đau (chứng đau, do tạo ra các chất độc và sự kích thích các dây thần kinh), nóng (nhiệt, do sự giãn mạch), đỏ (đường dây sống đỏ, do sự giãn mạch và lưu thông máu tăng), sưng (khối u, do dòng vào dư hoặc dòng ra hạn chế của chất lỏng), và/hoặc mất chức năng (mất chức năng (functio laesa), có thể là một phần hoặc toàn bộ, tạm thời hoặc lâu dài. Viêm có nhiều dạng và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, viêm dạng cấp tính, dính bám, teo, xuất tiết, mạn tính, xơ gan, lan tỏa, khuếch tán, tiết dịch, tơ huyết, xơ hóa, tập trung, u hạt, tăng sản, phì đại, kẽ, di căn, hoại tử, tắc nghẽn, nhu mô, tạo hình, sinh lợi, gia tăng nhanh, màng giả, có mủ, gây cứng, thanh dịch tơ huyết, huyết thanh, đơn giản, đặc hiệu, cận cấp tính, mủ, độc, do chấn thương, và/hoặc viêm loét.

Bệnh viêm làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, viêm có liên quan đến mụn trứng cá, thiếu máu (ví dụ, thiếu máu không tái tạo, thiếu máu tan huyết tự miễn), bệnh hen, viêm động mạch (ví dụ, viêm đa động mạch, viêm động mạch thái dương, viêm quanh động mạch có nốt, viêm động mạch Takayasu), viêm khớp (ví dụ, viêm khớp tinh thể, viêm xương khớp, viêm khớp vảy nến, viêm khớp thống phong, viêm khớp phản ứng, viêm khớp dạng thấp và viêm khớp Reiter), viêm đốt sống dạng thấp, chứng thoái

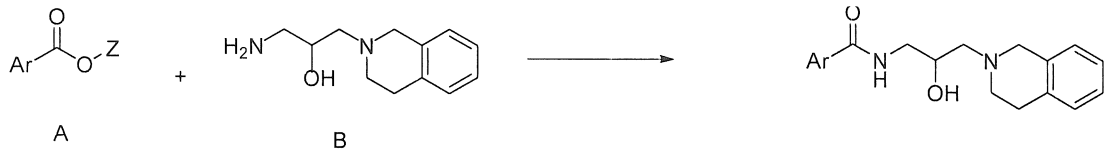
hóa dạng tinh bột, xơ cứng cột bên teo cơ, các bệnh tự miễn, dị ứng hoặc các phản ứng dị ứng, xơ vữa động mạch, viêm phế quản, viêm túi thanh mạc, viêm tuyến tiền liệt mạn tính, viêm kết mạc, bệnh Chagas, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, viêm bì cơ, viêm túi thừa, bệnh tiểu đường (ví dụ, bệnh tiểu đường typ I, bệnh tiểu đường typ 2), tình trạng bệnh lý về da (ví dụ, bệnh vảy nến, eczema, bỏng, viêm da, chứng ngứa (ghẻ)), bệnh lạc nội mạc tử cung, hội chứng Guillain-Barre, bệnh nhiễm khuẩn, bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh Kawasaki, viêm thận tiểu cầu, viêm lợi, bệnh quá mẫn, chứng nhức đầu (ví dụ, chứng nhức nửa đầu, chứng nhức đầu căng cơ), chứng tắc ruột (ví dụ, chứng tắc ruột sau phẫu thuật và chứng tắc ruột trong quá trình nhiễm khuẩn), ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, viêm bàng quang kẽ (hội chứng đau bàng quang), rối loạn dạ dày-ruột non (ví dụ, được chọn từ loét tiêu hóa, viêm ruột từng vùng, viêm túi thừa, chảy máu dạ dày-ruột non, rối loạn dạ dày-ruột non ưa eosin (ví dụ, viêm thực quản ưa eosin, viêm dạ dày ưa eosin, viêm dạ dày-ruột ưa eosin, viêm ruột kết ưa eosin), viêm dạ dày, tiêu chảy, bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GORD, hoặc từ đồng nghĩa của nó GERD), bệnh viêm ruột (IBD) (ví dụ, bệnh Crohn, viêm ruột kết mạn loét, viêm ruột kết colagen, viêm ruột kết xâm nhiễm lympho bào, viêm ruột kết do thiếu máu cục bộ, viêm ruột kết do phẫu thuật mở thông hồi tràng, hội chứng Behcet, viêm ruột kết không xác định) và hội chứng viêm ruột (IBS)), luput, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh cứng bì khu trú, chứng nhược cơ năng, chứng thiếu máu cục bộ cơ tim, hội chứng hư thận, pemphigut thông thường, bệnh thiếu máu ác tính, loét tiêu hóa, viêm đa cơ, xơ gan mật nguyên phát, viêm thần kinh có liên quan đến các rối loạn ở não (ví dụ, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, và bệnh Alzheimer), viêm tuyến tiền liệt, viêm mạn tính có liên quan đến tổn thương sọ do chiếu xạ, bệnh viêm vùng chậu, tổn thương do tái tưới máu, viêm ruột từng vùng, sốt thấp khớp, luput ban đỏ toàn thân, bệnh cứng bì, xơ cứng toàn thân tiến triển, bệnh sacoit, bệnh khớp cột sống, hội chứng Sjogren, viêm tuyến giáp, bệnh lý thải bỏ mảnh ghép, viêm gân, chấn thương hoặc tổn thương (ví dụ, chứng thương tổn do lạnh giá, tổn thương do chất kích thích hóa học, độc tố, sẹo, bỏng, tổn thương về thể chất), viêm mạch, bạch biến và bệnh u hạt Wegener.

Theo các phương án nhất định, bệnh viêm là bệnh viêm cấp tính (ví dụ, viêm do bệnh nhiễm khuẩn gây ra). Theo các phương án nhất định, bệnh viêm là bệnh viêm mạn tính (ví dụ, tình trạng bệnh lý do bệnh hen, viêm khớp và bệnh viêm ruột gây ra). Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể hữu dụng trong điều trị viêm có liên quan đến chấn thương và chứng đau cơ không viêm. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể hữu dụng trong điều trị viêm có liên quan đến bệnh ung thư.

Các bệnh tự miễn làm ví dụ, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, viêm khớp (bao gồm viêm khớp dạng thấp, bệnh khớp cột sống, viêm khớp thống phong, bệnh thoái hóa khớp như viêm xương khớp, luput ban đỏ toàn thân, hội chứng Sjogren, viêm đốt sống dạng thấp, viêm đốt sống không biệt hóa, bệnh Behcet, thiếu máu tan huyết tự miễn, bệnh đa xơ cứng, xơ cứng cột bên teo cơ, chứng thoái hóa dạng tinh bột, đau vai cấp tính, vảy nến, và viêm khớp vị thành niên), bệnh hen, xơ vữa động mạch, chứng loãng xương, viêm phế quản, viêm gân, viêm túi thanh mạc, tình trạng bệnh lý về da (ví dụ, bệnh vảy nến, eczema, bỏng, viêm da, chứng ngứa (ghẻ)), chứng đái dầm, bệnh ưa eosin, rối loạn dạ dày-ruột non (ví dụ, được chọn từ loét tiêu hóa, viêm ruột từng vùng, viêm túi thừa, chảy máu dạ dày-ruột non, rối loạn dạ dày-ruột non ưa eosin (ví dụ, viêm thực quản ưa eosin, viêm dạ dày ưa eosin, viêm dạ dày-ruột ưa eosin, viêm ruột kết ưa eosin), viêm dạ dày, tiêu chảy, bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GORD, hoặc từ đồng nghĩa của nó GERD), bệnh viêm ruột (IBD) (ví dụ, bệnh Crohn, viêm ruột kết mạn loét, viêm ruột kết colagen, viêm ruột kết xâm nhiễm lympho bào, viêm ruột kết do thiếu máu cục bộ, viêm ruột kết do phẫu thuật mở thông hồi tràng, hội chứng Behcet, viêm ruột kết không xác định) và hội chứng viêm ruột (IBS)), và các rối loạn được cải thiện bởi chất hỗ trợ nhu động dạ dày ruột (ví dụ, chứng tắc ruột, chứng tắc ruột sau phẫu thuật và chứng tắc ruột trong quá trình nhiễm khuẩn; bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GORD, hoặc từ đồng nghĩa của nó GERD); viêm thực quản ưa eosin, chứng liệt nhẹ dạ dày như chứng liệt nhẹ dạ dày do tiểu đường; bất dung nạp thức ăn và dị ứng thức ăn và các rối loạn chức năng ruột khác, như chứng loạn tiêu hóa không loét (NUD) và chứng đau ngực không do tim (NCCP, bao gồm viêm sụn-sườn)).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất hữu dụng trong việc lập trình lại tế bào soma, như lập trình lại tế bào soma thành tế bào gốc. Xem, ví dụ, tài liệu của Nagamatsu et al., J Biol Chem. (2011) 286:10641-10648. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất hữu dụng trong sự phát triển tế bào mầm, và do đó được hình dung là hữu dụng ở các lĩnh vực về kỹ thuật sinh sản và thuốc tái sinh. Xem, ví dụ, tài liệu của Ancelin et al., Nat. Cell. Biol. (2006) 8:623-630.

Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả ở đây có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp được thể hiện trên Sơ đồ 1. Hợp chất B có thể được điều chế nhờ sự mở vòng của của nhóm raxemic epoxit hoặc nhóm bất đối. Chất trung gian rượu amino này có thể được ghép đôi tạo ra amit nhờ phương pháp ghép đôi amit thông thường sử dụng axit carboxylic A trong đó Z là hydro hoặc nhờ sự amin hóa este của chất trung gian A khi Z là nhóm béo tùy ý được thế. Việc thế tiếp vòng tetrahydroisoquinolin và/hoặc vòng Ar có thể được thực hiện trước hoặc sau phản ứng ghép đôi.

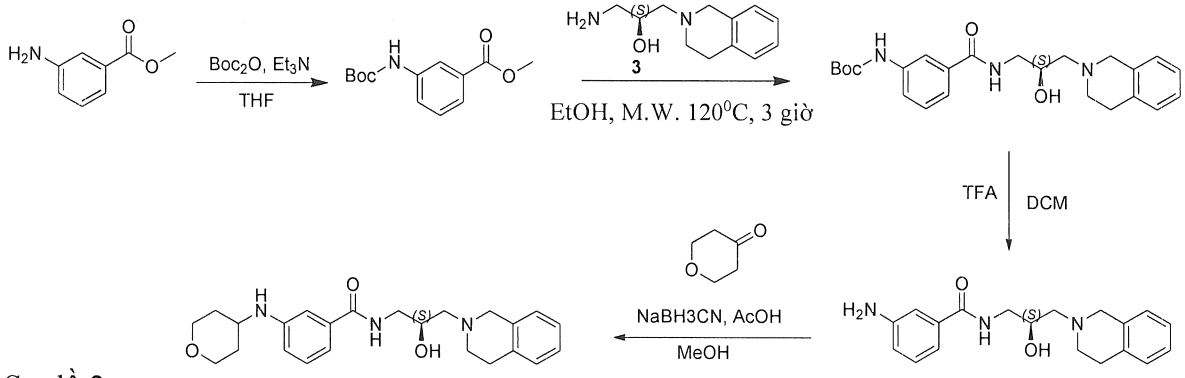


A B

Sơ đồ 1

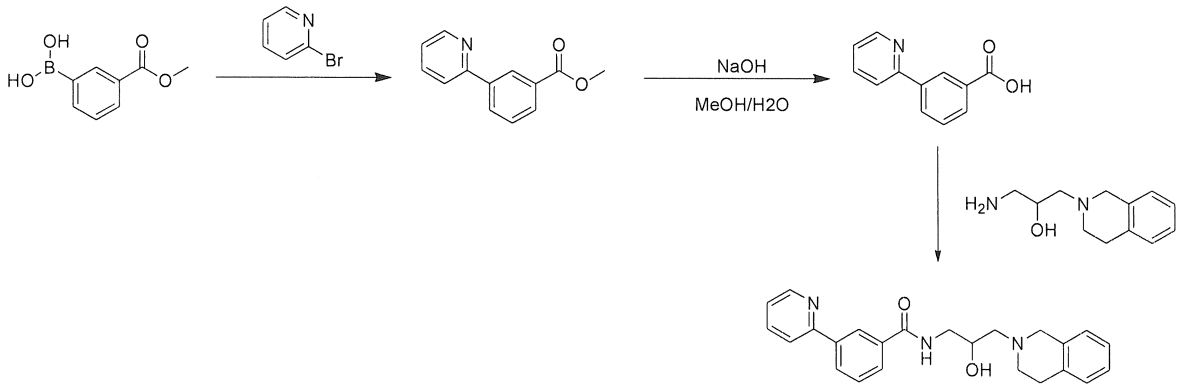
Các phản ứng tương tự có thể được thực hiện để tạo ra liên kết carbamat hoặc ure sử dụng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo một số phương án, việc ghép cặp này có thể được sử dụng để tạo ra chất trung gian chính cho sự tổng hợp tiếp theo, ví dụ, như được thể hiện trên Sơ đồ 2.



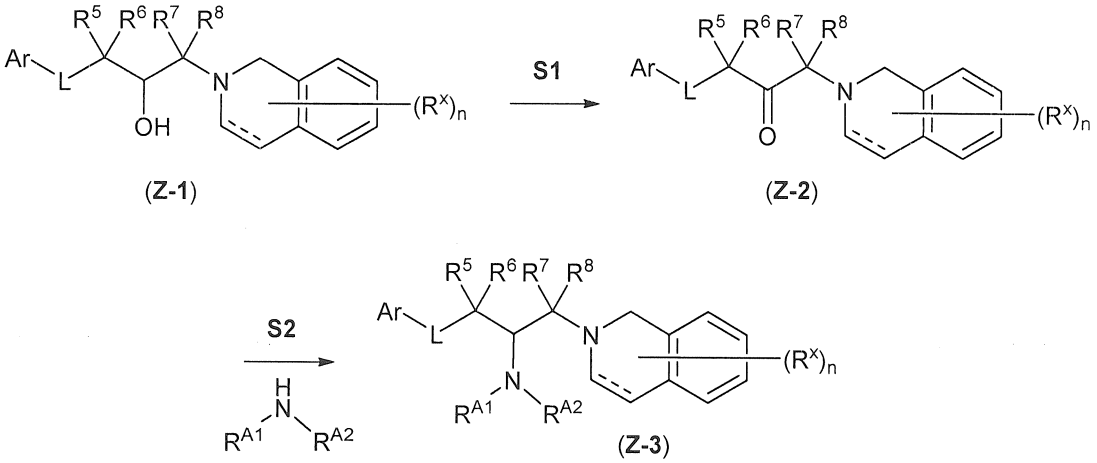
Sơ đồ 2

Theo các phương án khác, bước ghép cặp amit là bước tổng hợp cuối cùng như được thể hiện trên Sơ đồ 3.



Sơ đồ 3

Theo một số phương án của các hợp chất được mô tả ở đây, R^{12} hoặc R^{13} là amin. Ví dụ không giới hạn về trình tự tổng hợp được sử dụng để điều chế các chất tương tự được đề xuất ở đây (xem, ví dụ, Sơ đồ 4). Trong ví dụ này, rượu có công thức (Z-1) được oxy hóa trong các điều kiện thích hợp S1 tác động đến sự biến đổi thành chất trung gian keton có công thức (Z-2). Keton có công thức (Z-2) có thể được tiếp xúc với amin bậc một hoặc bậc hai trong các điều kiện thích hợp S2 tác động đến sự amin hóa khử tạo ra hợp chất amino có công thức (Z-3).



Sơ đồ 4

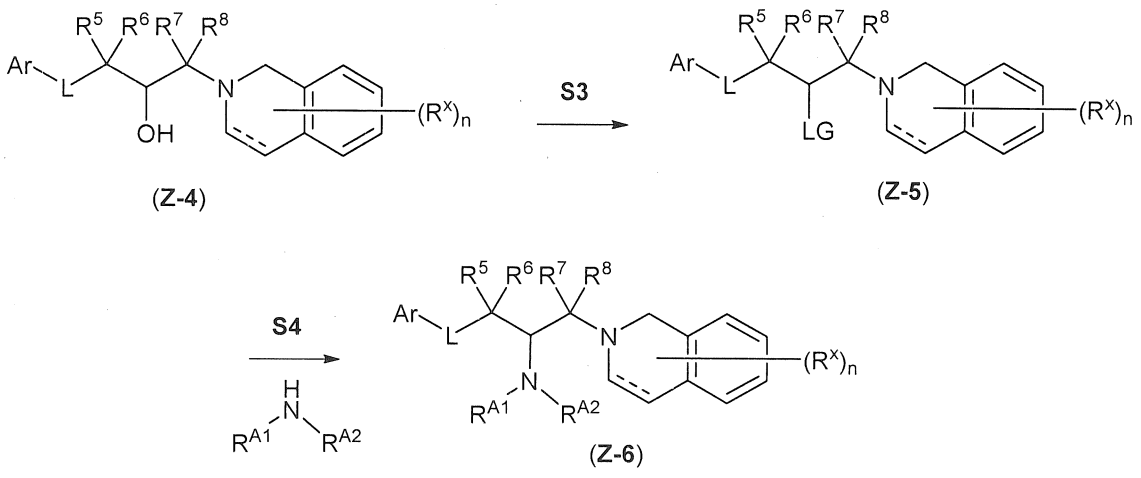
Theo một số phương án, phản ứng oxy hóa S1 được thực hiện bằng cách sử dụng chất oxy hóa tỷ lượng. Theo một số phương án, chất oxy hóa tỷ lượng là pyridinium clocromat. Theo một số phương án, chất oxy hóa tỷ lượng là pyridinium dicromat. Theo một số phương án, chất oxy hóa tỷ lượng là Dess-Martin periodinan. Theo một số phương án, chất oxy hóa tỷ lượng được điều chế tại chỗ. Theo một số phương án, chất oxy hóa tỷ lượng được điều chế tại chỗ sử dụng phức lưu huỳnh trioxit pyridin và dimetylsulfoxit. Theo một số phương án, chất oxy hóa tỷ lượng được điều chế tại chỗ sử dụng oxalyl clorua và dimetylsulfoxit. Theo một số phương án, chất oxy hóa tỷ lượng được điều chế tại chỗ sử dụng carbodiimit và dimetylsulfoxit. Theo một số phương án, chất oxy hóa tỷ lượng được điều chế tại chỗ sử dụng *N*-closucxinimit và dimetylsulfit. Theo một số phương án, phản ứng oxy hóa S1 được xúc tác. Theo một số phương án, chất xúc tác là (2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-1-yl)oxyl. Theo một số phương án, chất xúc tác là phức ruteni. Theo một số phương án, chất xúc tác là phức paladi. Theo một số phương án, chất xúc tác là phức đồng. Ví dụ về các phương pháp và điều kiện chuẩn để oxy hóa rượu, xem tài liệu của Epstein et al., Chem. Rev. (1967) 67(3):247-260 và B.M. Trost ed. "Comprehensive Organic Synthesis", (1991), Vol. 7, p 281-305.

Theo một số phương án, cả bước oxy hóa S1 và bước amin hóa khử S2 đều diễn ra trong một bình. Theo một số phương án, cả bước oxy hóa S1 và bước amin hóa khử S2 đều được thực hiện sử dụng cùng chất xúc tác. Theo một số phương án, chất xúc tác là phức rodi. Theo một số phương án, chất xúc tác là phức ruteni. Theo một số phương án, chất xúc tác là phức iridi.

Theo một số phương án, phản ứng amin hóa khử S2 được thực hiện sử dụng borohydrua. Theo một số phương án, phản ứng amin hóa khử S2 được thực hiện sử dụng natri borohydrua. Theo một số phương án, phản ứng amin hóa khử S2 được thực hiện sử dụng natri xyanoborohydrua. Theo một số phương án, phản ứng amin hóa khử S2 được

thực hiện sử dụng natri triaxetoxyborohydrua. Theo một số phương án, phản ứng amin hóa khử S2 được thực hiện sử dụng boran. Theo một số phương án, phản ứng amin hóa khử S2 được thực hiện sử dụng silyl hydrua. Theo một số phương án, phản ứng amin hóa khử S2 được thực hiện sử dụng hydro. Theo một số phương án, phản ứng amin hóa khử S2 được thực hiện theo hai bước, thứ nhất bằng cách cho keton có công thức (Z-2) tiếp xúc với amin tạo ra chất trung gian imin, và sau đó khử chất trung gian imin trong các điều kiện đủ để tạo ra hợp chất có công thức (Z-3). Theo một số phương án, các điều kiện phản ứng S2 bao gồm việc thêm axit protic. Theo một số phương án, các điều kiện phản ứng S2 bao gồm việc thêm axit aprotic. Theo một số phương án, các điều kiện phản ứng S2 bao gồm sự hình thành chất khử tại chỗ. Theo một số phương án, các điều kiện phản ứng S2 bao gồm chất xúc tác. Theo một số phương án, các điều kiện phản ứng S2 bao gồm chất xúc tác kim loại chuyển tiếp. Theo một số phương án, các điều kiện phản ứng S2 bao gồm chất xúc tác paladi hoặc niken. Theo một số phương án, phản ứng amin hóa khử S2 là sự chọn lọc lập thể. Theo một số phương án, phản ứng amin hóa khử chọn lọc lập thể S2 được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác bất đối. Ví dụ về các phương pháp và điều kiện chuẩn đối với sự amin hóa khử, xem tài liệu của Gomez et al., Adv. Synth. Catal. (2002) 344(10):1037-1057 và Abdel-Magid et al., J. Org. Chem. (1996), 61:3849.

Trình tự tổng hợp không giới hạn theo cách khác tạo ra các chất tương tự amin nêu trên được mô tả ở đây (xem Sơ đồ 5). Gốc hydroxyl của hợp chất có công thức (Z-4) có thể được biến đổi thành nhóm rời chuyển trong các điều kiện đủ S3 tạo ra hợp chất có công thức (Z-5). Nhóm rời chuyển của hợp chất có công thức (Z-5) có thể được thay thế bằng amin trong các điều kiện thích hợp S4 tạo ra hợp chất amino có công thức (Z-6).



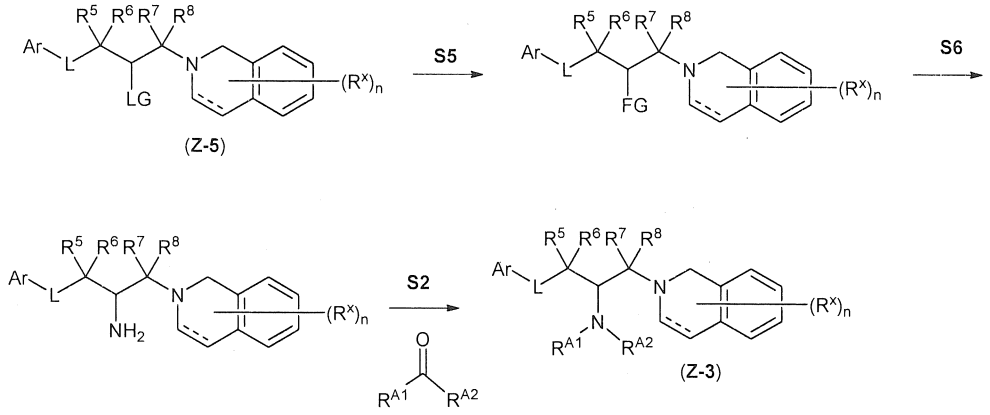
Sơ đồ 5

Theo một số phương án, LG có công thức (Z-5) là halogenua. Theo một số phương án, LG có công thức (Z-5) là brom. Theo một số phương án, LG có công thức (Z-5) là

iot. Theo một số phương án, LG có công thức (Z-5) là alkyl sulfonat được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, LG có công thức (Z-5) là aryl sulfonat được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, LG có công thức (Z-5) là metyl sulfonat. Theo một số phương án, LG có công thức (A-5) là triflometan sulfonat. Theo một số phương án, LG có công thức (Z-5) là toluen sulfonat. Theo một số phương án, LG có công thức (Z-5) là nitrobenzen sulfonat. Theo một số phương án, khi LG có công thức (Z-5) là halogenua, thì điều kiện S3 bao gồm phosphoryl halogenua. Theo một số phương án, khi LG có công thức (Z-5) là halogenua, thì điều kiện S3 bao gồm sulfuryl halogenua. Theo một số phương án, khi LG có công thức (Z-5) là sulfonat, điều kiện S3 bao gồm sulfonyl halogenua. Theo một số phương án, khi LG có công thức (Z-5) là sulfonat, điều kiện S3 bao gồm sulfonyl anhydrit. Ví dụ về các phương pháp và điều kiện chuẩn đối với sự tổng hợp halogenua hữu cơ hoặc sulfonat este, xem tài liệu của Lautens et al., Synthesis (2011) 2:342-346 hoặc Marcotullio et al., Synthesis (2006) 16:2760-2766.

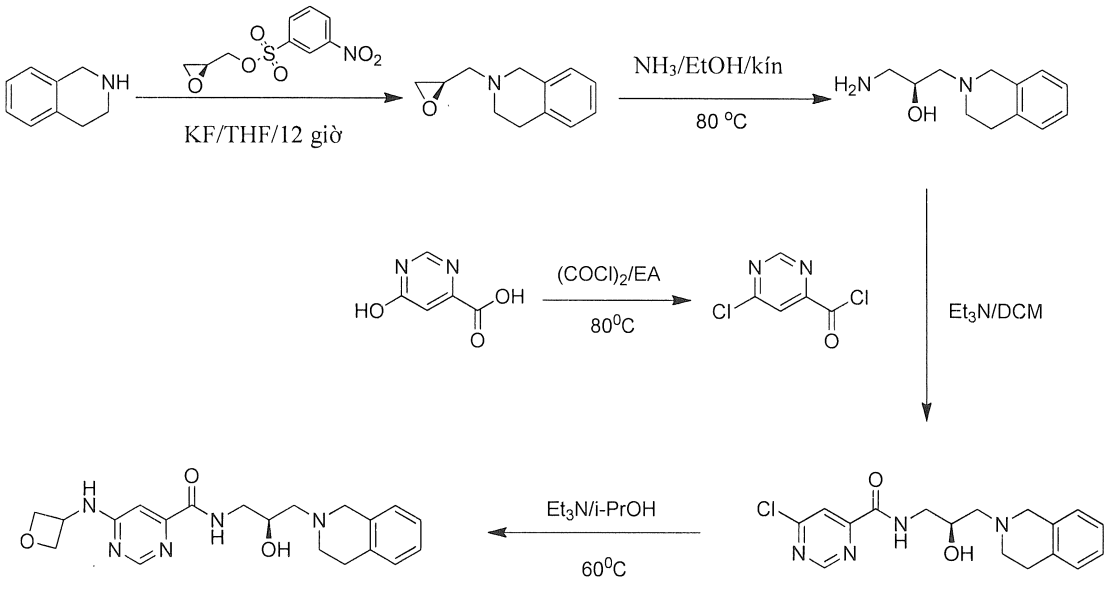
Theo một số phương án, điều kiện S4 là trung tính. Theo một số phương án, điều kiện S4 bao gồm việc thêm bazơ. Theo các phương án nhất định của điều kiện S4, bazơ là vô cơ hoặc hữu cơ. Theo các phương án nhất định của điều kiện S4, bazơ là vô cơ. Theo các phương án nhất định của điều kiện S4, bazơ là hữu cơ. Theo các phương án nhất định của điều kiện S4, bazơ là axetat kim loại, alkoxit, amit, amidin, carbonat, hydroxit, phenoxit, hoặc phosphat. Theo các phương án nhất định của điều kiện S4, bazơ là natri, kali, hoặc xezi carbonat. Theo các phương án nhất định của điều kiện S4, bazơ là natri, kali, hoặc xezi bicarbonat. Theo các phương án nhất định của điều kiện S4, bazơ là 1,1,3,3-tetrametylguanidin, 1,4-diazabixyclo[2.2.2]octan, 1,8-bis(dimetylamino)naphtalen, 1,8-diazabixycloundec-7-en, amoniac, diisopropylamin, imidazol, N,N-diisopropyletylamin, piperidin, pyridin, pyrolidin, hoặc trietylamin. Theo một số phương án của điều kiện S4, dung môi là dung môi protic phân cực. Theo một số phương án của điều kiện S4, dung môi là dung môi aprotic phân cực. Theo một số phương án của điều kiện S4, phản ứng được thực hiện không có mặt dung môi. Theo một số phương án, điều kiện S4 bao gồm chất xúc tác. Theo một số phương án của điều kiện S4, chất xúc tác là muối iodua. Theo một số phương án, cả bước S3 và bước thay thế S4 đều diễn ra trong một lọ. Theo một số phương án, gốc hydroxyl của hợp chất có công thức (Z-4) được chuyển hóa thành nhóm rời chuyển *tại chỗ*. Theo một số phương án, gốc hydroxyl của hợp chất có công thức (Z-4) được chuyển hóa thành nhóm rời chuyển *tại chỗ* sử dụng azodicarboxylat và aryl hoặc alkyl phosphin. Ví dụ về các phương pháp và điều kiện chuẩn đối với việc tổng hợp amin qua các phản ứng alkyl hóa, xem tài liệu của Salvatore *et. al*, *Tetrahedron* (2001) 57:7785-7811.

Cách tổng hợp làm ví dụ tạo ra các chất tương tự amin nêu trên được mô tả ở đây (xem Sơ đồ 6). Trong các điều kiện S5, Z-5 phản ứng với dẫn xuất của nhóm chức (FG) mà sau đó có thể được chuyển hóa thành amin bậc một. Ví dụ về các phản ứng này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, sự hình thành azit (ví dụ, qua natri azit, TMS azit v.v..) hoặc phthalimit hoặc các dẫn xuất amin được bảo vệ tương tự. Trong các điều kiện S6, sản phẩm từ S5 có thể được khử tiếp thành amin (ví dụ, bằng cách hydro hóa xúc tác hoặc trong điều kiện Staudinger với sự có mặt của PPh_3 (azit) hoặc hydrazin (Phthalimit)). Chất tương tự amin đích có thể thu được bằng cách amin hóa khử sử dụng điều kiện S2 tương tự với các điều kiện được mô tả trên Sơ đồ 4. Sự biến đổi bổ sung của gốc Ar có thể được thực hiện bằng cách, ví dụ, thế chất thơm.



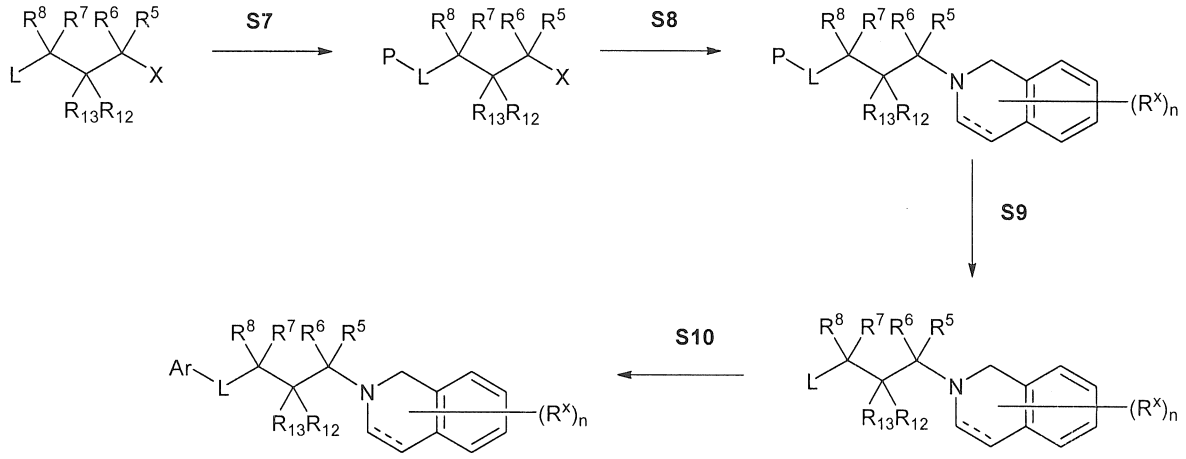
Sơ đồ 6

Cách tổng hợp làm ví dụ khác tạo ra các chất tương tự amin nêu trên được thể hiện trên Sơ đồ 7.



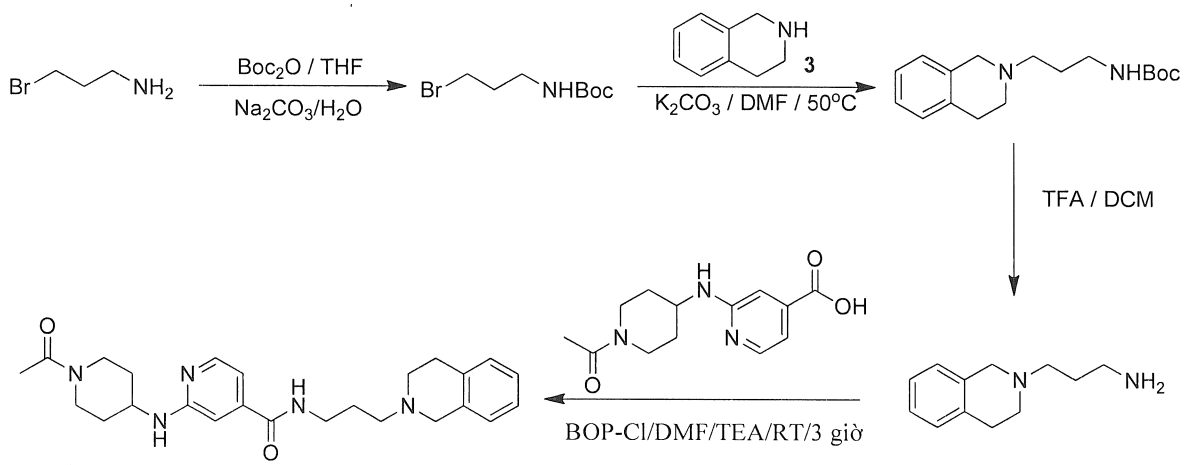
Sơ đồ 7

Cách tổng hợp làm ví dụ khác tạo ra các chất tương tự amin nêu trên được mô tả trên Sơ đồ 9. Gốc tetrahydroisoquinolin hoặc dihydroisoquinolin được ghép cặp với mạch alkylen được bảo vệ bằng cách amin hóa hoặc amin hóa khử trong điều kiện S8. Việc khử bảo vệ sản phẩm thu được sau đó phản ứng ghép đôi amit chuẩn (ví dụ như được thể hiện trên Sơ đồ 1) tạo ra chất tương tự amin đích. Sự biến đổi bổ sung có thể được thực hiện trên gốc Ar bằng các phản ứng như phản ứng thế chất thơm.



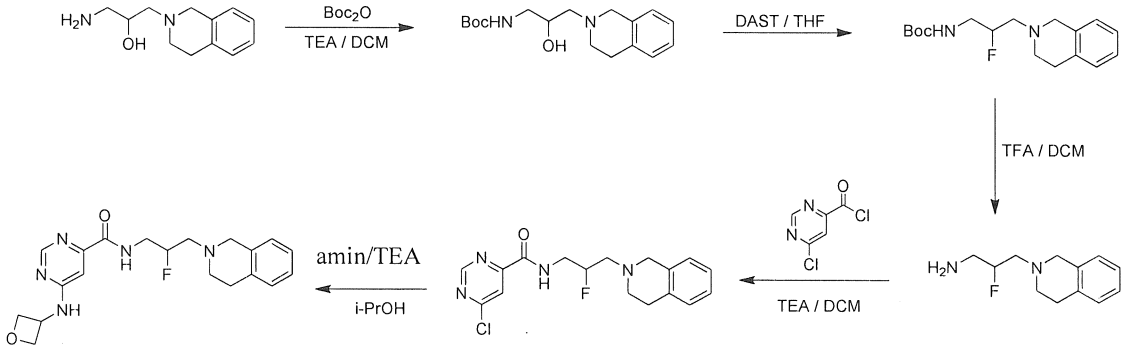
Sơ đồ 8

Cách tổng hợp làm ví dụ khác tạo ra các chất tương tự amin nêu trên được mô tả trên Sơ đồ 9.



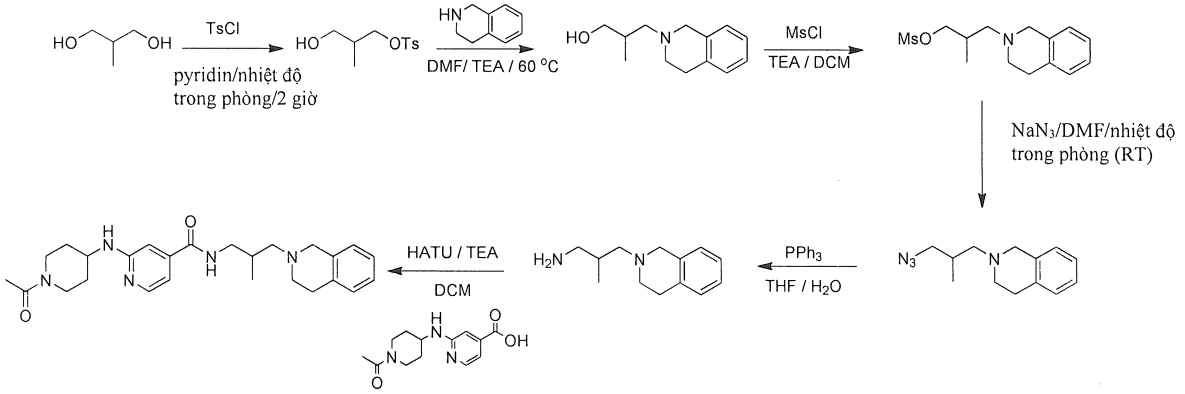
Sơ đồ 9

Cách tổng hợp làm ví dụ khác tạo ra các chất tương tự amin nêu trên được mô tả trên Sơ đồ 10.



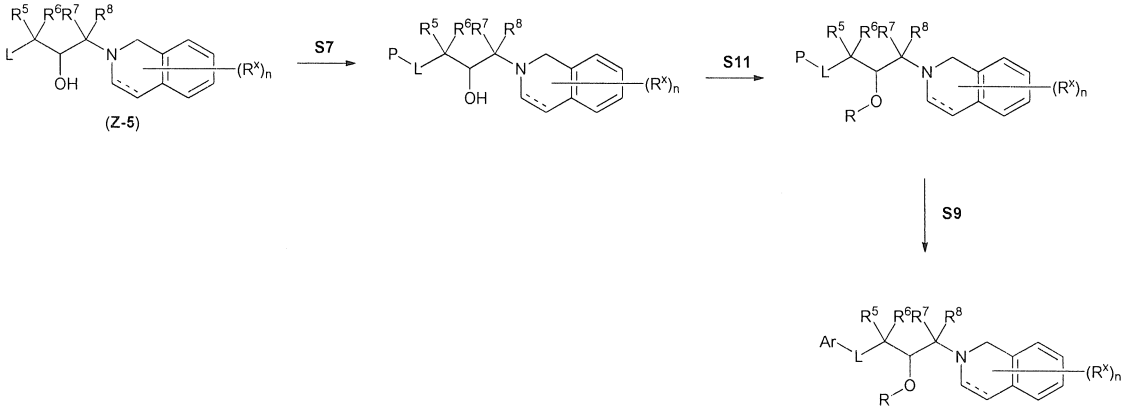
Sơ đồ 10

Cách tổng hợp làm ví dụ khác tạo ra các chất tương tự amin nêu trên được mô tả trên Sơ đồ 11.



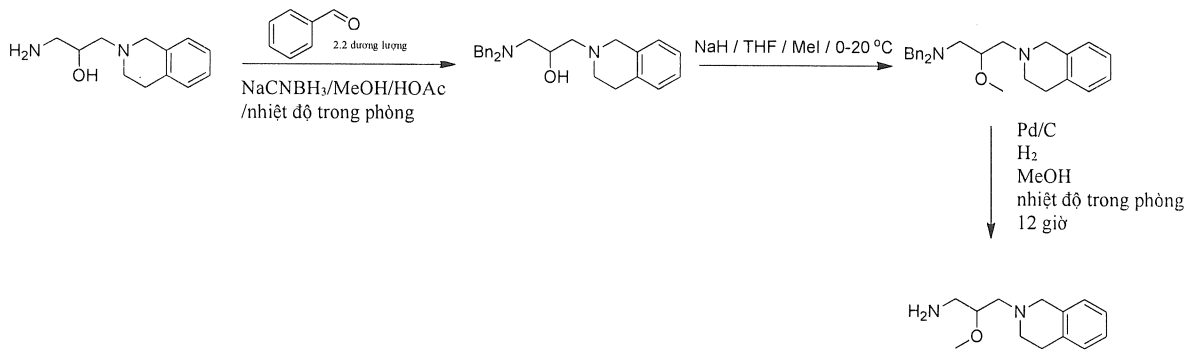
Sơ đồ 11

Cách tổng hợp làm ví dụ khác tạo ra các chất tương tự amin nêu trên được mô tả trên Sơ đồ 12. Gốc tetrahydroisoquinolin hoặc dihydroisoquinolin được bảo vệ thích hợp ở tận cùng L trong các điều kiện S7 và alkyl hóa tiếp trong các điều kiện S11 (ví dụ, điều kiện alkyl hóa tiêu chuẩn hoặc điều kiện Mitsunobu) tạo ra chất tương tự amin đích.



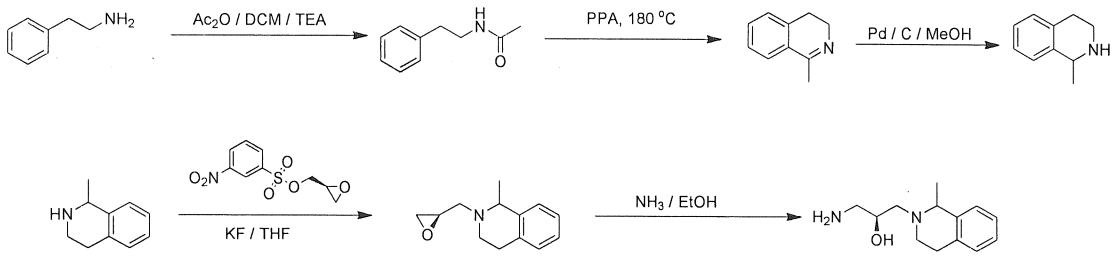
Sơ đồ 12

Cách tổng hợp làm ví dụ khác tạo ra các chất tương tự amin nêu trên được mô tả trên Sơ đồ 13.

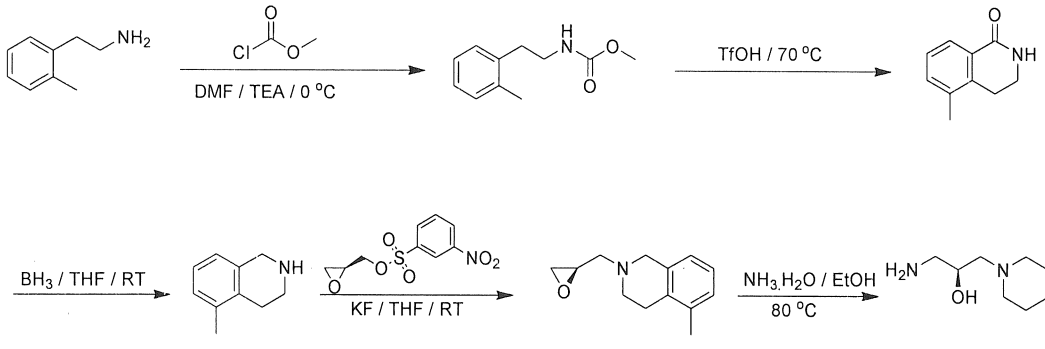


Sơ đồ 13

Cách tổng hợp làm ví dụ khác tạo ra các chất tương tự amin nêu trên được mô tả trên Sơ đồ 14.



Sơ đồ 14



Sơ đồ 15

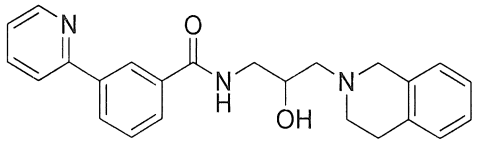
Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau được nêu nhằm mục đích để sáng chế được mô tả ở đây có thể được hiểu đầy đủ hơn. Các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa và không được hiểu là làm giới hạn sáng chế này theo cách bất kỳ.

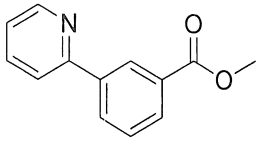
Các phương pháp tổng hợp

Hợp chất 1

N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(pyridin-2-yl)benzamit

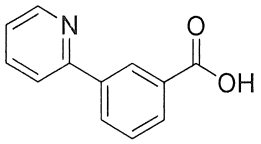


Bước 1: Metyl 3-(pyridin-2-yl)benzoat



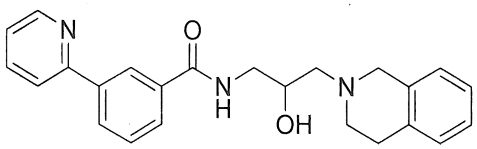
Khuấy hỗn hợp chứa axit (3-(metoxycarbonyl)phenyl)boronic (500 mg, 2,78 mmol), 2-bromopyridin (399 mg, 2,53 mmol), K_2CO_3 (1,0 g, 7,6 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (20 mg) trong dung dịch hỗn hợp chứa dioxan (10 mL) và H_2O (2,5 mL) ở 120°C trong 30 phút trong điều kiện gia nhiệt bằng vi sóng. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc và cô đặc phần lọc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột tạo ra sản phẩm mong muốn (530 mg, hiệu suất: 90%) và sử dụng trực tiếp sản phẩm này cho bước tiếp theo. LCMS (m/z): 214,1.

Bước 2: Axit 3-(pyridin-2-yl)benzoic



Thêm NaOH chứa nước (1 mL, 0,4M) vào dung dịch chứa metyl 3-(pyridin-2-yl)benzoat (300 mg, 1,40 mmol) trong MeOH (3 mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng và hòa tan phần còn lại trong nước và điều chỉnh độ pH đến 5-6 bằng HCl 2N. Chiết dung dịch bằng EtOAc (3x20 mL) và cô đặc lớp hữu cơ gom được tạo ra sản p hẩm thô mong muốn (450 mg, hiệu suất 90%) được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (m/z): 200,1(M+1).

Bước 3: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(pyridin-2-yl)benzamit

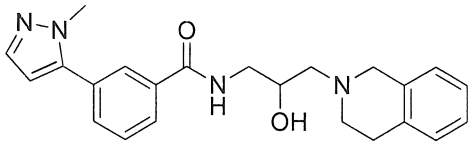


Thêm EDCI (383 mg, 2,00 mmol), HOBt (270 mg, 2 mmol), Et_3N (303 mg, 3 mmol) và 1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (206 mg, 1,00 mmol) vào dung dịch chứa axit 3-(pyridin-2-yl)benzoic (200 mg, 1,00 mmol) trong DCM (6

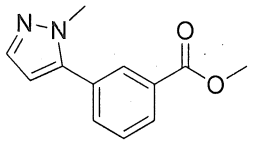
mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (10 mL) và chiết bằng DCM (3x10 mL). Sau đó làm khô và cô đặc các lớp hữu cơ gom được. Tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế tạo ra sản phẩm ở dạng muối format (70 mg, hiệu suất 18%). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): 8,64 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,13 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,93-7,90 (m, 3H), 7,60 (dd, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,26-7,14 (m, 4H), 4,44 (s, 2H), 4,38 (br.s, 1H), 3,57-3,56 (m, 4H), 3,36-3,16 (m, 4H). LCMS (m/z): 388,2 (M+1).

Hợp chất 2

N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzamit

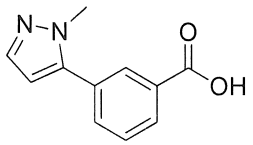


Bước 1: Metyl 3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoat



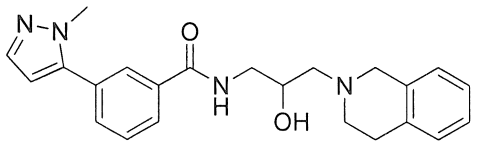
Khuấy hỗn hợp chứa axit (3-(metoxycarbonyl)phenyl)boronic (270 mg, 1,5 mmol), 5-bromo-1-metyl-1H-pyrazol (200 mg, 1,25 mmol), K_2CO_3 (518 mg, 3,75 mmol) và Pd(dppf)Cl_2 (10 mg) trong dung dịch hỗn hợp chứa dioxan (8 mL) và H_2O (2 mL) ở 120°C trong 30 phút trong điều kiện gia nhiệt bằng vi sóng. Lọc chất xúc tác và cô đặc phần lọc. Sau đó tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng dầu không màu (226 mg, hiệu suất 60%). Sản phẩm này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. LCMS (m/z): 217,1.

Bước 2: Axit 3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoic



Thêm NaOH chứa nước (1 mL, 0,4M) vào dung dịch chứa metyl 3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoat (200 mg, 0,93 mmol) trong MeOH (3 mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng và hòa tan phần còn lại trong nước và điều chỉnh độ pH đến 5-6 bằng HCl 2N. Chiết dung dịch bằng EtOAc (2x20 mL). Làm khô và cô đặc các lớp hữu cơ gom được tạo ra sản phẩm thô đích mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. LCMS (m/z): 203,1(M+1).

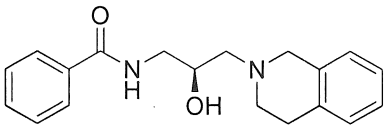
Bước 3: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzamit



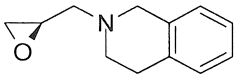
Thêm EDCI (245 mg, 1,28 mmol), HOBt (173 mg, 1,28 mmol), Et_3N (195 mg, 1,93 mmol) và 1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (132 mg, 0,64 mmol) vào dung dịch chứa axit 3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoic (130 mg, 0,64 mmol) trong DCM (6 mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ cho đến khi phản ứng hoàn toàn được chỉ ra bởi TLC. Sau đó, pha loãng dung dịch phản ứng bằng nước (10 mL) và chiết bằng DCM (2x10 mL) sau đó cô đặc các lớp hữu cơ gom được. Tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế tạo ra sản phẩm mong muốn (60 mg, hiệu suất 25%). ^1H NMR (400 MHz, MeOD): 7,55 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,24-7,15 (m, 3H), 6,85-6,73 (m, 4H), 6,03 (s, 1H), 4,22 (br.s, 1H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,17-2,73 (m, 7H). LCMS (m/z): 391,2 (M+1).

Hợp chất 3

(S)-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)benzamit

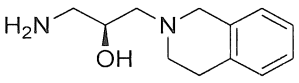


Bước 1: (R)-2-(oxiran-2-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin



Thêm K_2CO_3 (5,19 g, 37,6mmol) vào dung dịch chứa 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (1g, 7,52mmol) trong MeOH (40 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy trong 30 phút, thêm (R)-2-(clometyl) oxiran (0,692g, 7,52 mmol) vào phản ứng. Sau đó khuấy hỗn hợp ở 0°C qua đêm trước khi lọc và rửa chất rắn bằng MeOH. Cô đặc dung dịch và tinh chế phần còn lại bằng phân đoạn cột tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu không màu (độ tinh khiết 70%). Sử dụng trực tiếp phần thô này cho bước tiếp theo. LCMS (m/z): 190,1(M+1).

