



(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) 
1-0022900

(51)⁷ **C07D 213/70, 401/04, 241/18, A61K** (13) **B**
31/44, 31/4965, A61P 19/06, 9/12, 9/00

(21)	1-2016-04419	(22)	15.06.2011		
(62)	1-2013-00068				
(86)	PCT/US2011/040585	15.06.2011	(87)	WO2011/159839	22.12.2011
(30)	61/355,491	16.06.2010	US		
(45)	27.01.2020	382	(43)	27.03.2017	348
(73)	ARDEA BIOSCIENCES, INC. (US) 9390 Towne Centre Drive, San Diego, CA 92121, United States of America				
(72)	OUK, Samedy (KH), GUNIC, Esmir (US), VERNIER, Jean-michel (FR)				
(74)	Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)				

(54) **HỢP CHẤT THIOAXETAT**

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất hữu ích trong việc điều biến mức axit uric trong máu và dược phẩm chứa nó. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có tác dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa các chứng rối loạn liên quan đến hàm lượng bất thường của axit uric.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất thioaxetat và dược phẩm chứa nó. Chúng hữu dụng trong việc điều biến mức axit uric trong máu, đặc biệt là trong điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn liên quan đến mức axit uric bất thường.

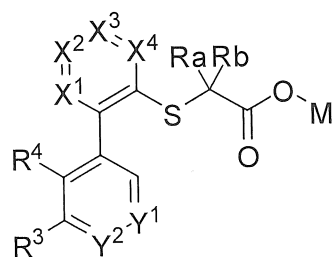
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Axit uric là kết quả của quá trình oxy hóa xanthin. Các chứng rối loạn chuyển hóa axit uric bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng tăng hồng cầu, chứng dị sản tủy, bệnh gút, cơn đau tái phát do bệnh gút gây ra, viêm khớp do bệnh gút gây ra, tăng axit uric huyết, tăng huyết áp, bệnh tim mạch, bệnh tim mạch vành, hội chứng Lesch-Nyhan, hội chứng Kelley-Seegmiller, bệnh thận, bệnh sỏi thận, bệnh suy thận, sưng khớp, bệnh viêm khớp, bệnh sỏi niệu, chứng nhiễm độc chì, chứng tăng năng tuyến cận giáp, bệnh vẩy nến hoặc bệnh sarcoit.

Trong tài liệu US2010/056464 bộc lộ hợp chất có tác dụng điều biến hàm lượng axit uric trong máu, chế phẩm chứa nó và phương pháp điều chế hợp chất này, đồng thời tài liệu này cũng đề cập đến hợp chất có tác dụng điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn liên quan đến hàm lượng bất thường của axit uric.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đáp ứng những nhu cầu và giải quyết những thiếu hụt trong lĩnh vực kỹ thuật liên quan. Do đó, theo một phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất và dược phẩm, ví dụ, để điều biến mức axit uric trong huyết thanh (sUA) hoặc cách điều trị bệnh gút hoặc tăng axit uric huyết ở đối tượng cần điều trị. Trong một số phương án, các chế phẩm này bao gồm hợp chất có công thức I:



(I)

trong đó:

R^a và R^b được chọn từ H, halogen, C_1 - C_6 alkyl; hoặc R^a và R^b , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh, tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S;

M là H, C_{1-3} alkyl hoặc cation được dùng;

X^1 là N, CH, C(halogen) hoặc $C(C_1$ - C_4 alkyl);

X^2 là N hoặc CH;

X^3 là N, CH, C(halogen) hoặc $C(C_1$ - C_4 alkyl);

X^4 là N hoặc CH; trong đó ít nhất một trong số X^1 , X^2 , X^3 hoặc X^4 là N;

Y^1 là N hoặc CR^1 ;

Y^2 là N hoặc CR^2 ;

R^1 là H, CF_3 , CH_3 , OCH_3 , F hoặc Cl;

R^2 là H, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, *tert*-butyl, xyclopropyl, xyclobutyl, CF_3 , OH, OCH_3 , etoxy, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, Cl, F, CN, $COOH$, $COOR^{2'}$, $CONH_2$, $CONHR^{2'}$ hoặc SO_2NH_2 ; trong đó $R^{2'}$ là H hoặc C_{1-3} alkyl;

R^3 là H, halogen, -CN, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy; và

R^4 là H, halogen, -CN, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy; hoặc

R^3 và R^4 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế, tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S, trong đó vòng 5 hoặc 6 cạnh có thể là vòng bão hòa, không bão hòa hoặc thơm;

Trong các trường hợp cụ thể:

(i) nếu X^2 và X^4 đều là N, X^1 không thể là C (halogen); hoặc

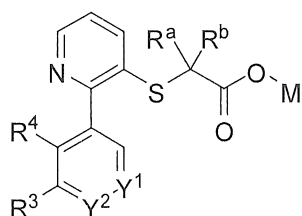
nếu X^2 và X^4 đều là N, R^4 không phải là Cl; hoặc

nếu X^2 và X^4 đều là N, Y^2 không thể là C-Cl;

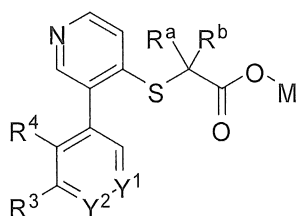
(ii) nếu X^1 và X^2 đều là N, X^3 không thể là C-Cl; và

(iii) hợp chất có công thức (I) không phải là axit 1-(3-(4-xyanophenyl)pyridin-4-ylthio)xyclopropanecarboxylic.

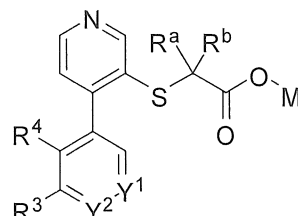
Theo phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó một trong số X^1 , X^2 , X^3 hoặc X^4 là N. Theo phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), (I-B), (I-C) hoặc (I-D):



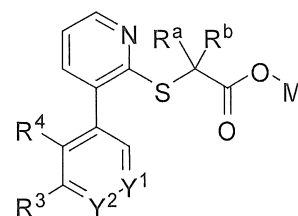
(I-A)



(I-B)

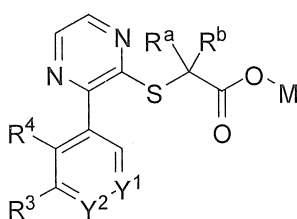


(I-C)

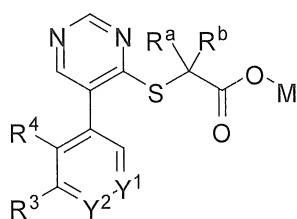


(I-D).

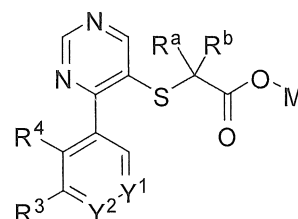
Theo một số phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó hai trong số X^1 , X^2 , X^3 hoặc X^4 là N. Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-E), (I-F) hoặc (I-G):



(I-E)

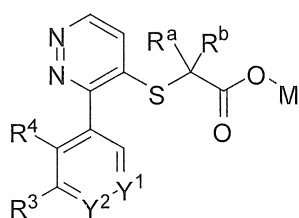


(I-F)

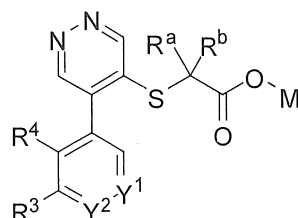


(I-G).

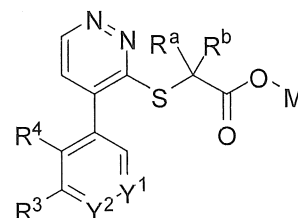
Theo một phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-H), (I-I) hoặc (I-J):



(I-H)



(I-I)

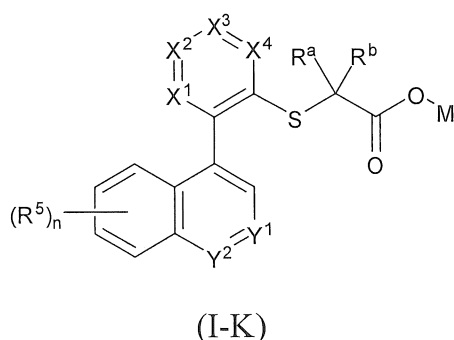


(I-J).

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là H, CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F hoặc Cl; và R^4 là H, CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F hoặc Cl. Trong các phương án cụ thể nhất định, R^3 và R^4 đều là H.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế, tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S, trong đó vòng 5 hoặc 6 cạnh có thể là vòng bão hòa, không bão hòa hoặc thơm.

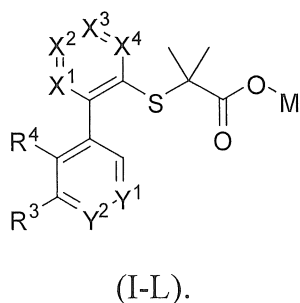
Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng thơm 6 cạnh tùy ý được thế. Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-K):



trong đó n là 1, 2, 3 hoặc 4; và

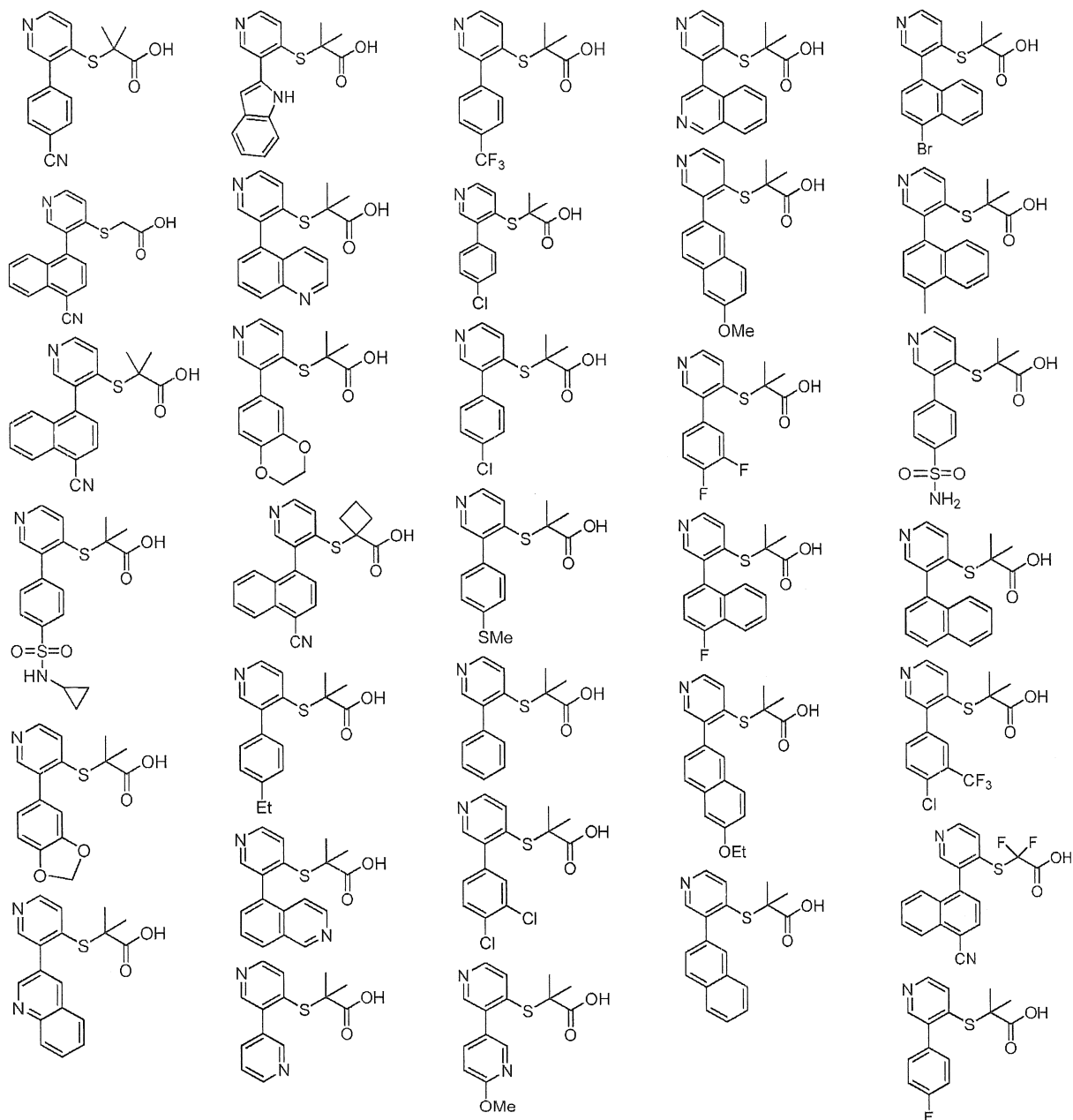
mỗi R^5 được chọn độc lập từ H, metyl, etyl, propyl, isopropyl, *tert*-butyl, xyclopropyl, xyclobutyl, CF_3 , OH, OCH_3 , etoxy, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, Cl, F, CN, COOH, $COOR^{5'}$, $CONH_2$, $CONHR^{5'}$ hoặc SO_2NH_2 ; trong đó $R^{5'}$ là H hoặc C_{1-3} alkyl.

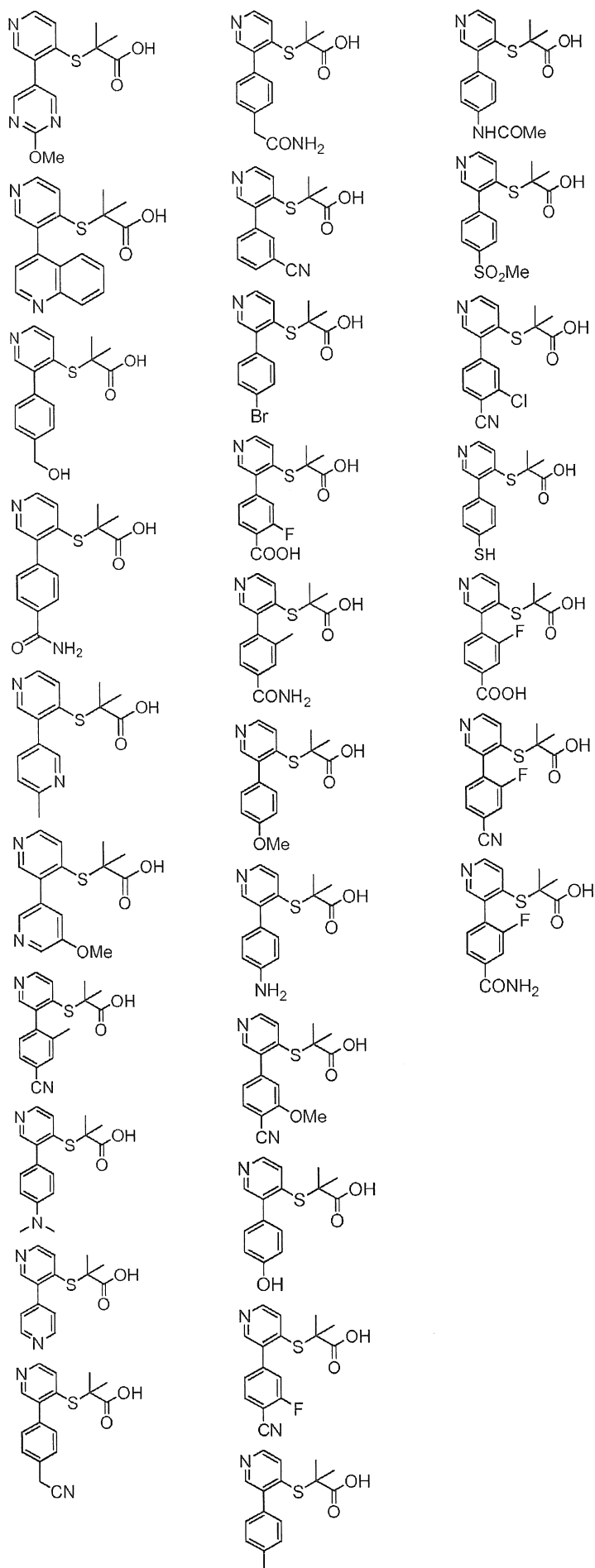
Theo phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó R^a là H hoặc CH_3 ; và R^b là H hoặc CH_3 . Theo phương án cụ thể, R^a và R^b đều là CH_3 . Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-L):



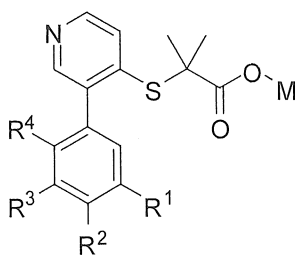
Theo một phương án cụ thể, X^1 là CH; X^2 là N; X^3 là CH; và X^4 là CH. Theo một phương án khác, Y^1 là CR^1 ; và Y^2 là CR^2 .

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất có công thức:





Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-M):



(I-M).

Theo một phương án của sáng chế, tất cả là R^1 , R^3 và R^4 đều là H.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó R^a và R^b cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh, tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S. Trong các phương án nhất định, R^a và R^b cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh. Trong các phương án cụ thể nhất định, R^a và R^b cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng 3 cạnh.

Theo phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó M là H. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), trong đó M là C_1 - C_3 alkyl. Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I), trong đó M là cation được dụng. Trong các phương án cụ thể, cation được dụng là Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , NH_4^+ , tetrametylamoni, tetraetylamoni, metylamino, dimetylamino, trimetylamino hoặc trietylamino.

Cũng được mô tả ở đây trong một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp làm giảm mức axit uric trong huyết thanh ở người, bao gồm cho người này dùng lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I). Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị chứng tăng axit uric ở người mắc bệnh gút, bao gồm cho người dùng một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I). Một số phương án ở đây mô tả phương pháp điều trị chứng tăng axit uric ở người, bao gồm cho người này dùng một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I). Theo một phương án cụ thể, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh gút ở người, bao gồm cho người này dùng một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I).

Ngoài ra, theo phương án nhất định, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa tình trạng có đặc điểm là mức axit uric bất thường ở mô hoặc cơ quan của

đối tượng bao gồm cho đối tượng dùng một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I). Theo một phương án cụ thể, tình trạng bệnh là bệnh gút, cơn đau tái phát do bệnh gút gây ra, bệnh viêm khớp do bệnh gút gây ra, tăng axit uric trong máu, bệnh cao huyết áp, bệnh tim mạch, bệnh tim mạch vành, hội chứng Lesch-Nyhan, hội chứng Kelley-Seegmiller, bệnh thận, bệnh sỏi thận, bệnh suy thận, bệnh sung khớp, bệnh viêm khớp, chứng nhiễm độc chì, chứng tăng năng tuyến cận giáp, bệnh vảy nến, bệnh sarcoit, thiếu hụt hypoxanthin-guanin phosphoribosyltransferaza (HPRT) hoặc hỗn hợp các chứng bệnh này. Trong các phương án cụ thể nhất định, tình trạng là bệnh gút.

Trong một số phương án, phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả bao gồm dùng chất thứ hai có tác dụng cho sự điều trị bệnh gút. Trong các phương án nhất định, chất thứ hai là chất ức chế URAT 1, chất ức chế xanthin oxidaza, xanthin dehydrogenaza, chất ức chế xanthin oxidoreductaza, hoặc các hỗn hợp của chúng. Trong các phương án cụ thể nhất định, chất thứ hai là allopurinol, febuxostat, FYX-051, hoặc hỗn hợp của chúng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết phạm vi bảo hộ trong phần yêu cầu bảo hộ sau đây. Đặc tính và ưu điểm của sáng chế sẽ được hiểu rõ hơn qua việc tham khảo phần mô tả chi tiết dưới đây mà đưa ra các phương án minh họa, trong đó nguyên lý của sáng chế được sử dụng.

Mặc dù các phương án được ưu tiên của sáng chế được trình bày và mô tả trong bản mô tả này, nhưng sẽ rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực rằng các phương án này chỉ mang tính chất minh họa. Nhiều biến thể, thay đổi, và thay thế sẽ xảy ra đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà không xa rời bản chất của sáng chế. Phải hiểu rằng các phương án thay thế khác nhau của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong quá trình thực hành sáng chế. Mục đích là các điểm yêu cầu bảo hộ dưới đây xác định phạm vi của sáng chế và các cấu trúc trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ này và các điểm tương đương của chúng cũng được bao hàm trong đó.

Đề mục được sử dụng trong bản mô tả này chỉ dùng cho mục đích tổ chức, sắp xếp và không được dùng làm giới hạn đối tượng được mô tả.

Thuật ngữ hóa học nhất định

Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng trong bản mô tả này có cùng ý nghĩa như được hiểu thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật mà đối tượng của sáng chế nằm trong đó. Trong trường hợp có nhiều định nghĩa cho các thuật ngữ trong bản mô tả này, các thuật ngữ trong mục này chiếm ưu thế.

Phải hiểu rằng phần mô tả trên đây và phần mô tả chi tiết dưới đây chỉ mang tính minh họa và giải thích, không có nghĩa là làm giới hạn đối tượng bất kỳ được bảo hộ. Trong sáng chế này, việc sử dụng danh từ dạng số ít bao gồm danh từ dạng số nhiều, trừ khi có quy định cụ thể khác. Phải lưu ý rằng, như được sử dụng trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ đi kèm, dạng danh từ số ít ám chỉ cả dạng danh từ số nhiều trừ khi ngữ cảnh có quy định rõ ràng khác. Ngoài ra, cũng phải lưu ý rằng, việc sử dụng từ “hoặc” có nghĩa là “và/hoặc” trừ khi có quy định khác. Hơn nữa, việc sử dụng thuật ngữ “bao gồm” không có nghĩa giới hạn.

Định nghĩa về thuật ngữ hóa học chuẩn có thể được tìm thấy trong các tài liệu tham khảo, bao gồm Carey và Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) và B (2001), Plenum Press, New York. Trừ khi có quy định khác, các phương pháp truyền thống về đo khối phổ, NMR, HPLC, IR và UV/V là quang phổ học và được lý, nằm trong phạm vi của lĩnh vực kỹ thuật được sử dụng. Trừ khi các định nghĩa cụ thể được đưa ra, thuật ngữ được sử dụng ở đây là các định nghĩa chuẩn. Các kỹ thuật chuẩn có thể được sử dụng cho các quy trình tổng hợp hóa học, phân tích hóa học, dược phẩm, chế phẩm, phân phối và điều trị cho các đối tượng. Phản ứng và các kỹ thuật tinh chế có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách sử dụng kit chứa thông tin kỹ thuật của nhà sản xuất hoặc như được thực hiện thông thường trong lĩnh vực hoặc như được mô tả trong bản mô tả này. Các kỹ thuật và quy trình trên đây có thể được thực hiện là các phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực và như được mô tả trong các tài liệu tham khảo chung và cụ thể mà được trích dẫn và thảo luận trong bản mô tả này. Trong bản mô tả này, các nhóm và phần tử thế của chúng có thể được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực để tạo ra các gốc ổn định và các hợp chất.

Khi các nhóm thế được định rõ bằng công thức hóa học thông thường của chúng, được viết từ trái sang phải, chúng thường bao gồm các phần tử thế giống hệt về hóa học mà bắt nguồn từ cách viết cấu trúc từ phải sang trái. Ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, $-\text{CH}_2\text{O}-$ tương đương với $-\text{OCH}_2-$.

Trừ khi có quy định khác, sự sử dụng các thuật ngữ hóa học thông thường, ví dụ, không chỉ giới hạn ở, "alkyl," "amin," "aryl," tương đương với các dạng tùy ý được thế của chúng. Ví dụ, "alkyl," như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm alkyl tùy ý được thế.

Trong một số phương án, các hợp chất trong bản mô tả này có một hoặc nhiều tâm lập thể. Trong một số phương án, tâm lập thể ở cấu hình R, cấu hình S, hoặc hỗn hợp của chúng. Trong một số phương án, các hợp chất có một hoặc nhiều liên kết đôi. Trong một số phương án, các hợp chất có một hoặc nhiều liên kết đôi trong đó mỗi liên kết đôi tồn tại trong cấu hình E (*trans*) hoặc Z (*cis*), hoặc hỗn hợp của chúng. Sự biểu diễn của một chất đồng phân lập thể, regioisome, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh hoặc epime cụ thể phải được hiểu là bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể, regioisome, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh hoặc epime có thể có hoặc hỗn hợp của chúng. Do đó, các hợp chất được biểu diễn trong bản mô tả này bao gồm tất cả các dạng đồng phân lập thể, regioisome, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh và epime cấu hình riêng rẽ cũng như các hỗn hợp của chúng. Kỹ thuật để chuyển đổi hoặc chuyển rời không làm thay đổi tâm lập thể cụ thể, và các kỹ thuật để phân giải các hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể được thấy trong, ví dụ, Furniss *et al.* (eds.), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5^{sup}.TH ED., Longman Scientific và Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; và Heller, *Acc. Chem. Res.* 1990, 23, 128.

Thuật ngữ "gốc", "gốc hóa học", "nhóm" và "nhóm hóa học", như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ đoạn cụ thể hoặc nhóm chức của phân tử. Các gốc hóa học thường là các gốc hóa học được thừa nhận gắn vào phân tử.

Thuật ngữ "chất phản ứng" như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ ái nhân hoặc ái điện tử được sử dụng để tạo ra các liên kết cộng hóa trị.

Thuật ngữ "liên kết" hoặc "liên kết đôi" chỉ liên kết hóa học giữa hai nguyên tử, hoặc hai gốc khi các nguyên tử được liên kết bởi liên kết được coi là bộ phận của cấu trúc phụ lớn.

Thuật ngữ "tùy ý" có nghĩa là trường hợp được mô tả tiếp sau đó có thể xảy ra hoặc không xảy ra, và phần mô tả bao gồm các trường hợp trong đó sự việc hoặc trường hợp xảy ra và các tình huống trong đó nó không xảy ra. Ví dụ, "alkyl tùy ý được thế" có nghĩa là "alkyl" hoặc là "alkyl được thế" như được xác định ở dưới đây. Hơn nữa, nhóm tùy ý được thế có thể là không được thế (ví dụ, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), được thế hoàn toàn (ví dụ, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$), được thế đơn (ví dụ, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$) hoặc được thế tại mức bất kỳ giữa được thế hoàn toàn và được thế đơn (ví dụ, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CFHCHF}_2$, v.v.). Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực phải hiểu rằng đối với nhóm bất kỳ chứa một hoặc nhiều phần tử thế (ví dụ, alkyl tùy ý được thế bao gồm các nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, đến lượt các nhóm này được xác định là bao gồm các nhóm alkyl tùy ý được thế nhiều lần) mà không thực tế về không gian và/hoặc không khả thi về tổng hợp. Do đó, phần tử thế bất kỳ được mô tả thường phải được hiểu là có trọng lượng phân tử tối đa khoảng 1,000, và điển hình hơn, lên tới khoảng 500 dalton (ngoại trừ trong các trường hợp trong đó các phần tử thế phân tử lớn được chỉ định rõ ràng, ví dụ, polypeptit, polysacarit, polyetylen glycol, ADN, ARN và tương tự).

Trong các ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, "tùy ý được thế" có nghĩa rằng nhóm tùy ý được thế bằng alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, perhaloalkyl, halo, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroalixycl, aryl, heteroaryl, carboxycl, heteroxycl, hydroxy, alkoxy, xyano, xyanoalkyl, carboxyl, sulfhydryl, amino, axit amin, xycloalkyl ngưng tụ, spiro xycloalkyl, heteroaryl ngưng tụ, aryl ngưng tụ, sulfonyl, sulfinyl, sulfonamidyl, sulfamidyl, phoshonat este, amido, etc, alkyleste, hoặc hỗn hợp của chúng. Trong các trường hợp cụ thể, nhóm được chỉ định là "tùy ý được thế" chỉ nhóm tùy ý được thế bằng hydrogen, hydroxy, nitro, xyano, methylthiol, thiol, azido, metyl, etyl, propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, 2-metyl-1-propyl, 2-metyl-2-propyl, 2-metyl-1-butyl, 3-metyl-1-butyl, 2-metyl-3-butyl, 2,2-dimetyl-1-propyl, 2-metyl-1-pentyl, 3-metyl-1-pentyl, 4-metyl-1-pentyl, 2-metyl-2-pentyl, 3-metyl-2-pentyl, 4-metyl-2-pentyl, 2,2-dimetyl-1-butyl, 3,3-dimetyl-1-butyl, 2-etyl-1-butyl, *n*-pentyl, *iso*-

pentyl, *neo*-pentyl, *tert*-amyl, hexyl, heptyl, octyl, ethenyl ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-propenyl ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), isopropenyl [$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$], butenyl, 1,3-butadienyl, ethynyl, 2-propynyl, 2-butylnyl, 1,3-butadiynyl, fo, clo, bromo, iodo, flometyl, diflometyl, triflometyl, clometyl, diclometyl, triclometyl, bromometyl, dibromometyl, tribromometyl, 1-clo-1-flo-1-iodoetyl, fluroetyl, bromoetyl, cloetyl, iodoetyl, fluoropropyl, bromopropyl, clopropyl, iodopropyl, floethenyl, cloethenyl, bromoethenyl, iodoethenyl, floethynyl, cloethynyl, bromoethynyl, iodoethynyl, trifloethenyl, tricloethenyl, tribromoethenyl, triflopropynyl, triclopropynyl, tribromopropynyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, spiroxyclopropyl, spiroxyclobutyl, spiroxyclopentyl, pyridinyl, pyranyl, tetrahydrofuranyl, thiofuranyl, aziridinyl, oxiranyl, oxaziridinyl, dioxiranyl, azetidiny, oxazyl, oxetanyl, theitanyl, pyrrolidinyl, oxolanyl, thiolanyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, decaliny, bixyclo [2.2.1] heptyl, adamantyl, dihydrofuranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperidino, morpholino, thiomorpholino, thioxanyl, piperazinyl, homopiperidinyl, oxepanyl, thiepanyl, oxazepinyl, diazepinyl, thiazepinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, indolinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, pyrazolinyl, dithianyl, dithiolanyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl, dihydrofuranyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, 3-azabixyclo[3.1.0]hexanyl, 3-azabixyclo[4.1.0]heptanyl, 3H-indolyl, quinoliziny, xyclohexenyl, xyclopentadienyl, bixyclo[2.2.1]hept-2-en, metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, furanyl, thienyl, acridinyl, phenyl, benzyl, phenazinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzothiophenyl, benzoxadiazolyl, benzotriazolyl, imidazolyl, indolyl, isoxazolyl, isoquinolinyl, indoliziny, isothiazolyl, isoindolyloxadiazolyl, indazolyl, pyridyl, pyridazyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyreryl, pyrazinyl, pyrazolyl, purinyl, phthalazinyl, pteridinyl, quinolinyl, quinazolinyl, quinoxaliny, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, triazinyl, thiadiazolyl, pyridyl-N-oxit, metyl sulfonyl, etyl sulfonyl, aminosulfonyl, triflometyl sulfonyl, axit phosphinic, axit carboxylic, amido, amino, metylamin, etylamin, dimetylamin, dietylamín, aminoetyldimetylamin, aminoetyldietylamin, metyleste, etyleste, propyleste, isopropyleste, butyleste, hoặc các hỗn hợp của chúng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, C_1-C_x bao gồm C_1-C_2 , C_1-C_3 . . . C_1-C_x . Qua ví dụ, " C_1-C_4 " chỉ ra rằng có một đến bốn nguyên tử cacbon trong gốc, tức là các nhóm chứa 1 nguyên tử cacbon, 2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon hoặc 4 nguyên tử cacbon, cũng như nằm trong khoảng từ C_1-C_2 đến C_1-C_3 . Do đó, qua ví dụ, " C_1-C_4 alkyl" chỉ ra rằng một hoặc bốn nguyên tử cacbon trong nhóm alkyl, tức là, nhóm alkyl được chọn trong số metyl, etyl, propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, và *t*-butyl. Bất cứ lúc nào xuất hiện trong bản mô tả này, khoảng số như từ "1 đến 10" chỉ mỗi số nguyên trong khoảng đưa ra; ví dụ, "1 đến 10 nguyên tử cacbon" có nghĩa là nhóm có thể có 1 nguyên tử cacbon, 2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon, 4 nguyên tử cacbon, 5 nguyên tử cacbon, 6 nguyên tử cacbon, 7 nguyên tử cacbon, 8 nguyên tử cacbon, 9 nguyên tử cacbon, hoặc 10 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "bậc thấp" như được sử dụng trong bản mô tả này kết hợp với các thuật ngữ như alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, (tức là "alkyl bậc thấp", "alkenyl bậc thấp" hoặc "alkynyl bậc thấp") chỉ gốc đơn hydrocacbon mạch thẳng tùy ý được thế hoặc mạch nhánh tùy ý được thế có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là từ một đến ba nguyên tử cacbon. Ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, 2-metyl-1-propyl, 2-metyl-2-propyl, 2-metyl-1-butyl, 3-metyl-1-butyl, 2-metyl-3-butyl, 2,2-dimetyl-1-propyl, 2-metyl-1-pentyl, 3-metyl-1-pentyl, 4-metyl-1-pentyl, 2-metyl-2-pentyl, 3-metyl-2-pentyl, 4-metyl-2-pentyl, 2,2-dimetyl-1-butyl, 3,3-dimetyl-1-butyl, 2-etyl-1-butyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *t*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, *tert*-amyl và hexyl.

Thuật ngữ "hydrocarbon" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ hợp chất hoặc nhóm hóa học chỉ chứa nguyên tử cacbon và hydro.

Thuật ngữ "nguyên tử khác loại" hoặc "hetero" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ nguyên tử khác cacbon hoặc hydro. Nguyên tử khác loại có thể được chọn độc lập trong số oxy, nitơ, lưu huỳnh, phospho, silic, seleni và thiếc, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nguyên tử này. Trong các phương án trong đó hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại tồn tại, hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại này có thể giống như nhau, hoặc một số hoặc tất cả hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại mỗi chúng có thể khác nhau.

Thuật ngữ "alkyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ đơn gốc hydrocacbon mạch thẳng tùy ý được thế, hoặc mạch nhánh tùy ý được thế có từ một đến khoảng 10 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là từ một đến sáu nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, 2-metyl-1-propyl, 2-metyl-2-propyl, 2-metyl-1-butyl, 3-metyl-1-butyl, 2-metyl-3-butyl, 2,2-dimetyl-1-propyl, 2-metyl-1-pentyl, 3-metyl-1-pentyl, 4-metyl-1-pentyl, 2-metyl-2-pentyl, 3-metyl-2-pentyl, 4-metyl-2-pentyl, 2,2-dimetyl-1-butyl, 3,3-dimetyl-1-butyl, 2-etyl-1-butyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-amyl và hexyl, và các nhóm alkyl dài hơn như heptyl, octyl hoặc tương tự. Bất cứ khi nào xuất hiện trong bản mô tả này, khoảng số như "C₁-C₆ alkyl" hoặc "C₁₋₆ alkyl", có nghĩa là nhóm alkyl có thể bao gồm 1 nguyên tử cacbon, 2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon, 4 nguyên tử cacbon, 5 nguyên tử cacbon hoặc 6 nguyên tử cacbon, mặc dù định nghĩa này cũng bao hàm cho thuật ngữ "alkyl" khi khoảng số không được chỉ định.

Thuật ngữ "alkylen" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ gốc đôi được dẫn xuất từ gốc đơn nêu trên, alkyl. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylen (-CH₂-), etylen (-CH₂CH₂-), propylen (-CH₂CH₂CH₂-), isopropylen (-CH(CH₃)CH₂-) và tương tự.

Thuật ngữ "alkenyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ gốc đơn hydrocacbon mạch thẳng tùy ý được thế hoặc mạch nhánh tùy ý được thế có một hoặc nhiều liên kết cacbon-cacbon và có từ hai đến 10 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là hai đến sáu nguyên tử cacbon. Nhóm này có thể ở dạng *cis* hoặc *trans* về (các) liên kết đôi, và phải được hiểu là bao gồm cả hai chất đồng phân. Ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ethenyl (-CH=CH₂), 1-propenyl (-CH₂CH=CH₂), isopropenyl [-C(CH₃)=CH₂], butenyl, 1,3-butadienyl và tương tự. Bất kỳ khi nào xuất hiện trong bản mô tả này, khoảng số như "C₂-C₆ alkenyl" hoặc "C₂₋₆ alkenyl", có nghĩa là nhóm alkenyl có thể bao gồm 2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon, 4 nguyên tử cacbon, 5 nguyên tử cacbon hoặc 6 nguyên tử cacbon, mặc dù định nghĩa này còn bao hàm cả thuật ngữ "alkenyl" khi không có chỉ định về khoảng số.

Thuật ngữ "alkenylen" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ gốc đôi được dẫn xuất từ alkenyl gốc đơn. Ví dụ bao gồm, nhưng không

chỉ giới hạn ở, ethenylen ($-\text{CH}=\text{CH}-$), các chất đồng phân propenylen (ví dụ, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ và $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$) và tương tự.

Thuật ngữ "alkynyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ gốc đơn hydrocacbon mạch thẳng tùy ý được thể hoặc mạch nhánh tùy ý được thể có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon và có từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ethynyl, 2-propynyl, 2-butynyl, 1,3-butadiynyl và tương tự. Bất kỳ khi nào xuất hiện trong bản mô tả này, khoảng số như " $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkynyl" hoặc " C_{2-6} alkynyl", có nghĩa là nhóm alkynyl có thể bao gồm 2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon, 4 nguyên tử cacbon, 5 nguyên tử cacbon hoặc 6 nguyên tử cacbon, mặc dù định nghĩa này còn bao hàm cả thuật ngữ "alkynyl" khi không có chỉ định về khoảng số.

Thuật ngữ "alkynylen" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ gốc đôi được dẫn xuất từ gốc đơn xác định trên đây, alkynyl. Ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ethynylen ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), propargylen ($-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$) và tương tự.

Thuật ngữ "béo" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ hydrocacbon không thơm tùy ý được thể, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, không vòng, bão hòa, không bão hòa một phần hoặc không bão hòa hoàn toàn. Do đó, thuật ngữ nhìn chung bao gồm các nhóm alkyl, alkenyl và alkynyl.

Thuật ngữ "heteroalkyl", "heteroalkenyl" và "heteroalkynyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, lần lượt chỉ cấu trúc alkyl, alkenyl và alkynyl, như được mô tả trên đây, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử khung cacbon (và nguyên tử hydro liên kết bất kỳ, khi thích hợp) mỗi chúng độc lập được thể bằng một nguyên tử khác loại (tức là nguyên tử khác cacbon, như mặc dù không chỉ giới hạn ở, oxy, nitơ, lưu huỳnh, silic, phospho, thiếc hoặc hỗn hợp của chúng), hoặc nhóm nguyên tử khác loại, ví dụ nhưng không chỉ giới hạn ở, $-\text{O}-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{O}-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{O}-$, $=\text{N}-\text{N}=$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$, $-\text{P}(\text{O})_2-$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})_2-$, $-\text{P}(\text{O})_2-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{SnH}_2-$ và tương tự.

Thuật ngữ "haloalkyl", "haloalkenyl" và "haloalkynyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, lần lượt chỉ các nhóm alkyl, alkenyl và alkynyl tùy ý được thể, như được xác định trên đây, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro

được thế bằng nguyên tử flo, clo, brom hoặc iot, hoặc các hỗn hợp của chúng. Trong một số phương án, hai hoặc nhiều nguyên tử hydro có thể được thế bằng nguyên tử halogen mà giống nhau (ví dụ, diflometyl); Trong các phương án khác, hai hoặc nhiều nguyên tử hydro có thể được thế bằng nguyên tử halogen mà không giống nhau tất cả (ví dụ, 1-clo-1-flo-1-iodoetyl). Các ví dụ không giới hạn về các nhóm haloalkyl là flometyl và bromoetyl. Ví dụ không giới hạn về nhóm haloalkenyl là bromoethenyl. Ví dụ không giới hạn về nhóm haloalkynyl là cloethynyl.

Thuật ngữ "perhalo" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ các nhóm trong đó tất cả các nguyên tử hydro được thế bằng các flo, clo, brom, iot hoặc các hỗn hợp của chúng. Do đó, ví dụ không giới hạn, thuật ngữ "perhaloalkyl" chỉ nhóm alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, trong đó tất cả các nguyên tử H được thế bằng flo, clo, brom hoặc iot, hoặc các hỗn hợp của chúng. Ví dụ không giới hạn về nhóm perhaloalkyl là bromo, clo, flometyl. Ví dụ không giới hạn về nhóm perhaloalkenyl là tricloethenyl. Ví dụ không giới hạn về nhóm perhaloalkynyl là tribromopropynyl.

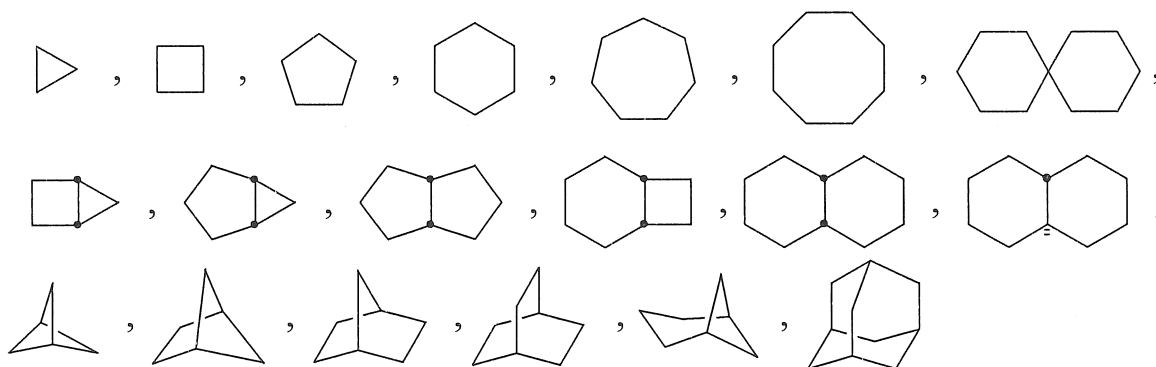
Thuật ngữ "mạch cacbon" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl hoặc heteroalkynyl bất kỳ, mà là mạch thẳng, vòng hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Nếu mạch này là một phần của mỗi liên kết và mỗi liên kết này bao gồm một hoặc nhiều vòng là thành phần của khung lõi; để tính chiều dài mạch, "mạch" chỉ bao gồm các nguyên tử cacbon mà tạo thành đáy hoặc đỉnh của vòng và không tạo thành cả hai, tại nơi đỉnh và đáy của (các) vòng không tương đương về chiều dài, khoảng cách ngắn hơn được sử dụng để xác định chiều dài mạch. Nếu mạch chứa các nguyên tử khác loại làm bộ phận của khung, thì các nguyên tử này không được tính là bộ phận của chiều dài mạch cacbon.

Thuật ngữ "vòng", "vòng có cạnh" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ cấu trúc đóng cộng hóa trị, bao gồm hệ vòng ngưng tụ vòng béo, dị vòng, thơm, dị thơm hoặc đa vòng không ngưng tụ như được mô tả trong bản mô tả này. Các vòng có thể tùy ý được thế. Các vòng có thể tạo thành một phần của hệ vòng ngưng tụ. Thuật ngữ "nguyên tử" có nghĩa là chỉ số nguyên tử khung mà tạo

thành vòng. Do đó, qua ví dụ xyclohexan, pyridin, pyran và pyrimidin là các vòng 6 cạnh và xyclopentan, pyrol, tetrahydrofuran và thiophen là các vòng 5 cạnh.