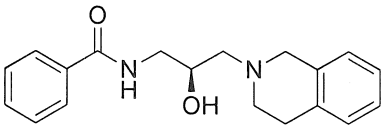
Bước 2: (S)-1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol



Thêm NH_4OH (600 mg, 35,2 mmol) vào dung dịch chứa (R)-2-(oxiran-2-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (200 mg, 5,2 mmol) trong EtOH (20 mL) ở -78°C. Sau đó

làm ẩm hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt ở 100°C trong 3 giờ trong ống kín. Cô đặc hỗn hợp phản ứng và sử dụng sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (m/z): 207,1(M+1).

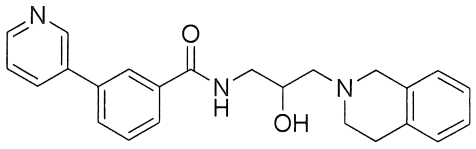
Bước 3: (S)-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)benzamit



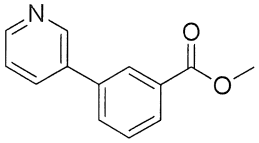
Khuấy dung dịch chứa (S)-1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (200 mg, 0,97mmol), axit benzoic (122,5 mg, 1,07 mmol), HATU (387,6mg, 1,02 mmol) và TEA (196,1 mg, 1,94 mmol) trong DCM (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ cho đến khi hoàn thành phản ứng. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng DCM (20 ml x 2). Làm khô và cô đặc các lớp hữu cơ gom được với phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế và phân tách SFC tạo ra hợp chất mong muốn (55 mg, hiệu suất 18%). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): 7,66 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,26 (d, *J*=7,6 Hz, 2H), 6,99-6,89 (m, 4H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,43-3,37 (m, 2H), 2,77-2,72 (m, 4H), 2,56-2,53 (m, 2H). LCMS (m/z): 311,1(M+1).

Hợp chất 8

N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(pyridin-3-yl)benzamit

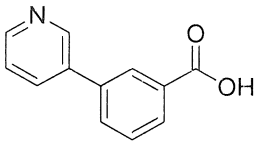


Bước 1: Metyl 3-(pyridin-3-yl)benzoat



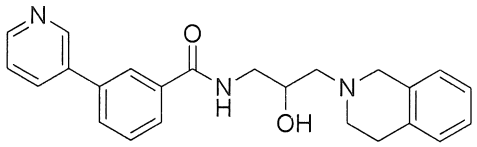
Khuấy hỗn hợp chứa axit (3-(metoxycarbonyl)phenyl)boronic (600 mg, 3,33 mmol), 3-bromopyridin (479 mg, 3,0 mmol), K_2CO_3 (1,2 g, 9,0 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (50 mg) trong dung môi chứa dioxan (10 mL) và H_2O (2,5 mL) ở 120°C trong 30 phút với việc gia nhiệt bằng vi sóng trong N_2. Sau đó lọc chất xúc tác và cô đặc phần lọc. Sau đó tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột tạo ra sản phẩm mong muốn và sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. (630 mg, hiệu suất 90%).

Bước 2: Axit 3-(pyridin-3-yl)benzoic



Thêm NaOH chứa nước (1,5 mL, 0,4M) vào dung dịch chứa metyl 3-(pyridin-3-yl)benzoat (450 mg, 2,1 mmol) trong MeOH (5 mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ sau đó cô đặc dung dịch phản ứng và hòa tan phần còn lại thu được trong nước và điều chỉnh độ pH đến 5-6 bằng HCl 2N. Sau đó tiến hành chiết sử dụng EtOAc với lớp hữu cơ được làm khô và cô đặc tạo ra sản phẩm đích được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (600 mg, hiệu suất 90%). LCMS (m/z): 200,1 (M+1).

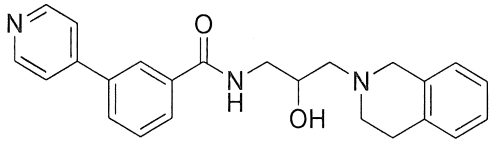
Bước 3: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(pyridin-3-yl)benzamit



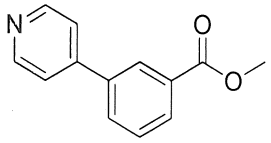
Thêm EDCI (215 mg, 1,10 mmol), HOBt (148 mg, 1,10 mmol), Et_3N (228 mg, 2,25 mmol) và 1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (185 mg, 0,90 mmol) vào dung dịch chứa axit 3-(pyridin-3-yl)benzoic (150 mg, 0,75 mmol) trong DCM (6 mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó rửa dung dịch phản ứng bằng nước và chiết bằng DCM. Cô đặc, làm khô lớp hữu cơ và tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế tạo ra sản phẩm mong muốn nêu ở đề mục (110 mg, hiệu suất 34%). ^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ 8,80 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,52 (dd, J_1=4,8 Hz, J_2=3,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,09 (dd, J_1=8,8 Hz, J_2=1,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,06-6,95 (m, 4H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,60-3,47 (m, 2H), 2,85-2,79 (m, 4H), 2,69-2,59 (m, 2H). LCMS (m/z): 388,2 (M+1).

Hợp chất 9

N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(pyridin-4-yl)benzamit

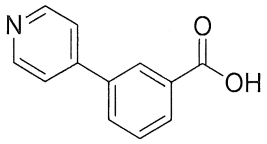


Bước 1: Metyl 3-(pyridin-4-yl)benzoat



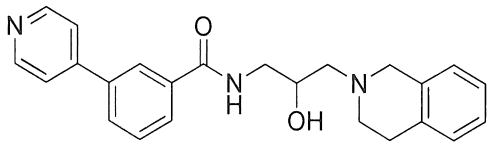
Khuấy hỗn hợp chứa axit (3-(metoxycarbonyl)phenyl)boronic (600 mg, 3,33 mmol), 4-bromopyridin (583,5 mg, 3,0 mmol), K_2CO_3 (1,2 g, 9,0 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (50 mg) trong dung dịch chứa dioxan (10 mL) và H_2O (2,5 mL) ở 120°C trong 30 phút cùng với gia nhiệt bằng vi sóng. Lọc chất xúc tác và cô đặc phần lọc. Sau đó tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (630 mg, hiệu suất 90%).

Bước 2: Axit 3-(pyridin-4-yl)benzoic



Thêm dung dịch NaOH chứa nước (1,5 mL, 0,4M) vào dung dịch chứa metyl 3-(pyridin-4-yl)benzoat (450 mg, 2,1 mmol) trong MeOH (5 mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó cô đặc dung dịch phản ứng, hòa tan tiếp phần còn lại trong nước và điều chỉnh độ pH đến 5~6 bằng HCl 2N. Sau khi chiết bằng EtOAc, làm khô và cô đặc các lớp hữu cơ tạo ra sản phẩm mong muốn (600 mg, hiệu suất 90%). LCMS (m/z): 200,1 (M+1).

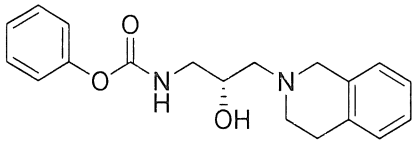
Bước 3: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(pyridin-4-yl)benzamit



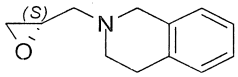
Thêm EDCI (430 mg, 2,20 mmol), HOBt (296 mg, 2,20 mmol), Et_3N (556 mg, 4,50 mmol) và 1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (370 mg, 1,80 mmol) vào dung dịch chứa axit 3-(pyridin-4-yl)benzoic (300 mg, 1,5 mmol) trong DCM (6 mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, sau đó rửa hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng DCM. Sau đó làm khô, cô đặc lớp hữu cơ và tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (230 mg, hiệu suất 40%). ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8,54 (d, *J*=4,0 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,64 (dd *J*=4,0 Hz, 2H), 7,48 (dd, *J* =7,6 Hz, 1H), 7,03-6,95 (m, 4H), 4,13 (br.s, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,60-3,48 (m, 2H), 2,80-2,77 (m, 4H), 2,63-2,59 (m, 2H). LCMS (m/z): 388,2 (M+1).

Hợp chất 11

(R)-phenyl (3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)carbamat

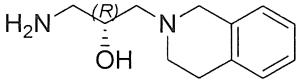


Bước 1:(S)-2-(oxiran-2-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin



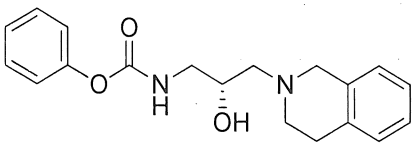
Thêm KF (8,57 g, 150,4mmol) vào dung dịch chứa 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (5g, 7,52mmol) trong THF (100 mL) ở 0°C. Thêm (R)-oxiran-2-ylmetyl 3-nitrobenzensulfonat (10,7g, 41,4 mmol) vào phản ứng trong 1 giờ. Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc và rửa bằng THF. Sau đó, cô đặc dung dịch và sử dụng phần còn lại cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (11,3 g, hiệu suất 80%). LCMS (m/z): 190,1 (M+1).

Bước 2: (R)-1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol



Tạo bọt NH_3 trong dung dịch chứa (S)-2-(oxiran-2-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (2,2g, 0,012 mol) trong EtOH (30 mL) trong -78°C. Sau đó làm kín và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 3 giờ. Sau khi LCMS chỉ ra phản ứng đã hoàn thành, cô đặc hỗn hợp và sử dụng sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (2,2 g, hiệu suất 90%). LCMS (m/z): 207,1 (M+1).

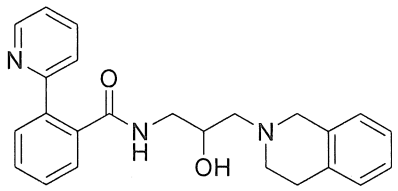
Bước 3: (R)-phenyl (3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)carbamat



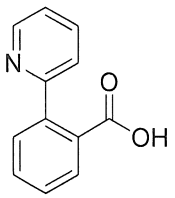
Thêm TEA (1 mL) vào dung dịch khuấy chứa (R)-1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (200 mg, 0,97 mmol) trong 15 mL DCM khan và làm lạnh dung dịch đến 0°C. Sau đó thêm nhỏ giọt phenyl carbonochloridat (151,3mg, 1,02 mmol) trong DCM (10 mL) vào phản ứng trong 20 phút và sau đó khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó pha loãng dung dịch bằng nước, chiết bằng DCM, cô đặc lớp hữu cơ, tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra sản phẩm ở dạng muối format (125 mg, hiệu suất 40%). ^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ 7,35 (dd, J=7,6 Hz, 2H), 7,31-7,18 (m, 5H), 7,08 (d, J=7,6 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,22-4,19 (m, 1H), 3,48 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 3,27-3,10 (m, 6H). LCMS (m/z): 327,2 (M+1).

Hợp chất 12

N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-2-(pyridin-2-yl)benzamit

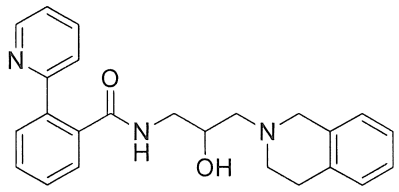


Bước 1: Axit 2-(pyridin-2-yl)benzoic



Khuấy hỗn hợp chứa axit 2-boronobenzoic (400 mg, 2,4 mmol), 2-bromopyridin (416 mg, 2,6 mmol), K_2CO_3 (994 mg, 7,2 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (20 mg) trong dioxan (8 mL) và H_2O (2 mL) ở 125°C trong 30 phút, trong điều kiện gia nhiệt bằng vi sóng trong N_2. Lọc chất xúc tác, và axit hóa phần lọc bằng HCl 2N đến độ pH 5~6. Cô đặc dung dịch, và hòa tan phần còn lại trong MeOH và lọc. Cô đặc phần lọc, và tinh chế phần còn lại bằng TLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (205 mg, hiệu suất 42,9%). LCMS (m/z): 200,0 (M+1).

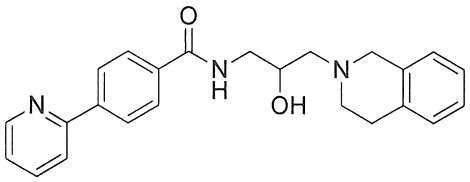
Bước 2: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-2-(pyridin-2-yl) benzamit



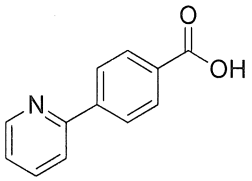
Thêm EDCI (215 mg, 1,1 mmol), HOBt (148 mg, 1,1 mmol), Et_3N (228 mg, 2,25 mmol) và 1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (185 mg, 0,9 mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(pyridin-2-yl)benzoic (150 mg, 0,75 mmol) trong DCM (6 mL). Khuấy hỗn hợp ở 25°C trong 16 giờ. Rửa dung dịch phản ứng bằng nước và chiết bằng DCM. Sau đó cô đặc lớp hữu cơ, và tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (80 mg, hiệu suất 27,5%). ^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,60-8,53 (m, 1H), 7,89-7,81 (m, 1H), 7,63-7,51 (m, 4H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,12-7,05 (m, 3H), 7,05-6,98 (m, 1H), 4,05-3,93 (m, 1H), 3,73-3,63 (s, 2H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,31-3,23 (m, 1H), 2,92-2,75 (m, 4H), 2,56 (s, 2H). LCMS (m/z): 388,2 (M+1).

Hợp chất 13

N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-4-(pyridin-2-yl)benzamit

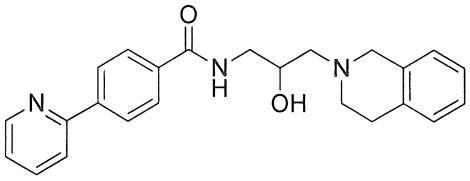


Bước 1: Axit 4-(pyridin-2-yl)benzoic



Khuấy hỗn hợp chứa axit 4-boronobenzoic (200 mg, 1,2 mmol), 2-bromopyridin (208 mg, 1,3 mmol), K_2CO_3 (497 mg, 3,6 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (10 mg) trong dioxan (4 mL) và H_2O (1 mL) ở 125°C trong 30 phút cùng với gia nhiệt bằng vi sóng trong N_2. Lọc chất xúc tác, và axit hóa phần lọc bằng HCl 2N đến độ pH 5~6. Cô đặc dung dịch, và hòa tan phần còn lại trong MeOH và lọc. Cô đặc phần lọc, và tinh chế phần còn lại bằng TLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (100 mg, hiệu suất 41,8%). LCMS (m/z): 200,1 (M+1).

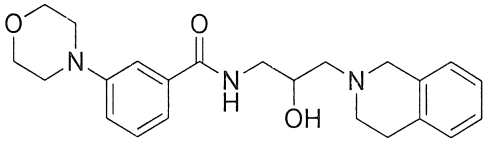
Bước 2: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-4-(pyridin-2-yl)benzamit



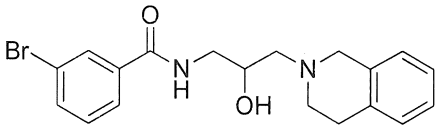
Thêm EDCI (144 mg, 0,75 mmol), HOBt (101 mg, 0,75 mmol), Et_3N (152 mg, 1,5 mmol) và 1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (103 mg, 0,5 mmol) vào dung dịch chứa axit 4-(pyridin-2-yl)benzoic (100 mg, 0,5 mmol) trong DCM (5 mL). Khuấy hỗn hợp ở 25°C trong 16 giờ. Rửa dung dịch phản ứng bằng nước và chiết bằng DCM. Cô đặc lớp hữu cơ, và tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (30 mg, hiệu suất 15,5%). ^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,70-8,60 (m, 1H), 8,01-7,84 (m, 6H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,16-6,99 (m, 4H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,62-3,46 (m, 2H), 2,92 (s, 4H), 2,78-2,65 (m, 2H). LCMS (m/z): 388,2 (M+1).

Hợp chất 14

N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-morpholinobenzamit

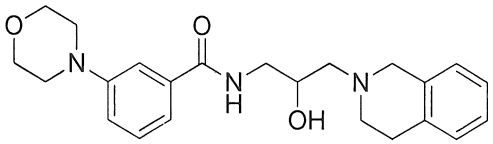


Bước 1: 3-bromo-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)benzamit



Thêm Et_3N (303 mg, 3,0 mmol), EDCI (383 mg, 2,0 mmol), HOBt (270 mg, 2,0 mmol) và 1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (247 mg, 1,2 mmol) vào dung dịch chứa axit 3-bromobenzoic (200 mg, 1,0 mmol) trong DCM (8 mL). Khuấy hỗn hợp ở 25°C trong 6 giờ. Xử lý hỗn hợp bằng nước và chiết bằng EA. Rửa lớp hữu cơ bằng $NaHCO_3$, nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô đặc tạo ra hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (300 mg, hiệu suất 77%). LCMS (m/z): 390,1 (M+1).

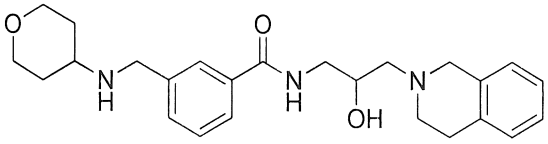
Bước 2: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-morpholino benzamit



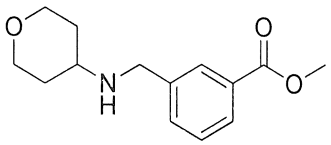
Khuấy hỗn hợp chứa 3-bromo-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl) benzamit (200 mg, 0,51 mmol), morpholin (44 mg, 0,51 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (46 mg, 0,05 mmol), BINAP (62 mg, 0,1 mmol) và NaOtBu (73 mg, 0,77 mmol) trong toluen (6 mL) ở hồi lưu trong 16 giờ trong N_2. Cô đặc dung dịch phản ứng, và hòa tan phần còn lại trong EA và lọc. Cô đặc phần lọc, và tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (15 mg, hiệu suất 7,5%). ^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,48 (brs, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,37-7,28 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 3H), 7,18-7,11 (m, 2H), 4,31-4,23 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,86 (dd, *J*=5,1, 4,8 Hz, 4H), 3,61-3,44 (m, 2H), 3,32-3,29 (m, 2H), 3,25-3,16 (m, 4H), 3,14-2,97 (m, 4H). LCMS (m/z): 396,2 (M+1).

Hợp chất 15

N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)metyl)benzamit

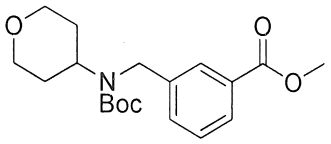


Bước 1: Metyl 3-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)metyl)benzoat



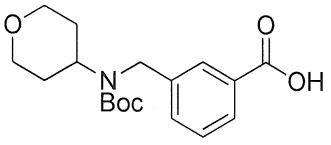
Thêm tetrahydro-2H-pyran-4-amin (303 mg, 3,0 mmol) và AcOH (0,05 mL) vào dung dịch chứa metyl 3-formylbenzoat (492 mg, 3,0 mmol) trong MeOH (10 mL). Khuấy hỗn hợp ở 25°C trong 2 giờ. Thêm $NaBH_3CN$ (945 mg, 15,0 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 16 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng và hòa tan phần còn lại trong nước và chiết bằng DCM. Cô đặc lớp hữu cơ, và tinh chế phần còn lại bằng TLC điều chế tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (500 mg, hiệu suất 67%). LCMS (m/z): 250,1 (M+1).

Bước 2: Metyl 3-(((tert-butoxycarbonyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-metyl)benzoat



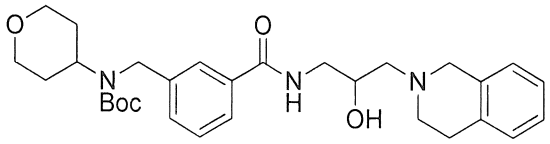
Thêm Boc_2O (418 mg, 1,9 mmol) và Et_3N (243 mg, 2,4 mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)metyl)benzoat (400 mg, 1,6 mmol) trong dung dịch hỗn hợp chứa THF (10 mL) và H_2O (1 mL). Khuấy hỗn hợp ở 25°C trong 16 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng để loại bỏ THF, và hòa tan phần còn lại trong nước và chiết bằng EA. Cô đặc lớp hữu cơ, và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (550 mg, 98%). LCMS (m/z): 350,1 (M+1).

Bước 3: Axit 3-(((tert-butoxycarbonyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)metyl)benzoic



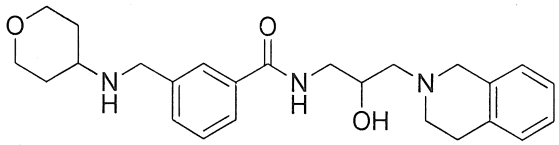
Thêm NaOH chứa nước (2,0 mL, 40% trọng lượng) vào dung dịch chứa metyl 3-(((tert-butoxycarbonyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)metyl)benzoat (550 mg, 1,57 mmol) trong MeOH (5 mL). Khuấy hỗn hợp ở 25°C trong 4 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng, và hòa tan phần còn lại trong nước và điều chỉnh độ pH đến 5~6 bằng HCl 2N và chiết bằng EA. Cô đặc lớp hữu cơ tạo ra sản phẩm mong muốn (300 mg, hiệu suất 57%). LCMS (m/z): 336,1 (M+1).

Bước 4: Tert-butyl 3-((3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)carbamoyl) benzyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)carbamat



Thêm EDCI (257 mg, 1,34 mmol), HOBt (181 mg, 1,34 mmol), Et_3N (270 mg, 2,67 mmol) và 1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (183 mg, 0,89 mmol) vào dung dịch chứa axit 3-(((tert-butoxycarbonyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)metyl)benzoic (300 mg, 0,89 mmol) trong DCM (8 mL). Khuấy hỗn hợp ở 25°C trong 16 giờ. Rửa dung dịch phản ứng bằng nước và chiết bằng DCM. Cô đặc lớp hữu cơ tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (350 mg, hiệu suất 65%). LCMS (m/z): 524,3 (M+1).

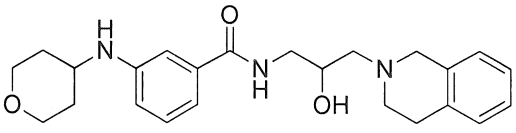
Bước 5: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(((tetrahydro-2H-pyan-4-yl)amino)metyl)benzamit



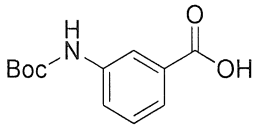
Thêm TFA (6 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl 3-((3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)carbamoyl)benzyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)carbamat (450 mg, thô) trong DCM (6 mL). Khuấy hỗn hợp ở 25°C trong 16 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng, và tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (200 mg, 54,9%). ^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,08 (s, 1H), 8,00-7,89 (m, 1H), 7,81-7,68 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39-7,15 (m, 4H), 4,75-4,47 (m, 2H), 4,46-4,39 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,05 (dd, *J*=11,6, 3,6 Hz, 2H), 3,98-3,70 (brs, 1H), 3,62-3,55 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 4H), 3,45-3,32 (m, 2H), 3,32-3,06 (m, 2H), 2,22-2,07 (m, 2H), 1,89-1,72 (m, 2H). LCMS (m/z): 424,2 (M+1).

<u>Hợp chất 16</u>

N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)benzamit

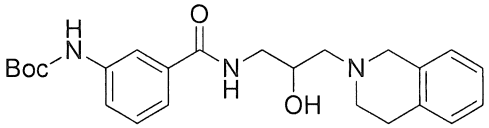


Bước 1: Axit 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)benzoic



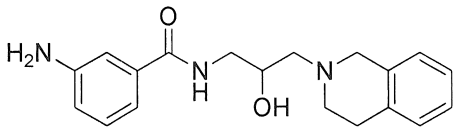
Thêm Boc_2O (2,18 g, 10 mmol) và Et_3N (1,52 g, 15 mmol) vào dung dịch chứa axit 3-aminobenzoic (1,37 g, 10 mmol) trong dung dịch hỗn hợp chứa THF (20 mL) và H_2O (2 mL). Khuấy hỗn hợp ở 25°C trong 16 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng và hòa tan phần còn lại trong nước và chiết bằng EA. Cô đặc lớp hữu cơ tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (2,3 g, hiệu suất 97%). LCMS (m/z): 260,0 (M+23).

Bước 2: Tert-butyl (3-((3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)carbamoyl) phenyl)carbamat



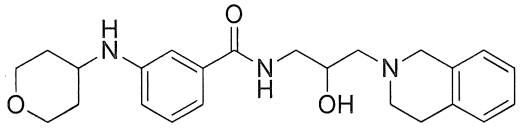
Thêm EDCI (3,0 g, 15,7 mmol), HOBt (2,1 g, 15,7 mmol), Et_3N (2,1 g, 21 mmol) và 1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (2,2 g, 10,5 mmol) vào dung dịch chứa axit 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)benzoic (2,5 g, 10,5 mmol) trong DCM (25 mL). Khuấy hỗn hợp ở 25°C trong 16 giờ. Rửa dung dịch phản ứng bằng nước, chiết bằng DCM và cô đặc lớp hữu cơ, và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột tạo ra sản phẩm mong muốn (3,2 g, hiệu suất 71%). LCMS (m/z): 426,3 (M+1).

Bước 3: 3-amino-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl) benzamit



Thêm TFA (5 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl (3-((3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)carbamoyl)phenyl)carbamat (500 mg, 1,18 mmol) trong DCM (5 mL). Khuấy hỗn hợp ở 25°C trong 16 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng, và hòa tan phần còn lại trong nước, độ pH được điều chỉnh đến 7~7,5 bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và chiết bằng EA. Cô đặc lớp hữu cơ tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (360 mg, hiệu suất 94%). Sử dụng sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (m/z): 326,2 (M+1).

Bước 4: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)benzamit

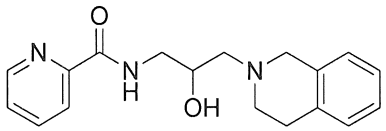


Thêm dihydro-2H-pyran-4(3H)-on (88 mg, 1,0 mmol) và AcOH (0,05 mL) vào

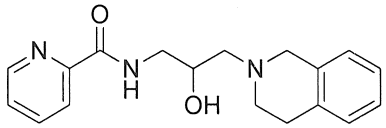
dung dịch chứa 3-amino-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)benzamit (325 mg, 1,0 mmol) trong MeOH (10 mL). Khuấy hỗn hợp ở 25°C trong 2 giờ. Thêm $NaBH_3CN$ (630 mg, 10,0 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 16 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng, và hòa tan phần còn lại trong nước, chiết bằng EA. Cô đặc lớp hữu cơ, và tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (200 mg, hiệu suất 48,9%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,44 (brs, 1H), 7,32-7,20 (m, 3H), 7,20-7,13 (m, 2H), 7,13-7,09 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,86-6,77 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,35-4,25 (m, 1H), 4,03-3,89 (m, 2H), 3,63-3,40 (m, 7H), 3,31-3,07 (m, 4H), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H). LCMS (m/z): 410,2 (M+1).

Hợp chất 17

N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)picolinamit



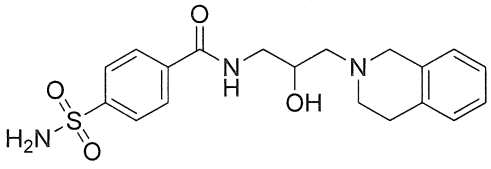
Bước 1: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)picolinamit



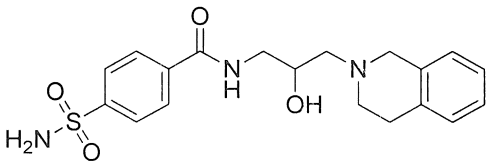
Thêm EDCI (187 mg, 0,97 mmol) và HOBT (132 mg, 0,98 mmol) vào dung dịch chứa axit picolinic (100 mg, 0,81 mmol) trong DCM (10 mL), mà được khuấy ở 25°C trong 0,5 giờ trước khi thêm 1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (167 mg, 0,81 mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 2 giờ. Cô đặc dung dịch trong chân không tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (68 mg, hiệu suất 26.9%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,61 (d, *J*=3,9 Hz, 1H), 8,49 (brs, 1H), 8,10 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 8,01-7,92 (m, 1H), 7,56 (dd, *J*=5,1, 6,8 Hz, 1H), 7,31-7,20 (m, 3H), 7,19-7,13 (m, 1H), 4,44-4,27 (m, 3H), 3,66-3,47 (m, 4H), 3,31-3,12 (m, 4H). LCMS (m/z): 312,1 (M+1).

Hợp chất 21

N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-4-sulfamoylbenzamit



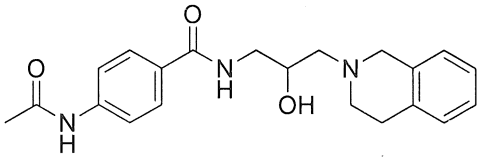
Bước 1: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-4-sulfamoylbenzamit



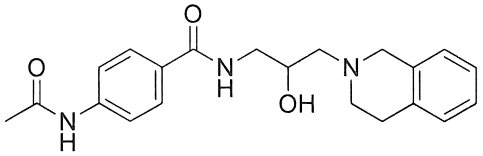
Khuấy dung dịch chứa axit 4-sulfamoylbenzoic (88,4 mg, 0,44 mmol), HATU (182,4 mg, 0,48 mmol) và TEA (48,48 mg, 0,48 mmol) trong DCM (10 mL) ở 22°C trong 10 phút. Sau đó, thêm 1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (100 mg, 0,48mmol) vào và khuấy dung dịch ở 22°C trong 3 giờ nữa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng DCM. Gom các lớp hữu cơ, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (49,5 mg, hiệu suất 29%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7,92 (s, 4H), 7,16-7,09 (m, 3H), 7,05-7,02 (m, 1H), 4,14-4,12 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,58-3,39 (m, 2H), 2,94-2,91 (m, 2H), 2,90-2,86 (m, 2H), 2,75-2,66 (m, 2H). LCMS (m/z): 390,1 (M+1).

Hợp chất 23

4-axetamido-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)benzamit



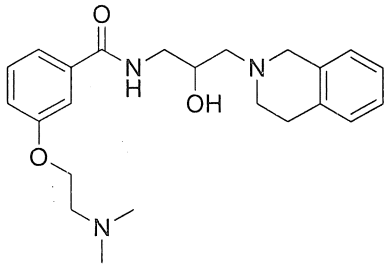
Bước 1: 4-axetamido-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)benzamit



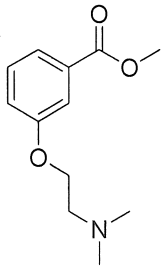
Khuấy dung dịch chứa axit 4-axetamidobenzoic (100 mg, 0,56 mmol), HATU (234 mg, 0,62 mmol) và TEA (63 mg, 0,62 mmol) trong DCM (10 mL) ở 22°C trong 10 phút. Sau đó thêm 1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (116 mg, 0,56 mmol) vào và khuấy dung dịch ở 22°C trong 3 giờ nữa. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng DCM. Gom các lớp hữu cơ và sấy bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc và tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (48,5 mg, hiệu suất 24%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7,77-7,72 (m, 2H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,17-7,08 (m, 3H), 7,04 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 4,12 (t, *J*=6,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,58 - 3,46 (m, 2H), 2,92-2,85 (m, 4H), 2,74-2,63 (m, 2H), 2,16 (s, 3H). LCMS (m/z): 368,1 (M+1).

Hợp chất 28

N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(2-(dimetylamino)etoxy) benzamit

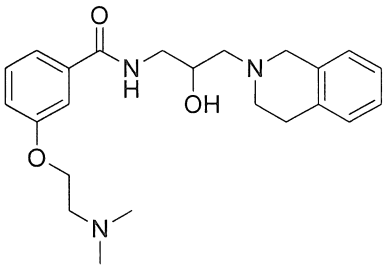


Bước 1: Metyl 3-(2-(dimetylamino)etoxy)benzoat



Thêm 2-clo-N,N-dimetyletanamin (137 mg, 1,58 mmol) vào hỗn hợp khuấy chứa metyl 3-hydroxybenzoat (200 mg, 1,32 mmol), và K_2CO_3 (169 mg, 1,58 mmol) trong MeCN (50 mL). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô đặc phần lọc tạo ra hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (300 mg, hiệu suất 98%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 7,61-7,53 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 4,05 (t, *J*=5,6 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,69 (t, *J*=5,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 6H). LCMS (m/z): 224,2 (M+1).

Bước 2: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(2-(dimetylamino) etoxy)benzamit

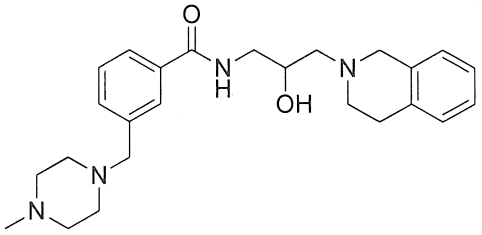


Gia nhiệt hỗn hợp chứa metyl 3-(2-(dimetylamino)etoxy)benzoat thô (300 mg, 1,34 mmol) và 1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (332 mg, 1,61 mmol) trong EtOH (2 mL) ở 120°C trong thiết bị vi sóng trong 3 giờ. Sau khi làm bay hơi dung môi, tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (34 mg, hiệu suất 6,4%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz): δ 7,43-7,42 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,12-7,10 (m, 4H), 7,09-7,03 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 3H), 3,75 (brs, 2H), 3,59-3,42

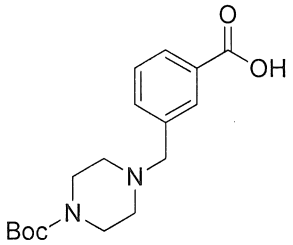
(m, 2H), 2,95-2,85 (m, 4H), 2,82-2,77 (m, 2H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,37 (s, 6H). LCMS (m/z): 398,1 (M+1).

Hợp chất 30

N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-((4-metylpiperazin-1-yl) metyl)benzamit

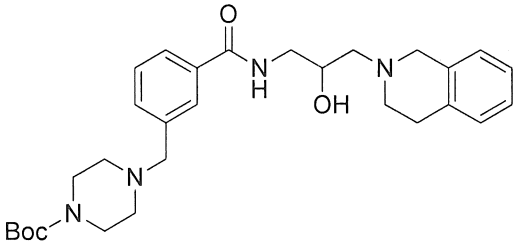


Bước 1: Axit 3-((4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoic



Khuấy dung dịch chứa axit 3-formylbenzoic (300 mg, 1,83 mmol) và tert-butyl piperazin-1-carboxylat (340 mg, 1,83 mmol) trong MeOH (10 mL) ở 27°C trong 1 giờ. Sau đó thêm $NaBH_3CN$ (138 mg, 2,19 mmol) vào dung dịch và khuấy ở 27°C trong 6 giờ. Cô đặc dung dịch và tinh chế phần còn lại bằng cột tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (320 mg, hiệu suất 50%). LCMS (m/z): 321,2 (M+1).

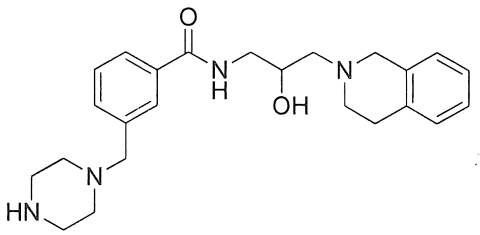
Bước 2: Tert-butyl 4-(3-((3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl) carbamoyl)benzyl)piperazin-1-carboxylat



Khuấy dung dịch chứa axit 3-((4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoic (100 mg, 0,31 mmol) và HATU (119 mg, 0,31 mmol) trong DCM (10 mL) ở 28°C trong 30 phút. Sau đó thêm 1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (64,4 mg, 0,31 mmol) và DIPEA (48,4 mg, 0,38 mmol) vào và khuấy dung dịch thu được ở 28°C trong 16 giờ. Cô đặc dung dịch và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột tạo ra sản phẩm thô nêu ở đề mục (150 mg, hiệu suất 94%). LCMS (m/z):

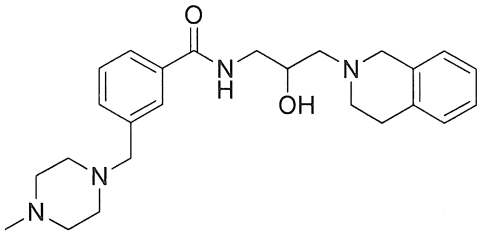
509,2 (M+1).

Bước 3: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(piperazin-1-ylmetyl)benzamit



Khuấy dung dịch chứa tert-butyl 4-(3-((3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)carbamoyl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (160 mg, 0,314 mmol) trong DCM (2 mL) và TFA (2 mL) ở 27°C trong 16 giờ. Cô đặc dung dịch và tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (89 mg, hiệu suất 69,0%). ^{1}H NMR (D_2O, 400 MHz): δ 7,66-7,56 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,16-7,06 (m, 3H), 7,02 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 4,11 (quin, *J*=5,9 Hz, 1H), 3,73-3,60 (m, 2H), 3,56-3,49 (m, 2H), 3,49-3,42 (m, 1H), 3,41-3,32 (m, 1H), 2,86-2,75 (m, 8H), 2,68-2,58 (m, 2H), 2,56-2,32 (m, 4H). LCMS (m/z): 409,2 (M+1).

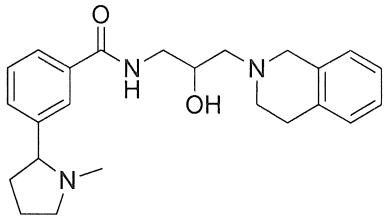
Bước 4: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-((4-metyl piperazin-1-yl)metyl)benzamit



Khuấy dung dịch chứa N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(piperazin-1-ylmetyl)benzamit (78 mg, 0,19 mmol) và dung dịch HCHO (0,5 mL) trong MeOH (10 mL) ở 27°C trong 1 giờ. Sau đó thêm $NaBH_3CN$ (14,5 mg, 0,23 mmol) vào dung dịch và khuấy ở 27°C trong 4 giờ. Cô đặc dung dịch và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (14,1 mg, hiệu suất 17,5%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7,79 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,20-7,07 (m, 3H), 7,06-6,98 (m, 1H), 4,13 (quin, *J*=6,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,63-3,44 (m, 4H), 2,95-2,83 (m, 4H), 2,78-2,62 (m, 3H), 2,62-2,30 (m, 7H), 2,28 (s, 3H). LCMS (m/z): 423,2 (M+1).

Hợp chất 34

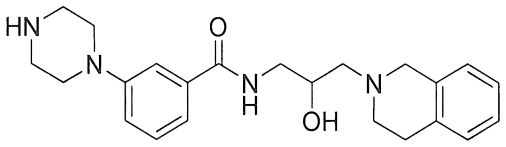
N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(1-metylpyrolidin-2-yl) benzamit



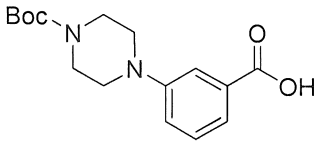
Thêm HCHO (1 mL) và AcOH (0,05 mL) vào dung dịch chứa N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(pyrolidin-2-yl)benzamit (20 mg, 0,13 mmol) trong MeOH (20 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, ở thời điểm này $NaBH_3CN$ (200 mg, 3,22 mmol) được thêm vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi và tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế tạo ra sản phẩm mong muốn (8,5 mg, hiệu suất 16,8%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7,80 (brs, 1H), 7,67 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,09-7,15 (m, 3H), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,02-7,08 (m, 1H), 4,10-4,16 (m, 1H), 3,73-3,81 (m, 2H), 3,49-3,58 (m, 2H), 3,20-3,28 (m, 1H), 3,08-3,16 (m, 1H), 2,84-2,97 (m, 4H), 2,64-2,75 (m, 2H), 2,33-2,40 (m, 1H), 2,20-2,27 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,95-2,05 (m, 1H), 1,77-1,93 (m, 2H). LCMS (m/z): 394,1 (M+1).

Hợp chất 35

N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(piperazin-1-yl)benzamit

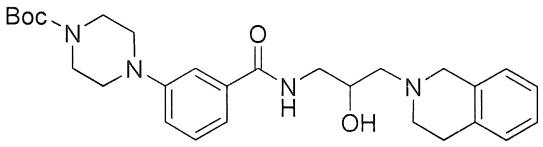


Bước 1: Axit 3-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)benzoic



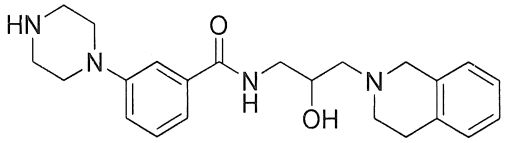
Gia nhiệt hỗn hợp chứa etyl 3-bromobenzoat (500 mg, 2,33 mmol), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (433 mg, 2,33 mmol) và NaOtBu (268 mg, 2,78 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 0,034 mmol) và Xantphos (20 mg, 0,034 mmol) trong dioxan khan (10 mL) đến 110°C trong 10 giờ. Cô đặc hỗn hợp và phân tách phần còn lại trong nước, điều chỉnh dung dịch đến độ pH = 5, và chiết bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc tạo ra hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng cho bước tiếp theo (300 mg, hiệu suất 42,2%). LCMS (m/z): 307,1 (M+1).

Bước 2: Tert-butyl 4-(3-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl carbamoyl)phenyl)piperazin-1-carboxylat



Khuấy dung dịch chứa axit 3-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)benzoic (300 mg, 1,0 mmol) và HATU (381 mg, 1,0 mmol) trong DCM (10 mL) ở 25°C trong 30 phút. Sau đó thêm 1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (200 mg, 1,0 mmol) và DIPEA (259 mg, 2,00 mmol) vào và khuấy dung dịch thu được ở 25°C trong 16 giờ. Cô đặc dung dịch và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (140 mg, hiệu suất 28,8%). LCMS (m/z): 495,2 (M+1).

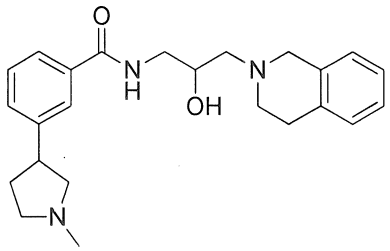
Bước 3: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(piperazin-1-yl)benzamit



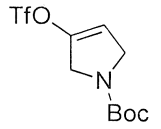
Thêm TFA (2 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(3-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxy propylcarbamoyl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (140 mg, 0,28 mmol) trong DCM (2 mL). Khuấy dung dịch thu được ở 27°C trong 4 giờ. Cô đặc dung dịch và tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (64,0 mg, hiệu suất 57%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz): δ 7,47-7,38 (s, 1H), 7,31-7,21 (m, 2H), 7,19-7,08 (m, 4H), 7,08-7,01 (m, 1H), 4,13 (quin, *J*=6,0 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,51-3,43 (m, 1H), 3,31-3,19 (m, 4H), 3,15-3,00 (m, 4H), 2,98-2,83 (m, 4H), 2,75-2,62 (m, 2H). LCMS (m/z): 395,2 (M+1).

Hợp chất 38

N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(1-metylpyrolidin-3-yl)benzamit

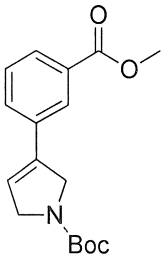


Bước 1: Tert-butyl 3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-carboxylat



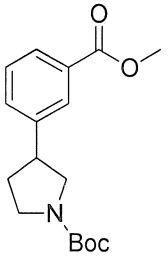
Thêm chậm dung dịch chứa tert-butyl 3-oxopyrolidin-1-carboxylat (5 g, 27,0 mmol) trong THF (50 ml) vào dung dịch khuấy chứa NaHMDS (1M THF, 32,4 ml, 32,4 mmol) ở -78°C. Sau 10 phút, thêm chậm dung dịch chứa N-phenyl-O-((triflometyl)sulfonyl)-N-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)hydroxylamin (10,6 g, 29,7 mmol) trong THF (50 ml) vào. Tiếp tục khuấy ở -78°C trong 30 phút và loại bỏ bể làm lạnh. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp đến 0°C, dừng phản ứng bằng $NaHCO_3$ bão hòa, và chiết bằng MTBE. Rửa lớp hữu cơ bằng 5% axit xitric, NaOH 1M, H_2O, nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, cô đặc và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột nhanh tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,5 g, hiệu suất 17,4%). ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5,77 (s, 1H), 4,14 – 4,30 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

Bước 2: Tert-butyl 3-(3-(metoxycarbonyl)phenyl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-carboxylat



Thêm metyl 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (298 mg, 1,13 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (66 mg, 0,09 mmol) và K_2CO_3 (392 mg, 2,84 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-carboxylat (300 mg, 0,95 mmol) trong dioxan (4 mL) và H_2O (1 mL) ở 27°C. Khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 16 giờ. Lọc chất xúc tác, cô đặc phần lọc và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (213 mg, hiệu suất 74,2%). ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,03 (d, *J*=19,6 Hz, 1H), 7,94 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J*=15,7, 7,8 Hz, 1H), 7,38-7,45 (m, 1H), 6,22 (dt, *J*=16,4, 1,8 Hz, 1H), 4,43-4,58 (m, 2H), 4,24-4,38 (m, 2H), 3,88-3,96 (m, 3H), 1,51 (d, *J*=7,9 Hz, 9H).

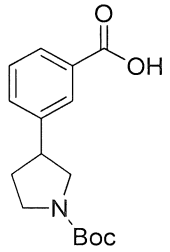
Bước 3: Tert-butyl 3-(3-(metoxycarbonyl)phenyl)pyrolidin-1-carboxylat



Thêm Pd/C (20 mg) vào dung dịch chứa tert-butyl 3-(3-(metoxycarbonyl)phenyl)-

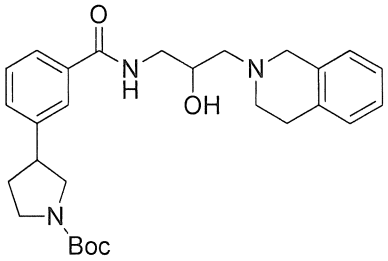
2,5-dihydro-1H-pyrol-1-carboxylat (213 mg, 0,7 mmol) trong MeOH (10 mL). Khuấy hỗn hợp trong 30 phút ở 30°C trong khí quyển H_2. Lọc hỗn hợp và cô đặc phần lọc tạo ra hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (210 mg, hiệu suất 98,1%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,88-7,97 (m, 2H), 7,36-7,48 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,77-3,90 (m, 1H), 3,53-3,72 (m, 1H), 3,25-3,47 (m, 3H), 2,29 (d, *J*=5,27 Hz, 1H), 2,01 (quin, *J*=10,2 Hz, 1H), 1,42-1,55 (m, 10H).

Bước 4: Axit 3-(1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-3-yl)benzoic



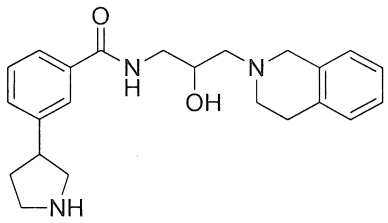
Thêm dung dịch chứa NaOH (56 mg, 1,4 mmol) trong H_2O (1 ml) vào dung dịch chứa tert-butyl 3-(3-(metoxycarbonyl)phenyl)pyrolidin-1-carboxylat (210 mg, 0,7 mmol) trong EtOH (4 ml) ở 29°C. Khuấy hỗn hợp trong 30 phút ở 29°C. Cô đặc hỗn hợp và xử lý phần còn lại bằng nước và chiết bằng EA. Xử lý lớp nước bằng HCl 2N cho đến khi độ pH = 3, chiết bằng EA và rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô và cô đặc tạo ra hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (200 mg, hiệu suất 98,0%).

Bước 5: Tert-butyl 3-(3-((3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl) carbamoyl)phenyl)pyrolidin-1-carboxylat



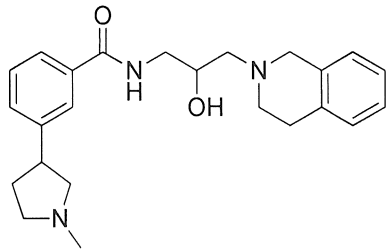
Thêm TEA (208 mg, 2,06 mmol), HOBt (139 mg, 1,03 mmol), EDCI (197 mg, 1,03 mmol) và 1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (170 mg, 0,82 mmol) vào dung dịch chứa axit 3-(1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-3-yl)benzoic (200 mg, 0,69 mmol) trong DMF (4 ml) ở 33°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 16 giờ ở 31°C. Xử lý hỗn hợp bằng nước và chiết bằng EA. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô và cô đặc tạo ra hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (300 mg, hiệu suất 92%).

Bước 6: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(pyrolidin-3-yl) benzamit



Thêm TFA (1 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl 3-(3-((3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)carbamoyl)phenyl)pyrolidin-1-carboxylat (400 mg, 0,83 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) ở 29°C. Khuấy hỗn hợp trong 2 giờ ở 29°C. Cô đặc hỗn hợp và tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (79,1 mg, hiệu suất 25,0%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7,75-7,93 (m, 2H), 7,45-7,62 (m, 2H), 7,17-7,37 (m, 4H), 4,45-4,74 (m, 2H), 4,40 (dd, *J*=6,3, 3,3 Hz, 1H), 3,71-4,04 (m, 2H), 3,49-3,70 (m, 5H), 3,35-3,49 (m, 3H), 3,08-3,32 (m, 3H), 2,52 (qd, *J*=6,6, 4,2 Hz, 1H), 2,09-2,27 (m, 1H). LCMS (m/z): 380,2 (M+1).

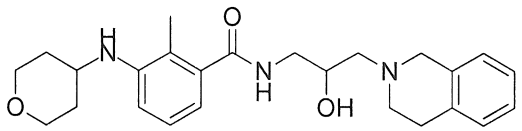
Bước 7: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(1-metylpyrolidin-3-yl)benzamit



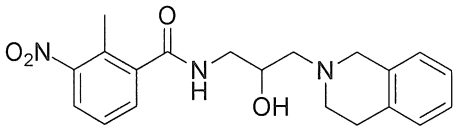
Thêm HCHO (31,9 mg, 1,05 mmol) và $NaBH_3CN$ (66,1 mg, 1,05 mmol) vào dung dịch chứa N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(pyrolidin-3-yl)benzamit (200 mg, 0,53 mmol) trong MeOH (4 ml) ở 29°C. Sau đó thêm AcOH (0,5 ml) vào hỗn hợp ở 29°C và khuấy trong 16 giờ. Tinh chế hỗn hợp bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (29,6 mg, hiệu suất 14,3%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,52 (brs, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,53-7,60 (m, 1H), 7,43-7,52 (m, 1H), 7,22-7,33 (m, 3H), 7,15-7,21 (m, 1H), 4,36 (s, 3 H), 3,78 (brs, 2H), 3,46-3,67 (m, 6H), 3,41(brs, 1H), 3,07-3,19 (m, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,50-2,64 (m, 1H), 2,19-2,34 (m, 1H). LCMS (m/z): 394,2 (M+1).

Hợp chất 40

N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-2-metyl-3-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)benzamit

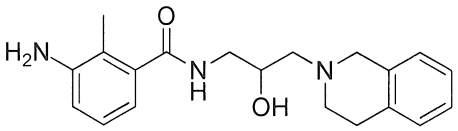


Bước 1: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-2-metyl-3-nitrobenzamit



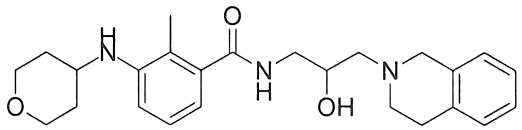
Thêm EDCI (1,58 g, 8,25 mmol), HOBt (1,11 g, 8,25 mmol), Et_3N (1,11 g, 11,0 mmol) và 1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (1,36 g, 6,6 mmol) vào dung dịch chứa axit 2-metyl-3-nitrobenzoic (1,0 g, 5,5 mmol) trong DCM (20 mL). Khuấy hỗn hợp ở 25°C trong 16 giờ. Rửa dung dịch phản ứng bằng nước và chiết bằng DCM. Cô đặc lớp hữu cơ, và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (1,6 g, 78,8%). LCMS (m/z): 370,2 (M+1).

Bước 2: 3-amino-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-2-metyl benzamit



Thêm bột sắt Fe (1,45 g, 25,8 mmol) và NH_4Cl (1,38 g, 25,8 mmol) vào dung dịch chứa N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-2-metyl-3-nitrobenzamit (1,6 g, 4,3 mmol) trong EtOH (15 mL) và H_2O (15 mL). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 4 giờ. Lọc dung dịch phản ứng, và cô đặc phần lọc để loại bỏ EtOH. Pha loãng phần còn lại bằng nước và chiết bằng DCM. Cô đặc lớp hữu cơ tạo ra sản phẩm mong muốn (1,4 g, hiệu suất 95,9%). Sử dụng sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (m/z): 340,1 (M+H).

Bước 3: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-2-metyl-3-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)benzamit

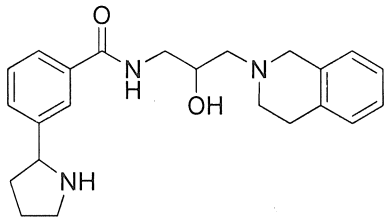


Thêm AcOH (0,05 mL) và dihydro-2H-pyran-4(3H)-on (118 mg, 1,18 mmol) vào dung dịch chứa 3-amino-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-2-

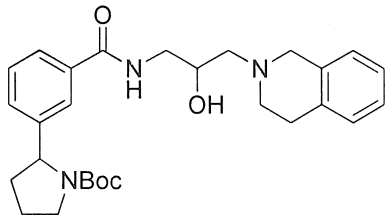
metylbenzamit (200 mg, 0,59 mmol) trong MeOH (8 mL). Khuấy hỗn hợp ở 25°C trong 2 giờ. Thêm $NaBH_3CN$ (186 mg, 2,95 mmol) vào và khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 2 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng và rửa phần còn lại bằng nước và chiết bằng EA. Cô đặc lớp hữu cơ, và tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (24 mg, hiệu suất 9,6%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,41 (s, 1H), 7,35-7,23 (m, 3H), 7,20 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 7,11 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 6,81 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,70 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,33 (brs, 1H), 3,99 (d, *J*=11,5 Hz, 2H), 3,66-3,43 (m, 7H), 3,38-3,16 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,01 (d, *J*=12,8 Hz, 2H), 1,63-1,48 (m, 2H). LCMS (m/z): 424,2 (M+1).

Hợp chất 42

N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(pyrolidin-2-yl)benzamit

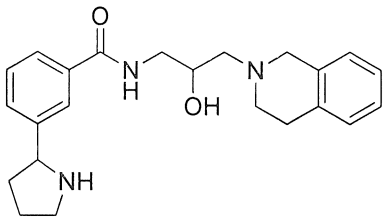


Bước 1: Tert-butyl 2-(3-((3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl) carbamoyl)phenyl)pyrolidin-1-carboxylat



Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất axit 3-(1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)benzoic (100 mg, 0,34 mmol), 1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (70 mg, 0,34 mmol), BOPCl (100 mg, 0,41 mmol) và DIPEA (1 mL) trong DCM (10 mL) ở 25°C trong 4 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, cô đặc và tinh chế phần còn lại bằng TLC điều chế tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo (150 mg, hiệu suất 93%). LCMS (m/z): 480,2 (M+1).

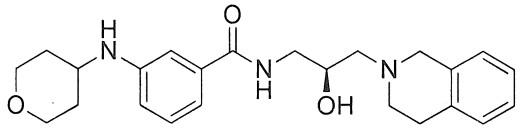
Bước 2: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(pyrolidin-2-yl) benzamit



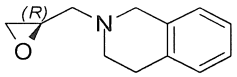
Thêm HCl (1M trong EA, 4 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl 2-(3-((3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)carbamoyl)phenyl)pyrolidin-1-carboxylat (100 mg, 0,11 mmol) trong EA (10 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 25°C trong 16 giờ. Sau đó loại bỏ dung môi trong chân không và tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (39,4 mg, hiệu suất 52%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7,80 (brs, 1H), 7,66 (d, *J*= 7, Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,32-7,43 (m, 1H), 7,00-7,17 (m, 4H), 4,05-4,24 (m, 2H), 3,73-3,81 (m, 2H), 3,48-3,60 (m, 2H), 3,17-3,27 (m, 1H), 2,96-3,07 (m, 1H), 2,81-2,95 (m, 4H), 2,64-2,75 (m, 2H), 2,20-2,32 (m, 1H), 1,87-2,05 (m, 2H), 1,70-1,84 (m, 1H). LCMS (m/z): 380,2 (M+1).

Hợp chất 44

(S)-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)benzamit

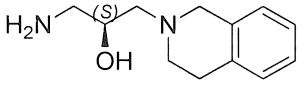


Bước 1: (R)-2-(oxiran-2-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin



Thêm KF (22 g, 0,3 mmol) vào dung dịch chứa 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (10g, 0,15mol) trong THF (100 mL) ở 0°C. Sau 1 giờ, thêm (S)-oxiran-2-ylmetyl 3-nitrobenzensulfonat (21,4g, 0,17 mmol) vào và khuấy dung dịch thu được ở 22°C trong 16 giờ. Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc và rửa bằng THF. Cô đặc dung dịch và sử dụng hợp chất thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (15 g, hiệu suất 53%). LCMS (m/z): 190,1 (M+1).

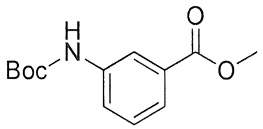
Bước 2: (S)-1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol



Tạo bọt chậm NH_3 (g) trong dung dịch chứa (R)-2-(oxiran-2-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (15g, 0,08 mol) trong EtOH (100 mL) ở -78°C. Sau đó làm kín hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt ở 80°C trong 3 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng và sử dụng sản

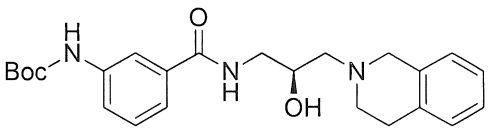
phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (15 g, hiệu suất 92%). LCMS (m/z): 207,1 (M+1).

Bước 3: Metyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)benzoat



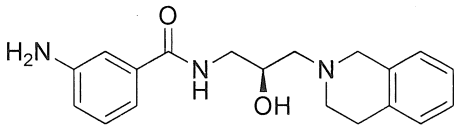
Thêm Et_3N (2,67 g, 26,4 mmol) và Boc_2O (3,16 g, 14,5 mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-aminobenzoat (2,0 g, 13,2 mmol) trong THF (20 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp ở 25°C trong 16 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng để loại bỏ THF, và rửa phần còn lại bằng nước và chiết bằng EA. Cô đặc lớp hữu cơ, và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (1,6 g, hiệu suất 48,5%). ^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,12 (s, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,37-7,33 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,52 (s, 9H). LCMS (m/z): 251,1 (M+1).

Bước 4: (S)-tert-butyl(3-((3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl) carbamoyl)phenyl)carbamat



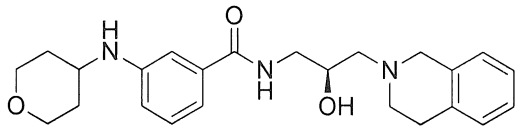
Gia nhiệt hỗn hợp chứa metyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)benzoat (500 mg, 2 mmol) và (S)-1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (618 mg, 3 mmol) trong EtOH (1 mL) ở 120°C trong 3 giờ trong thiết bị vi sóng trong N_2. Cô đặc dung dịch phản ứng và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (500 mg, hiệu suất 58,8%). LCMS (m/z): 426,2 (M+1).

Bước 5: (S)-3-amino-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl) benzamit



Thêm TFA (8 mL) vào dung dịch chứa (S)-tert-butyl-(3-((3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxyl propyl)carbamoyl)phenyl)carbamat (500 mg, 1,18 mmol) trong DCM (8 mL). Khuấy hỗn hợp ở 25°C trong 16 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng tạo ra sản phẩm thô nêu ở đề mục được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (400 mg). LCMS (m/z): 326,2 (M+1).

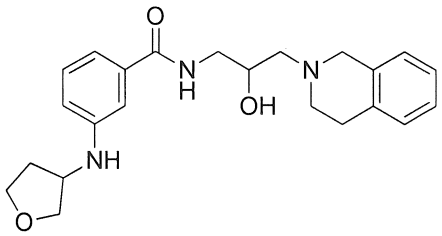
Bước 6: (S)-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)benzamit



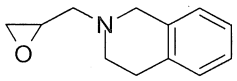
Thêm AcOH (0,05 mL) và dihydro-2H-pyran-4(3H)-on (123 mg, 1,23 mmol) vào dung dịch chứa (S)-3-amino-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxylpropyl)benzamit (400 mg, 1,23 mmol) trong MeOH (8 mL). Khuấy hỗn hợp ở 25°C trong 2 giờ. Thêm $NaBH_3CN$ (387 mg, 6,15 mmol) vào và khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 2 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng, và rửa phần còn lại bằng nước và chiết bằng EA. Cô đặc lớp hữu cơ, và tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (160 mg, hiệu suất 31,8%). ^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7,94-7,76 (m, 2H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,32-7,24 (m, 3H), 7,21-7,15 (m, 1H), 4,71-4,55 (m, 1H), 4,52-4,28 (m, 2H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,92-3,70 (m, 2H), 3,62-3,46 (m, 3H), 3,46-3,33 (m, 4H), 3,28-3,02 (m, 2H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,82-1,66 (m, 2H). LCMS (m/z): 410,2 (M+1).

Hợp chất 45

N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-((tetrahydrofuran-3-yl) amino)benzamit

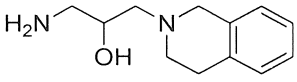


Bước 1: 2-(oxiran-2-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin



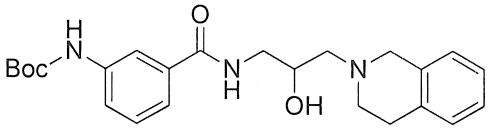
Thêm K_2CO_3 (30,7 g, 0,23 mol) vào dung dịch chứa 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (15g, 0,11mol) trong MeCN (100 mL) ở 0°C. Thêm 2-(bromometyl)oxiran (17g, 0,12 mol) vào phản ứng sau 1 giờ. Khuấy dung dịch ở 22°C trong 16 giờ tại thời điểm đó lọc và rửa chất rắn bằng MeCN. Cô đặc dung dịch và sử dụng phần còn lại cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (17 g, hiệu suất 78%). LCMS (m/z): 190,1 (M+1).

Bước 2: 1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol



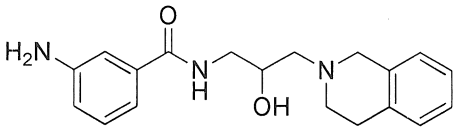
Tạo bọt chậm NH_3 (g) trong dung dịch chứa 2-(oxiran-2-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (17g, 0,09 mol) trong EtOH (300 mL) ở -78°C. Sau đó làm kín và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 3 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng và sử dụng sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (18 g, hiệu suất 96%). LCMS (m/z): 207,1 (M+1).

Bước 3: Tert-butyl (3-((3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl) carbamoyl)phenyl)carbamat



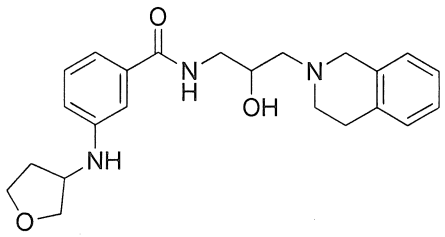
Thêm EDCI (3,0 g, 15,7 mmol), HOBt (2,1 g, 15,7 mmol), Et_3N (2,1 g, 21 mmol) và 1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (2,2 g, 10,5 mmol) vào dung dịch chứa axit 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)benzoic (2,5 g, 10,5 mmol) trong DCM (25 mL). Khuấy hỗn hợp ở 25°C trong 16 giờ. Rửa dung dịch phản ứng bằng nước và chiết bằng DCM. Cô đặc lớp hữu cơ, và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (3,2 g, 71%). LCMS (m/z): 426,3 (M+1).

Bước 5: 3-amino-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)benzamit



Thêm TFA (5 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl (3-((3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)carbamoyl)phenyl)carbamat (500 mg, 1,18 mmol) trong DCM (5 mL). Khuấy hỗn hợp ở 25°C trong 16 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng, và hòa tan phần còn lại trong nước, điều chỉnh độ pH đến 7~7,5 bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và chiết bằng EA. Cô đặc lớp hữu cơ tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (450 mg). LCMS (m/z): 326,2 (M+1).

Bước 6: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-((tetrahydrofuran-3-yl)amino)benzamit

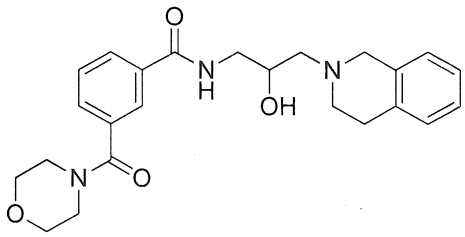


Thêm AcOH (0,05 mL) và dihydrofuran-3(2H)-on (27 mg, 0,31 mmol) vào dung dịch chứa 3-amino-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)benzamit (100 mg, 0,31 mmol) trong MeOH (5 mL). Khuấy hỗn hợp ở 22°C trong 2 giờ. Thêm

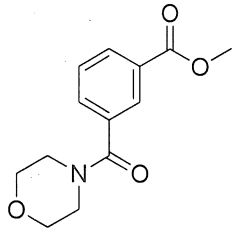
$NaBH_3CN$ (98 mg, 1,55 mmol) vào và khuấy hỗn hợp thu được ở 22°C trong 2 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng, và rửa phần còn lại bằng nước, chiết bằng EA, cô đặc lớp hữu cơ, và tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (22 mg, hiệu suất 18,0%). ^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7,14-6,95 (m, 7H), 6,80-6,71 (m, 1H), 4,14-4,03 (m, 2H), 3,99-3,89 (m, 2H), 3,87-3,78 (m, 1H), 3,75-3,69 (m, 2H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,55-3,41 (m, 2H), 2,91-2,79 (m, 4H), 2,71-2,57 (m, 2H), 2,32-2,19 (m, 1H), 1,91-1,79 (m, 1H). LCMS (m/z): 396,2 (M+1).

Hợp chất 46

N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(morpholin-4-carbonyl) benzamit

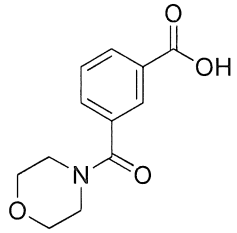


Bước 1: Metyl 3-(morpholin-4-carbonyl)benzoat



Thêm morpholin (200 mg, 2,30 mmol) và TEA (300 mg, 2,96 mmol) vào dung dịch chứa axit 3-(metoxycarbonyl)benzoic (200 mg, 1,11 mmol) trong DCM (10 mL) và khuấy dung dịch thu được trong 10 phút ở 20°C. Thêm HATU (500 mg, 1,31 mmol) vào hỗn hợp và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 20°C trong 1 giờ. Cô đặc hỗn hợp và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột thu được sản phẩm nêu ở đề mục (250 mg, hiệu suất 90,5%). LCMS (m/z): 250,1 (M+1).

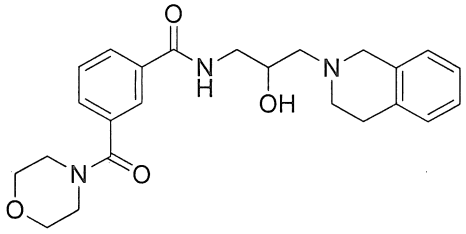
Bước 2: Axit 3-(morpholin-4-carbonyl)benzoic



Thêm LiOH (100 mg, 2,38 mmol) vào dung dịch chứa metyl metyl-3-(morpholin-4-carbonyl)benzoat (300 mg, 1,11 mmol) trong MeOH (2 mL) và nước (2 mL) ở 20°C.

Gia nhiệt hỗn hợp đến 60°C trong 1 giờ trong N_2. Cô đặc dung dịch phản ứng trong chân không và pha loãng bằng nước. Điều chỉnh độ pH đến 4 bằng HCl 2N và chiết lớp chứa nước bằng DCM. Cô đặc lớp hữu cơ đến khô và thu được sản phẩm nêu ở đề mục được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (250 mg, hiệu suất 96%). LCMS (m/z): 236,2 (M+1).

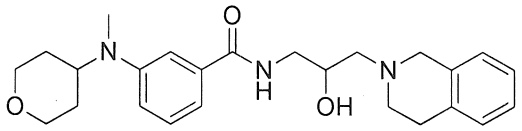
Bước 3: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(morpholin-4-carbonyl)benzamit



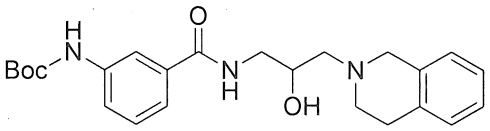
Thêm 1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-propan-2-ol (100 mg, 0,49 mmol), và TEA (250 mg, 2,48 mmol) vào dung dịch chứa axit 3-(morpholin-4-carbonyl)benzoic (300 mg thô, 0,48 mmol) trong MeCN (5 mL) và khuấy hỗn hợp thu được ở 20°C trong 10 phút. Thêm BOPC1 (120 mg, 0,49 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 20°C trong 1 giờ. Sau khi làm bay hơi dung môi, tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (15,2 mg, hiệu suất 7,5%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7,85-7,94 (m, 2H), 7,60 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,50 (t, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,08-7,16 (m, 3H), 7,01-7,07 (m, 1H), 4,14 (quin, *J*=6,0 Hz, 1H), 3,76 (s, 6H), 3,54-3,68 (m, 3H), 3,47 (dd, *J*=6,8, 13,6 Hz, 3H), 2,80-2,98 (m, 4H), 2,63-2,74 (m, 2H). LCMS (m/z): 424,2 (M+1).

Hợp chất 49

N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(metyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)benzamit



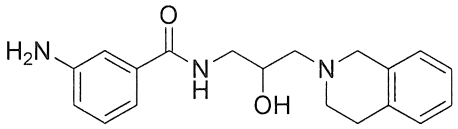
Bước 1. Tert-butyl-(3-((3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl) carbamoyl)phenyl)carbamat



Thêm EDCI (3,0 g, 15,7 mmol), HOBt (2,1 g, 15,7 mmol), Et_3N (2,1 g, 21 mmol) và 1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (2,2 g, 10,5 mmol) vào dung

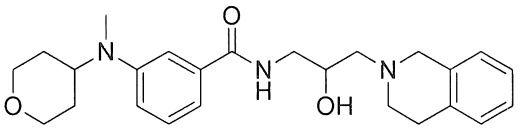
dịch chứa axit 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)benzoic (2,5 g, 10,5 mmol) trong DCM (25 mL). Khuấy hỗn hợp ở 25°C trong 16 giờ. Rửa dung dịch phản ứng bằng nước và chiết bằng DCM. Cô đặc lớp hữu cơ, và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (3,2 g, hiệu suất 71%). LCMS (m/z): 426,3 (M+1).

Bước 2. 3-amino-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl) benzamit



Thêm TFA (5 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl (3-((3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)carbamoyl)phenyl)carbamat (500 mg, 1,18 mmol) trong DCM (5 mL). Khuấy hỗn hợp ở 25°C trong 16 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng, và hòa tan phần còn lại trong nước, điều chỉnh độ pH đến 7~7,5 bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và chiết bằng EA. Cô đặc lớp hữu cơ tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (450 mg, thô). LCMS (m/z): 326,2 (M+1).

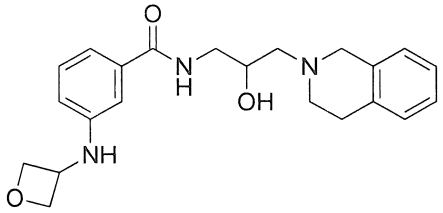
Bước 3. N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(metyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)benzamit



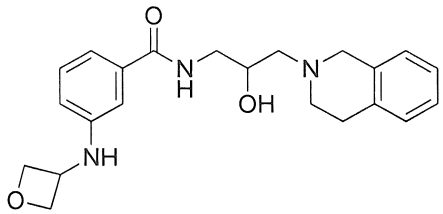
Thêm AcOH (0,05 mL) và HCHO (548 mg, 7,3 mmol, 40% trọng lượng) vào dung dịch chứa N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)benzamit (300 mg, 0,73 mmol) trong MeOH (6 mL). Khuấy hỗn hợp ở 20°C trong 2 giờ. Thêm $NaBH_3CN$ (276 mg, 4,38 mmol) vào và khuấy hỗn hợp thu được ở 20°C trong 16 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng, rửa phần còn lại bằng nước và chiết bằng EA. Cô đặc lớp hữu cơ, và tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (105 mg, hiệu suất 33,9%). ^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7,37-7,29 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,17-6,97 (m, 6H), 4,18-4,08 (m, 1H), 4,07-3,90 (m, 3H), 3,80-3,68 (m, 2H), 3,62-3,51 (m, 3H), 3,51-3,43 (m, 1H), 2,99-2,79 (m, 7H), 2,75-2,58 (m, 2H), 1,94-1,79 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 2H). LCMS (m/z): 424,1 (M+1).

Hợp chất 50

N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(oxetan-3-ylamino)benzamit



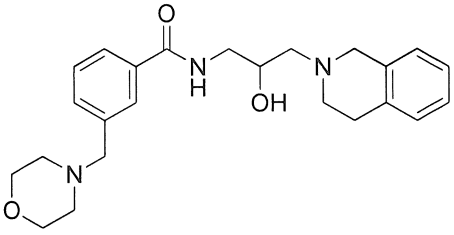
Bước 1: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(oxetan-3-ylamino)benzamit



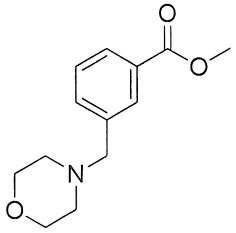
Thêm AcOH (0,05 mL) và oxetan-3-on (22 mg, 0,31 mmol) vào dung dịch chứa 3-amino-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)benzamit (100 mg, 0,31 mmol) trong MeOH (5 mL). Khuấy hỗn hợp ở 22°C trong 2 giờ. Thêm $NaBH_3CN$ (98 mg, 1,55 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp thu được ở 22°C trong 2 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng, rửa phần còn lại bằng nước, chiết bằng EA, cô đặc lớp hữu cơ, và tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (17 mg, hiệu suất 14,4%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7,17-6,97 (m, 6H), 6,96-6,88 (m, 1H), 6,72-6,62 (m, 1H), 5,03-4,95 (m, 2H), 4,67-4,59 (m, 1H), 4,59-4,49 (m, 2H), 4,15-4,04 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 2H), 3,56-3,40 (m, 2H), 2,96-2,79 (m, 4H), 2,73-2,58 (m, 2H). LCMS (m/z): 382,2 (M+1).

Hợp chất 51

N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(morpholinometyl)benzamit



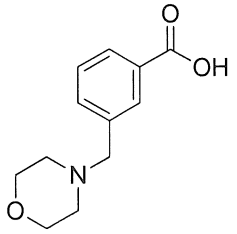
Bước 1: Metyl 3-(morpholinometyl)benzoat



Thêm morpholin (100 mg, 1,15 mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-formylbenzoat

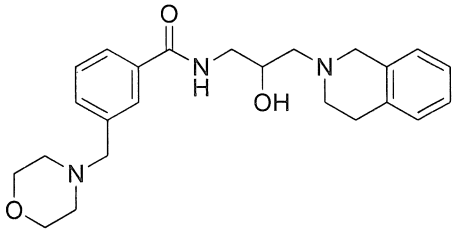
(100 mg, 0,61 mmol) trong MeOH (5 mL) và khuấy hỗn hợp thu được trong 10 phút ở 20°C. Thêm $NaBH_3CN$ (100 mg, 1,59 mmol) vào hỗn hợp và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở 20°C. Cô đặc dung dịch và tinh chế phần còn lại bằng TLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (130g, hiệu suất 90,9%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7,98-8,05 (m, 1H), 7,92 (td, *J*=1,4, 7,7 Hz, 1H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,37-7,53 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,66-3,71 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 2,41-2,49 (m, 4H).

Bước 2: Axit 3-(morpholinometyl)benzoic



Thêm LiOH (55 mg, 1,31 mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(morpholinometyl)benzoat (150 mg, 0,64 mmol) trong MeOH (2 mL) và nước (2 mL) ở 20°C. Gia nhiệt hỗn hợp đến 60°C trong 1 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng và tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (60 mg, hiệu suất 42,5%). LCMS (m/z): 222 (M+1).

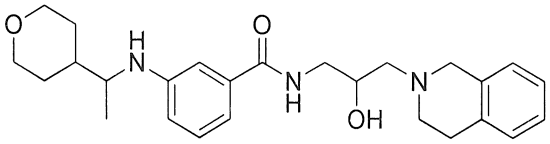
Bước 3: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(morpholinometyl)benzamit



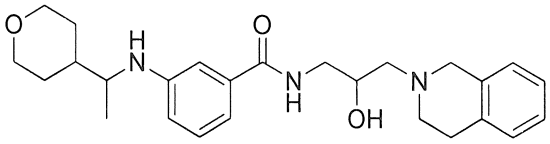
Thêm 1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (60 mg, 0,29 mmol), TEA (70 mg, 0,69 mmol) vào dung dịch chứa axit 3-(morpholinometyl)benzoic (60 mg, 0,27 mmol) trong MeCN (3 mL) và khuấy hỗn hợp thu được ở 20°C trong 10 phút. Thêm BOPC1 (70 mg, 0,28 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 20°C trong 16 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng và tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4 mg, hiệu suất 3,6%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7,77 (s, 1H), 7,68 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,35 (t, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,07-7,14 (m, 3H), 7,00-7,06 (m, 1H), 4,11 (quin, *J*=6,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,64-3,72 (m, 4H), 3,43-3,59 (m, 4H), 2,83-2,93 (m, 4H), 2,61-2,74 (m, 2H), 2,44 (brs, 4H). LCMS (m/z): 410,1 (M+1).

Hợp chất 52

N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl)amino)benzamit



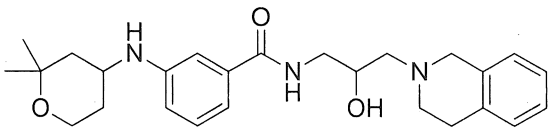
Bước 1: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl)amino)benzamit



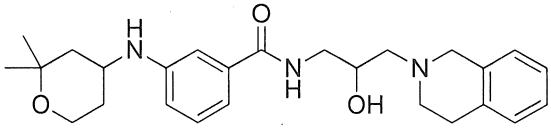
Dung dịch chứa 3-amino-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl) benzamit (130 mg, 0,4 mmol), 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etanon (52 mg, 0,4 mmol) và AcOH (0,1 mL) trong MeOH (10 mL). Khuấy hỗn hợp ở 22°C trong 1 giờ, sau đó thêm $NaBH_3CN$ (76 mg, 1,2 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp ở 22°C trong 4 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng và dừng phản ứng bằng nước. Chiết dung dịch hỗn hợp bằng DCM, cô đặc các lớp hữu cơ gom được và tinh chế phần còn lại bằng TLC điều chế tạo ra hợp chất mong muốn (14,0 mg, hiệu suất 8%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 6,90-7,07 (m, 6H), 6,81 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 6,64 (d, *J*=8,03 Hz, 1H), 3,98-4,04 (m, 1H), 3,87 (d, *J*=11,3 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,28-3,45 (m, 5H), 2,82 (brs, 4H), 2,56-2,65 (m, 2H), 1,70 (d, *J*=13,8 Hz, 1H), 1,57 (brs, 1H), 1,17-1,37 (m, 3H), 1,04 (d, *J*=6,3 Hz, 3H). LCMS (m/z): 438,3 (M+1).

Hợp chất 53

N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-((2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)benzamit



Bước 1: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-3-((2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)benzamit

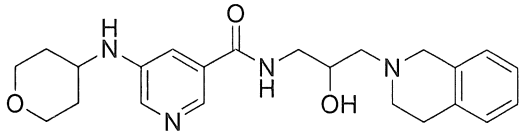


Dung dịch chứa 3-amino-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl) benzamit (130 mg, 0,4 mmol), 2,2-dimetyldihydro-2H-pyran-4(3H)-on

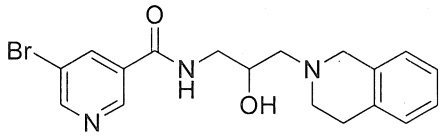
(52 mg, 0,4 mmol) và AcOH (0,1 mL) trong MeOH (10 mL). Khuấy hỗn hợp ở 22°C trong 12 giờ, sau đó thêm $NaBH_3CN$ (76 mg, 1,2 mmol) vào và khuấy hỗn hợp thu được ở 22°C trong 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng và dừng phản ứng bằng nước. Chiết hỗn hợp chứa nước bằng DCM, cô đặc các lớp hữu cơ gom được và tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5,5mg, hiệu suất 3,1%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,42 (brs, 1H) 7,00-7,33 (m, 7H) 6,84 (d, *J*=7,8 Hz, 1H) 4,21-4,41 (m, 3H) 3,40-3,92 (m, 8H) 3,11-3,20 (m, 3H) 1,91-2,07 (m, 2H) 1,18-1,44 (m, 8H). LCMS (m/z): 438,3 (M+1).

Hợp chất 54

N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)nicotinamit

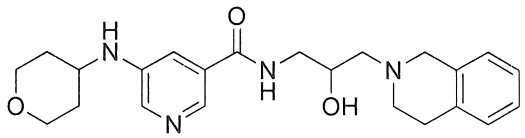


Bước 1. 5-bromo-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)nicotinamit



Khuấy dung dịch chứa 1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (326 mg, 1,58 mmol), axit 5-bromonicotinic (300 mg, 1,5 mmol), HATU (627mg, 1,65 mmol) và TEA (181,8 mg, 1,8 mmol) trong DCM (15 mL) ở 22°C trong 2 giờ, tại thời điểm đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng DCM. Làm khô và cô đặc các lớp hữu cơ gom được và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột tạo ra hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (200 mg, hiệu suất 34%). LCMS (m/z): 390/392 (M+1/M+2).

Bước 2: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)nicotinamit

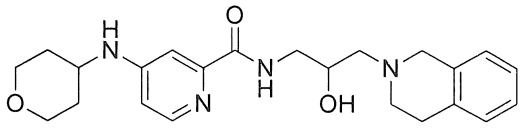


Thêm tetrahydro-2H-pyran-4-amin (39,4 mg, 0,29 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 0,02 mmol), NaOtBu (24 mg, 0,52 mmol) và BINAP (26 mg, 0,04 mmol) vào dung dịch chứa 5-bromo-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl) nicotinamit (100 mg, 0,26 mmol) trong dioxan (10 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 6 giờ trong

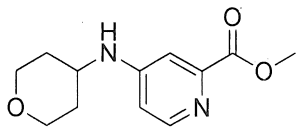
N_2. Cô đặc hỗn hợp và hòa tan phần còn lại trong EA, rửa bằng nước, thu gom lớp hữu cơ, làm khô, và tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (25,9 mg, hiệu suất 24%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,17 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,05 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,13-7,06 (m, 3H), 7,04-6,99 (m, 1H), 4,17-4,07 (m, 1H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,63-3,50 (m, 4H), 3,41 (dd, *J*=6,8, 13,6 Hz, 1H), 2,94-2,82 (m, 4H), 2,70-2,57 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,57-1,45 (m, 2H). LCMS (m/z): 411,1 (M+1).

Hợp chất 55

N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)picolinamit

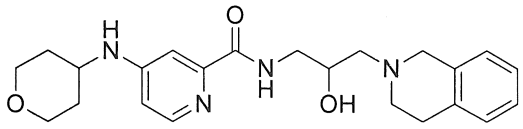


Bước 1: Metyl 4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)picolinat



Khuấy dung dịch chứa hợp chất metyl 4-clopicolinat (100 mg, 0,59 mmol), tetrahydro-2H-pyran-4-amin hydroclorua (121 mg, 0,88 mmol), Cs_2CO_3 (762 mg, 2,34 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (54 mg, 0,059 mmol) và XPhos (28 mg, 0,06 mmol) trong toluen (10 mL) và gia nhiệt ở 110°C trong N_2 trong 16 giờ. Lọc chất xúc tác và rửa phần lọc bằng EA, cô đặc trong chân không và tinh chế phần còn lại bằng TLC điều chế tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (50 mg, hiệu suất 36,2%). LCMS (m/z): 237,2 (M+1).

Bước 2: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)picolinamit

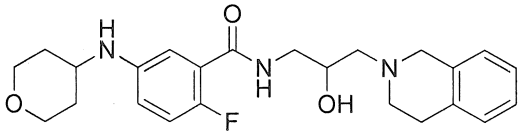


Khuấy dung dịch chứa hợp chất metyl 4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)picolinat (50 mg, 0,21 mmol) và 1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (44 mg, 0,21 mmol) trong MeOH (2 mL) ở 100°C trong điều kiện gia nhiệt bằng vi sóng trong 3 giờ. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (29,9 mg, hiệu suất 34,4%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,95 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 7,26 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,13-7,05 (m, 3H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,62 (dd, *J*=2,4, 5,6 Hz, 1H), 4,07 (quin, *J*=6,0 Hz, 1H), 4,01-3,93 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,66-

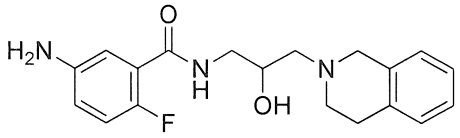
3,60 (m, 1H), 3,60-3,57 (m, 1H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,49-3,42 (m, 1H), 2,95-2,89 (m, 2H), 2,87-2,81 (m, 2H), 2,65 (d, *J*=6,0 Hz, 2H), 1,97 (d, *J*=12,8 Hz, 2H), 1,59-1,47 (m, 2H). LCMS (m/z): 411,1 (M+1).

Hợp chất 57

N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-2-flo-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)benzamit

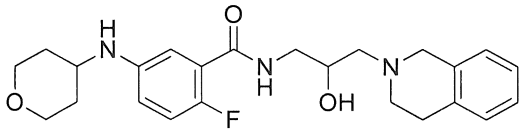


Bước 1: 5-amino-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-2-flobenzamit



Khuấy dung dịch chứa axit 5-amino-2-flobenzoic (200 mg, 1,29 mmol) và HATU (490 mg, 1,29 mmol) trong DCM (15 mL) ở 17°C trong 30 phút. Sau đó thêm 1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (265 mg, 1,29 mmol) và DIPEA (333 mg, 2,58 mmol) vào và khuấy dung dịch thu được ở 17°C trong 16 giờ. Cô đặc dung dịch và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột tạo ra sản phẩm mong muốn (372 mg, hiệu suất 84%).

Bước 2: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-2-flo-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)benzamit

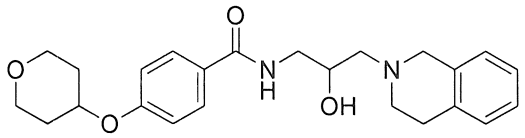


Khuấy dung dịch chứa 5-amino-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl) -2-flobenzamit (372 mg, 1,08 mmol), dihydro-2H-pyran-4(3H)-on (108 mg, 1,08 mmol) và AcOH (0,05 mL) trong MeOH (20 mL) ở 17°C trong 2 giờ. Sau đó thêm $NaBH_3CN$ (109 mg, 1,63 mmol) vào và khuấy dung dịch thu được ở 17°C trong 4 giờ. Cô đặc dung dịch và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (121,5 mg, hiệu suất 17,5%). ^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7,16-7,07 (m, 3H), 7,03 (dd, *J*=2,9, 5,9 Hz, 2H), 6,95 (dd, *J*=8,9, 10,7 Hz, 1H), 6,79 (td, *J*=3,6, 8,8 Hz, 1H), 4,11 (quin, *J*=6,0 Hz, 1H), 3,98 (d, *J*=11,5 Hz, 2H), 3,80-3,69 (m, 2H), 3,64-3,40 (m, 5H), 2,98-2,81 (m, 4H), 2,72-2,60 (m, 2H), 1,99 (d, *J*=12,8 Hz, 2H), 1,56-1,39 (m, 2H).

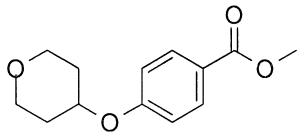
LCMS (m/z): 428,2 (M+1).

Hợp chất 58

N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)benzamit

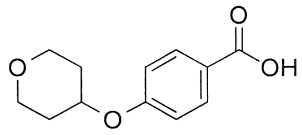


Bước 1: Metyl 4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)benzoat



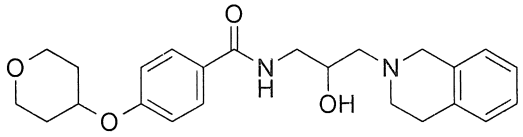
Thêm DEAD (627 mg, 3,6 mmol) vào dung dịch chứa etyl 4-hydroxybenzoat (500 mg, 3,0 mmol), tetrahydro-2H-pyran-4-ol (307,3 mg, 3,0 mmol) và PPh_3 (944 mg, 3,6 mmol) trong THF (15 mL) ở 0°C. Làm ấm hỗn hợp đến 21°C và khuấy trong 16 giờ. Xử lý hỗn hợp bằng nước và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, cô đặc và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (320 mg, hiệu suất 45%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,92 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 6,75-6,94 (m, 1H), 4,44-4,59 (m, 1H), 4,28 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 3,83-4,00 (m, 2H), 3,46-3,60 (m, 2H), 1,88-2,05 (m, 2H), 1,67-1,83 (m, 2H), 1,31 (t, *J*=7,2 Hz, 3H).

Bước 2: Axit 4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)benzoic



Thêm dung dịch chứa NaOH (128 mg, 3,2 mmol) trong H_2O (4 mL) vào dung dịch chứa metyl 4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)benzoat (400 mg, 1,6 mmol) trong MeOH (10 ml) ở 22°C. Khuấy hỗn hợp ở 50°C trong 4 giờ. Cô đặc hỗn hợp và xử lý phần còn lại bằng nước và chiết bằng EA. Xử lý lớp nước bằng HCl 2N đến độ pH = 3. Sau đó chiết lớp nước bằng EA. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô và cô đặc tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (350 mg, hiệu suất 98,6%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,08 (d, *J*=8,9 Hz, 2H), 6,98 (d, *J*=8,9 Hz, 2H), 4,64 (tt, *J*=7,7, 3,8 Hz, 1H), 3,95-4,09 (m, 2H), 3,64 (ddd, *J*=11,6, 8,2, 3,3 Hz, 2H), 2,01-2,13 (m, 2H), 1,78-1,93 (m, 2H).

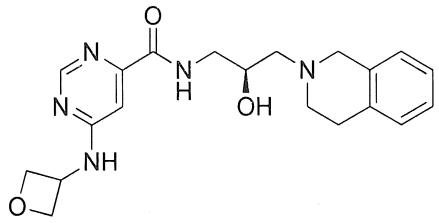
Bước 3: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)benzamit



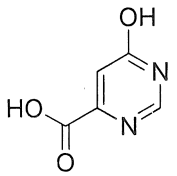
Thêm DIEA (260 mg, 2,01 mmol), HATU (384 mg, 1,01 mmol) và 1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (170 mg, 0,81 mmol) vào dung dịch chứa axit 4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)benzoic (150 mg, 0,67 mmol) trong DMF (4 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 22°C trong 16 giờ. Xử lý hỗn hợp bằng nước và chiết bằng EA. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, cô đặc và tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (206,1 mg, hiệu suất 74,9%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7,84 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,26-7,37 (m, 3H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,05 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 4,59-4,74 (m, 2H), 4,31-4,49 (m, 2H), 3,93-4,01 (m, 2H), 3,86 (brs, 1H), 3,63 (ddd, *J*=11,7, 8,8, 3,0 Hz, 2H), 3,53 (qd, *J*=14,0, 5,7 Hz, 3H), 3,37-3,44 (m, 1H), 3,11-3,32 (m, 3H), 2,02-2,12 (m, 2H), 1,69-1,81 (m, 2H). LCMS (m/z): 411,2 (M+1).

Hợp chất 166

(S)-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-6-(oxetan-3-ylamino) pyrimidin-4-carboxamit

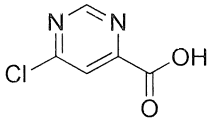


Bước 1: Axit 6-hydroxypyrimidin-4-carboxylic



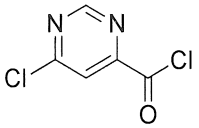
Thêm formimidamit axetat (27,3 g, 262 mmol) và NaOH (10,5 g) vào dung dịch chứa natri (Z)-1,4-dietoxy-1,4-dioxobut-2-en-2-olat (55,0 g, 262 mmol) trong H_2O (500 mL). Sau khi thêm, khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 16 giờ sau đó cô đặc và axit hóa bằng HCl (1N) chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH = 1. Gom chất rắn thu được bằng cách lọc, rửa bằng H_2O và ete tạo ra axit 6-hydroxypyrimidin-4-carboxylic (6,0 g, hiệu suất: 16,3%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12,89 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 6,83 (s, 1H).

Bước 2: Axit 6-clopyrimidin-4-carboxylic



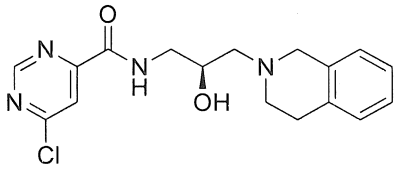
Thêm nhỏ giọt $(COCl)_2$ (12 mL), tiếp đó là vài giọt DMF vào dung dịch chứa axit 6-hydroxypyrimidin-4-carboxylic (6,0 g, 42,8 mmol) trong EtOAc (90 mL). Khuấy hỗn hợp ở 75°C trong 3 giờ, và sau đó ở 25°C trong 16 giờ. Làm bay hơi dung môi tạo ra axit 6-clopyrimidin-4-carboxylic thô (6,3 g, hiệu suất: 92,9%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (s, 1H), 6,88 (s, 1H).

Bước 3: 6-clopyrimidin-4-carbonyl clorua



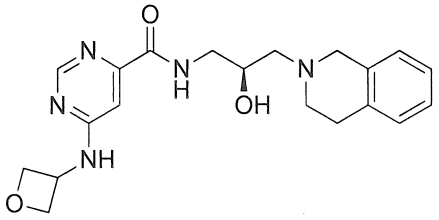
Thêm một giọt DMF vào dung dịch khuấy chứa axit 6-clopyrimidin-4-carboxylic (5,5 g, 34,7 mmol) và $(COCl)_2$ (12 mL) trong DCM (100 mL). Khuấy hỗn hợp ở 25°C trong 2 giờ. Làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm tạo ra 6-clopyrimidin-4-carbonyl clorua thô (6,0 g, hiệu suất: 97,7%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 (s, 1H), 8,10 (s, 1H).

Bước 4: (S)-6-clo-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)pyrimidin-4-carboxamit



Thêm 6-clopyrimidin-4-carbonyl clorua (5,5 g, 34,7 mmol) vào dung dịch khuấy và được làm lạnh (0°C) chứa (S)-1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl) propan-2-ol (7,15 g, 34,7 mmol) và Et_3N (14,0 g, 138,8 mmol) trong DCM (100 mL). Sau khi thêm, khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 16 giờ, tại thời điểm đó LCMS thể hiện phản ứng đã diễn ra hoàn toàn. Làm bay hơi dung môi và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột nhanh tạo ra (S)-6-clo-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl) pyrimidin-4-carboxamit (7,2 g, hiệu suất: 60%). LCMS (m/z): 347,0 $[M+H]^+$

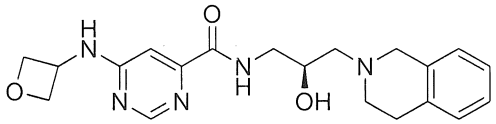
Bước 5: (S)-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-6-(oxetan-3-ylamino)pyrimidin-4-carboxamit



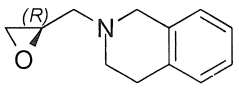
Thêm oxetan-3-amin (73,1 mg, 1 mmol) và DIPEA (129 mg, 1 mmol) vào dung dịch chứa (S)-6-clo-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxy propyl)pyrimidin-4-carboxamit (347 mg, 1 mmol) trong i-PrOH (5 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở 110°C trong 16 giờ, tại thời điểm đó LCMS thể hiện phản ứng diễn ra hoàn toàn. Sau khi làm bay hơi dung môi, tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất đích (S)-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-6-(oxetan-3-ylamino)pyrimidin-4-carboxamit (62,5 mg, hiệu suất: 16,3%). ^{1}H NMR (400MHz, MeOD-d_4) δ 8,24 (s, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 4H), 7,02 - 6,98 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,95 (t, *J*=6,8 Hz, 2H), 4,59 (t, *J*=6,3 Hz, 2H), 4,10 - 4,03 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,56 - 3,46 (m, 2H), 2,96 - 2,91 (m, 2H), 2,87 - 2,80 (m, 2H), 2,65 (d, *J*=6,3 Hz, 2H). LCMS (m/z): 384,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất 166

(S)-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-6-(oxetan-3-ylamino)pyrimidin-4-carboxamit

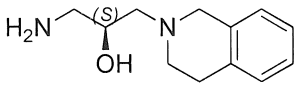


Bước 1: (R)-2-(oxiran-2-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin



Thêm KF (880g, 9mol) và (S)-oxiran-2-ylmetyl 3-nitrobenzensulfonat (856g, 6,8mol) vào dung dịch chứa 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (400g, 6mol) trong THF(4000mL) ở 0°C. Sau khi hoàn thành việc thêm, khuấy hỗn hợp thu được ở 20°C trong 16 giờ sau đó lọc. Cô đặc phần lọc trong chân không tạo ra sản phẩm mong muốn (400g, thô) được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (m/z): 190,1 (M+1).

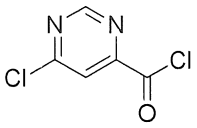
Bước 2: (S)-1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol



Làm kín và khuấy dung dịch chứa (R)-2-(oxiran-2-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (80g, 0,42mol) trong NH_3/EtOH (10000mL) ở 80°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Thực hiện mười mẻ song song sau đó gom lại và tinh chế phần còn lại bằng cách phân tách cột tạo ra sản phẩm mong muốn (480g, hiệu suất 55%) được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ 7,17 - 7,08 (m, 3 H), 7,07 - 7,02 (m, 1 H),

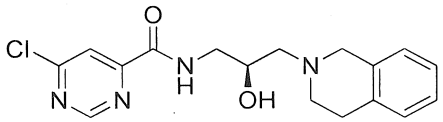
3,92 - 3,84 (m, 1 H), 3,77 - 3,68 (m, 2 H), 2,97 - 2,90 (m, 2 H), 2,88 - 2,83 (m, 2 H), 2,82 - 2,76 (m, 1 H), 2,67 - 2,60 (m, 1 H), 2,60 - 2,55 (m, 2 H). LCMS (m/z): 207,1 (M+1).

Bước 3: 6-clopyrimidin-4-carbonyl clorua



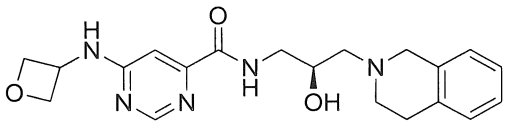
Thêm nhỏ giọt oxalyl diclorua (113g, 0,89mol) vào hỗn hợp khuấy chứa axit 6-hydroxypyrimidin-4-carboxylic (25g, 0,18mol) trong EA (300mL). Khuấy hỗn hợp ở 20°C trong 0,5 giờ, và sau đó thêm DMF (2mL) vào hỗn hợp. Sau đó khuấy hỗn hợp thu được ở 80°C trong 16 giờ. Cô đặc tiếp hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm tạo ra sản phẩm thô ở dạng chất rắn màu đen được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Thực hiện song song mười sáu mẻ và tạo ra 480g sản phẩm thô gom được.

Bước 4: (S)-6-clo-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)pyrimidin-4-carboxamit



Thêm nhỏ giọt 6-clopyrimidin-4-carbonyl clorua (30g thô trong 200mL DCM) vào hỗn hợp khuấy chứa (S)-1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (30g, 0,146mol), và Et_3N (21,6g, 0,21mol) trong DCM (400mL) ở -60°C trong 1 giờ. Sau khi thêm, làm ấm chậm hỗn hợp đến 10°C, và tiếp tục khuấy trong 1 giờ. Dừng hỗn hợp phản ứng bằng cách thêm nước và tách các lớp. Cô đặc pha hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột (EA~DCM: MeOH=10:1) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. Thực hiện song song mười sáu mẻ và tạo ra 409g sản phẩm thô gom được, hiệu suất: 38% ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS (m/z): 347,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, MeOD-d4) δ 8,73 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,17 - 7,06 (m, 3H), 7,00 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,12 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,64 - 3,53 (m, 2H), 2,94 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 2,92 - 2,81 (m, 2H), 2,78 - 2,64 (m, 2H).

Bước 5: (S)-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-6-(oxetan-3-ylamino)pyrimidin-4-carboxamit

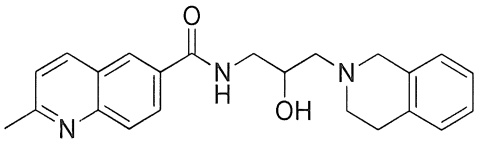


Khuấy hỗn hợp chứa (S)-6-clo-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)pyrimidin-4-carboxamit (45g, 129mmol) và oxetan-3-amin (9,5g, 129mmol), Et_3N (15,7g, 155mmol) trong i-PrOH (150mL) ở 60°C trong 16 giờ, tại thời

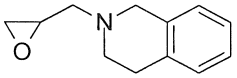
điểm đó LCMS thể hiện phản ứng diễn ra hoàn toàn. Cô đặc hỗn hợp và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột (DCM:MeOH=10:1) tạo ra sản phẩm thô. Thực hiện song song chín mẻ và tạo ra sản phẩm thô gom được mà sau đó được tái kết tinh bằng MeOH/H_2O tạo ra 101g sản phẩm (hiệu suất: 22,6%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, MeOD-d4) δ 8,29 - 8,22 (m, 1 H), 7,17 - 7,06 (m, 4 H), 7,06 - 6,99 (m, 1 H), 5,11 (br, s., 1 H), 4,97 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,61 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 4,09 (quin, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,73 (s, 2 H), 3,62 - 3,45 (m, 2 H), 2,98 - 2,91 (m, 2 H), 2,91 - 2,79 (m, 2 H), 2,67 (d, J = 6,1 Hz, 2 H); LCMS (m/z): 384,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất 84

N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-2-metylquinolin-6-carboxamit

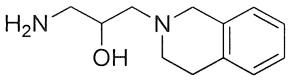


Bước 1: 2-(oxiran-2-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin



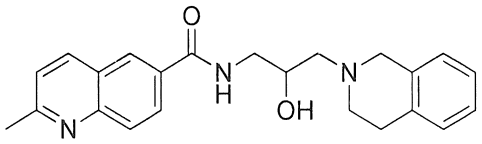
Thêm K_2CO_3 (30,7 g, 0,23 mol), sau đó thêm chậm 2-(bromometyl) oxiran (17 g, 0,12 mol) vào dung dịch khuấy chứa 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (15 g, 0,11 mol) trong MeCN (100 mL) ở 0°C trong khoảng 1 giờ. Sau khi thêm, khuấy dung dịch ở 21°C trong 12 giờ. Sau đó loại bỏ chất rắn thu được bằng cách lọc và rửa MeCN và cô đặc phần lọc hữu cơ thu được trong điều kiện áp suất giảm tạo ra sản phẩm thô. Sử dụng phần còn lại này cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (17 g, hiệu suất: 78%). LCMS (m/z): 190,1 (M+1).