Thuật ngữ "ngưng tụ" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ cấu trúc vòng trong đó hai hoặc nhiều vòng chung một hoặc nhiều liên kết.

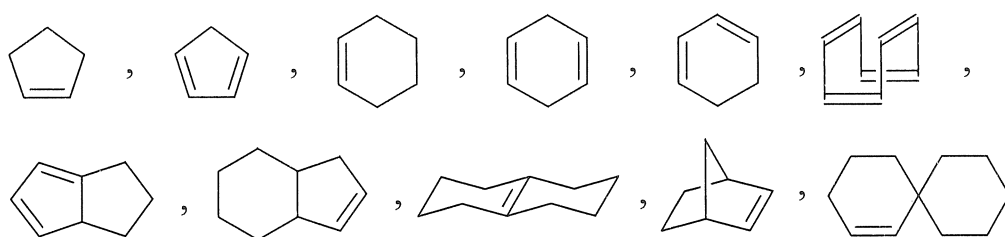
Thuật ngữ "xycloalkyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ vòng gốc đơn hydrocacbon bão hòa tùy ý được thế, chứa từ 3 đến khoảng 15 nguyên tử cacbon vòng hoặc từ 3 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon vòng, mặc dù có thể bao gồm nguyên tử cacbon không vòng bổ sung làm phần tử thế (ví dụ, methylxyclopropyl). Bất kỳ khi nào xuất hiện trong bản mô tả này, khoảng số như "C₃-C₆ xycloalkyl" hoặc "C₃₋₆ xycloalkyl", có nghĩa là nhóm xycloalkyl có thể bao gồm 3 nguyên tử cacbon, 4 nguyên tử cacbon, 5 nguyên tử cacbon hoặc 6 nguyên tử cacbon, tức là, là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xycloheptyl, mặc dù định nghĩa này còn bao hàm cả thuật ngữ "xycloalkyl" khi không có chỉ định về khoảng số. Thuật ngữ này bao gồm các gốc ngưng tụ, không ngưng tụ, bắc cầu và xoắn. Xycloalkyl ngưng tụ có thể chứa từ 2 đến 4 vòng gắn ngưng tụ là vòng xycloalkyl, và các vòng riêng lẻ khác có thể là vòng béo, dị vòng, thơm, dị thơm hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclopentyl, xyclohexyl, decaliny, và bixyclo [2.2.1] heptyl và các hệ vòng adamantyl. Ví dụ minh họa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các gốc sau đây:



và các gốc tương tự.

Thuật ngữ "xycloalkenyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ vòng không thơm, một gốc tùy ý được thế, có một hoặc nhiều liên kết cacbon-cacbon và từ 3 đến khoảng 20 nguyên tử cacbon vòng, 3 đến khoảng 20

nguyên tử cacbon vòng, hoặc từ 3 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon vòng. Thuật ngữ bao gồm các gốc ngưng tụ, không ngưng tụ, bắc cầu và xoắn. Xycloalkenyl ngưng tụ có thể chứa từ 2 đến 4 vòng ngưng tụ, trong đó vòng gần là vòng xycloalkenyl, và các vòng riêng lẻ có thể là vòng béo, dị vòng, thơm, dị thơm hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Hệ vòng ngưng tụ có thể được ngưng tụ qua một liên kết mà là liên kết đơn cacbon-cacbon hoặc liên kết đôi cacbon-cacbon. Ví dụ về các xycloalkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclohexenyl, xyclopentadienyl và hệ vòng bixyclo[2.2.1]hept-2-en. Ví dụ minh họa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các gốc sau:

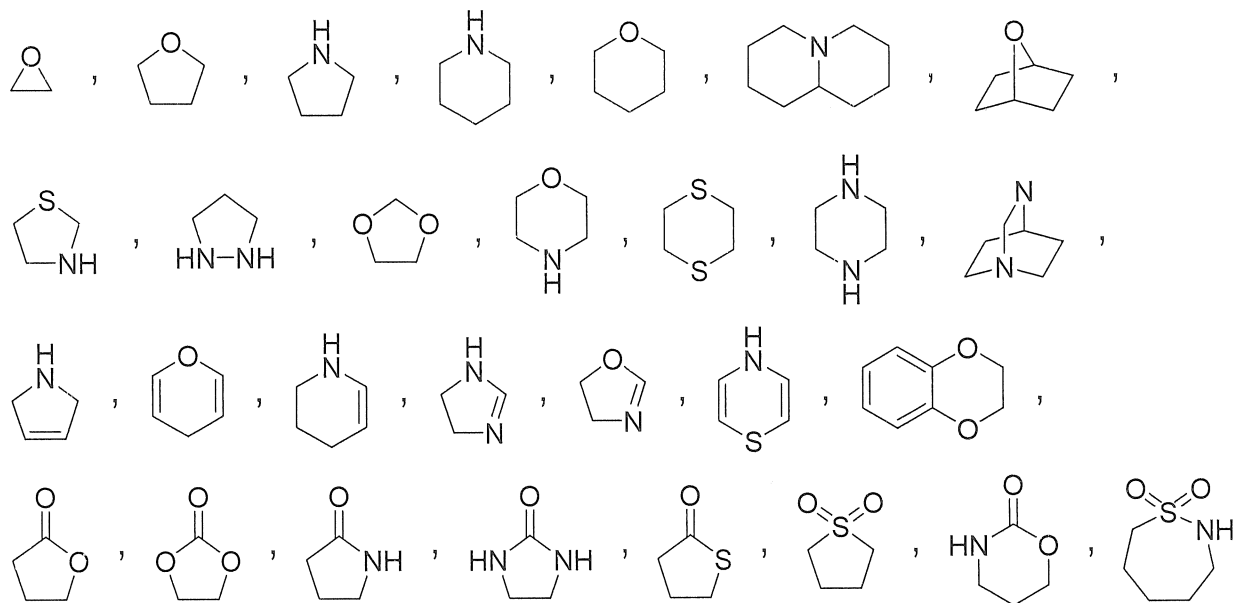


và các gốc tương tự.

Thuật ngữ "alixyclyl" hoặc "alixyclic" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ hệ vòng hydrocacbon không thơm tùy ý được thể, bão hòa, không bão hòa một phần hoặc không bão hòa hoàn toàn chứa từ 3 đến khoảng 20 nguyên tử cacbon vòng, 3 đến khoảng 20 nguyên tử cacbon vòng, hoặc từ 3 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon vòng. Do đó, thuật ngữ nhìn chung bao gồm các nhóm xycloalkyl và xycloalkenyl.

Thuật ngữ "heteroxyclyl không thơm" và "heteroalixyclyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ đơn gốc của vòng không thơm tùy ý được thể, bão hòa, không bão hòa một phần hoặc không bão hòa hoàn toàn chứa từ 3 đến khoảng 20 nguyên tử vòng, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử vòng là nguyên tử khác cacbon, được chọn độc lập từ oxy, nitơ, lưu huỳnh, phospho, silicon, seleni và thiếc nhưng không giới hạn ở các nguyên tử này. Trong các phương án trong đó hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại tồn tại trong vòng, hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại có thể giống nhau, hoặc một số hoặc tất cả trong số hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại, từng nguyên tử này có thể khác nhau. Thuật ngữ bao gồm các gốc ngưng tụ, không ngưng tụ, bắc cầu hoặc xoắn. Gốc dị vòng không thơm ngưng tụ có thể chứa từ 2 đến 4 vòng ngưng tụ, trong đó vòng gần là dị vòng không thơm, và các vòng riêng lẻ

khác có thể là vòng béo, dị vòng, thơm, dị thơm hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Các hệ vòng ngưng tụ có thể được ngưng tụ chéo qua liên kết đơn hoặc liên kết đôi, cũng như các liên kết chéo mà là cacbon-cacbon, nguyên tử cacbon-hetero hoặc nguyên tử nguyên tử khác loại. Ngoài ra, các thuật ngữ này còn bao gồm các gốc có từ 3 đến khoảng 20 nguyên tử vòng khung, cũng như có từ 3 đến khoảng 10 nguyên tử vòng khung. Sự gắn của nhóm con dị vòng không thơm vào phân tử gốc của nó có thể thông qua nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon. Tương tự như vậy, sự thế bổ sung có thể thông qua nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon. Ví dụ không giới hạn, dị vòng không thơm imidazolidin có thể được gắn vào phân tử gốc thông qua hoặc là nguyên tử N của nó (imidazolidin-1-yl hoặc imidazolidin-3-yl) hoặc là nguyên tử cacbon bất kỳ của nó (imidazolidin-2-yl, imidazolidin-4-yl hoặc imidazolidin-5-yl). Trong các phương án nhất định, các nguyên tử khác loại không thơm chứa một hoặc nhiều nhóm carbonyl hoặc thiocarbonyl, ví dụ, nhóm chứa oxo- và thio. Ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperidino, morpholino, thiomorpholino, thioxanyl, piperazinyl, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, homopiperidinyl, oxepanyl, thiepanyl, oxazepiny, diazepiny, thiazepiny, 1,2,3,6-tetrahydropyridiny, 2-pyrroliny, 3-pyrroliny, indoliny, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, pyrazoliny, dithianyl, dithiolanyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl, dihydrofuranyl, pyrazolidiny, imidazolinyl, imidazolidiny, 3-azabixyclo[3.1.0]hexanyl, 3-azabixyclo[4.1.0]heptanyl, 3H-indolyl và quinoliziny. Ví dụ minh họa của các nhóm heteroxycloalkyl, còn được gọi là các dị vòng không thơm, bao gồm:



và các gốc tương tự. Các thuật ngữ này còn bao gồm tất cả các dạng vòng của carbohydrat, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các monosacarit, các disacarit và các oligosacarit.

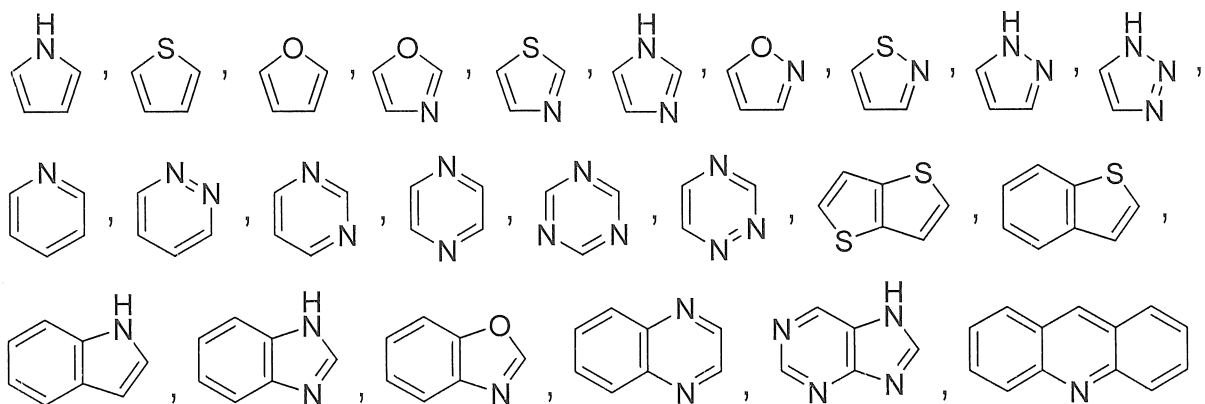
Thuật ngữ "thơm" như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ gốc của vòng phẳng, đơn vòng hoặc đa vòng có hệ π -electron bất định hướng chứa các $4n+2\pi$ electron, trong đó n là số nguyên. Các vòng thơm có thể được tạo thành bởi 6, 7, 8, 9 hoặc nhiều hơn 9 nguyên tử cacbon. Các chất thơm có thể tùy ý được thế và có thể là đơn vòng hoặc đa vòng ngưng tụ. Thuật ngữ thơm bao gồm tất cả cacbon chứa vòng (ví dụ, phenyl) và các vòng chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại (ví dụ, pyridin).

Thuật ngữ "aryl" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ gốc hydrocacbon thơm tùy ý được thế chứa từ 6 đến khoảng 20 nguyên tử cacbon vòng, và bao gồm các vòng aryl ngưng tụ và không ngưng tụ. Gốc vòng aryl ngưng tụ chứa từ 2 đến 4 vòng ngưng tụ trong đó vòng gắn là vòng aryl, các vòng riêng lẻ khác có thể là vòng béo, thơm, dị thơm hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Hơn nữa, thuật ngữ aryl bao gồm các vòng ngưng tụ và không ngưng tụ chứa từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon vòng, cũng như các vòng chứa từ 6 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon vòng. Ví dụ không giới hạn về nhóm aryl đơn bao gồm phenyl; nhóm aryl vòng ngưng tụ bao gồm naphthyl, phenanthrenyl, anthracenyl, azulenyl; và nhóm bi-aryl không ngưng tụ bao gồm biphenyl.

Thuật ngữ "arylen" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ gốc đôi được dẫn xuất từ gốc đơn xác định trên đây, aryl. Ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1, 2-phenylen, 1,3-phenylen, 1,4-phenylen, 1,2-naphtylen và tương tự.

Thuật ngữ "heteroaryl" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ gốc đơn thơm tùy ý được thể chứa từ khoảng 5 đến khoảng 20 nguyên tử vòng khung, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử vòng là nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ oxy, nitơ, lưu huỳnh, phospho, silic, seleni và thiếc, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nguyên tử này và với điều kiện là vòng của nhóm này không chứa hai nguyên tử O hoặc S kề nhau. Trong các phương án trong đó hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại tồn tại trong vòng, hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại có thể giống nhau, hoặc tất cả trong số hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại mỗi chúng có thể khác nhau. Thuật ngữ heteroaryl bao gồm các gốc heteroryl ngưng tụ và không ngưng tụ tùy ý được thể có ít nhất một nguyên tử khác loại. Ngoài ra, thuật ngữ heteroaryl còn bao gồm các heteroaryl ngưng tụ và không ngưng tụ có từ 5 đến khoảng 20 nguyên tử vòng khung, cũng như các heteroaryl có từ 5 đến khoảng 10 nguyên tử vòng khung. Liên kết với nhóm heteroaryl có thể thông qua nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại. Do đó, ví dụ không giới hạn, nhóm imidazol có thể được gắn vào phân tử gốc thông qua nguyên tử cacbon bất kỳ của nó (imidazol-2-yl, imidazol-4-yl hoặc imidazol-5-yl), hoặc nguyên tử nitơ của nó (imidazol-1-yl hoặc imidazol-3-yl). Tương tự như vậy, nhóm heteroaryl có thể tiếp tục được thể qua bất kỳ hoặc tất cả nguyên tử cacbon của nó, và/hoặc bất kỳ hoặc tất cả nguyên tử khác loại của nó. Gốc heteroaryl ngưng tụ có thể chứa từ 2 đến 4 vòng ngưng tụ trong đó vòng gắn là vòng nguyên tử khác loại và các vòng riêng lẻ khác có thể là vòng béo, dị vòng, thơm, dị thơm hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Ví dụ không giới hạn về nhóm heteroaryl vòng đơn này bao gồm pyridyl; các nhóm heteroaryl vòng ngưng tụ bao gồm benzimidazolyl, quinoliny, acridiny; và nhóm bi-heteroaryl không ngưng tụ bao gồm bipyridiny. Ví dụ khác về các heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, furany, thienyl, oxazolyl, acridiny, phenaziny, benzimidazolyl, benzofurany, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzothiophenyl, benzoxadiazolyl, benzotriazolyl, imidazolyl, indolyl, isoxazolyl, isoquinoliny, indoliziny, isothiazolyl, isoindolyloxadiazolyl, indazolyl, pyridyl, pyridazyl, pyrimidyl, pyraziny, pyroly, pyraziny, pyrazolyl,

purinyl, phthalazinyl, pteridinyl, quinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, triazinyl, thiadiazolyl và tương tự, và các oxit của chúng, ví dụ pyridyl-N-oxit. Ví dụ minh họa về các nhóm heteroaryl bao gồm các gốc sau:



và các gốc tương tự.

Thuật ngữ "heteroarylen" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ gốc đôi được dẫn xuất từ gốc đơn xác định trên đây heteroaryl. Ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridinyl và pyrimidinyl.

Thuật ngữ "heterocyclyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, cùng chỉ các nhóm heteroalicyclyl và heteroaryl. Trong bản mô tả này, bất kỳ khi nào số nguyên tử cacbon trong dị vòng được đưa ra (ví dụ dị vòng C₁-C₆), ít nhất một nguyên tử không phải cacbon (nguyên tử khác loại) phải tồn tại trong vòng. Cách gọi "dị vòng C₁-C₆" chỉ số nguyên tử cacbon trong vòng và không chỉ tổng số nguyên tử trong vòng. Cách gọi "dị vòng 4-6 nguyên tử" chỉ tổng số nguyên tử mà có trong vòng (tức là vòng 4, 5 hoặc 6 nguyên tử, trong đó ít nhất một nguyên tử là nguyên tử cacbon, ít nhất một nguyên tử là nguyên tử khác loại và hai đến bốn nguyên tử còn lại là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại). Đối với các dị vòng có hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại, hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại này có thể giống hoặc khác nhau. Các dị vòng có thể tùy ý được thế. Các nhóm dị vòng không thơm bao gồm các nhóm chỉ có 3 nguyên tử trong vòng, trong đó các nhóm dị vòng thơm phải có ít nhất 5 nguyên tử trong vòng. Liên kết (ví dụ gắn vào phân tử gốc hoặc tiếp tục thế) với nguyên tử khác loại có thể thông qua nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "carbocyclyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, cùng chỉ các nhóm alicyclyl và aryl; tức là tất cả cấu trúc vòng đóng đồng hóa

trị, cacbon, mà có thể bão hòa, không bão hòa một phần, không bão hòa hoàn toàn hoặc thơm. Các vòng carbocyclic có thể được tạo thành bởi 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc nhiều hơn 9 nguyên tử cacbon. Các vòng carbocycle có thể tùy ý được thể, thuật ngữ này phân biệt carbocyclic với các vòng dị vòng trong đó khung vòng chứa ít nhất một nguyên tử khác cacbon.

Thuật ngữ "halogen", "halo" hoặc "halogenua" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ flo, clo, bromo và iodo.

Thuật ngữ "hydroxy" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ gốc đơn -OH.

Thuật ngữ "xyano" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ gốc đơn -CN.

Thuật ngữ "xyanometyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ gốc đơn -CH₂CN.

Thuật ngữ "nitro" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ gốc đơn -NO₂.

Thuật ngữ "oxy" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ gốc đôi -O-.

Thuật ngữ "oxo" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ gốc =O.

Thuật ngữ "carbonyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ gốc đôi -C(=O)-, mà cũng có thể được viết dưới dạng -C(O)-.

Thuật ngữ "carboxy" hoặc "carboxyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ gốc -C(O)OH, mà cũng có thể được viết dưới dạng -COOH.

Thuật ngữ "alkoxy" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ gốc ete, -O-alkyl, bao gồm các gốc -O-aliphatic và -O-carboxyclyl, trong đó các gốc alkyl, béo và carboxyclyl có thể tùy ý được thể, và trong đó thuật ngữ alkyl, béo và carbocyclyl như được xác định trong bản mô tả này. Ví dụ không giới hạn của

các gốc alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy và tương tự.

Thuật ngữ "sulfinyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ gốc đôi $-S(=O)-$.

Thuật ngữ "sulfonyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ gốc đôi $-S(=O)_2-$.

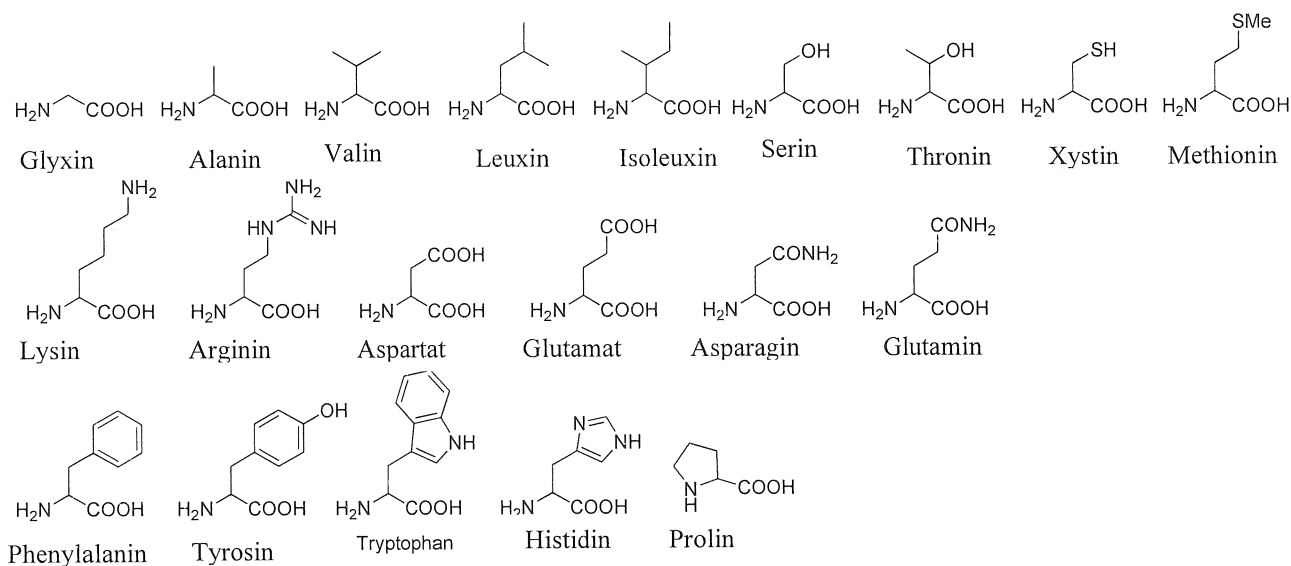
Thuật ngữ "sulfonamit", "sulfonamido" và "sulfonamidyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ các nhóm gốc đôi $-S(=O)_2-NH-$ và $-NH-S(=O)_2-$.

Thuật ngữ "sulfamit", "sulfamido" và "sulfamidyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, chỉ nhóm gốc đôi $-NH-S(=O)_2-NH-$.

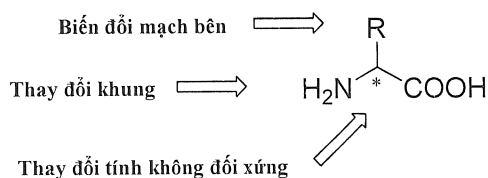
Phải hiểu rằng trong các trường hợp trong đó hai hoặc nhiều gốc được sử dụng liên tiếp để xác định phân tử thể gắn vào cấu trúc, gốc thứ nhất được coi là điểm cuối và gốc cuối cùng được coi là được gắn vào cấu trúc đang nói tới. Do đó, ví dụ, gốc arylalkyl được gắn vào cấu trúc này bằng nhóm alkyl.

Thuật ngữ "axit amin" như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm hoặc hợp chất mà bao gồm nhóm amino, nhóm carboxyl, nguyên tử H và nhóm R phân biệt (hoặc mạch bên). "axit amin" bao gồm α -axit amin, β -axit amin, δ -amino, và γ -axit amin. α -Axit amin bao gồm nhóm amino, nhóm carboxyl, nguyên tử H và nhóm R phân biệt mà được liên kết với nguyên tử cacbon α . "Axit amin" bao gồm các axit amin tự do, axit amin không tự nhiên, chất tương tự axit amin, và tương tự.

Trong một khía cạnh, thuật ngữ "axit amin" chỉ một trong số 20 axit amin xảy ra tự nhiên (tức là α -axit amin), như được trình bày dưới đây. Axit amin bao gồm nhóm amino, nhóm carboxyl, nguyên tử H và nhóm R phân biệt (hoặc mạch bên), tất cả chúng được gắn vào nguyên tử cacbon α . Do chứa 3 nhóm khác nhau trên nguyên tử cacbon α , các axit amin chứa một tâm không đối xứng, và do đó có thể tồn tại là một số hai chất đồng phân đối ảnh hoạt tính quang học, *D*- và *L*-. Các axit xảy ra tự nhiên được tìm thấy là các dẫn xuất *L* của chúng.

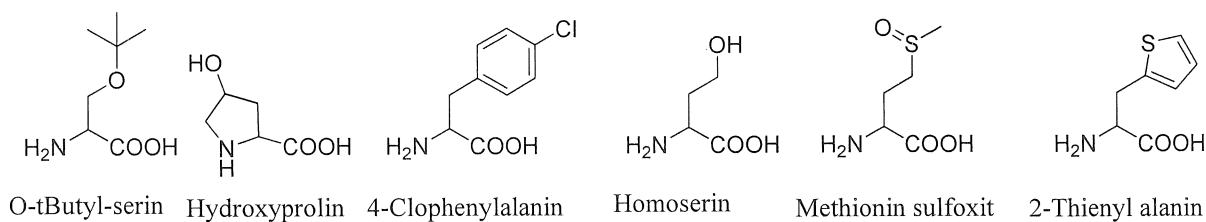


Theo khía cạnh khác, axit amin là "axit amin không tự nhiên", "axit amin không phải từ tự nhiên", "chất tương tự axit amin", "axit amin mimic". "Axit amin không tự nhiên", "axit amin không phải từ tự nhiên", "chất tương tự axit amin", "giả axit amin" và tương tự, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ axit amin mà không phải một trong số 20 axit amin tự nhiên. Các thuật ngữ này chỉ axit amin trong đó phân tử axit amin cơ bản được biến đổi theo cách nào đó. Những biến đổi này bao gồm, mặc dù không giới hạn ở sự biến thiên mạch bên; thế trên, hoặc đổi thành khung amino-CH-carboxyl; chất đồng phân đối ảnh *D*-; hỗn hợp của chúng và tương tự.

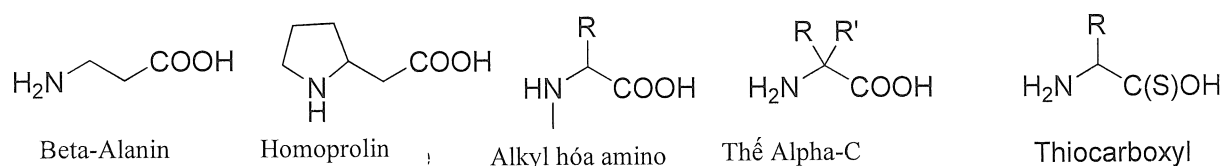


Ngoài ra, các thuật ngữ này còn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các axit amin mà xảy ra tự nhiên nhưng không được kết hợp một cách tự nhiên vào mạch polypeptit đang phát triển, ví dụ, mặc dù không giới hạn ở N-acetylglucosaminyl-L-serin, N-acetylglucosaminyl-L-threonin, O-phosphotyrosin và tương tự. Hơn nữa, các thuật ngữ này còn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các axit amin mà không xảy ra tự nhiên và có thể thu được bằng quy trình tổng hợp hoặc có thể thu được bằng sự biến đổi các axit amin tự nhiên, xảy ra tự nhiên hoặc không tự nhiên.

Ví dụ minh họa về những biến đổi mạch bên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, O-*t*-butyl-serin, hydroxyprolin, 4-clophenylalanin, homoserin, methionin sulfoxit, thienylalanin và tương tự.



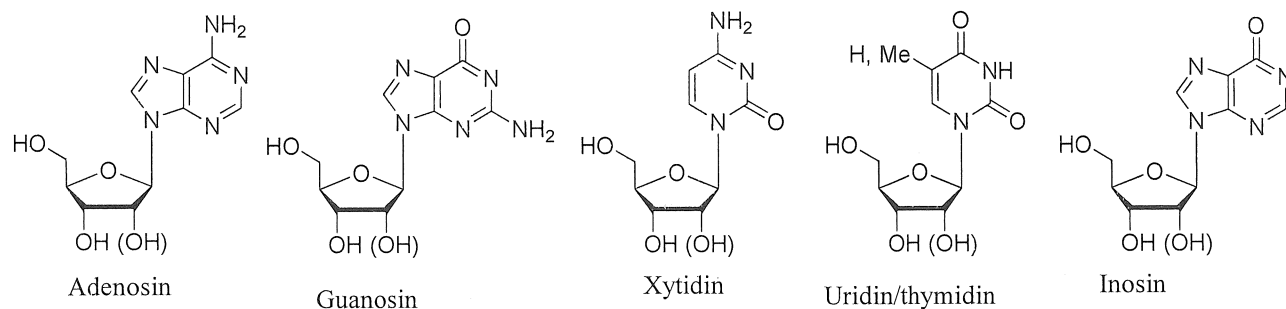
Ví dụ minh họa về sự thay đổi khung bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các axit amin β - như β -alanin, homoprolin, sự alkyl hóa của nhóm amino, sự thế trên nguyên tử α , các thiocarboxyl và tương tự.



Peptit có thể tự nhiên hoặc không tự nhiên, và bao gồm các axit amin mà được liên kết với nhau. Thuật ngữ "peptit tự nhiên", "polypeptit tự nhiên", "protein tự nhiên" và tương tự, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ polyme của gốc axit amin tự nhiên được liên kết bởi các liên kết peptit cộng hóa trị, và bao gồm các mạch axit amin có chiều dài bất kỳ, bao gồm các protein chiều dài đầy đủ. Các thuật ngữ "peptit không tự nhiên", "giả peptit", "chất tương tự peptit", "polypeptit không tự nhiên", "protein không tự nhiên" và tương tự, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ polyme của gốc axit amin có chiều dài bất kỳ, bao gồm protein chiều dài đầy đủ, trong đó một hoặc nhiều axit amin là axit amin không tự nhiên, và/hoặc trong đó một hoặc nhiều axit amin được liên kết bởi các phương tiện hóa học khác các liên kết peptit tự nhiên. Ví dụ minh họa về các nhóm liên kết mà có thể được sử dụng làm phương án thay thế cho liên kết peptit tự nhiên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), ethynylen ($-\text{CH}=\text{CH}-$), ketometylen ($-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$), aminometylen ($-\text{CH}_2-\text{NH}-$ hoặc $-\text{NH}-\text{CH}_2-$), metylen ete ($-\text{CH}_2-\text{O}-$ hoặc $-\text{O}-\text{CH}_2-$), thioethe ($-\text{CH}_2-\text{S}-$ hoặc $-\text{S}-\text{CH}_2-$), thioamit ($-\text{C}(=\text{S})\text{NH}-$ hoặc $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-$), este ($-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ hoặc $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$), tetrazol, thiazol và tương tự.

“Nucleosit” là glycosylamin bao gồm nucleobaza (thường được gọi là bazơ đơn giản) được liên kết với đường riboza hoặc deoxyriboza. Nucleosit có thể là nucleosit tự nhiên hoặc nucleosit không tự nhiên. Thuật ngữ "nucleosit tự nhiên" như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ liên kết nucleobaza được liên kết với đường riboza hoặc

deoxyriboza. Ví dụ về chúng bao gồm xytidin, uridin, adenosin, guanosin, thymidin và inosin.



Thuật ngữ "nucleosit không tự nhiên", "chất tương tự nucleosit" và tương tự, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nucleosit mà không phải là 1 trong số 6 nucleosit. Các thuật ngữ này chỉ các nucleosit, trong đó phân tử nucleosit cơ bản được biến đổi theo cách nào đó. Sự biến đổi này bao gồm, mặc dù không giới hạn ở biến đổi bazơ, biến đổi đường, thay đổi các liên kết giữa bazơ và đường, sự sử dụng hóa học lập thể xen kẽ; hỗn hợp của chúng và tương tự.

Các thuật ngữ "nucleotit", "polynucleotit", "oligonucleotit", "axit nucleic", "polyme của axit nucleic" và tương tự, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ các deoxyribonucleotit, deoxyribonucleosit, ribonucleosit hoặc ribonucleotit và các polyme của chúng ở dạng chuỗi đơn hoặc đôi, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, (i) các chất tương tự các nucleotit tự nhiên mà có đặc tính liên kết tương tự như axit nucleic chuẩn và được chuyển hóa theo cách tương tự các nucleotit xảy ra tự nhiên; (ii) chất tương tự oligonucleotit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, PNA (axit peptidonucleic), các chất tương tự ADN được sử dụng trong công nghệ antisense (phosphorothioat, phosphoroamidat, và tương tự).

Thuật ngữ "lipit" như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ phân tử béo hòa tan (lipophilic), xảy ra tự nhiên như các chất béo, dầu, sáp, cholesteol, sterol, các vitamin béo hòa tan (ví dụ, các vitamin A, D, E và K), monoglyxerit, diglyxerit, phospholipit, axit béo, este của axit béo, và tương tự. Các lipit có thể là tự nhiên hoặc không tự nhiên. Theo một khía cạnh, lipit là axit béo. Các axit béo được bão hòa hoặc không bão hòa. Các axit béo bão hòa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit lauric, axit myristic, axit palmitic, axit stearic, axit arachidic. Các axit béo không bão hòa

bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit palmitoleic, axit oleic, axit linoleic, axit linolenic, axit arachidonic.

“Phospholipit” là loại lipit mà là amphipathic. Các phospholipit là nhóm các lipit và chứa khung glyxerol, trong đó hai nhóm hydroxy của khung glyxerol được este hóa bằng axit béo (bão hòa, không bão hòa, tự nhiên, không tự nhiên), và hydroxy thứ ba được sử dụng để tạo thành phosphat este với axit phosphoric. Gốc phosphat của axit phosphatidic tạo thành tiếp tục được este hóa bằng ethanolamin, cholin hoặc serin. Các phospholipit tự nhiên hoặc không tự nhiên. Các phospholipit tự nhiên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, plasmalogen, cardiolipin, dipalmitoylphosphatidylcholin, glycerophospholipit, axit glycerophosphoric, lecithin, axit lysophosphatidic, phosphatidylcholin, phosphatidylethanolamin, phosphatidylinositol, phosphatidylinositol (3,4)-bisphosphat, phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphat, phosphatidylinositol (3,5)-bisphosphat, phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphat, phosphatidylinositol 3-phosphat, phosphatidylinositol 4-phosphat, phosphatidylinositol phosphat, các phosphatidylmyo-inositol mannosit, phosphatidylserin, nhân tố hoạt hóa tiểu cầu, sphingomyelin, sphingosyl phosphatit. “Các phospholipit không tự nhiên” chứa diglycerit, nhóm phosphat, và phân tử hữu cơ đơn như cholin nhưng được tạo ra tự nhiên.

“Glycosit” như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm chứa đường hút nước bất kỳ (ví dụ, sucroza, maltoza, glucoza, axit glucuronic, và tương tự). Glycosit là nhóm đường được liên kết qua liên kết glycosidic. Các glycosit bao gồm các glycosit tự nhiên và các glycosit không tự nhiên. Các glycosit bao gồm (các) cacbon không đối xứng và tồn tại ở dạng L hoặc D. Các glycosit tự nhiên ưu tiên tồn tại ở dạng D. Các glycosit bao gồm các monosacarit, disacarit, và polysacarit. Ví dụ về các monosacarit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các trioza (ví dụ, glyceraldehyt, dihydroxyaxeton), các tetroza (ví dụ, erythroza, threoza, erythruloza), các pentoza (ví dụ, arabinoza, lyxoza, riboza, deoxyriboza, xyloza, ribuloza, xyluloza), các hexoza (alloza, altroza, galactoza, glucoza, guloza, idoza, mannoza, taloza, fructoza, psicoza, sorboza, tagatoza), các heptoza (mannoheptuloza, sedoheptuloza); các octoza (ví dụ, octoloza, 2-keto-3-deoxy-manno-octonat), các nonoza (ví dụ, sialoza). Các disacarit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sucroza, lactoza, maltoza, trehaloza, xenlobioza, kojibioza, nigerioza, isomaltoza, β,β -trehaloza, sophoroza, laminaribioza, gentiobioza,

turanoza, maltuloza, palatinoza, gentiobiuloza, mannobioza, melibioza, melibiuloza, rutinoza, rutinuloza, xylobioza. Các polysacarit bao gồm các glycan. Đường aza cũng được bao gồm trong thuật ngữ "glycosit".

Thuật ngữ "polyetylen glycol" chỉ các polyete polyol polyme mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Thuật ngữ được

Thuật ngữ "người bệnh", "đối tượng" hoặc "cá nhân" được sử dụng thay thế nhau. Như được sử dụng trong bản mô tả này, chúng chỉ các đối tượng mắc chứng rối loạn, và tương tự, bao gồm động vật có vú và không phải động vật có vú. Không có thuật ngữ nào yêu cầu đối tượng được chăm sóc và/hoặc theo dõi bởi chuyên gia trong y học. Động vật có vú là thành viên bất kỳ của lớp động vật có vú, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, con người, động vật linh trưởng không phải người như tinh tinh, và khỉ không đuôi khác và các loài khỉ khác; động vật nuôi trang trại như gia súc, ngựa, cừu, dê, lợn; động vật trong nhà như chó, mèo, và mèo; động vật thí nghiệm bao gồm bộ gặm nhấm như chuột, mèo và chuột lang, và tương tự. Ví dụ về không phải động vật có vú bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chim, cá và tương tự. Trong một số phương án của chế phẩm được đưa ra trong bản mô tả này, đối tượng là động vật có vú. Trong các phương án được ưu tiên, đối tượng là người.

Thuật ngữ "điều trị" hoặc "cách điều trị" các từ tương đương khác như được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm giảm nhẹ, làm dịu hoặc cải thiện bệnh hoặc tình trạng hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của của chúng, ngăn ngừa các triệu chứng bổ sung, cải thiện hoặc ngăn ngừa nguyên nhân gây ra triệu chứng, ức chế bệnh hoặc tình trạng, ví dụ chặn sự phát triển của bệnh hoặc tình trạng, giảm bệnh hoặc tình trạng, thoái lui bệnh hoặc tình trạng, giảm nhẹ tình trạng, hoặc làm ngừng các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng, và thuật ngữ này bao gồm cả phòng ngừa. Thuật ngữ còn bao gồm đạt được lợi ích trị liệu và/hoặc lợi ích phòng ngừa. Lợi ích trị liệu có nghĩa là trừ tận gốc hoặc cải thiện chứng rối loạn được điều trị. Ngoài ra, lợi ích trị liệu đạt được với sự trừ tận gốc hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng sinh lý liên quan đến các chứng rối loạn để thể hiện sự cải thiện ở đối tượng cho dù đối tượng vẫn đau đớn vì chứng rối loạn này. Đối với lợi ích trị liệu, các chế phẩm được dùng cho đối tượng có

nguy cơ phát triển bệnh, hoặc ở đối tượng thể hiện một hoặc nhiều triệu chứng sinh lý của bệnh, cho dù sự chẩn đoán bệnh này không được thực hiện.

Thuật ngữ "cho ...dùng" "đưa vào", "dùng" và tương tự, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ các phương pháp mà có thể được sử dụng để cho phép sự phân phối các hợp chất hoặc chế phẩm tới vị trí hoạt hóa sinh học mong muốn. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đường uống, đường trong tá tràng, tiêm ngoài đường tiêu hóa (bao gồm trong tĩnh mạch, dưới da, trong bụng, trong cơ, trong mạch hoặc truyền), dùng tại chỗ và dùng qua trực tràng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực quen với các kỹ thuật sử dụng mà có thể được sử dụng với các hợp chất và phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này. Trong các phương án được ưu tiên, các hợp chất và chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này được dùng bằng đường uống.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu", "lượng hữu hiệu trị liệu" hoặc "lượng hữu hiệu được" như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ lượng đủ của ít nhất một chất hoặc hợp chất được dùng mà sẽ giảm bớt tới mức độ nào đó một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng được điều trị. Kết quả có thể là giảm và/hoặc làm nhẹ bớt các dấu hiệu, triệu chứng hoặc nguyên nhân gây ra bệnh, hoặc sự thay đổi mong muốn khác của hệ thống sinh học. Ví dụ, "lượng hữu hiệu" để sử dụng trong trị liệu là lượng chế phẩm chứa hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này cần thiết để tạo ra sự giảm bệnh đáng kể về mặt lâm sàng. Lượng "hữu hiệu" phù hợp ở từng đối tượng có thể khác nhau. Lượng "hữu hiệu" trong trường hợp cụ thể bất kỳ có thể được xác định bằng cách sử dụng các kỹ thuật, ví dụ nghiên cứu tăng dần liều dùng.

Thuật ngữ "chấp nhận được" như được sử dụng trong bản mô tả này, đối với chế phẩm, dược phẩm hoặc thành phần, có nghĩa là không có tác dụng có hại lâu dài đối với sức khỏe chung của đối tượng được điều trị.

Thuật ngữ "dược dụng" như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ vật liệu, như chất mang hoặc chất pha loãng, mà không làm hỏng hoạt tính sinh học hoặc đặc tính của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, và tương đối không độc, tức là vật liệu có thể được đưa vào đối tượng mà không gây ra tác dụng sinh học không mong muốn hoặc tương tác theo kiểu có hại với thành phần bất kỳ của chế phẩm mà nó chứa trong đó.

Thuật ngữ "tiền dược chất" như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ tiền dược chất mà, sau khi đưa vào đối tượng và hấp phụ sau đó, được biến đổi thành các loại hoạt tính, hoặc hoạt tính hơn thông qua quy trình nào đó, ví dụ biến đổi bởi còn đường chuyển hóa. Do đó, thuật ngữ này bao gồm dẫn xuất bất kỳ của hợp chất, mà, sau khi đưa vào người nhận, có khả năng tạo ra, trực tiếp hoặc gián tiếp, hợp chất của sáng chế hoặc chất chuyển hóa hoạt tính được hoặc gốc của chúng. Một số tiền dược chất có nhóm hóa học tồn tại trong tiền dược chất mà khiến nó ít hoạt hóa hơn và/hoặc truyền tính hòa tan hoặc một số đặc tính khác cho thuốc. Ngay khi nhóm hóa học được phân tách và/hoặc biến đổi từ tiền dược chất, thuốc hoạt tính được tạo ra. Tiền dược chất thường hữu ích do trong một số trường hợp chúng có thể dễ dùng hợp thuốc gốc. Ví dụ, chúng có thể có độ sinh khả dụng qua đường uống trong khi thuốc gốc không có. Các dẫn xuất hoặc tiền dược chất hữu ích đặc biệt là các chất làm tăng độ sinh khả dụng của hợp chất của sáng chế khi các hợp chất này được dùng cho đối tượng (ví dụ, cho phép hợp chất dùng qua đường miệng được hấp thụ dễ dàng hơn vào trong máu) hoặc tăng cường sự phân phối hợp chất gốc vào khoang sinh học (ví dụ, não hoặc hệ bạch huyết).

Thuật ngữ "muối dược dụng" như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ các muối giữ được tính hiệu quả sinh học của các axit và bazơ tự do của hợp chất theo lý thuyết và không mong muốn về mặt sinh học. Các hợp dược mô tả có các nhóm axit hoặc bazơ và do đó có thể phản ứng với bazơ vô cơ hoặc hữu cơ bất kỳ, và axit vô cơ hoặc hữu cơ bất kỳ để tạo thành muối dược dụng. Các muối này có thể được điều chế tại chỗ trong quá trình phân tách cuối cùng và tinh chế các hợp chất của sáng chế, hoặc bằng phản ứng riêng rẽ của hợp chất đã tinh chế ở dạng bazơ tự do của nó với axit hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp, và phân tách muối dược tạo thành.

Thuật ngữ "dược phẩm" như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ hợp chất hoạt tính sinh học, tùy ý được trộn với ít nhất một thành phần hóa học dược dụng, ví dụ không giới hạn ở chất mang, chất ổn định, chất pha loãng, chất phân tán, tạo huyền phù, chất làm đặc, tá dược và tương tự.

Thuật ngữ "chất mang" như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ hợp chất hóa học tương đối không độc hoặc các chất tạo thuận lợi cho sự kết hợp của hợp chất vào trong tế bào hoặc mô.

Thuật ngữ "hỗn hợp được", "sử dụng liệu pháp bổ sung", "sử dụng chất trị liệu bổ sung" và tương tự, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ liệu pháp được là kết quả của việc trộn hoặc kết hợp hơn một thành phần hoạt tính và bao gồm cả hai hỗn hợp cố định và không cố định của các thành phần hoạt tính. Thuật ngữ "hỗn hợp cố định" có nghĩa là ít nhất một trong số các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, và ít nhất một đồng chất, đều được đưa vào đối tượng đồng thời ở dạng thuốc đơn hoặc liều dùng đơn. Thuật ngữ "hỗn hợp không cố định" có nghĩa là ít nhất một trong số các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, và ít nhất một đồng chất, được đưa vào đối tượng là các thuốc riêng rẽ hoặc là đồng thời, cùng lúc hoặc là liên tiếp nhau với giới hạn thời gian cách quãng biến đổi, trong đó sự sử dụng này tạo ra mức hiệu quả của hai hoặc nhiều hợp chất trong cơ thể của đối tượng. Ngoài ra, các thuật ngữ này cũng áp dụng cho các liệu pháp hỗn hợp, ví dụ sử dụng ba hoặc nhiều thành phần hoạt tính.

Thuật ngữ "sử dụng đồng thời", "sử dụng phối hợp với" và các cụm từ tương đương về ngữ pháp của chúng hoặc tương tự, như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là bao gồm sử dụng các chất trị liệu được chọn cho một đối tượng, và mục đích là bao gồm chế độ điều trị trong đó các chất được đưa vào qua cùng hoặc khác đường dùng hoặc cùng lúc hoặc tại các thời điểm khác nhau. Trong một số phương án, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này sẽ được đưa vào cùng với các chất khác. Các thuật ngữ này bao gồm đưa hai hoặc nhiều chất vào động vật để cả hai chất và/hoặc các chất chuyển hóa của chúng tồn tại trong con vật cùng lúc. Chúng bao gồm sử dụng đồng thời trong các chế phẩm riêng rẽ, sử dụng tại các thời điểm khác nhau trong các chế phẩm riêng rẽ, và/hoặc sử dụng trong chế phẩm trong đó cả hai chất tồn tại. Do đó, trong một số phương án, các hợp chất của sáng chế và (các) chất khác được đưa vào trong chế phẩm đơn. Trong một số phương án, các hợp chất của sáng chế và (các) chất khác được trộn trong chế phẩm.

Thuật ngữ "chuyển hóa" như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ dẫn xuất hợp chất mà được tạo thành khi hợp chất được chuyển hóa.

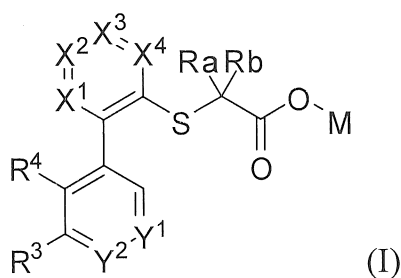
Thuật ngữ "chất chuyển hóa hoạt tính" như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ dẫn xuất hoạt tính sinh học của hợp chất mà được tạo thành khi hợp chất được chuyển hóa.

Thuật ngữ "được chuyển hóa" như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ tổng số quy trình (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phản ứng thủy phân và phản ứng được xúc tác bằng các enzym) trong đó một chất cụ thể bị thay đổi bởi sinh vật. Do đó, enzym có thể tạo ra những thay đổi cấu trúc đặc trưng cho hợp chất. Ví dụ, xytocrom P450 xúc tác nhiều phản ứng oxy hóa và khử trong đó các uridin diphosphat glucuronyltransferaza xúc tác sự chuyển phân tử axit glucuronic thành các rượu thơm, rượu béo, các axit carboxylic, các amn và các nhóm sulphydryl tự nhiên. Thông tin tiếp theo về sự chuyển hóa có thể được thấy trong *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th Edition, McGraw-Hill (1996).

Các hợp chất

Bản mô tả này mô tả các hợp chất có công thức (I), chất chuyển hóa, muối được dùng, các solvat, chất đa hình, chất hỗn biến hoặc các tiền dược chất của chúng.

Một phương án đề xuất hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R^a và R^b được chọn từ H, halogen, C_1 - C_6 alkyl; hoặc R^a và R^b , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng 3-, 4-, 5- hoặc 6 nguyên tử, tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S;

M là H, C_1 - 3 alkyl hoặc cation được dùng;

X^1 là N, CH, C(halogen) hoặc C(C_1 - C_4 alkyl);

X^2 là N hoặc CH;

X^3 là N, CH, C(halogen) hoặc C(C_1 - C_4 alkyl);

X^4 là N hoặc CH; trong đó ít nhất một trong số X^1 , X^2 , X^3 hoặc X^4 là N;

Y^1 là N hoặc CR^1 ;

Y^2 là N hoặc CR^2 ;

R^1 là H, CF_3 , CH_3 , OCH_3 , F hoặc Cl;

R^2 là H, metyl, etyl, propyl, isopropyl, *tert*-butyl, xyclopropyl, xyclobutyl, CF_3 , OH, OCH_3 , etoxy, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, Cl, F, CN, $COOH$, $COOR^{2'}$, $CONH_2$, $CONHR^{2'}$ hoặc SO_2NH_2 ; trong đó $R^{2'}$ là H hoặc C_{1-3} alkyl;

R^3 là H, halogen, -CN, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy; và

R^4 là H, halogen, -CN, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy; hoặc

R^3 và R^4 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng 5 hoặc 6 nguyên tử tùy ý được thể, tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S, trong đó vòng 5 hoặc 6 nguyên tử có thể là vòng bão hòa, không bão hòa hoặc thơm.

Trong các phương án nhất định, đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó nếu X^2 và X^4 đều là N, thì X^1 không phải là C(halogen).

Trong các phương án khác hoặc thay thế, đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó X^2 và X^4 đều là N, và X^1 là N, CH, hoặc $C(C_1-C_4 \text{ alkyl})$. Trong các phương án khác hoặc thay thế, đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó X^2 là N, X^4 là CH, và X^1 là N, CH, C(halogen) hoặc $C(C_1-C_4 \text{ alkyl})$. Trong các phương án khác hoặc thay thế, đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó X^2 là CH, X^4 là N, và X^1 là N, CH, C(halogen) hoặc $C(C_1-C_4 \text{ alkyl})$. Trong các phương án nhất định, X^2 và X^4 đều là CH, và X^1 là N, CH, C(halogen) hoặc $C(C_1-C_4 \text{ alkyl})$.

Trong các phương án khác hoặc thay thế, đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó X^2 và X^4 đều là N, và X^1 là N. Trong một số phương án, X^2 và X^4 đều là N, và X^1 là CH. Trong các phương án khác, X^2 và X^4 đều là N, và X^1 là $C(C_1-C_4 \text{ alkyl})$. Trong các phương án khác hoặc thay thế, X^2 là CH hoặc N và X^1 là N, CH, C(halogen) hoặc $C(C_1-C_4 \text{ alkyl})$. Trong các phương án khác hoặc thay thế, đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó X^4 là CH hoặc N, và X^1 là N, CH, C(halogen) hoặc $C(C_1-C_4 \text{ alkyl})$.

Trong các phương án khác hoặc thay thế, X^2 và X^4 đều là CH, và X^1 là N. Trong một số phương án, X^2 và X^4 đều là CH, và X^1 là CH. Trong các phương án nhất

định, X^2 và X^4 đều là CH, và X^1 là C(halogen). Trong các phương án khác, X^2 và X^4 đều là CH, và X^1 là C(C₁-C₄ alkyl).

Trong các phương án khác hoặc thay thế, X^2 là CH, X^4 là N, và X^1 là N. Trong một số phương án, X^2 là CH, X^4 là N, và X^1 là CH. Trong các phương án nhất định, X^2 là CH, X^4 là N, và X^1 là C(halogen). Trong các phương án khác, X^2 là CH, X^4 là N, và X^1 là C(C₁-C₄ alkyl).

Trong các phương án khác hoặc thay thế, X^2 là N, X^4 là CH, và X^1 là N. Trong một số phương án, X^2 là N, X^4 là CH, và X^1 là CH. Trong các phương án nhất định, X^2 là N, X^4 là CH, và X^1 là C(halogen). Trong các phương án khác, X^2 là N, X^4 là CH, và X^1 là C(C₁-C₄ alkyl).

Trong các phương án khác hoặc thay thế, X^2 là N và X^1 là N. Trong một số phương án, X^2 là N và X^1 là CH. Trong các phương án nhất định, X^2 là N và X^1 là C(halogen). Trong các phương án khác, X^2 là N và X^1 là C(C₁-C₄ alkyl). Trong các phương án khác hoặc thay thế, X^2 là CH và X^1 là N. Trong một số phương án, X^2 là CH và X^1 là CH. Trong các phương án nhất định, X^2 là CH và X^1 là C(halogen). Trong các phương án khác, X^2 là CH và X^1 là C(C₁-C₄ alkyl).

Trong các phương án khác hoặc thay thế, X^4 là N và X^1 là N. Trong một số phương án, X^4 là N và X^1 là CH. Trong các phương án nhất định, X^4 là N và X^1 là C(halogen). Trong các phương án khác, X^4 là N và X^1 là C(C₁-C₄ alkyl). Trong các phương án khác hoặc thay thế, X^4 là CH và X^1 là N. Trong một số phương án, X^4 là CH và X^1 là CH. Trong các phương án nhất định, X^4 là CH và X^1 là C(halogen). Trong các phương án khác, X^4 là CH và X^1 là C(C₁-C₄ alkyl).

Trong các phương án nhất định, đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó nếu X^2 và X^4 đều là N, thì R^4 không phải là Cl.

Trong các phương án khác hoặc thay thế, đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó X^2 và X^4 đều là N, và R^4 là H, halogen, -CN, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy; hoặc R^3 và R^4 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng 5 hoặc 6 nguyên tử tùy ý được thế, tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S, trong đó vòng 5 hoặc 6 nguyên tử có thể là vòng bão hòa, không bão hòa hoặc thơm. Trong các phương án khác hoặc thay thế, đề xuất hợp chất có

công thức (I), trong đó X^2 và X^4 đều là CH, và R^4 là H, halogen, -CN, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy; hoặc R^3 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng 5 hoặc 6 nguyên tử tùy ý được thể, tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S, trong đó vòng 5 hoặc 6 nguyên tử có thể là vòng bão hòa, không bão hòa hoặc thơm. Trong một số phương án, X^2 là CH, X^4 là N, và R^4 là H, halogen, -CN, C₁ to C₆ alkyl, C₁ to C₆ alkoxy; hoặc R^3 và R^4 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng 5 hoặc 6 nguyên tử tùy ý được thể, tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S, trong đó vòng 5 hoặc 6 nguyên tử có thể là vòng bão hòa, không bão hòa hoặc thơm. Trong các phương án khác, X^2 là N, X^4 là CH, và R^4 là H, halogen, -CN, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy; hoặc R^3 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng 5 hoặc 6 nguyên tử tùy ý được thể, tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S, trong đó vòng 5 hoặc 6 nguyên tử có thể là vòng bão hòa, không bão hòa hoặc thơm.

Trong các phương án khác hoặc thay thế, đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó X^2 và X^4 đều là N, và R^4 là H, flo, iodo, bromo, -CN, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy; hoặc R^3 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng 5 hoặc 6 nguyên tử tùy ý được thể, tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S, trong đó vòng 5 hoặc 6 nguyên tử có thể là vòng bão hòa, không bão hòa hoặc thơm. Trong các phương án nhất định, X^2 và X^4 đều là CH, và R^4 là H, flo, clo, iodo, bromo, -CN, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy; hoặc R^3 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng 5 hoặc 6 nguyên tử tùy ý được thể, tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S, trong đó vòng 5 hoặc 6 nguyên tử có thể là vòng bão hòa, không bão hòa hoặc thơm. Trong một số phương án, X^2 là CH, X^4 là N, và R^4 là H, flo, clo, iodo, bromo, -CN, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy; hoặc R^3 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng 5 hoặc 6 nguyên tử tùy ý được thể, tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S, trong đó vòng 5 hoặc 6 nguyên tử có thể là vòng bão hòa, không bão hòa hoặc thơm. Trong các phương án khác, X^2 là N, X^4 là CH, và R^4 là H, flo, clo, iodo, bromo, -CN, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy; hoặc R^3 và R^4 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng 5 hoặc 6 cạnh tùy ý

được thế, tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S, trong đó vòng 5 hoặc 6 cạnh có thể là vòng bão hòa, không bão hòa hoặc thơm.

Trong các phương án khác hoặc thay thế, đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó X^2 và X^4 đều là N, và R^4 là H. Trong một số phương án, X^2 và X^4 đều là N, và R^4 là flo. Trong các phương án khác, X^2 và X^4 đều là N, và R^4 là iodo. Trong các phương án cụ thể nhất định, X^2 và X^4 đều là N, và R^4 là bromo. Trong một số phương án, X^2 và X^4 đều là N, và R^4 là $-CN$. Trong các phương án cụ thể nhất định, X^2 và X^4 đều là N, và R^4 là C_1-C_6 alkyl. Trong một số trường hợp, X^2 và X^4 đều là N, và R^4 là C_1-C_6 alkoxy. Trong các phương án khác, X^2 và X^4 đều là N, và R^3 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng 5 hoặc 6 nguyên tử tùy ý được thế, tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S, trong đó vòng 5 hoặc 6 nguyên tử có thể là vòng bão hòa, không bão hòa hoặc thơm.

Trong các phương án khác hoặc thay thế, đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó X^2 và X^4 đều là CH, và R^4 là H. Trong một số phương án, X^2 và X^4 đều là CH, và R^4 là flo. Trong một số phương án, X^2 và X^4 đều là CH, và R^4 là clo. Trong các phương án khác, X^2 và X^4 đều là CH, và R^4 là iodo. Trong các phương án nhất định, X^2 và X^4 đều là CH, và R^4 là bromo. Trong một số phương án, X^2 và X^4 đều là CH, và R^4 là $-CN$. Trong các phương án cụ thể nhất định, X^2 và X^4 đều là CH, và R^4 là C_1 to C_6 alkyl. Trong một số ví dụ, X^2 và X^4 đều là CH, và R^4 là C_1-C_6 alkoxy. Trong các phương án khác, X^2 và X^4 đều là CH, và R^3 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng 5 hoặc 6 nguyên tử tùy ý được thế, tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S, trong đó vòng 5 hoặc 6 nguyên tử có thể là vòng bão hòa, không bão hòa hoặc thơm.

Trong các phương án khác hoặc thay thế, đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó X^2 là CH, X^4 là N, và R^4 là H. Trong một số phương án, X^2 là CH, X^4 là N, và R^4 là flo. Trong một số phương án, X^2 là CH, X^4 là N, và R^4 là clo. Trong các phương án khác X^2 là CH, X^4 là N, và R^4 là iodo. Trong các phương án nhất định, X^2 là CH, X^4 là N, và R^4 là bromo. Trong một số phương án, X^2 là CH, X^4 là N, và R^4 là $-CN$. Trong các phương án cụ thể nhất định, X^2 là CH, X^4 là N, và R^4 là C_1-C_6 alkyl. Trong một số ví dụ, X^2 là CH, X^4 là N, và R^4 là C_1-C_6 alkoxy. Trong các phương án khác, X^2 là CH, X^4 là N, và R^3 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo

thành vòng 5 hoặc 6 nguyên tử tùy ý được thế, tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S, trong đó vòng 5 hoặc 6 nguyên tử có thể là vòng bão hòa, không bão hòa hoặc thơm.

Trong các phương án khác hoặc thay thế, đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó X^2 là N, X^4 là CH, và R^4 là H. Trong một số phương án, X^2 là N, X^4 là CH, và R^4 là flo. Trong một số phương án, X^2 là N, X^4 là CH, và R^4 là clo. Trong các phương án khác X^2 là N, X^4 là CH, và R^4 là iodo. Trong các phương án nhất định, X^2 là N, X^4 là CH, và R^4 là bromo. Trong một số phương án, X^2 là N, X^4 là CH, và R^4 là $-CN$. Trong các phương án cụ thể nhất định, X^2 là N, X^4 là CH, và R^4 là C_1-C_6 alkyl. Trong một số trường hợp, X^2 là N, X^4 là CH, và R^4 là C_1-C_6 alkoxy. Trong các phương án khác, X^2 là N, X^4 là CH, và R^3 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng 5 hoặc 6 nguyên tử tùy ý được thế, tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S, trong đó vòng 5 hoặc 6 nguyên tử có thể là vòng bão hòa, không bão hòa hoặc thơm.

Trong các phương án nhất định, đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó nếu X^2 và X^4 đều là N, thì Y^2 không phải là C-Cl.

Trong các phương án khác hoặc thay thế, đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó X^2 và X^4 đều là N, và Y^2 là N hoặc CR^2 , trong đó R^2 là H, metyl, etyl, propyl, isopropyl, *tert*-butyl, xyclopropyl, xyclobutyl, CF_3 , OH, OCH_3 , etoxy, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, F, CN, $COOH$, $COOR^{2'}$, $CONH_2$, $CONHR^{2'}$ hoặc SO_2NH_2 ; trong đó $R^{2'}$ là H hoặc C_{1-3} alkyl. Trong các phương án khác hoặc thay thế, đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó X^2 và X^4 đều là CH, và Y^2 là N hoặc CR^2 , trong đó R^2 là H, metyl, etyl, propyl, isopropyl, *tert*-butyl, xyclopropyl, xyclobutyl, CF_3 , OH, OCH_3 , etoxy, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, Cl, F, CN, $COOH$, $COOR^{2'}$, $CONH_2$, $CONHR^{2'}$ hoặc SO_2NH_2 ; trong đó $R^{2'}$ là H hoặc C_{1-3} alkyl. Trong một số phương án, X^2 là N, X^4 là CH, và Y^2 là N hoặc CR^2 , trong đó R^2 là H, metyl, etyl, propyl, isopropyl, *tert*-butyl, xyclopropyl, xyclobutyl, CF_3 , OH, OCH_3 , etoxy, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, Cl, F, CN, $COOH$, $COOR^{2'}$, $CONH_2$, $CONHR^{2'}$ hoặc SO_2NH_2 ; trong đó $R^{2'}$ là H hoặc C_{1-3} alkyl. Trong các phương án khác, X^2 là CH, X^4 là N, và Y^2 là N hoặc CR^2 , trong đó R^2 là H, metyl, etyl, propyl, isopropyl, *tert*-butyl, xyclopropyl, xyclobutyl, CF_3 , OH, OCH_3 , etoxy, SH, SCH_3 ,

SCH₂CH₃, CH₂OH, C(CH₃)₂OH, Cl, F, CN, COOH, COOR^{2'}, CONH₂, CONHR^{2'} hoặc SO₂NH₂; trong đó R^{2'} là H hoặc C₁₋₃ alkyl.

Trong các phương án khác hoặc thay thế, đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó X² và X⁴ đều là N, và Y² là N. Trong một số phương án, X² và X⁴ đều là N, và Y² là CR², trong đó R² là H. Trong một số phương án, X² và X⁴ đều là N, và Y² là CR², trong đó R² là methyl. Trong một số phương án, X² và X⁴ đều là N, và Y² là CR², trong đó R² là ethyl. Trong các phương án khác, X² và X⁴ đều là N, và Y² là CR², trong đó R² là propyl. Trong các phương án nhất định, X² và X⁴ đều là N, và Y² là CR², trong đó R² là isopropyl. Trong một số phương án, X² và X⁴ đều là N, và Y² là CR², trong đó R² là *tert*-butyl. Trong một số phương án, X² và X⁴ đều là N, và Y² là CR², trong đó R² là cyclopropyl. Trong các phương án khác, X² và X⁴ đều là N, và Y² là CR², trong đó R² là cyclobutyl. Trong một số phương án, X² và X⁴ đều là N, và Y² là CR², trong đó R² là CF₃. Trong các phương án cụ thể, X² và X⁴ đều là N, và Y² là CR², trong đó R² là OH. Trong các phương án nhất định, X² và X⁴ đều là N, và Y² là CR², trong đó R² là OCH₃. Trong một số phương án, X² và X⁴ đều là N, và Y² là CR², trong đó R² là etoxy. Trong các phương án khác, X² và X⁴ đều là N, và Y² là CR², trong đó R² là SH. Trong một số phương án, X² và X⁴ đều là N, và Y² là CR², trong đó R² là SCH₃. Trong một số phương án, X² và X⁴ đều là N, và Y² là CR², trong đó R² là SCH₂CH₃. Trong một số phương án, X² và X⁴ đều là N, và Y² là CR², trong đó R² là CH₂OH. Trong các phương án nhất định, X² và X⁴ đều là N, và Y² là CR², trong đó R² là C(CH₃)₂OH. Trong các phương án khác hoặc bổ sung, X² và X⁴ đều là N, và Y² là CR², trong đó R² là F. Trong một số phương án, X² và X⁴ đều là N, và Y² là CR², trong đó R² là CN. Trong một số phương án, X² và X⁴ đều là N, và Y² là CR², trong đó R² là COOH. In Trong các phương án cụ thể nhất định, X² và X⁴ đều là N, và Y² là CR², trong đó R² là COOR^{2'}, trong đó R^{2'} là H hoặc C₁₋₃ alkyl. Trong một số phương án, X² và X⁴ đều là N, và Y² là CR², trong đó R² là CONH₂. Trong các phương án khác, X² và X⁴ đều là N, và Y² là CR², trong đó R² là CONHR^{2'}, trong đó R^{2'} là H hoặc C₁₋₃ alkyl. Trong các phương án nhất định, X² và X⁴ đều là N, và Y² là CR², trong đó R² là SO₂NH₂.

Trong các phương án khác hoặc thay thế, đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó X² và X⁴ đều là CH, và Y² là N. Trong một số phương án, X² và X⁴ đều là CH, và Y² là CR², trong đó R² là H. Trong một số phương án, X² và X⁴ đều là CH, và

Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là metyl. Trong các phương án khác, X^2 và X^4 đều là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là etyl. Trong một số phương án, X^2 và X^4 đều là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là propyl. Trong các phương án nhất định, X^2 và X^4 đều là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là isopropyl. Trong một số phương án, X^2 và X^4 đều là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là *tert*-butyl. Trong các phương án khác, X^2 và X^4 đều là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là xyclopropyl. Trong các phương án nhất định, X^2 và X^4 đều là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là xyclobutyl. Trong một số phương án, X^2 và X^4 đều là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là CF_3 . Trong các phương án khác, X^2 và X^4 đều là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là OH. Trong một số phương án, X^2 và X^4 đều là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là OCH_3 . Trong một số phương án, X^2 và X^4 đều là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là etoxy. Trong các phương án khác, X^2 và X^4 đều là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là SH. Trong một số phương án, X^2 và X^4 đều là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là SCH_3 . Trong các phương án nhất định, X^2 và X^4 đều là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là SCH_2CH_3 . Trong một số phương án, X^2 và X^4 đều là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là CH_2OH . Trong các phương án nhất định, X^2 và X^4 đều là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là $C(CH_3)_2OH$. Trong một số trường hợp, X^2 và X^4 đều là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là F. Trong các phương án nhất định, X^2 và X^4 đều là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là Cl. Trong một số phương án, X^2 và X^4 đều là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là CN. Trong các phương án khác, X^2 và X^4 đều là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là COOH. Trong một số phương án, X^2 và X^4 đều là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là $COOR^{2'}$, trong đó $R^{2'}$ là H hoặc C_{1-3} alkyl. Trong các phương án nhất định, X^2 và X^4 đều là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là $CONH_2$. Trong một số phương án, X^2 và X^4 đều là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là $CONHR^{2'}$, trong đó $R^{2'}$ là H hoặc C_{1-3} alkyl. Trong các phương án khác, X^2 và X^4 đều là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là SO_2NH_2 .

Trong các phương án khác hoặc thay thế, đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó X^2 là CH, X^4 là N, và Y^2 là N. Trong một số phương án, X^2 là CH, X^4 là N, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là H. Trong một số phương án, X^2 là CH, X^4 là N, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là metyl. Trong các phương án khác, X^2 là CH, X^4 là N, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là etyl. Trong một số phương án, X^2 là CH, X^4 là N, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là propyl. Trong các phương án nhất định, X^2 là CH, X^4 là N, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là isopropyl. Trong một số phương án, X^2 là CH, X^4 là N, và Y^2 là

CR², trong đó R² là *tert*-butyl. Trong các phương án khác, X² là CH, X⁴ là N, và Y² là CR², trong đó R² là xyclopropyl. Trong các phương án nhất định, X² là CH, X⁴ là N, và Y² là CR², trong đó R² là xyclobutyl. Trong một số phương án, X² là CH, X⁴ là N, và Y² là CR², trong đó R² là CF₃. Trong các phương án khác, X² là CH, X⁴ là N, và Y² là CR², trong đó R² là OH. Trong một số phương án, X² là CH, X⁴ là N, và Y² là CR², trong đó R² là OCH₃. Trong một số phương án, X² là CH, X⁴ là N, và Y² là CR², trong đó R² là etoxy. Trong các phương án khác, X² là CH, X⁴ là N, và Y² là CR², trong đó R² là SH. Trong một số phương án, X² là CH, X⁴ là N, trong đó R² là SCH₃. Trong các phương án nhất định, X² là CH, X⁴ là N, và Y² là CR², trong đó R² là SCH₂CH₃. Trong một số phương án, X² là CH, X⁴ là N, và Y² là CR², trong đó R² là CH₂OH. Trong các phương án nhất định, X² là CH, X⁴ là N, và Y² là CR², trong đó R² là C(CH₃)₂OH. Trong một số trường hợp, X² là CH, X⁴ là N, và Y² là CR², trong đó R² là F. Trong các phương án nhất định, X² là CH, X⁴ là N, và Y² là CR², trong đó R² là Cl. Trong một số phương án, X² là CH, X⁴ là N, và Y² là CR², trong đó R² là CN. Trong các phương án khác, X² là CH, X⁴ là N, và Y² là CR², trong đó R² là COOH. Trong một số phương án, X² là CH, X⁴ là N, và Y² là CR², trong đó R² là COOR^{2'}, trong đó R^{2'} là H hoặc C₁₋₃ alkyl. Trong các phương án nhất định X² là CH, X⁴ là N, và Y² là CR², trong đó R² là CONH₂. Trong một số phương án, X² là CH, X⁴ là N, và Y² là CR², trong đó R² là CONHR^{2'}, trong đó R^{2'} là H hoặc C₁₋₃ alkyl. Trong các phương án khác, X² là CH, X⁴ là N, và Y² là CR², trong đó R² là SO₂NH₂.

Trong các phương án khác hoặc thay thế, đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó X² là N, X⁴ là CH, và Y² là N. Trong một số phương án, X² là N, X⁴ là CH, và Y² là CR², trong đó R² là H. Trong một số phương án, X² là N, X⁴ là CH, và Y² là CR², trong đó R² là metyl. Trong các phương án khác, X² là N, X⁴ là CH, và Y² là CR², trong đó R² là etyl. Trong một số phương án, X² là N, X⁴ là CH, và Y² là CR², trong đó R² là propyl. Trong các phương án nhất định, X² là N, X⁴ là CH, và Y² là CR², trong đó R² là isopropyl. Trong một số phương án, X² là N, X⁴ là CH, và Y² là CR², trong đó R² là *tert*-butyl. Trong các phương án khác, X² là N, X⁴ là CH, và Y² là CR², trong đó R² là xyclopropyl. Trong các phương án nhất định, X² là N, X⁴ là CH, và Y² là CR², trong đó R² là xyclobutyl. Trong một số phương án, X² là N, X⁴ là CH, và Y² là CR², trong đó R² là CF₃. Trong các phương án khác, X² là N, X⁴ là CH, và Y² là CR², trong đó R² là OH. Trong một số phương án, X² là N, X⁴ là CH, và Y² là CR²,

trong đó R^2 là OCH_3 . Trong một số phương án, X^2 là N, X^4 là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là etoxy. Trong các phương án khác, X^2 là N, X^4 là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là SH. Trong một số phương án, X^2 là N, X^4 là CH, trong đó R^2 là SCH_3 . Trong các phương án nhất định, X^2 là N, X^4 là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là SCH_2CH_3 . Trong một số phương án, X^2 là N, X^4 là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là CH_2OH . Trong các phương án nhất định, X^2 là N, X^4 là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là $C(CH_3)_2OH$. Trong một số trường hợp, X^2 là N, X^4 là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là F. Trong các phương án nhất định, X^2 là N, X^4 là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là Cl. Trong một số phương án, X^2 là N, X^4 là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là CN. Trong các phương án khác, X^2 là N, X^4 là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là COOH. Trong một số phương án, X^2 là N, X^4 là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là $COOR^{2'}$, trong đó $R^{2'}$ là H hoặc C_{1-3} alkyl. Trong các phương án nhất định X^2 là N, X^4 là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là $CONH_2$. Trong một số phương án, X^2 là N, X^4 là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là $CONHR^{2'}$, trong đó $R^{2'}$ là H hoặc C_{1-3} alkyl. Trong các phương án khác, X^2 là N, X^4 là CH, và Y^2 là CR^2 , trong đó R^2 là SO_2NH_2 .

Trong các phương án nhất định, đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó nếu X^1 và X^2 đều là N, thì X^3 không phải là C-Cl.

Trong các phương án khác hoặc thay thế, đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó X^1 và X^2 đều là N, và X^3 là N, CH, C-F, hoặc $C(C_1-C_4 \text{ alkyl})$. Trong các phương án khác hoặc thay thế, đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó X^1 là N, X^2 là CH, và X^3 là N, CH, C(halogen) hoặc $C(C_1-C_4 \text{ alkyl})$. Trong các phương án khác hoặc thay thế, đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó X^1 là CH, X^2 là N, và X^3 là N, CH, C(halogen) hoặc $C(C_1-C_4 \text{ alkyl})$. Trong các phương án nhất định, X^1 và X^2 đều là CH, và X^3 là N, CH, C(halogen) hoặc $C(C_1-C_4 \text{ alkyl})$.

Trong các phương án khác hoặc thay thế, đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó X^1 và X^2 đều là N, và X^3 là N. Trong một số phương án, X^1 và X^2 đều là N, và X^3 là CH. Trong một số phương án, X^1 và X^2 đều là N, và X^3 là C-F. Trong một số phương án, X^1 và X^2 đều là N, và X^3 là C-Br. Trong một số phương án, X^1 và X^2 đều là N, và X^3 là C-I. Trong các phương án khác, X^1 và X^2 đều là N, và X^3 là $C(C_1-C_4 \text{ alkyl})$. Trong các phương án khác hoặc thay thế, X^1 là CH hoặc N và X^3 là N, CH, C(halogen) hoặc $C(C_1-C_4 \text{ alkyl})$. Trong các phương án khác hoặc thay thế, đề xuất hợp

chất có công thức (I), trong đó X^2 là CH hoặc N, và X^3 là N, CH, C(halogen) hoặc C(C₁-C₄ alkyl).

Trong các phương án khác hoặc thay thế, X^1 và X^2 đều là CH, và X^3 là N. Trong một số phương án, X^1 và X^2 đều là CH, và X^3 là CH. Trong các phương án nhất định, X^1 và X^2 đều là CH, và X^3 là C(halogen). Trong các phương án nhất định, X^1 và X^2 đều là CH, và X^3 là C-F. Trong các phương án nhất định, X^1 và X^2 đều là CH, và X^3 là C-Cl. Trong các phương án nhất định, X^1 và X^2 đều là CH, và X^3 là C-Br. Trong các phương án nhất định, X^1 và X^2 đều là CH, và X^3 là C-I. Trong các phương án khác, X^1 và X^2 đều là CH, và X^3 là C(C₁-C₄ alkyl).

Trong các phương án khác hoặc thay thế, X^1 là CH, X^2 là N, và X^3 là N. Trong một số phương án, X^1 là CH, X^2 là N, và X^3 là CH. Trong các phương án nhất định, X^1 là CH, X^2 là N, và X^3 là C(halogen). Trong các phương án nhất định, X^1 là CH, X^2 là N, và X^3 là C-F. Trong các phương án nhất định, X^1 là CH, X^2 là N, và X^3 là C-Cl. Trong các phương án nhất định, X^1 là CH, X^2 là N, và X^3 là C-Br. Trong các phương án nhất định, X^1 là CH, X^2 là N, và X^3 là C-I. Trong các phương án khác, X^1 là CH, X^2 là N, và X^3 là C(C₁-C₄ alkyl).

Trong các phương án khác hoặc thay thế, X^1 là N, X^2 là CH, và X^3 là N. Trong một số phương án, X^1 là N, X^2 là CH, và X^3 là CH. Trong các phương án nhất định, X^1 là N, X^2 là CH, và X^3 là C(halogen). Trong các phương án nhất định, X^1 là N, X^2 là CH, và X^3 là C-F. Trong các phương án nhất định, X^1 là N, X^2 là CH, và X^3 là C-Cl. Trong các phương án nhất định, X^1 là N, X^2 là CH, và X^3 là C-Br. Trong các phương án nhất định, X^1 là N, X^2 là CH, và X^3 là C-I. Trong các phương án khác, X^1 là N, X^2 là CH, và X^3 là C(C₁-C₄ alkyl).

Trong các phương án khác hoặc thay thế, X^1 là N và X^3 là N. Trong một số phương án, X^1 là N và X^3 là CH. Trong các phương án nhất định, X^1 là N và X^3 là C(halogen). Trong các phương án nhất định, X^1 là N và X^3 là C-F. Trong các phương án nhất định, X^1 là N và X^3 là C-Cl. Trong các phương án nhất định, X^1 là N và X^3 là C-Br. Trong các phương án nhất định, X^1 là N và X^3 là C-I. Trong các phương án khác, X^1 là N và X^3 là C(C₁-C₄ alkyl).

Trong các phương án khác hoặc thay thế, X^1 là CH và X^3 là N. Trong một số phương án, X^1 là CH và X^3 là CH. Trong các phương án nhất định, X^1 là CH và X^3 là

C(halogen). Trong các phương án nhất định, X^1 là CH và X^3 là C-F. Trong các phương án nhất định, X^1 là CH và X^3 là C-Cl. Trong các phương án nhất định, X^1 là CH và X^3 là C-Br. Trong các phương án nhất định, X^1 là CH và X^3 là C-I. Trong các phương án khác, X^1 là CH và X^3 là C(C₁-C₄ alkyl).

Trong các phương án khác hoặc thay thế, X^1 là C(halogen) và X^3 là N. Trong một số phương án, X^1 là C(halogen) và X^3 là CH. Trong các phương án nhất định, X^1 là C(halogen) và X^3 là C(halogen). Trong các phương án nhất định, X^1 là C(halogen) và X^3 là C-F. Trong các phương án nhất định, X^1 là C(halogen) và X^3 là C-Cl. Trong các phương án nhất định, X^1 là C(halogen) và X^3 là C-Br. Trong các phương án nhất định, X^1 là C(halogen) và X^3 là C-I. Trong các phương án khác, X^1 là C(halogen) và X^3 là C(C₁-C₄ alkyl).

Trong các phương án khác hoặc thay thế, X^1 là C(C₁-C₄ alkyl) và X^3 là N. Trong một số phương án, X^1 là C(C₁-C₄ alkyl) và X^3 là CH. Trong các phương án nhất định, X^1 là C(C₁-C₄ alkyl) và X^3 là C(halogen). Trong các phương án nhất định, X^1 là C(C₁-C₄ alkyl) và X^3 là C-F. Trong các phương án nhất định, X^1 là C(C₁-C₄ alkyl) và X^3 là C-Cl. Trong các phương án nhất định, X^1 là C(C₁-C₄ alkyl) và X^3 là C-Br. Trong các phương án nhất định, X^1 là C(C₁-C₄ alkyl) và X^3 là C-I. Trong các phương án khác, X^1 là C(C₁-C₄ alkyl) và X^3 là C(C₁-C₄ alkyl).

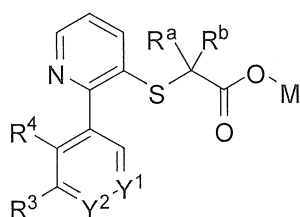
Trong các phương án khác hoặc thay thế, X^2 là CH và X^3 là N. Trong một số phương án, X^2 là CH và X^3 là CH. Trong các phương án nhất định, X^2 là CH và X^3 là C(halogen). Trong các phương án nhất định, X^2 là CH và X^3 là C-F. Trong các phương án nhất định, X^2 là CH và X^3 là C-Cl. Trong các phương án nhất định, X^2 là CH và X^3 là C-Br. Trong các phương án nhất định, X^2 là CH và X^3 là C-I. Trong các phương án khác, X^2 là CH và X^3 là C(C₁-C₄ alkyl).

Trong các phương án khác hoặc thay thế, X^2 là N và X^3 là N. Trong một số phương án, X^2 là N và X^3 là CH. Trong các phương án nhất định, X^2 là N và X^3 là C(halogen). Trong các phương án nhất định, X^2 là N và X^3 là C-F. Trong các phương án nhất định, X^2 là N và X^3 là C-Cl. Trong các phương án nhất định, X^2 là N và X^3 là C-Br. Trong các phương án nhất định, X^2 là N và X^3 là C-I. Trong các phương án khác, X^2 là N và X^3 là C(C₁-C₄ alkyl).

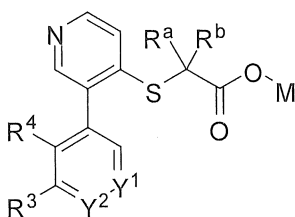
Trong các phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) không phải là axit 1-(3-(4-cyanophenyl)pyridin-4-ylthio)xyclopropanecarboxylic.

Phương án khác đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó một trong số X^1 , X^2 , X^3 hoặc X^4 là N.

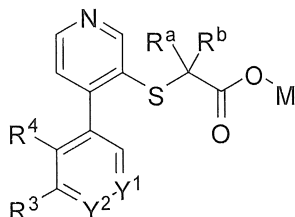
Phương án khác đề xuất hợp chất có công thức (I) có cấu trúc có công thức (I-A), (I-B), (I-C) hoặc (I-D):



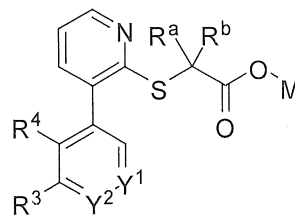
(I-A),



(I-B),



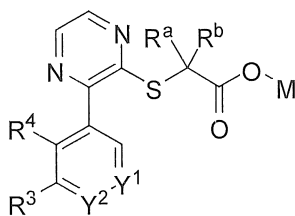
(I-C),



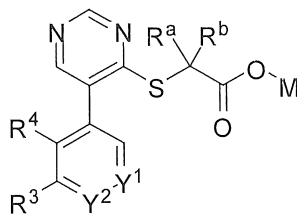
(I-D).

Phương án khác đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó hai trong số X^1 , X^2 , X^3 hoặc X^4 là N.

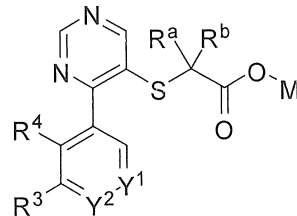
Phương án khác đề xuất hợp chất có công thức (I) có cấu trúc có công thức (I-E), (I-F) hoặc (I-G):



(I-E),

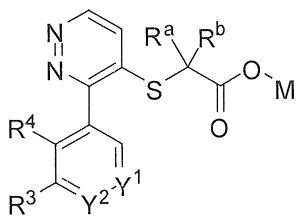


(I-F),

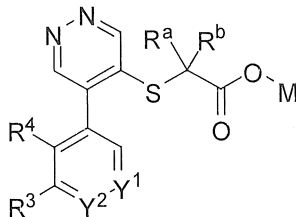


(I-G).

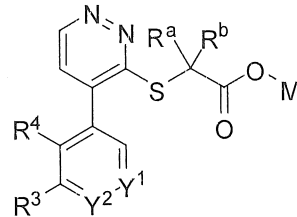
Phương án khác đề xuất hợp chất có công thức (I) có cấu trúc có công thức (I-H), (I-I) hoặc (I-J):



(I-H),



(I-I),



(I-J).

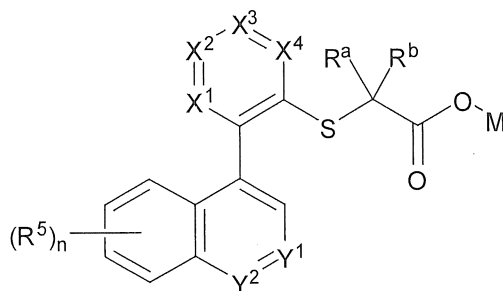
Phương án khác đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là H, CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F hoặc Cl; và R^4 là H, CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F hoặc Cl.

Phương án khác đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 và R^4 đều là H.

Phương án khác hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng 5 hoặc 6 nguyên tử tùy ý được thể, tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S, trong đó vòng 5 hoặc 6 nguyên tử có thể là vòng bão hòa, không bão hòa hoặc thơm.

Phương án khác đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng thơm 6 nguyên tử tùy ý được thể.

Phương án khác đề xuất hợp chất có công thức (I) có cấu trúc có công thức (I-K):



(I-K)

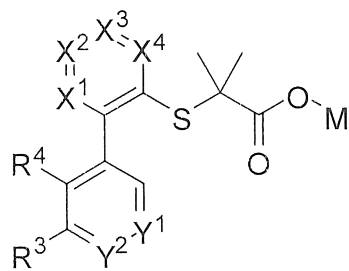
trong đó n là 1, 2, 3 hoặc 4; và

mỗi R^5 được chọn độc lập từ H, metyl, etyl, propyl, isopropyl, *tert*-butyl, xyclopropyl, xyclobutyl, CF_3 , OH, OCH_3 , etoxy, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, Cl, F, CN, COOH, $COOR^{5'}$, $CONH_2$, $CONHR^{5'}$ hoặc SO_2NH_2 ; trong đó $R^{5'}$ là H hoặc C_{1-3} alkyl.

Phương án khác đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó R^a là H hoặc CH_3 ; và R^b là H hoặc CH_3 .

Phương án khác đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó R^a và R^b đều là CH_3 .