Bước 2: 1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol



Tạo bọt NH_3 trong dung dịch được khuấy và làm lạnh (-78°C) chứa 2-(oxiran-2-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (17 g, 0,09 mol) trong EtOH (300 mL). Sau khi bão hòa, làm kín và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 3 giờ. Sau LCMS chỉ ra phản ứng đã hoàn thành, cô đặc hỗn hợp phản ứng và sử dụng sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (18 g, hiệu suất 96%). LCMS (m/z): 207,1 (M+1).

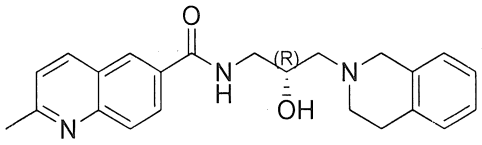
Bước 3: N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-2-metylquinolin-6-carboxamit



Thêm HATU (244 mg, 0,642 mmol) và TEA (162 mg, 1,604 mmol) vào dung dịch chứa axit 2-metylquinolin-6-carboxylic (100 mg, 0,535 mmol) trong DCM (20 mL). Khuấy hỗn hợp ở 15°C trong 30 phút trước khi thêm 1-amino-3-(3,4-dihydro isoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (110 mg, 0,535 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được trong 16 giờ nữa ở 15°C, tại thời điểm này LCMS thể hiện phản ứng diễn ra hoàn toàn. Cô đặc hỗn hợp và tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất mong muốn nêu ở tiêu đề (106,2 mg, 53%). ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d$_4$) δ = 8,32 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 8,14 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J*=2,1, 8,8 Hz, 1H), 7,93 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 3H), 7,08 - 7,03 (m, 1H), 4,18 (quin, *J*=6,1 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,59 (d, *J*=5,8 Hz, 2H), 2,94 - 2,88 (m, 4H), 2,79 - 2,68 (m, 5H). LCMS (m/z): 376,0 (M+1).

Hợp chất 219

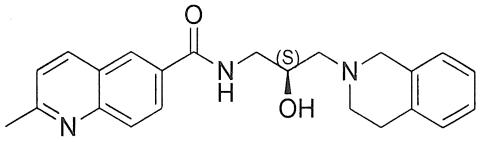
(R)-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-2-metylquinolin-6-carboxamit



Thêm HATU (489 mg, 1,283 mmol) và TEA (324 mg, 3,208 mmol) vào dung dịch chứa axit 2-metylquinolin-6-carboxylic (200 mg, 1,070 mmol) trong DCM (30 mL). Khuấy dung dịch ở 15°C trong 30 phút trước khi thêm (R)-1-amino-3-(3,4-dihydro isoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (264 mg, 1,283 mmol) vào. Khuấy dung dịch thu được trong 16 giờ nữa ở 15°C, cho đến khi hoàn thành phản ứng nhờ phép phân tích LCMS. Sau đó cô đặc hỗn hợp trong chân không tạo ra nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (118 mg, 29%). ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d$_4$) δ 8,33 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 8,15 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J*=2,1, 8,8 Hz, 1H), 7,93 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 4H), 4,18 (quin, *J*=6,1 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,63 - 3,55 (m, 2H), 2,95 - 2,90 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,76 - 2,68 (m, 2H). LCMS (m/z): 376,1 $[M+H]^+$

Hợp chất 221

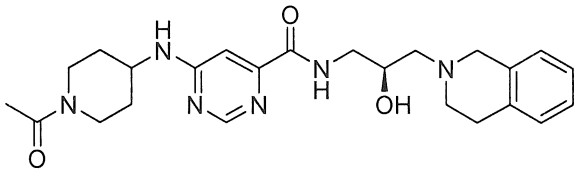
(S)-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-2-metylquinolin-6-carboxamit



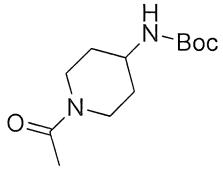
Thêm HATU (2,44 g, 6,42 mmol) và TEA (1620 mg, 16,043 mmol) vào dung dịch chứa axit 2-metylquinolin-6-carboxylic (1 g, 5,35 mmol) trong DCM (100 mL). Khuấy dung dịch ở 15°C trong 30 phút trước khi thêm (S)-1-amino-3-(3,4-dihydro isoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (1,76 g, 8,55 mmol) vào. Khuấy dung dịch thu được trong 16 giờ ở 15°C cho đến khi phép phân tích LCMS chỉ ra phản ứng đã hoàn thành. Sau đó cô đặc hỗn hợp trong chân không và tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất mong muốn nêu ở đề mục (502,1 mg, 25%). ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ 8,31 (br, s., 1H), 8,08 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 8,12 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,91 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,17 - 7,03 (m, 4H), 4,23 - 4,11 (m, 1H), 3,78 (br, s., 2H), 3,59 (d, *J*=5,5 Hz, 2H), 2,91 (br, s., 4H), 2,78 - 2,69 (m, 5H). LCMS (m/z): 376,1 $[M+H]^+$

Hợp chất 208

(S)-6-((1-axetylpiperidin-4-yl)amino)-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)pyrimidin-4-carboxamit



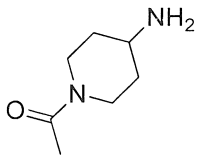
Bước 1: Tert-butyl (1-axetylpiperidin-4-yl)carbamat



Thêm nhỏ giọt Ac_2O (102g, 1mol) vào dung dịch chứa tert-butyl piperidin-4-ylcarbamat (200g, 1mol) và Et_3N (150g, 1,5mol) trong DCM (3000mL) trong 1 giờ, trong khi duy trì nhiệt độ ở 0°C. Sau khi thêm, khuấy hỗn hợp 0°C trong 2 giờ nữa, tại thời điểm đó TLC thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Dừng dung dịch bằng cách thêm nước (1L). Thu gom pha hữu cơ và rửa bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (1L), làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc tạo ra sản phẩm thô. Thực hiện song song bốn mẻ và tạo ra 670g sản

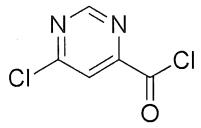
phẩm thô gom được. Sản phẩm thô này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. LCMS (m/z): 243,1 (M+1).

Bước 2: 1-(4-aminopiperidin-1-yl)etanon hydroclorua



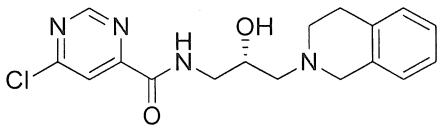
Thêm HCl/MeOH (4M, 300mL) vào dung dịch chứa tert-butyl (1-axetylpiperidin-4-yl)carbamat (330g, 1,36mol) trong MeOH (1000mL) trong 30 phút để duy trì nhiệt độ ở 0°C. Sau khi thêm, khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 2 giờ nữa và sau đó cô đặc tạo ra sản phẩm thô. Thực hiện song song hai mẻ và tạo ra 310g sản phẩm thô gom được. Sản phẩm thô này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400MHz, D_2O) δ 4,35 (dd, J = 2,0, 12,0 Hz, 1 H), 3,98-3,85 (m, 1 H), 3,44-3,30 (m, 1 H), 3,18-3,05 (m, 1 H), 2,75-2,58 (m, 1 H), 2,06-1,92 (m, 5 H), 1,61-1,31 (m, 2 H); LCMS (m/z): 143,1 (M+1).

Bước 3: 6-clopyrimidin-4-carbonyl clorua



Nhỏ giọt chậm oxalyl diclorua (1356 g, 10,68 mol) vào hỗn hợp khuấy chứa axit 6-hydroxypyrimidin-4-carboxylic (300g, 2,14mol) trong EA (3000mL) để duy trì nhiệt độ phản ứng dưới 30°C. Sau khi thêm, khuấy hỗn hợp ở 20°C trong 30 phút và sau đó thêm 2mL DMF vào hỗn hợp. Sau đó khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 16 giờ và cô đặc tạo ra sản phẩm thô ở dạng chất rắn màu đen. Thực hiện song song ba mẻ và tạo ra 787g sản phẩm thô gom được. Sử dụng trực tiếp phần thô này cho bước tiếp theo.

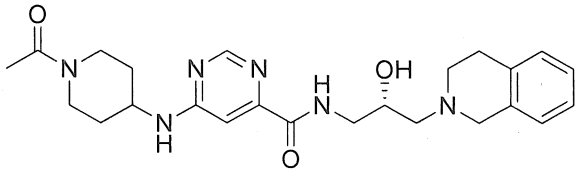
Bước 4: (S)-6-clo-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)pyrimidin-4-carboxamit



Thêm chậm 6-clopyrimidin-4-carbonyl clorua (190g trong 100mL DCM) vào hỗn hợp khuấy chứa (S)-1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (247g, 1,20mol), và TEA (250g, 2,5mol) trong DCM (3500mL) ở -60°C trong 1 giờ. Sau khi thêm, cho phép làm ấm hỗn hợp đến 10°C. Tiếp tục khuấy trong 1 giờ, tại thời điểm đó TLC thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Dừng phản ứng bằng cách thêm nước (1,5L). Thu gom pha hữu cơ, làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký

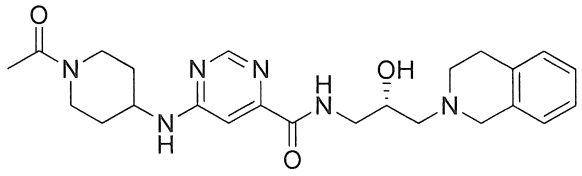
cột (EtOAc ~ DCM : MeOH=10:1) tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. Thực hiện song song bốn mẻ và tạo ra 800g sản phẩm thô gom được, hiệu suất 49%. ^{1}H NMR (400MHz, MeOD-d4) δ 8,73 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 8,07 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 7,17-7,06 (m, 3 H), 7,00 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 4,12 (q, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 3,74 (s, 2 H), 3,64 - 3,53 (m, 2 H), 2,94 (q, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 2,92-2,81 (m, 2 H), 2,78-2,64 (m, 2 H); LCMS (m/z): 347,2 $[M+H]^+$

Bước 5: (S)-6-((1-axetylpiperidin-4-yl)amino)-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)pyrimidin-4-carboxamit



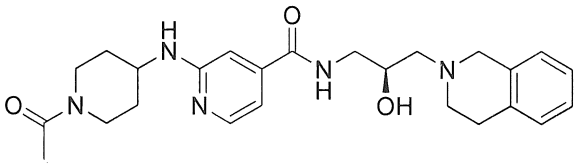
Khuấy dung dịch chứa (S)-6-clo-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)pyrimidin-4-carboxamit (190g, 0,55mmol) và 1-(4-aminopiperidin-1-yl)etanon (78g), Et_3N (100g, 1mol) trong *i*-PrOH (2000mL) ở 60°C trong 16 giờ, tại thời điểm đó LCMS thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn. Cô đặc hỗn hợp và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột tạo ra sản phẩm thô. Thực hiện song song bốn mẻ và tạo ra 482g sản phẩm thô gom được. Tinh chế tiếp phần thô này trên HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (325g, độ tinh khiết >98%, dạng bazơ tự do). ^{1}H NMR (400MHz, MeOD-d4) 8,26 (s, 1H), 7,15-7,02 (m, 5H), 4,46 (m, 1H), 4,15-4,07 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 2,95-2,86 (m, 5H), 2,68 (m, 2H), 2,14-2,01 (m, 5H), 1,48-1,42 (m, 2H); LCMS (m/z): 453,3 $[M+H]^+$

Bước 6: (S)-6-((1-axetylpiperidin-4-yl)amino)-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)pyrimidin-4-carboxamit hydroclorua



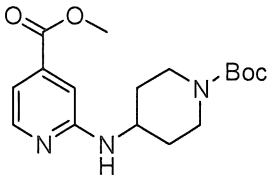
Hòa tan bazơ tự do trong DCM (100mL) và thêm nhỏ giọt vào dung dịch được khuấy và làm lạnh chứa HCl (6N trong EtOAc, 1L) ở -30°C. Tiếp tục khuấy ở -30°C trong 1 giờ nữa và gom kết tủa thu được bằng cách lọc. Rửa chất rắn bằng DCM và EtOAc, làm khô tạo ra muối HCl của hợp chất đích (301,4g, hiệu suất: 30,2%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, D_2O) δ 8,59 (s, 1 H), 7,30-7,17 (m, 3 H), 7,17-7,07 (m, 2 H), 4,55 (dd, *J* = 6,4, 15,4 Hz, 1 H), 4,43-4,19 (m, 4 H), 3,88 (d, *J* = 13,8 Hz, 1 H), 3,82-3,72 (m, 1 H), 3,52-3,33 (m, 4 H), 3,31-3,08 (m, 4 H), 2,86 (t, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,11-1,94 (m, 5 H), 1,67-1,40 (m, 2 H); LCMS (m/z): 453,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất 254



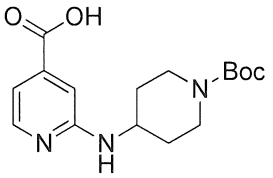
(S)-2-((1-axetylpiperidin-4-yl)amino)-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)isonicotinamit

Bước 1: Metyl 2-((1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)amino)isonicotinat



Khuấy hỗn hợp chứa metyl 2-bromoisonicotinat (160g, 0,69mol) và tert-butyl 4-amino piperidin-1-carboxylat (200g, 1,0mol), $Pd_2(dba)_3$ (8g, 5% trọng lượng), xantphos (8g, 5% trọng lượng), Cs_2CO_3 (326g, 1,0mol) trong dioxan (2500mL) ở 80°C trong N_2 trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, cô đặc hỗn hợp và hòa tan phần còn lại trong nước (800mL) và chiết bằng DCM (1000mL x 3). Làm khô và cô đặc các lớp hữu cơ gom được. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột tạo ra sản phẩm. Thực hiện song song chín mẻ và tạo ra 700g sản phẩm kết hợp, hiệu suất: 33,4%. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 4,62 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,05 (br, s., 2 H), 3,92 (s, 3 H), 2,97 (t, J = 12,0 Hz, 2 H), 2,11-1,97 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H), 1,42-1,35 (m, 2 H). LCMS (m/z): 336,1 (M+1).

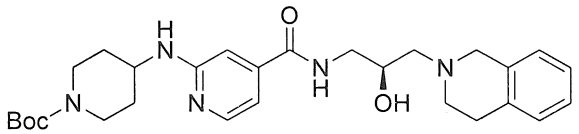
Bước 2: Axit 2-((1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)amino)isonicotinic



Thêm NaOH chứa nước (56g, trong 200mL nước) vào dung dịch chứa metyl 2-((1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)amino)isonicotinat (230g, 0,69mol) trong MeOH (1500mL) trong 20 phút ở 0°C. Sau khi thêm, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó loại bỏ MeOH trong điều kiện áp suất giảm và sau đó điều chỉnh độ pH dung dịch nước đến pH=6 bằng cách axit hóa bằng cách thêm HCl 4N. Gom kết tủa thu được bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô tạo ra sản phẩm thô. Thực hiện song song ba mẻ và tạo ra 590g sản phẩm thô gom được, hiệu suất: 89,4%. Sản phẩm thô này

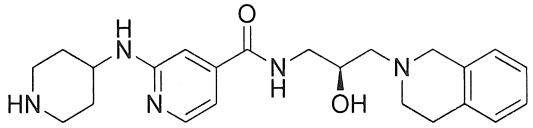
được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (m/z): 322,2 (M+1).

Bước 3: (S)-tert-butyl 4-((4-((3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl) carbamoyl)pyridin-2-yl)amino)piperidin-1-carboxylat



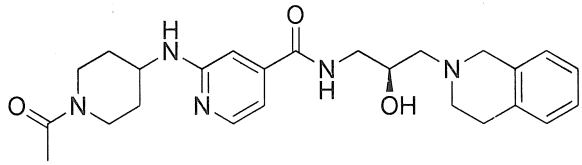
Thêm HATU (178g, 0,47mol) và TEA (47g, 0,47mol) vào dung dịch chứa axit 2-((1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)amino)isonicotinic (150g, 0,47mol) trong DCM (1500mL) ở 20°C, sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong 2 giờ. Thêm (S)-1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (113g, 0,55mol) vào dung dịch, và khuấy hỗn hợp ở 20°C trong 16 giờ nữa, tại thời điểm đó TLC thể hiện phản ứng diễn ra hoàn toàn. Rửa hỗn hợp bằng nước (200mL) và làm khô và cô đặc các pha hữu cơ gom được. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột (EtOAc~DCM: MeOH=10:1) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu hơi vàng. Thực hiện song song bốn mẻ và tạo ra 510g sản phẩm kết hợp, hiệu suất: 53,2%. LCMS (m/z): 510,2 $[M+H]^+$.

Bước 4: (S)-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-2-(piperidin-4-ylamino)isonicotinamit hydroclorua



Nhỏ giọt chậm hỗn hợp chứa (S)-tert-butyl 4-((4-((3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)carbamoyl)pyridin-2-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (510g, 1,0mol) trong DCM (1000mL) vào dung dịch đã được khuấy và được làm lạnh (-30°C) chứa HCl (4M trong EtOAc, 2000mL). Sau khi thêm, khuấy hỗn hợp ở -30°C trong 30 phút. Sau đó gom chất rắn thu được bằng cách lọc, rửa bằng DCM và làm khô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (350g, hiệu suất: 85,4%, muối HCl) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (m/z): 410,2 $[M+H]^+$

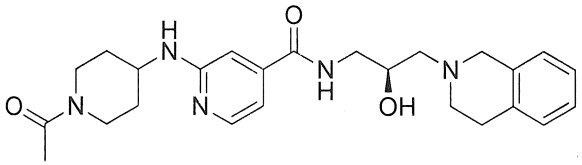
Bước 5: (S)-2-((1-axetylpiperidin-4-yl)amino)-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)isonicotinamit



Thêm nhỏ giọt Ac_2O (17g) vào hỗn hợp khuấy chứa (S)-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)-2-(piperidin-4-ylamino)isonicotinamit

(70g), và Et_3N (40g) trong DCM (2000mL) trong 1 giờ ở 0°C. Sau khi thêm, làm ấm hỗn hợp đến 20°C và tiếp tục khuấy trong 1 giờ nữa, tại thời điểm đó TLC thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng nước (500mL), và làm khô và cô đặc pha hữu cơ. Sau đó tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột (EtOAc~DCM: MeOH=10:1) tạo ra sản phẩm thô. Thực hiện song song năm mẻ và tạo ra 400g sản phẩm thô gom được. Tinh chế tiếp phần thô này bằng HPLC điều chế tạo ra sản phẩm tinh khiết (310g, độ tinh khiết >98%, dạng bazơ tự do). ^{1}H NMR (400MHz, MeOD-d4) 7,94-7,92 (d, 7,0Hz, 1H), 7,14-7,05 (m, 4H), 6,87 (s, 1H), 6,76-6,74 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,96-3,94 (m, 2H), 3,75 (s,2H), 3,52 (m, 2H), 3,33-3,32 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 5H), 2,67 (m, 2H), 2,13-2,00 (m, 5H), 1,44-1,37 (m, 2H); LCMS (m/z): 452,3 $[M+H]^+$

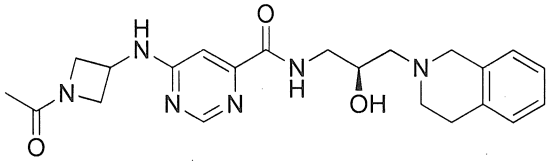
Bước 6: (S)-2-((1-axetylpiperidin-4-yl)amino)-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)isonicotinamit hydroclorua



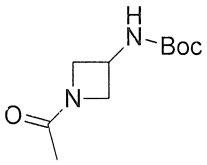
Hòa tan bazơ tự do trong DCM (100mL) và thêm nhỏ giọt vào dung dịch HCl được khuấy và được làm lạnh (6N trong EtOAc, 1L) ở -30°C. Tiếp tục khuấy ở -30°C trong 1 giờ nữa và gom kết tủa thu được bằng cách lọc. Rửa chất rắn bằng DCM và EtOAc, làm khô tạo ra muối HCl của sản phẩm (302,2 g, hiệu suất: 78,0%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, MeOD-d4) δ 8,00 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,64 (br, s., 1 H), 7,36-7,18 (m, 5 H), 4,70 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 4,60-4,39 (m, 3 H), 4,19 (br, s., 1 H), 4,11 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 3,98-3,85 (m, 1 H), 3,63-3,47 (m, 5 H), 3,43-3,25 (m, 3 H), 3,25-3,11 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,22 (t, J = 15,2 Hz, 2 H), 1,85-1,61 (m, 2 H); LCMS (m/z): 452,2 $[M+H]^+$

Hợp chất 284

(S)-6-((1-axetylazetidin-3-yl)amino)-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)pyrimidin-4-carboxamit

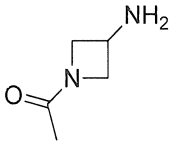


Bước 1: Tert-butyl (1-axetylazetidin-3-yl)carbamat



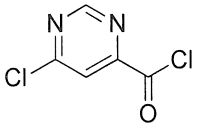
Thêm nhỏ giọt Ac_2O (59,6g, 0,88mol) vào dung dịch chứa tert-butyl azetidin-3-ylcarbamat (100g, 0,58mol) và Et_3N (88g, 0,87mol) trong DCM (1500mL) ở 0°C. Sau đó khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 2 giờ, tại thời điểm đó TLC thể hiện phản ứng diễn ra hoàn toàn. Dừng phản ứng bằng cách thêm nước (1000mL) và sau đó khuấy ở 20°C trong 30 phút. Tách pha hữu cơ, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc tạo ra sản phẩm thô. Thực hiện song song bảy mẻ và tạo ra 530g sản phẩm thô gom được. Sản phẩm thô này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (m/z): 215,1 (M+1).

Bước 2: 1-(3-aminoazetidin-1-yl)etanon



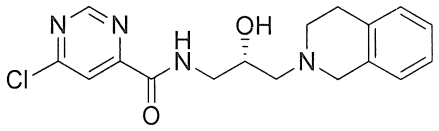
Thêm chậm HCl/MeOH (4M, 300mL) vào dung dịch chứa tert-butyl (1-axetylazetidin-3-yl)carbamat (250g) trong MeOH (1000mL) ở 0°C. Sau khi thêm, khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 6 giờ. Sau đó cô đặc hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm tạo ra sản phẩm thô ở dạng chất rắn màu trắng. Thực hiện song song hai mẻ và tạo ra 186 g sản phẩm thô gom được. Sản phẩm thô này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 4,58-4,49 (m, 1 H), 4,35-4,19 (m, 2 H), 4,19-4,08 (m, 1 H), 3,97 (dd, J = 4,2, 11,2 Hz, 1 H), 1,83 (s, 3 H); LCMS (m/z): 115,1 (M+1).

Bước 3: 6-clopyrimidin-4-carbonyl clorua



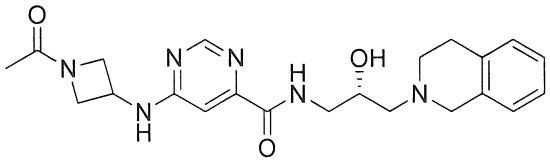
Nhỏ giọt chậm oxalyl diclorua (226g, 1,79mol) vào dung dịch khuấy chứa axit 6-hydroxypyrimidin-4-carboxylic (75g, 0,54mol) trong EtOAc (300mL) để duy trì nhiệt độ dưới 30°C. Sau khi thêm, khuấy hỗn hợp ở 20°C trong 30 phút và sau đó thêm DMF (2mL) vào hỗn hợp. Sau đó khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 16 giờ và cô đặc tạo ra sản phẩm thô ở dạng chất rắn màu đen. Thực hiện song song mười sáu mẻ và tạo ra 1035g sản phẩm thô gom được. Sử dụng trực tiếp phần thô này cho bước tiếp theo.

Bước 4: (S)-6-clo-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)pyrimidin-4-carboxamit



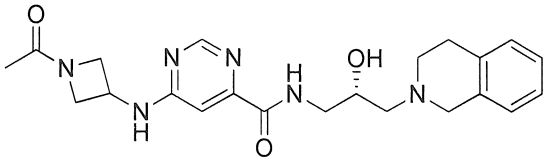
Thêm chậm 6-clopyrimidin-4-carbonyl clorua (250g trong 2L DCM) vào hỗn hợp khuấy chứa (S)-1-amino-3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propan-2-ol (300g, 1,46mol), và TEA (300g, 3mol) trong DCM (4L) ở -60°C trong 1 giờ. Sau khi thêm xong, cho phép làm ấm hỗn hợp đến 10°C. Tiếp tục khuấy trong 1 giờ, tại thời điểm đó TLC thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Dừng phản ứng bằng cách thêm nước (2L). Thu gom pha hữu cơ, làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký nhanh (EtOAc ~ DCM : MeOH=10:1) tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. Thực hiện song song bốn mẻ và tạo ra 970g sản phẩm kết hợp, hiệu suất: 49%. ^{1}H NMR (400MHz, MeOD-d4) δ 8,73 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 8,07 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,17-7,06 (m, 3 H), 7,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 5,51 (s, 1 H), 4,12 (q, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 3,74 (s, 2 H), 3,64 - 3,53 (m, 2 H), 2,94 (q, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 2,92-2,81 (m, 2 H), 2,78-2,64 (m, 2 H); LCMS (m/z): 347,2 $[M+H]^+$

Bước 5: (s)-6-((1-axetylazetidin-3-yl)amino)-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)pyrimidin-4-carboxamit



Thêm 1-(3-amino azetidin-1-yl)etanon (120g) và TEA (100g) vào dung dịch chứa (S)-6-clo-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)pyrimidin-4-carboxamit (240g, 0,69mol) trong *i*-PrOH (2,5L). Sau khi thêm, gia nhiệt dung dịch đến 60°C trong 16 giờ, tại thời điểm đó LCMS để hiện phản ứng đã hoàn thành. Cô đặc hỗn hợp và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột tạo ra sản phẩm thô. Thực hiện song song bốn mẻ và tạo ra 420g sản phẩm thô gom được, độ tinh khiết 90%. Tinh chế tiếp phần thô này trên HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (330g, độ tinh khiết >98%, dạng bazơ tự do). ^{1}H NMR (400MHz, MeOD-d4) 8,27 (s, 1H), 7,12-6,98 (m, 5H), 4,71 (s, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,53-3,50 (m, 2H), 2,91-2,83 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 1,88 (s, 3H); LCMS (m/z): 425,2 $[M+H]^+$

Bước 6: (s)-6-((1-axetylazetidin-3-yl)amino)-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)pyrimidin-4-carboxamit hydroclorua



Hòa tan bazơ tự do trong DCM (100mL) và thêm nhỏ giọt vào dung dịch HCl được khuấy và được làm lạnh (6N trong EtOAc, 1L) ở -30°C. Tiếp tục khuấy ở -30°C trong 1 giờ nữa và gom kết tủa thu được bằng cách lọc. Rửa chất rắn bằng DCM và EtOAc, làm khô tạo ra muối HCl của sản phẩm (301g, hiệu suất: 26%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, D_2O) δ 8,65 (s, 1 H), 7,30-7,19 (m, 4 H), 7,13 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,95-4,85 (m, 1 H), 4,63-4,50 (m, 2 H), 4,41-4,28 (m, 3 H), 4,22 (dd, J = 4,8, 9,2 Hz, 1 H), 3,97 (dd, J = 4,6, 10,0 Hz, 1 H), 3,77 (dt, J = 5,6, 11,3 Hz, 1 H), 3,53-3,35 (m, 4 H), 3,34-3,26 (m, 1 H), 3,22-3,04 (m, 2 H), 1,87-1,79 (m, 3 H); LCMS (m/z): 425,2 $[M+H]^+$.

Các điều kiện LC-MS

Phương pháp A (LCMS-B (0-60AB_ELSD_2MIN))

Thực hiện các thử nghiệm trên Agilent 1200 HPLC (với thiết bị dò PDA và thiết bị dò ELSD) bằng máy đo phổ khối lượng Agilent 6100 MSD sử dụng ESI làm nguồn ion hóa dùng cột Xtimate TM-C18 30*2,1mm và lưu lượng 0,8ml/phút. Thời gian thu được: 2 phút, Chiều dài bước sóng: UV220, Nhiệt độ lò: 50°C. Hệ dung môi là gradient bắt đầu bằng 100% nước chứa 0,038%TFA (dung môi A) và 0% axetonitril chứa 0,02%TFA (dung môi B), tiếp đó gradient đến 40% dung môi A và 60% dung môi B trong 0,9 phút tiếp theo. Duy trì hệ này trong 0,6 phút trước khi trở lại 100% dung môi A trong 0,5 phút tiếp theo. Tổng thời gian chạy là 2 phút.

Phương pháp B (LCMS-C(10-80_AB))

Thực hiện các thử nghiệm trên SHIMADZU 20A HPLC (với thiết bị dò PDA) bằng máy đo phổ khối lượng SHIMADZU 2010EV MSD sử dụng ESI làm nguồn ion hóa dùng cột Xtimate TM-C18 30*2,1mm và lưu lượng 1,2ml/phút. Hệ dung môi là gradient bắt đầu bằng 90% nước chứa 0,038% TFA (dung môi A) và 10% axetonitril chứa 0,02% TFA (dung môi B), tiếp đó gradient đến 20% dung môi A và 80% dung môi B trong 0,9 phút tiếp theo. Duy trì hệ này trong 0,6 phút trước khi trở lại 90% dung môi A và 10% dung môi B trong 0,5 phút tiếp theo. Tổng thời gian chạy là 2 phút.

Phương pháp C (LCMS-E(5-95AB_220&254nm))

Thực hiện các thử nghiệm trên SHIMADZU 20A HPLC (với thiết bị dò PDA) bằng máy đo phổ khối lượng SHIMADZU 2010EV MSD sử dụng ESI làm nguồn ion hóa

dùng cột Merk RP-18e 2*25mm và lưu lượng 1,5ml/phút. Hệ dung môi là gradient bắt đầu bằng 95% nước chứa 0,038% TFA (dung môi A) và 5% axetonitril chứa 0,02% TFA (dung môi B), tiếp đó gradient đến 5% dung môi A và 95% dung môi B trong 0,7 phút tiếp theo. Duy trì hệ này trong 0,4 phút trước khi trở lại 95% dung môi A và 5% dung môi B trong 0,4 phút tiếp theo. Tổng thời gian chạy là 1,5 phút.

Phương pháp D (LCMS-A(0-30_AB))

Thực hiện các thử nghiệm trên SHIMADZU 20A HPLC (với thiết bị dò PDA) bằng máy đo phổ khối lượng SHIMADZU 2010EV MSD sử dụng ESI làm nguồn ion hóa dùng cột Xtimate TM-C18 30*2,1mm và lưu lượng 1,2ml/phút. Hệ dung môi là gradient bắt đầu bằng 100% nước chứa 0,038% TFA (dung môi A) và 0% axetonitril chứa 0,02% TFA (dung môi B), tiếp đó gradient đến 70% dung môi A và 30% dung môi B trong 0,9 phút tiếp theo. Duy trì hệ này trong 0,6 phút trước khi trở lại 100% dung môi A trong 0,5 phút. Tổng thời gian chạy là 2 phút.

Điều kiện HPLC chung (Axit)

Pha động A: 4L H_2O\1,5ml TFA; Pha động B: 4L ACN\0,75ml TFA

Cột: HPLC-D: cột Innovation C18 UPLC 2,1X30mm, 2,6um

HPLC-E: Xtimate C18 2,1*30mm*3um

HPLC-H: cột Innovation C18 UPLC 2,1X30mm, 2,6um

Nhiệt độ cột: 50°C; Chiều dài bước sóng: 220nm&254nm&215nm

Điều kiện HPLC chung (Bazơ)

Pha động A: 4L H_2O\2ml NH_4OH; Pha động B: Axetonitril

Cột: HPLC-B: XBridge C18 2,1*50mm,5um

HPLC-C: Xbridge shield RP18 2,1*50mm,5u

Nhiệt độ cột: 30°C; Chiều dài bước sóng: 220nm&254nm&215nm

Điều kiện HPLC chung (Trung tính)

Pha động A: H_2O; Pha động B: Axetonitril

Cột: HPLC-B: XBridge C18 2,1*50mm,5um

HPLC-C: Xbridge shield RP18 2,1*50mm, 5um

Nhiệt độ cột: 30°C; Chiều dài bước sóng: 220nm&254nm&215nm

Phương pháp A (0-30AB_6MIN)

Lưu lượng: 0,8ml/phút

Gradient: 0% B đến 30% B trong 4,2 phút, giữ 30% B trong 1 phút, 30% B đến 0% B trong 0,01 phút, giữ 0% B trong 1,09 phút và sau đó kết thúc.

Phương pháp B (0-60AB_6MIN)

Lưu lượng: 0,8ml/phút

Gradient : 0% B đến 60% B trong 4,2 phút, giữ 60% B trong 1 phút, 60% B đến 0% B trong 0,01 phút, giữ 0% B trong 1,09 phút và sau đó kết thúc.

Phương pháp C (10-80AB_6MIN)

Lưu lượng: 0,8ml/phút

Gradient: 10% B đến 80% B trong 4,2 phút, giữ 80% B trong 1 phút, 80% B đến 10% B trong 0,01 phút, giữ 10% B trong 1,09phút và sau đó kết thúc.

Điều kiện HPLC bất đối:

Phương pháp A (OJ-H):

Cột: Chiralcel OJ-H 250×4,6mm I.D., 5um

Pha động: A/B=90/10, A: Hexan với 0,1% DEA, B: Etanol

Lưu lượng: 0,5ml/phút

Chiều dài bước sóng: 220nm

Phương pháp B (OD-H):

Cột: Chiralcel OD-H 250×4,6mm I.D., 5um

Pha động: A/B=90/10, A: Hexan với 0,1% DEA, B: Etanol

Lưu lượng: 0,5ml/phút

Chiều dài bước sóng: 220nm

Phương pháp C (AD-H):

Cột: Chiralpak AD-H 250×4,6mm I.D., 5um

Pha động: A/B=90/10, A: Hexan với 0,1% DEA, B: Etanol

Lưu lượng: 0,5ml/phút

Chiều dài bước sóng: 220nm

Phương pháp D (AS-H):

Cột: Chiralpak OJ-H 250×4,6mm I.D., 5um

Pha động: A/B=90/10, A: Hexan với 0,1% DEA, B: Etanol

Lưu lượng: 0,5ml/phút

Chiều dài bước sóng: 220nm

Thử nghiệm sinh học

Thử nghiệm hóa sinh PRMT5

Nguyên liệu chung. S-adenosylmethionin (SAM), S-adenosylhomoxystein (SAH), bicin, KCl, Tween20, dimetylsulfoxit (DMSO), gelatin da bò (bovine skin gelatin-BSG), và dung dịch Tris(2-carboxyetyl)phosphin hydroclorua (TCEP) được mua của hãng Sigma-Aldrich ở mức độ tinh khiết nhất có thể. ^{3}H-SAM được mua của hãng American Radiolabeled Chemicals với hoạt tính cụ thể là 80 Ci/mmol. Streptavidin Flashplates 384 giếng được mua của hãng PerkinElmer.

Cơ chất. Peptit tiêu biểu của các gốc histon H4 1-15 của người được tổng hợp với motif đuôi ái lực-liên kết tận cùng C và đỉnh amit tận cùng C bằng các chất hóa sinh thế kỷ 21. Peptit có sắc ký lỏng cao áp cao (high-perfomance liquid chromatography - HPLC) được tinh chế đến độ tinh khiết hơn 95% và được xác nhận bởi phép đo phổ khối lượng sắc ký lỏng (liquid chromatography mass spectrometry - LC-MS). Trình tự là Ac-SGRGKGGKGLGKGGA[K-Biot]-amit (SEQ ID NO.:3).

Sinh học phân tử: Dòng 1 của biến thể phiên mã có độ dài đầy đủ PRMT5 (NM_006109.3) ở người được sao chép từ thư viện ADN bổ sung của não của bào thai, đưa vào phía bên trình tự 5' mã hóa nhãn FLAG (MDYKDDDDK) (SEQ ID NO.:4) được dung hợp trực tiếp với Ala 2 của PRMT5. Dòng MEP50 (NM_024102) có độ dài đầy đủ ở người được sao chép từ thư viện ADN bổ sung của tinh hoàn của người, đưa vào trình tự 5' mã hóa nhãn gồm 6-histidin (MHHHHHH) (SEQ ID NO.:5) được dung hợp trực tiếp với Arg 2 của MEP50. Các gen được sao chép được tái tạo dòng thành pENTR/D/TEV (Life Technologies) và tiếp đó được vận chuyển bằng cách tái tổ hợp Gateway^{TM} *att*L x *att*R đối với vectơ biểu hiện pDEST8 baculovirut (Life Technologies).

Sự biểu hiện protein. Baculovirut tái tổ hợp và tế bào côn trùng bị nhiễm baculovirut (Baculovirus-Infected Insect Cells - BIIC) được tạo ra lần lượt theo hướng dẫn của bộ kit Bac-to-Bac (Life Technologies) và Wasilko, 2006. Sự biểu hiện protein quá mức được thực hiện bằng cách gây nhiễm môi trường nuôi cấy tế bào mà đang phát triển ở pha lũy thừa *Spodoptera frugiperda* (SF9) với 1,2 x 10^{6} tế bào/ml được pha loãng 5000 lần từ nguyên liệu gốc BIIC. Sự gây nhiễm được tiến hành ở 27^{o} C trong 72 giờ, được thu hồi bằng cách ly tâm, và được lưu giữ ở -80^{o}C để tinh lọc.

Sự tinh lọc protein. Phức hợp protein Flag-PRMT5/6His-MeP50 có chiều dài đầy đủ ở người được biểu hiện được tinh lọc từ khối tế bào nhão bằng sắc ký ái lực agaroza NiNTA sau năm giờ cân bằng của nhựa với dung dịch đệm chứa 50mM Tris-HCL, pH 8,0, 25 mM NaCl, và 1mM TCEP ở 4^{o}C, để giảm thiểu sự hấp thu tạp chất tubulin của nhựa. Flag-PRMT5/6His-MeP50 được rửa giải bằng 300mM imidazol với cùng dung dịch đệm. Độ tinh sạch của protein thu hồi được là 87%. Tham khảo: Wasilko, D.J. và

S.E. Lee: "TIPS: titerless infected-cells preservation and scale-up" Bioprocess J., 5 (2006), pp. 29–32.

Dịch mã dự kiến:

Flag-PRMT5 (SEQ ID NO.:6)

MDYKDDDDKA AMAVGGAGGS RVSSGRDLNC VPEIADTLGA VAKQGFDFLC MPVFHPRFKR
EFIQEPAKNR PGPQTRSDLL LSGRDWNTLI VGKLSPWIRP DSKVEKIRRN SEAAMLQELN
FGAYLGLPAF LLPLNQEDNT NLARVLTNHI HTGHHSSMFW MRVPLVAPED LRDDIIENAP
TTHTEEYSGE EKTWMWWHNF RTLCDYSKRI AVALEIGADL PSNHVIDRWL GEPIKAAILP
TSIFLTNKKG FPVLSKMHQR LIFRLLKLEV QFIITGTNHH SEKEFCSYLQ YLEYLSQNRP
PPNAYELFAK GYEDYLQSPL QPLMDNLESQ TYEVFEKDPI KYSQYQQAIY KCLLDRVPEE
EKDTNVQVLM VLGAGRGPLV NASLRAAKQA DRRIKLYAVE KNPNAVVTLE NWQFEEWGSQ
VTVVSSDMRE WVAPEKADII VSELLGSFAD NELSPECLDG AQHFLKDDGV SIPGEYTSFL
APISSSKLYN EVRACREKDR DPEAQFEMPY VVRLHNFHQL SAPQPCFTFS HPNRDPMIDN
NRYCTLEFPV EVNTVLHGFA GYFETVLYQD ITLSIRPETH SPGMFSWFPI LFPIKQPITV
REGQTICVRF WRCSNSKKVW YEWAVTAPVC SAIHNPTGRS YTIG L

6His-MEP50 (SEQ ID NO.:7)

MHHHHHHRKE TPPPLVPPAA REWNLPPNAP ACMERQLEAA RYRSDGALLL GASSLSGRCW
AGSLWLFKDP CAAPNEGFCS AGVQTEAGVA DLTWVGERGI LVASDSGAVE LWELDENETL
IVSKFCKYEH DDIVSTVSVL SSGTQAVSGS KDICIKVWDL AQQVVLSSYR AHAAQVTCVA
ASPHKDSVFL SCSEDNRILL WDTRCPKPAS QIGCSAPGYL PTSLAWHPQQ SEVFVFGDEN
GTVSLVDTKS TSCVLSSAVH SQCVTGLVFS PHSVPFLASL SEDCSLAVLD SSLSELFRSQ
AHRDFVRDAT WSPLNHSLLT TVGWDHQVVH HVVPTEPLPA PGPASVTE

Quy trình chung cho thử nghiệm enzym PRMT5/MEP50 trên cơ chất peptit. Tất cả các thử nghiệm được tiến hành trong dung dịch đệm chứa 20mM Bicin (pH=7,6), 1mM TCEP, 0,005% BSG, và 0,002% Tween20, được chuẩn bị vào ngày sử dụng. Các hợp chất trong 100% DMSO (1ul) được đưa vào các đĩa polypropylen dạng đáy chữ V có 384 giếng (Greiner) sử dụng Platemate Plus được trang bị đầu có 384 ống dẫn (Thermo Scientific). DMSO (1ul) được thêm vào các cột 11, 12, 23, 24, các hàng A-H để đối chứng tín hiệu tối đa và 1ul SAH, sản phẩm đã biết và chất ức chế của PRMT5/MEP50 được thêm vào các cột 11, 12, 23, 24, các hàng I-P để đối chứng tín hiệu tối thiểu. Hỗn hợp (40ul) chứa enzym PRMT5/MEP50 và peptit được thêm vào bởi Multidrop Combi (Thermo-Fisher). Các hợp chất được để ủ với PRMT5/MEP50 trong 30 phút ở 25^0C, sau đó hỗn hợp (10ul) chứa ^{3}H-SAM được thêm vào để bắt đầu phản ứng (thể tích cuối cùng = 51ul). Nồng độ cuối cùng có các thành phần như sau: PRMT5/MEP50 là 4nM, ^{3}H-

SAM là 75nM, peptit là 40nM, SAH trong các giếng có đối chứng tín hiệu tối thiểu là 100uM, và nồng độ DMSO là 1%. Dừng thử nghiệm bằng cách bổ sung của SAM không phải phóng xạ (10ul) tới nồng độ cuối cùng là 600uM, mà pha loãng ^{3}H-SAM tới mức độ trong đó sự kết hợp của nó với cơ chất peptit là không phát hiện được nữa. Sau đó 50ul của phản ứng trong đĩa polypropylen có 384 giếng được chuyển tới đĩa Flash có 384 giếng và peptit đã biotin hóa được để cho liên kết với bề mặt của streptavidin trong ít nhất 1 giờ trước khi rửa 3 lần bằng 0,1% Tween20 trong máy rửa đĩa Biotek ELx405. Sau đó đọc các đĩa trong máy đọc đĩa PerkinElmer TopCount để xác định số lượng peptit được gắn nhãn ^{3}H bám vào bề mặt của đĩa Flash, được xác định bằng các sự phân tán mỗi phút (disintegrations per minute - dpm) hoặc nói cách khác là số lần đếm mỗi phút (counts per minute - cpm).

Tính toán % ức chế

$$\%\ inh = 100 - \left(\frac{dpm_{cmpd} - dpm_{min}}{dpm_{max} - dpm_{min}}\right) \times 100$$

Trong đó dpm = sự phân tán mỗi phút, cmpd = tín hiệu trong giếng thử nghiệm, và min và max lần lượt là đối chứng tín hiệu tối thiểu và tối đa.

Phương trình IC50 bốn-thông số

$$Y = \text{Đáy} + \frac{(\text{Đỉnh} - \text{Đáy})}{(1 + (\frac{X}{IC_{50}})^{\text{hệ số Hill}}}$$

Trong đó đỉnh và đáy thường được để là biến thiên, nhưng có thể được cố định lần lượt là 100 hoặc 0 trong phương trình ba-thông số. Hệ số Hill thường được để là biến thiên nhưng có thể cũng được cố định là 1 trong phương trình ba-thông số. Y là % ức chế và X nồng độ của hợp chất.

Thử nghiệm metyl hóa Z-138

Các tế bào huyền phù Z-138 được mua của hãng ATCC (American Type Culture Collection, Manassas, VA). Môi trường RPMI/Glutamax, penixilin-streptomyxin, huyết thanh của bào thai bò được bất hoạt bởi nhiệt, và D-PBS được mua của hãng Life Technologies, Grand Island, NY, USA. Dung dịch chặn Odyssey, kháng thể IgG (H+L) kháng-thỏ ở dê 800CW, và máy quét hồng ngoại Licor Odyssey được mua của hãng Licor Biosciences, Lincoln, NE, USA. Kháng thể arginin di-metyl đối xứng được mua

của hãng EMD Millipore, Billerica, MA, USA. 16% Paraformaldehyt được mua của hãng Electron Microscopy Sciences, Hatfield, PA, USA.

Các tế bào huyền phù Z-138 được giữ trong môi trường sinh trưởng (RPMI 1640 được bổ sung 10% thể tích huyết thanh của bào thai bò được bất hoạt bởi nhiệt và 100 đơn vị/mL penixilin-streptomyxin) và được nuôi cấy ở 37°C với 5% CO_2.

Xử lý tế bào, In Cell Western (ICW) để phát hiện arginin di-metyl đối xứng và thành phần ADN. Các tế bào Z-138 được gieo cấy trong môi trường thử nghiệm với hàm lượng 50000 tế bào mỗi mL vào đĩa nuôi cấy tế bào có 384 giếng với 50 µL mỗi giếng. Hợp chất (100 nL) từ đĩa nguồn 384 giếng được thêm trực tiếp vào đĩa tế bào 384 giếng. Các đĩa được nuôi ở 37°C, 5% CO_2 trong 96 giờ. Sau 4 ngày nuôi cấy, 40 µL tế bào từ đĩa nuôi cấy được chuyển tới đĩa nuôi cấy 384 giếng được bọc bởi poly-D-lysin (BD Biosciences 356697). Đĩa được nuôi ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút sau đó được nuôi ở 37°C, 5% CO_2 trong 5 giờ. Sau khi nuôi cấy, 40 µL mỗi giếng chứa 8% paraformaldehyt trong PBS (16% paraformaldehyt được pha loãng tới 8% trong PBS) được thêm vào mỗi đĩa và được nuôi trong 30 phút. Các đĩa được chuyển tới máy rửa đĩa Biotek 405 và được rửa 5 lần bằng 100 µL dung dịch đệm rửa cho mỗi giếng (1X PBS với 0,1% Triton X-100 (thể tích)). Sau đó 30 µL mỗi giếng của dung dịch chặn Odyssey được thêm vào mỗi đĩa và được nuôi trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch chặn được loại bỏ và 20 µL kháng thể sơ cấp được thêm vào mỗi giếng (arginin di-metyl đối xứng được pha loãng theo tỷ lệ 1:100 trong dung dịch đệm Odyssey với 0,1% Tween 20 (thể tích)) và các đĩa được nuôi qua đêm (16 giờ) ở 4°C. Các đĩa được rửa 5 lần bằng 100 µL dung dịch rửa cho mỗi giếng. Sau đó 20 µL kháng thể thứ cấp được thêm vào mỗi giếng (1:200 kháng thể IgG (H+L) kháng-chuột ở dê 800CW, 1:1000 DRAQ5 (Biostatus limited) trong dung dịch đệm Odyssey với 0,1% Tween 20 (thể tích)) và được nuôi trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa được rửa 5 lần bằng 100 µL dung dịch rửa mỗi giếng sau đó rửa 1 lần bằng 100 µL nước mỗi giếng. Các đĩa được để cho khô ở nhiệt độ trong phòng sau đó được chụp ảnh trên máy Licor Odyssey đo được cường độ tích hợp ở chiều dài bước sóng 700nm và 800nm. Cả hai giá trị 700 và 800 đều được quét.

Tính toán: Đầu tiên, tỉ lệ mỗi giếng được xác định bởi:

$$\left(\frac{trị\ số\ di-metyl\ Arginin\ 800nm\ đối\ xứng}{trị\ số\ DRAQ5\ 700nm}\right)$$

Mỗi đĩa bao gồm 14 giếng đối chứng chỉ xử lý bằng DMSO (ức chế tối thiểu) cũng như 14 giếng đối chứng cho ức chế tối đa được xử lý bằng 3 µM của hợp chất đối chiếu (các giếng chất nền). Giá trị tỉ lệ trung bình cho mỗi loại đối chứng được tính toán và được sử

dụng để xác định phần trăm ức chế cho mỗi giếng thử nghiệm trong đĩa. Hợp chất đối chiếu được pha loãng 3 lần theo thứ tự trong DMSO đối với tổng số 9 nồng độ thử nghiệm, bắt đầu từ 3 µM. Phần trăm ức chế được xác định và đường cong IC_{50} được tạo ra bằng cách sử dụng các giếng lặp lại 3 lần đối với mỗi nồng độ hợp chất.

$$\text{Phần trăm ức chế} = 100-\left(\left(\frac{(\text{Tỷ lệ mẫu thử nghiệm đơn})-(\text{Tỷ lệ trung bình chất nền})}{(\text{Tỷ lệ ức chế tối thiểu})-(\text{Tỷ lệ trung bình chất nền})}\right)*100\right)$$

Thử nghiệm tăng sinh Z-138

Các tế bào huyền phù Z-138 được mua của hãng ATCC (American Type Culture Collection, Manassas, VA). Môi trường RPMI/Glutamax, penixilin-streptomyxin, huyết thanh của bào thai bò được bất hoạt bởi nhiệt được mua của hãng Life Technologies, Grand Island, NY, USA. Các đĩa polypropylen có đáy chữ V có 384 giếng được mua của hãng Greiner Bio-One, Monroe, NC, USA. Các đĩa nuôi cấy tế bào màu trắng đục có 384 giếng được mua của hãng Perkin Elmer, Waltham, MA, USA. Cell-Titer Glo® được mua của hãng Promega Corporation, Madison, WI, USA. Máy đọc đĩa SpectraMax M5 được mua của hãng Molecular Devices LLC, Sunnyvale, CA, USA.

Các tế bào huyền phù Z-138 được nuôi trong môi trường sinh trưởng (RPMI 1640 được bổ sung 10% thể tích huyết thanh của bào thai bò được bất hoạt bởi nhiệt và được nuôi cấy ở 37°C với 5% CO_2. Với các điều kiện thử nghiệm, các tế bào được nuôi trong môi trường thử nghiệm (RPMI 1640 được bổ sung 10% thể tích huyết thanh của bào thai bò được bất hoạt bởi nhiệt và 100 đơn vị/mL penixilin-streptomyxin) ở 37°C với 5% CO_2.