Phương án khác đề xuất hợp chất có công thức (I) có cấu trúc có công thức (I-L):

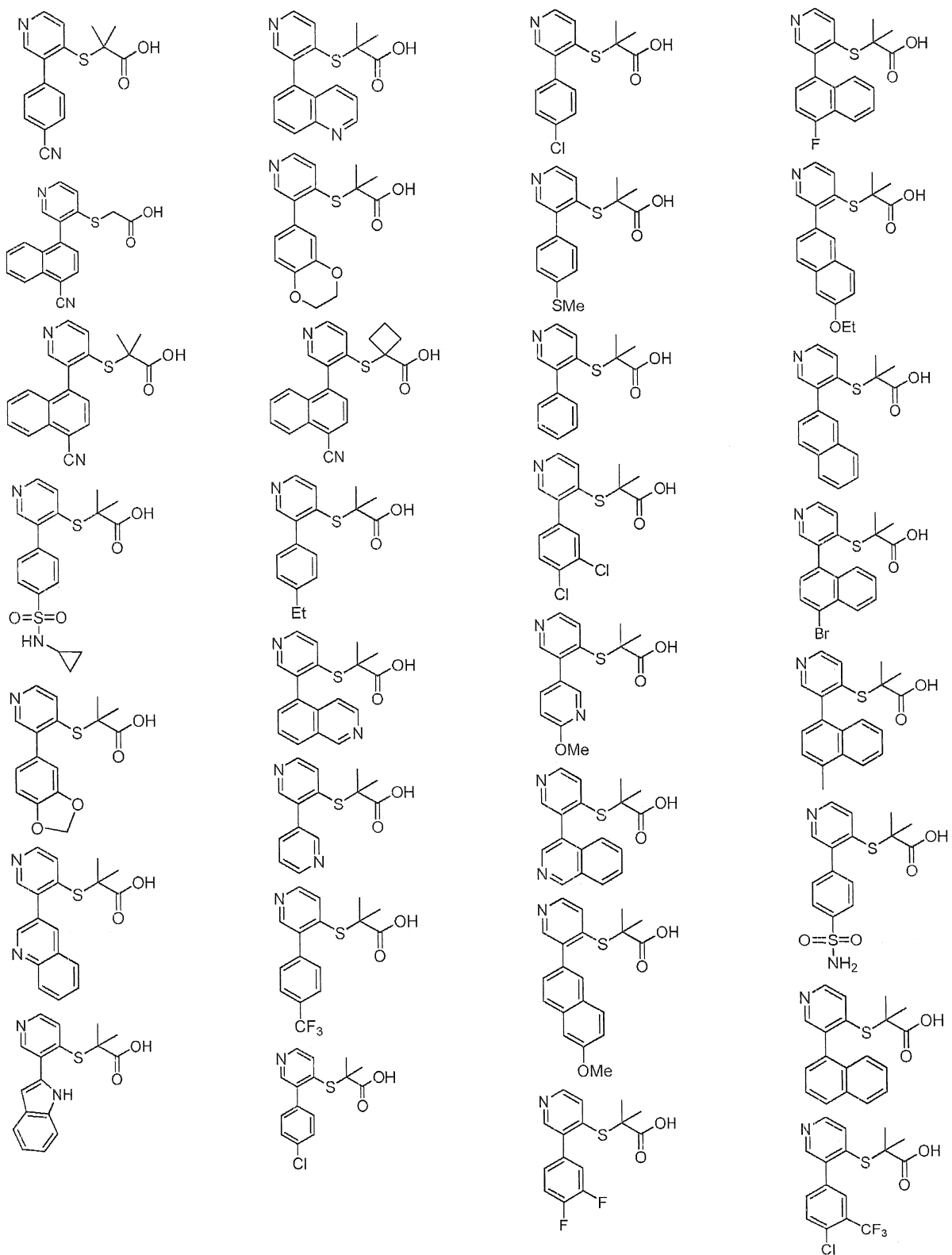


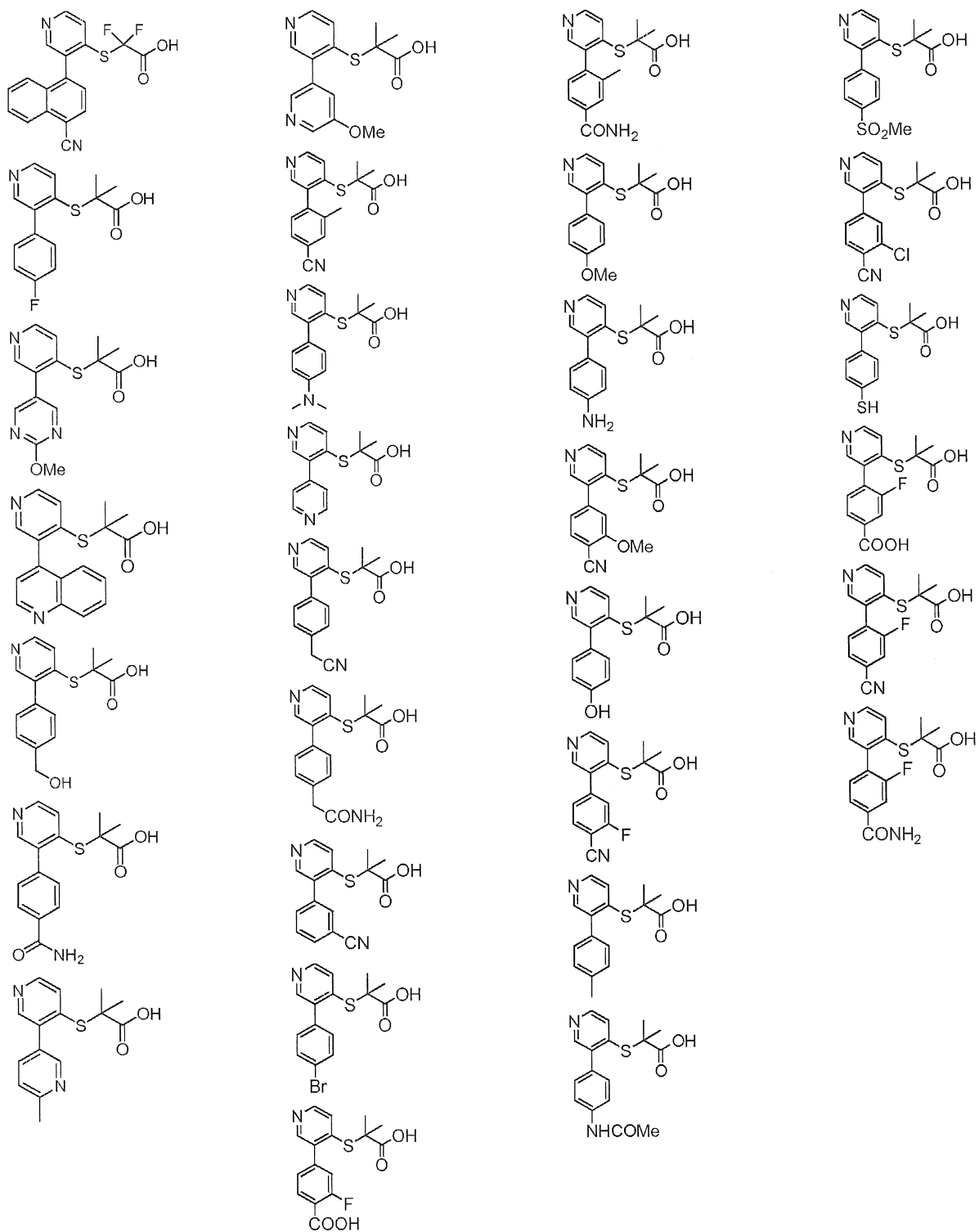
(I-L).

Phương án khác đề xuất hợp chất có công thức (I-L) trong đó X¹ là CH; X² là N; X³ là CH; và X⁴ là CH.

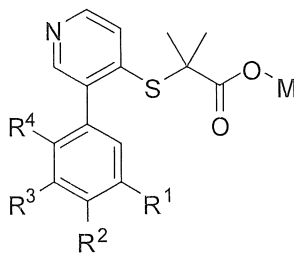
Phương án khác đề xuất hợp chất có công thức (I-L) trong đó Y¹ là CR¹; và Y² là CR².

Phương án khác đề xuất hợp chất có công thức (I-L) được chọn từ:





Phương án khác đề xuất hợp chất có công thức (I) có cấu trúc có công thức (I-M):



(I-M).

Phương án khác đề xuất hợp chất có công thức (I-M), trong đó R^1 , R^3 và R^4 đều là H.

Phương án khác đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó R^a và R^b cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng 3-, 4-, 5- hoặc 6 nguyên tử, tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S.

Phương án khác đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó R^a và R^b cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng 3-, 4-, 5- hoặc 6 nguyên tử.

Phương án khác đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó R^a và R^b cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng 4 nguyên tử.

Phương án khác đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó M là H.

Phương án khác đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó M là C_1 - C_3 alkyl.

Phương án khác đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó M là cation được dụng.

Phương án khác đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó cation được dụng là Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , NH_4^+ , tetrametylamoni, tetraetylamoni, metylamino, dimetylamino, trimetylamino hoặc trietylamino.

Quy trình tổng hợp

Trong khía cạnh khác, phương pháp tổng hợp hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được đề xuất. Trong một số phương án, các hợp chất được mô tả có thể được điều chế bằng các phương pháp được mô tả dưới đây. Quy trình và ví dụ dưới đây nhằm mục đích minh họa cho các phương pháp này. Các quy trình cũng như ví

dự này không được coi là làm giới hạn phạm vi của sáng chế dưới bất kỳ hình thức nào. Trong một số phương án, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được tổng hợp bằng phương pháp thích hợp bất kỳ.

Trong một số phương án, nguyên liệu được sử dụng để tổng hợp các hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này thu được từ các nguồn trên thị trường, ví dụ Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.). Trong một số phương án, nguyên liệu được sử dụng cho sự tổng hợp các hợp chất như được mô tả được tổng hợp bằng cách sử dụng các kỹ thuật và vật liệu được mô tả, ví dụ trong March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., (Wiley 1992); Carey và Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A và B (Plenum 2000, 2001), và Green và Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd Ed., (Wiley 1999) (tất cả được kết hợp qua tham khảo nội dung bộc lộ này). Trong một số phương án, các phương pháp tổng hợp dưới đây được sử dụng.

Sự hình thành của các liên kết cộng hóa trị bằng phản ứng của ái điện tử với ái nhân

Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được biến đổi bằng cách sử dụng các ái điện tử hoặc ái nhân khác nhau để tạo thành các nhóm chức mới hoặc các phần tử thế. Bảng dưới đây có tên là “Ví dụ về các liên kết cộng hóa trị và các tiền chất của chúng” liệt kê các ví dụ chọn lọc về liên kết cộng hóa trị và các nhóm chức tiền chất mà tạo ra và có thể được sử dụng làm đường dẫn về phía hỗn hợp của các ái điện tử và ái nhân khác nhau có sẵn. Các nhóm chức tiền chất được thể hiện là các nhóm có ái lực với điện tử và các nhóm ưa nhân.

Ví dụ về các liên kết cộng hóa trị và các tiền chất của chúng

Liên kết cộng hóa trị	Ái điện tử	Ái nhân
Carboxamit	Este hoạt hóa	Amin/anilin
Carboxamit	Axyl azit	Amin/anilin
Carboxamit	Axyl halogennua	Amin/anilin
Este	Axyl halogenua	Rượu/phenol
Este	Axyl nitril	Rượu/phenol

Liên kết cộng hóa trị	Ái điện tử	Ái nhân
Carboxamit	Axyl nitril	Amin/anilin
Imin	Aldehyt	Amin/anilin
Hydrazon	Aldehyt hoặc keton	Hydrazin
Oxime	Aldehyt hoặc keton	Hydroxylamin
Alkyl amin	Alkyl halogenua	Amins/anilin
Este	Alkyl halogenua	Axit carboxylic
Thioete	Alkyl halogenua	Thiol
Ete	Alkyl halogenua	Rượu/phenol
Thioete	Alkyl sulfonat	Thiol
Este	Alkyl sulfonat	Axit carboxylic
Ete	Alkyl sulfonat	Rượu/phenol
Este	Anhydrit	Rượu/phenol
Carboxamit	Anhydrit	Amin/anilin
Thiophenol	Aryl halogenua	Thiol
Aryl amin	Aryl halogenua	Amins
Thioete	Aziridin	Thiol
Boronat este	Boronat	Glycol
Carboxamit	Axit carboxylic	Amins/anilin
Este	Axit carboxylic	Rượu
Hydrazin	Hydrazit	Axit carboxylic
<i>N</i> -axylure hoặc Anhydrit	Carbodiimit	Axit carboxylic
Este	Diazoalkan	Axit carboxylic

Liên kết cộng hóa trị	Ái điện tử	Ái nhân
Thioete	Epoxit	Thiol
Thioete	Haloaxetamit	Thiol
Ammotriazin	Halotriazin	Amin/anilin
Triazinyl ete	Halotriazin	Rượu/phenol
Amidin	Imido este	Amins/anilin
Ure	Isoxyanat	Amins/anilin
Uretan	Isoxyanat	Rượu/phenol
Thioure	Isotioxyanat	Amins/anilin
Thioete	Maleimit	Thiol
Phosphit este	Phosphoramidit	Rượu
Silyl ete	Silyl halogenua	Rượu
Alkyl amin	Sulfonat este	Amin/anilin
Thioete	Sulfonat este	Thiol
Este	Sulfonat este	Axit carboxylic
Ete	Sulfonat este	Rượu
Sulfonamit	Sulfonyl halogenua	Amins/anilin
Sulfonat este	Sulfonyl halogenua	Phenol/rượu

Sự sử dụng các nhóm bảo vệ

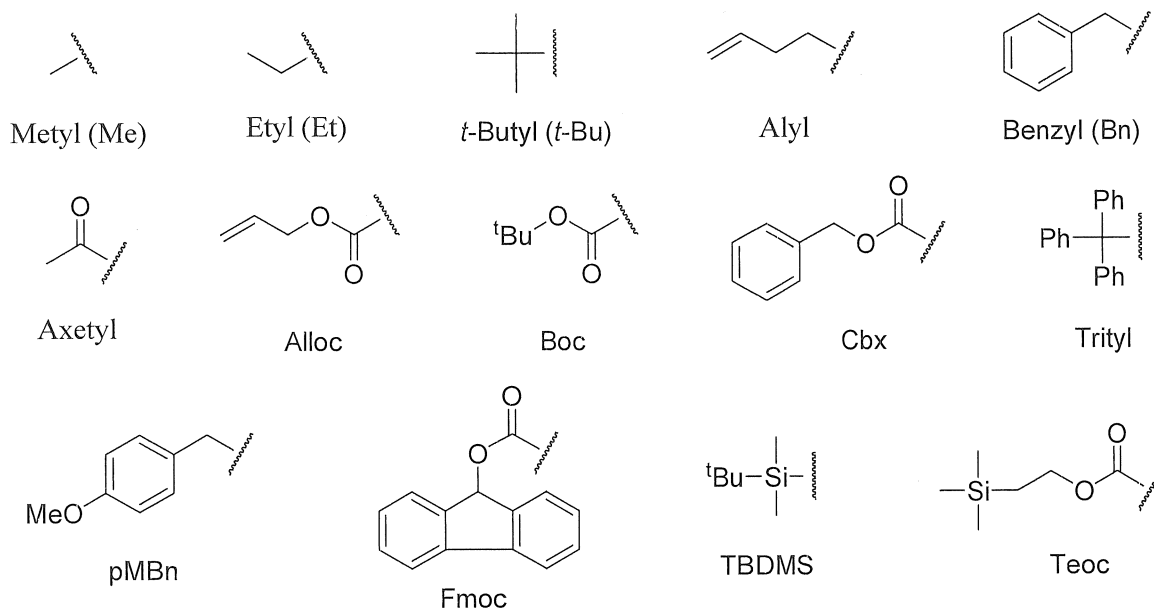
Trong một số phản ứng được mô tả trong bản mô tả này, cần bảo vệ các nhóm chức phản ứng, ví dụ các nhóm hydroxy, amino, imino, thio hoặc carboxy, trong đó các nhóm này thích hợp trong sản phẩm cuối cùng, để tránh sự tham gia không mong muốn của chúng trong các phản ứng. Các nhóm bảo vệ được sử dụng để khóa một số hoặc tất cả các gốc phản ứng và ngăn chặn các nhóm này tham gia vào các phản ứng hóa học cho đến khi nhóm bảo vệ được loại bỏ. Tốt hơn là mỗi nhóm bảo vệ có thể

loại bỏ bằng các phương tiện khác nhau. Các nhóm bảo vệ mà được phân tách dưới các điều kiện phản ứng hoàn toàn khác nhau đáp ứng yêu cầu loại bỏ khác nhau. Các nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ bằng axit, bazơ, và sự thủy phân. Các nhóm như trityl, dimetoxypentyl, axetal và t-butyl dimethylsilyl là axit không ổn định và, trong một số phương án, được sử dụng để bảo vệ các gốc phản ứng carboxy và hydroxy trong sự có mặt của các nhóm amino được bảo vệ bằng các nhóm Cbz, mà có thể loại bỏ bằng sự thủy phân, và các nhóm Fmoc, mà là bazơ không ổn định. Trong một số phương án, axit carboxylic và các gốc phản ứng hydroxy được khóa bằng các nhóm không ổn định, ví dụ nhưng không hạn chế ở methyl, ethyl, và axetyl trong sự có mặt của các amin bị khóa bằng các nhóm không ổn định axit như t-butyl carbamat hoặc bằng các carbamat mà đều là axit và bazơ ổn định nhưng có thể loại bỏ bằng sự thủy phân.

Trong một số phương án, axit carboxylic và các gốc phản ứng hydroxy cũng bị khóa bằng các nhóm bảo vệ có thể loại bỏ bằng sự thủy phân, ví dụ nhóm benzyl, trong khi các nhóm amin có khả năng liên kết hydro với các axit bị khóa bằng các nhóm không ổn định như Fmoc. Trong một số phương án, các gốc phản ứng axit được bảo vệ bằng sự biến đổi thành các hợp chất este đơn giản như được minh họa trong bản mô tả này, hoặc chúng bị khóa bằng các nhóm bảo vệ có thể loại bỏ bằng sự thủy phân như 2,4-dimethoxybenzyl, trong khi các nhóm amino cùng tồn tại bị khóa bằng các silyl carbamat không ổn định fluorua.

Các nhóm khóa alkyl hữu ích trong sự có mặt của các nhóm bảo vệ axit và bazơ do các nhóm bảo vệ axit ổn định và sau đó có thể được loại bỏ bằng kim loại hoặc chất xúc tác pi-axit. Ví dụ, axit carboxylic bị khóa allyl có thể được khử bảo vệ bằng phản ứng được xúc tác Pd trong sự có mặt của t-butyl carbamat không ổn định axit hoặc các nhóm bảo vệ amin axetat không ổn định bazơ. Trong một số phương án, các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này hoặc các dạng trung gian của chúng, được gắn vào nhựa. Miễn là gốc được gắn vào nhựa, nhóm chức đó bị khóa và không thể phản ứng. Sau khi được giải phóng khỏi nhựa, nhóm chức sẵn sàng tham gia phản ứng.

Trong một số phương án, các nhóm bảo vệ hoặc khóa được chọn từ:

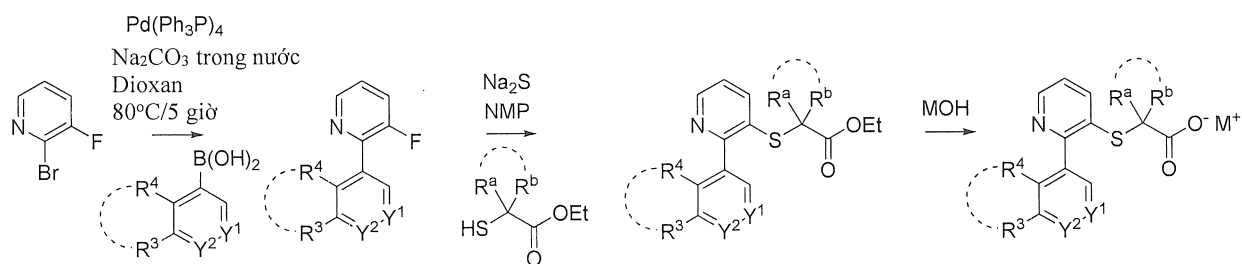


Các nhóm bảo vệ: phần mô tả chi tiết các kỹ thuật có thể áp dụng cho sự tạo thành của các nhóm bảo vệ và sự loại bỏ chúng được mô tả trong Greene và Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, và Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, mà được kết hợp trong bản mô tả này qua tham khảo.

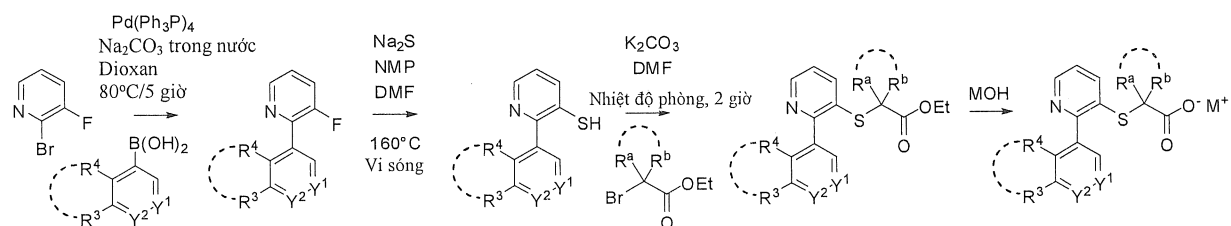
Điều chế hợp chất có công thức I

Bản mô tả này mô tả các quy trình điều chế hợp chất có công thức I. Trong một số phương án, sự tổng hợp các hợp chất của sáng chế được thực hiện theo quy trình mô tả dưới đây. Nhìn chung, mạch bên axit thioaxetic được gắn qua các phản ứng thế ưa nhân và liên kết biaryl được cấu trúc bởi phản ứng ghép qua trung gian Pd (0) của axit boronic vào aryl bromua. Hợp chất biaryl tạo thành có thể được xử lý thành các hợp chất mong muốn có công thức (I) thông qua các kỹ thuật chuẩn. Sơ đồ từ I-A-a đến Sơ đồ I-H-a minh họa một số các phương pháp tổng hợp được đưa ra nhưng không bị coi là làm giới hạn phạm vi của các phương pháp tổng hợp hữu ích để điều chế các hợp chất có công thức I.

Sơ đồ I-A-a:

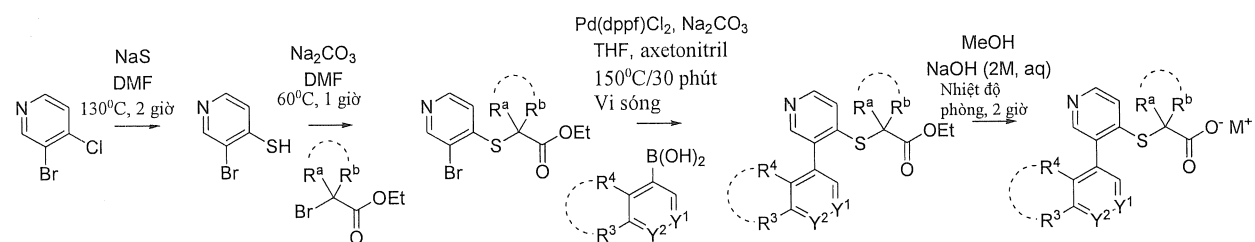


Sơ đồ I-A-b:

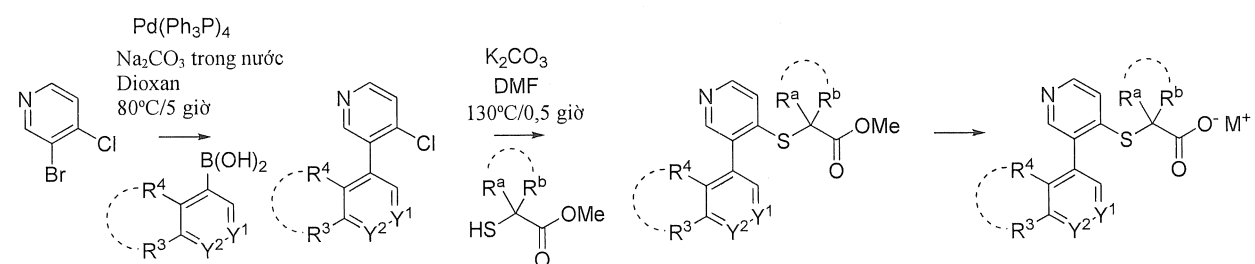


Các kỹ thuật tương tự có thể được sử dụng để tổng hợp các dẫn xuất pyridin được thể hiện dưới đây.

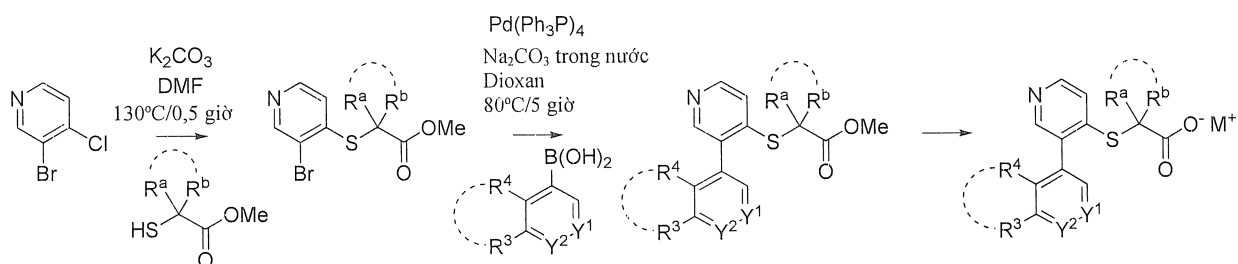
Sơ đồ I-B-a:



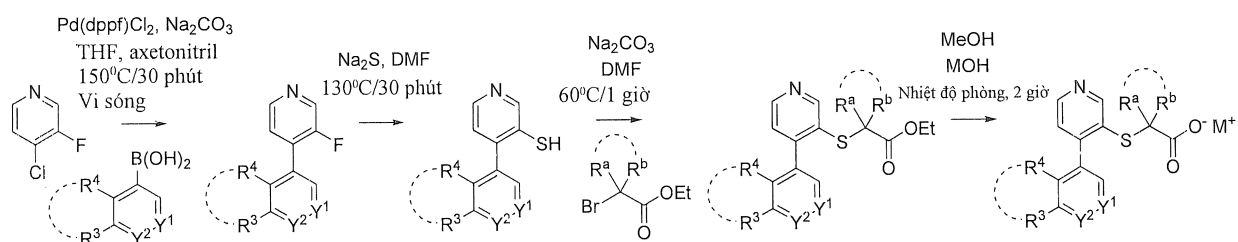
Sơ đồ I-B-b:



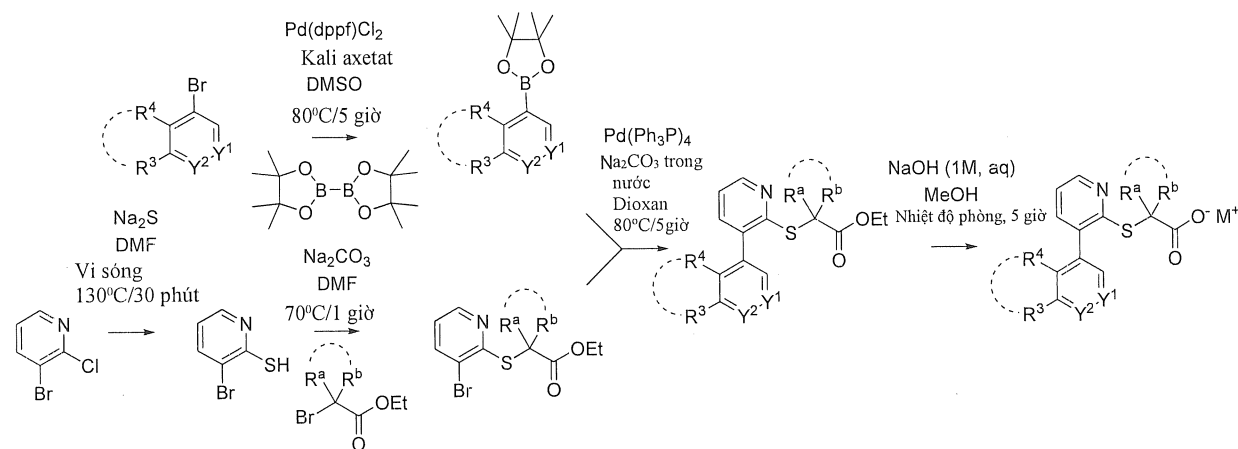
Sơ đồ I-B-c:



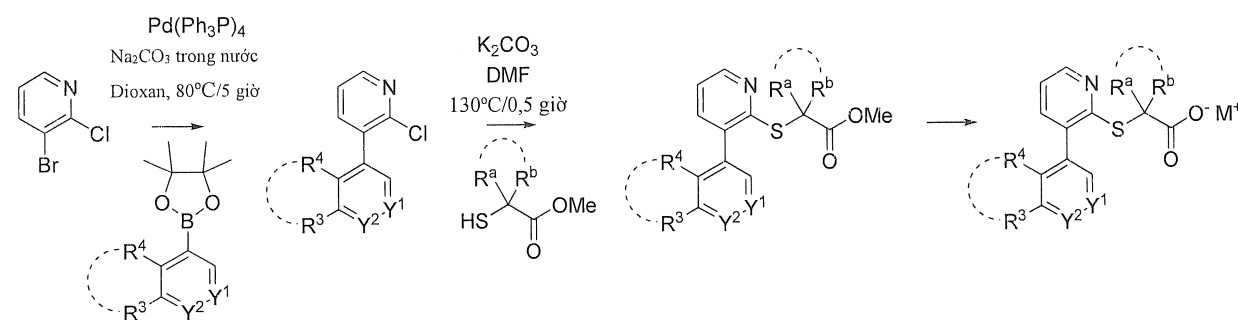
Sơ đồ I-C:



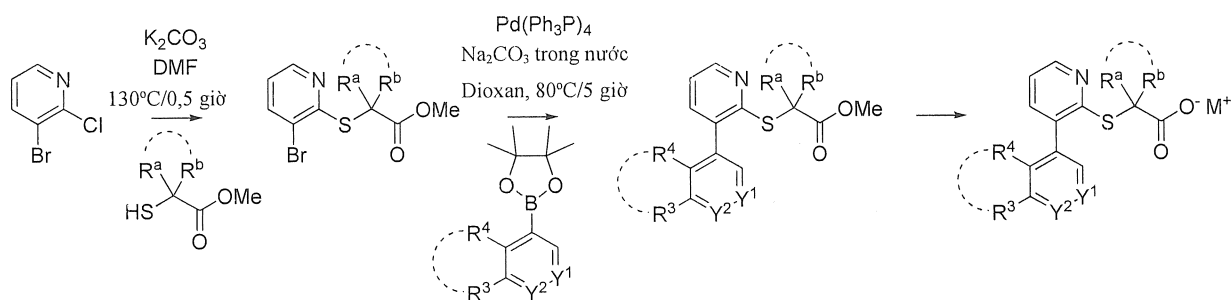
Sơ đồ I-D-a:



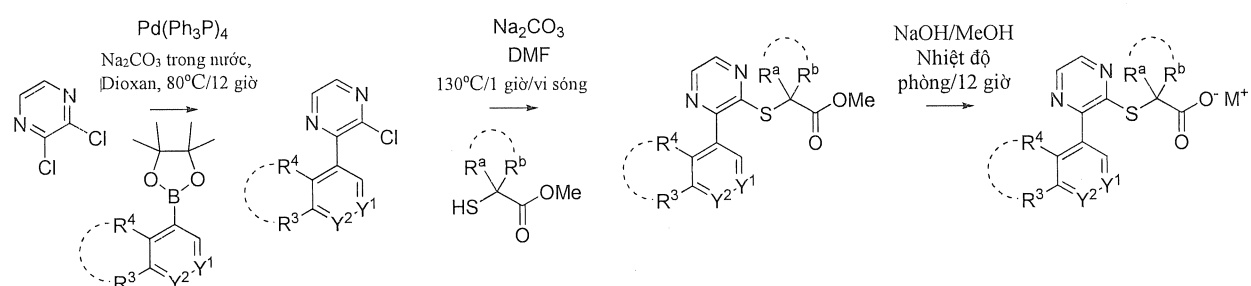
Sơ đồ I-D-b:



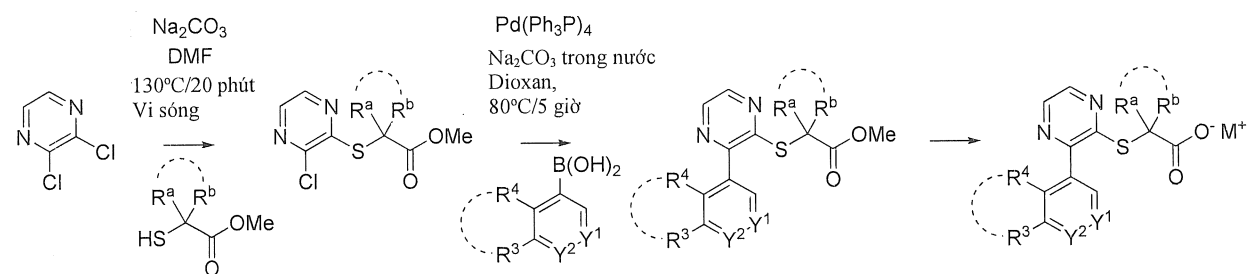
Sơ đồ I-D-c:



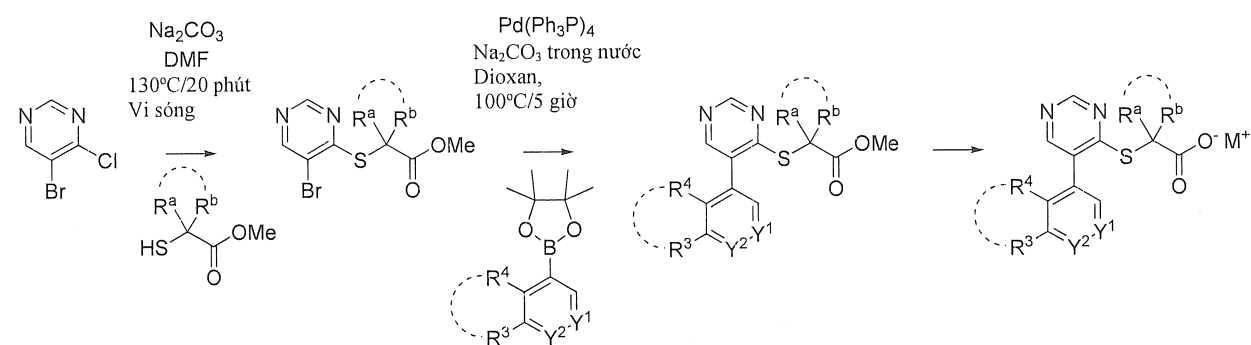
Sơ đồ I-E-a:



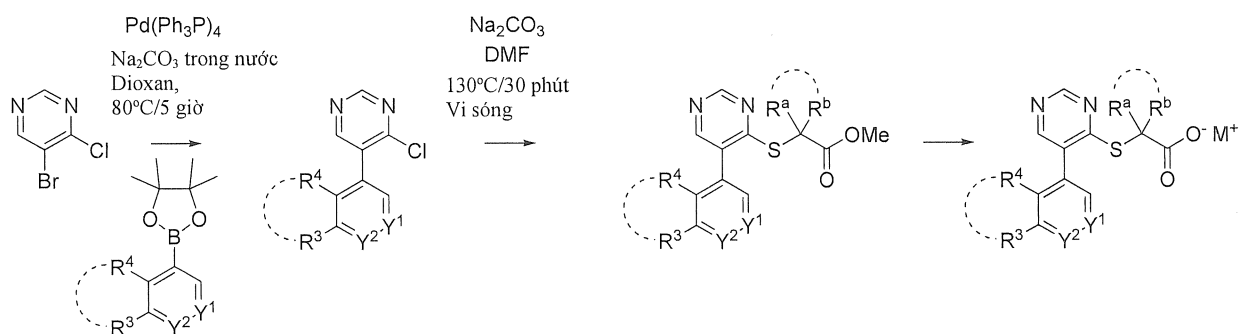
Sơ đồ I-E-b:



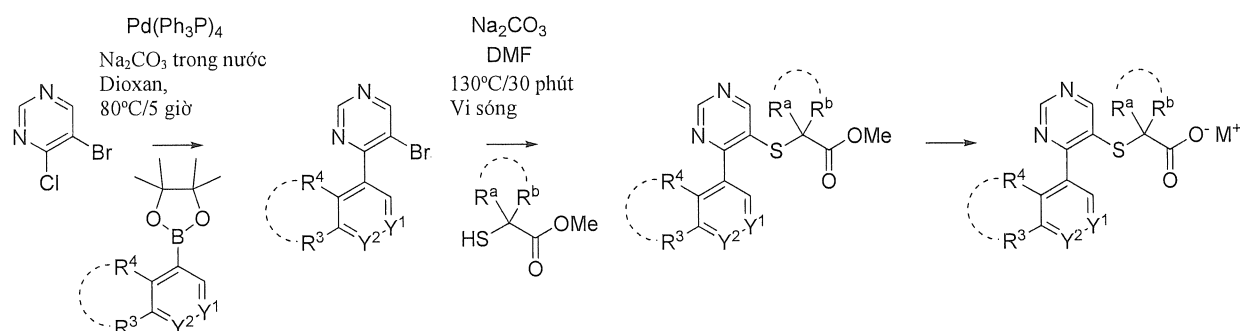
Sơ đồ I-F-a:



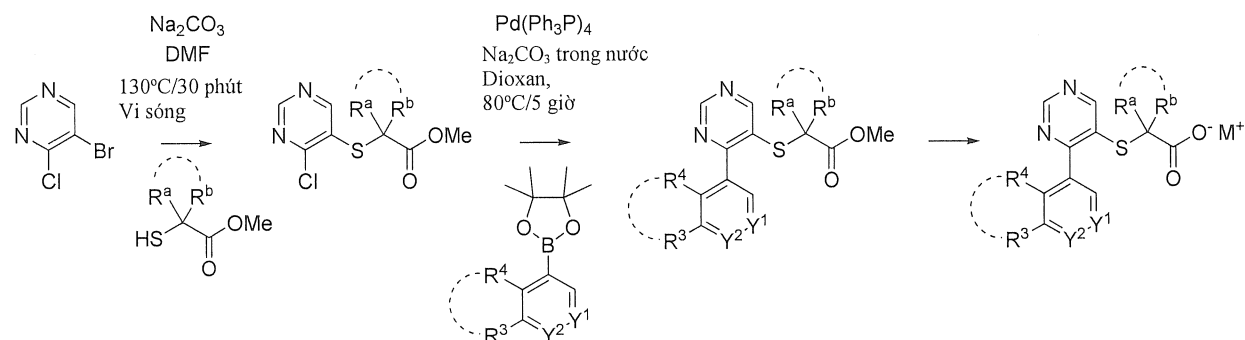
Sơ đồ I-F-b:



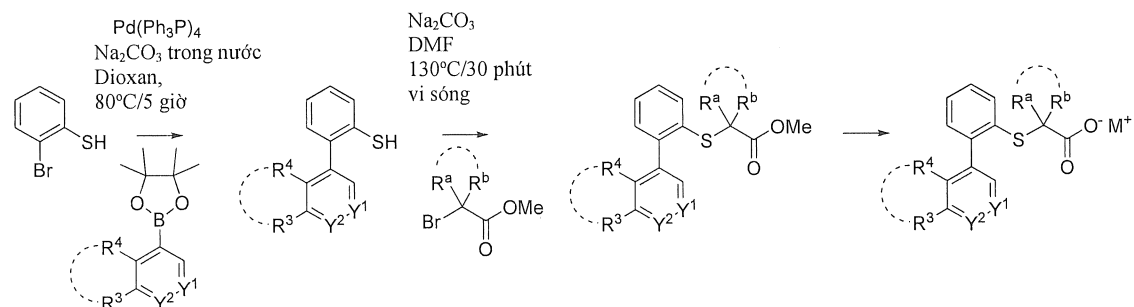
Sơ đồ I-G-a:



Sơ đồ I-G-b:



Sơ đồ I-H-a:



Các dạng hợp chất khác của các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này

Các chất đồng phân

Trong một số phương án, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này tồn tại ở dạng các chất đồng phân hình học. Trong một số phương án, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có một hoặc nhiều liên kết đôi. Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này bao gồm tất cả các chất đồng phân cis, trans, syn, anti, entgegen (E), và zusammen (Z) cũng như các hỗn hợp tương ứng của chúng. Trong một số tình huống, các hợp chất tồn tại là các chất hỗn biến. Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này bao gồm tất cả các chất hỗn biến có thể thuộc công thức được mô tả. Trong một số tình huống, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có một hoặc nhiều tâm không đối xứng và mỗi tâm tồn tại trong cấu hình R, hoặc cấu hình S. Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này bao gồm tất cả các dạng đồng phân không đối quang, đồng phân đối ảnh và epime cũng như các hỗn hợp tương ứng của chúng. Trong một số phương án bổ sung của các hợp chất và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, các hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc đồng phân không đối quang, là kết quả của bước điều chế, kết hợp hoặc biến đổi lẫn nhau riêng lẻ, hữu ích cho các ứng dụng được mô tả trong bản mô tả này. Trong một số phương án, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được điều chế là các chất đồng phân lập thể riêng lẻ của chúng bằng phản ứng của hỗn hợp raxemic của hợp chất với chất hòa tan hoạt tính quang học để tạo thành cặp hợp chất đồng phân không đối ảnh, tách các chất đồng phân đối quang và thu hồi các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết quang học.

Trong một số phương án, các phức hợp có thể phân ly được ưu tiên (ví dụ, các muối đồng phân không đối quang tinh thể). Trong một số phương án, các chất đồng phân không đối quang có đặc tính vật lý phân biệt (ví dụ, điểm nóng chảy, điểm sôi, tính hòa tan, độ phản ứng, v.v.) và được tách ra bằng các lợi dụng các điểm không tương đồng này. Trong một số phương án, các chất đồng phân không đối quang được tách ra bằng sắc ký không đối xứng, hoặc tốt hơn là, bằng các kỹ thuật phân tách/phân giải dựa vào những khác biệt về độ hòa tan. Trong một số phương án, chất đồng phân đối ảnh tinh khiết quang học, sau đó được thu hồi, cùng với chất phân giải, bằng phương pháp thực hiện bất kỳ không dẫn đến sự raxemic hóa.

Hợp chất được đánh dấu

Trong một số phương án, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này tồn tại ở dạng được đánh dấu đồng vị của chúng. Trong một số phương án, các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này bao gồm các phương pháp điều trị bệnh bằng cách dùng các hợp chất được đánh dấu đồng vị này. Trong một số phương án, các phương pháp được bộc lộ bao gồm các phương pháp điều trị bệnh bằng cách dùng các hợp chất được đánh dấu đồng vị này làm dược phẩm. Do đó, trong một số phương án, các hợp chất được bộc lộ bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị mà giống hệt các hợp chất được nêu, nhưng thực tế một hoặc nhiều nguyên tử bị thay thế bằng một nguyên tử có nguyên tử khối hoặc số khối khác với nguyên tử khối hoặc số khối thường thấy trong tự nhiên. Ví dụ về các đồng vị mà có thể được kết hợp vào các hợp chất của sáng chế bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo và clorua, như ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , và ^{36}Cl . Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, và các chất chuyển hóa, các muối dược dụng, este, tiền dược chất, solvat, hydrat hoặc các dẫn xuất của chúng mà chứa các đồng vị nêu trên và/hoặc các đồng vị khác của các nguyên tử khác nằm trong phạm vi của sáng chế. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị nhất định, ví dụ, các hợp chất mà các đồng vị phóng xạ như ^3H và ^{14}C được kết hợp vào, hữu ích trong thử nghiệm phân phối thuốc và/hoặc nền vào mô. Các đồng vị được triti hóa, tức là ^3H và C-14 đặc biệt được ưu tiên vì tính dễ điều chế và khả năng phát hiện của chúng. Hơn nữa, sự thế bằng các đồng vị nặng như deuteri, tức là ^2H , tạo ra ưu điểm trị liệu nhất định do tính ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ, chu kỳ bán rã *in vivo* tăng hoặc yêu cầu liều dùng giảm. Trong một số phương án, các hợp chất được đánh dấu đồng vị, muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat hoặc dẫn xuất của chúng được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ.