Để đánh giá hiệu quả của các hợp chất đối với sự tăng sinh của dòng tế bào Z-138, các tế bào đang phát triển ở pha lũy thừa được nuôi trong các đĩa màu trắng đục có 384 giếng với mật độ 10000 tế bào/ml với thể tích cuối cùng là 50 µl môi trường thử nghiệm. Đĩa nguồn của hợp chất được chuẩn bị bằng cách tiến hành lặp lại 3 lần dãy pha loãng 3-lần 9-điểm trong DMSO, bắt đầu từ 10 mM (nồng độ cao nhất cuối cùng của hợp chất trong thử nghiệm là 20 µM và DMSO là 0,2%). Lượng nhỏ 100 nL từ đĩa nguyên liệu gốc của hợp chất được thêm vào giếng tương ứng của nó trong đĩa tế bào. Đối chứng ức chế 100% bao gồm các tế bào được xử lý bằng 200 nM nồng độ cuối cùng của staurosporin và đối chứng ức chế 0% bao gồm các tế bào được xử lý bằng DMSO. Sau khi bổ sung các hợp chất, các đĩa thử nghiệm được nuôi trong 5 ngày ở 37°C, 5% CO_2, độ ẩm tương đối > 90%.

Sức sống của tế bào được xác định bằng cách định lượng ATP có mặt trong môi trường nuôi cấy tế bào, bổ sung 35 µl thuốc thử Cell Titer Glo® vào các đĩa tế bào. Sự phát quang được đo bằng máy đọc vi đĩa SpectraMax M5. Nồng độ hợp chất ức chế sức

sống của tế bào tới 50% được xác định bằng cách sử dụng phương trình 4-thông số của đường cong đáp ứng liều lượng được chuẩn hóa.

Kết quả của các hợp chất nhất định được mô tả ở đây được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2. Kết quả thử nghiệm sinh học

Hợp chất số	IC_{50} hóa sinh	ICW EC_{50}	EC_{50} tăng sinh
1	A	A	C
2	A	A	C
3	A	A	C
4	C	--	--
5	B	B	**
6	C	--	--
7	C	--	--
8	A	A	C
9	A	A	C
10	A	B	C
11	A	C	-
12	B	C	**
13	A	A	B
14	A	B	C
15	A	B	D
16	A	A	B
17	B	B	**
18	B	B	D
19	A	B	D
20	A	A	B
21	B	B	**
22	B	B	**
23	B	B	**
24	A	B	C
25	B	C	**
26	B	B	D
27	C	--	--
28	A	B	D
29	A	B	C
30	A	B	C
31	B	B	D
32	B	B	**

Bảng 2. Kết quả thử nghiệm sinh học			
Hợp chất số	IC_{50} hóa sinh	ICW EC_{50}	EC_{50} tăng sinh
33	C	--	--
34	A	B	D
35	A	B	D
36	A	B	D
37	A	B	**
38	A	B	D
39	B	C	**
40	A	A	C
41	A	A	C
42	B	C	**
43	B	B	C
44	A	--	B
45	A	B	--
46	C	--	--
47	B	B	--
48	B	B	--
49	B	--	--
50	B	--	--
51	B	--	--
52	B	--	--
53	B	--	--
54	A	--	--
55	A	--	--
56	B	--	--
57	B	--	--
58	A	--	--
59	A	A	B
60	B	B	C
61	B	B	--
62	A	B	D
63	A	A	B
64	A	B	C
65	A	A	C
66	A	B	C
67	B	B	D

Bảng 2. Kết quả thử nghiệm sinh học			
Hợp chất số	IC_{50} hóa sinh	ICW EC_{50}	EC_{50} tăng sinh
68	A	A	C
69	B	C	**
71	B	B	C
72	B	C	--
73	A	A	C
74	A	A	B
75	B	B	--
76	B	B	--
77	A	B	C
78	A	A	B
79	A	A	B
80	A	A	B
81	A	B	C
82	A	A	B
83	B	B	--
84	A	A	C
85	B	B	D
86	B	C	--
87	C	--	--
88	B	B	**
89	B	B	**
90	A	B	D
91	A	A	C
92	A	A	C
93	B	C	**
94	A	B	D
95	B	B	C
96	A	A	C
97	A	A	C
98	A	B	C
99	A	A	C
100	A	A	C
101	A	A	D
102	A	A	C
103	A	A	D

Bảng 2. Kết quả thử nghiệm sinh học			
Hợp chất số	IC_{50} hóa sinh	ICW EC_{50}	EC_{50} tăng sinh
104	A	A	C
105	A	A	C
106	A	A	B
107	A	A	B
108	A	A	B
109	A	A	B
110	A	A	C
111	A	B	C
112	B	C	**
113	A	B	D
114	A	B	D
115	A	B	**
116	B	B	**
117	B	B	**
118	A	B	**
119	A	B	C
120	A	B	C
121	A	A	B
122	A	A	B
123	A	B	C
124	A	A	A
125	A	A	B
126	A	A	C
127	A	A	C
128	A	A	C
129	A	A	C
130	A	B	D
131	A	B	C
132	A	B	C
133	A	A	C
134	A	B	D
135	A	A	D
136	A	A	C
137	A	A	C
138	A	B	D

Bảng 2. Kết quả thử nghiệm sinh học			
Hợp chất số	IC_{50} hóa sinh	ICW EC_{50}	EC_{50} tăng sinh
139	A	A	C
140	A	A	C
141	A	A	C
142	A	A	C
143	A	A	C
144	A	A	C
145	A	A	C
146	A	A	C
147	A	B	D
148	B	C	**
149	B	C	**
150	B	B	**
151	B	B	**
152	A	A	B
153	A	A	B
154	A	B	C
155	B	C	**
156	A	B	C
157	B	C	**
158	A	--	**
159	A	B	C
160	A	B	D
161	A	A	C
162	A	A	C
163	A	A	C
164	A	A	C
165	A	B	C
166	A	A	B
167	A	A	B
168	A	A	B
169	A	B	C
170	B	B	**
171	A	B	C
172	A	A	C
173	A	A	C

Bảng 2. Kết quả thử nghiệm sinh học			
Hợp chất số	IC_{50} hóa sinh	ICW EC_{50}	EC_{50} tăng sinh
174	A	A	C
175	A	B	C
176	A	A	C
177	A	A	C
178	A	A	C
179	A	A	C
180	A	B	D
181	A	B	C
182	A	A	C
183	A	A	C
184	A	A	C
185	A	B	C
186	A	A	C
187	A	A	B
188	A	A	A
189	A	A	B
190	A	A	B
191	A	A	B
192	A	A	B
193	A	A	B
194	A	B	C
195	A	B	D
196	A	A	C
197	A	A	B
198	A	A	B
199	A	A	C
200	A	B	D
201	A	B	C
202	A	A	C
203	A	A	B
204	A	A	B
205	A	A	B
206	A	B	C
207	A	A	B
208	A	A	A

Bảng 2. Kết quả thử nghiệm sinh học			
Hợp chất số	IC_{50} hóa sinh	ICW EC_{50}	EC_{50} tăng sinh
209	A	A	D
210	A	A	B
211	A	A	A
212	A	A	B
213	A	A	B
214	A	A	C
215	A	A	A
216	A	A	B
217	A	A	B
218	A	B	D
219	A	B	D
220	A	A	B
221	A	A	B
222	A	B	**
223	A	A	C
224	A	A	B
225	A	A	A
226	A	A	B
227	A	A	B
228	A	A	B
229	A	A	C
230	A	A	B
231	A	A	C
232	B	B	C
233	A	B	C
234	A	A	C
235	A	B	**
236	A	B	C
237	A	A	C
238	A	B	D
239	A	A	C
240	B	B	**
241	A	B	C
242	A	B	C
243	A	B	C

Bảng 2. Kết quả thử nghiệm sinh học			
Hợp chất số	IC_{50} hóa sinh	ICW EC_{50}	EC_{50} tăng sinh
244	A	B	C
245	A	B	D
246	A	B	C
247	A	B	C
248	A	B	C
249	A	B	D
250	A	A	C
251	A	A	C
252	A	B	C
253	A	B	C
254	A	A	A
255	A	A	C
256	A	A	C
257	A	A	C
258	A	B	D
259	A	B	**
260	A	B	**
261	A	A	C
262	A	A	B
263	A	A	C
264	A	A	C
265	A	B	C
266	A	A	B
267	A	A	B
268	A	A	B
269	A	A	C
270	C	--	--
271	A	B	C
272	A	A	C
273	A	B	C
274	A	B	C
275	B	B	C
276	A	B	C
277	A	A	C
278	A	A	B

Bảng 2. Kết quả thử nghiệm sinh học			
Hợp chất số	IC_{50} hóa sinh	ICW EC_{50}	EC_{50} tăng sinh
279	A	A	A
280	A	A	B
281	A	B	D
282	A	A	C
283	A	A	B
284	A	A	A
285	B	B	C
286	A	A	C
287	A	A	B
288	A	A	A
289	A	A	B
290	A	B	D
291	A	A	C
292	A	A	B
293	A	A	A
294	B	B	C
295	A	A	C
296	A	A	B
297	A	A	A
298	A	A	B
299	A	B	D
300	A	A	C
301	A	A	B
302	A	A	A
303	B	B	C
304	A	A	C
305	A	A	B
306	A	A	A
307	A	A	B
308	A	B	D
309	A	A	C
310	A	A	B
311	A	A	A
312	B	B	C
313	A	A	C

Bảng 2. Kết quả thử nghiệm sinh học			
Hợp chất số	IC_{50} hóa sinh	ICW EC_{50}	EC_{50} tăng sinh
314	A	A	D
315	A	A	B
316	A	A	C
317	A	A	B
318	A	B	C
319	A	A	C
320	A	B	C
321	A	A	B
322	A	A	B
323	A	A	B
324	A	A	B
325	A	A	B
326	A	A	B
327	B	B	**
328	C	F	**
329	A	A	B
330	A	A	A
331	A	A	A
332	A	A	A
333	A	A	B
334	A	A	A
335	A	A	A
336	B	B	D
337	A	A	B
338	C	--	--
340	B	B	**
341	A	F	**
342	A	A	C
343	A	A	A
344	B	F	C
345	A	A	B
346	A	A	B
347	A	A	B
348	A	A	B
349	A	A	A

Bảng 2. Kết quả thử nghiệm sinh học			
Hợp chất số	IC_{50} hóa sinh	ICW EC_{50}	EC_{50} tăng sinh
350	A	A	B
351	A	A	B
352	B	A	C
353	A	B	D
354	A	A	C
355	A	A	A
356	B	F	**
357	B	A	C
358	C	B	**
359	A	B	C
360	B	A	C
361	B	A	C
362	B	A	B
363	A	A	C
364	B	B	C
365	A	A	B
366	B	B	**
367	B	B	D
368	A	A	C
369	A	A	C
370	A	A	C
371	A	A	C
372	A	A	B
373	A	A	C
374	A	A	C
375	A	A	B
376	A	A	C
377	A	B	C
378	A	F	**
379	A	A	C
380	A	A	B
381	A	A	C
382	A	A	B
383	A	A	C
384	A	A	C

Bảng 2. Kết quả thử nghiệm sinh học			
Hợp chất số	IC_{50} hóa sinh	ICW EC_{50}	EC_{50} tăng sinh
385	A	A	C
386	A	A	C
387	A	A	B
388	A	A	C
389	A	A	C
390	A	A	C
391	A	A	C
392	A	A	C
393	A	A	A
394	A	A	A
395	A	A	A
396	A	A	C
397	A	A	A
398	A	A	A
399	A	A	C
400	A	F	**
401	A	B	C
402	A	A	C
403	A	F	**
404	A	B	D
405	A	A	B
406	A	A	A
407	A	A	A
408	A	A	A
409	A	A	A
410	A	A	A
411	A	A	B
412	--	A	B
413	A	A	A
414	A	A	A
415	A	A	A
416	A	A	A
417	A	A	A
418	A	A	A
419	A	A	A

Bảng 2. Kết quả thử nghiệm sinh học			
Hợp chất số	IC_{50} hóa sinh	ICW EC_{50}	EC_{50} tăng sinh
420	A	A	C
421	A	A	C
422	A	A	C
423	A	B	D
424	A	A	B
425	A	A	A
429	B	B	D
430	A	B	C
431	A	A	C
432	A	A	C
433	A	A	C
434	A	A	B
435	A	A	B
436	A	A	C
437	A	A	C
438	A	B	C
439	A	B	D
440	A	A	B
441	A	A	A
442	A	A	B
443	A	A	A
444	A	A	B
445	A	A	C
446	A	A	C
447	A	A	C
448	A	F	**
449	A	A	B
450	A	A	B
451	A	A	B
452	A	A	B
453	A	F	**
454	A	--	A
455	A	--	A
456	A	B	B
457	A	A	A

Bảng 2. Kết quả thử nghiệm sinh học			
Hợp chất số	IC_{50} hóa sinh	ICW EC_{50}	EC_{50} tăng sinh
458	A	A	A
459	A	A	A
460	A	A	A
461	A	A	A
462	A	A	A
463	A	A	A
464	A	A	A
465	A	A	B
466	A	B	C
467	A	B	B
468	A	A	A
469	A	A	A
470	A	A	A
471	A	A	A
472	A	A	A
473	B	F	**
474	A	A	B
475	A	A	B
476	A	A	B
477	A	A	A
478	A	A	A
479	A	A	--
480	A	A	B
481	A	B	C
482	A	B	C
483	A	A	C
484	A	A	C
485	A	B	C
486	A	B	C
487	A	B	C
488	A	A	A
489	A	A	A
490	A	A	A
491	A	A	B
492	A	A	C

Bảng 2. Kết quả thử nghiệm sinh học			
Hợp chất số	IC_{50} hóa sinh	ICW EC_{50}	EC_{50} tăng sinh
493	C	F	--
494	A	A	B
495	A	A	B
496	A	A	A
497	A	A	A
498	A	A	A
499	A	A	B
500	A	B	D
501	A	B	C
502	A	B	C
503	A	A	A
504	A	A	A
505	A	A	B
506	A	A	B
507	A	A	B
509	A	A	A
511	A	A	A
513	A	A	B
515	A	A	B
517	A	A	B
519	A	A	B
521	A	A	B
522	A	A	C
523	C	F	G
524	B	B	G
525	A	A	B
526	A	A	B
527	A	A	B
528	A	B	B
529	A	B	B
530	A	A	A
531	A	A	B
532	A	A	B
533	A	A	A
534	B	F	G

Bảng 2. Kết quả thử nghiệm sinh học			
Hợp chất số	IC_{50} hóa sinh	ICW EC_{50}	EC_{50} tăng sinh
535	B	B	G
536	A	A	B
538	C	F	G
540	C	F	G
542	B	B	G
544	A	A	B
545	A	A	C
546	A	A	A
547	A	A	A
548	B	F	G
549	A	B	G
550	A	A	C
551	A	A	A
552	A	A	B
553	A	B	G
554	A	A	B
555	A	B	C
556	A	A	B
557	A	A	A
558	A	A	B
559	A	A	B
560	A	A	B
561	A	A	B
562	A	A	B
563	A	A	B
564	A	A	B
565	A	A	B
566	A	A	A
567	A	A	B
568	A	B	C
569	A	A	B
570	A	A	C
571	A	A	C
572	A	A	B
573	B	B	G

Bảng 2. Kết quả thử nghiệm sinh học			
Hợp chất số	IC_{50} hóa sinh	ICW EC_{50}	EC_{50} tăng sinh
574	A	A	A
575	A	A	G
576	A	A	C
577	A	A	A
578	A	A	A
579	A	A	B
580	A	B	G
581	A	B	G
582	A	A	C
583	A	A	C
584	A	A	C
585	A	A	B
586	A	A	A
587	A	A	A
588	C	F	G
589	A	B	C
590	A	A	B
591	A	A	C
592	A	A	B
593	A	A	B
594	A	A	B
595	A	A	G
596	A	A	C
597	A	A	B
598	A	A	C
599	A	A	C
600	A	A	C
601	A	A	B
602	A	A	B
603	B	F	C
604	A	B	C
605	B	B	G
606	B	B	G
607	C	F	G
608	B	F	G

Bảng 2. Kết quả thử nghiệm sinh học			
Hợp chất số	IC_{50} hóa sinh	ICW EC_{50}	EC_{50} tăng sinh
609	B	F	G
610	A	A	A
611	A	A	A
612	A	A	A
613	A	A	B
614	A	A	A
615	A	A	A
616	A	A	A
617	B	F	G
618	A	A	C
619	A	B	D
620	A	B	D
621	A	C	C
622	A	C	C
623	A	--	D
624	A	A	A
625	B	--	G
626	B	B	C
627	A	A	A
628	A	A	A
629	A	B	C
630	A	B	G
631	A	B	G
632	A	A	B
634	B	F	G
635	A	A	A
636	A	A	A
637	A	A	B
638	A	A	A
639	A	A	C
640	A	A	B
641	A	A	C
642	A	A	B
646	B	B	**
647	C	F	G

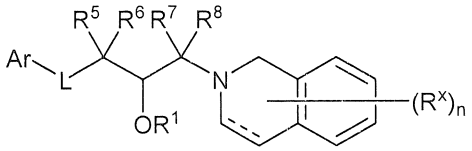
Bảng 2. Kết quả thử nghiệm sinh học			
Hợp chất số	IC_{50} hóa sinh	ICW EC_{50}	EC_{50} tăng sinh
648	C	F	G
649	A	A	C
650	A	A	C
651	B	F	G
652	A	B	G
653	A	A	C
654	A	A	C
655	B	B	G
656	B	B	G
657	A	A	G
658	A	A	B
659	A	A	B
660	A	A	B
661	A	A	B
662	A	A	B
663	A	A	B
664	A	A	B
665	A	A	A
666	B	B	G
667	B	A	C
668	A	A	C
669	A	A	B
670	A	A	B
671	A	A	A
672	A	A	A
673	A	A	C
674	A	A	C
675	A	A	B
676	A	A	C
677	A	A	C
678	A	A	B
679	A	A	B
680	*	F	
681	B	B	G
682	A	A	B

Bảng 2. Kết quả thử nghiệm sinh học			
Hợp chất số	IC_{50} hóa sinh	ICW EC_{50}	EC_{50} tăng sinh
683	B	B	G
684	A	A	B
685	A	A	B
686	A	F	G
687	A	A	B
688	A	A	B
689	A	B	G
690	B	B	G
691	A	A	C
692	B	B	G
693	A	A	B
694	A	A	B
695	*	F	--
696	C	B	--
697	C	F	--
698	A	A	C
699	B	--	--
700	--	--	--
701	B	--	--

Đối với Bảng 2, "A" biểu thị IC_{50} hoặc EC_{50} < 0,100 μM, "B" biểu thị IC_{50} hoặc EC_{50} là 0,101 – 1,000 μM, "C" biểu thị IC_{50} hoặc EC_{50} là 1,001 – 10,000 μM, "D" biểu thị IC_{50} hoặc EC_{50} là 10,001 – 50 μM, và "E" biểu thị IC_{50} hoặc EC_{50} > 50 μM, "--" biểu thị không có số liệu, "F" biểu thị IC_{50} hoặc EC_{50} > 1 μM, "G" biểu thị IC_{50} hoặc EC_{50} > 5 μM, "*" biểu thị IC_{50} hoặc EC_{50} > 10 μM, "**" biểu thị IC_{50} hoặc EC_{50} > 20 μM.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



I

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

------ là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

R^1 là hydro, R^z, hoặc $-C(O)R^z$, trong đó R^z là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế;

L là $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)C(O)O-$, hoặc $-OC(O)N(R)-$;

mỗi R độc lập là hydro hoặc C_{1-6} béo tùy ý được thế;

Ar là vòng thơm một vòng hoặc hai vòng có 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó Ar được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^y, ở dạng hóa trị cho phép;

mỗi R^y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -CN, $-NO_2$, gốc béo tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, $-OR^A$, $-N(R^B)_2$, $-SR^A$, $-C(=O)R^A$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)SR^A$, $-C(O)N(R^B)_2$, $-C(O)N(R^B)N(R^B)_2$, $-OC(O)R^A$, $-OC(O)N(R^B)_2$, $-NR^BC(O)R^A$, $-NR^BC(O)N(R^B)_2$, $-NR^BC(O)N(R^B)N(R^B)_2$, $-NR^BC(O)OR^A$, $-SC(O)R^A$, $-C(=NR^B)R^A$, $-C(=NNR^B)R^A$, $-C(=NOR^A)R^A$, $-C(=NR^B)N(R^B)_2$, $-NR^BC(=NR^B)R^B$, $-C(=S)R^A$, $-C(=S)N(R^B)_2$, $-NR^BC(=S)R^A$, $-S(O)R^A$, $-OS(O)_2R^A$, $-SO_2R^A$, $-NR^BSO_2R^A$, hoặc $-SO_2N(R^B)_2$;

mỗi R^A độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, gốc béo tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, và heteroaryl tùy ý được thế;

mỗi R^B độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, gốc béo tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, và

heteroaryl tùy ý được thế, hoặc hai nhóm R^B cùng với các nguyên tử xen giữa tạo thành vòng dị vòng tùy ý được thế;

R^5, R^6, R^7, và R^8 độc lập là hydro, halo, hoặc gốc béo tùy ý được thế;

mỗi R^x độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -CN, gốc béo tùy ý được thế, -OR', và $-N(R'')_2$;

R' là hydro hoặc gốc béo tùy ý được thế;

mỗi R'' độc lập là hydro hoặc gốc béo tùy ý được thế, hoặc hai R'' cùng với các nguyên tử xen giữa tạo thành vòng dị vòng; và

n là 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10, ở dạng hóa trị cho phép;

trong đó, và trừ khi có quy định khác,

heteroxyclyl hoặc dị vòng là gốc của hệ vòng không thơm có 3 đến 10 cạnh có các nguyên tử cacbon vòng và 1 đến 4 nguyên tử khác loại trên vòng, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

carboxyclyl hoặc vòng cacbon là gốc của nhóm hydrocacbon vòng không thơm có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon vòng và không chứa nguyên tử khác loại trong hệ vòng không thơm;

aryl là gốc của hệ vòng thơm một vòng hoặc nhiều vòng có 6 đến 14 nguyên tử cacbon vòng và không chứa nguyên tử khác loại tạo thành hệ vòng thơm; và

heteroaryl là gốc của hệ vòng thơm 4n+2 một vòng hoặc hai vòng có 5 đến 10 cạnh có các nguyên tử cacbon vòng và 1 đến 4 nguyên tử khác loại trên vòng tạo thành hệ vòng thơm, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh; trong đó:

các phần tử thế nguyên tử cacbon tùy ý được chọn từ halogen, -CN, $-NO_2$, $-N_3$,-SO_2H, $-SO_3H$, -OH, $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_3^+X^-$, $-N(OR^{cc})R^{bb}$, -SH, $-SR^{aa}$,-SSR^{cc}, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2H$, -CHO, $-C(OR^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$,-$C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$,-$C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$,-$OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$,-$SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2OR^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-S(=O)R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, -$OSi(R^{aa})_3$ $-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, -

$OC(=O)SR^{aa}$,-$SC(=O)OR^{aa}$, -$SC(=O)R^{aa}$, -$P(=O)_2R^{aa}$, -$OP(=O)_2R^{aa}$, -$P(=O)(R^{aa})_2$, -$OP(=O)(R^{aa})_2$,-$OP(=O)(OR^{cc})_2$, -$P(=O)_2N(R^{bb})_2$, -$OP(=O)_2N(R^{bb})_2$, -$P(=O)(NR^{bb})_2$, -$OP(=O)(NR^{bb})_2$, -$NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, -$NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$, -$P(R^{cc})_2$, -$P(R^{cc})_3$, -$OP(R^{cc})_2$, -$OP(R^{cc})_3$, -$B(R^{aa})_2$, -$B(OR^{cc})_2$, -$BR^{aa}(OR^{cc})_5$ C_{1-10}alkyl, C_{1-10} perhaloalkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} carboxyclyl, heteroxyclyl có 3 đến 14 cạnh, C_{6-14} aryl, và heteroaryl có 5 đến 14 cạnh, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{dd}; hoặc hai hydro giống nhau trên nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm =O, =S, $=NN(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$, $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$, hoặc $=NOR^{cc}$;

các phần tử thế nguyên tử nitơ tùy ý được chọn từ hydro, -OH, -OR^{aa}, -$N(R^{cc})_2$, -CN, -$C(=O)R^{aa}$, -$C(=O)N(R^{cc})_2$, -CO_2R^{aa}, -SO_2R^{aa}, -$C(=NR^{bb})R^{aa}$, -$C(=NR^{cc})OR^{aa}$, -$C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, -$SO_2N(R^{cc})_2$, -SO_2R^{cc}, -SO_2OR^{cc}, -SOR^{aa}, -$C(=S)N(R^{cc})_2$, -$C(=O)SR^{cc}$, -$C(=S)SR^{cc}$, -$P(=O)_2R^{aa}$, -$P(=O)(R^{aa})_2$, -$P(=O)_2N(R^{cc})_2$, -$P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} perhaloalkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} carboxyclyl, heteroxyclyl có 3 đến 14 cạnh, C_{6-14} aryl, và heteroaryl có 5 đến 14 cạnh, hoặc hai nhóm R^{cc} gắn với nguyên tử nitơ được liên kết để tạo thành vòng heteroxyclyl có 3 đến 14 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 14 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl tùy ý được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{dd};

mỗi R^{aa} độc lập được chọn từ C_{1-10} alkyl, C_{1-10} perhaloalkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} carboxyclyl, heteroxyclyl có 3 đến 14 cạnh, C_{6-14} aryl, và heteroaryl có 5 đến 14 cạnh, hoặc hai nhóm R^{aa} được liên kết tạo thành vòng heteroxyclyl có 3 đến 14 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 14 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{dd};

mỗi R^{bb} độc lập được chọn từ hydro, -OH, -OR^{aa}, -$N(R^{cc})_2$, -CN, -$C(=O)R^{aa}$, -$C(=O)N(R^{cc})_2$, -CO_2R^{aa}, -SO_2R^{aa}, -$C(=NR^{cc})OR^{aa}$, -$C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, -$SO_2N(R^{cc})_2$, -SO_2R^{cc}, -SO_2OR^{cc}, -SOR^{aa}, -$C(=S)N(R^{cc})_2$, -$C(=O)SR^{cc}$,-$C(=S)SR^{cc}$, -$P(=O)_2R^{aa}$, -$P(=O)(R^{aa})_2$, -$P(=O)_2N(R^{cc})_2$, -$P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} perhaloalkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} carboxyclyl, heteroxyclyl có 3 đến 14 cạnh, C_{6-14} aryl, và heteroaryl có 5 đến 14 cạnh, hoặc hai nhóm R^{bb} được liên kết để tạo thành vòng heteroxyclyl có 3 đến 14 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 14 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{dd};

mỗi R^{cc} độc lập được chọn từ hydro, C_{1-10}alkyl, C_{1-10} perhaloalkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} carboxyclyl, heteroxyclyl có 3 đến 14 cạnh, C_{6-14} aryl, và heteroaryl có 5 đến 14 cạnh, hoặc hai nhóm R^{cc} được liên kết để tạo thành vòng heteroxyclyl có 3 đến 14 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 14 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{dd};

mỗi R^{dd} độc lập được chọn từ halogen, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, -OH, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, -SH, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)_2R^{ee}$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} perhaloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} carboxyclyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{gg}, hoặc hai phần tử thế R^{dd} giống nhau có thể được liên kết để tạo thành =O hoặc =S;

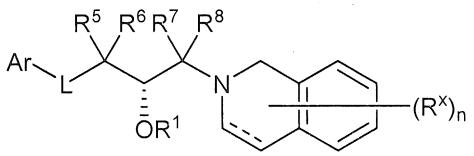
mỗi R^{ee} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} perhaloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} carboxyclyl, C_{6-10} aryl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, và heteroaryl có 3 đến 10 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{gg};

mỗi R^{ff} độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, C_{1-6} perhaloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} carboxyclyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc hai nhóm R^{ff} được liên kết để tạo thành vòng heteroxyclyl có 3 đến 14 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 14 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{gg}; và

mỗi R^{gg} độc lập là halogen, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, -OH, $-OC_{1-6}$ alkyl, $-ON(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $-N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $-N(C_{1-6}$alkyl$)_3^+X^-$, $-NH(C_{1-6}$ alkyl$)_2^+X^-$, $-NH_2(C_{1-6}$ alkyl$)^+X^-$, $-NH_3^+X^-$, $-N(OC_{1-6}$alkyl$)(C_{1-6}$ alkyl), $-N(OH)(C_{1-6}$ alkyl), -NH(OH), -SH, $-SC_{1-6}$ alkyl, $-SS(C_{1-6}$ alkyl), $-C(=O)(C_{1-6}$ alkyl), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}$ alkyl), $-OC(=O)(C_{1-6}$ alkyl), $-OCO_2(C_{1-6}$ alkyl), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$,$-OC(=O)NH(C_{1-6}$alkyl), -

$NHC(=O)(C_{1-6}$ alkyl), $-N(C_{1-6}$ alkyl$)C(=O)(C_{1-6}$ alkyl), $-NHCO_2(C_{1-6}$ alkyl), $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-6}$ alkyl), $-NHC(=O)NH_2$, $-C(=NH)O(C_{1-6}$ alkyl), $-OC(=NH)(C_{1-6}$ alkyl), $-OC(=NH)OC_{1-6}$ alkyl, $-C(=NH)N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $-C(=NH)NH(C_{1-6}$ alkyl), $-C(=NH)NH_2$, $-OC(=NH)N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $-OC(NH)NH(C_{1-6}$ alkyl), $-OC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHSO_2(C_{1-6}$alkyl), $-SO_2N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $-SO_2NH(C_{1-6}$ alkyl), $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}$alkyl, $-SO_2OC_{1-6}$ alkyl, $-OSO_2C_{1-6}$ alkyl, $-SOC_{1-6}$ alkyl, $-Si(C_{1-6}$ alkyl$)_3$, $-OSi(C_{1-6}$ alkyl$)_3$-$C(=S)N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $C(=S)NH(C_{1-6}$ alkyl), $C(=S)NH_2$, $-C(=O)S(C_{1-6}$ alkyl), $-C(=S)SC_{1-6}$ alkyl, $-SC(=S)SC_{1-6}$ alkyl, $-P(=O)_2(C_{1-6}$alkyl), $-P(=O)(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $-OP(=O)(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $-OP(=O)(OC_{1-6}$ alkyl$)_2$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} perhaloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} carboxyclyl, C_{6-10} aryl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh; hoặc hai phần tử thế R^{gg} giống nhau có thể được liên kết để tạo thành =O hoặc =S; trong đó X^- là ion trái dấu.

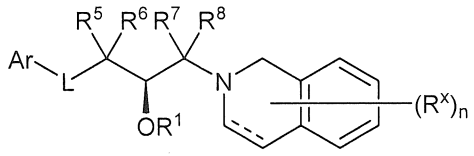
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (I-a):



I-a

hoặc muối dược dụng của nó; hoặc

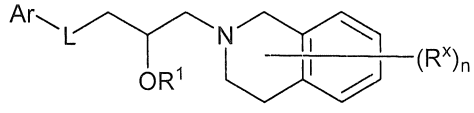
trong đó hợp chất này có công thức (I-b):



I-b

hoặc muối dược dụng của nó.

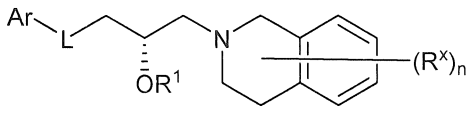
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (I'):



I'

hoặc muối dược dụng của nó;

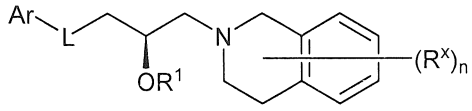
trong đó hợp chất này có công thức (I'-a):



I'-a

hoặc muối dược dụng của nó; hoặc

trong đó hợp chất này có công thức (I'-b):

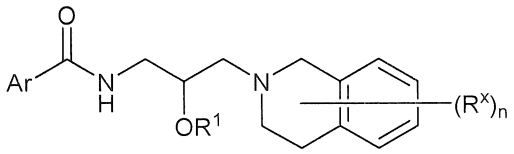


I'-b

hoặc muối dược dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó L là –C(O)N(R)–, hoặc -OC(O)NH-.

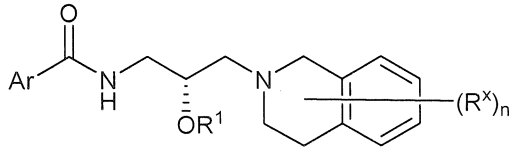
5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (II):



II

hoặc muối dược dụng của nó;

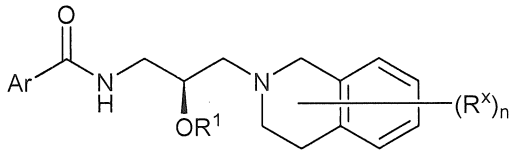
trong đó hợp chất này có công thức (II-a):



II-a

hoặc muối dược dụng của nó; hoặc

trong đó hợp chất này có công thức (II-b):



II-b

hoặc muối dược dụng của nó.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^1 là hydro.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó n là 0, 1, hoặc 2.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó Ar là phenyl hoặc heteroaryl.

9. Hợp chất theo điểm 8, trong đó Ar là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

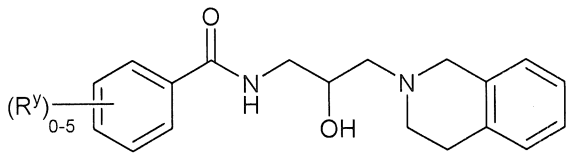
10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó Ar là pyridyl.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó Ar không được thế.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó Ar được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^y.

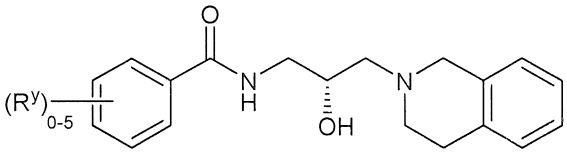
13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

a) hợp chất này có công thức (III):



III

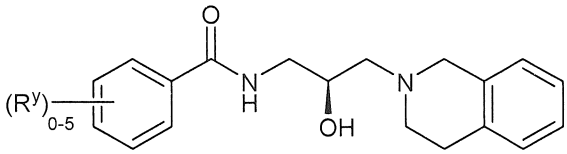
hoặc muối dược dụng của nó;
công thức (III-a):



III-a

hoặc muối dược dụng của nó; hoặc

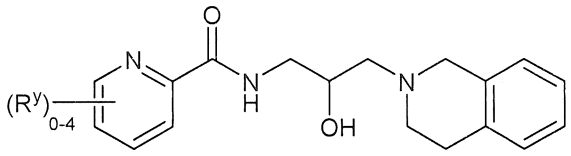
công thức (III-b):



III-b

hoặc muối dược dụng của nó;

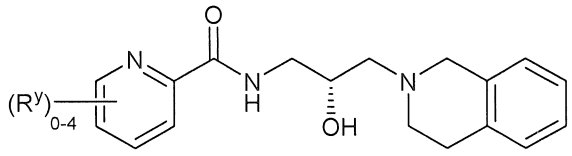
b) hợp chất này có công thức (IV):



IV

hoặc muối dược dụng của nó;

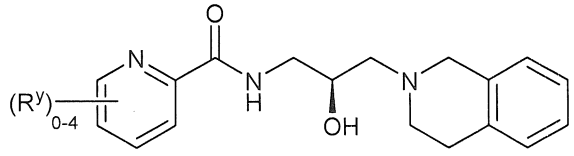
công thức (IV-a):



IV-a

hoặc muối dược dụng của nó; hoặc

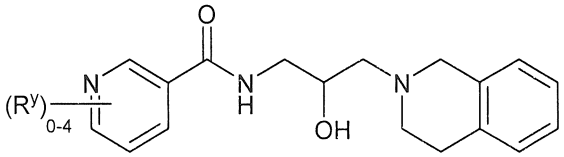
công thức (IV-b):



IV-b

hoặc muối dược dụng của nó;

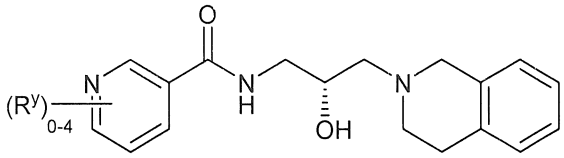
c) hợp chất này có công thức (V):



V

hoặc muối dược dụng của nó;

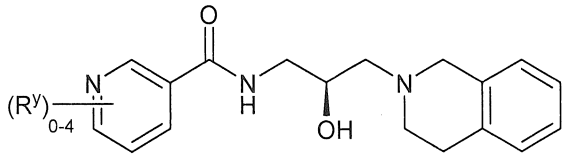
công thức (V-a):



V-a

hoặc muối dược dụng của nó; hoặc

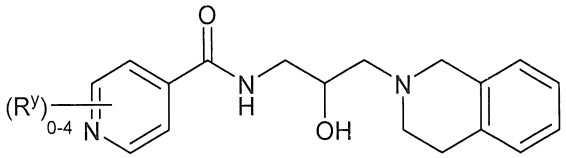
công thức (V-b):



V-b

hoặc muối dược dụng của nó;

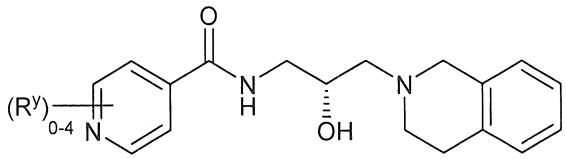
d) hợp chất này có công thức (VI):



VI

hoặc muối dược dụng của nó;

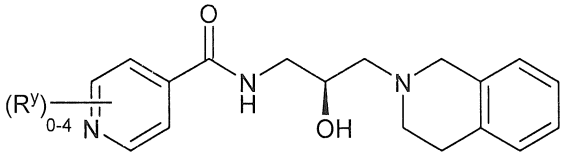
công thức (VI-a):



VI-a

hoặc muối dược dụng của nó; hoặc

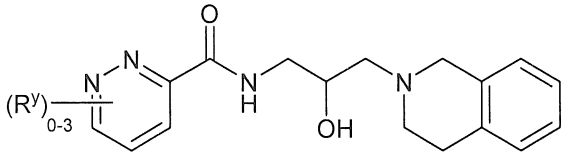
công thức (VI-b):



VI-b

hoặc muối dược dụng của nó;

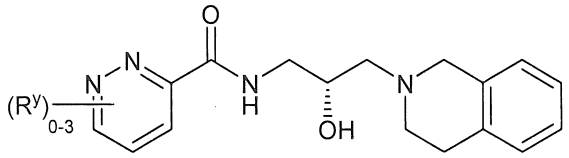
e) hợp chất này có công thức (VII):



VII

hoặc muối dược dụng của nó;

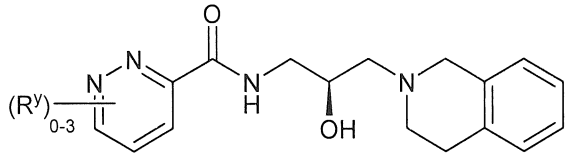
công thức (VII-a):



VII-a

hoặc muối dược dụng của nó; hoặc

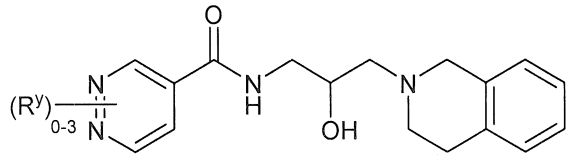
công thức (VII-b):



VII-b

hoặc muối dược dụng của nó;

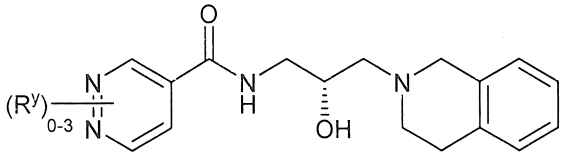
f) hợp chất này có công thức (VIII):



VIII

hoặc muối dược dụng của nó;

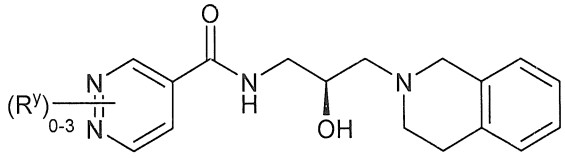
công thức (VIII-a):



VIII-a

hoặc muối dược dụng của nó; hoặc

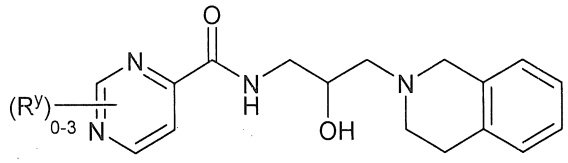
công thức (VIII-b):



VIII-b

hoặc muối dược dụng của nó;

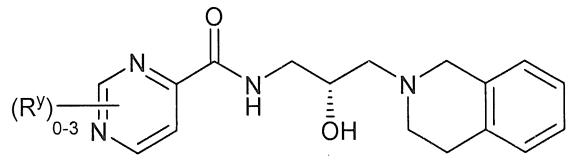
g) hợp chất này có công thức (IX):



IX

hoặc muối dược dụng của nó;

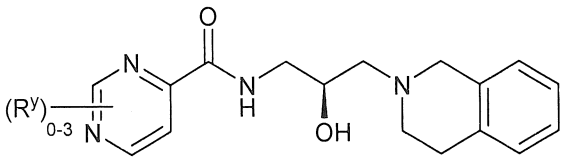
công thức (IX-a):



IX-a

hoặc muối dược dụng của nó; hoặc

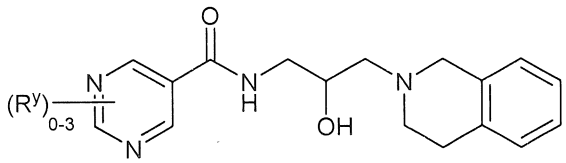
công thức (IX-b):



IX-b

hoặc muối dược dụng của nó;

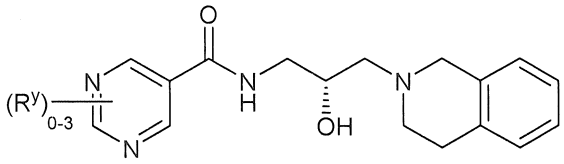
h) hợp chất này có công thức (X):



X

hoặc muối dược dụng của nó;

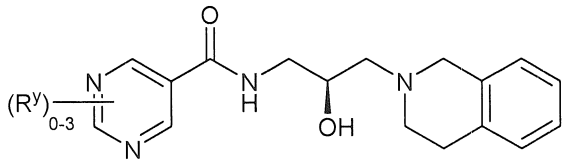
công thức (X-a):



X-a

hoặc muối dược dụng của nó; hoặc

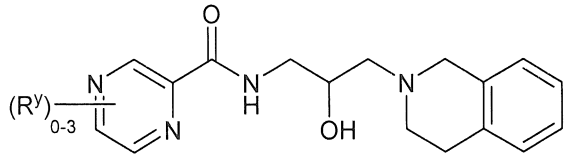
công thức (X-b):



X-b

hoặc muối dược dụng của nó;

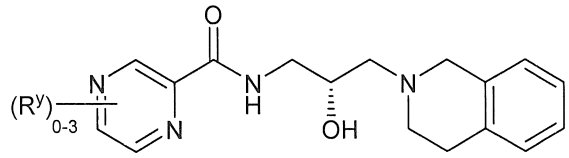
i) hợp chất này có công thức (XI):



XI

hoặc muối dược dụng của nó;

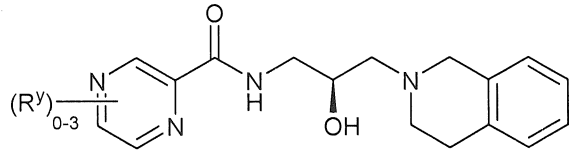
công thức (XI-a):



XI-a

hoặc muối dược dụng của nó; hoặc

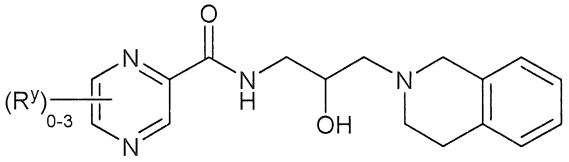
công thức (XI-b):



XI-b

hoặc muối dược dụng của nó;

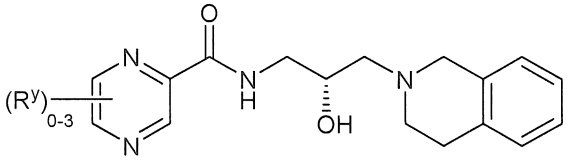
j) hợp chất này có công thức (XII):



XII

hoặc muối dược dụng của nó;

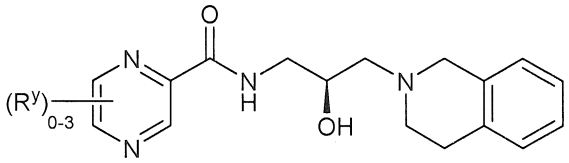
công thức (XII-a):



XII-a

hoặc muối dược dụng của nó; hoặc

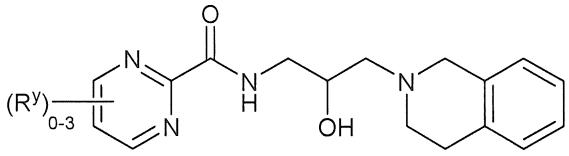
công thức (XII-b):



XII-b

hoặc muối dược dụng của nó;

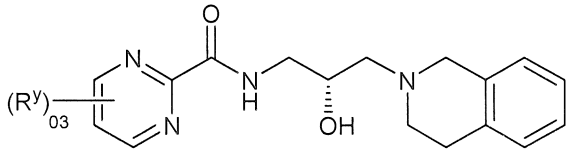
k) hợp chất này có công thức (XIII):



XIII

hoặc muối dược dụng của nó;

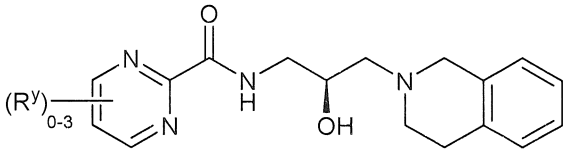
công thức (XIII-a):



XIII-a

hoặc muối dược dụng của nó; hoặc

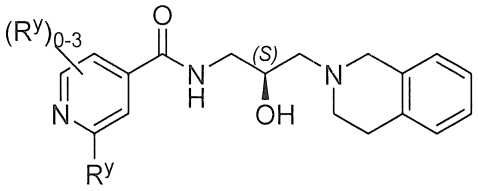
công thức (XIII-b):



XIII-b

hoặc muối dược dụng của nó;

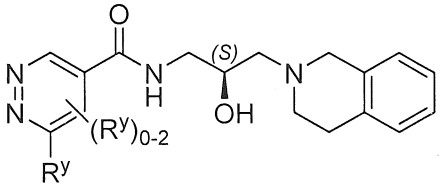
l) hợp chất này có công thức (XV):



XV

hoặc muối dược dụng của nó;.

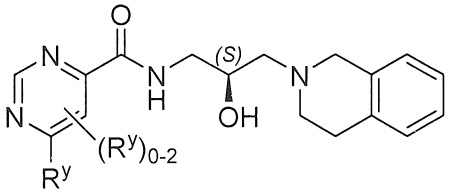
m) hợp chất này có công thức (XVI):



XVI

hoặc muối dược dụng của nó;

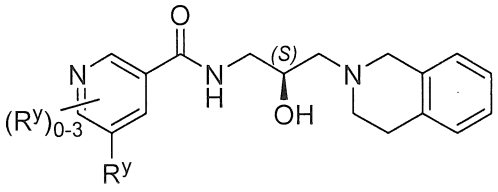
n) hợp chất này có công thức (XVII):



XVII

hoặc muối dược dụng của nó;

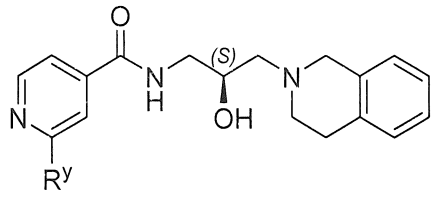
o) hợp chất này có công thức (XVIII):



XVIII

hoặc muối dược dụng của nó;

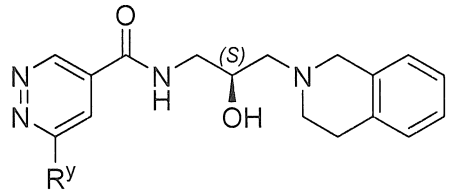
p) hợp chất này có công thức (XV-a):



XV-a

hoặc muối dược dụng của nó;

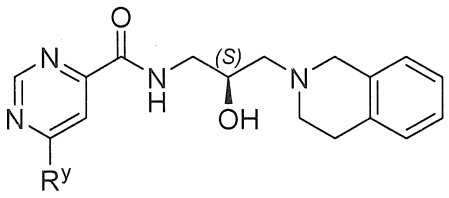
q) hợp chất này có công thức (XVI-a):



XVI-a

hoặc muối dược dụng của nó;

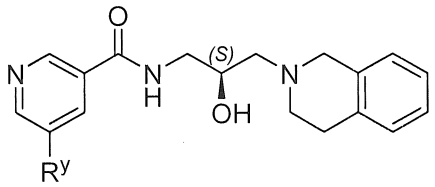
r) hợp chất này có công thức (XVII-a):



XVII-a

hoặc muối dược dụng của nó;

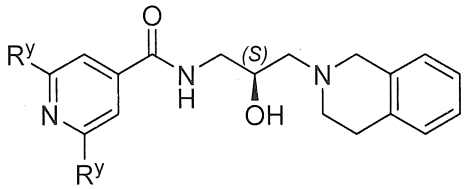
s) hợp chất này có công thức (XVIII-a):



XVIII-a

hoặc muối dược dụng của nó; hoặc

t) hợp chất này có công thức (XV-b):



XV-b

hoặc muối dược dụng của nó.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 và từ 12 đến 13, trong đó ít nhất một R^y là:

a) heteroaryl hoặc heteroxyclyl;

b) gốc béo tùy ý được thế.

c) $-N(R^B)_2$.

d) $–NHR^B$.

e) $-SO_2N(R^B)_2$; $–SO_2NHR^B$; hoặc $–SO_2NH_2$;

f) $-C(O)N(R^B)_2$; $–C(O)NHR^B$; hoặc $–C(O)NH_2$;

g) $-NR^BC(O)R^A$; $–NHC(O)R^A$; hoặc $–NHC(O)CH_3$;

h) $-NR^BSO_2R^A$; $–NHSO_2R^A$; hoặc $–NHSO_2CH_3$; hoặc

i) $-OR^A$.

15. Hợp chất theo điểm 14, trong đó ít nhất một R^y là:

a) heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

b) heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh có 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

c) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế;

d) $-N(R^B)_2$ trong đó một nhóm R^B là heteroxyclyl tùy ý được thế, và nhóm R^B kia là C_{1-4} alkyl;

e) $-N(R^B)_2$ trong đó một nhóm R^B là heteroaryl tùy ý được thế, và nhóm R^B kia là C_{1-4} alkyl;

f) $-N(R^B)_2$ trong đó một nhóm R^B là xycloalkyl tùy ý được thế, và nhóm R^B kia là C_{1-4} alkyl;

g) $-NHR^B$ trong đó R^B là heteroxyclyl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế; hoặc xycloalkyl tùy ý được thế; hoặc

h) -OR^A trong đó R^A là heteroxyclyl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế; hoặc xycloalkyl tùy ý được thế.

16. Hợp chất theo điểm 15, trong đó ít nhất một nhóm R^y là:

a) heteroaryl có 6 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử nitơ;

b) heteroaryl có 5 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

c) heteroxyclyl có 5 cạnh chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

d) heteroxyclyl có 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; hoặc

e) C_{1-6} alkyl được thế bằng aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl.

17. Hợp chất theo điểm 16, trong đó ít nhất một nhóm R^Y là:

a) pyridyl;

b) pyrazol tùy ý được thế;

c) pyrol;

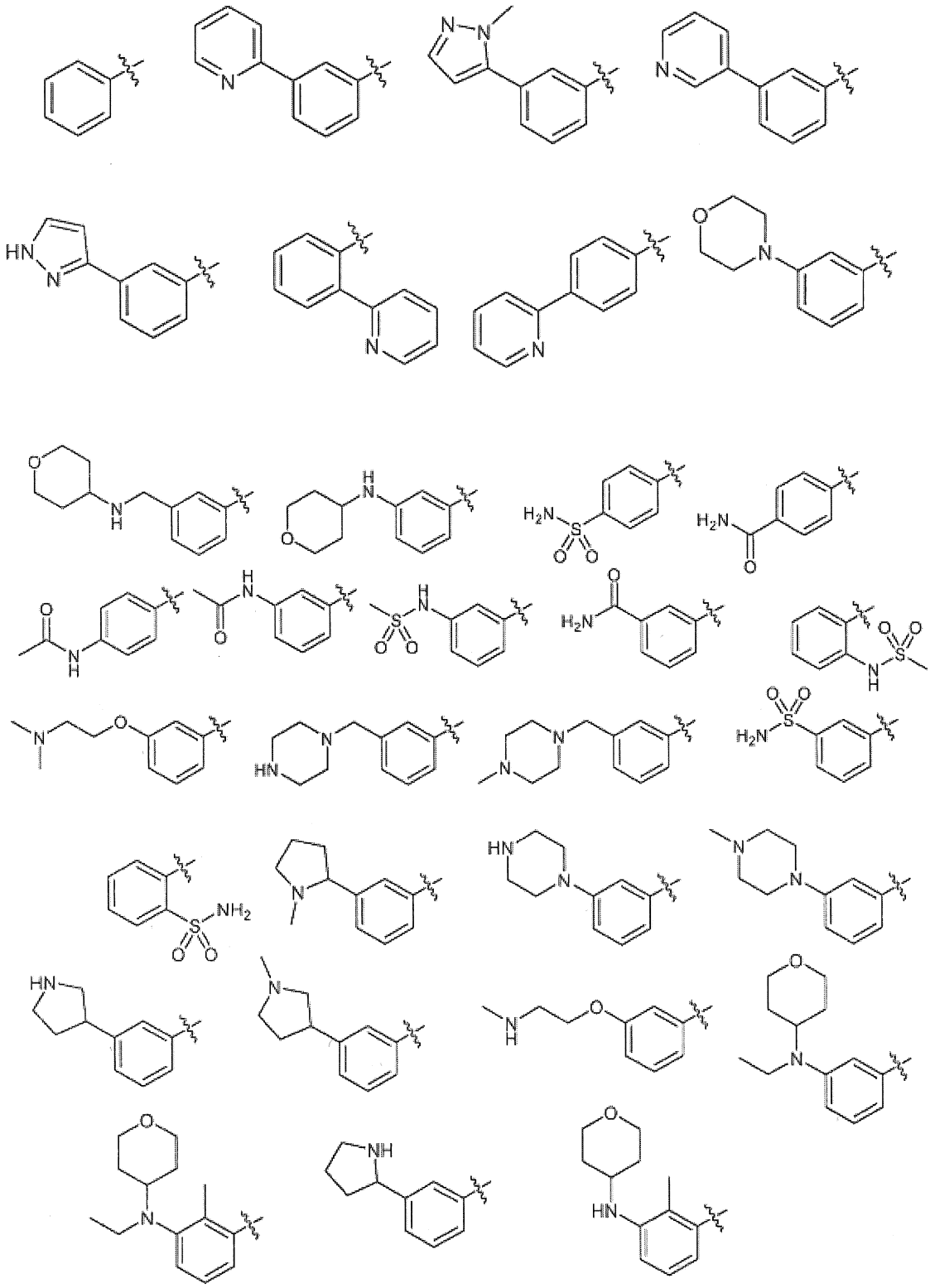
d) pyrolidin tùy ý được thế;

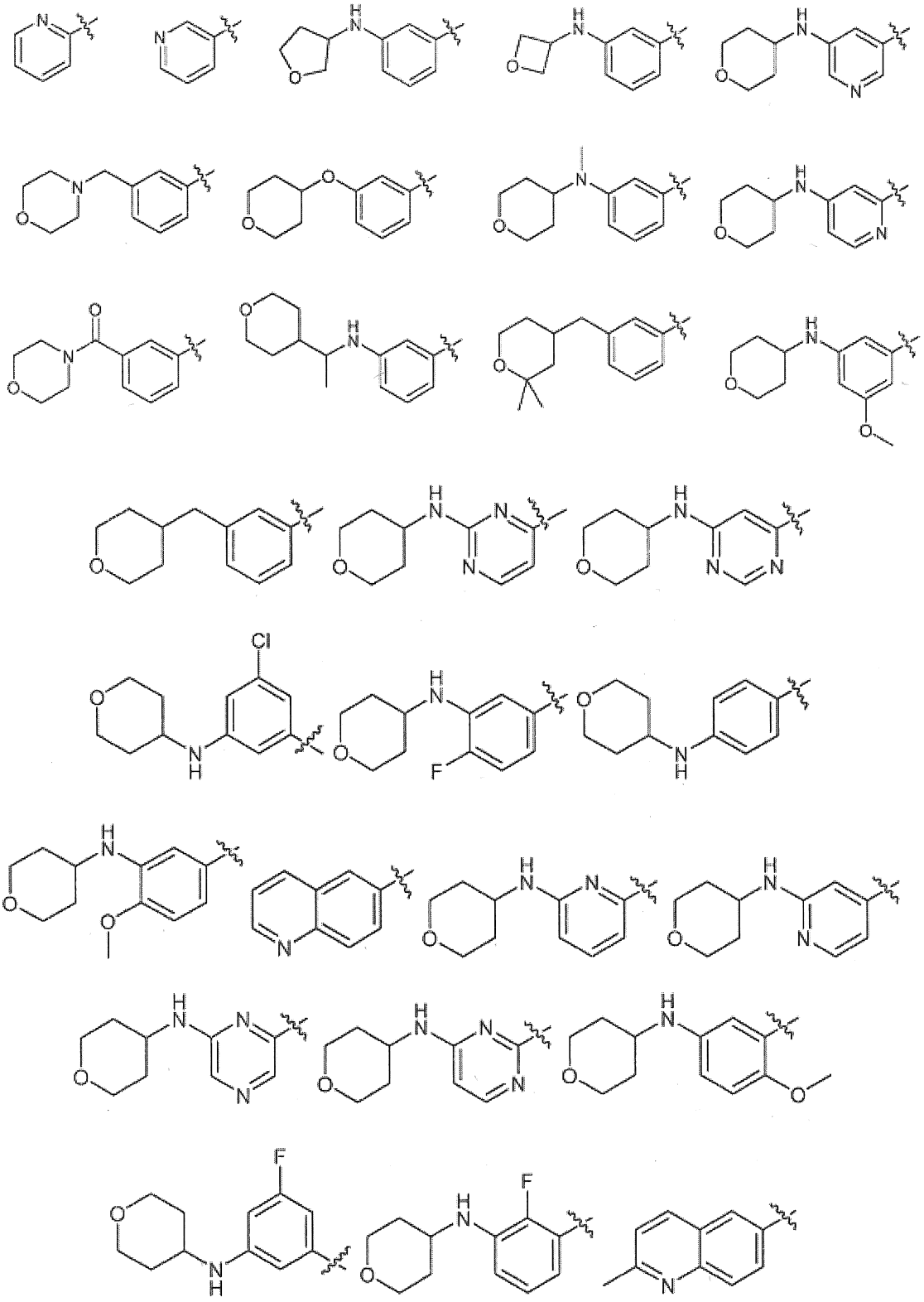
e) piperazin tùy ý được thế;

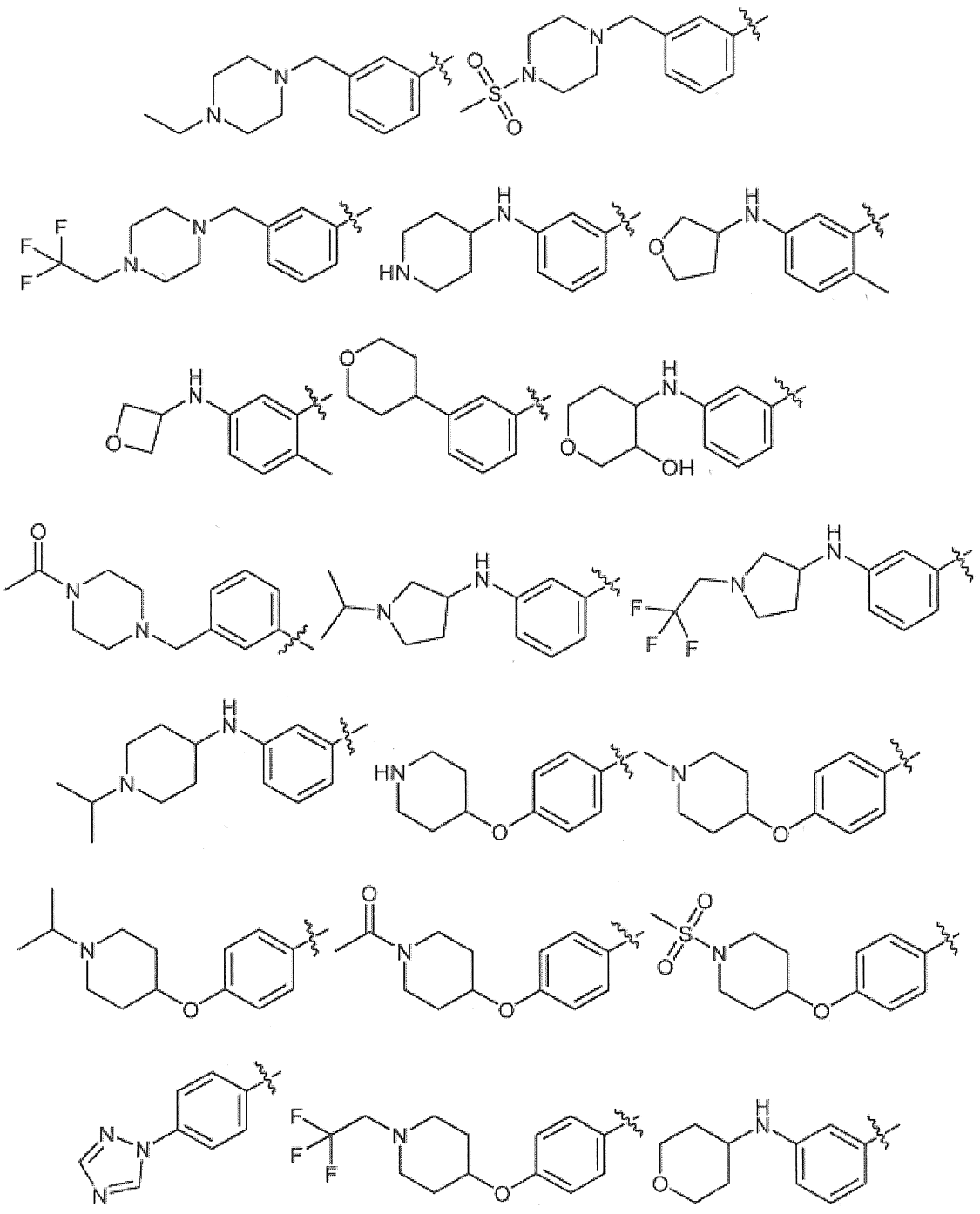
f) morpholin; hoặc

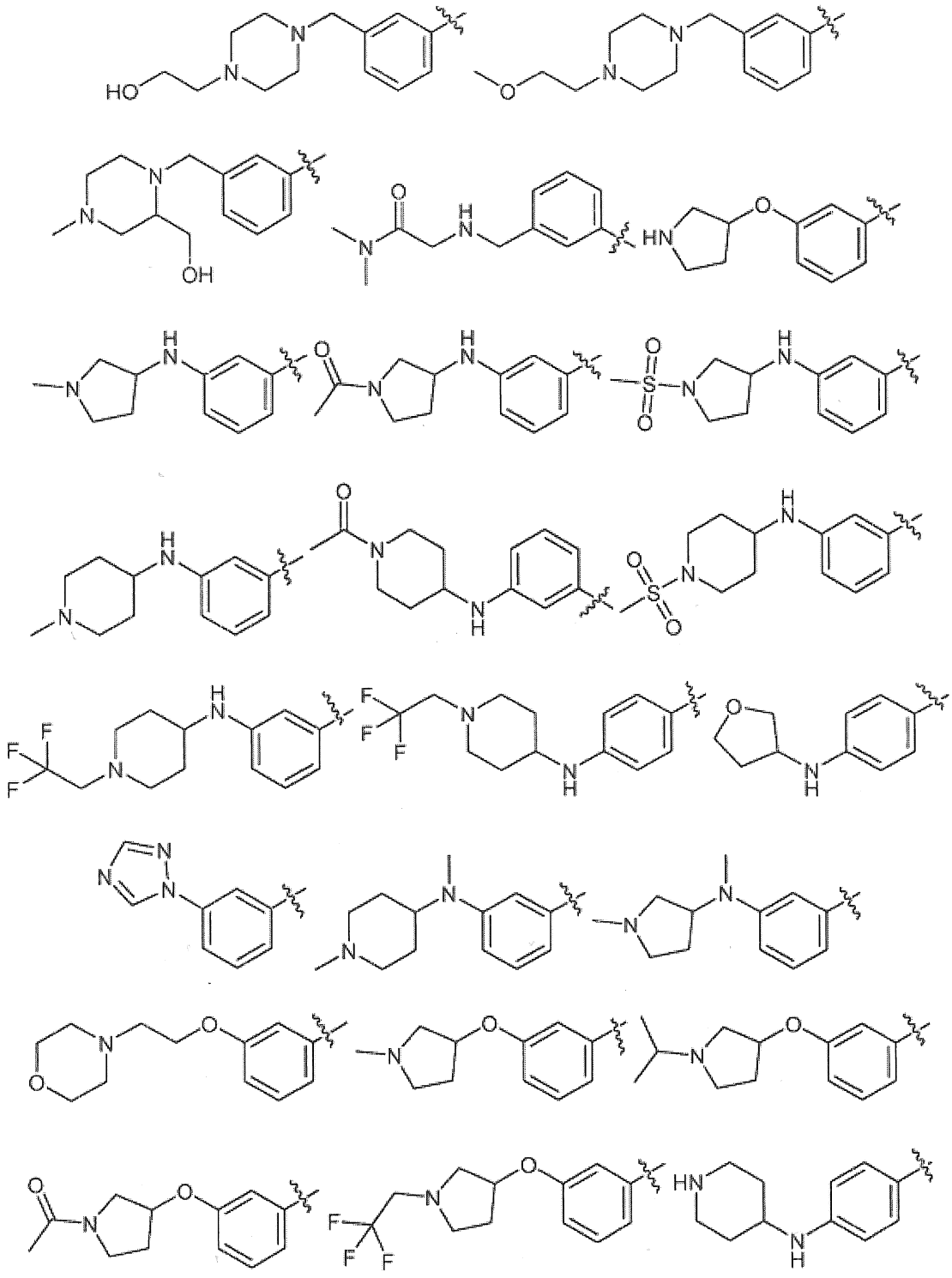
g) -CH_2-aryl, -CH_2-heteroaryl, hoặc -CH_2-heteroxyclyl.

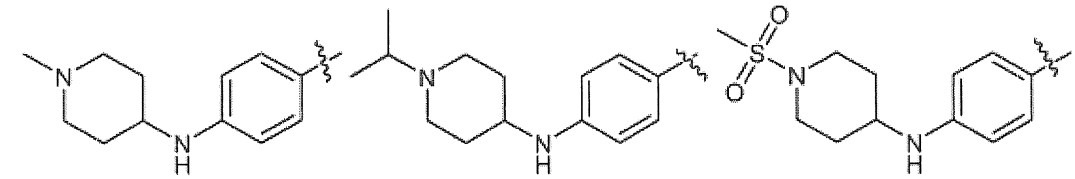
18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó Ar được chọn từ nhóm bao gồm:

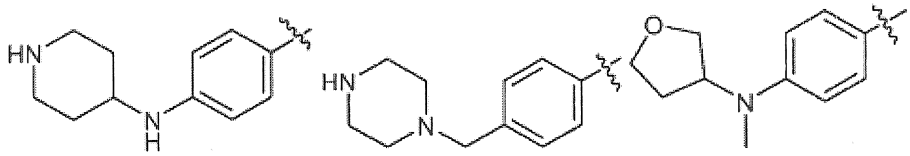


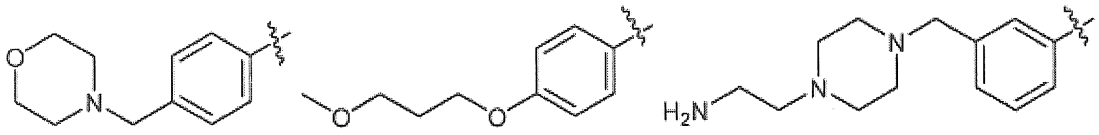


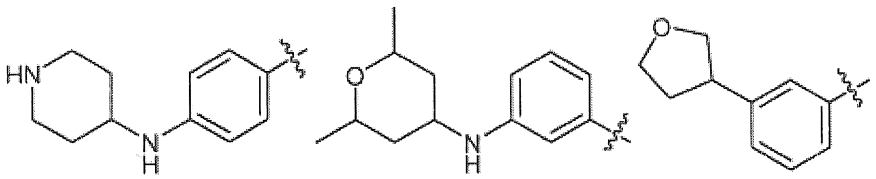


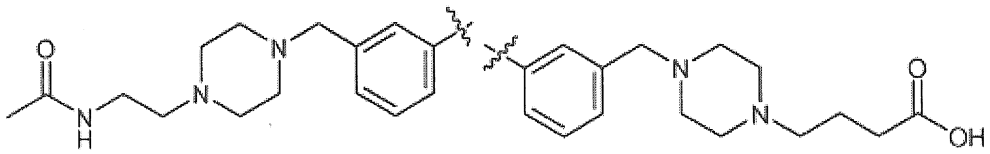


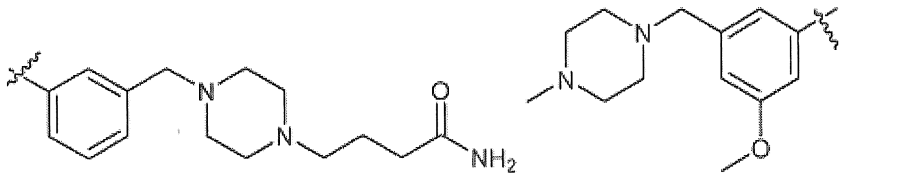


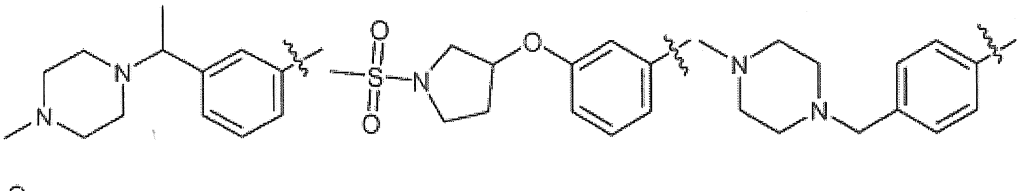


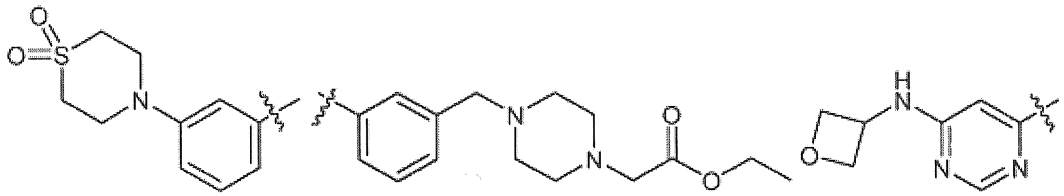


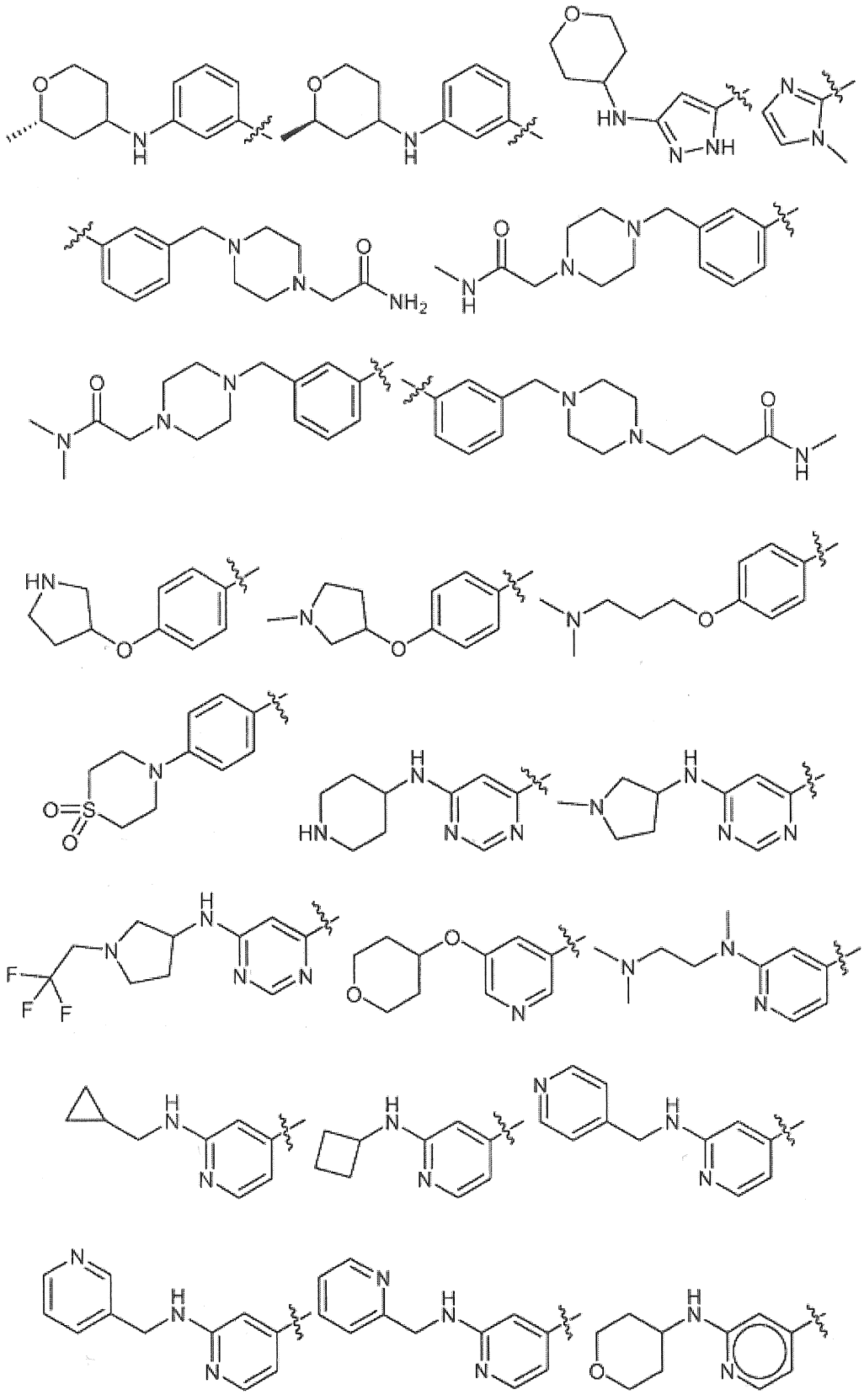


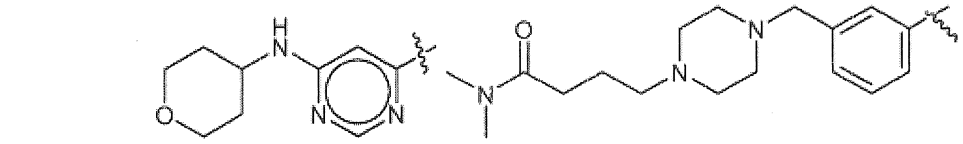


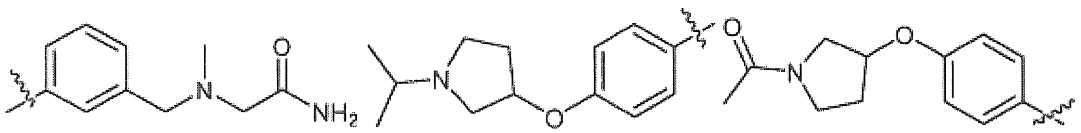


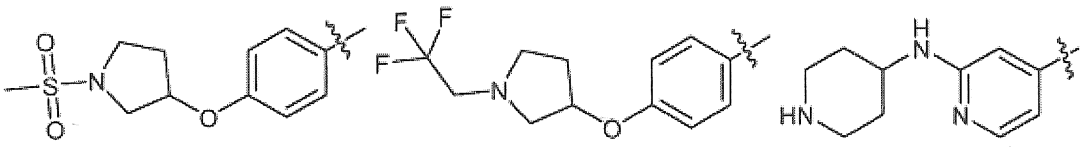


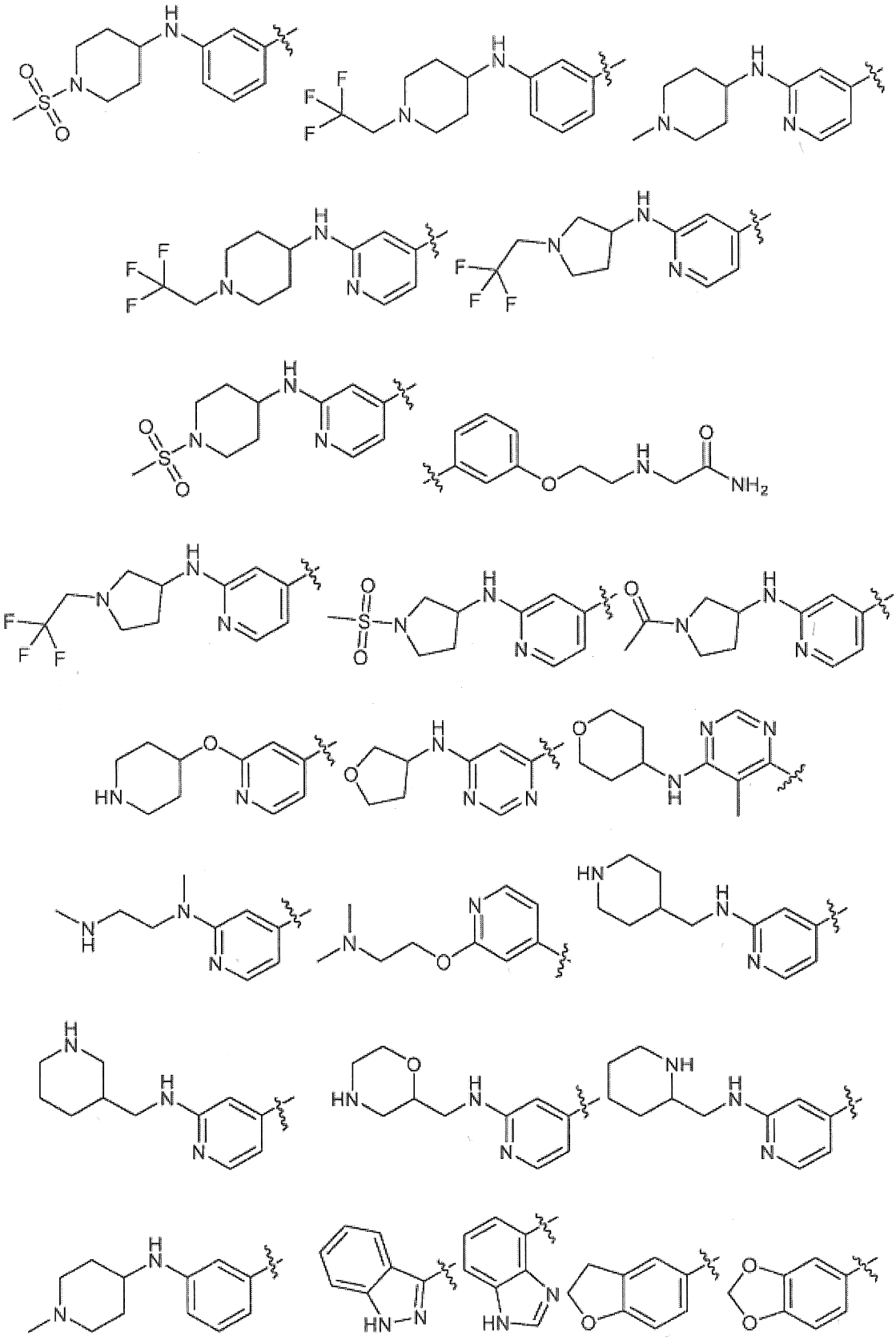


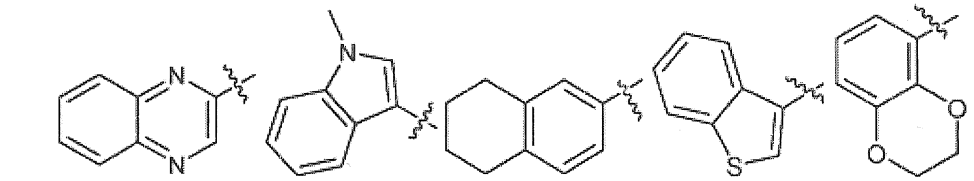


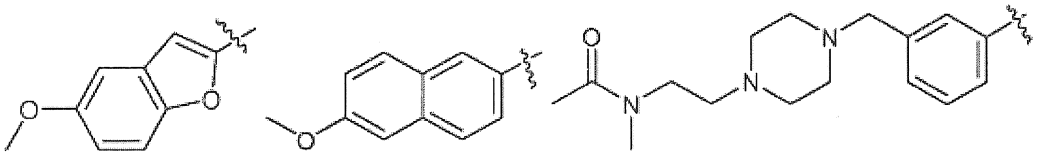


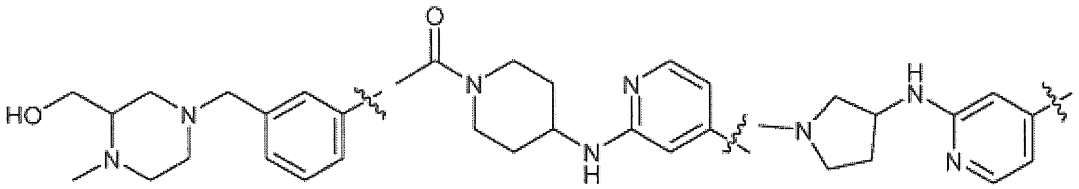


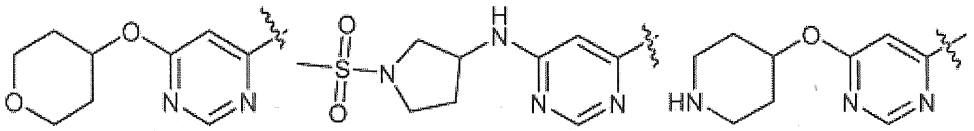


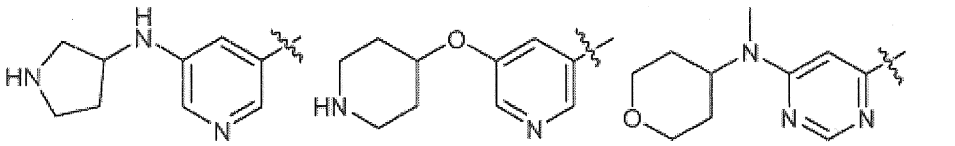


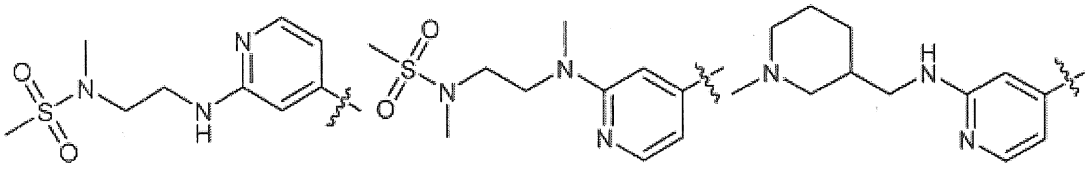


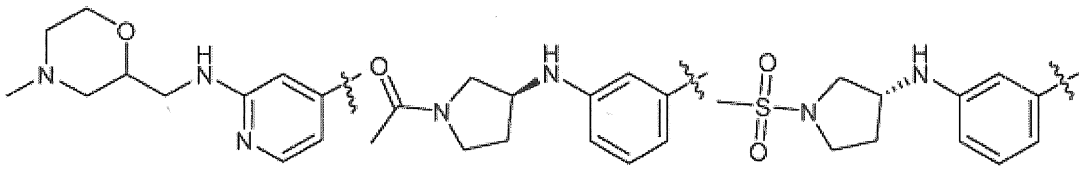


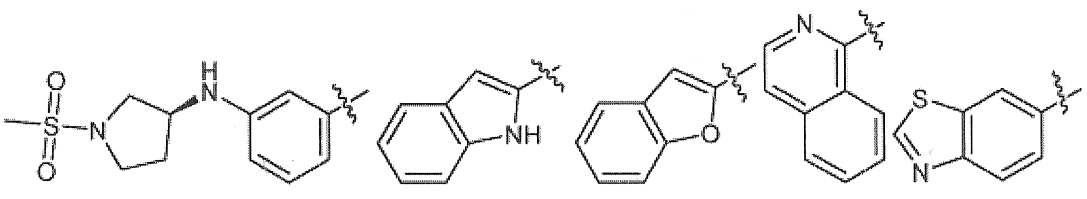


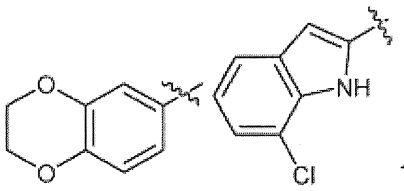
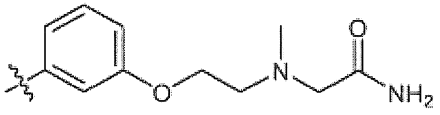
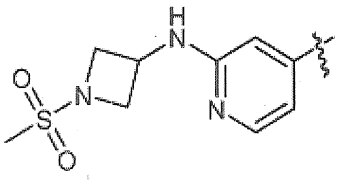
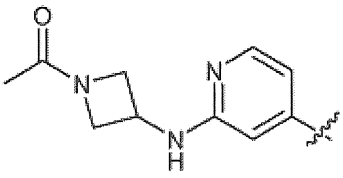
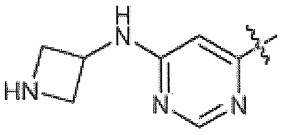
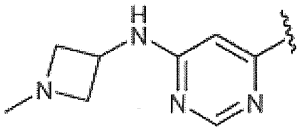
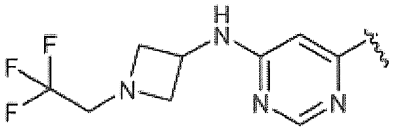
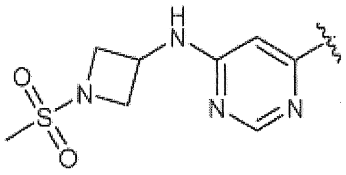
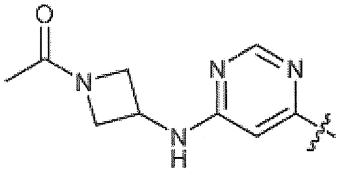
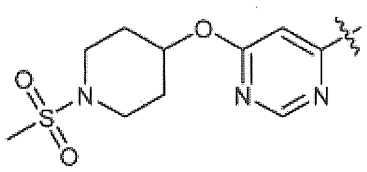
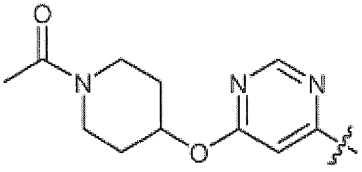
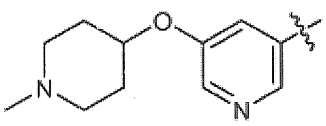
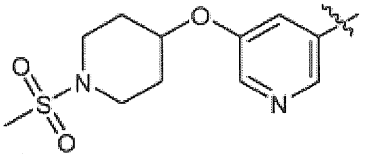
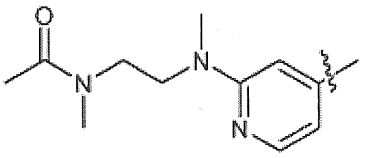


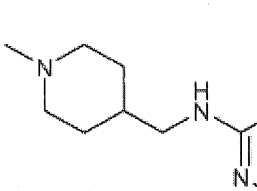
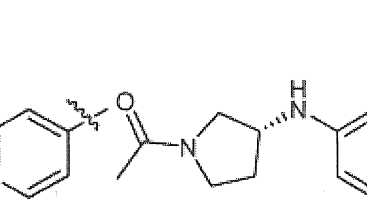
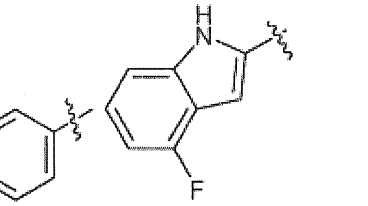


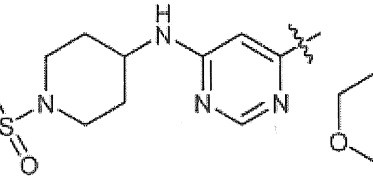
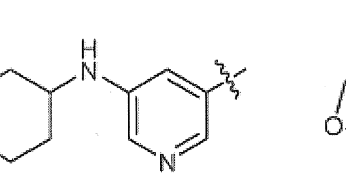
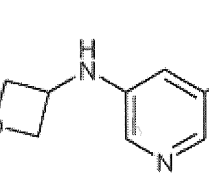
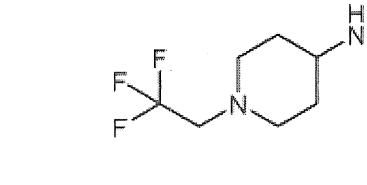
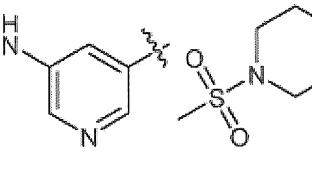
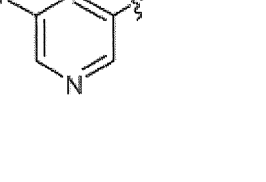


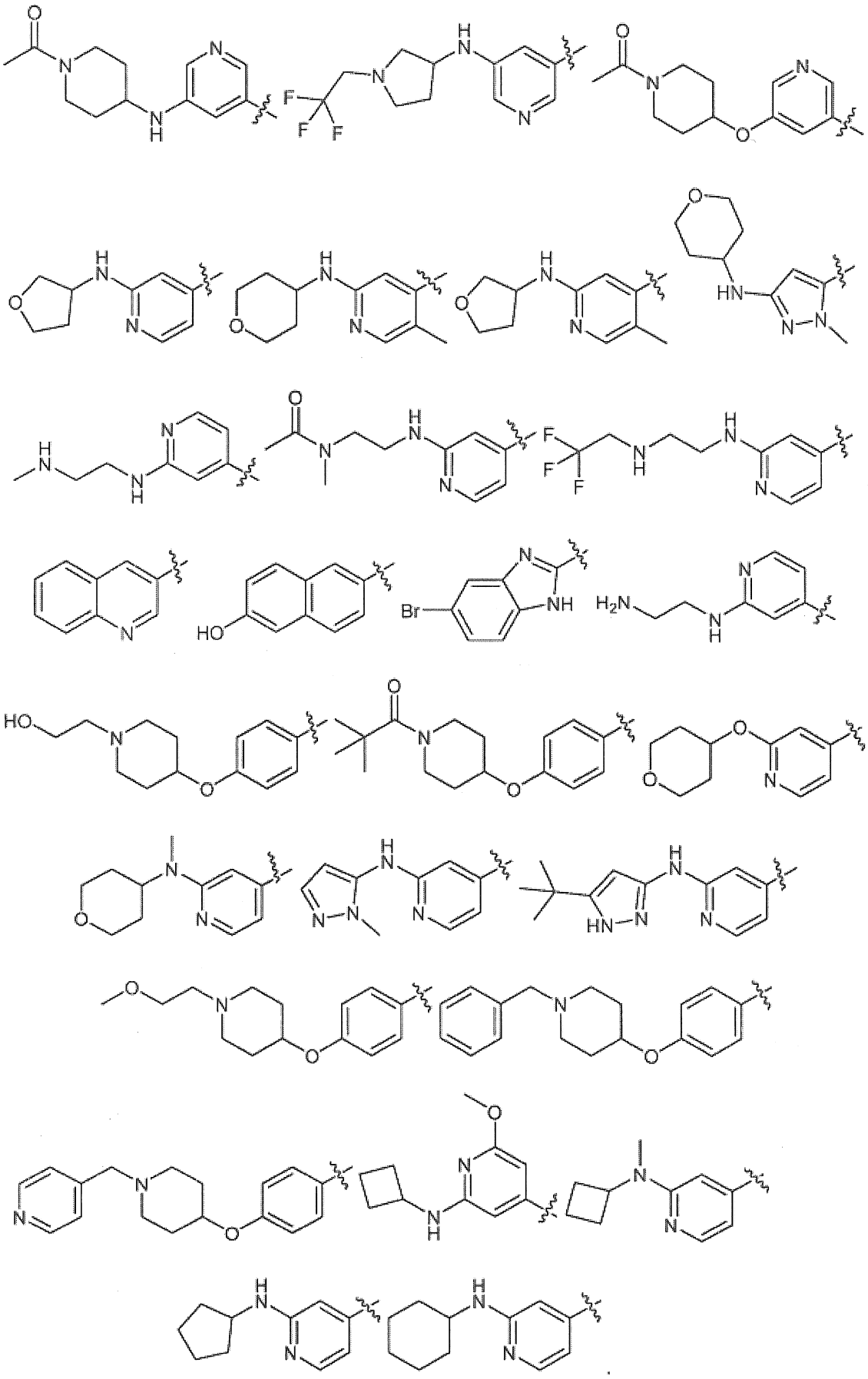




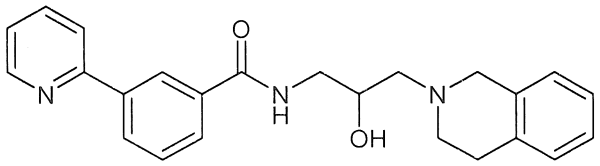
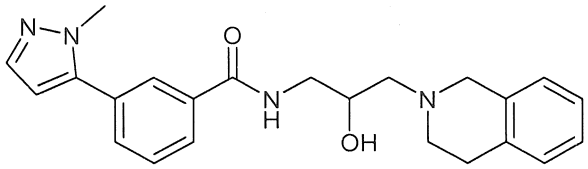
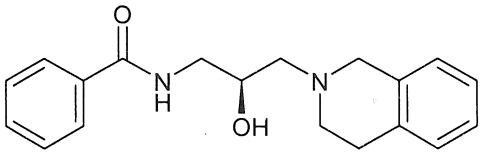
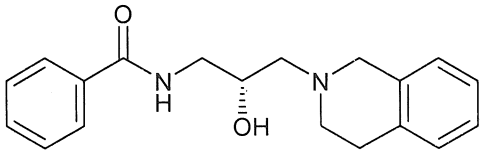
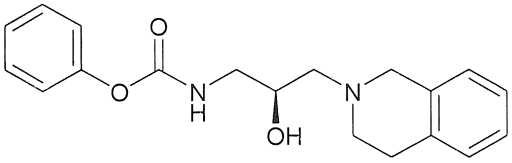
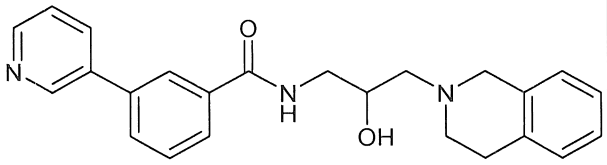
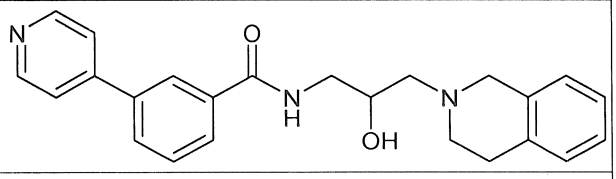
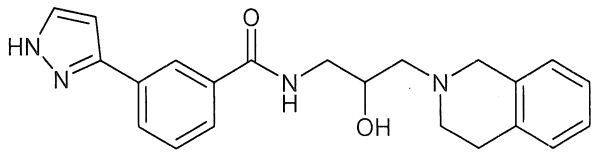
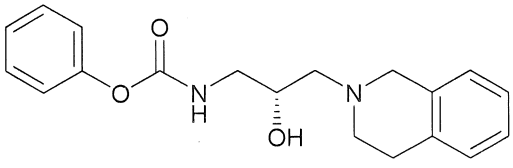















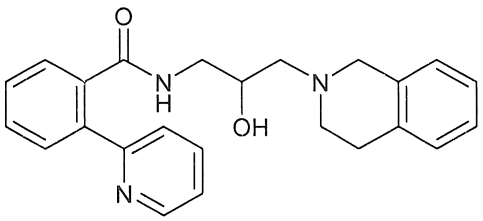
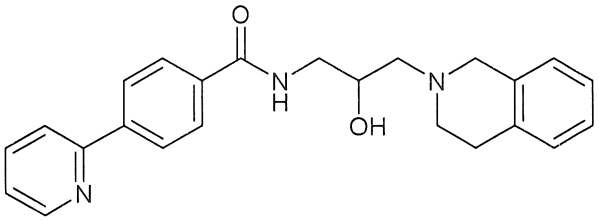
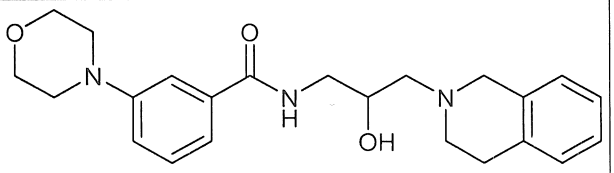
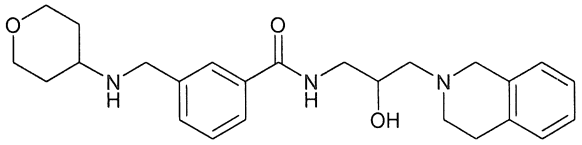
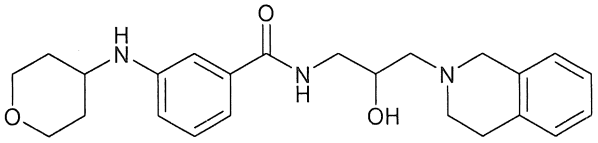
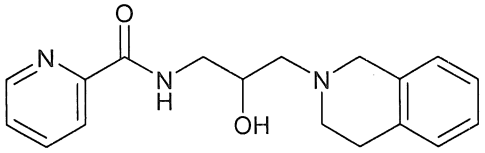
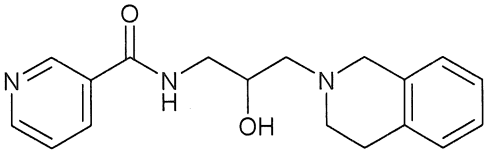
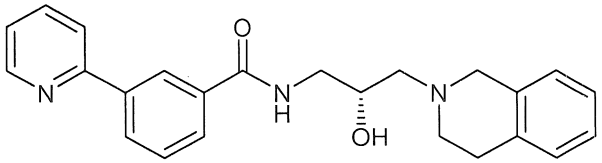
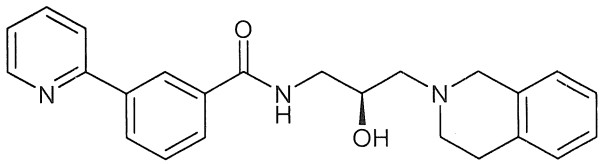




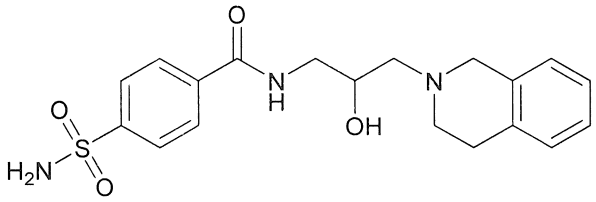
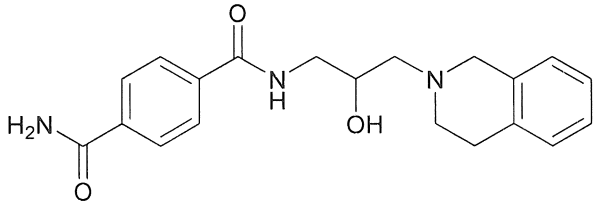
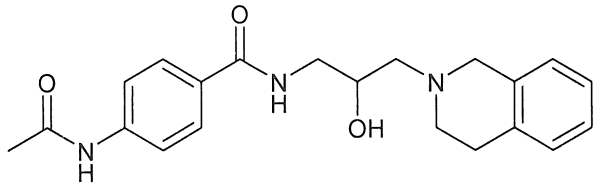
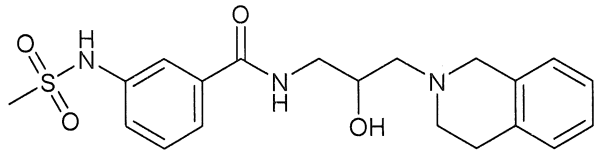
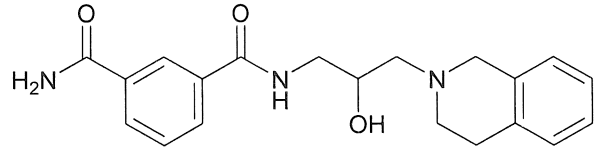
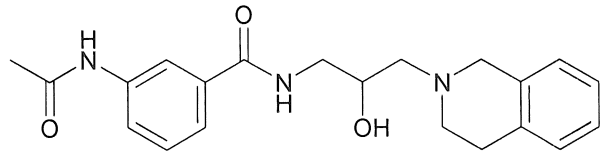
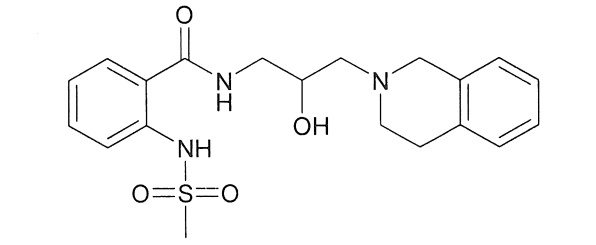
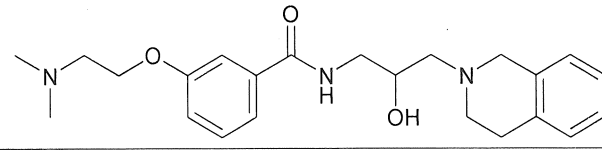
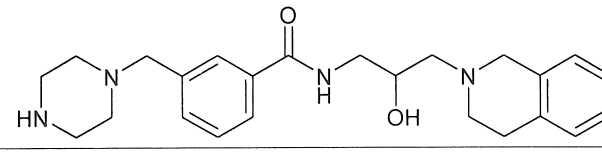