Trong một số phương án, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được đánh dấu bằng các phương tiện khác, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sự sử dụng các nhóm mang màu hoặc các gốc huỳnh quang, các chất đánh dấu phát sáng sinh học hoặc các chất đánh dấu phát sáng hóa học.

Các muối được dụng

Trong một số phương án, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này tồn tại là các muối được dụng của chúng. Trong một số phương án, các phương pháp được bộc lộ bao gồm các phương pháp điều trị bệnh bằng cách dùng các muối được dụng. Trong một số phương án, các phương pháp được bộc lộ bao gồm các phương pháp điều trị bệnh bằng cách dùng các muối được dụng làm các dược phẩm.

Trong một số phương án, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có các nhóm axit hoặc bazơ và do đó phản ứng với bazơ hữu cơ hoặc vô cơ bất kỳ, và các axit hữu cơ và vô cơ để tạo thành muối được dụng. Trong một số phương án, các muối này được điều chế tại chỗ trong quá trình phân tách cuối cùng và tinh chế các hợp chất theo sáng chế, hoặc bằng phản ứng riêng lẻ của hợp chất đã tinh chế ở dạng tự do với axit hoặc bazơ thích hợp, và phân tách các muối được tạo thành.

Ví dụ về các muối được dụng bao gồm các muối được điều chế bằng phản ứng của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này với axit khoáng, hữu cơ hoặc axit vô cơ, các muối này bao gồm axetat, acrylat, adipat, alginat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, bisulfit, bromua, butyrat, butyn-1,4-dioat, camphorat, camphorsulfonat, caproat, caprylat, clobenzoat, clorua, xitrat, xyclopentanepropionat, decanoat, digluconat, dihydrogenphosphat, dinitrobenzoat, dodexylsulfat, etansulfonat, format, fumarat, glucoheptanoat, glycerophosphat, glycolat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hexyne-1,6-dioat, hydroxybenzoat, γ -hydroxybutyrat, hydroclorua, hydrobromua, hydro, 2-hydroxyetanSulfonat, iodide, isobutyrat, lactat, maleat, malonat, metansulfonat, mandelat metaphosphat, metansulfonat, metoxybenzoat, metylbenzoat, monohydrogenphosphat, 1-napthalensulfonat, 2-napthalenSulfonat, nicotinat, nitrat, palmoat, pectinat, persulfat, 3-phenylpropionat, phosphat, picrat, pivalat, propionat, pyrosulfat, pyrophosphat, propiolat, phthalat, phenylaxetat, phenylbutyrat, propansulfonat, salicylat, succinat, sulfat, sulfit, succinat, suberat, sebacat, sulfonat, tartrat, thioxyanat, tosylat undeconat và xylensulfonat.

Hơn nữa, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được điều chế là các muối được dụng được tạo thành bằng phản ứng của dạng bazơ tự do của hợp chất với axit vô cơ hoặc hữu cơ được dụng, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các axit hữu cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulphuric, axit nitric, axit

metaphosphoric của axit phosphoric, và tương tự, và các axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit hexanoic, axit xyclopentanpropionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit lactic, axit malonic, axit succinic, axit malic, axit maleic, axit fumaric, axit Q-toluensulfonic, axit tartaric, axit trifloaxetic, axit xitric, axit benzoic, axit 3-(4-hydroxybenzoyl)benzoic, axit xinamic, axit mandelic, axit arylsulfonic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit 1,2-etandisulfonic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit benzensulfonic, axit 2-naphtalensulfonic, axit 4-metylbixyclo-[2.2.2]oct-2-en-1-carboxylic, axit glucoheptonic, axit 4,4'-metylenbis-(3-hydroxy-2-en-1-carboxylic), axit 3-phenylpropionic, axit trimetylaxetic, axit butylaxetic bậc ba, axit lauryl sulphuric, axit gluconic, axit glutamic, axit hydroxynaphtoic, axit vòng béo, axit stearic và axit muconic. Trong một số phương án, các axit khác, như oxalic, mặc dù không phải là axit được dụng, được sử dụng trong điều chế các muối hữu ích làm các chất trung gian để thu được hợp chất theo sáng chế và các muối cộng axit được dụng của chúng.

Trong một số phương án, các hợp chất này được mô tả mà bao gồm nhóm axit tự do phản ứng với bazơ thích hợp như hydroxit, cacbonat, bicacbonat, sulfat, hoặc cation kim loại được dụng, với amoniac, hoặc với amin hữu cơ bậc nhất, bậc hai hoặc bậc ba được dụng. Các muối kim loại kiềm hoặc kiềm thổ tiêu biểu bao gồm lithi, natri, canxi, magie và các muối nhôm và tương tự. Ví dụ minh họa về các bazơ bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, cholin hydroxit, natri cacbonat, $N^+(C_{1-4} \text{ alkyl})_4$, và tương tự.

Các amin hữu cơ tiêu biểu hữu ích cho sự tạo thành của các muối cộng bazơ bao gồm etylamin, dietylamin, etylendiamin, ethanolamin, diethanolamin, piperazin và tương tự. Phải hiểu rằng các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này còn bao gồm sự tạo thành bazơ bậc bốn của các nhóm chứa nitơ bất kỳ. Trong một số phương án, các sản phẩm có thân phân tán hoặc hòa tan trong nước hoặc dầu thu được bằng sự tạo thành bazơ bậc bốn. Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được điều chế là các muối được dụng được tạo thành khi proton axit tồn tại trong hợp chất gốc hoặc là được thế bằng ion kim loại, ví dụ, ion kim loại kiềm, ion kim loại kiềm thổ, hoặc là ion nhôm; hoặc phối hợp với các bazơ hữu cơ. Các muối cộng bazơ còn có thể được điều chế bằng phản ứng của dạng axit tự do của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này với bazơ vô cơ hoặc hữu cơ được dụng, bao gồm, nhưng không chỉ giới

hạn ở, các bazơ hữu cơ như ethanolamin, diethanolamin, triethanolamin, tromethamin, N-metylglucamin, và tương tự và các bazơ vô cơ như nhôm hydroxit, canxi hydroxit, kali hydroxit, natri cacbonat, natri hydroxit, và tương tự. Ngoài ra, các dạng muối của các hợp chất được bộc lộ có thể được điều chế bằng cách sử dụng các muối của nguyên liệu hoặc chất trung gian.

Các solvat

Trong một số phương án, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này tồn tại dưới dạng các solvat. Phần mô tả này bộc lộ các phương pháp điều trị các bệnh bằng cách cung cấp các solvat này. Phần mô tả này còn bộc lộ các phương pháp điều trị các bệnh bằng cách cung cấp các solvat này dưới dạng các dược phẩm.

Các solvat chứa các lượng hợp thức hoặc không hợp thức của dung môi, và theo một số phương án, được tạo ra trong quá trình kết tinh với các dung môi được dùng như nước, etanol và tương tự. Các hydrat được tạo ra khi dung môi là nước, hoặc các chất thơm pha rượu được tạo ra khi dung môi là rượu. Các solvat của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được điều chế hoặc được tạo ra một cách thuận lợi trong các quy trình được mô tả ở đây. Ví dụ, các hydrat của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được điều chế một cách thuận lợi bằng cách tái kết tinh từ hỗn hợp dung môi nước/hữu cơ, sử dụng các dung môi hữu cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dioxan, tetrahydrofuran hoặc metanol. Ngoài ra, các hợp chất được cung cấp ở đây có thể tồn tại dưới các dạng được solvat hóa cũng như không được solvat hóa. Nói chung, các dạng được solvat hóa được xem là tương đương với các dạng không được solvat hóa cho các mục đích của các hợp chất và các phương pháp được cung cấp ở đây.

Các chất đa hình

Trong một số phương án, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này tồn tại dưới dạng các chất đa hình. Phần mô tả này bộc lộ các phương pháp điều trị các bệnh bằng cách cung cấp các chất đa hình này. Phần mô tả này còn bộc lộ các phương pháp điều trị các bệnh bằng cách cung cấp các chất đa hình này dưới dạng các dược phẩm.

Do đó, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này bao gồm tất cả các dạng kết tinh của chúng, được biết đến là các chất đa hình. Các chất đa hình bao gồm các sự

sắp xếp mật độ tinh thể khác nhau của cùng thành phần cơ bản của hợp chất. Trong các trường hợp nhất định, các chất đa hình có các mẫu nhiễu xạ tia X khác nhau, phổ hồng ngoại, các điểm nóng chảy, tỷ trọng, độ cứng, hình dạng tinh thể, các tính chất quang và điện, tính ổn định, và tính tan. Trong các trường hợp nhất định, các yếu tố khác nhau như dung môi tái kết tinh, tốc độ kết tinh, và nhiệt độ lưu giữ làm cho dạng đơn tinh thể chiếm ưu thế.

Các tiền dược chất

Trong một số phương án, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này tồn tại dưới dạng các tiền dược chất. Phần mô tả này bộc lộ các phương pháp điều trị các bệnh bằng cách cung cấp các tiền dược chất này. Phần mô tả này còn bộc lộ các phương pháp điều trị các bệnh bằng cách cung cấp các tiền dược chất này dưới dạng các dược phẩm.

Các tiền dược chất thường là các tiền dược chất mà, sau khi cung cấp cho cá thể và hấp thụ tiếp đó, được chuyển hóa thành các dạng hoạt tính, hoặc hoạt tính hơn thông qua một sự xử lý nào đó, như chuyển hóa bằng con đường trao đổi chất. Một số tiền dược chất có nhóm hóa học có mặt trên tiền dược chất làm cho nó ít hoạt tính hơn và/hoặc đề cập đến tính tan hoặc tính chất khác nào đó đối với thuốc. Một khi nhóm hóa học được cắt bỏ và/hoặc được biến đổi khỏi tiền dược chất, thuốc hoạt tính được tạo ra. Các tiền dược chất thường là hữu dụng bởi vì, trong một số trường hợp, chúng là dễ dàng hơn để cung cấp so với các thuốc gốc. Chúng là, ví dụ, độ sinh khả dụng có độ sinh khả dụng bởi được cung cấp qua đường miệng trong khi thuốc gốc thì không. Trong các trường hợp nhất định, tiền dược chất cũng có cải thiện được tính tan trong các dược phẩm so với thuốc gốc. Ví dụ, mà không có tính giới hạn, của tiền dược chất là một hợp chất như được mô tả ở đây được cung cấp dưới dạng este ("tiền dược chất") để tạo thuận lợi cho truyền qua màng tế bào ở đó tính tan của nước là có hại cho tính chuyển động nhưng nó tiếp đó được thủy phân qua trao đổi chất thành axit carboxylic, thể hoạt tính, một khi bên trong tế bào ở đó tính tan của nước là có lợi. Một ví dụ nữa của tiền dược chất có thể là peptit ngắn (polyaxit amin) được liên kết với nhóm axit ở đó peptit được chuyển hóa để cho gốc hoạt tính. (Xem, ví dụ, Bundgaard, "Design và Application of Prodrugs" in *A Textbook of Drug Design và Development*,

Krosgaard-Larsen và Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, 113-191, được kết hợp ở đây để tham khảo).

Trong một số phương án, các tiền dược chất được tạo ra là các dẫn xuất thuốc thuận nghịch, để sử dụng làm các chất hỗ trợ để nâng cao sự vận chuyển thuốc đến các vị trí mô đặc hiệu. Sự tạo ra các tiền dược chất cho đến giờ để làm tăng tính tan một cách hiệu quả trong nước của các hợp chất chữa bệnh để hướng tới các vùng mà ở đó nước là dung môi chính.

Thêm nữa, các dẫn xuất tiền dược chất của các hợp chất được mô tả ở đây có thể được điều chế bằng các phương pháp được mô tả ở đây nói cách khác đã được biết đến trong kỹ thuật (chi tiết hơn xem thêm Saulnier *et al.*, *Bioorganic và Medicinal Chemistry Letters*, 1994, 4, 1985). Ví dụ, các tiền dược chất thích hợp có thể được điều chế bằng cách phản ứng hợp chất không được dẫn xuất với tác nhân carbamyl hóa thích hợp, ví dụ, nhưng không chỉ bị giới hạn ở, 1,1-acyloxyalkylcarbanochloridat, *para*-nitrophenyl cacbonat, hoặc tương tự. Các dạng tiền dược chất của các hợp chất được mô tả ở đây, trong đó tiền dược chất được chuyển hóa trong cơ thể để tạo ra dẫn xuất như được đề cập ở đây được kể đến là nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ. Thực vậy, một số các hợp chất được mô tả ở đây là các tiền dược chất cho hợp chất hoạt tính hoặc chất dẫn xuất khác.

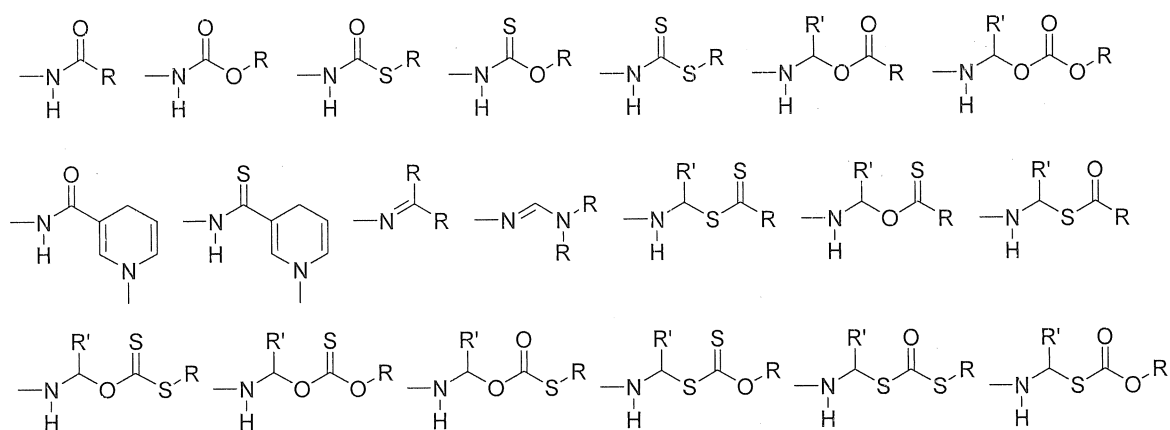
Trong một số phương án, các tiền dược chất bao gồm các hợp chất, trong đó gốc axit amin, hoặc chuỗi polypeptit có hai hoặc nhiều (ví dụ, hai, ba hoặc bốn) gốc axit amin được liên kết cộng hóa trị thông qua liên kết amit hoặc este với nhóm amino tự do, hydroxy hoặc axit carboxylic của các hợp chất của sáng chế. Các gốc axit amin bao gồm, nhưng không chỉ bị giới hạn ở, 20 axit amin tự nhiên cũng như bao gồm 4-hydroxyprolin, hydroxylysin, demosin, isodemosin, 3-metylhistidin, norvalin, beta-alanin, axit gamma-aminobutyric, cirtullin, homoxystein, homoserin, ornithin và methionin sulfon. Trong các phương án khác, các tiền dược chất bao gồm các hợp chất trong đó gốc axit nucleic, hoặc oligonucleotit có hai hoặc nhiều (ví dụ, hai, ba hoặc bốn) gốc axit nucleic được liên kết cộng hóa trị với hợp chất của sáng chế.

Các tiền dược chất được dùng của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này cũng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, este, cacbonat, thiocacbonat, các chất dẫn xuất N-axyl, các chất dẫn xuất N-axyloxyalkyl, các chất dẫn xuất bậc bốn của các

amin bậc ba, các bazơ N-Mannich, các bazơ Schiff, các liên hợp axit amin, phosphat este, các muối kim loại và sulfonat este. Các hợp chất có các nhóm amino, amido, hydroxy hoặc carboxylic tự do có thể được biến đổi thành các tiền dược chất. Ví dụ, các nhóm carboxyl tự do có thể được dẫn xuất thành các amit hoặc alkyl este. Trong các trường hợp nhất định, tất cả các gốc tiền dược chất này kết hợp các nhóm bao gồm không bị giới hạn đối với ete, amin và các chức axit carboxylic.

Các tiền dược chất hydroxy bao gồm este, nhưng không chỉ giới hạn ở, axyloxyalkyl (ví dụ, axyloxymetyl, axyloxyetyl) este, alkoxycarbonyloxyalkyl este, alkyl este, aryl este, phosphat este, sulfonat este, sulfat este và disulfid chứa este; ete, amit, carbamat, hemisuxinat, dimethylaminoxetat và phosphoryloxymetyloxycarbonyl, như được chỉ ra trong *Advanced Drug Delivery Reviews* 1996, 19, 115.

Các tiền dược chất được nhận từ amin, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm sau đây và các sự kết hợp của các nhóm:



cũng như sulfonamidit và phosphonamidit.

Trong các trường hợp nhất định, các vị trí trên các phần vòng thơm bất kỳ là có thể chấp nhận đối với các phản ứng chuyển hóa khác nhau, do đó sự kết hợp của các phần tử thể thích hợp trên các cấu trúc vòng thơm, có thể làm giảm, giảm thiểu, hoặc loại bỏ con đường chuyển hóa này.

Dược phẩm

Bản mô tả này mô tả các dược phẩm. Trong một số phương án, dược phẩm bao gồm lượng hữu hiệu hợp chất có công thức I, hoặc chất chuyển hóa, muối dược dụng, este, tiền dược chất, solvat, hydrat hoặc dẫn xuất của chúng. Trong một số phương án, các dược phẩm chứa lượng hữu hiệu hợp chất có công thức I, hoặc chất chuyển hóa,

muối được dụng, este, tiền được chất, solvat, hydrat hoặc dẫn xuất của chúng và ít nhất một chất mang được dụng. Trong một số phương án, được phẩm là để điều trị chứng rối loạn. Trong một số phương án, các được phẩm là điều trị chứng rối loạn ở động vật có vú. Trong một số phương án, các được phẩm là để điều trị bệnh rối loạn ở người.

Phương thức dùng

Trong một số phương án, các hợp chất và chế phẩm được mô tả được dùng hoặc là một mình hoặc kết hợp chất mang được dụng, tá dược hoặc chất pha loãng, trong được phẩm. Sự dùng các hợp chất và chế phẩm được mô tả có thể bị tác động bởi phương pháp bất kỳ mà cho phép phân phối thuốc tới vị trí hoạt động. Các phương pháp này bao gồm, mặc dù không bị giới hạn ở sự phân phối qua các đường trong ruột (bao gồm đường uống, ống thông dạ dày hoặc tá tràng, thuốc đạn dùng qua trực tràng và thụt trực tràng), đường ngoài đường tiêu hóa (tiêm hoặc truyền, bao gồm dùng trong động mạch, trong tim, trong da, trong tá tràng, trong tủy xương, trong cơ, trong xương, trong màng bụng, nội tủy mạch, trong mạch, trong tĩnh mạch, trong dịch kính, gây tê ngoài màng cứng và dưới da), hút, áp da, dưới lớp màng nhầy, dưới lưỡi, má và tại chỗ (bao gồm trên da, thuốc về da, thụt, nhỏ mắt, nhỏ tai, trong mũi, âm đạo), mặc dù đường dùng thích hợp nhất có thể phụ thuộc vào, ví dụ, tình trạng và chứng rối loạn của người nhận. Ví dụ, các hợp chất được mô tả có thể được dùng đường tại chỗ tại vùng cần điều trị, ví dụ, truyền trong quá trình phẫu thuật, bôi tại chỗ như kem hoặc mỡ, tiêm, ống thông đường tiểu, hoặc cấy ghép, vật cấy ghép này được làm bằng, ví dụ, vật liệu rỗng, không rỗng hoặc gelatin, bao gồm các màng như màng sialastic hoặc sợi. Ngoài ra, các dùng còn có thể là bằng cách tiêm trực tiếp tại vị trí mô hoặc cơ quan bị bệnh.

Trong một số phương án, các chế phẩm thích hợp cho cách dùng qua đường miệng được trình bày là các đơn vị riêng lẻ như viên nang, viên nhộng hoặc viên nén mỗi chúng chứa lượng thành phần hoạt tính xác định trước; là bột hoặc hạt; là dung dịch trong chất lỏng trong nước hoặc chất lỏng không trong nước; hoặc là nhũ tương lỏng dầu trong nước hoặc nhũ tương lỏng nước trong dầu. Trong một số phương án, thành phần hoạt tính được trình bày là viên thuốc lớn, thuốc tê hoặc bột nhão.

Dược phẩm mà có thể được sử dụng đường uống bao gồm viên nén, viên nang ống lấp sít làm bằng gelatin, cũng như viên nang mềm, bịt kín làm bằng gelatin và chất

đẻo cũng như glyxerol hoặc sorbitol. Các viên nén có thể được bào chế bằng cách nén hoặc đúc khuôn, tùy ý với một hoặc nhiều thành phần phụ trợ khác. Các viên nén có thể được bào chế bằng cách nén trong máy thích hợp thành phần hoạt tính ở dạng chảy tự do như bột hoặc hạt, tùy ý được trộn với các chất liên kết, chất pha loãng trơn hoặc chất bôi trơn, hoạt tính bề mặt hoặc phân tán. Các viên nén được đúc có thể được điều chế bằng cách đúc trong máy thích hợp hỗn hợp dạng bột được làm ẩm với chất pha loãng lỏng trơn. Trong một số phương án, các viên nén được phủ hoặc không nhẵn và được bào chế sao cho tạo ra sự giải phóng thành phần hoạt tính chậm hoặc có kiểm soát. Tất cả các chế phẩm dùng qua đường miệng phải ở các liều dùng thích hợp cho đường dùng đó. Viên nang ống lắp sít có thể chứa thành phần hoạt tính trong hỗn hợp với chất độn như lactoza, chất liên kết như tinh bột, và/hoặc chất bôi trơn như đá talc hoặc magie stearat và, tùy ý, chất ổn định. Trong các viên nang, thành phần hoạt tính có thể được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong chất lỏng thích hợp như dầu béo, parafin lỏng, hoặc polyetylen glycol lỏng. Trong một số phương án, chất ổn định được bổ sung vào. Lõi viên bao đường được cung cấp lớp phủ thích hợp. Vì mục đích này, các dung dịch đường được cô đặc có thể được sử dụng, mà có thể tùy ý chứa gồm arabic, đá talc, polyvinyl pyrrolidon, gel carbopol, polyetylen glycol, và/hoặc titani dioxit, dung dịch keo xít tóc, và các dung môi hữu cơ thích hợp hoặc các hỗn hợp dung môi. Thuốc nhuộm hoặc chất màu có thể được bổ sung vào viên nén hoặc lớp phủ viên bao đường để nhận dạng hoặc để tạo đặc trưng cho các hỗn hợp với các liều hoạt chất khác nhau.

Trong một số phương án, dược phẩm được bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa bằng cách tiêm, ví dụ, bằng các tiêm viên thuốc to hoặc truyền liên tục. Các chế phẩm để tiêm có thể được trình bày ở dạng liều dùng đơn vị, ví dụ, trong ống thuốc tiêm hoặc trong các vật chứa đa liều, với chất bảo quản được bổ sung vào. Chế phẩm có thể có các dạng như huyền phù, dung dịch hoặc nhũ tương trong tá dược dầu hoặc trong nước, và có thể chứa các chất bào chế như chất tạo huyền phù, chất ổn định và/hoặc chất phân tán. Các chế phẩm có thể được trình bày trong các vật chứa liều dùng đơn vị hoặc đa liều, ví dụ, các ống thuốc tiêm bịt kín và các lọ, và có thể được bảo quản ở dạng bột hoặc trong điều kiện khô lạnh chỉ cần bổ sung chất mang lỏng vô trùng, ví dụ, nước muối hoặc nước không chứa pyrogen vô trùng, ngay trước khi sử

dụng. Dung dịch tiêm ngay tức thì và huyền phù có thể được bào chế từ bột vô trùng, hạt và viên nén của loại đã mô tả trước đó.

Các chế phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch tiêm vô trùng chứa nước hoặc không chứa nước (dầu) của các hoạt chất mà có thể chứa chất chống oxy hóa, chất đệm, chất kìm hãm vi khuẩn và các chất tan mà khiến cho chế phẩm đáng tương với máu của người nhận; và huyền phù vô trùng chứa nước và không chứa nước mà có thể bao gồm các chất tạo huyền phù và chất làm đặc. Dung dịch hút mỡ thích hợp hoặc tá dược bao gồm dầu béo như dầu hạt vừng, hoặc este của axit béo tổng hợp như etyl oleat hoặc triglycerit, hoặc liposome. Huyền phù tiêm trong nước có thể chứa các chất mà làm tăng độ nhớt của huyền phù, ví dụ, natri carboxymethyl xenluloza, sorbitol, hoặc dextran. Tùy ý, huyền phù cũng có thể chứa các chất làm ổn định thích hợp hoặc các chất làm tăng độ hòa tan của hợp chất để cho phép điều chế dung dịch nồng độ cao.

Dược phẩm cũng có thể được bào chế ở dạng chế phẩm tác dụng chậm. Các chế phẩm hoạt tính kéo dài này có thể được dùng bằng cách cấy (ví dụ, dưới da hoặc trong cơ) hoặc bằng cách tiêm trong cơ. Do đó, ví dụ, các hợp chất có thể được bào chế bằng các vật liệu polyme thích hợp hoặc vật liệu kỵ nước (ví dụ, là nhũ tương trong dầu thích hợp) hoặc nhựa trao đổi ion, hoặc là các dẫn xuất hòa tan kém, ví dụ, muối hòa tan kém.

Đối với việc dùng qua đường miệng hoặc dưới lưỡi, các chế phẩm có thể có dạng viên nén, viên thuốc hình thoi, kẹo thuốc, hoặc gel được bào chế theo phương pháp thông thường. Các chế phẩm này có thể bao gồm thành phần hoạt tính trên cơ sở được tạo mùi như sucroza, cây keo hoặc tragacanth.

Dược phẩm còn có thể được bào chế trong các chế phẩm dùng trong trực tràng như viên đạn hoặc dung dịch thụt khi bí tiểu, ví dụ, chứa các bazơ chứa thuốc đạn truyền thống như bơ cacao, polyetylen glycol, hoặc các glyxerit khác.

Dược phẩm có thể được dùng cục bộ, tức là bằng cách dùng không cho toàn thân. Điều này bao gồm dùng hợp chất của sáng chế ở bên ngoài biểu bì hoặc khoang miệng và nhỏ giọt hợp chất vào tai, mắt hoặc mũi, sao cho hợp chất về cơ bản không đi vào dòng máu. Ngược lại, cách dùng cho toàn thân chỉ cách dùng qua đường miệng, trong tĩnh mạch, trong màng bụng và trong cơ.

Các dược phẩm thích hợp để dùng tại chỗ bao gồm các chế phẩm lỏng hoặc bán lỏng thích hợp cho sự thấm qua da vào vị trí viêm như gel, dầu xoa bóp, nước thơm, kem, mỡ hoặc bột nhão, và giọt thích hợp để dùng cho mắt, tai hoặc mũi. Để dùng tại chỗ, thành phần hoạt tính có thể có hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,001% đến 10% trọng lượng/trọng lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 1% đến 2% trọng lượng của chế phẩm. Tuy nhiên, dược phẩm này có thể bao gồm đến 10% trọng lượng/trọng lượng, như tốt hơn là sẽ bao gồm ít hơn 5% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1% đến 1% trọng lượng/trọng lượng của chế phẩm.

Dược phẩm để dùng bằng cách hít được phân phối thuận lợi từ khí cụ bơm, khăn đắp ướt được tạo áp trong ống phun hoặc các phương tiện truyền thống khác để phân phối phun sol khí. Khăn đắp ướt được tạo áp có thể bao gồm nhiên liệu đẩy khí thích hợp như diclodiflometan, tricloflometan, diclotetrafloetan, cacbon dioxit hoặc khí thích hợp khác. Trong trường hợp sol khí được tạo áp, đơn vị liều dùng có thể được xác định bằng cách cung cấp van để phân phối lượng được định lượng. Theo cách khác, để dùng bằng cách hít hoặc bơm vào, dược phẩm có thể ở dạng chế phẩm bột khô, ví dụ, hỗn hợp bột của hợp chất và bazơ bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột. Dược phẩm có thể được trình bày ở dạng liều dùng đơn vị, ví dụ, trong viên nang, vỏ đạn, gelatin hoặc túi nhôm mà từ đó bột có thể được dùng với sự hỗ trợ của máy xông hoặc khí cụ bơm.

Phải hiểu rằng ngoài các thành phần được đề cập cụ thể trên đây, các hợp chất và chế phẩm được mô tả có thể bao gồm các chất khác thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật đối với loại chế phẩm đang nói tới, ví dụ, các chế phẩm thích hợp dùng qua đường miệng có thể bao gồm các chất tạo mùi.

Chế phẩm

Hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả có thể phân phối trong nang, ví dụ, liposome. Hợp chất và dược phẩm mô tả cũng có thể được phân phối trong hệ thống giải phóng có kiểm soát, hoặc hệ thống giải phóng có kiểm soát có thể được đặt gần đích trị liệu. Trong một phương án, có thể sử dụng bơm.

Dược phẩm được mô tả cũng có thể chứa thành phần được ở dạng thích hợp để dùng qua đường miệng, ví dụ, viên nén, viên ngậm, viên thuốc hình thoi, huyền phù trong nước hoặc dầu, bột phân tán hoặc hạt, nhũ tương, nang cứng hoặc mềm, hoặc

sirô hoặc còn ngọt. Các chế phẩm dùng qua đường miệng tùy ý được bào chế theo phương pháp đã biết, và các chế phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm gồm chất tạo ngọt, chất tạo vị, chất tạo màu và chất bảo quản để tạo ra chế phẩm đẹp mắt và chấp nhận được về dược học. Các viên nén chứa thành phần hoạt tính trong hỗn hợp với các tá dược được dùng không độc mà thích hợp cho sản xuất viên nén. Các tá dược này có thể, ví dụ, là các chất pha loãng trợ, như canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi phosphat hoặc natri phosphat; chất tạo hạt và phân rã như xenluloza vi tinh thể, natri crosscarmelloza, tinh bột, hoặc axit alginic; chất liên kết, ví dụ, tinh bột, gelatin, polyvinyl-pyrrolidon hoặc acacia, và chất bôi trơn, ví dụ, magie stearat, axit stearic hoặc đá talcđá talc. Các viên nén có thể không được bọc hoặc được bọc bằng các kỹ thuật đã biết để giấu đi vị của thuốc hoặc làm chậm sự phân rã và hấp thu trong đường dạ dày-ruột và từ đó tạo ra hoạt tính kéo dài trong khoảng thời gian lâu hơn. Ví dụ, nguyên liệu giấu vị hòa tan trong nước như hydroxypropylmetyl xenluloza hoặc hydroxypropylxenluloza, hoặc nguyên liệu kéo dài thời gian phân rã như etyl xenluloza, hoặc xenluloza axetat butyrat có thể được sử dụng khi phù hợp. Các chế phẩm dùng qua đường miệng cũng có thể được bào chế thành các viên nang gelatin cứng, trong đó thành phần hoạt tính được trộn với chất pha loãng trợ, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc cao lanh, hoặc là các viên nang gelatin mềm, trong đó thành phần hoạt tính được trộn với chất mang hòa tan trong nước như polyetylen glycol hoặc môi trường dầu, ví dụ, dầu lạc, parafin lỏng hoặc dầu oliu.

Huyền phù trong nước chứa vật liệu hoạt tính trong hỗn hợp với các tá dược thích hợp cho sản xuất huyền phù trong nước. Các tá dược này là các chất tạo huyền phù, ví dụ, natri carboxymetylxenluloza, metyloxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, natri alginat, polyvinyl-pyrrolidon, gôm tragacanth và gôm acacia; các chất phân tán hoặc tạo uớt có thể là phosphatit xảy ra tự nhiên, ví dụ, lecithin, hoặc các sản phẩm cô đặc của alkylen oxit với các axit béo, ví dụ, polyoxyetylen stearat, hoặc các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo mạch dài, ví dụ, heptadecaetylenoxycetanol, hoặc sản phẩm cô đặc của etylen oxit với este thành phần được dẫn xuất từ các axit béo và hexitol như polyoxyetylen sorbitol monooleat, hoặc sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este thành phần được dẫn xuất từ các axit béo và các hexitol anhydrit, ví dụ, polyetylen sorbitan monooleat. Huyền phù trong nước cũng có thể

chứa một hoặc nhiều chất bảo quản, ví dụ, etyl, hoặc n-propyl p-hydroxybenzoat, một hoặc nhiều chất tạo màu, một hoặc nhiều chất tạo vị, và một hoặc nhiều chất tạo ngọt, như sucroza, sacarin hoặc aspartam.

Chất mang được dụng thích hợp bao gồm chất pha loãng tro hoặc chất độn, nước và các dung môi hữu cơ khác nhau. Dược phẩm có thể, nếu muốn, chứa các thành phần bổ sung như chất tạo mùi, chất liên kết, tá dược và tương tự. Do đó, để dùng qua đường miệng, các viên nén chứa các tá dược khác nhau, ví dụ, axit xitric có thể được sử dụng cùng với các chất phân rã khác nhau như tinh bột, axit alginic và các silicat phức hợp nhất định và với các chất liên kết như sucroza, gelatin và acacia. Ngoài ra, các chất bôi trơn như magie stearat, natri lauryl sulfat và đá talc thường hữu ích cho mục đích tạo viên nén. Các chế phẩm rắn cùng loại cũng có thể được sử dụng trong các viên nang gelatin mềm hoặc cứng. Do đó, các vật liệu được ưu tiên, bao gồm lactoza hoặc đường sữa và polyetylen glycol trọng lượng phân tử cao. Khi huyền phù trong nước hoặc cồn ngọt thích hợp cho đường uống, hợp chất hoạt tính trong đó có thể được kết hợp với các chất tạo ngọt hoặc chất tạo mùi khác nhau, chất tạo màu hoặc chất nhuộm, và nếu muốn, chất nhũ hóa hoặc chất tạo huyền phù cùng với các chất pha loãng như nước, etanol, propylen glycol, glyxerin, hoặc hỗn hợp của chúng.

Huyền phù dầu có thể được bào chế bằng cách tạo huyền phù cho hợp chất hoạt tính trong dầu thực vật, ví dụ, dầu lạc, dầu ô liu, dầu hạt vừng hoặc dầu dừa, hoặc trong dầu khoáng như parafin lỏng. Huyền phù dầu có thể chứa chất làm đặc, ví dụ, sáp ong, parafin cứng hoặc rượu xetyl. Các chất tạo ngọt như các chất nêu trên, và các chất tạo mùi có thể được bổ sung để tạo ra chế phẩm dùng qua đường miệng chấp nhận được. Các chế phẩm này có thể được bảo quản bằng cách bổ sung chất chống oxy hóa như hydroxyanisol butyl hóa hoặc alpha-tocopherol.

Bột phân tán và hạt thích hợp để điều chế huyền phù trong nước bằng sự bổ sung nước tạo ra thành phần hoạt tính trong hỗn hợp với chất phân tán hoặc làm ướt, chất tạo huyền phù và một hoặc nhiều chất bảo quản. Chất phân tán hoặc làm ướt thích hợp và chất tạo huyền phù được minh họa bằng các chất nêu trên. Các tá dược bổ sung, ví dụ, chất làm ngọt, chất tạo mùi và chất tạo màu, cũng có thể tồn tại. Các chế phẩm này có thể được bảo quản bằng sự bổ sung chất chống oxy hóa như axit ascorbic.

Các dược phẩm cũng có thể ở dạng nhũ tương dầu trong nước. Pha dầu có thể dầu thực vật, ví dụ, dầu ôliu hoặc dầu lạc, hoặc dầu khoáng, ví dụ, parafin lỏng hoặc hỗn hợp của chúng. Các chất nhũ hóa thích hợp có thể là các phosphatit xảy ra tự nhiên, ví dụ, lecithin dầu đậu nành, và este hoặc este thành phần được dẫn xuất từ các axit béo và các hexitol anhydrit, ví dụ, sorbitan monooleat, và sản phẩm ngưng tụ của este thành phần này với etylen oxit, ví dụ, polyoxyetylen sorbitan monooleat. Nhũ tương cũng có thể chứa các chất tạo ngọt, chất tạo mùi, chất dẫn xuất và các chất chống oxy hóa.

Sirô và cồn ngọt có thể được bào chế với các chất tạo ngọt, ví dụ, glyxerol, propylen glycol, sorbitol hoặc sucroza. Các chế phẩm này cũng có thể chứa chất làm dịu tính viêm, chất bảo quản, chất tạo mùi và chất tạo màu, chất chống oxy hóa.

Các dược phẩm có thể ở dạng dung dịch chứa nước tiêm được vô trùng. Trong các chất mang dược dụng và các dung môi mà có thể được sử dụng là nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Chế phẩm tiêm vô trùng cũng có thể là vi nhũ tương dầu trong nước tiêm được vô trùng, trong đó thành phần hoạt tính được hòa tan trong pha dầu. Ví dụ, thành phần hoạt tính có thể được hòa tan đầu tiên trong hỗn hợp của dầu đậu nành và lecithin. Sau đó, dung dịch dầu được đưa vào nước và hỗn hợp glyxerol và được xử lý để tạo thành vi nhũ tương. Dung dịch tiêm hoặc vi huyền phù cũng có thể được đưa vào dòng máu của đối tượng bằng cách tiêm mũi tiêm lớn tại chỗ. Theo cách khác, có thể thuận lợi dùng dung dịch hoặc vi huyền phù theo cách sao cho duy trì được nồng độ tuần hoàn cố định của hợp chất tức thời. Để duy trì nồng độ cố định, thiết bị phân phối trong tĩnh mạch liên tục có thể được sử dụng. Ví dụ về thiết bị này là bơm trong tĩnh mạch Deltec CADD-PLUS™ model 5400. Dược phẩm có thể ở dạng huyền phù trong nước hoặc dầu tiêm vô trùng để dùng trong cơ và dưới da. Huyền phù này có thể được bào chế theo kỹ thuật đã biết bằng cách sử dụng các chất phân tán hoặc làm ướt thích hợp mà được nêu trên đây. Ngoài ra, chế phẩm huyền phù tiêm vô trùng cũng có thể là dung dịch tiêm vô trùng hoặc huyền phù trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc được dùng trong đường tiêu hóa, ví dụ, dung dịch trong 1,3-butan diol. Ngoài ra, dầu vô trùng, không bay hơi thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù. Vì mục đích này, dầu không bay hơi vị ngọt dịu có thể được sử dụng bao gồm mono hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic được sử dụng trong chế phẩm tiêm.

Ngoài ra, dược phẩm cũng có thể được dùng ở dạng thuốc đạn để đưa thuốc vào trực tràng. Các chế phẩm này có thể được điều chế bằng cách trộn thành phần hoạt tính với tá dược không kích ứng thích hợp mà ở thể rắn tại nhiệt độ bình thường, nhưng ở thể lỏng tại nhiệt độ trong trực tràng và do đó sẽ tan chảy trong trực tràng để giải phóng thuốc. Các nguyên liệu này bao gồm bơ cacao, gelatin glycerinat hóa và dầu thực vật hydro hóa, hỗn hợp của các polyetylen glycol có trọng lượng phân tử khác nhau và este của axit béo chứa polyetylen glycol.

Để dùng tại chỗ, kem, mỡ, chất đông, dung dịch hoặc huyền phù, v.v., chứa hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng. Như được sử dụng trong bản mô tả này, cách dùng tại chỗ có thể bao gồm nước súc miệng và thuốc súc họng.

Dược phẩm có thể được dùng ở dạng trong mũi thông qua sự sử dụng tại chỗ phương tiện và thiết bị phân phối trong mũi thích hợp, hoặc thông qua đường qua da, sử dụng các miếng đắp da qua da. Để được dùng ở dạng hệ thống phân phối áp da, sự dùng liều dùng tất nhiên sẽ liên tục thay vì gián đoạn trong suốt chế độ liều dùng.

Chế phẩm có thể tồn tại thuận tiện ở dạng liều dùng đơn vị và có thể được điều chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực dược phẩm. Tất cả các phương pháp bao gồm bước kết hợp hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dùng, este, tiền dược chất hoặc solvat của chúng ("thành phần hoạt tính") với chất mang mà cấu thành một hoặc nhiều thành phần phụ trợ. Nhìn chung, chế phẩm được bào chế bằng cách kết hợp đồng đều và mật thiết thành phần hoạt tính với chất mang lỏng hoặc chất mang rắn được chia mịn hoặc cả hai và sau đó, nếu cần, định hình sản phẩm thành chế phẩm mong muốn.

Dạng liều dùng

Dược phẩm có thể, ví dụ, ở dạng thích hợp để dùng qua đường miệng như viên nén, viên nang, viên tròn, bột, chế phẩm giải phóng chậm, dung dịch, huyền phù, để tiêm ngoài đường tiêu hóa như dung dịch vô trùng, huyền phù hoặc nhũ tương, để dùng tại chỗ như thuốc mỡ hoặc kem hoặc để dùng đường trực tràng như viên đạn. Dược phẩm có thể ở dạng liều dùng đơn vị để dùng liều dùng chính xác. Dược phẩm có thể bao gồm chất mang hoặc tá dược thông thường và hợp chất theo sáng chế làm thành phần hoạt tính. Ngoài ra, nó có thể bao gồm các chất y học hoặc dược chất khác, chất mang, tá dược, vv..

Dạng dùng ngoài được tiêu hóa ví dụ bao gồm dung dịch hoặc huyền phù chứa thành phần hoạt tính trong dung dịch trong nước vô trùng, ví dụ, dung dịch propylen glycol hoặc dextroza trong nước. Các dạng liều dùng này có thể được đệm thích hợp, nếu muốn.

Liều lượng

Lượng dược phẩm được dùng thứ nhất sẽ phụ thuộc vào động vật có vú được điều trị. Trong các trường hợp trong đó được phẩm được dùng cho người, liều dùng hàng ngày thường sẽ được quyết định bởi bác sỹ kê đơn với liều dùng thường thay đổi theo tuổi, giới tính, chế độ ăn, thể trọng, sức khỏe chung và đáp ứng của đối tượng, mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng, chỉ định chính xác hoặc bệnh lý được điều trị, thời gian dùng, đường dùng, sự lắng đọng của chế phẩm, tốc độ bài tiết, hỗn hợp thuốc, và quyết định của bác sỹ kê đơn. Ngoài ra, đường dùng có thể thay đổi tùy theo tình trạng và mức độ nghiêm trọng của nó. Tốt hơn là, dược phẩm ở dạng liều dùng đơn vị. Ở dạng này, chế phẩm được chia nhỏ thành các liều dùng đơn vị chứa các lượng phù hợp của thành phần hoạt tính, ví dụ, lượng hữu hiệu để đạt được được mục đích mong muốn. Sự quyết định về liều dùng phù hợp cho một tình huống cụ thể nằm trong phạm vi của tình trạng kỹ thuật. Thông thường, sự điều trị được bắt đầu với các liều dùng nhỏ hơn và ít hơn liều lượng tối ưu của hợp chất. Sau đó, liều dùng được tăng lên các lượng nhỏ cho đến khi tác dụng tối ưu theo các tình huống đạt được. Để thuận tiện, tổng liều dùng hàng ngày có thể được chia và được dùng theo các phần trong suốt cả ngày nếu muốn. Lượng và tần suất dùng các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, và nếu có thể là các chất trị liệu khác và/hoặc liệu pháp khác, sẽ được điều chỉnh theo quyết định của bác sỹ theo dõi trên cơ sở cân nhắc các yếu tố như đã nêu trên. Do đó, lượng dược phẩm được dùng có thể thay đổi nhiều. Lượng dùng có thể xảy ra ở lượng nằm trong khoảng từ 0,001mg/kg cân nặng đến khoảng 100mg/kg cân nặng trên ngày (được dùng trong các liều lượng đơn hoặc chia nhỏ), tốt hơn nữa là ít nhất khoảng 0,1mg/kg cân nặng trên ngày. Liều dụng trị liệu cụ thể có thể bao gồm, ví dụ, từ khoảng 0,01mg đến khoảng 7000mg hợp chất, và tốt hơn là bao gồm, ví dụ, từ khoảng 0,05mg đến khoảng 2500mg. Lượng hợp chất hoạt tính trong liều dùng đơn vị của chế phẩm có thể được thay đổi hoặc điều chỉnh từ khoảng 0,1mg đến 1000mg, tốt hơn là từ khoảng 1mg đến 300mg, tốt hơn nữa là 10mg đến 200mg, theo cách áp dụng cụ thể. Trong một số trường hợp, mức liều dùng dưới giới hạn dưới của khoảng

nêu trên có thể đủ hơn, trong khi trong các trường hợp khác các liều lượng lớn hơn có thể được sử dụng mà không gây ra tác dụng phụ có hại bất kỳ, ví dụ, bằng cách chia các liều dùng lớn hơn thành các liều dùng nhỏ để dùng trong suốt cả ngày. Lượng được dùng sẽ phụ thuộc và trị số IC_{50} cụ thể của hợp chất được sử dụng. Trong các áp dụng kết hợp trong đó hợp chất không phải là liệu pháp duy nhất, có thể dùng các lượng ít hơn của hợp chất mà vẫn có tác dụng trị liệu hoặc phòng ngừa.

Liệu pháp phối hợp

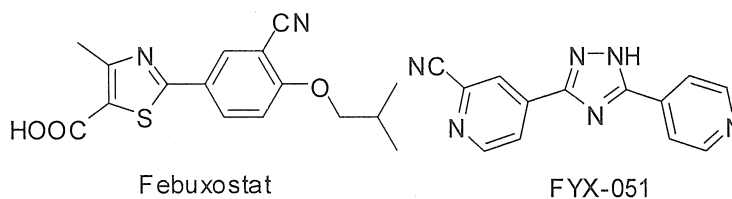
Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối được dùng, solvat, chất đa hình, este, chất hỗ biến hoặc tiền được chất của chúng có thể được dùng làm liệu pháp duy nhất. Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối được dùng, solvat, chất đa hình, este, chất hỗ biến hoặc tiền được chất của chúng cũng có thể được dùng phối hợp với các liệu pháp khác.

Ví dụ, tính hiệu quả trị liệu của một trong số các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được tăng cường bằng cách dùng chất phụ trợ (tức là, bản thân chất phụ trợ chỉ có lợi ích trị liệu tối thiểu, nhưng phối hợp với chất trị liệu khác, tổng lợi ích trị liệu được tăng cường). Hoặc, ví dụ, lợi ích mà đối tượng đạt được có thể được tăng lên bằng cách dùng một trong số các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này với chất trị liệu khác (bao gồm chế độ trị liệu) mà cũng có lợi ích trị liệu. Ví dụ, trong điều trị bệnh gút bao gồm dùng một trong số các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, lợi ích trị liệu tăng có thể đạt được bằng cách cung cấp cho đối tượng chất trị liệu khác cho bệnh gút. Hoặc, ví dụ, nếu một trong số các tác dụng phụ mà đối tượng gặp phải sau khi dùng một trong số các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này là nôn, thì có thể phù hợp khi dùng chất chống nôn phối hợp với hợp chất đó. Hoặc, liệu pháp hoặc các liệu pháp bổ sung có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, liệu pháp vật lý, liệu pháp tâm lý, liệu pháp xạ trị, sử dụng các gạc cho vùng bị bệnh, nghỉ ngơi, chế độ ăn thay đổi và tương tự. Bất kể bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng được điều trị, tổng lợi ích mà đối tượng nhận được có thể là sự bổ sung của hai liệu pháp hoặc các chất trị liệu hoặc đối tượng có thể nhận được lợi ích tổng hợp.

Trong các trường hợp trong đó các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được dùng phối hợp với các chất trị liệu khác, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này không cần được dùng trong cùng được phẩm như các chất trị liệu khác, và được

dùng bằng đường khác nhau. Ví dụ, hợp chất/chế phẩm có thể được dùng bằng đường uống để tạo ra và duy trì mức hợp chất/chế phẩm tốt trong máu, trong khi chất trị liệu khác có thể được dùng trong tĩnh mạch. Do đó, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể dùng đồng thời (ví dụ, về cơ bản đồng thời hoặc trong cùng bản tường thuật điều trị), tiếp theo nhau hoặc được định lượng riêng biệt với các chất trị liệu khác. Việc dùng ban đầu có thể được thực hiện theo các bản tường thuật được thiết lập đã biết trong tình trạng kỹ thuật, và sau đó, dựa trên các tác dụng quan sát được, phương thức dùng và thời gian dùng có thể được thay đổi bởi bác sỹ có trình độ trong lĩnh vực.

Sự lựa chọn hợp chất và chất trị liệu cụ thể sẽ tùy thuộc vào sự chẩn đoán của bác sỹ theo dõi và quyết định của họ về tình trạng của đối tượng và phác đồ điều trị phù hợp. Trong một số phương án, chất bổ sung là chất ức chế URAT 1, chất ức chế xanthin oxidaza, xanthin dehydrogenaza, chất ức chế xanthin oxidoreductaza, chất ức chế purin nucleosit phosphorylaza (PNP), chất ức chế chất vận chuyển axit uric, chất ức chế chất vận chuyển glucoza (GLUT), chất ức chế GLUT-9, hợp chất mang hòa tan 2 (tạo thuận lợi cho sự vận chuyển glucoza), chất ức chế thành viên 9 (SLC2A9), chất ức chế chất vận chuyển anion hữu cơ (OAT), chất ức chế OAT-4, hoặc hỗn hợp của chúng. Trong các trường hợp nhất định, URAT 1 là chất trao đổi ion mà làm trung gian cho sự vận chuyển urat. Trong các trường hợp nhất định, URAT I làm trung gian cho sự vận chuyển urat trong tiểu quản ở gần đầu. Trong các trường hợp nhất định, URAT I trao đổi urat trong tiểu quản ở gần đầu đối với lactat và nicotinat. Trong các trường hợp nhất định, xanthin oxidaza oxy hóa hypoxanthin thành xanthin, và tiếp tục thành axit uric. Trong các trường hợp nhất định, xanthin dehydrogenaza làm xúc tác cho sự biến đổi của xanthin, NAD^+ , và H_2O thành urat, NADH, và H^+ . Trong một số phương án, chất bổ sung là allopurinol, febuxostat (axit 2-(3-xyano-4-isobutoxyphenyl)-4-metyl-1,3-thiazole-5-carboxylic), FYX-051 (4-(5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)pyridin-2-carbonitril), probenecid, sulfinpyrazon, benzbromaron, axetaminophen, steroid, chất kháng viêm không steroid (NSAIDs), hormone adrenocorticotropic (ACTH), colchicin, glucorticoid, androgen, chất ức chế cox-2, chất chủ vận PPAR, naproxen, sevelamer, sibutmain, troglitazone, proglitazon, chất làm giảm axit uric khác, losartan, axit fibric, benziadaron, salisylat, anlodipin, vitamin C, hoặc hỗn hợp của chúng.



Bệnh

Được bộc lộ ở đây là các phương pháp điều trị bệnh ở đối tượng mắc bệnh bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu hợp chất được bộc lộ hoặc muối được dụng, solvat, chất đa hình, chất hỗ biến hoặc tiền dược chất của chúng.

Ngoài ra, được bộc lộ ở đây là các phương pháp ngăn hoặc trì hoãn sự bắt đầu của bệnh ở đối tượng có nguy cơ phát triển bệnh này bao gồm cho đối tượng dùng một lượng hữu hiệu để ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự khởi phát của bệnh, chế phẩm chứa hợp chất được bộc lộ, muối được dụng, solvat, chất đa hình, este, hỗ biến, hoặc tiền dược chất của chúng.

Tiếp tục, được bộc lộ ở đây là các phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc chứng rối loạn trong đó mức axit uric bất thường đóng một vai trò quan trọng bao gồm, không chỉ giới hạn ở: chứng tăng axit uric trong máu, bệnh gút, viêm khớp do gút, viêm khớp do viêm, bệnh thận, bệnh sỏi thận (sỏi thận), viêm khớp, lắng đọng các tinh thể urat trong khớp, sỏi niệu (sự tạo thành sỏi trong đường niệu), lắng đọng của các tinh thể urat trong nhu mô thận, hội chứng Lesch-Nyhan, hội chứng Kelley-Seegmiller, bệnh gút cấp tính, bệnh gút kết hôn, suy thận, hoặc hỗn hợp của chúng ở người hoặc động vật có vú khác. Các phương pháp được bộc lộ mở rộng đến sự sử dụng và đến sự sử dụng hợp chất để sản xuất thuốc để điều trị các bệnh hoặc chứng rối loạn. Hơn nữa, các phương pháp được bộc lộ mở rộng đến việc cho người dùng một lượng hữu hiệu hợp chất được bộc lộ để điều trị bệnh hoặc chứng rối loạn bất kỳ.

Các đối tượng mà có thể được điều trị bằng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng, este, tiền dược chất, solvat, hydrat hoặc dẫn xuất của các hợp chất này, theo các phương pháp được bộc lộ ở đây bao gồm, ví dụ, các đối tượng mà được chẩn đoán mắc bệnh gút, viêm khớp do gút, viêm khớp do viêm, bệnh thận, bệnh sỏi thận (sỏi thận), viêm khớp, lắng đọng các tinh thể urat trong khớp, sỏi niệu (sự tạo thành sỏi trong đường niệu), lắng đọng của các tinh thể urat trong nhu mô thận,

hội chứng Lesch-Nyhan, hội chứng Kelley-Seegmiller, bệnh gút cấp tính, bệnh gút kết hôn, suy thận, hoặc hỗn hợp của chúng.

Trong một số phương án, đối tượng có mức axit uric bất thường được dùng một lượng ít nhất một hợp chất được bộc lộ đủ để điều biến mức axit uric bất thường (ví dụ, tới mức chấp nhận được trong y học). Trong một số phương án, đối tượng được điều trị bằng hợp chất được bộc lộ thể hiện mức axit uric bất thường, trong đó mức axit uric trong máu vượt quá ngưỡng được chấp nhận về y học (tức là, chứng tăng axit uric trong máu). Trong một số phương án, cá nhân được điều trị bằng các hợp chất được bộc lộ thể hiện mức axit uric bất thường, trong đó mức axit uric trong máu vượt quá $360\mu\text{mol/L}$ (6mg/dL) đối với đối tượng nữ giới hoặc $400\mu\text{mol/L}$ ($6,8\text{mg/dL}$) đối với đối tượng nam giới. Trong một số phương án, đối tượng được điều trị bằng các hợp chất được bộc lộ thể hiện mức axit uric bất thường, trong đó mức axit uric trong nước tiểu vượt quá khoảng cho phép (tức là chứng có quá nhiều axit uric trong nước tiểu). Trong một số phương án, đối tượng được điều trị bằng các hợp chất được bộc lộ thể hiện mức axit uric bất thường trong đó mức axit uric trong nước tiểu vượt quá 800mg/ngày (ở đối tượng nam giới) và lớn hơn 750mg/ngày (ở đối tượng nữ giới).

Trong một số phương án, đối tượng được điều trị bằng các hợp chất được bộc lộ (1) thể hiện mức axit uric bất thường và (2) mắc chứng rối loạn tim mạch. Trong một số phương án, đối tượng được điều trị bằng các hợp chất được bộc lộ (1) thể hiện mức axit uric bất thường, và (2) mắc chứng phình mạch; co thắt; chứng vữa xơ động mạch; bệnh đột quỵ; bệnh mạch não; suy tim sung huyết; bệnh động mạch vành; và/hoặc nhồi máu cơ tim. Trong một số phương án, đối tượng được điều trị bằng các hợp chất được bộc lộ (1) thể hiện mức axit uric bất thường, và (2) thể hiện (a) mức protein phản ứng c (CRP) trên khoảng 3mg/L ; (b) mức homoxystein trên khoảng $15,9\text{mmol/L}$; (c) mức LDL trên khoảng 160mg/dL ; (d) mức HDL dưới khoảng 40mg/dL ; và/hoặc (e) mức creatinin trong huyết thanh trên khoảng $1,5\text{mg/dL}$.

Trong một số phương án, đối tượng được điều trị bằng các hợp chất được bộc lộ (1) thể hiện mức axit uric bất thường, và (2) mắc bệnh đái tháo đường. Trong một số phương án, đối tượng được điều trị bằng các hợp chất được bộc lộ (1) thể hiện mức axit uric bất thường, và (2) mắc bệnh đái tháo đường typ I. Trong một số phương án, đối tượng được điều trị bằng các hợp chất được bộc lộ (1) thể hiện mức axit uric bất

thường, và (2) mắc bệnh đái tháo đường typ II. Trong một số phương án, đối tượng được điều trị bằng các hợp chất được bộc lộ (1) thể hiện mức axit uric bất thường, và (2) mắc chứng mất tế bào beta của các tiểu đảo của Langerhans trong tuyến tụy. Trong một số phương án, đối tượng được điều trị bằng các hợp chất được bộc lộ (1) thể hiện mức axit uric bất thường, và (2) mắc tính kháng insulin và/hoặc tính nhạy insulin giảm. Trong một số phương án, đối tượng được điều trị bằng các hợp chất được bộc lộ (1) thể hiện mức axit uric bất thường, và (2) thể hiện (a) mức glucoza trong huyết thanh lúc đói $\geq 126\text{mg/dL}$; (b) mức glucoza trong huyết thanh $\geq 200\text{mg/dL}$ hai giờ sau thử nghiệm dung nạp glucoza; và/hoặc (c) các triệu chứng của chứng tăng đường huyết và mức glucoza trong huyết thanh thường xuyên $\geq 200\text{mg/dL}$ ($11,1\text{mmol/l}$).

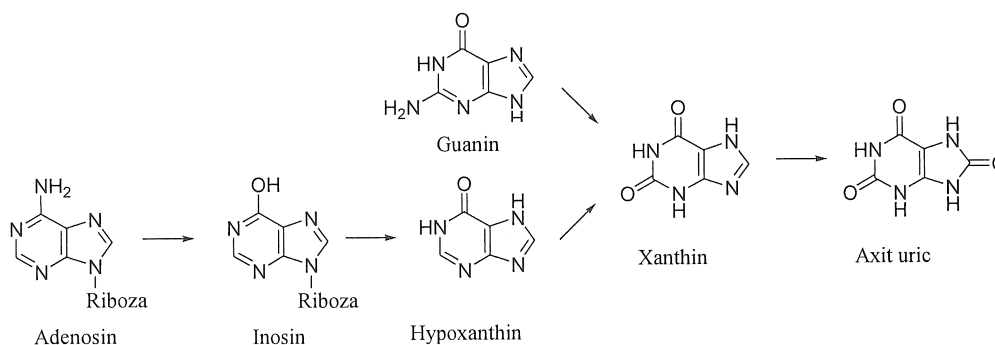
Trong một số phương án, đối tượng được điều trị bằng các hợp chất được bộc lộ (1) thể hiện mức axit uric bất thường, và (2) mắc hội chứng chuyển hóa. Trong một số phương án, đối tượng được điều trị bằng các hợp chất được bộc lộ (1) thể hiện mức axit uric bất thường, và (2) mắc (a) tiểu đường, dung nạp glucoza suy giảm và/hoặc kháng insulin, (b) ít nhất hai trong số (i) huyết áp: $\geq 140/90\text{mmHg}$; (ii) rối loạn chuyển hóa mỡ máu: triglycerit (TG): $\geq 1,695\text{mmol/L}$ và lipoprotein cholesteryl tỷ trọng cao (HDL-C) $\leq 0,9\text{mmol/L}$ (nam giới), $\leq 1,0\text{mmol/L}$ (nữ giới); (iii) béo phì vòng bụng: tỷ lệ giữa eo và hông $> 0,90$ (nam giới); $> 0,85$ (nữ giới), và/hoặc chỉ số trọng lượng cơ thể $> 30\text{kg/m}^2$; và (iv) albumin niệu: tỷ lệ bài tiết albumin trong nước tiểu $\geq 20\text{mg/phút}$ hoặc tỷ lệ giữa albumin:creatinin $\geq 30\text{mg/g}$. Trong một số phương án, đối tượng được điều trị bằng các hợp chất được bộc lộ (1) thể hiện mức axit uric bất thường, và (2) mắc tính kháng insulin (tức là, 25% trị số insulin lúc đói trong số các đối tượng không bị bệnh đái tháo đường) và (b) ít nhất hai trong số (i) béo phì vòng bụng: vòng eo $\geq 94\text{cm}$ (nam giới), $\geq 80\text{cm}$ (nữ giới); (ii) rối loạn mỡ máu: TG $\geq 2\text{mmol/L}$ và/hoặc HDL-C $< 1\text{mmol/L}$ hoặc được điều trị chứng rối loạn mỡ máu; (iii) tăng huyết áp: huyết áp $\geq 140/90\text{mmHg}$ hoặc thuốc chống tăng huyết áp; và (iv) đường huyết lúc đói $\geq 6,1\text{mmol/L}$. Trong một số phương án, đối tượng được điều trị bằng các hợp chất được bộc lộ (1) thể hiện mức axit uric bất thường, và (2) thể hiện ít nhất ba trong số (a) vòng eo tăng dần: Nam giới ≥ 40 inch ($40 \times 2,54$ cm) (nam) và ≥ 35 inch ($35 \times 2,54$ cm) (nữ); (b) triglycerit tăng cao: $\geq 150\text{mg/dL}$; (c) HDL giảm: $< 40\text{mg/dL}$ (nam) và $< 50\text{mg/dL}$ (nữ); (d) huyết áp tăng cao: $\geq 130/85\text{mm Hg}$ hoặc sử dụng thuốc

trị tăng huyết áp; và (e) glucoza lúc đói tăng cao: $\geq 100\text{mg/dL}$ ($5,6\text{mmol/L}$) hoặc sử dụng thuốc trị chứng tăng đường huyết.

Trong một số phương án, đối tượng được điều trị bằng các hợp chất được bộc lộ (1) thể hiện mức axit uric bất thường, và (2) mắc bệnh thận hoặc suy thận. Trong một số phương án, đối tượng được điều trị bằng các hợp chất được bộc lộ (1) thể hiện mức axit uric bất thường, và (2) thể hiện chứng giảm niệu (sản xuất nước tiểu giảm). Trong một số phương án, đối tượng được điều trị bằng các hợp chất được bộc lộ (1) thể hiện mức axit uric bất thường, và (2) tạo ra ít hơn 400mL nước tiểu trên ngày (người lớn), tạo ra ít hơn 0,5mL/kg/giờ nước tiểu (trẻ em), hoặc tạo ra ít hơn 1mL/kg/h nước tiểu (trẻ sơ sinh).

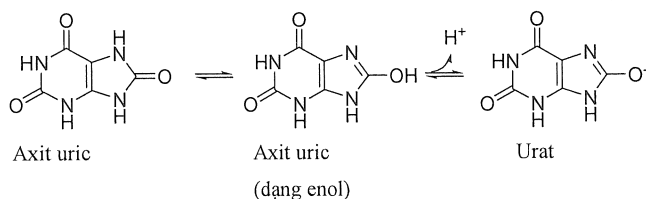
Axit uric

Trong các trường hợp nhất định, các purin (adenin, guanin), được dẫn xuất từ thức ăn hoặc chu kỳ mô (các nucleotit tế bào trải qua chu kỳ liên tục), được dị hóa trong cơ thể người thành sản phẩm oxy hóa cuối cùng, axit uric. Trong các ví dụ nhất định, guanin được oxy hóa thành xanthin, xanthin tiếp tục được oxy hóa thành axit uric bởi hoạt tính của xanthin oxidaza; adenosin được biến đổi thành inosin mà tiếp tục được oxy hóa thành hypoxanthin. Trong các trường hợp nhất định, xanthin oxidaza oxy hóa hypoxanthin thành xanthin, và tiếp tục thành axit uric. Trong các trường hợp nhất định, là một phần của quy trình đảo ngược, enzym hypoxanthin guanin phosphoribosyltransferaza (HGPRT) thu hồi guanin và hypoxanthin.



Trong các trường hợp nhất định, dạng keto của axit uric cân bằng với dạng enol mà mất proton tại độ pH sinh lý để tạo thành urat. Trong các trường hợp nhất định (ví dụ, dưới điều kiện huyết thanh (pH 7,4, 37°C)), khoảng 98% axit uric được ion hóa là muối urat mononatri. Trong các ví dụ nhất định, urat là chất khử mạnh và chất oxy hóa

tiềm năng. Ở người, khoảng $\frac{1}{2}$ khả năng chống oxy hóa của huyết thanh bắt đầu từ axit uric.



Trong các trường hợp nhất định, hầu hết axit uric hòa tan trong máu và chuyển sang thận, nơi nó được bài tiết bởi sự lọc của cầu thận và bài tiết ống thận. Trong các trường hợp nhất định, phần lớn axit uric được tái hấp thu bởi các ống thận. Một trong những đặc điểm đặc thù của hệ vận chuyển axit uric là ở chỗ, mặc dù hoạt động thực của chức năng ống thận là tái hấp thu axit uric nhưng phân tử vừa được bài tiết vừa được tái hấp phụ trong suốt đường đi của nó qua các đơn vị thận. Trong các trường hợp nhất định, sự tái hấp phụ chiếm ưu thế trong các đoạn S1 và S3 của ống ở đầu gần và sự bài tiết chiếm ưu thế trong đoạn S2. Trong các trường hợp nhất định, sự vận chuyển hai hướng dẫn đến các thuốc ức chế sự vận chuyển axit uric giảm, thay vì tăng, sự bài tiết axit uric, tạo ra tính hữu ích trị liệu. Trong các trường hợp nhất định, mức axit uric bình thường ở người lớn ($5,1 \pm 0,93\text{mg/dL}$) gần với giới hạn của tính hòa tan urat ($\sim 7\text{mg/dL}$ tại nhiệt độ 37°C), mà tạo ra sự cân bằng urat sinh lý nhẹ. Trong các trường hợp nhất định, khoảng axit uric bình thường cho nữ giới là gần 1mg/dL dưới khoảng của nam giới.

Chứng tăng axit uric trong máu

Trong các trường hợp nhất định, chứng tăng axit uric trong máu được đặc trưng bởi mức axit uric trong máu cao hơn bình thường, kéo dài trong khoảng thời gian dài. Trong các trường hợp nhất định, mức urat trong máu tăng có thể là do sự sản xuất axit uric được tăng cường (trong khoảng từ 10 đến 20%) và/hoặc sự bài tiết axit uric của thận giảm (trong khoảng từ 80 đến 90%). Trong các trường hợp nhất định, nguyên nhân của chứng tăng axit uric có thể bao gồm:

- Béo phì /tăng cân;
- Sử dụng rượu quá mức;
- Hấp thụ purin trong chế độ ăn quá mức (các loại thức ăn như tôm, cua, sò, hến, trứng cá, sò, hạt đậu lăng, đậu và thịt đỏ, đặc biệt là óc động vật, thận, lòng bò, gan);

- Các thuốc nhất định, bao gồm aspirin liều thấp, thuốc lợi tiểu, niacin, cyclosporin, pyrazinamid, ethambutol, một số thuốc cao huyết áp và một số liệu pháp hóa học chữa ung thư và các chất chặn miễn dịch và gây độc cho tế bào.

Tình trạng đặc trưng, cụ thể các bệnh có tốc độ quay vòng tế bào cao (ví dụ, khối u ác tính, bệnh bạch cầu, u limpho hoặc bệnh vẩy nến) và còn bao gồm cao huyết áp, chứng rối loạn hemoglobin, bệnh thiếu máu hemolytic, bệnh thiếu máu tế bào liềm, các loại bệnh thận, chứng rối loạn tăng sinh tủy xương, và tăng sinh mô bạch huyết, chứng tăng năng tuyến cận giáp, bệnh thận, các tình trạng liên quan đến kháng insulin và bệnh đái tháo đường, và ở những người nhận cấy ghép, và bệnh tim;

- Thiếu hụt enzym di truyền;
- Chức năng thận bất thường (ví dụ, chu kỳ ATP tăng, lọc urat của cầu thận giảm);
- Phơi nhiễm chì (chứng nhiễm độc chì hoặc “bệnh gút do nhiễm chì”).

Trong các trường hợp nhất định, chứng tăng axit uric trong máu có thể không có triệu chứng, mặc dù liên quan đến các tình trạng sau đây:

- Bệnh gút;
- Viêm khớp do gút;
- Sỏi axit uric trong đường niệu (sỏi niệu);
- Lắng đọng axit uric trong mô mềm (sạn urat);
- Lắng đọng axit uric trong thận (bệnh thận do axit uric);
- Chức năng thận suy giảm, có thể dẫn đến suy thận mạn và cấp tính.

Bệnh gút

Tỷ lệ bệnh

Tỷ lệ mắc mới bệnh gút tăng trong hai thập kỷ qua. Tại Mỹ, căn bệnh này ảnh hưởng đến 2,7% dân số ở độ tuổi 20 và lớn hơn, tổng số trên 5,1 triệu người lớn tại Mỹ. Bệnh gút phổ biến ở nam giới nhiều hơn nữ giới (3,8% hoặc 3,4 triệu đàn ông so với 1,6% hoặc 1,7 triệu phụ nữ), thường tác động đến nam giới ở độ tuổi 40 hoặc 50 (mặc dù cơn đau do gút có thể xảy ra ở tuổi dậy thì trong đó phát hiện mức axit uric

tăng). Người ta đã quan sát thấy sự tăng tỷ lệ bệnh gút từ 2,9 đến 5,2 trên 1000 trong khoảng thời gian từ năm 1990 đến 1999, với hầu hết tỷ lệ tăng xảy ra ở đối tượng ở độ tuổi 65. Con đau do gút thường phổ biến ở phụ nữ sau thời kỳ mãn kinh. Trong các trường hợp nhất định, bệnh gút là một trong số các dạng viêm khớp phổ biến nhất, chiếm khoảng 5% tổng số các ca viêm khớp. Trong các trường hợp nhất định, suy thận và sỏi niệu xảy ra ở 10-18% đối tượng bị bệnh gút và là nguồn mắc bệnh và tử vong phổ biến từ bệnh này.

Nguyên nhân gây bệnh

Trong hầu hết các trường hợp, bệnh gút liên quan đến tăng axit uric trong máu. Trong các trường hợp nhất định, đối tượng mắc bệnh gút bài tiết axit uric ít hơn gần 40% so với các đối tượng không bị gút đối với bất kỳ nồng độ urat trong huyết thanh. Trong các trường hợp nhất định, mức urat tăng cho đến khi đạt tới điểm bão hòa. Trong các trường hợp nhất định, sự kết tủa của các tinh thể urat xảy ra khi đạt tới điểm bão hòa. Trong các trường hợp nhất định, các chất lắng đọng hóa rắn, kết tinh này (sản urat) hình thành trong các khớp và da, gây ra sưng khớp (viêm khớp). Trong các trường hợp nhất định, chất lắng đọng được tạo ra trong dịch khớp (hoạt dịch) và/hoặc viêm màng khớp (viêm màng hoạt dịch). Các vùng phổ biến cho các chất lắng đọng là ngón cái, chân, mắt cá chân và tay (các vùng ít phổ biến hơn là tai và mắt). Trong các trường hợp nhất định, da xung quanh khớp bị ảnh hưởng trở nên đỏ và đau khi chạm vào. Trong các trường hợp nhất định, cơn đau do gút tăng về tần suất. Trong các trường hợp nhất định, cơn đau do bệnh gút cấp tính gây ra không được điều trị dẫn đến tổn thương khớp lâu dài và mất chức năng. Trong các trường hợp nhất định, sự lắng đọng axit uric trong mô dẫn đến: chứng viêm khớp cấp tính, viêm khớp mạn tính, lắng đọng tinh thể urat ở nhu mô thận và bệnh sỏi niệu. Trong các trường hợp nhất định, tỷ lệ mắc mới bệnh viêm khớp tăng 5 lần ở các đối tượng có mức urat trong huyết thanh nằm trong khoảng từ 7 đến 8,9mg/dL và lên tới 50 lần ở đối tượng có mức urat > 9mg/dL (530μmol/L). Trong các trường hợp nhất định, các đối tượng mắc bệnh gút phát triển chức năng thận không đầy đủ và bệnh thận giai đoạn cuối (tức là “bệnh thận do gút”). Trong các trường hợp nhất định, bệnh thận do gút có đặc điểm là bệnh thận kẽ mạn tính mà được thúc đẩy bởi sự lắng đọng urat mononatri trong tủy xương.

Trong các trường hợp nhất định, bệnh gút bao gồm cơn đau viêm khớp một khớp cấp tính, lắng đọng tinh thể urat trong khớp, lắng đọng tinh thể urat trong nhu mô thận, bệnh sỏi niệu (sự tạo thành sỏi thận trong đường niệu) và sỏi thận (sự tạo thành sỏi thận). Trong các trường hợp nhất định, bệnh gút thứ phát xảy ra ở các đối tượng mắc bệnh ung thư, cụ thể là bệnh ung thư máu, và các đối tượng mắc chứng rối loạn máu (ví dụ, chứng tăng hồng cầu, sự dị sản myeloid, v.v.).

Triệu chứng

Trong các trường hợp nhất định, cơn đau do gút phát triển rất nhanh, thường xảy ra ban đầu vào buổi tối. Trong các trường hợp nhất định, các triệu chứng bao gồm đau khớp đột ngột, nghiêm trọng và vùng khớp rất mềm, sưng khớp và đỏ da hoặc da màu tía quanh vùng khớp. Trong các trường hợp nhất định, cơn đau thường kéo dài 5 đến 10 ngày, không có triệu chứng giữa các đợt. Trong các trường hợp nhất định, các cơn đau trở nên thường xuyên hơn và có thể kéo dài lâu hơn, đặc biệt nếu chứng rối loạn không được kiểm soát. Trong các trường hợp nhất định, các đợt đau làm tổn thương khớp bị tác động dẫn đến cứng, sưng khớp, chuyển động hạn chế và/hoặc đau dai dẳng từ nhẹ đến vừa phải.

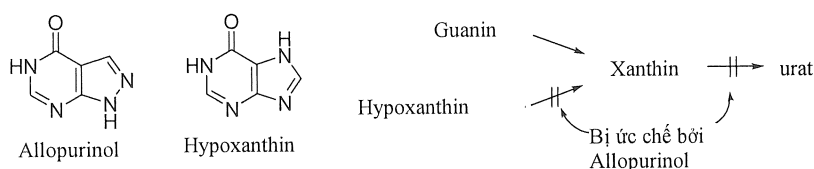
Điều trị

Trong các trường hợp nhất định, bệnh gút được điều trị bằng cách làm giảm sự sản xuất axit uric. Trong các trường hợp nhất định, bệnh gút được điều trị bằng cách làm tăng sự bài tiết axit uric. Trong các trường hợp nhất định, bệnh gút được điều trị bằng URAT 1, xanthin oxidaza, xanthin dehydrogenaza, xanthin oxidoreductaza, chất ức chế purin nucleosit phosphorylaza (PNP), chất ức chế chất vận chuyển axit uric (URAT), chất ức chế chất vận chuyển glucoza (GLUT – Glucose Transporter), chất ức chế GLUT-9, họ chất mang hòa tan 2 (tạo thuận lợi cho chất vận chuyển glucoza), chất ức chế thành viên 9 (SLC2A9), chất ức chế chất vận chuyển anion hữu cơ (OAT), chất ức chế OAT-4, hoặc hỗn hợp của chúng. Nhìn chung, mục tiêu của điều trị bệnh gút là i) giảm chứng đau, sưng hoặc thời gian kéo dài cơn đau do gút, và ii) phòng ngừa cơn đau trong tương lai và tổn thương khớp. Trong các trường hợp nhất định, cơn đau do gút được điều trị thành công bằng cách sử dụng phối hợp các cách điều trị. Trong các trường hợp nhất định, bệnh gút là một trong những dạng viêm khớp dễ điều trị nhất.

i) Điều trị cơn đau do gút. Trong các trường hợp nhất định, đau và sưng liên quan đến cơn đau do bệnh gút cấp tính gây ra có thể được giải quyết bằng các thuốc như axetaminophen, steroid, thuốc kháng viêm nonsteroidal (NSAIDs), adrenocorticotrophic hormone (ACTH – Adrenocorticotrophic hormone) hoặc colchicin. Trong các trường hợp nhất định, thuốc phù hợp kiểm soát bệnh gút trong vòng từ 12 đến 24 giờ và dừng điều trị sau vài ngày. Trong các trường hợp nhất định, thuốc được sử dụng kết hợp với nghỉ ngơi, uống nhiều nước, chườm khăn bọc đá, nâng cao và/hoặc bảo vệ vùng bị tác động. Trong các trường hợp nhất định, các cách điều trị trên đây không ngăn chặn được cơn đau tái phát và chúng không tác động đến các chứng rối loạn chuyển hóa axit uric bất thường.

ii) Ngăn chặn cơn đau trong tương lai. Trong các trường hợp nhất định, làm giảm mức axit uric xuống dưới mức bão hòa là mục tiêu ngăn chặn cơn đau do gút gây ra. Trong một số trường hợp, điều này đạt được bằng cách làm giảm sự sản xuất axit uric (ví dụ, allopurinol), hoặc làm tăng sự bài tiết axit uric với các chất tăng axit uric niệu (ví dụ, probenecid, sulfipyrazon, benzbromaron).

Trong các trường hợp nhất định, allopurinol ức chế sự tạo thành axit uric, dẫn đến làm giảm cả mức axit uric trong huyết thanh và nước tiểu và trở nên hữu hiệu hoàn toàn sau 2 đến 3 tháng.



Trong các trường hợp nhất định, allopurinol là chất tương tự cấu trúc của hypoxanthin, (chỉ khác ở sự vận chuyển của nguyên tử cacbon và nitơ tại vị trí 7 và 8), ức chế hoạt tính của xanthin oxidaza, enzym này có vai trò chuyển hóa hypoxanthin thành xanthin, và xanthin thành axit uric. Trong các trường hợp nhất định, nó được chuyển hóa thành chất tương tự xanthin tương ứng, alloxanthin (oxypurinol), mà cũng là chất ức chế xanthin oxidaza. Trong các trường hợp nhất định, alloxanthin, mặc dù hiệu nghiệm hơn trong việc ức chế xanthin oxidaza, nhưng ít tính được dụng hơn do độ sinh khả dụng qua đường miệng thấp. Trong các trường hợp nhất định, phản ứng gây chết người do nhạy cảm thuốc, ức chế tủy xương, viêm gan và viêm mạch đã được báo cáo đối với allopurinol. Trong các trường hợp nhất định, tỷ lệ mắc các tác dụng

phụ có thể lên tới 20% tất cả các đối tượng được điều trị bằng thuốc. Cách điều trị chứng rối loạn chuyển hóa axit uric không phát triển đáng kể trong hai thập niên gần đây kể từ khi có sự ra xuất hiện của allopurinol.

Trong các trường hợp nhất định, chất uricosuric (ví dụ, probenecid, sulfinpyrazon, và benzbromaron) làm tăng sự bài tiết axit uric. Trong các trường hợp nhất định, probenecid làm tăng sự bài tiết axit uric qua ống thận và, khi được sử dụng mạn tính, làm biến động sự tích trữ urat trong cơ thể. Trong các trường hợp nhất định, 25-50% đối tượng được điều trị bằng probenecid không đạt được sự giảm mức axit uric trong máu $< 6\text{mg/dL}$. Trong các trường hợp nhất định, sự không nhạy cảm với probenecid do tính không dung nạp thuốc, tiêu hóa salixylat đồng thời, và suy giảm chức năng thận. Trong các trường hợp nhất định, 1/3 đối tượng phát triển tính không dung nạp với probenecid. Trong các trường hợp nhất định, sự dùng các chất uricosuric dẫn đến sỏi niệu, tắc ruột-dạ dày, bệnh vàng da và thiếu máu.

Chứng nhiễm độc chì hoặc “bệnh gút do nhiễm độc chì”

Trong các trường hợp nhất định, sự phơi nhiễm quá mức với chì (nhiễm độc chì hoặc chứng nhiễm độc chì) dẫn đến “bệnh gút do nhiễm độc chì,” chứng tăng axit uric huyết do chì gây ra do sự ức chế chì khi vận chuyển urat hình ống gây ra sự bài tiết axit uric trong thận giảm. Trong các ứng dụng nhất định, hơn 50% số người bị bệnh thận do chì đều bị bệnh gút. Trong các trường hợp nhất định, các cơn bệnh cấp tính của bệnh gút do nhiễm độc chì xuất hiện ở đầu gối thường xuyên hơn so với ngón chân cái. Trong các trường hợp nhất định, bệnh thận thường xuyên và nghiêm trọng ở bệnh gút do nhiễm độc chì so với bệnh gút nguyên phát. Trong các trường hợp nhất định, việc điều trị gồm việc điều trị ngăn chặn cá nhân khỏi sự phơi nhiễm thêm chì, việc sử dụng các chất chelat hóa để loại bỏ chì, và kiểm soát chứng viêm khớp do gút cấp tính và chứng tăng axit uric-huyết. Trong các trường hợp nhất định, bệnh gút do nhiễm độc chì được mô tả bởi các cơn bệnh ít thường xuyên hơn so với bệnh gút nguyên phát. Trong các trường hợp nhất định, bệnh gút có liên quan đến chì xuất hiện ở phụ nữ thời kỳ tiền mãn kinh, sự xuất hiện bất thường của bệnh gút không liên quan đến chì.

Hội chứng Lesch-nyhan

Trong các trường hợp nhất định, hội chứng Lesch-Nyhan (LNS hoặc hội chứng Nyhan) ảnh hưởng đến tỷ lệ một trong 100000 ca sinh con thành công. Trong các

trường hợp nhất định, LNS gây ra bởi sự thiếu hụt di truyền của enzym hypoxanthin-guanin phosphoribosyltransferaza (HGPRT). Trong các trường hợp nhất định, LNS là bệnh lặn được liên kết với X. Trong các trường hợp nhất định, LNS có ở trẻ nam mới sinh. Trong các trường hợp nhất định, chứng rối loạn dẫn đến bệnh gút nghiêm trọng, kiểm soát bệnh cơ kém, và chậm phát triển tâm thần trung bình, xuất hiện trong năm đầu đời. Trong các trường hợp nhất định, chứng rối loạn cũng dẫn đến các tập tính tự làm tổn thương (ví dụ, làm đau môi và cánh tay, đập mạnh đầu) bắt đầu trong năm thứ hai của cuộc đời. Trong các trường hợp nhất định, chứng rối loạn cũng dẫn đến sự sưng lên giống bệnh gút ở các khớp xương và các vấn đề về bệnh thận nghiêm trọng. Trong các trường hợp nhất định, chứng rối loạn dẫn đến các triệu chứng thần kinh gồm sự nhản mặt, sự quặn đau không tự chủ, và sự vận động lặp đi lặp lại của cánh tay và chân tương tự với các vận động quan sát thấy ở bệnh Huntington. Dự đoán về các cá nhân bị LNS là kém. Trong các trường hợp nhất định, tuổi thọ trung bình của cá nhân không được điều trị bị LNS là ít hơn khoảng 5 năm. Trong các trường hợp nhất định, tuổi thọ trung bình của cá nhân được điều trị bị LNS là lớn hơn khoảng 40 năm tuổi.

Chứng tăng axit uric huyết và các bệnh khác

Trong các trường hợp nhất định, chứng tăng axit uric huyết được tìm thấy trong các cá nhân bị bệnh tim mạch (cardiovascular disease - CVD) và/hoặc bệnh thận. Trong các trường hợp nhất định, chứng tăng axit uric huyết được tìm thấy ở các cá nhân bị chứng tiền tăng huyết áp, chứng tăng huyết áp, sự tái hấp thụ ở đầu gần tăng thêm, albumin niệu vi lượng, hiện tượng nước tiểu có protein, bệnh thận, béo phì, chứng tăng triglycerit huyết, lipoprotein cholesteryl tỷ trọng cao thấp, chứng tăng insulin huyết, chứng tăng tiết pepsin, chứng giảm adiponectin, bệnh động mạch vành và động mạch cảnh, ngoại biên, chứng vữa xơ động mạch, bệnh suy tim xung huyết, đột quỵ, hội chứng phân giải khối u, rối loạn chứng năng nội mô, căng thẳng do oxy hóa, mức thận tố tăng cao, mức nội mô tăng cao, và/hoặc mức protein C phản ứng tăng cao. Trong các trường hợp nhất định, chứng tăng axit uric huyết được tìm thấy trong các cá nhân bị bệnh béo phì (ví dụ, béo phì vùng bụng), huyết áp cao, chứng tăng lipid huyết, và/hoặc chứng rối loạn đường huyết lúc đói. Trong các trường hợp nhất định, chứng tăng axit uric huyết được tìm thấy trong các cá nhân bị hội chứng chuyển hóa. Trong các trường hợp nhất định, chứng viêm khớp do gút biểu lộ mỗi nguy hiểm tăng cao đối với chứng nhồi máu cơ tim cấp tính. Theo một số phương án, việc sử dụng các

hợp chất được mô tả trong bản mô tả này cho cá nhân cần điều trị là hữu ích để làm giảm sự có khả năng xảy ra trường hợp có liên quan đến bệnh hoặc bệnh lý kết hợp với chứng tăng axit uric huyết, gồm, nhưng không giới hạn với, chứng tiền tăng huyết áp, chứng tăng huyết áp, chứng tái hấp thụ natri ở đầu gần tăng thêm, albumin niệu vi lượng, hiện tượng nước tiểu có protein, bệnh thận, chứng béo phì, chứng tăng triglycerit huyết, lipoprotein cholesteryl tỷ trọng cao thấp, chứng tăng insulin huyết, chứng tăng tiết pepsin, chứng giảm adiponectin, bệnh động mạch vành và động mạch cảnh, ngoại biên, chứng vữa xơ động mạch, bệnh suy tim xung huyết, đột quỵ, hội chứng phân giải khối u, rối loạn chứng năng nội mô, căng thẳng do oxy hóa, mức thận tố tăng cao, mức nội mô tăng cao, và/hoặc mức protein phản ứng C tăng cao.

Phần mô tả này, theo một phương án, bộc lộ phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh lý được mô tả bởi các mức axit uric trong mô hoặc cơ quan bất thường ở cá nhân bao gồm việc sử dụng cho đối tượng cần điều trị một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I). Phần mô tả này, theo một phương án khác, bộc lộ phương pháp trong đó bệnh lý là bệnh gút, cơn bệnh gút tái hồi quy, chứng viêm khớp do gút, chứng tăng axit uric huyết, chứng tăng huyết áp, bệnh tim mạch, bệnh động mạch vành, hội chứng Lesch-Nyhan, hội chứng Kelley-Seegmiller, bệnh thận, bệnh sỏi thận, suy thận, viêm khớp, chứng viêm khớp, bệnh sỏi niệu, chứng nhiễm độc chì, chứng tăng năng tuyến cận giáp, bệnh vẩy nến, bệnh saccit, sự thiếu hụt hypoxanthin-guanin phosphoribosyltransferaza (hypoxanthin-guanin phosphoribosyltransferaza - HPRT) hoặc sự kết hợp của chúng. Phần mô tả này, theo một phương án khác, bộc lộ phương pháp trong đó bệnh lý là bệnh gút.