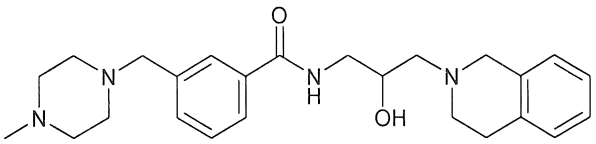
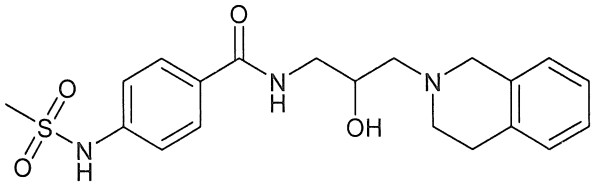
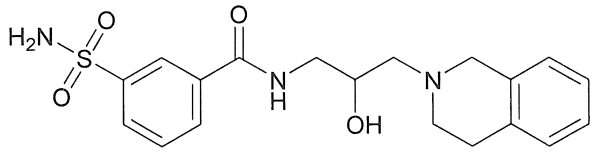
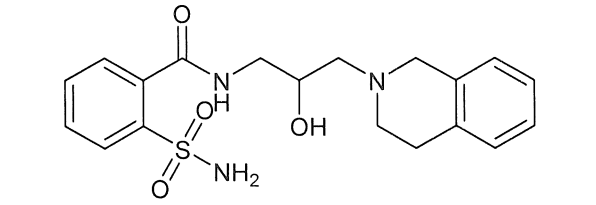
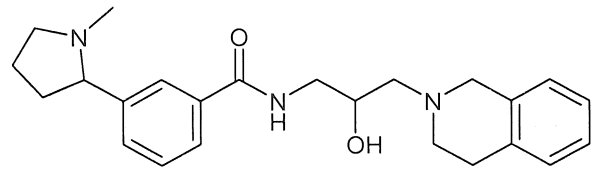
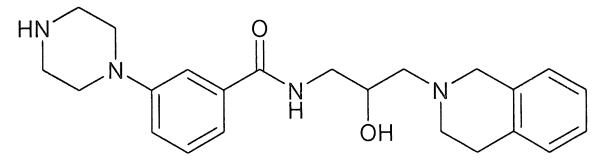
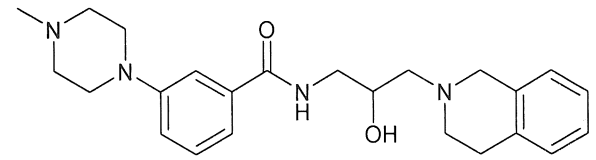
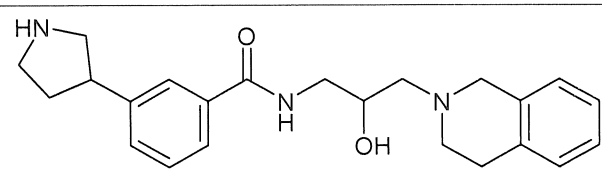
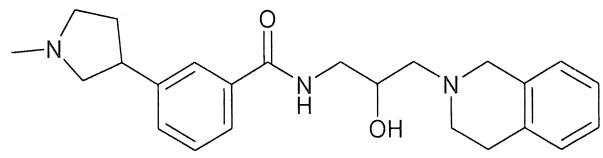
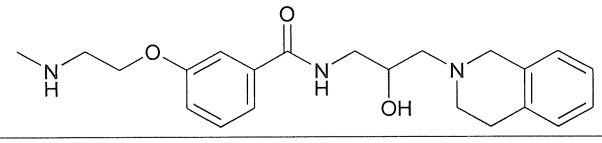


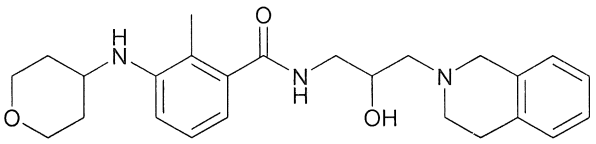
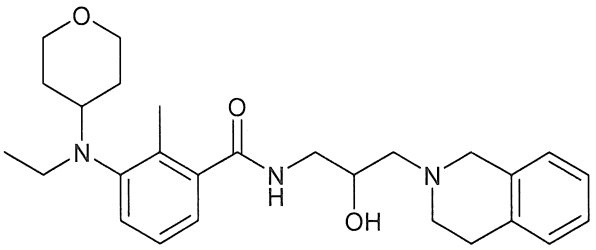
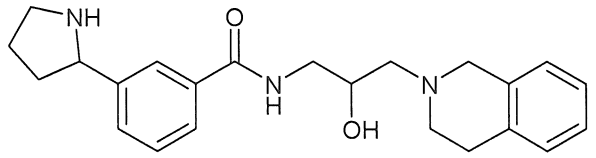
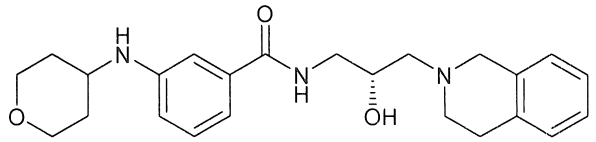
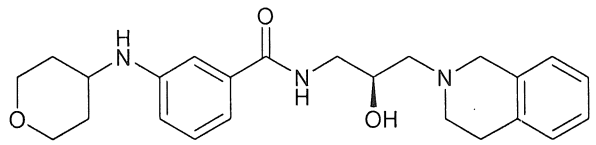
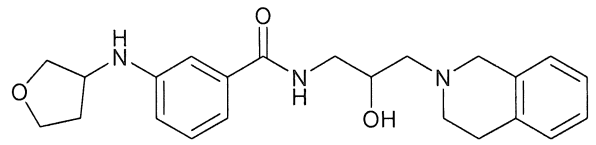
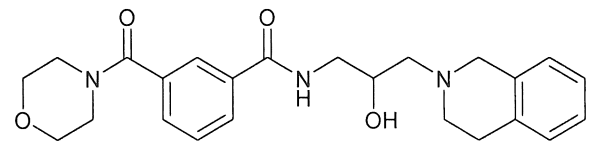
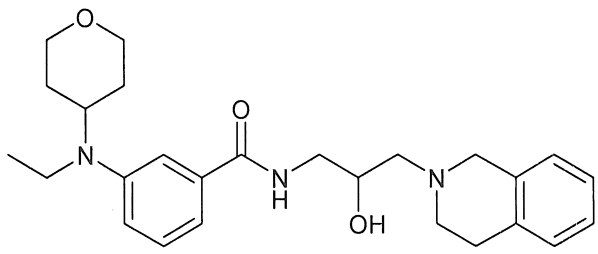
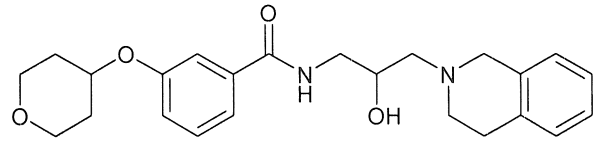
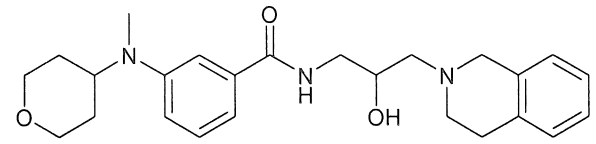
19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:

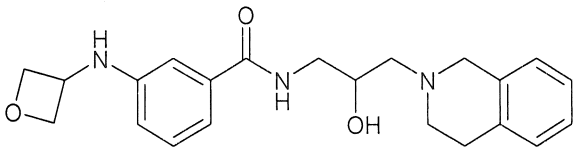
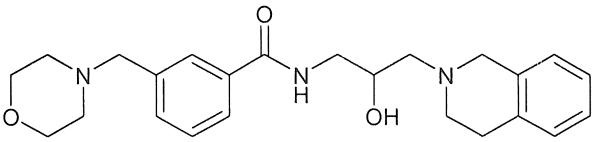
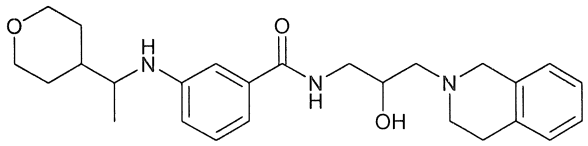
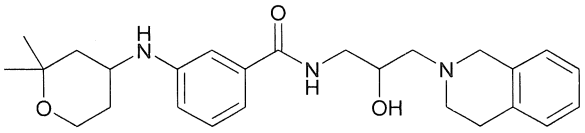
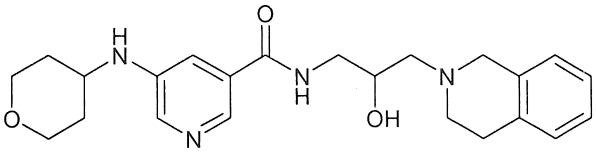
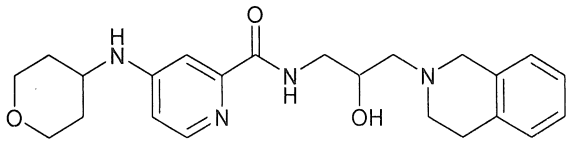
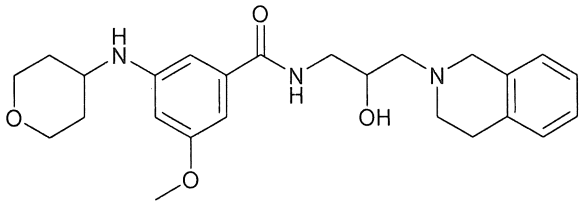
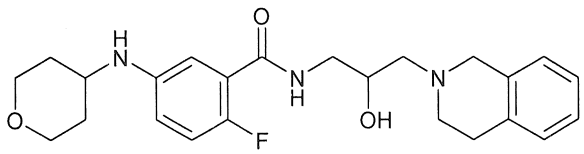
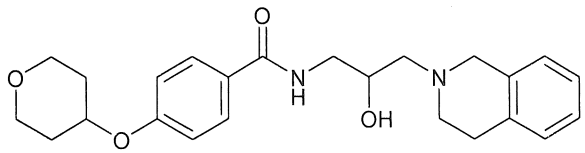
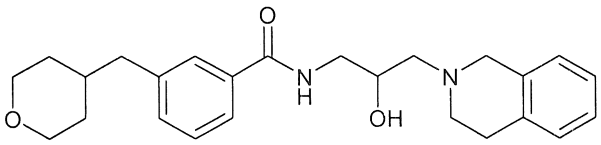
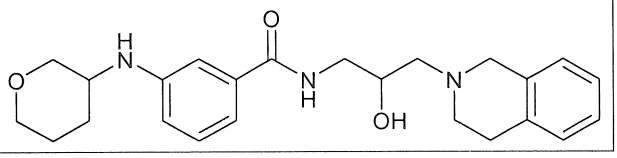
1	
2	
3	
4	
7	
8	
9	
10	
11	

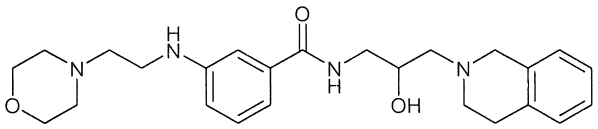
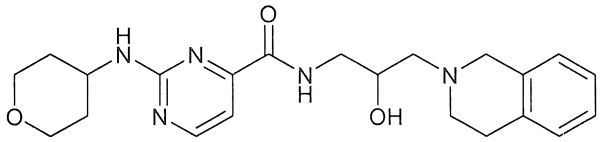
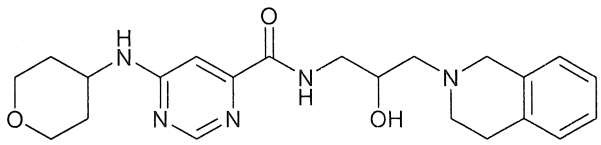
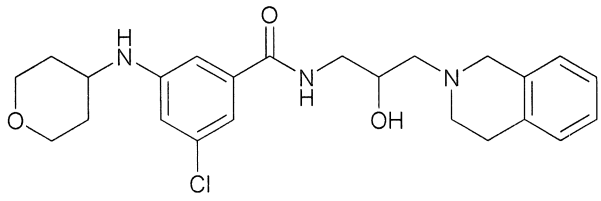
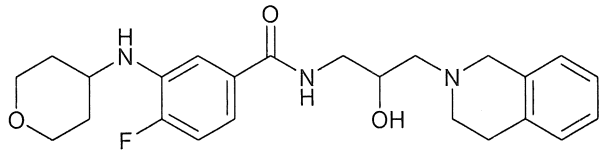
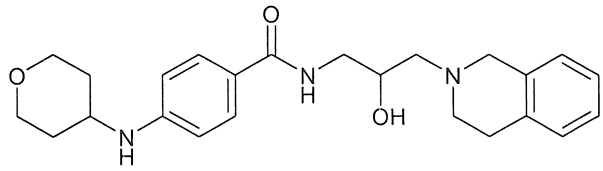
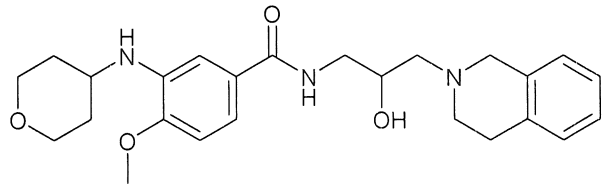
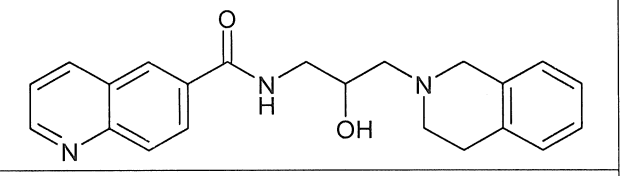
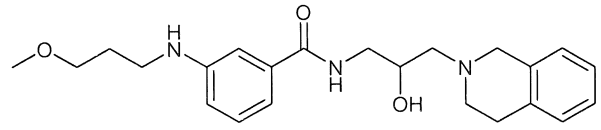
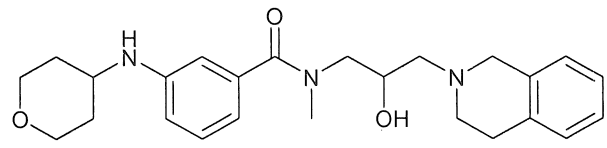
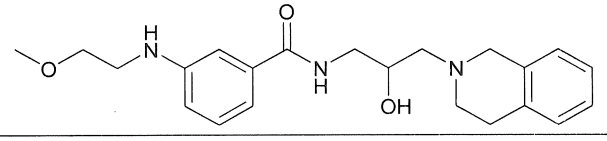
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	

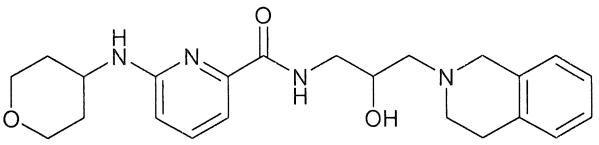
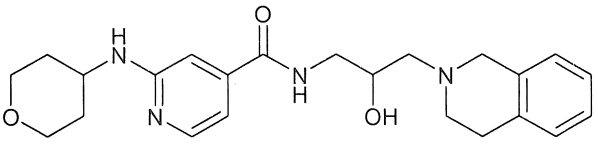
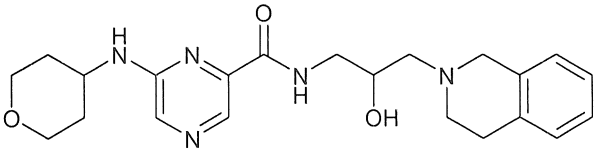
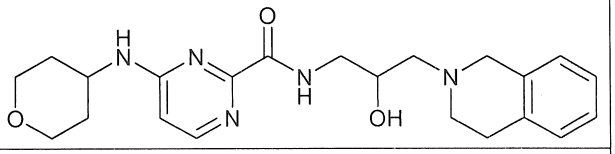
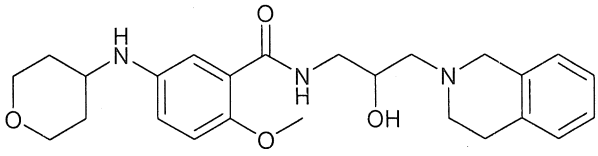
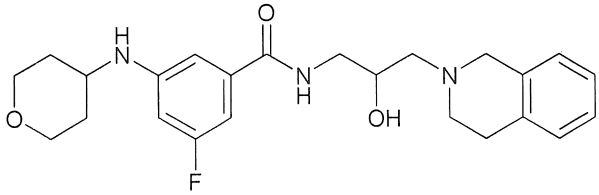
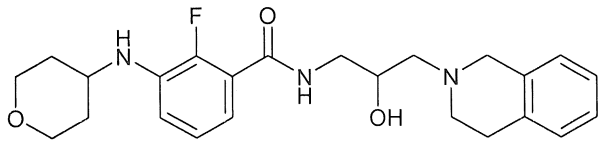
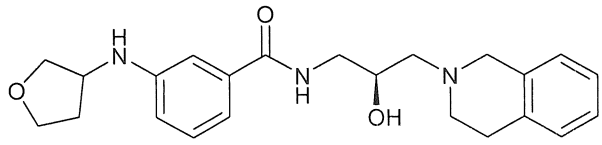
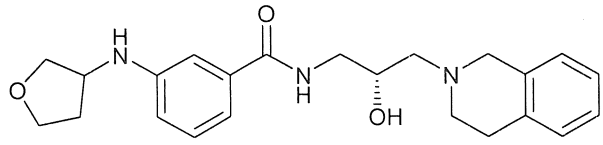
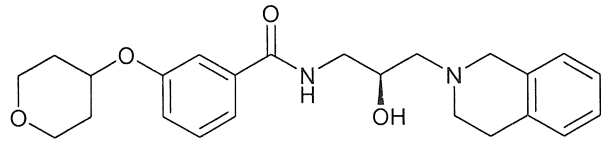
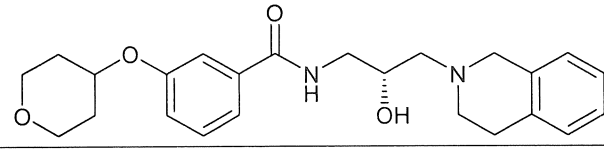
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	

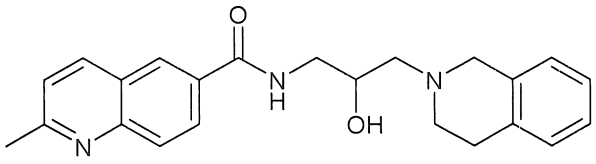
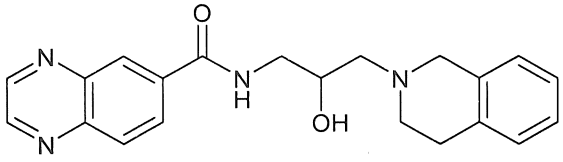
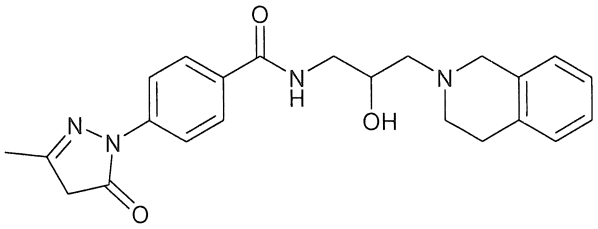
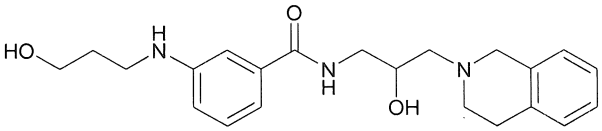
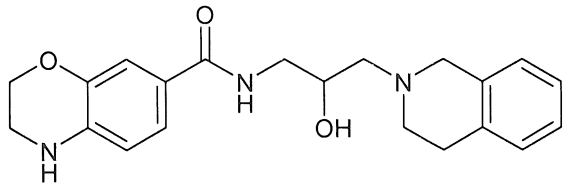
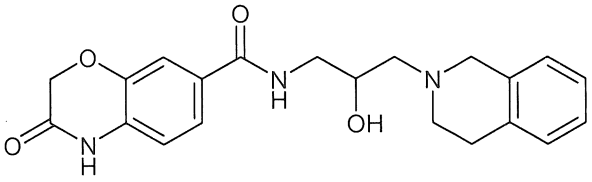
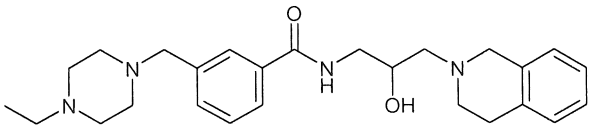
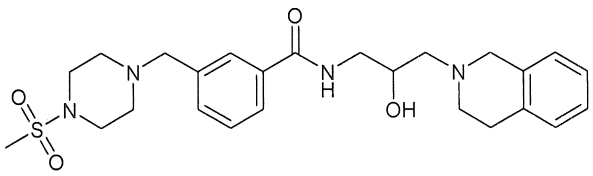
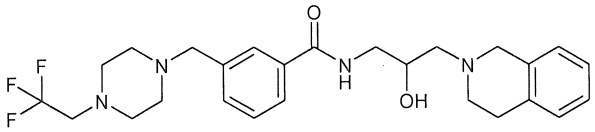
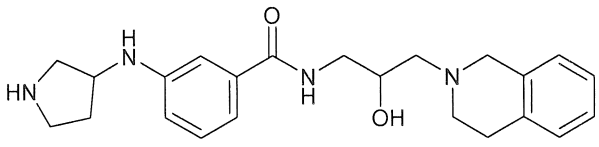
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	

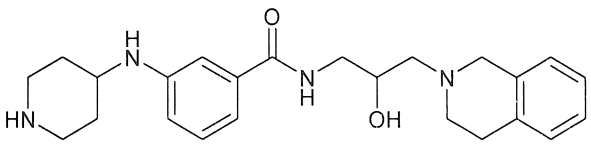
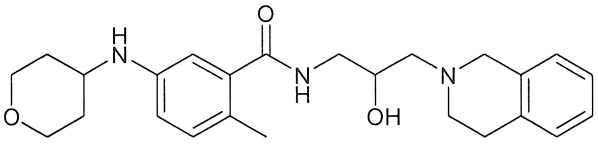
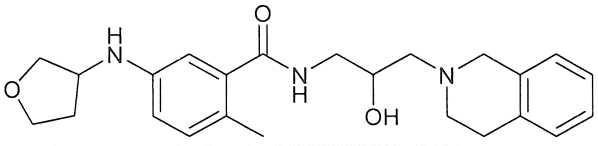
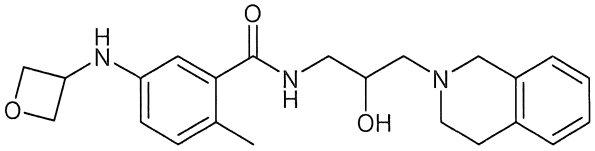
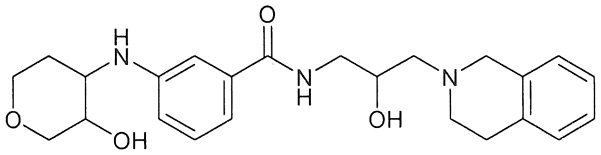
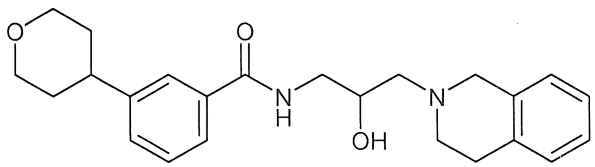
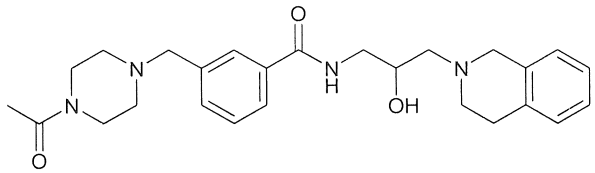
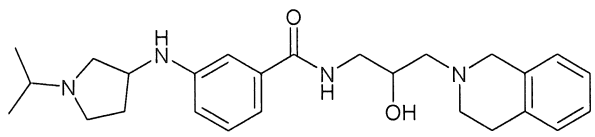
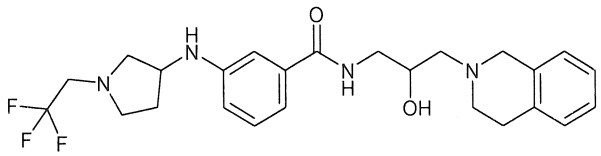
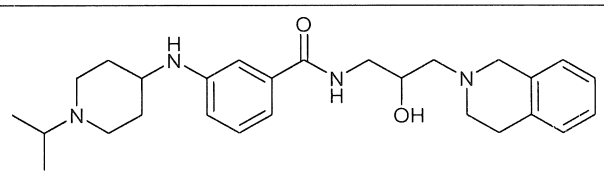
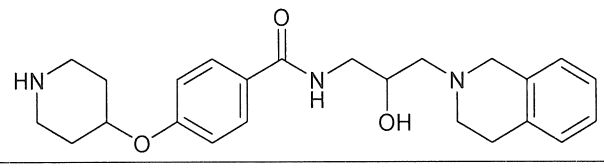
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	

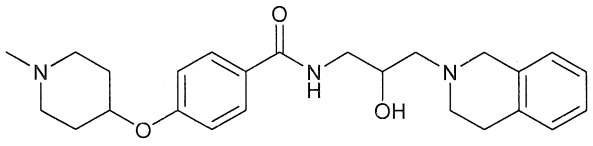
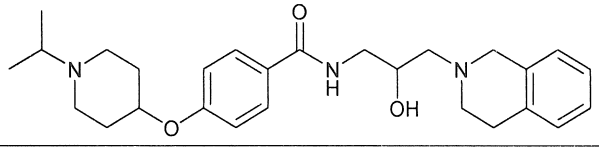
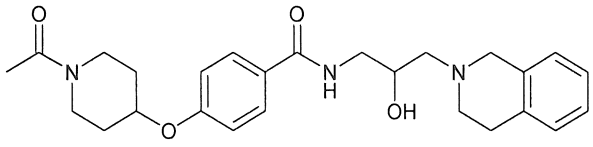
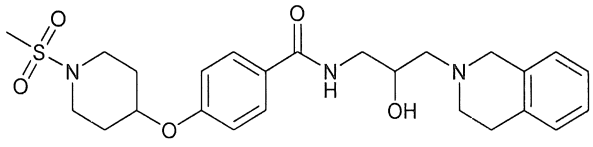
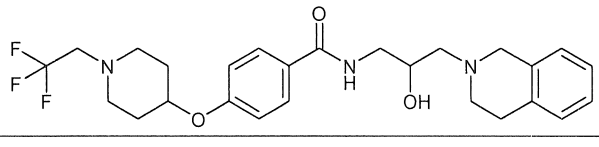
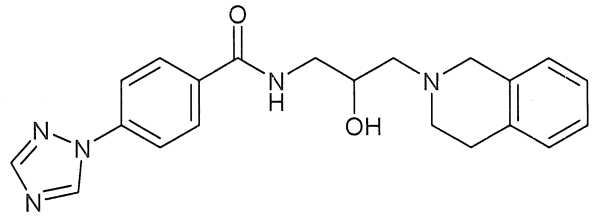
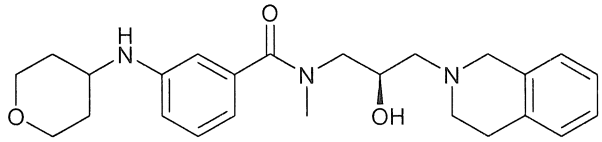
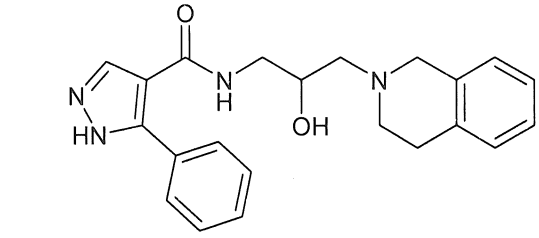
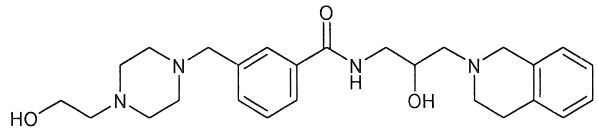
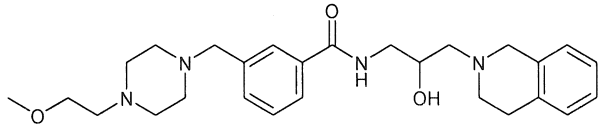
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	

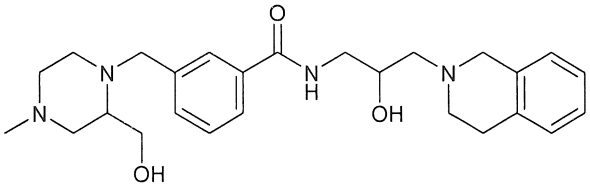
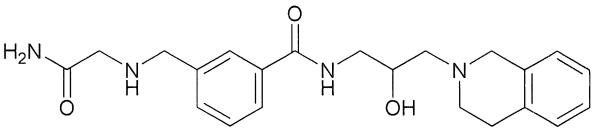
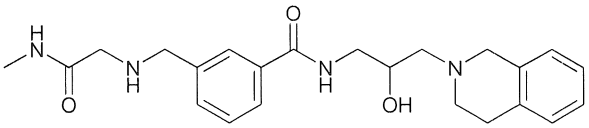
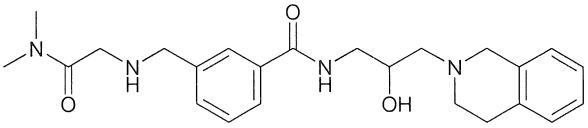
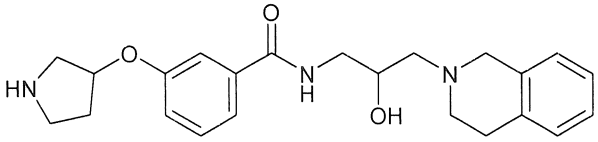
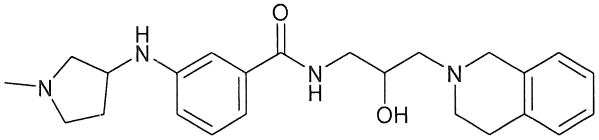
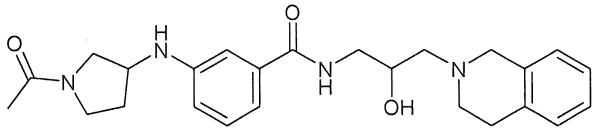
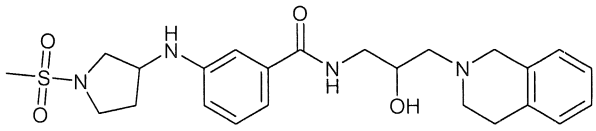
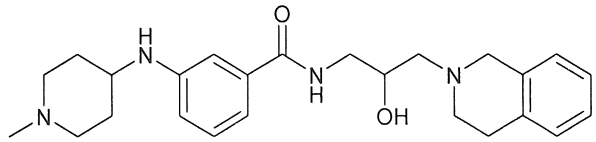
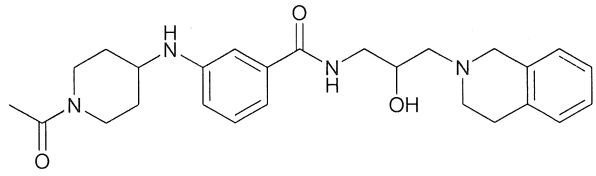
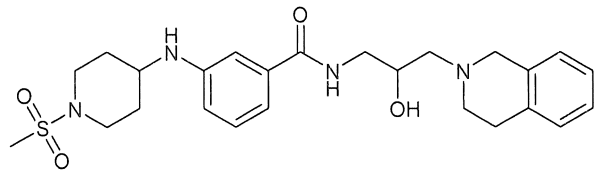
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	
71	
72	

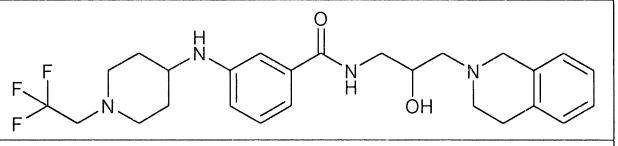
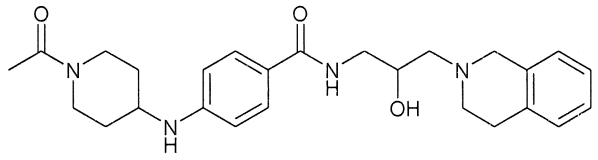
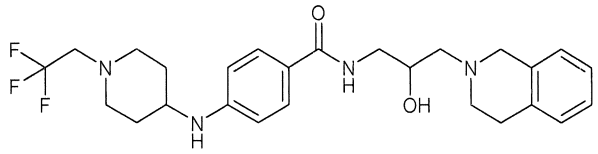
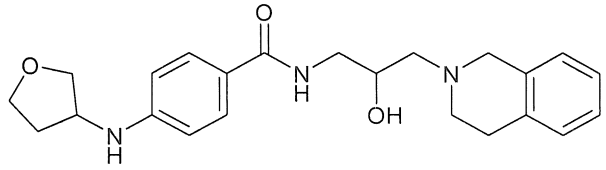
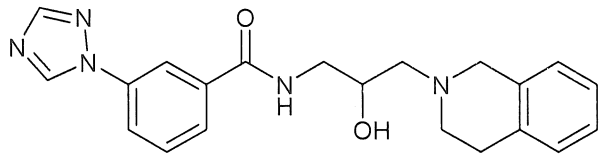
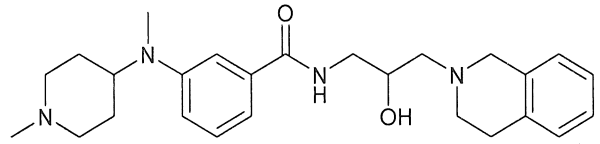
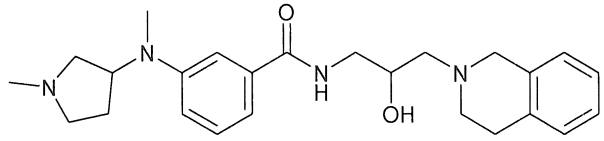
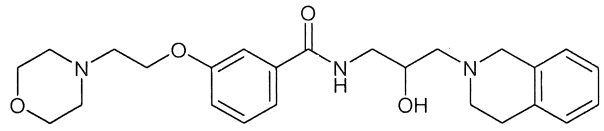
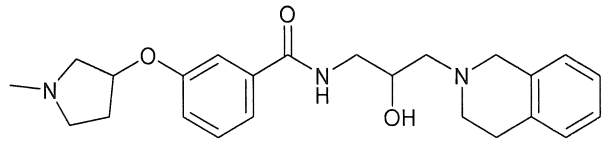
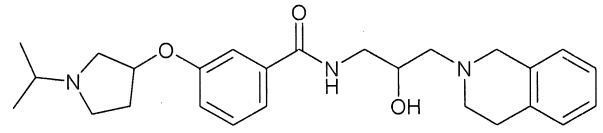
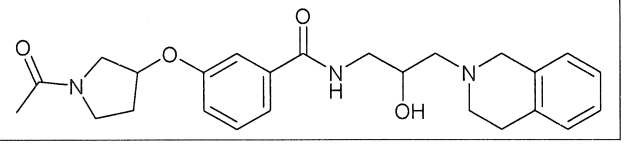
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	

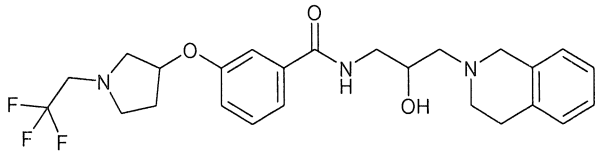
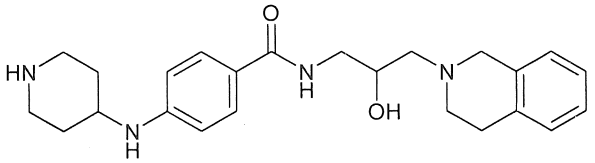
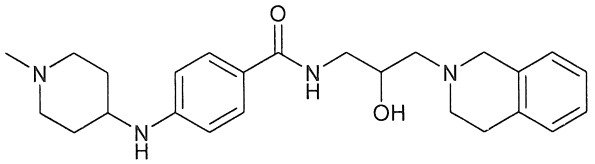
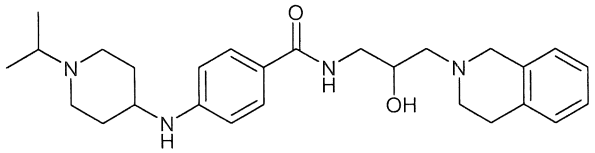
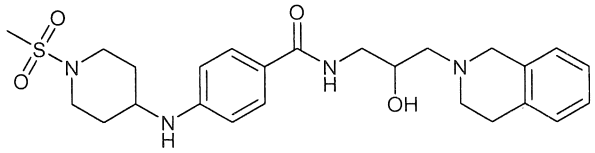
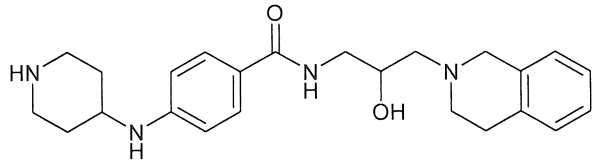
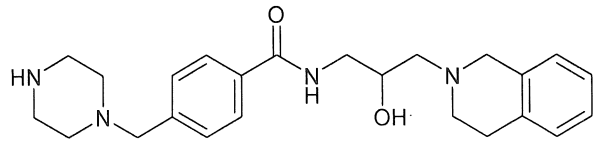
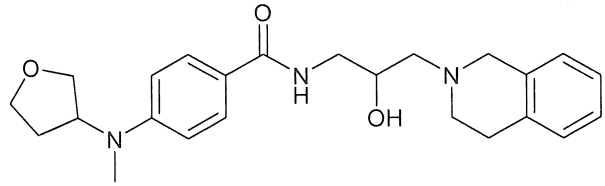
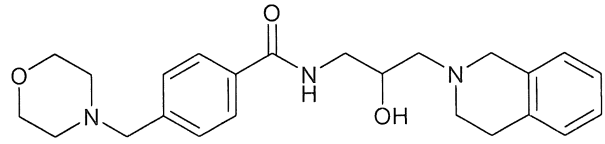
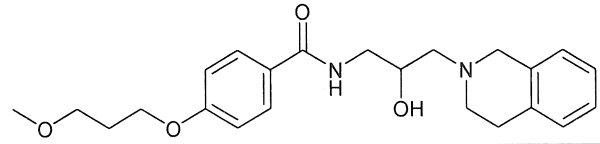
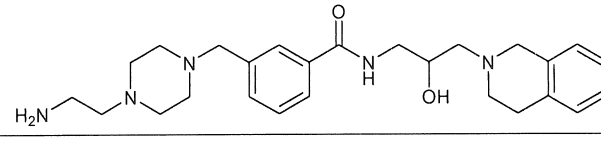
84	
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	

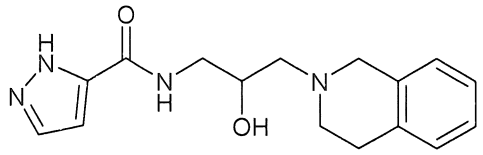
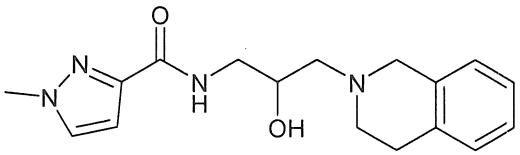
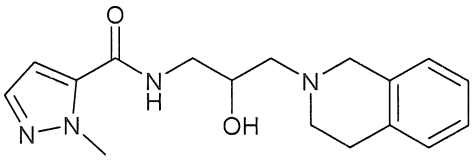
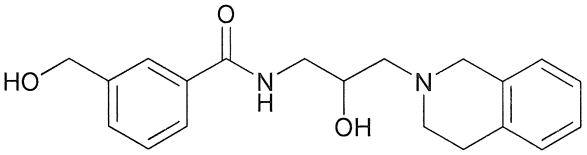
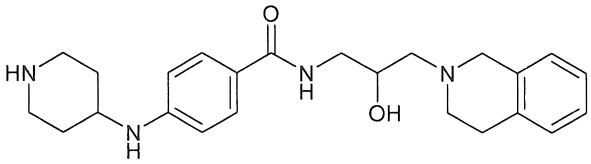
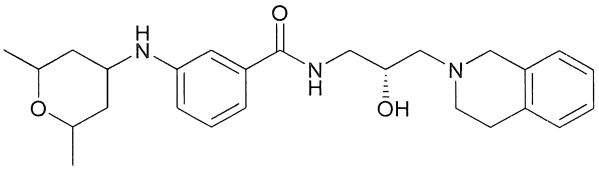
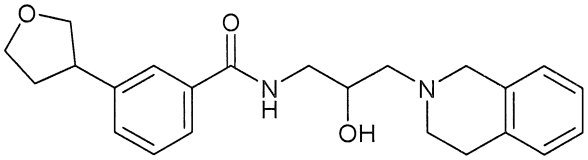
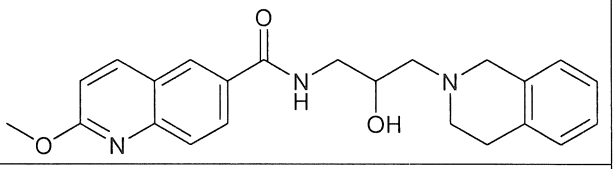
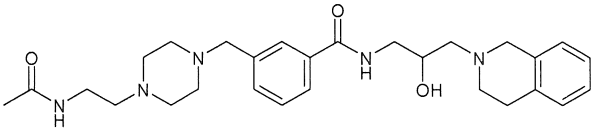
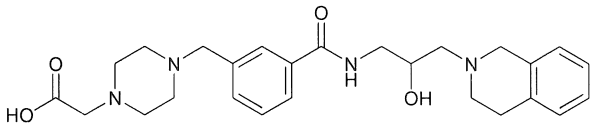
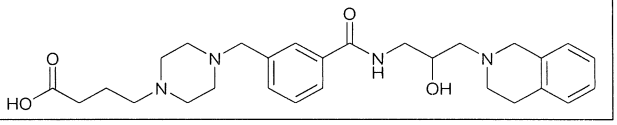
94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	

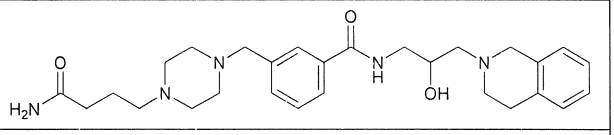
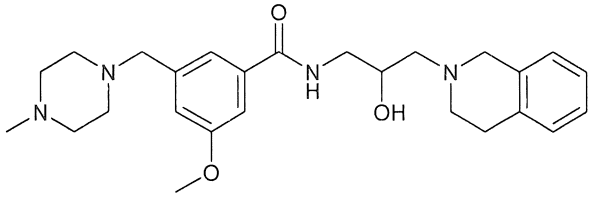
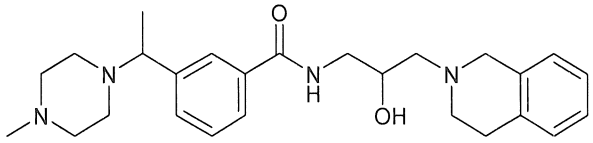
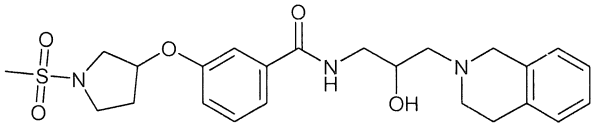
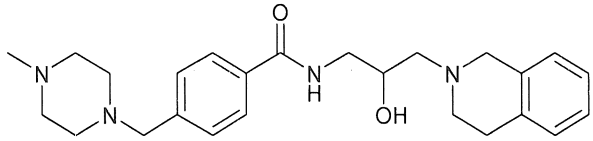
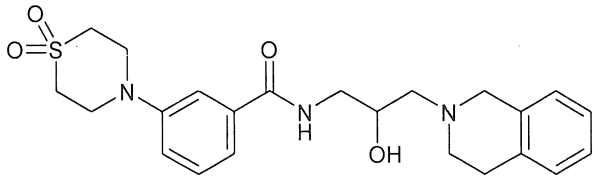
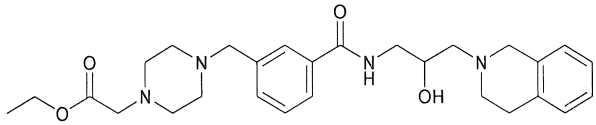
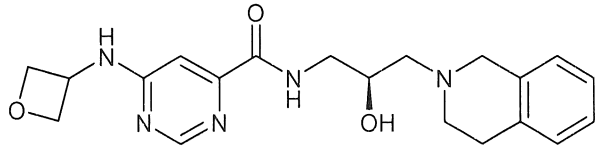
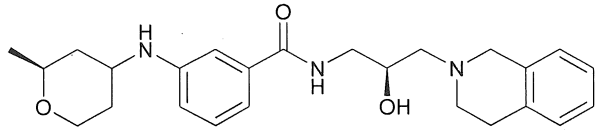
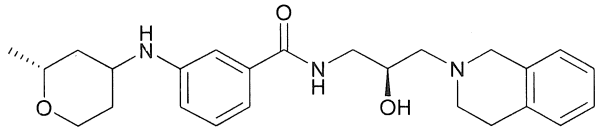
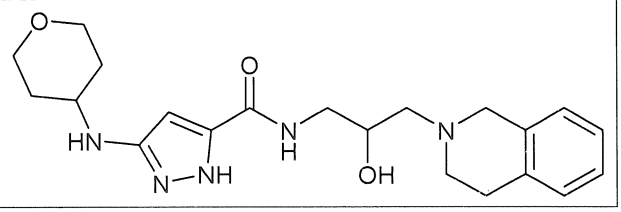
105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	

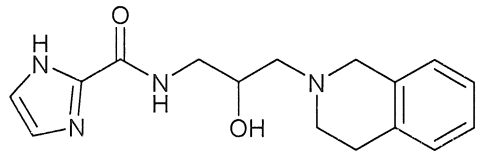
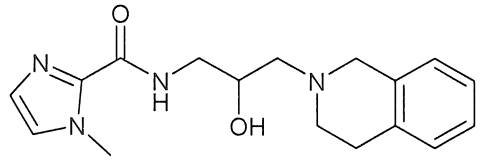
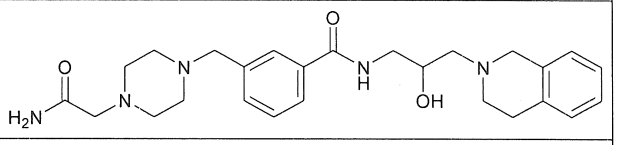
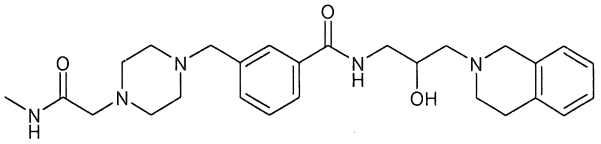
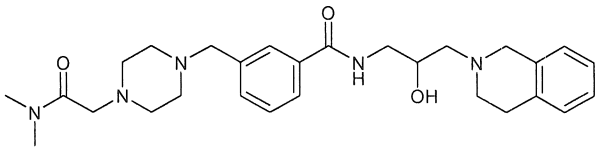
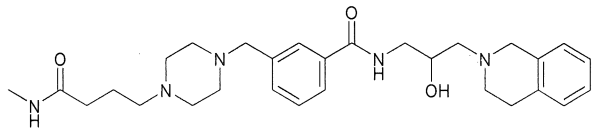
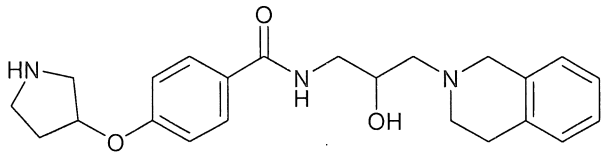
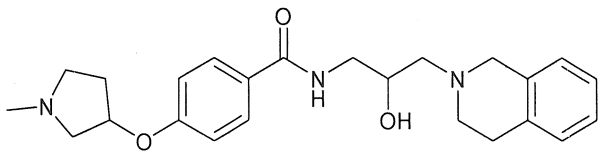
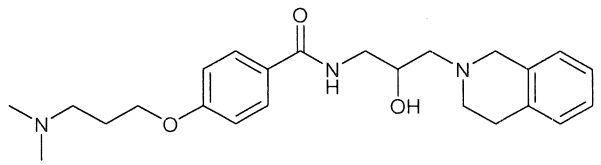
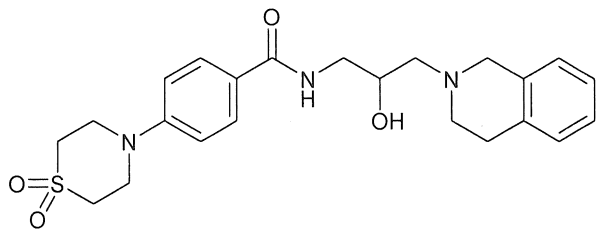
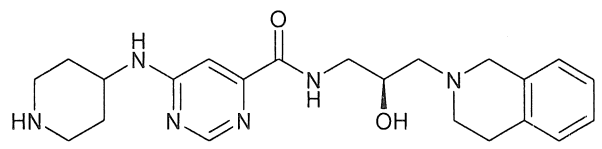
115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	
122	
123	
124	
125	