Phần mô tả này, theo một phương án khác, bộc lộ phương pháp còn bao gồm chất thứ hai hữu hiệu để điều trị bệnh gút. Phần mô tả này, theo một phương án khác, bộc lộ phương pháp trong đó chất thứ hai là chất ức chế URAT 1, chất ức chế xanthin oxidaza, xanthin dehydrogenaza, chất ức chế xanthin oxidoreductaza, hoặc hỗn hợp của chúng. Phần mô tả này, theo một phương án khác, bộc lộ phương pháp trong đó chất thứ hai là alopurinol, febuxostat, FYX-051, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được sử dụng cho cá nhân bị bệnh hoặc bệnh lý cần điều trị bằng hợp chất là thuốc lợi tiểu. Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được sử dụng

cho cá nhân bị bệnh hoặc bệnh lý cần điều trị bằng hợp chất là thuốc lợi tiểu, trong đó thuốc lợi tiểu gây ra bệnh bí tiểu ở thận của urat. Theo một số phương án, bệnh hoặc bệnh lý là bệnh suy tim xung huyết hoặc chứng tăng huyết áp cơ bản.

Theo một số phương án, việc sử dụng các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này cho cá nhân hữu ích để cải thiện tính di động hoặc cải thiện chất lượng cuộc sống.

Theo một số phương án, việc sử dụng các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này cho cá nhân hữu ích để điều trị hoặc làm giảm tác dụng phụ để điều trị bệnh ung thư.

Theo một số phương án, việc sử dụng các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này cho cá nhân hữu ích để làm giảm độc tố ở thận của cis-platin.

Kít thử

Các hợp chất, chế phẩm và phương pháp được bộc lộ ở đây đề xuất kít thử để điều trị các rối loạn, như các rối loạn được mô tả ở đây. Các kít thử này bao gồm hợp chất, các hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả ở đây trong vật chứa và, tùy ý, các chỉ dẫn về việc sử dụng kít thử theo các phương pháp và cách tiếp cận khác nhau được mô tả ở đây. Các kít thử này cũng gồm thông tin, như các tham khảo tài liệu khoa học, vật liệu đóng gói, các kết quả thử nghiệm lâm sàng, và/hoặc tóm tắt của kết quả này và tương tự, chỉ ra hoặc thiết lập các hoạt động và/hoặc ưu điểm của chế phẩm, và/hoặc mô tả liều lượng, việc sử dụng, các tác dụng phụ, các tương tác thuốc, hoặc thông tin khác hữu ích của nhà cung cấp chăm sóc sức khỏe. Thông tin này có thể dựa trên các kết quả của các nghiên cứu khác nhau, ví dụ, các nghiên cứu sử dụng các con vật thử nghiệm bao gồm các mô hình *in vivo* và các nghiên cứu dựa trên các thử nghiệm lâm sàng ở người. Kít thử được mô tả ở đây có thể được đề xuất, được bán ra thị trường và/hoặc được thúc đẩy bởi các nhà cung cấp sức khỏe, gồm bác sĩ, y tá, dược sĩ, cơ quan pha chế, và tương tự. Kít thử cũng có thể, theo một số phương án, được bán trực tiếp trên thị trường cho người tiêu thụ.

Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để chẩn đoán và các chất phản ứng nghiên cứu. Ví dụ, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp với các hợp chất khác, có thể được sử dụng dưới dạng các công cụ trong các phân tích vi sai và/hoặc tổ hợp để làm sáng tỏ các mẫu biểu hiện gen được

biểu hiện trong các tế bào và mô. Như một ví dụ không giới hạn, các mẫu biểu hiện trong các tế bào hoặc mô được điều trị bằng một hoặc nhiều hợp chất được so sánh với các hợp chất và mẫu được tạo ra được phân tích đối với các mức biểu hiện gen vì sai khi chúng có liên quan, ví dụ, để kết hợp bệnh, con đường truyền tín hiệu, sự định vị trong tế bào, mức biểu hiện, kích thước, cấu trúc hoặc chức năng của các gen đã kiểm tra. Các phân tích này có thể được tiến hành trên các tế bào được kích thích hoặc không được kích thích và với sự có mặt hoặc không có mặt các hợp chất khác ảnh hưởng đến các mẫu biểu hiện.

Bên cạnh việc hữu ích để điều trị bệnh ở người, các hợp chất và chế phẩm theo sáng chế cũng hữu ích để điều trị trong thú y đối với các con vật gần gũi với con người, các con vật ngoại lai và các con vật nuôi trong nông trại, gồm động vật có vú, loài gặm nhấm, và tương tự. Các con vật được ưu tiên hơn gồm ngựa, chó, và mèo.

Các ví dụ và quy trình điều chế được đề xuất dưới đây minh họa và minh họa bằng ví dụ các hợp chất theo sáng chế và các phương pháp điều chế các hợp chất này. Nên hiểu rằng phạm vi của sáng chế không giới hạn theo cách bất kỳ bởi phạm vi của các ví dụ và quy trình điều chế dưới đây. Các phân tử ví dụ dưới đây có tâm không đối xứng đơn, trừ khi có quy định khác, tồn tại dưới dạng hỗn hợp racemic. Các phân tử này với hai hoặc nhiều tâm đối xứng, trừ khi có quy định khác, tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân đối ánh/các chất đồng phân không đối quang có thể thu được bằng các phương pháp đã biết bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

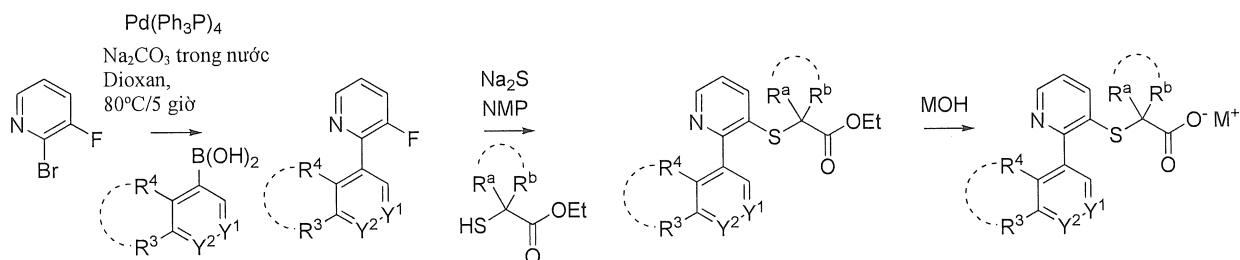
Ví dụ thực hiện sáng chế

I. Quy trình tổng hợp

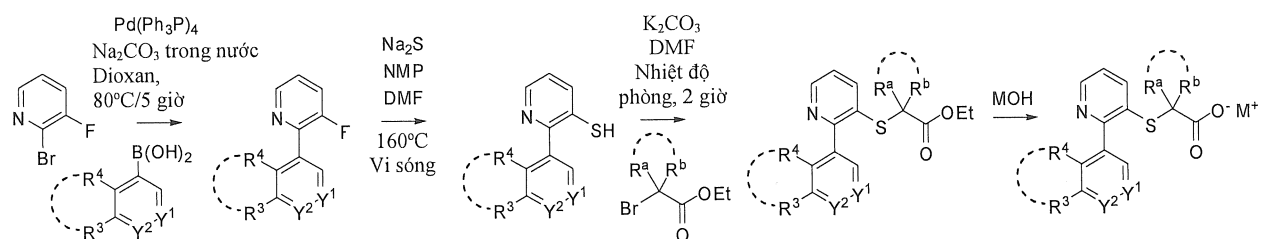
Ví dụ 1: Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I-A)

Hợp chất có công thức (I-A) có thể được điều chế theo sơ đồ chung chỉ ra dưới đây:

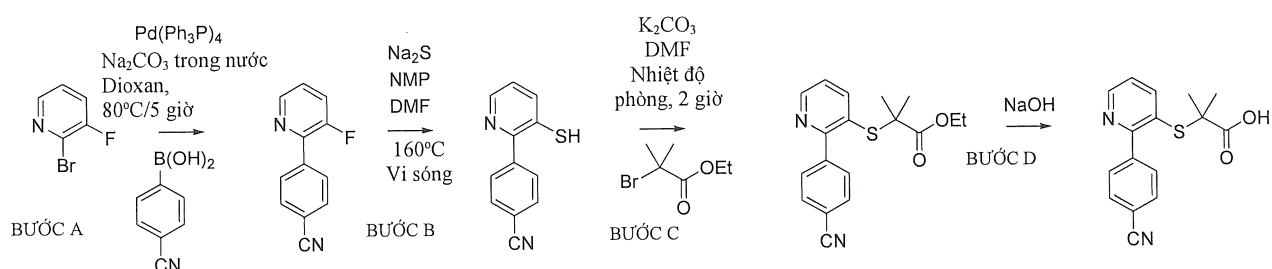
Sơ đồ I-A-a:



Sơ đồ I-A-b:



Ví dụ 1A: axit 2-(3-(4-xyanophenyl)pyridin-3-ylthio)-2-metylpropanoic



Bước A: 4-(3-flopyridin-2-yl)benzonitril

Hỗn hợp của 2-bromo-3-flopyridin (1,05g, 6,0mmol), axit 4 xyanophenylboronic (0,882g, 6,0mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,138g, 0,12mmol), và dung dịch natri cacbonat trong nước (2M, 6mL), trong dioxan (6mL) được khử khí trong khoảng thời gian 15 phút. Hỗn hợp này được đun kín, gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C khoảng 12 giờ, được rửa bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được sấy khô qua magie sunfat, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra 4-(3-flopyridin-2-yl)benzonitril (1,16g, 89%).

Bước B: 4-(3-mercaptopyridin-2-yl)benzonitril

Hỗn hợp của 4-(3-flopyridin-2-yl)benzonitril (0,198g, 1mmol), Na₂S (0,39g, 5mmol), N-metylmorpholin (0,5mL) và DMF (2mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 160°C dưới bức xạ vi sóng trong khoảng thời gian 30 phút. Sau khi phản ứng được hoàn thành, hỗn hợp này được rửa bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã

được sấy khô qua MgSO_4 , cô đặc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hỗn hợp 4-(3-mercaptopyridin-2-yl) benzonitril (0,18g, 85%).

Bước C: Etyl 2-(2-(4-xyanophenyl)pyridin-3-ylthio)-2-metylpropanoat

Hỗn hợp của 4-(3-mercaptopyridin-2-yl)benzonitril (0,18g, 0,85mmol), etyl 2-bromo-2-metylpropanoat (0,195g, 1mmol), và K_2CO_3 (0,138g, 1,0mmol) trong DMF (2mL) đã được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 2 giờ. Sau khi phản ứng được hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này đã được rửa bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ đã được sấy khô qua hợp chất MgSO_4 , cô đặc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra etyl 2-(2-(4-xyanophenyl)pyridin-3-ylthio)-2-metylpropanoat (0,137g, 49%).

Bước D: Axit 2-(2-(4-xyanophenyl)pyridin-3-ylthio)-2-metylpropanoic

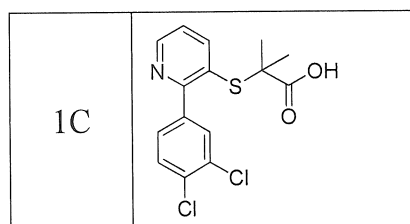
Hỗn hợp chứa etyl 2-(2-(4-xyanophenyl)pyridin-3-ylthio)-2-metylpropanoat (0,137g, 0,42mmol), dung dịch natri cacbonat trong nước (1M, 1mL) và metanol được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong khoảng thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc để khử metanol, axit hóa và được lọc để thu được axit 2-(2-(4-xyanophenyl)pyridin-3-ylthio)-2-metylpropanoic ở dạng chất bột trắng (0,121g, 96%).
 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 25°C) 12,72 (bs, COOH), 8,71 ((d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,04 (dd, $J = 6,4, 3,2$ Hz, 1H), 1,22 (s, 6H),

m/z (M+1) 298,99

Ví dụ 1B-1V

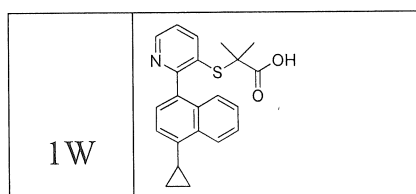
Hợp chất trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình đã mô tả trong ví dụ 1A.

Ví dụ	Cấu trúc
1B	



1D	
1E	
1F	
1G	
1H	
1I	
1J	
1K	
1L	

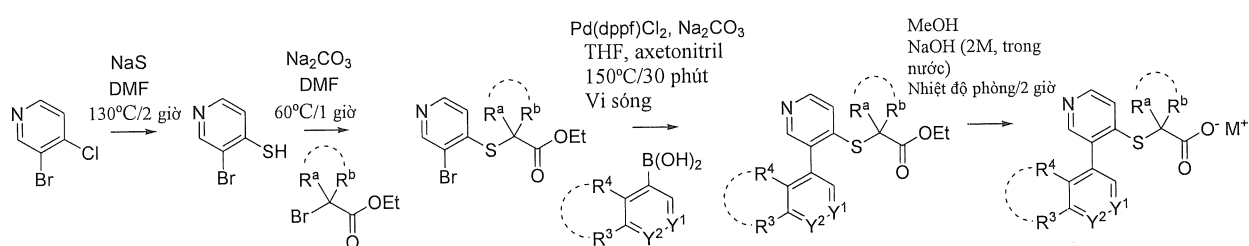
1M	
1N	
1O	
1P	
1Q	
1R	
1S	
1T	
1U	
1V	



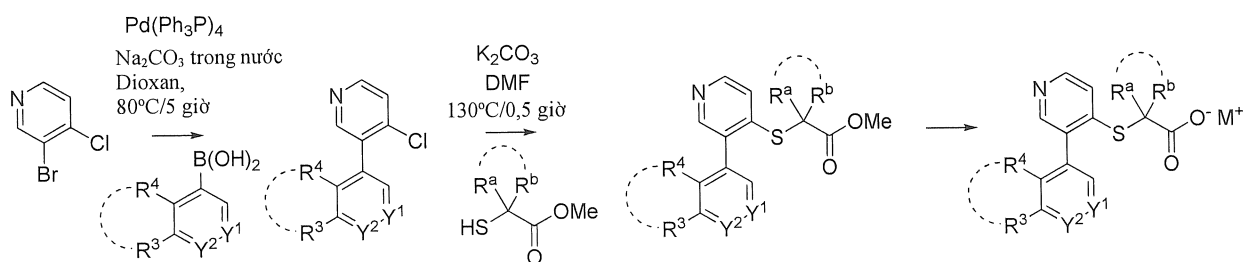
Ví dụ 2: Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I-B)

Hợp chất có công thức (I-B) có thể được điều chế theo sơ đồ chung được chỉ ra trong bảng dưới đây:

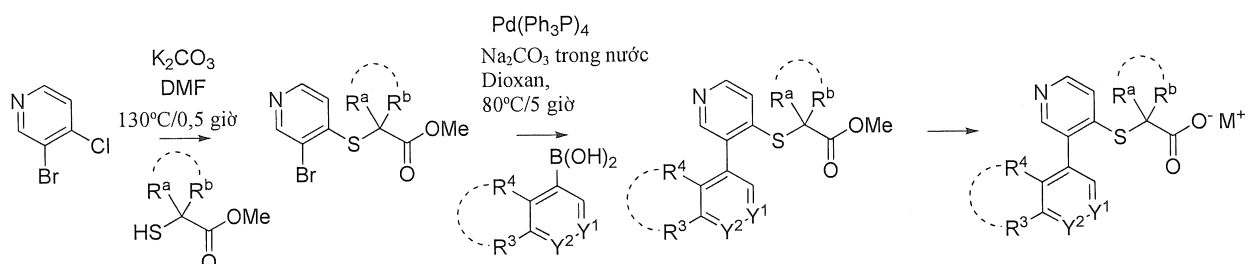
Sơ đồ I-B-a:



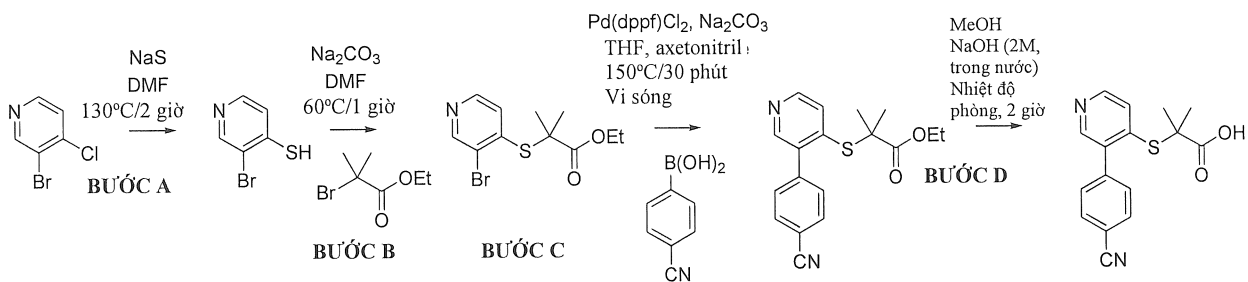
Sơ đồ I-B-b:



Sơ đồ I-B-c:



Ví dụ 2A: axit 2-(3-(4-Xyanophenyl)pyridin-4-ylthio)-2-metylpropanoic



Bước A: 3-Bromopyridin-4-thiol

Hỗn hợp của 3-bromo-4-clopyridin (10g, 52mmol) và natri sulfua (12,2g, 156mmol) trong DMF (100mL) được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong khoảng thời gian 2 giờ. Trong khi phản ứng này được làm mát trong bình đá lạnh, dung dịch HCl trong nước (6N, 45mL) được bổ sung nhỏ giọt với sự khuấy mạnh. Hỗn hợp nhão màu vàng tạo thành được cô đặc bằng cách sử dụng phương pháp làm bay hơi kiểu quay trên bình nước (80°C) đến khô. Chất rắn màu vàng thu được được chiết bằng metanol (4x50mL), và các phần chiết kết hợp này được cô đặc để tạo ra chất rắn màu vàng (9,5g, 96%).

Bước B: Ethyl 2-(3-bromopyridin-4-ylthio)-2-metylpropanoat

Hỗn hợp của 3-bromopyridin-4-thiol (bước A, 4,75g, 25mmol), etyl 2-bromoisobutyrat (9,75g, 50mmol) và natri cacbonat (7,95g, 75mmol) trong DMF (50mL) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong khoảng thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân chia giữa nước (100mL) và etyl axetat (100mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (2x100mL) và natri clorua bão hòa (100mL). Dung dịch nước được chiết lại bằng etyl axetat (2x100mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, cô đặc, và tinh chế bằng sắc ký pha bình thường (gradient của 0-25% etyl axetat trong hexan) để tạo ra hợp chất etyl 2-(3-bromopyridin-4-ylthio)-2-metylpropanoat ở dạng dầu màu vàng nhạt (6,6g, 88%).

Bước C: Ethyl 2-(3-(4-xyanophenyl)pyridin-4-ylthio)-2-metylpropanoat

Hỗn hợp của axit 4-xyanophenylboronic (49mg, 0,33mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (9mg, 5%mol) được bổ sung dung dịch etyl 2-(3-bromopyridin-4-ylthio)-2-metylpropanoat mới được tinh chế từ (bước B, 67mg, 0,22mmol) trong THF (1mL), axetonitril (0,5mL), và natri cacbonat (1M trong nước, 0,5mL). Hỗn hợp tạo thành được khử bằng khí nitơ sủi bọt trong khoảng thời gian 1 phút, và sau đó được gia nhiệt

tới nhiệt độ 150°C trong khoảng thời gian 30 phút dưới bức xạ vi sóng. Hỗn hợp được tải lên trên hộp tải ISCO 5g và được rửa giải với gradien của 0-100% etyl axetat trong hexan trên cột ISCO 12g để tạo ra etyl 2-(3-(4-xyanophenyl)pyridin-4-ylthio)-2-metylpropanoat (0,049g, 70%).

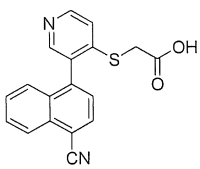
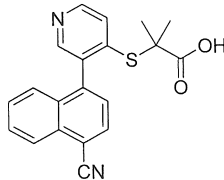
Bước D: Axit 2-(3-(4-xyanophenyl)pyridin-4-ylthio)-2-metylpropanoic

Etyl 2-(3-(4-xyanophenyl)pyridin-4-ylthio)-2-metylpropanoat (bước C, 49mg, 0,15mmol) được bổ sung metanol (0,8mL) và natri hydroxit (2 M trong nước, 0,8mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ xung quanh trong khoảng thời gian 2 giờ. Thể tích được giảm (xấp xỉ 0,8mL) bởi sự làm bay hơi kiểu quay. Cặn được bổ sung HCl (6N trong nước) kết hợp với khuấy cho đến khi độ pH đạt đến 6, dẫn đến sự hình thành chất kết tủa màu trắng mà được phân tách bằng cách lọc. Chất rắn được rửa bằng nước (6x1mL), không khí được làm khô trong khoảng thời gian 1 giờ và làm khô dưới điều kiện chân không (P₂O₅) qua đêm để tạo ra bột trắng (28mg, 64%).

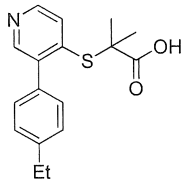
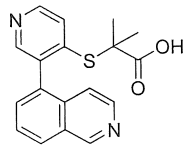
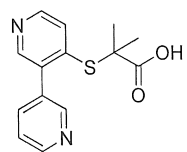
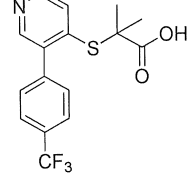
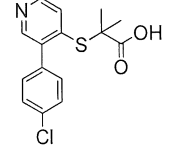
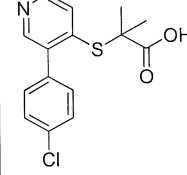
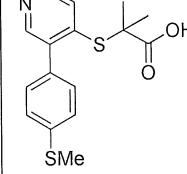
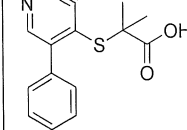
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,46 (s, 6 H) 7,44 (d, *J*=5,39 Hz, 1 H) 7,60 - 7,70 (m, 2 H) 7,98 (d, *J*=8,29 Hz, 2 H) 8,44 (s, 1 H) 8,56 (d, *J*=5,18 Hz, 1 H) 13,14 (br, s, 1 H). MS (m/z), M+1, 299.

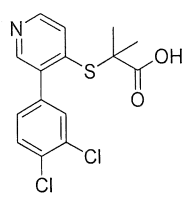
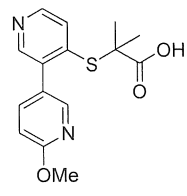
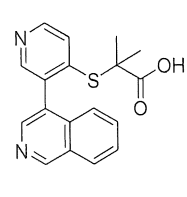
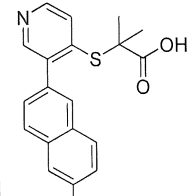
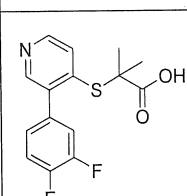
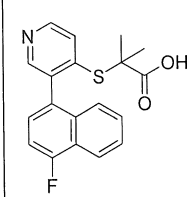
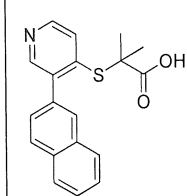
Ví dụ từ 2B-2JJJ

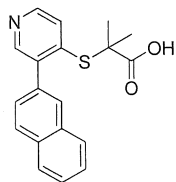
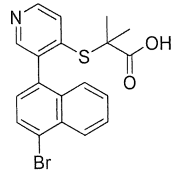
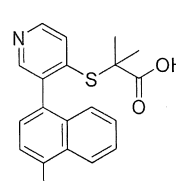
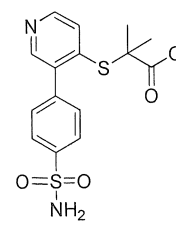
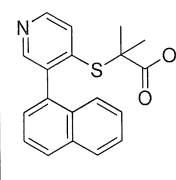
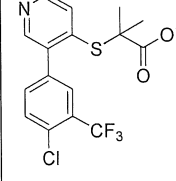
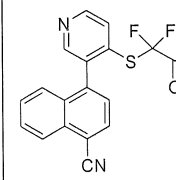
Hợp chất trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình đã mô tả trong ví dụ 2A.

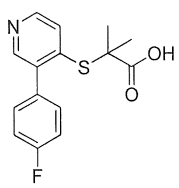
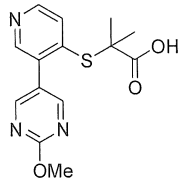
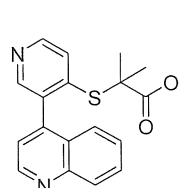
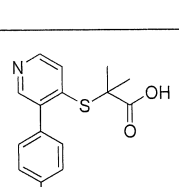
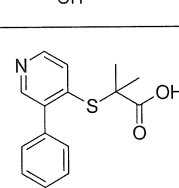
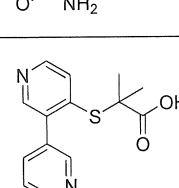
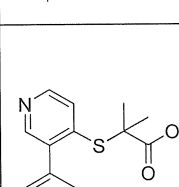
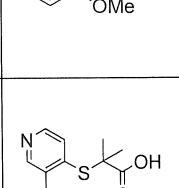
Ví dụ	Cấu trúc	¹ H NMR δ ppm (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	MS (m/z) M+1
2B		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 25 °C) 8,77 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,68-7,80 (m, 3H), 7,61 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H),	321,07
2C		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 25 °C) 13,22 (bs, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,34-8,39 (m, 2H), 8,02 (dd, <i>J</i> = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,74-7,79 (m, 2H), 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,44-7,53 (m, 2H), 1,61 (s, 3H),	349,14

		1,54 (s, 3H),	
2D		0,37 - 0,49 (m, 2 H) 0,49 - 0,60 (m, 2 H) 1,50 (s, 6 H) 2,12 - 2,27 (m, 1 H) 7,50 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 7,68 (d, $J=8,09$ Hz, 2 H) 7,93 (d, $J=8,29$ Hz, 2 H) 8,08 (br, s, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,60 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	393
2E		1,58 (s, 6 H) 4,32 (s, 3 H) 6,82 - 6,87 (m, 1 H) 6,89 (d, $J=2,07$ Hz, 1 H) 6,91 - 6,96 (m, 1 H) 7,38 - 7,41 (m, 1 H) 7,41 - 7,42 (m, 1 H) 7,54 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,31 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	318
2F		1,46 (s, 6 H) 7,51 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 7,66 - 7,77 (m, 1 H) 7,87 (ddd, $J=8,34, 6,89, 1,55$ Hz, 1 H) 8,11 (t, $J=8,60$ Hz, 2 H) 8,46 (d, $J=2,07$ Hz, 1 H) 8,55 - 8,65 (m, 2 H) 8,94 (d, $J=2,28$ Hz, 1 H) 13,16 (s, 1 H)	325
2G		1,56 (s, 6 H) 7,21 (dd, $J=8,81, 2,38$ Hz, 1 H) 7,31 (d, $J=2,49$ Hz, 1 H) 7,48 (dd, $J=8,40, 1,76$ Hz, 1 H) 7,60 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 7,85 (t, $J=8,29$ Hz, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 8,38 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	313
2H		1,40 (d, $J=8,50$ Hz, 6 H) 7,49 - 7,55 (m, 2 H) 7,58 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 7,72 (d, $J=7,88$ Hz, 1 H) 7,88 (dd, $J=8,50, 7,26$ Hz, 1 H) 8,14 (d, $J=8,50$ Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,58 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 8,97 (dd, $J=4,15, 1,66$ Hz, 1 H)	325
2I		1,58 (s, 6 H) 4,29 - 4,35 (m, 3 H) 6,81 - 6,87 (m, 1 H) 6,89 (d, $J=2,07$ Hz, 1 H) 6,91 - 6,97 (m, 1 H) 7,54 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,31 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	332
2J		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C) 13,30 (bs, 1H), 8,74 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,71-7,77 (m, 2H), 7,60 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,78-2,92 (m, 2H), 2,14-2,22 (m,	360,93

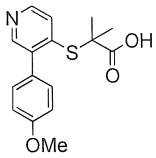
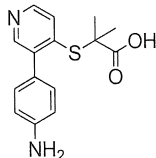
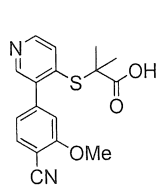
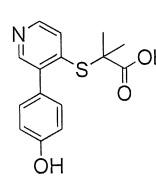
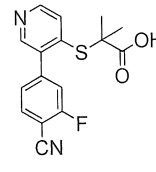
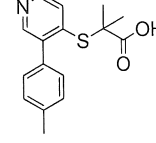
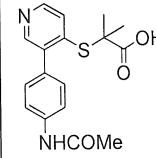
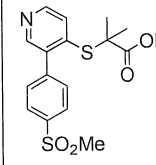
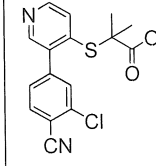
		2H), 1,92-2,04 (m, 2H),	
2K		1,31 (t, $J=7,57$ Hz, 3 H) 1,57 (s, 6 H) 2,74 (q, $J=7,53$ Hz, 2 H) 7,28 - 7,36 (m, 4 H) 7,57 (d, $J=5,18$ Hz, 1 H) 8,25 (br, s., 1 H) 8,34 (d, $J=4,35$ Hz, 1 H)	301
2L		1,44 - 1,56 (m, 6 H) 7,35 - 7,39 (m, 1 H) 7,73 - 7,79 (m, 2 H) 7,79 - 7,86 (m, 1 H) 8,25 (d, $J=7,05$ Hz, 2 H) 8,42 (d, $J=6,01$ Hz, 1 H) 8,45 - 8,50 (m, 1 H) 9,35 (s, 1 H)	325
2M		1,58 (s, 6 H) 7,58 (dd, $J=7,57, 5,08$ Hz, 1 H) 7,68 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H) 7,98 (dt, $J=7,88, 1,87$ Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,36 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 8,56 - 8,65 (m, 2 H)	275
2N		1,58 (s, 6 H) 7,60 - 7,70 (m, 3 H) 7,79 (d, $J=8,09$ Hz, 2 H) 8,22 (s, 1 H) 8,35 (d, $J=5,60$ Hz, 6 H)	342
2O		1,42 (s, 6 H) 7,42 (d, $J=8,50$ Hz, 2 H) 7,54 (d, $J=8,50$ Hz, 2 H) 7,77 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,31 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	308
2P		1,57 (s, 6 H) 7,36 - 7,44 (m, 2 H) 7,45 - 7,54 (m, 2 H) 7,60 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,37 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	308
2Q		1,57 (s, 6 H) 2,56 (s, 3 H) 7,30 - 7,40 (m, 4 H) 7,59 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,33 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	320
2R		1,56 (s, 6 H) 7,35 - 7,44 (m, 2 H) 7,44 - 7,52 (m, 3 H) 7,56 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,39 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H)	274

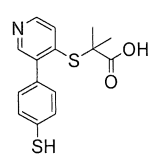
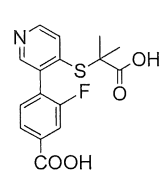
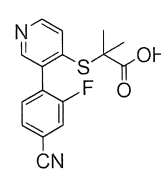
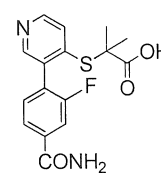
2S		1,58 (s, 6 H) 7,37 (dd, $J=8,29$, 2,07 Hz, 1 H) 7,57 - 7,67 (m, 3 H) 8,27 (s, 1 H) 8,38 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H)	342
2T		1,56 (s, 6 H) 4,00 (s, 3 H) 6,93 (dd, $J=8,50$, 0,62 Hz, 1 H) 7,58 (d, $J=5,18$ Hz, 1 H) 7,77 (dd, $J=8,71$, 2,49 Hz, 1 H) 8,13 - 8,19 (m, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,43 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H)	305
2U		1,51 (d, $J=8,71$ Hz, 6 H) 7,48 (d, $J=7,67$ Hz, 1 H) 7,68 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H) 7,78 - 7,83 (m, 2 H) 8,22 - 8,30 (m, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,57 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 9,38 (s, 1 H)	325
2V		1,57 (s, 6 H) 3,94 - 4,00 (m, 3 H) 7,20 (dd, $J=9,02$, 2,59 Hz, 1 H) 7,32 (d, $J=2,49$ Hz, 1 H) 7,51 (dd, $J=8,40$, 1,76 Hz, 1 H) 7,65 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H) 7,78 - 7,91 (m, 3 H) 8,28 (s, 1 H) 8,32 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H)	354
2W		1,59 (s, 6 H) 7,24 (ddd, $J=6,27$, 4,20, 1,97 Hz, 1 H) 7,32 - 7,46 (m, 2 H) 7,62 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,32 (d, $J=5,18$ Hz, 1 H)	310
2X		1,46 - 1,57 (m, 6 H) 7,31 (dd, $J=10,37$, 7,88 Hz, 1 H) 7,35 - 7,46 (m, 2 H) 7,49 - 7,58 (m, 1 H) 7,59 - 7,68 (m, 1 H) 7,74 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H) 8,14 - 8,25 (m, 2 H) 8,43 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	342
2Y		1,51 (t, $J=6,95$ Hz, 3 H) 1,56 (s, 6 H) 4,22 (q, $J=6,98$ Hz, 2 H) 7,21 (dd, $J=8,81$, 2,38 Hz, 1 H) 7,31 (d, $J=2,49$ Hz, 1 H) 7,48 (dd, $J=8,40$, 1,76 Hz, 1 H) 7,60 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 7,85 (t, $J=8,29$ Hz, 2 H) 8,34 - 8,42 (m, 2 H)	368

2Z		1,58 (s, 6 H) 7,52 - 7,61 (m, 3 H) 7,68 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H) 7,88 - 7,99 (m, 4 H) 8,27 (s, 1 H) 8,32 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H)	324
2AA		1,51 (d, $J=15,76$ Hz, 6 H) 7,30 (d, $J=7,46$ Hz, 1 H) 7,40 (d, $J=8,29$ Hz, 1 H) 7,54 (td, $J=7,62, 1,14$ Hz, 1 H) 7,64 - 7,72 (m, 2 H) 7,94 (d, $J=7,67$ Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,35 (d, $J=8,50$ Hz, 1 H) 8,50 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H)	402, 404
2BB		1,50 (d, $J=17,41$ Hz, 6 H) 2,78 (s, 3 H) 7,27 (d, $J=7,26$ Hz, 1 H) 7,32 - 7,40 (m, 1 H) 7,40 - 7,48 (m, 2 H) 7,58 (t, $J=7,15$ Hz, 1 H) 7,67 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H) 8,13 (d, $J=8,29$ Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,45 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H)	338
2CC		1,57 (s, 6 H) 7,57 - 7,67 (m, 3 H) 7,97 - 8,06 (m, 2 H) 8,28 (s, 1 H) 8,39 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	353
2DD		1,41 - 1,52 (m, 6 H) 7,30 - 7,46 (m, 3 H) 7,45 - 7,60 (m, 2 H) 7,70 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H) 7,95 (t, $J=7,57$ Hz, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 8,40 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H)	324
2EE		1,69 (s, 6 H) 7,70 - 7,78 (m, 1 H) 7,79 - 7,87 (m, 2 H) 7,91 (d, $J=2,07$ Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,59 (d, $J=6,22$ Hz, 1 H)	376
2FF		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C) 8,81 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,85-7,98 (m, 2H), 7,79 (dd, $J = 7,2, 7,2$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H),	356,88

2GG		1,48 (s, 6 H) 7,30 - 7,37 (m, 2 H) 7,39 (d, $J=5,18$ Hz, 1 H) 7,42 - 7,49 (m, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 8,50 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	292
2HH		1,49 (s, 6 H) 3,18 (s, 3 H) 7,57 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,64 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H) 8,72 (s, 2 H)	306
2II		1,37 (d, $J=4,98$ Hz, 6 H) 7,38 - 7,45 (m, 2 H) 7,59 (ddd, $J=8,29, 6,95, 1,14$ Hz, 1 H) 7,82 (ddd, $J=8,34, 6,89, 1,35$ Hz, 1 H) 7,91 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 8,13 (d, $J=7,88$ Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,48 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 9,00 (d, $J=4,35$ Hz, 1 H)	325
2JJ		1,49 (s, 6 H) 4,59 (s, 2 H) 7,33 - 7,37 (m, 2 H) 7,38 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 7,40 - 7,46 (m, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,47 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	304
2KK		1,54 (s, 6 H) 7,48 - 7,57 (m, 4 H) 8,02 (d, $J=8,29$ Hz, 2 H) 8,18 (br, s, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,62 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H)	317
2LL		1,47 (s, 6 H) 7,50 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 7,55 (d, $J=7,88$ Hz, 1 H) 7,96 (d, $J=6,43$ Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,54 - 8,61 (m, 2 H)	289
2MM		1,59 (s, 6 H) 3,97 (s, 3 H) 7,72 (d, $J=6,01$ Hz, 1 H) 7,84 (d, $J=1,66$ Hz, 1 H) 8,43 (d, $J=1,66$ Hz, 1 H) 8,57 (d, $J=2,70$ Hz, 1 H) 8,71 (s, 1 H) 8,77 (d, $J=6,01$ Hz, 1 H)	305
2NN		1,51 (d, $J=4,98$ Hz, 6 H) 2,10 (s, 3 H) 7,35 (d, $J=7,88$ Hz, 1 H) 7,43 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 7,78 (d, $J=7,88$ Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,55 (d, $J=4,77$ Hz, 1 H)	313

2OO		1,43 (s, 6 H) 2,97 (s, 6 H) 6,80 (d, $J=8,71$ Hz, 2 H) 7,22 (d, $J=8,71$ Hz, 2 H) 7,62 (d, $J=5,18$ Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,25 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	317
2PP		1,47 (s, 6 H) 7,43 - 7,50 (m, 3 H) 8,45 (s, 1 H) 8,57 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 8,70 (d, $J=5,80$ Hz, 2 H)	275
2RR		1,48 (s, 6 H) 4,15 (s, 2 H) 7,40 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 7,42 - 7,45 (m, 2 H) 7,45 - 7,50 (m, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,49 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	313
2SS		1,50 (s, 6 H) 2,57 (s, 2 H) 6,98 (br, s,, 1 H) 7,31 - 7,40 (m, 5 H) 7,59 (br, s,, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,47 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	331
2TT		1,56 (s, 6 H) 7,61 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 7,66 - 7,72 (m, 1 H) 7,72 - 7,78 (m, 1 H) 7,80 - 7,88 (m, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 8,46 (d, $J=5,18$ Hz, 1 H)	299
2UU		1,47 (s, 6 H) 7,37 (d, $J=8,50$ Hz, 2 H) 7,43 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 7,70 (d, $J=8,50$ Hz, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 8,49 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	352
2VV		1,49 (s, 6 H) 7,31 (dd, $J=7,88, 1,45$ Hz, 1 H) 7,35 - 7,41 (m, 1 H) 7,43 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 7,71 - 7,79 (m, 2 H) 7,87 (br, s,, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,54 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	335
2WW		1,51 (d, $J=5,80$ Hz, 6 H) 2,10 (s, 3 H) 7,20 (d, $J=7,88$ Hz, 1 H) 7,39 (d, $J=5,18$ Hz, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,77 (dd, $J=7,88, 1,24$ Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 8,05 (s, 5 H) 8,25 (br, s,, 1 H) 8,51 (br, s,, 1 H)	331

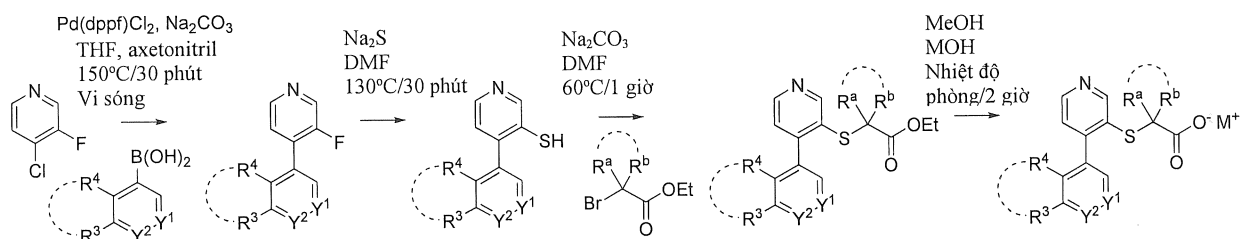
2XX		1,47 (s, 6 H) 7,05 (d, $J=8,71$ Hz, 2 H) 7,33 (d, $J=8,71$ Hz, 2 H) 7,40 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,42 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	304
2YY		1,43 (s, 6 H) 5,30 (br, s., 2 H) 6,63 (d, $J=8,50$ Hz, 2 H) 7,04 (d, $J=8,29$ Hz, 2 H) 7,67 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,19 (d, $J=5,39$ Hz, 6 H)	289
2ZZ		1,49 (s, 6 H) 3,99 (s, 3 H) 7,16 (dd, $J=7,88, 1,45$ Hz, 1 H) 7,30 (d, $J=1,04$ Hz, 1 H) 7,44 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 7,84 (d, $J=7,88$ Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 8,56 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	329
2AAA		1,49 (s, 6 H) 6,87 (d, $J=8,50$ Hz, 2 H) 7,21 (d, $J=8,50$ Hz, 2 H) 7,33 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,42 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 9,70 (s, 1 H) 13,14 (br, s., 1 H)	290
2BBB		1,45 (s, 6 H) 7,46 - 7,55 (m, 2 H) 7,69 (dd, $J=10,26, 1,14$ Hz, 1 H) 8,06 (t, $J=7,46$ Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,56 (d, $J=5,18$ Hz, 1 H)	317
2CCC		1,48 (s, 6 H) 2,39 (s, 3 H) 7,25 - 7,33 (m, 4 H) 7,36 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,46 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	288
2DDD		1,43 (s, 6 H) 2,10 (s, 3 H) 7,31 (d, $J=8,50$ Hz, 2 H) 7,68 (d, $J=8,71$ Hz, 3 H) 8,19 (s, 1 H) 8,29 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 10,22 (s, 1 H)	331
2EEE		1,44 (s, 6 H) 3,33 (s, 3 H) 7,69 (d, $J=8,50$ Hz, 2 H) 7,73 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 8,03 (d, $J=8,29$ Hz, 2 H) 8,27 (s, 1 H) 8,40 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	352
2FFF		1,46 (s, 6 H) 7,47 (d, $J=5,18$ Hz, 1 H) 7,63 (dd, $J=7,98, 1,55$ Hz, 1 H) 7,87 (d, $J=1,45$ Hz, 1 H) 8,11 (d, $J=8,09$ Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 8,59 (d, $J=5,18$ Hz, 1 H)	333

2GGG		1,48 (s, 6 H) 7,21 - 7,26 (m, 2 H) 7,35 - 7,41 (m, 2 H) 7,76 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,28 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	306
2HHH		1,43 (s, 6 H) 7,48 - 7,54 (m, 2 H) 7,75 - 7,81 (m, 1 H) 7,88 (dd, $J=7,88$, 1,24 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,57 (d, $J=5,18$ Hz, 1 H)	336
2III		1,42 (s, 6 H) 7,58 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 7,64 (t, $J=7,57$ Hz, 1 H) 7,85 (dd, $J=7,88$, 1,24 Hz, 1 H) 8,00 - 8,07 (m, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,57 (d, $J=4,98$ Hz, 1 H)	317
2JJJ		1,44 (s, 6 H) 7,44 - 7,53 (m, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 7,75 - 7,86 (m, 2 H) 8,18 (br, s, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 8,58 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	335

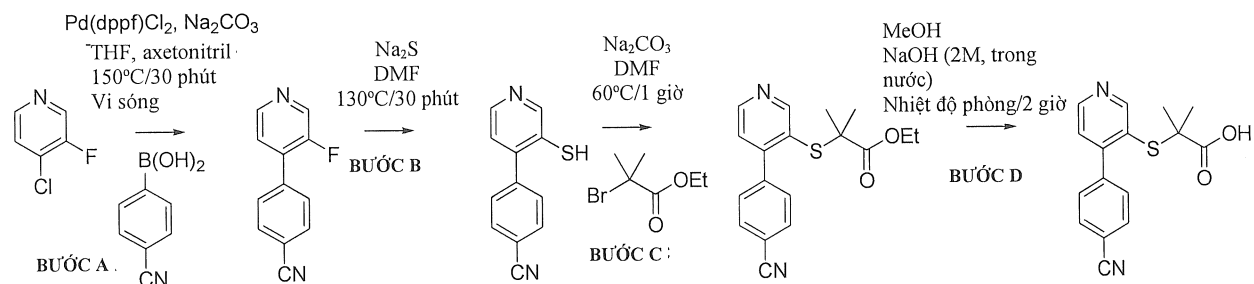
Ví dụ 3: Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I-C)

Hợp chất có công thức (I-C) có thể được điều chế theo Sơ đồ chung được chỉ ra dưới đây:

Sơ đồ I-C:



Ví dụ 3A: axit 2-(4-(4-Xyanophenyl)pyridin-3-ylthio)-2-metylpropanoic



Bước A: 4-(3-flopyridin-4-yl)benzonitril

Axit 4-xyanophenylboronic (1,77g, 12mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (400mg, 5%mol) được định lượng 20mL vào lọ phản ứng vi sóng. Dung dịch 4-clo-3-flopyridin (1,31g, 10mmol) trong THF (6mL), axetonitril (6mL), và dung dịch natri cacbonat trong nước được bổ sung vào. Huyền phù tạo thành được khử khí bằng cách làm sủi bọt N₂ trong khoảng thời gian một phút. Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt đến 150°C trong khoảng thời gian 30 phút dưới bức xạ vi sóng. Hỗn hợp được tải lên trên hộp tải ISCO 5g và được rửa giải với gradien của 0-80% etyl axetat trong hexan trên cột ISCO 40g để tạo ra etyl 2-(4-(4-xyanophenyl) pyridin -3-ylthio)-2-metylpropanoate ở dạng bột trắng (1,08g, 54%).