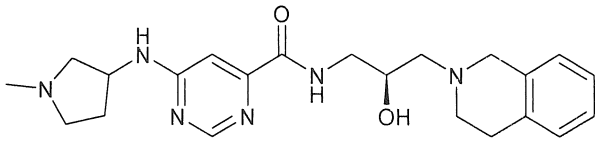
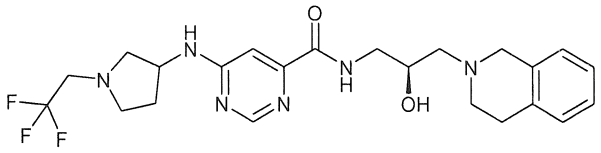
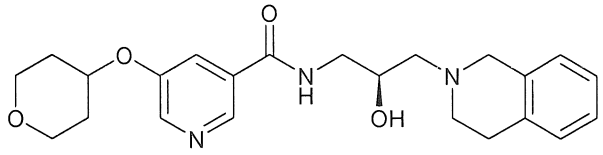
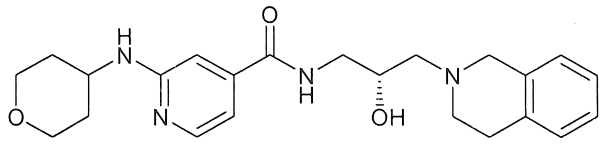
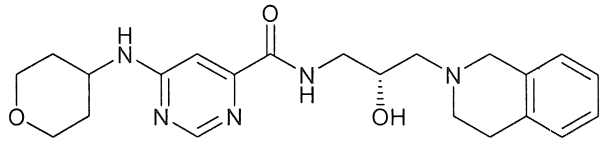
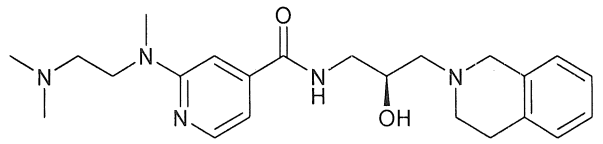
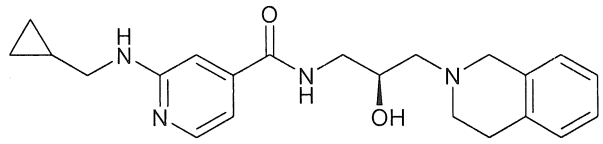
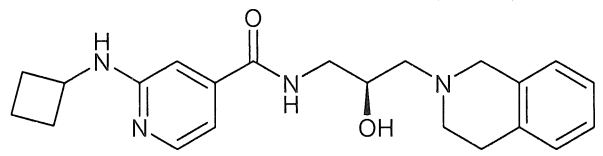
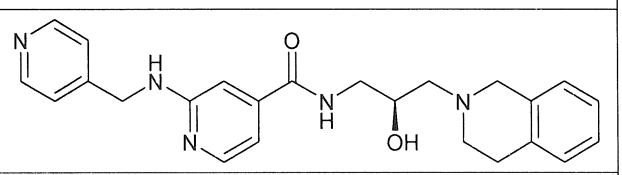
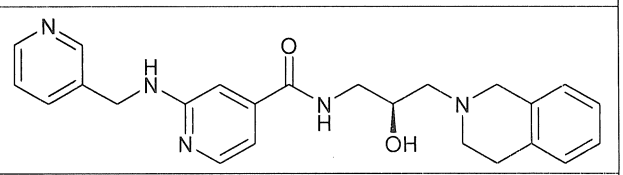
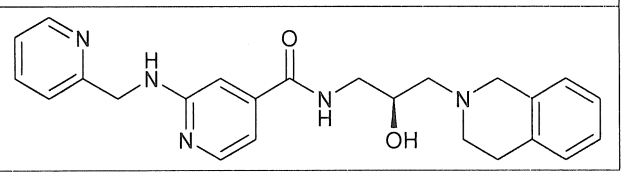
126	
127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	
135	
136	

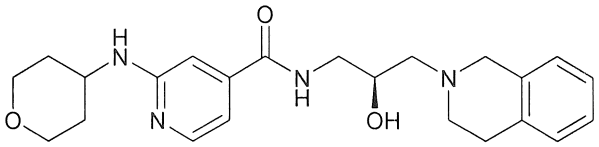
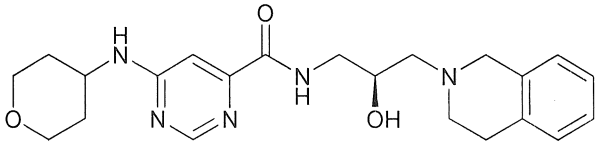
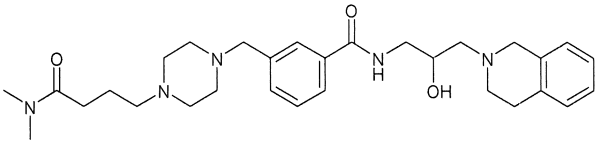
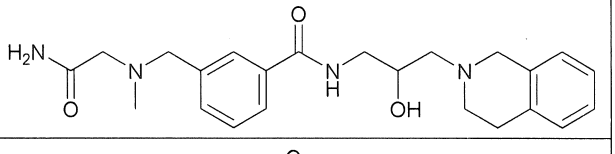
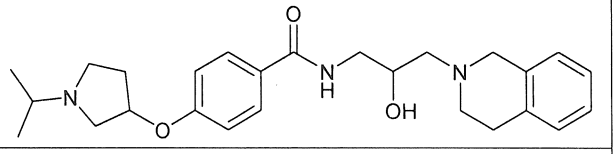
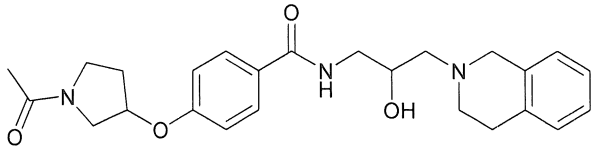
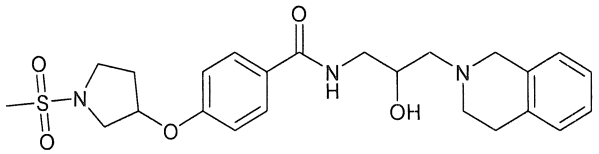
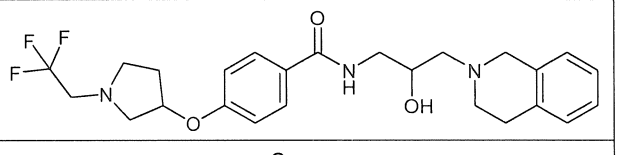
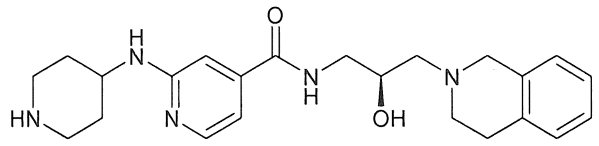
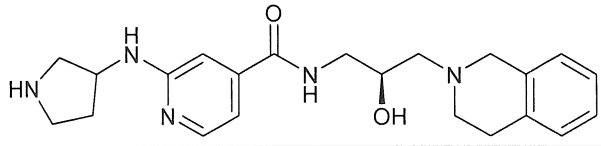
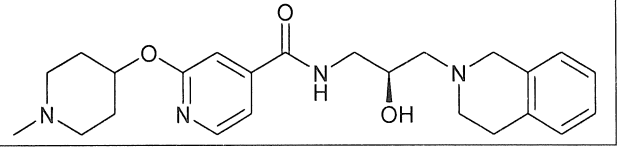
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	
146	
147	

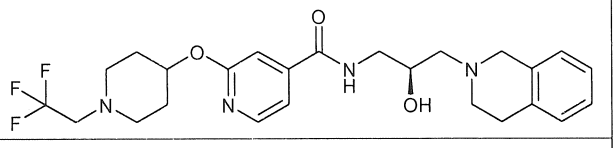
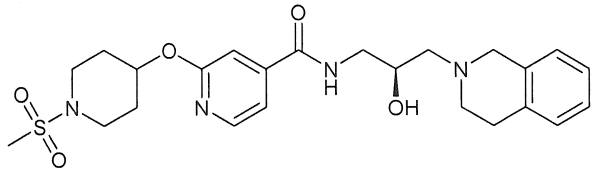
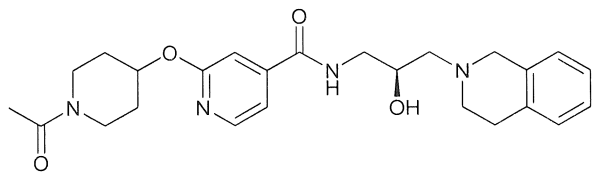
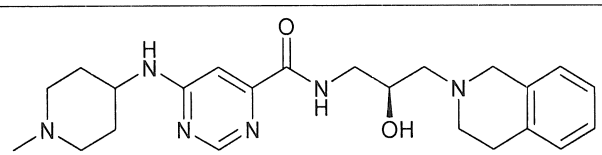
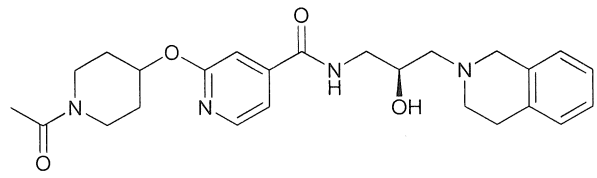
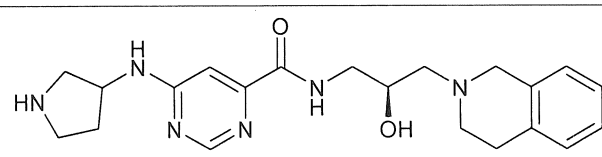
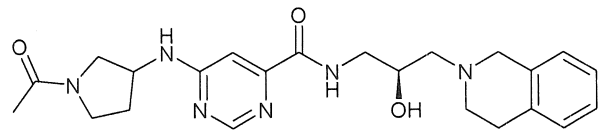
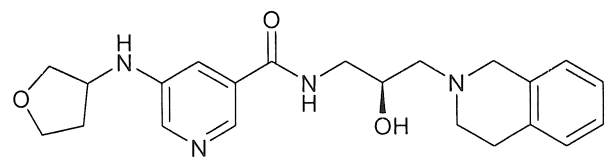
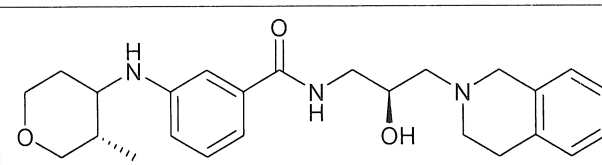
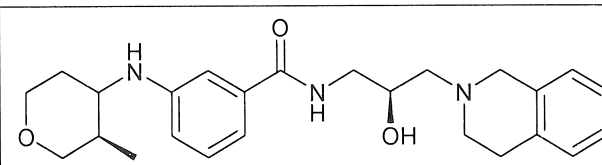
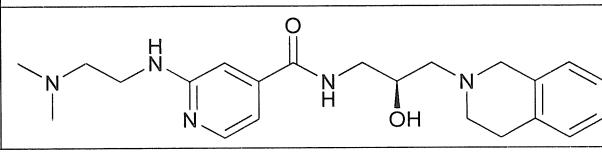
148	
149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	
158	

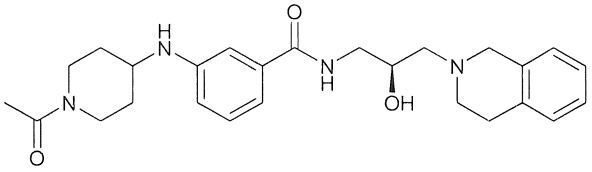
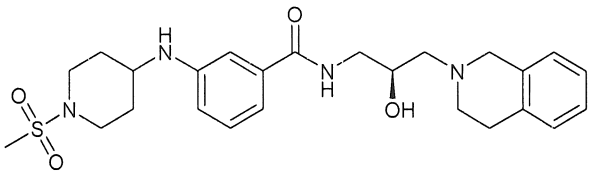
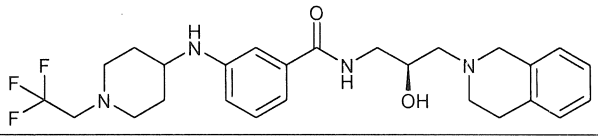
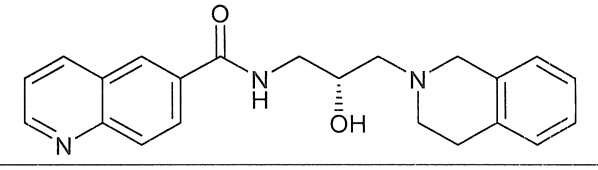
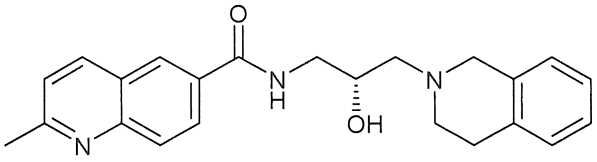
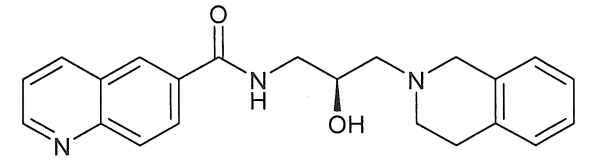
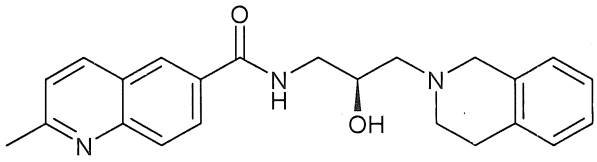
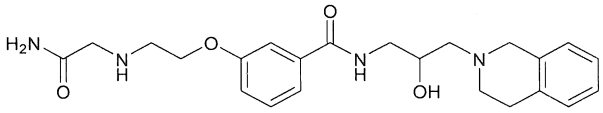
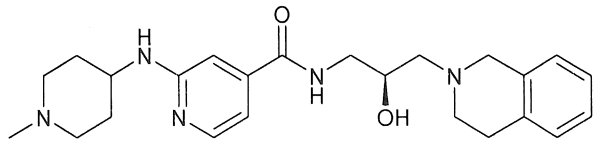
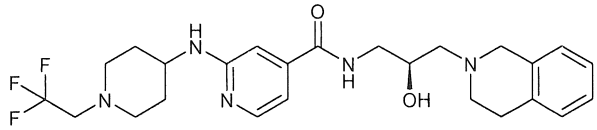
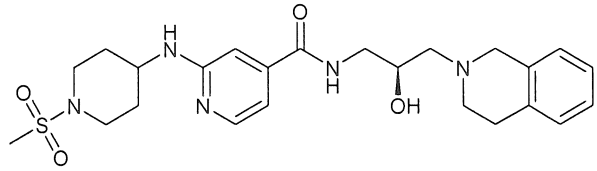
159	
160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	
169	

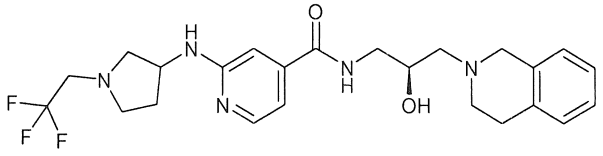
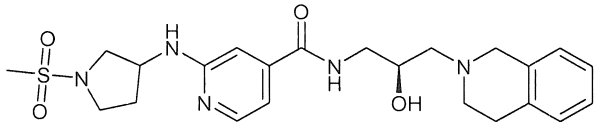
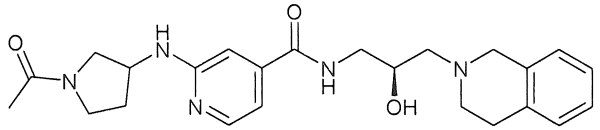
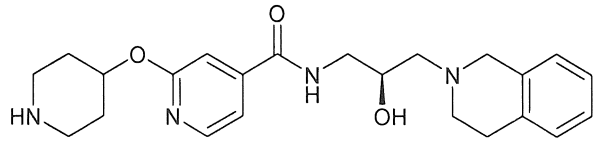
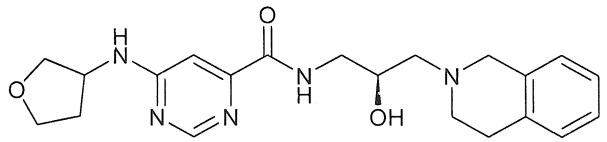
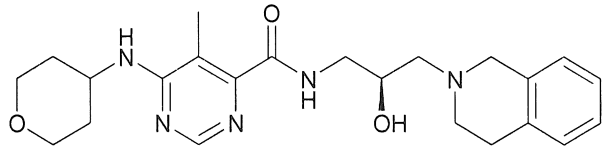
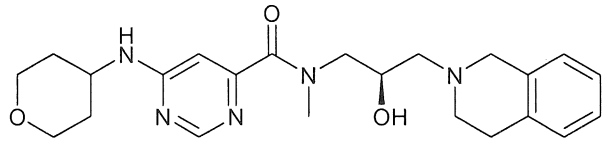
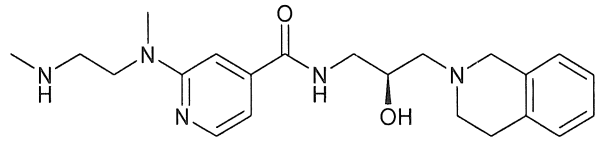
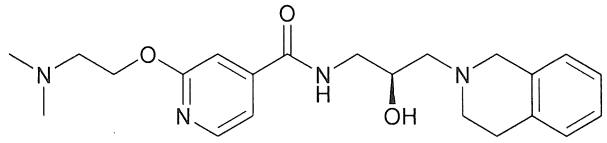
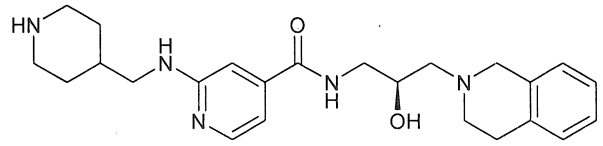
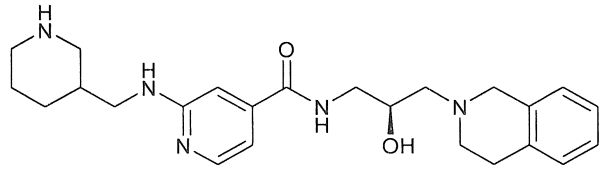
170	
171	
172	
173	
174	
175	
176	
177	
178	
179	
180	

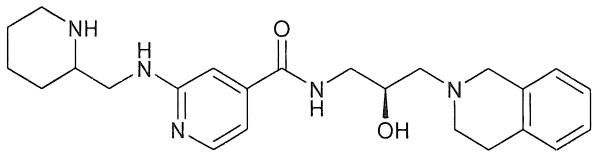
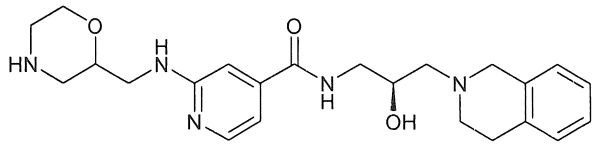
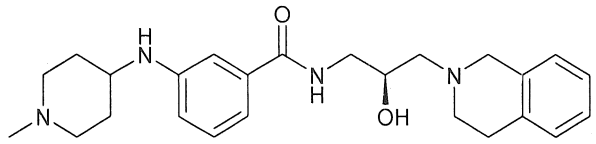
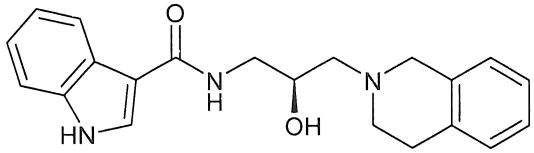
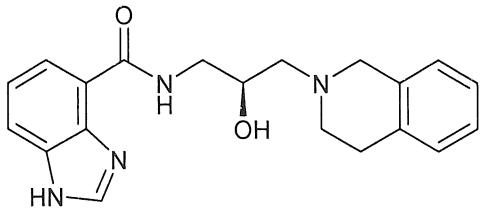
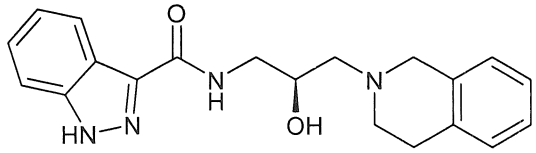
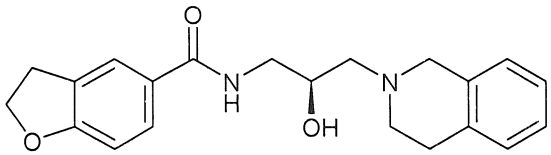
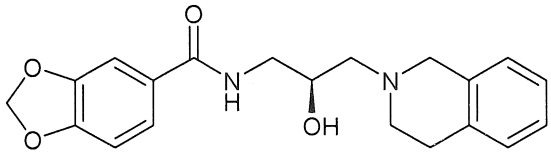
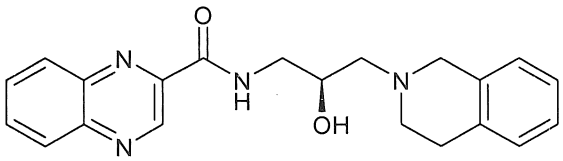
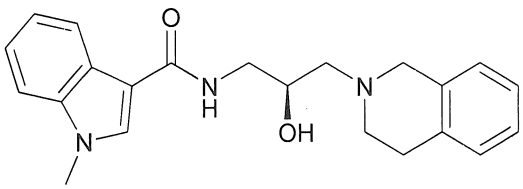
181	
182	
183	
184	
185	
186	
187	
188	
189	
190	
191	

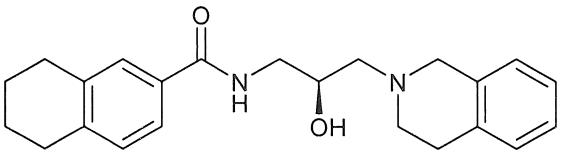
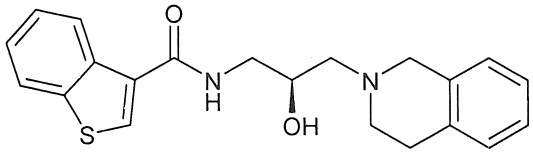
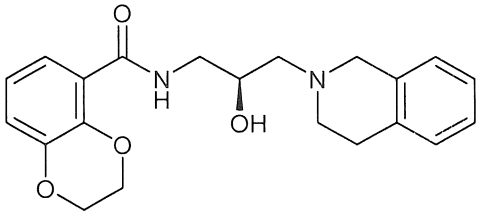
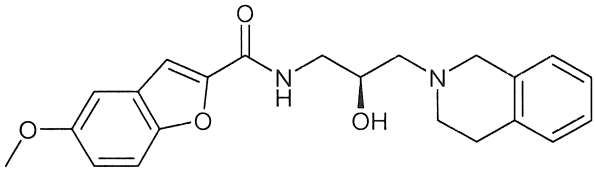
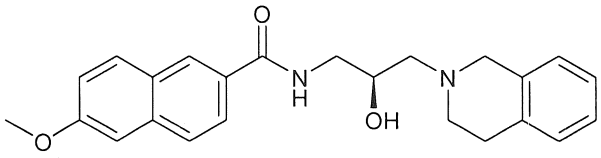
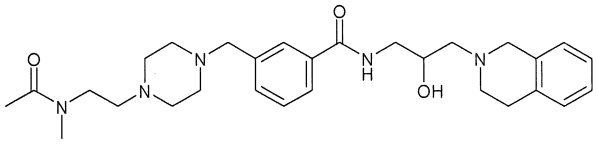
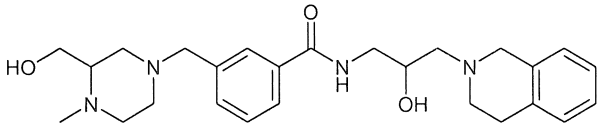
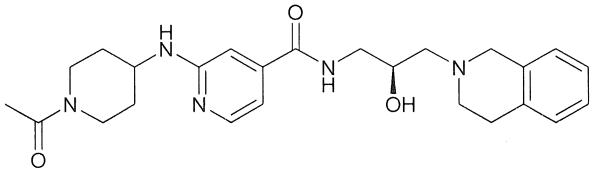
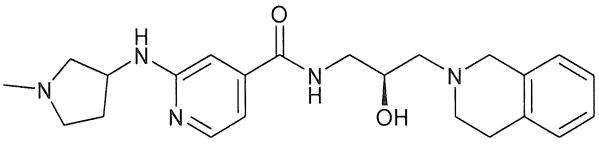
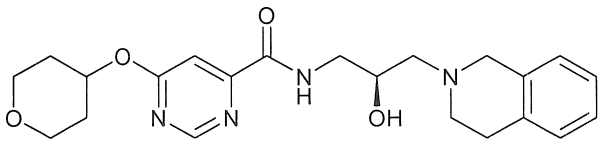
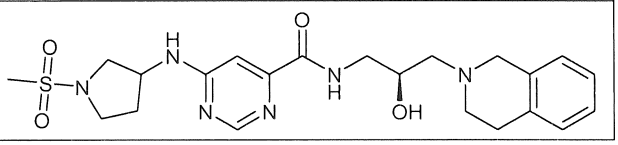
192	
193	
194	
195	
196	
197	
198	
199	
200	
201	
202	

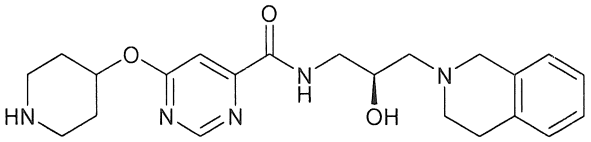
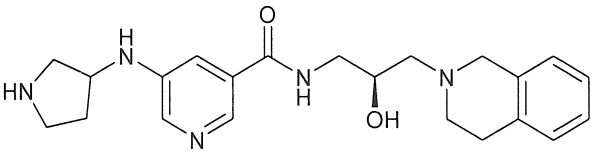
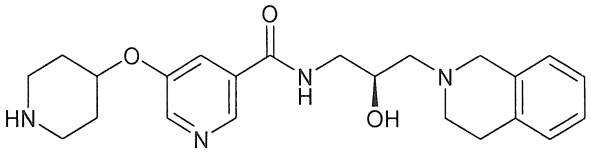
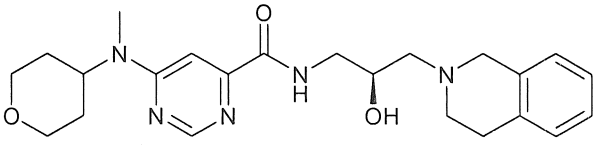
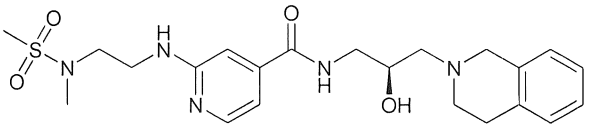
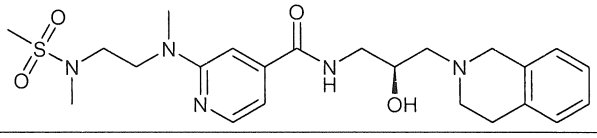
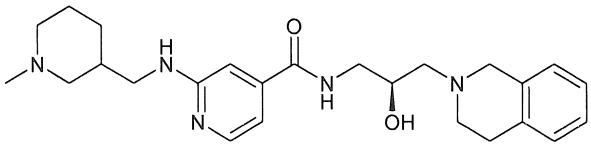
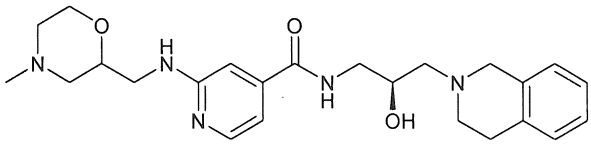
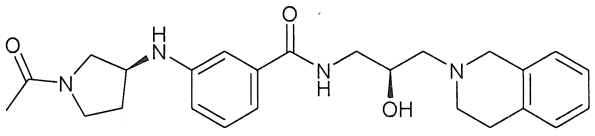
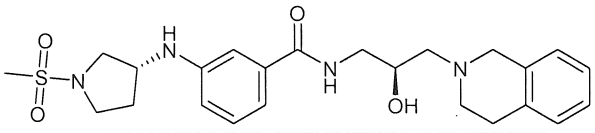
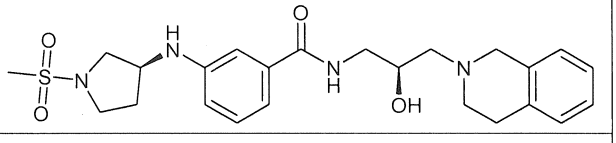
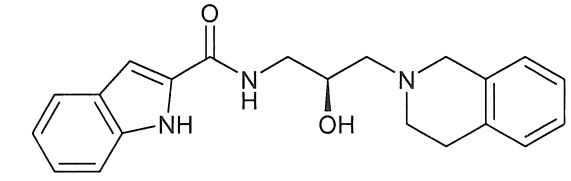
203	
204	
205	
206	
207	
209	
210	
211	
212	
213	
214	

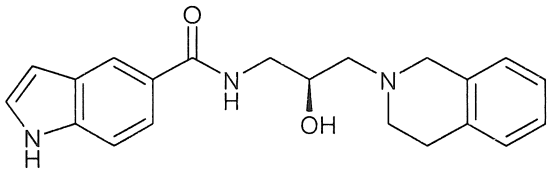
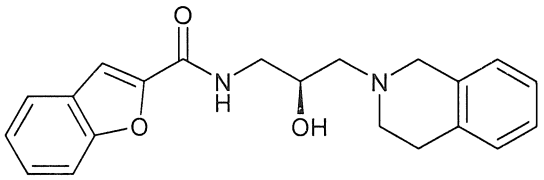
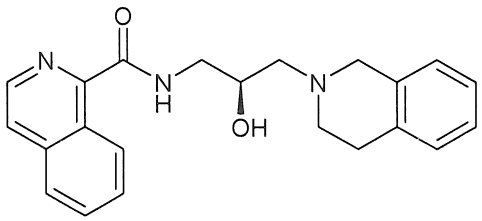
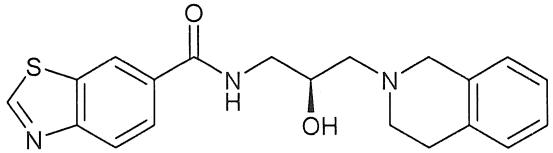
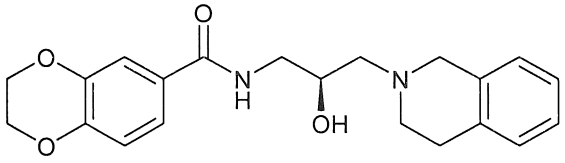
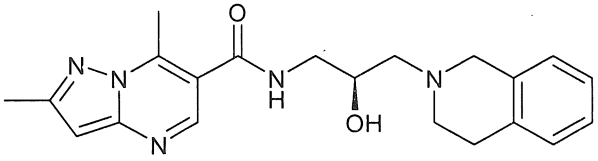
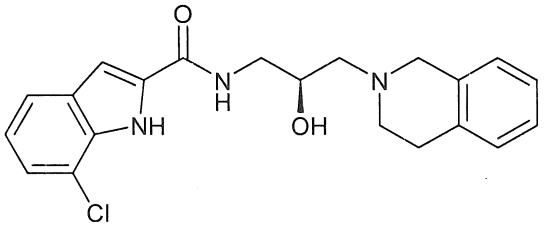
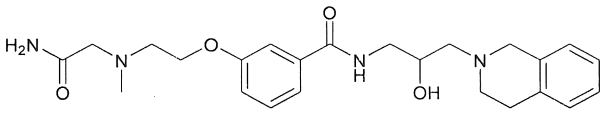
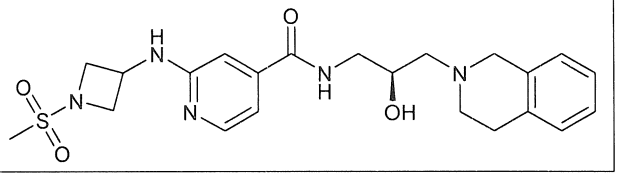
215	
216	
217	
218	
219	
220	
221	
222	
223	
224	
225	

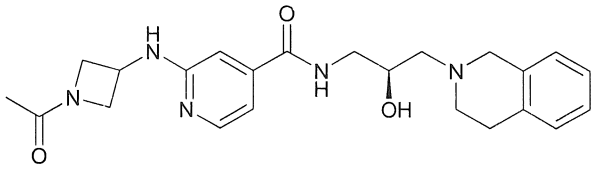
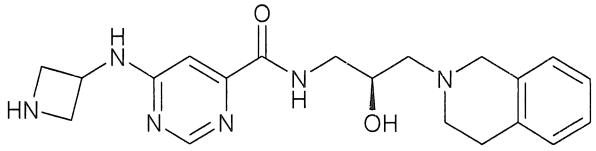
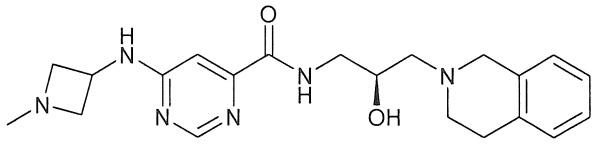
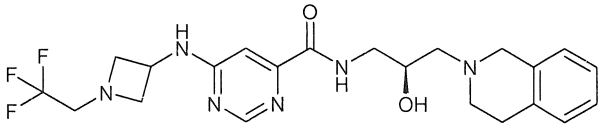
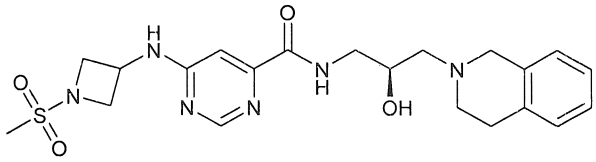
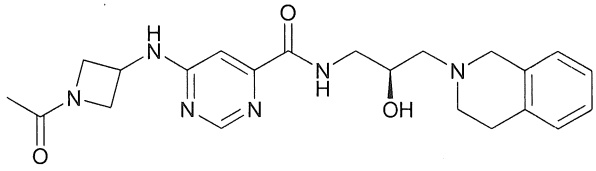
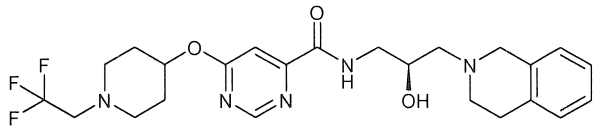
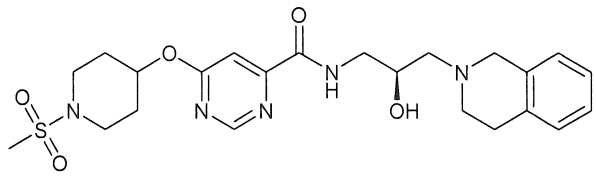
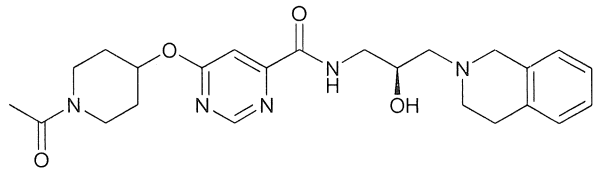
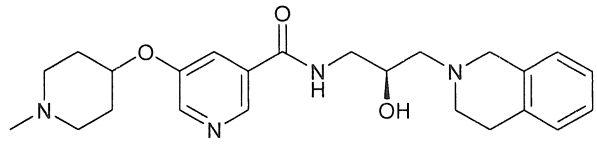
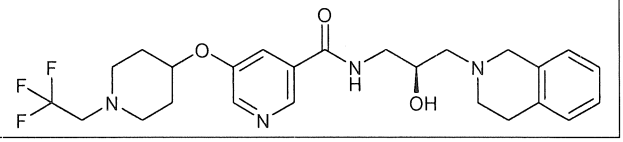
226	
227	
228	
229	
230	
231	
232	
233	
234	
235	
236	

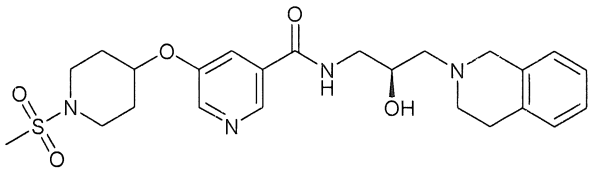
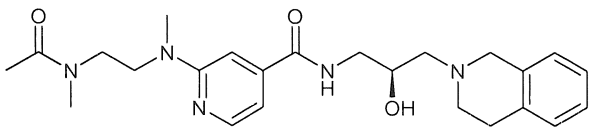
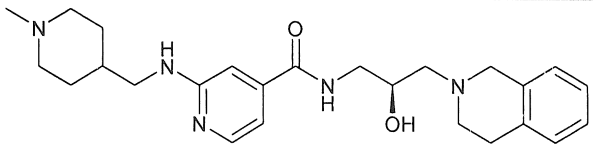
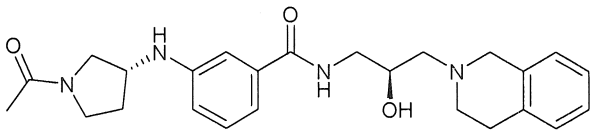
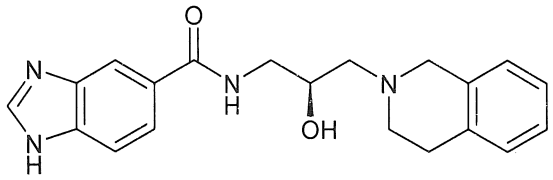
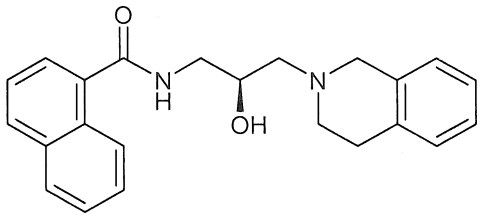
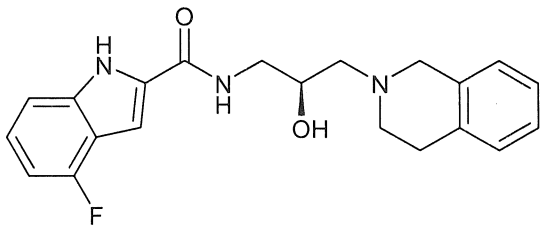
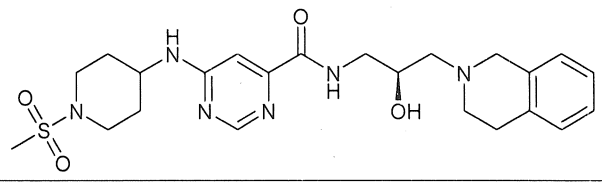
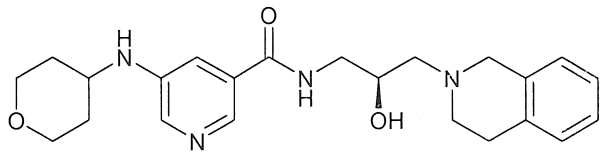
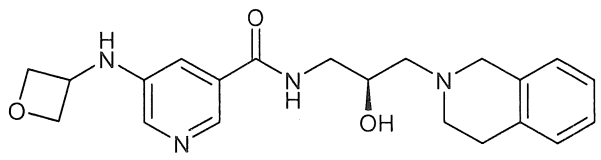
237	
238	
239	
240	
241	
242	
243	
244	
245	
246	

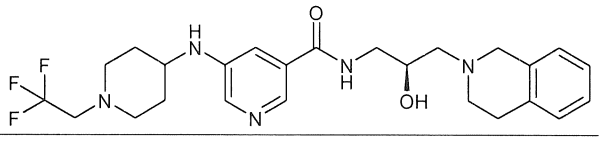
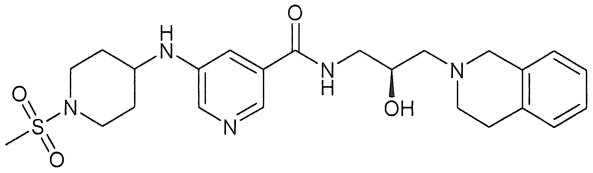
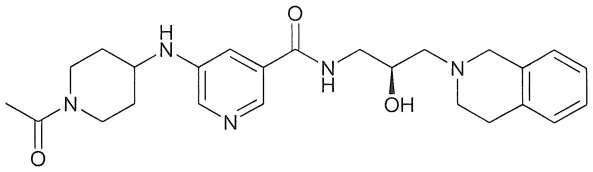
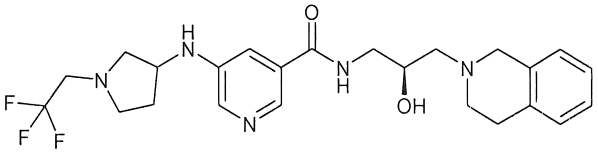
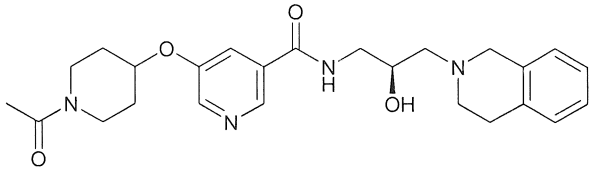
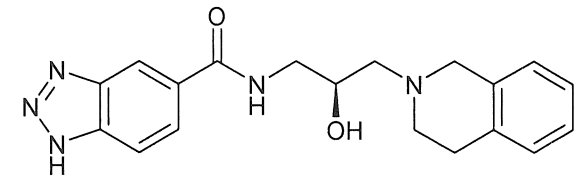
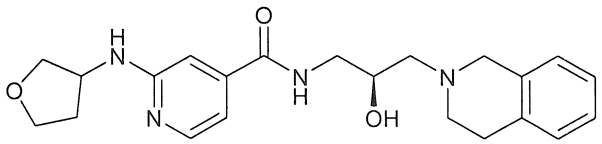
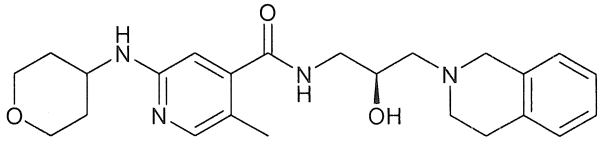
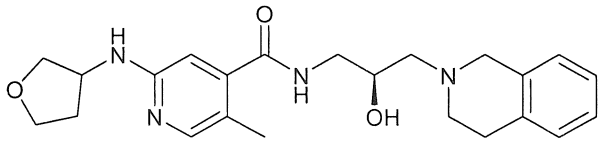
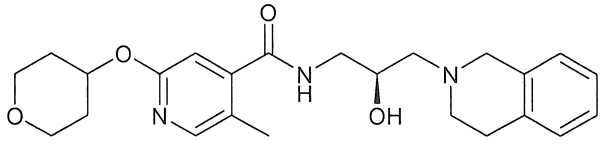
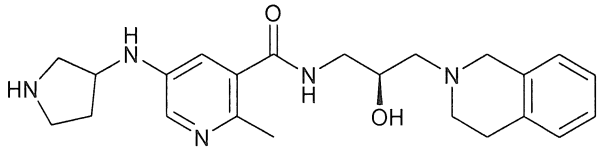
247	
248	
249	
250	
251	
252	
253	
254	
255	
256	
257	

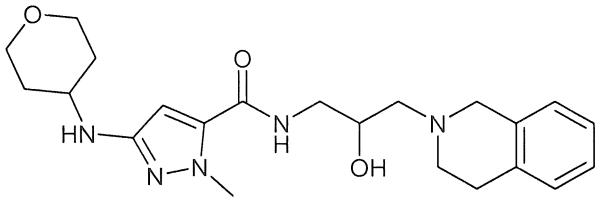
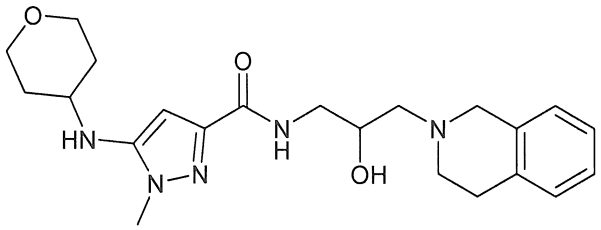
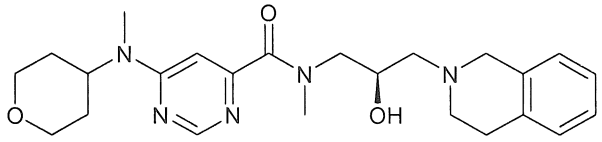
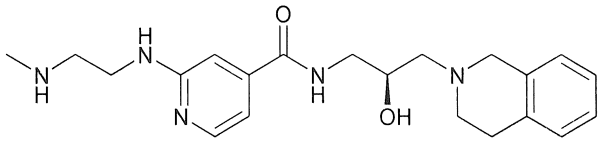
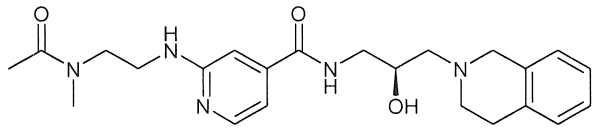
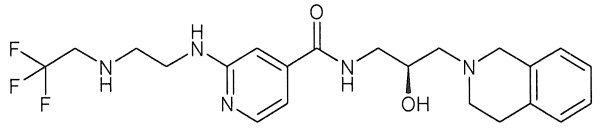
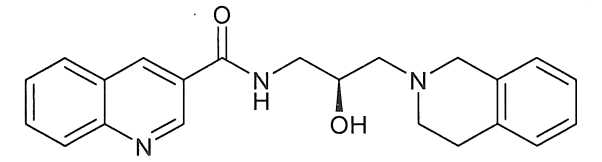
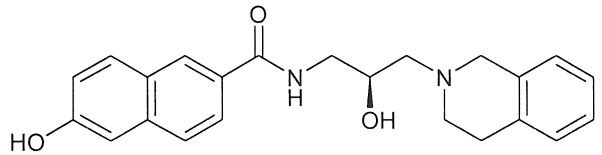
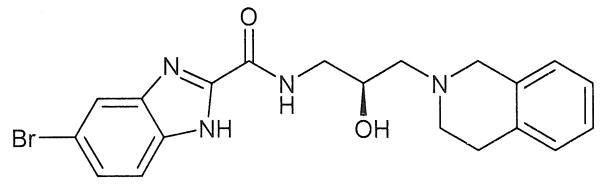
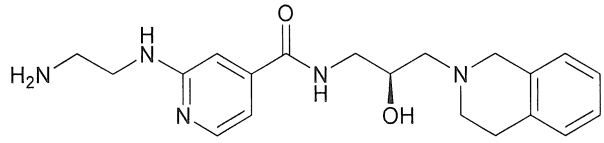
258	
259	
260	
261	
262	
263	
264	
265	
266	
267	
268	
269	

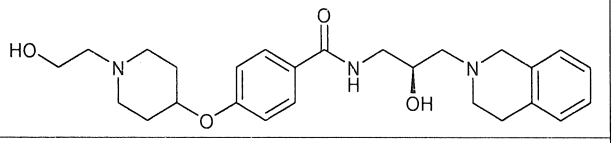
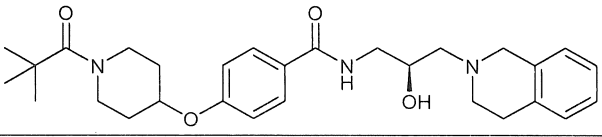
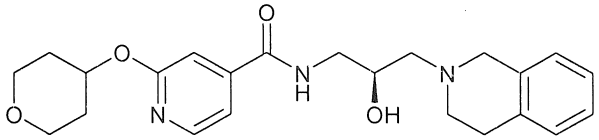
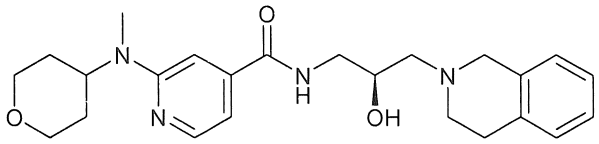
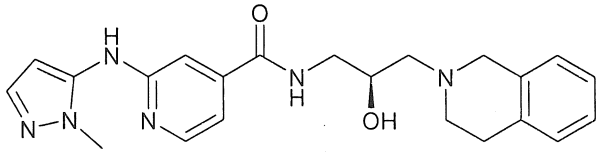
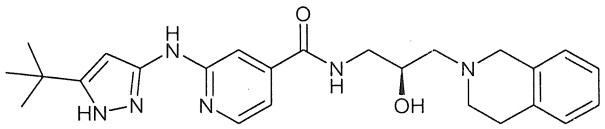
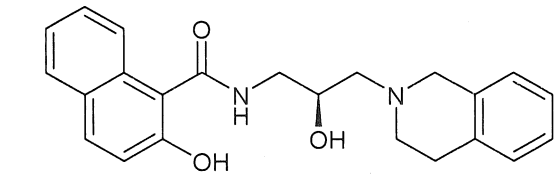
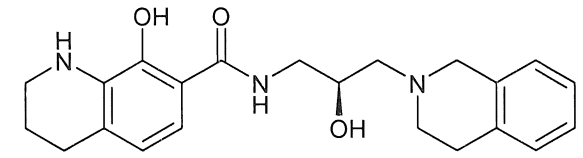
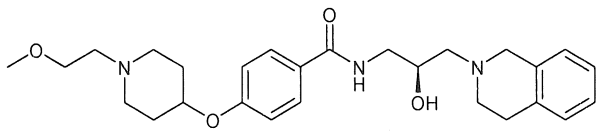
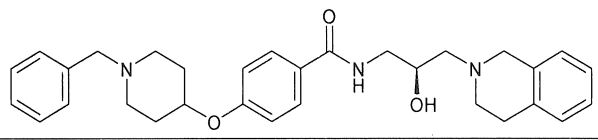
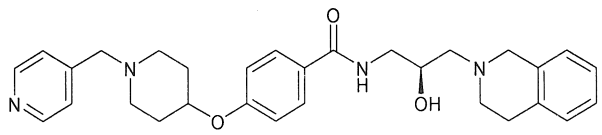
270	
271	
272	
273	
274	
275	
276	
277	
278	

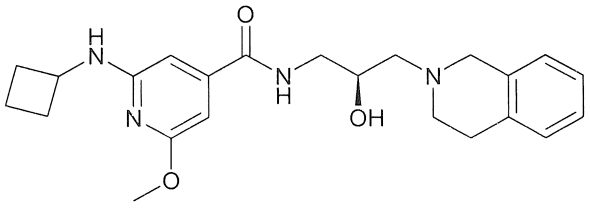
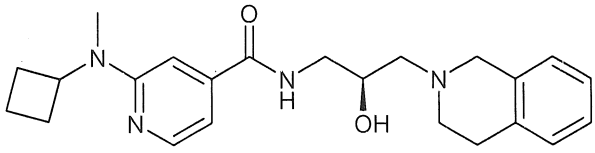
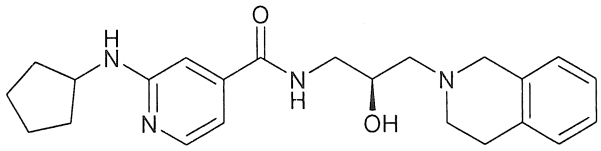
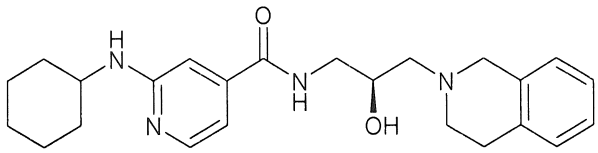
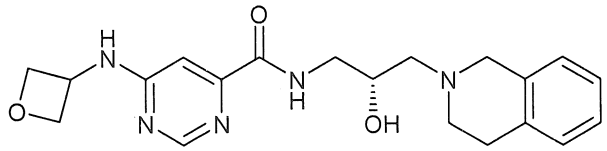
279	
280	
281	
282	
283	
284	
285	
286	
287	
288	
289	

290	
291	
292	
293	
294	
295	
296	
297	
298	
299	

300	
301	
302	
303	
304	
305	
306	
307	
308	
309	
310	

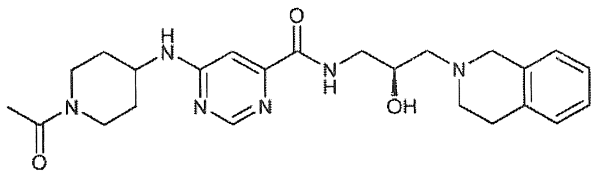
311	
312	
313	
314	
315	
316	
317	
318	
319	
320	

321	
322	
323	
324	
325	
326	
327	
328	
329	
330	
331	

332	
333	
334	
335	
336	

hoặc muối dược dụng của nó.

20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

208	

hoặc muối dược dụng của nó.

21. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, hoặc muối dược dụng của nó, và tá dược dược dụng.

22. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 20, hoặc muối dược dụng của nó, và tá dược dược dụng.