Bước B: 4-(3-mercaptopyridin-4-yl)benzonitril

Hỗn hợp của 4-(3-flopyridin-4-yl)benzonitril (1,08g, 5,4mmol) và natri sulfua (0,84g, 10,8mmol) trong DMF (20mL) được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong khoảng thời gian 0,5 giờ. Trong khi phản ứng này được làm mát ở bể nước đá, dung dịch HCl trong nước (6N, 2,5mL) được bổ sung nhỏ giọt với sự khuấy mạnh. Bột nhão màu vàng tạo thành được cô đặc bằng cách sử dụng phương pháp làm bay hơi kiểu quay trong bể nước (80°C) đến khô. Chất rắn màu vàng tạo thành được chiết bằng metanol (4x20mL). Phần chiết kết hợp này được cô đặc đến khi khô để tạo ra chất rắn màu vàng (1,1g, 96%).

Bước C: Etyl 2-(4-(4-xyanophenyl)pyridin-3-ylthio)-2-metylpropanoat

Hỗn hợp của 4-(3-mercaptopyridin-4-yl)benzonitril (1,1g, 5,2mmol), etyl 2-bromoisobutyrat (2,0g, 10,4mmol) và natri cacbonat (1,6g, 15,5mmol) trong DMF (20mL) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong khoảng thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân chia giữa nước (20mL) và etyl axetat (20mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước ((2x20mL) và dung dịch natri clorua bão hòa (20mL). Phần làm sạch trong nước được chiết lại bằng etyl axetat (2x20mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, cô đặc, và tinh chế bằng sắc ký pha bình thường sử dụng gradien của 0-25% etyl axetat trong hexan để tạo ra hỗn hợp etyl 2-(3-bromopyridin-4-ylthio)-2-metylpropanoat ở dạng dầu màu vàng nhạt (0,25g, 15%).

Bước D: Axit 2-(4-(4-xyanophenyl)pyridin-3-ylthio)-2-metylpropanoic

Metanol (1mL) và dung dịch natri hydroxit trong nước (2M, 1mL) được bổ sung etyl 2-(4-(4-xyanophenyl)pyridin-3-ylthio)-2-metylpropanoat (0,25g, 0,77mmol) và được khuấy ở xung quanh nhiệt độ trong khoảng thời gian 2 giờ. Thể tích được giảm (xấp xỉ 1mL) bằng phương pháp làm bay hơi và cặn tạo thành được xử lý bằng dung dịch HCl trong nước (6N) bằng cách khuấy đến độ pH = 6, dẫn đến sự tạo thành của chất kết tủa màu trắng mà được phân tách bằng cách lọc. Chất rắn được rửa bằng nước (6x1mL), được làm khô bằng không khí trong khoảng thời gian 1 giờ và sấy khô trong điều kiện chân không qua P₂O₅ qua đêm để thu được bột màu trắng (0,072g, 32%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,17 (s, 6 H) 7,50 (d, *J*=4,98 Hz, 1 H) 7,67 (d, *J*=8,29 Hz, 2 H) 7,97 (d, *J*=8,29 Hz, 2 H) 8,69 (d, *J*=4,98 Hz, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 12,65 (br, 1 H).MS (m/z), M+1, 299.

Ví dụ 3B-3Z

Hợp chất trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình mô tả trong ví dụ 3A.

Ví dụ	Cấu trúc
3B	
3C	
3D	
3E	

3F	
3G	
3H	
3I	
3J	

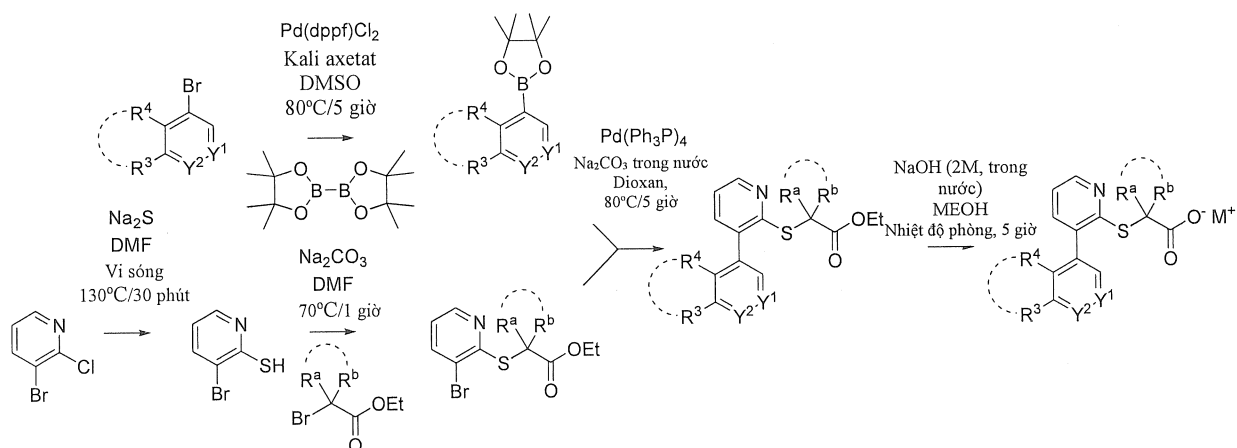
3K	
3L	
3M	
3O	
3P	
3Q	
3R	
3S	

3T	
3U	
3V	
3W	
3X	
3Y	
3Z	

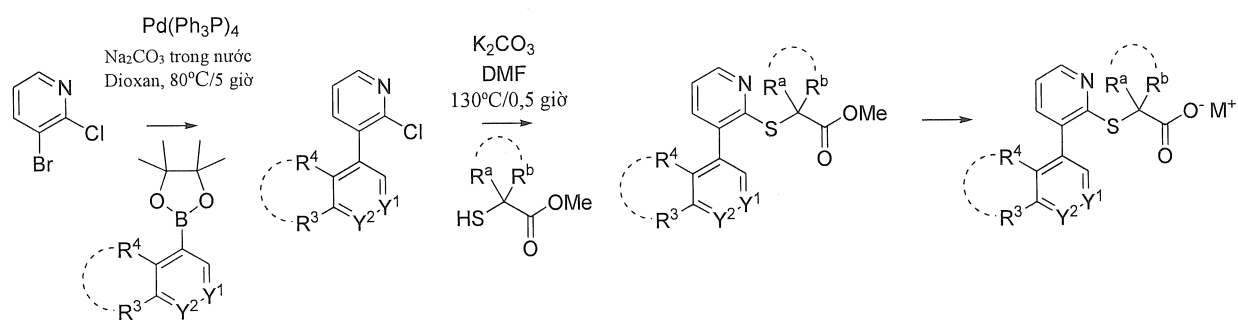
Ví dụ 4: Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I-D):

Hợp chất có công thức (I-D) có thể được điều chế theo sơ đồ chung chỉ ra dưới đây:

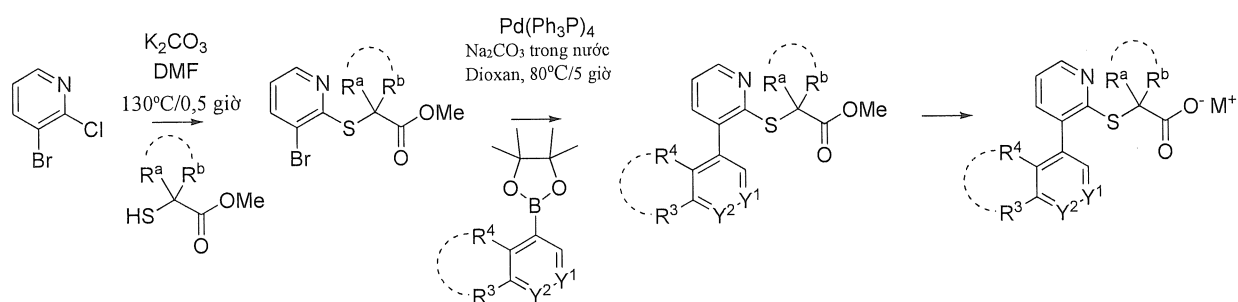
Sơ đồ I-D-a:



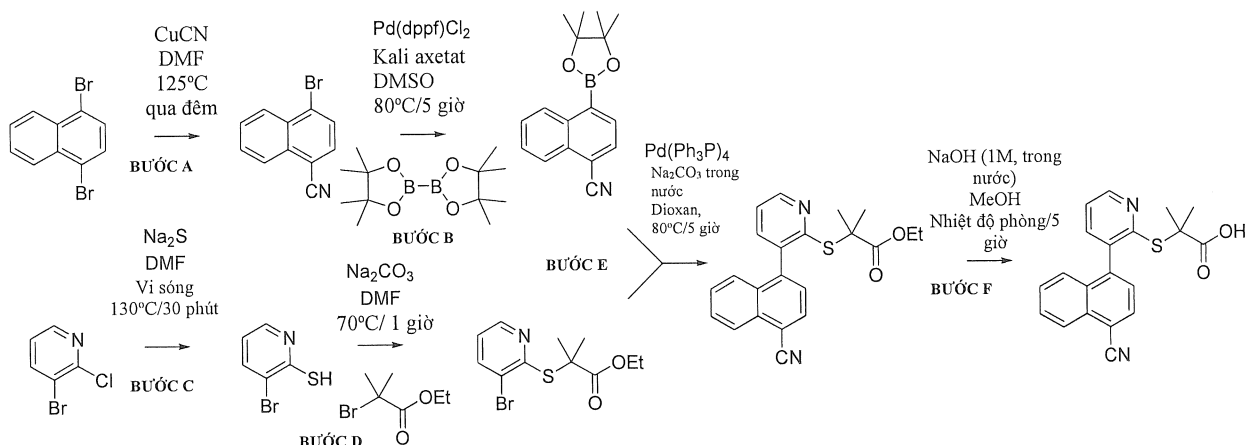
Sơ đồ I-D-b:



Sơ đồ I-D-c:



Ví dụ 4A: axit 2-(3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-2-ylthio)-2-metylpropanoic



Bước A: 4-Bromo-1-naphtonitril

Hỗn hợp của 1,4-dibromonaphtalen (24,06g, 84mmol) và đồng xyanua (6,02g, 67mmol) trong DMF (85mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 125°C qua đêm. Hỗn hợp này được cô đặc từng phần để loại bỏ DMF và cặn tạo thành được rửa bằng amoni hydroxit trong nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được cô đặc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra 4-bromo-1-naphtonitril (5,13g, 26%).

Bước B: 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-naphtonitril

Hỗn hợp của 4-bromo-1-naphtonitril (4,58g, 19,7mmol), bis(pinacol)diboron (5,00g, 19,7mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,49g, 0,6mmol) và kali axetat (5,78g, 59,1mmol) trong DMSO được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1M, chiết bằng etyl axetat và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hỗn hợp 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-naphtonitril (2,00g, 36%).

Bước C: 3-bromopyridin-2-thiol

Hỗn hợp của 3-bromo-2-clopyridin (0,769g, 4mmol) và natri sulfua (0,336g, 6mmol) trong DMF (3mL) được gia nhiệt dưới bức xạ vi sóng ở nhiệt độ 130°C trong khoảng thời gian 0,5 giờ. Nước (50mL) và etyl axetat (20mL) được bổ sung và các lớp này được tách riêng. Lớp nước đã được axit hóa đến độ pH = 6, dẫn đến sự tạo thành chất kết tủa mà được phân tách bằng cách lọc và làm khô dưới điều kiện chân không để tạo ra sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng (0,42g, 55%).

Bước D: Ethyl 2-(3-bromopyridin-2-ylthio)-2-methylpropanoat

Hỗn hợp của 3-bromopyridin-2-thiol (189mg, 1mmol), ethyl-2-bromoisobutyrat (390mg, 2mmol) và natri cacbonat (159mg, 1,5mmol) trong DMF (2mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C trong khoảng thời gian một giờ. Hỗn hợp phản ứng này trung hòa bằng dung dịch HCl trong nước 1M và được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô qua Mg_2SO_4 , cô đặc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hỗn hợp ethyl 2-(3-bromopyridin-2-ylthio)-2-methylpropanoat (0,271g, 89%).

Bước E: Ethyl 2-(3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-2-ylthio)-2-methylpropanoat

Hỗn hợp của ethyl 2-(3-bromopyridin-2-ylthio)-2-methylpropanoat (271mg, 0,89mmol), 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-naphtonitril (248mg, 0,89mmol), paladi tetrakis triphenylphoshin (51mg, 0,044mmol) và dung dịch natri cacbonat trong nước (2M, 1,5mL, 3mmol) trong dioxan (3mL) được khử khí và gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 5 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng nước và được chiết bằng axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Mg_2SO_4 , cô đặc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hỗn hợp ethyl 2-(3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-2-ylthio)-2-methylpropanoat (0,121g, 36 %).

Bước F: axit 2-(3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-2-ylthio)-2-methylpropanoic

Ethyl 2-(3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-2-ylthio)-2-methylpropanoat (121mg, 0,32mmol) trong hỗn hợp chứa dung dịch natri cacbonat trong nước (1M, 2mL) và metanol (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 5 giờ. Metanol được khử một phần và cạn tạo thành bị axit hóa gây ra sự kết tủa của sản phẩm axit 2-(3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-2-ylthio)-2-methylpropanoic. Sản phẩm rắn được phân tách bằng cách lọc và làm khô dưới điều kiện chân không (0,065g, 0,187mmol, 60%).

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 1,49 (s, 6H), MS (m/z), M+1, 349,08.

Ví dụ 4B, 4C

Hợp chất trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình được mô tả trong ví dụ 4A.

Ví dụ	Cấu trúc	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm	MS (m/z), M+1
4B		8,64 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 7,2$, 7,2 Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 7,2$, 7,2 Hz, 1H), 7,45-7,53 (m, 3H), 3,74 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,66 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H)	321,07
4C		12,80 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 7,6$, 7,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 7,6$, 7,6 Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 4,8$, 7,6 Hz, 1H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,05-2,15 (m, 2H), 1,90-2,01 (m, 2H)	360,93

Ví dụ 4D-4Z

Hợp chất trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình được mô tả trong ví dụ 4A.

Ví dụ	Cấu trúc
4D	
4E	
4F	
4G	

4H	
4I	
4J	
4K	

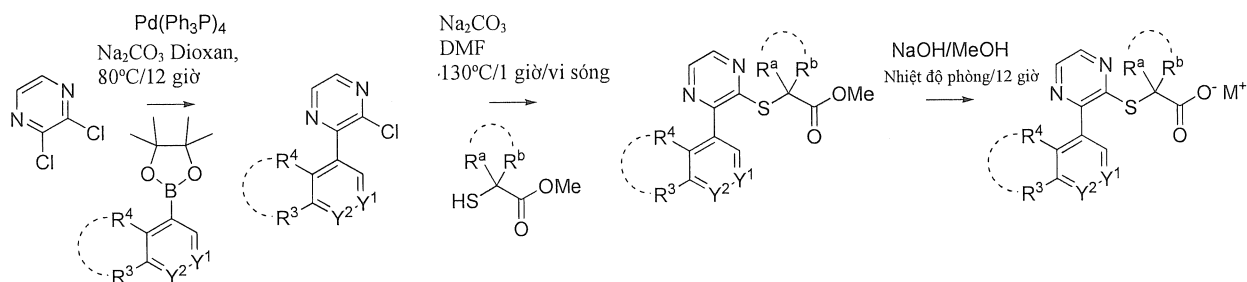
4L	
4M	
4N	
4O	
4Q	
4R	
4S	
4T	

4U	
4V	
4W	
4X	
4Y	
4Z	

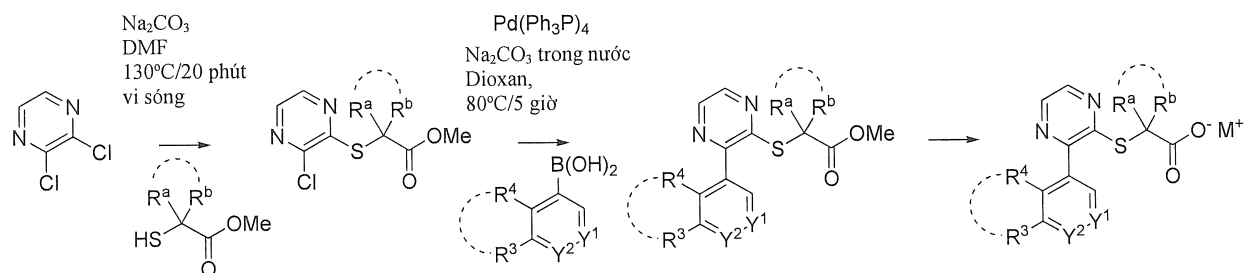
Ví dụ 5: Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I-E)

Hợp chất có công thức (I-E) có thể được điều chế theo sơ đồ chung chỉ ra dưới đây:

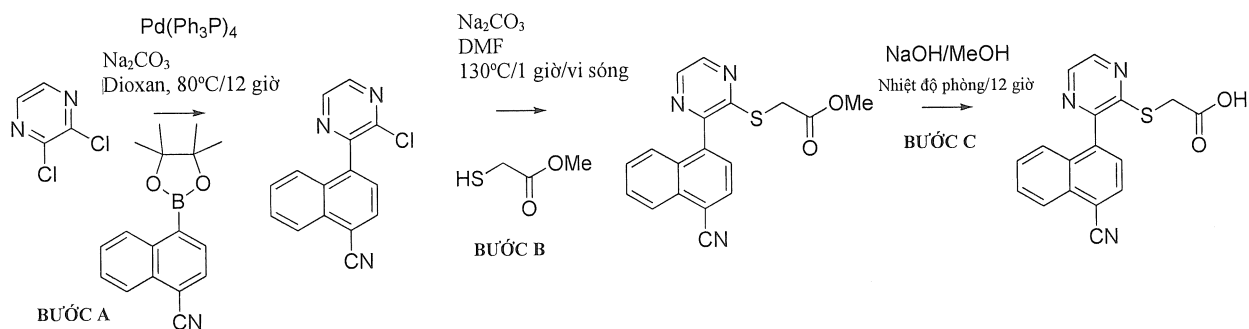
Sơ đồ I-E-a:



Sơ đồ I-E-b:



Ví dụ 5A: axit 2-(3-(4-Xyanonaphtalen-1-yl)pyrazin-2-ylthio)axetic



Bước A: 4-(3-Clopyrazin-2-yl)-1-naphtonitril

Hỗn hợp của 2,3-diclopyrazin (2,98g, 2mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-naphtonitril (0,558mmol, 2mmol) paladi tetrakis triphenylphoshin (0,069g, 0,06mmol) và dung dịch natri cacbonat trong nước (2M, 3mL, 6mmol) trong dioxan (7mL) được gia nhiệt đến 80°C khoảng 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát tới nhiệt độ phòng, làm sạch bằng nước, chiết bằng etyl axetat và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hỗn hợp 4-(3-clopyrazin-2-yl)-1-naphtonitril (0,36g, 68%).

Bước B: Metyl 2-(3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyrazin-2-ylthio)axetat

Hỗn hợp của 4-(3-clopyrazin-2-yl)-1-naphtonitril (0,16g, 0,6mmol), metyl thioglycolat (0,127g, 1,2mmol) và natri cacbonat (0,082g, 0,78mmol) trong DMF

(1mL) được gia nhiệt dưới bức xạ lò vi sóng đến 130°C trong khoảng thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng nước, chiết bằng ethyl axetat và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hỗn hợp methyl 2-(3-(4-cyano-naphthalen-1-yl)pyrazin-2-ylthio)axetat (0,127g, 63%).

Bước C: axit 2-(3-(4-cyano-naphthalen-1-yl)pyrazin-2-ylthio)axetic

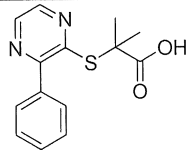
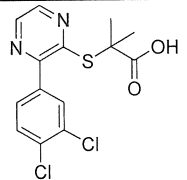
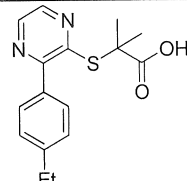
Hỗn hợp của methyl 2-(3-(4-cyano-naphthalen-1-yl)pyrazin-2-ylthio)axetat (0,125g, 0,37mmol), dung dịch natri cacbonat trong nước (1M, 0,5mL) và metanol (1mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 12 giờ. Metanol được khử và hỗn hợp này được rửa bằng nước và chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô qua MgSO_4 và cô đặc đến khi khô. Cặn rắn được kết tinh lại từ ethyl axetat và hexan để tạo ra axit 2-(3-(4-cyano-naphthalen-1-yl)pyrazin-2-ylthio)axetic (0,102g, 86%).

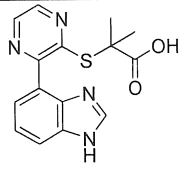
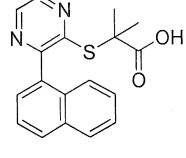
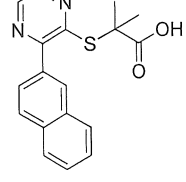
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 25 °C) 12,60 (bs, OH), 8,70 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,95 (s, 2H),

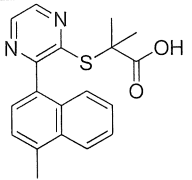
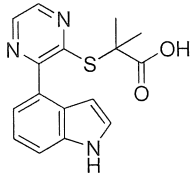
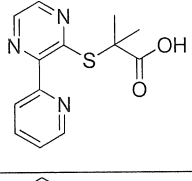
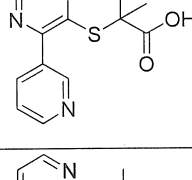
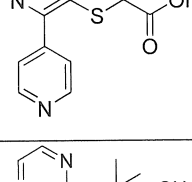
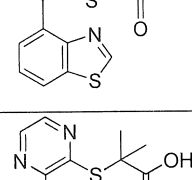
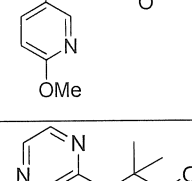
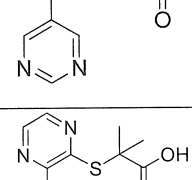
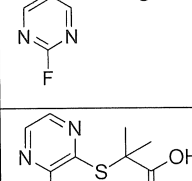
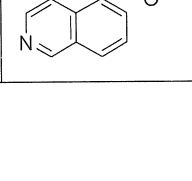
MS (m/z), $M+1 = 322,08$

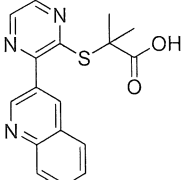
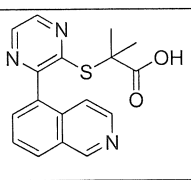
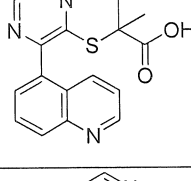
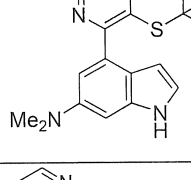
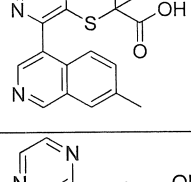
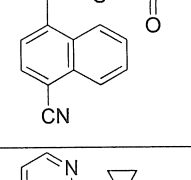
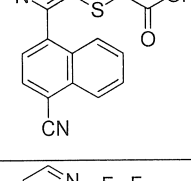
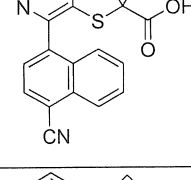
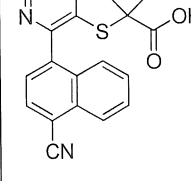
Ví dụ 5B-5Z

Hợp chất trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình mô tả trong ví dụ 5A.

Ví dụ	Cấu trúc
5A	
5B	
5C	

5D	
5E	
5F	

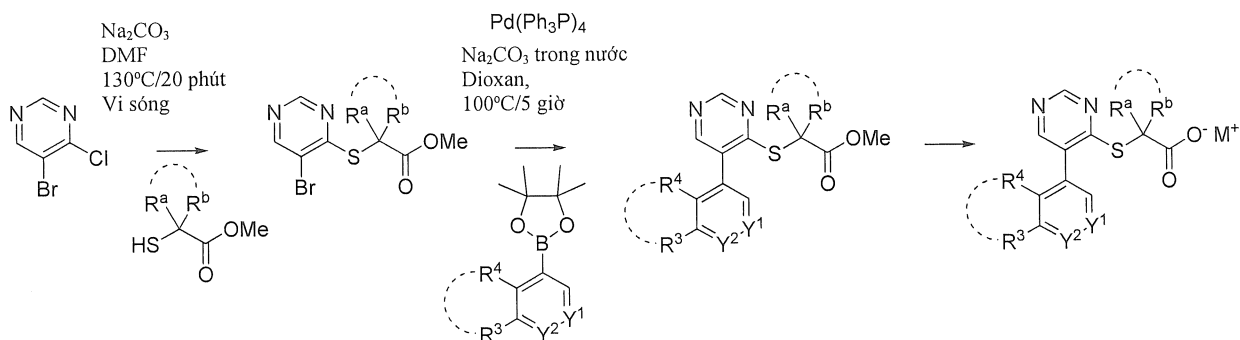
5G	
5H	
5I	
5J	
5K	
5L	
5M	
5N	
5O	
5Q	

5R	
5S	
5T	
5U	
5V	
5W	
5X	
5Y	
5Z	

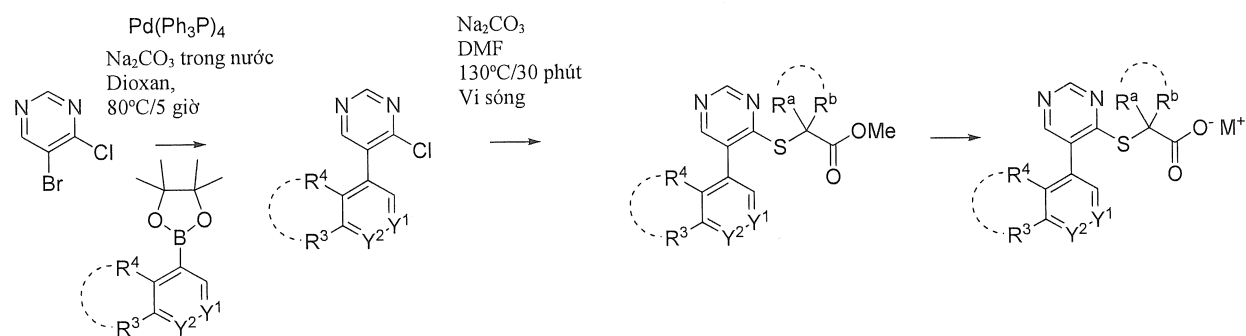
Ví dụ 6: Quy trình điều chế các hợp chất có công thức (I-F)

Hợp chất có công thức (I-F) có thể được điều chế theo sơ đồ chung chỉ ra dưới đây:

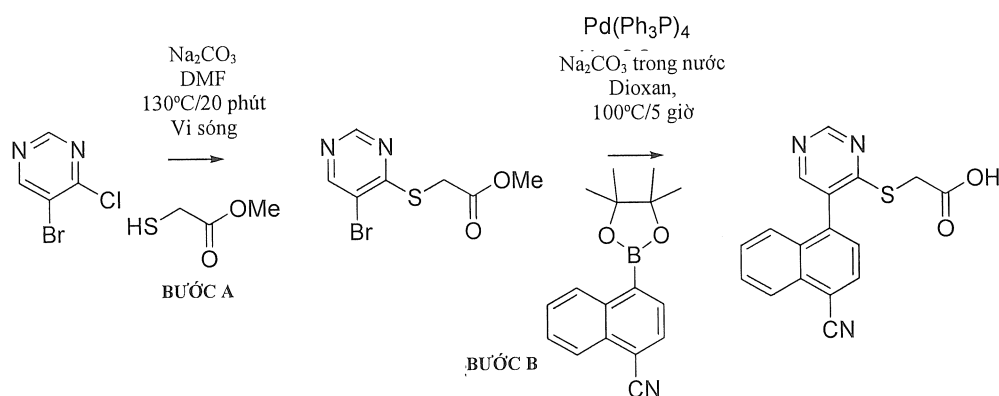
Sơ đồ I-F-a:



Sơ đồ I-F-b:



Ví dụ 6A: axit 2-(5-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyrimidin-4-ylthio)axetic



Bước A: metyl 2-(5-bromopyrimidin-4-ylthio)axetat

Hỗn hợp của 4-clo-5-bromopyrimidin (0,193g, 1,0mmol), metyl 2-mercaptoaxetat (0,116g, 1,1mmol) và natri cacbonat (0,159g, 1,5mmol) trong DMF

(0,7mL) được gia nhiệt dưới bức xạ vi sóng đến nhiệt độ 150°C trong khoảng thời gian 20 phút. Hỗn hợp này được rửa bằng nước, chiết bằng etyl axetat và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hỗn hợp metyl 2-(5-bromopyrimidin-4-ylthio)axetat (0,22g, 84%).

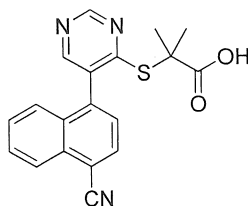
Bước B: axit 2-(5-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyrimidin-4-ylthio)axetic

Hỗn hợp của metyl 2-(5-bromopyrimidin-4-ylthio)axetat (220mg, 0.84mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-naphtonitril (237mg, 0,85mmol), paladi tetrakis triphenylphoshin (46mg, 0,04mmol) và dung dịch natri cacbonat trong nước (2M, 1,5mL, 3mmol) trong dioxan (3mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C trong khoảng thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ phòng và dung dịch natri cacbonat trong nước (1M, 30mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được rửa bằng etyl axetat (2x20mL), và lớp dung dịch nước được axit hóa đến độ pH=4, dẫn đến sự tạo thành chất kết tủa mà được tách bằng cách lọc và làm khô dưới điều kiện chân không để tạo ra axit 2-(5-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyrimidin-4-ylthio)axetic (143mg, 53%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 12,80 (bs, OH), 9,15 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,6, Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H),

MS (m/z), M+1, 322,08. .

Ví dụ 6B: axit 2-(5-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyrimidin-4-ylthio)-2-metylpropanoic

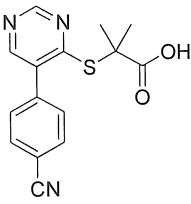
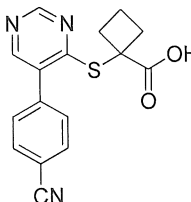
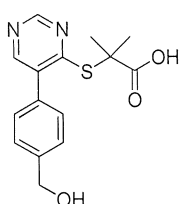
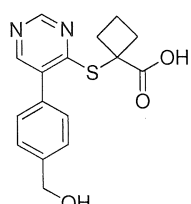


Axit 2-(5-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyrimidin-4-ylthio)-2-metylpropanoic được điều chế theo quy trình được mô tả trong ví dụ 6A, bằng cách sử dụng metyl 2-mercapto-2-metylpropanoat thay cho metyl 2-mercaptoaxetat, trong bước A

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 12,70 (bs, OH), 9,07 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,6,

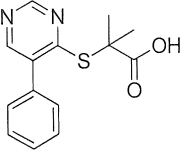
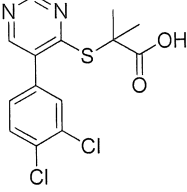
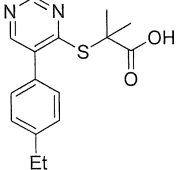
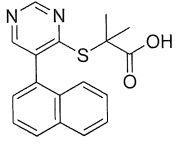
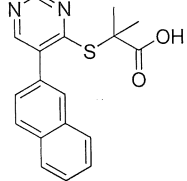
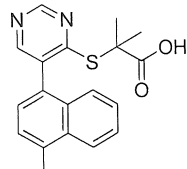
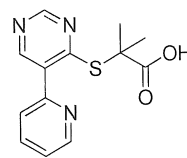
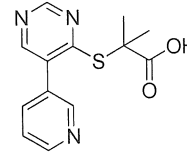
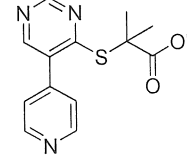
7,6 Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 7,6$, Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), MS (m/z), M+1, 350,08.

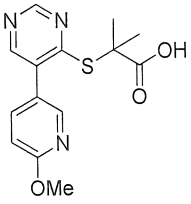
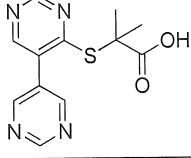
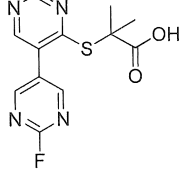
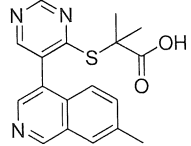
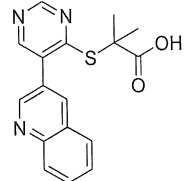
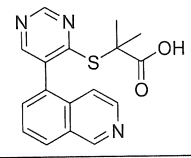
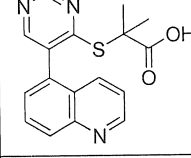
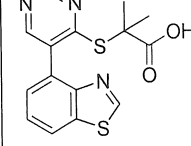
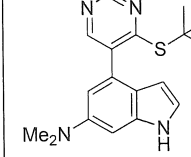
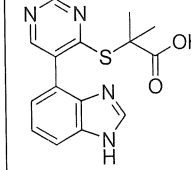
Ví dụ 6C-6F

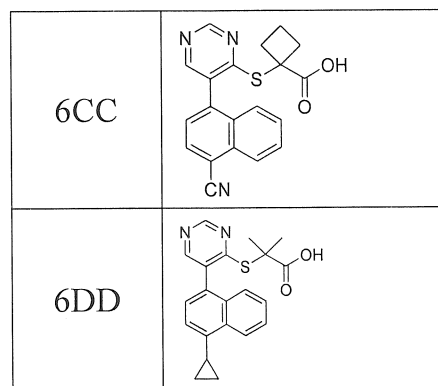
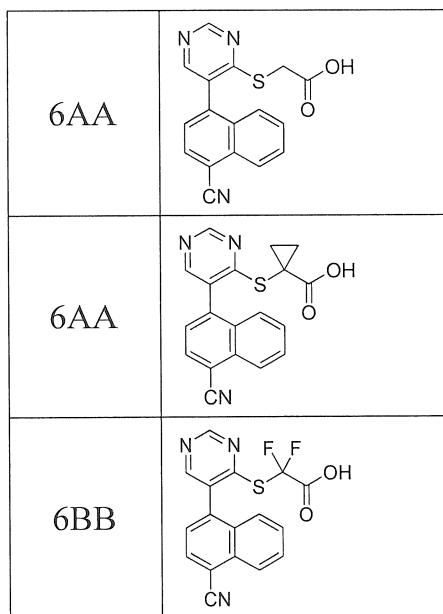
Ví dụ	Cấu trúc	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm	MS (m/z) M+1
6C		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) 8,94 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 1,75 (s, 6H),	299,94
6D		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) 11,4 (bs, COOH), 8,94 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,96-3,10 (m, 2H), 2,11-2,30 (m, 6H),	311,95
6E		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C) 12,58 (bs, COOH), 8,89 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,44-7,50 (m, 4H), 5,32 (t, $J = 6,0$ Hz, OH), 4,59 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,62 (s, 6H),	305,00
6F		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C) 12,7 (bs, COOH), 8,86 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,5 (s, 4H), 5,34 (t, $J = 6,0$ Hz, OH), 4,60 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,74-3,85 (m, 2H), 2,06-2,30 (m, 6H),	317,01

Ví dụ 6G-5Z

Hợp chất trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình đã mô tả trong ví dụ 6A.

Ví dụ	Cấu trúc
6G	
6H	
6I	
6G	
6K	
6L	
6M	
6N	
6O	

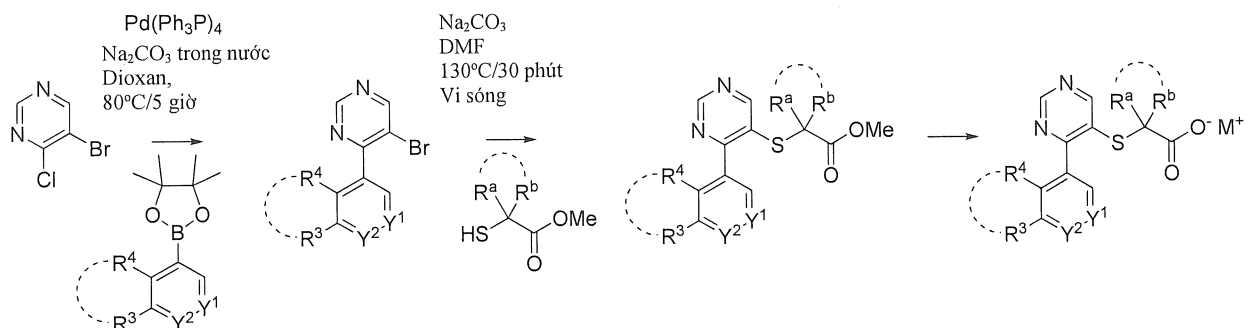
6P	
6Q	
6R	
6T	
6U	
6V	
6W	
6X	
6Y	
6Z	



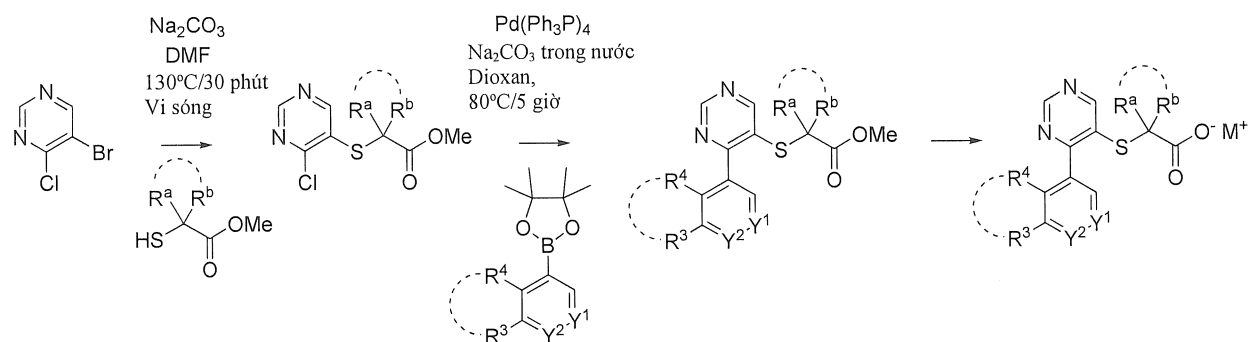
Ví dụ 7: Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I-G)

Hợp chất có công thức (I-G) có thể được điều chế theo sơ đồ chung được thể hiện dưới đây:

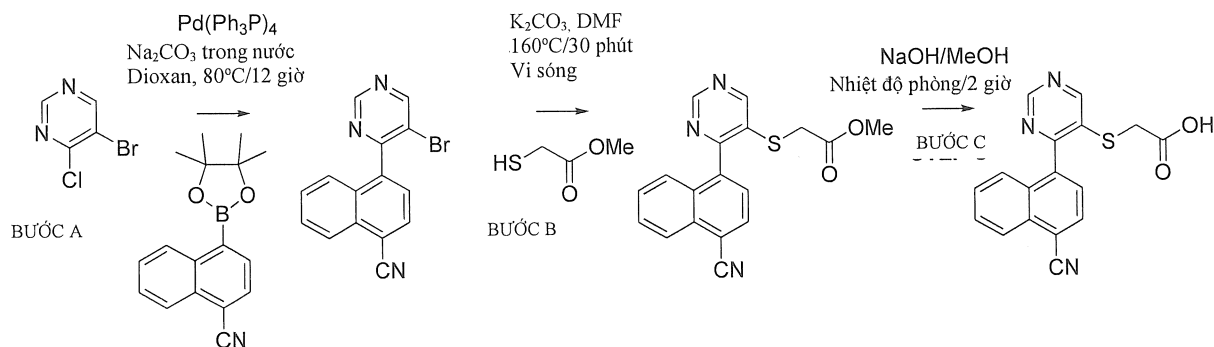
Sơ đồ I-G-a:



Sơ đồ I-G-b:



Ví dụ 7A: axit 2-(4-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyrimidin-5-ylthio)axetic



Bước A: 4-(5-bromopyrimidin-4-yl)-1-naphtonitril

Hỗn hợp của 4-clo-5-bromopyrimidin (193mg, 1mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-naphtonitril (279mg, 1mmol) paladi tetrakis triphenylphoshin (0,023g, 0,02mmol) và dung dịch natri cacbonat trong nước (2M, 1,5mL, 3mmol) trong dioxan (3mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát tới nhiệt độ trong phòng, làm sạch bằng nước và chiết bằng etyl axetat và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra 4-(5-bromopyrimidin-4-yl)-1-naphtonitril (214mg, 69%).

Bước B: Metyl 2-(4-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyrimidin-5-ylthio)axetat

Hỗn hợp của 4-(5-bromopyrimidin-4-yl)-1-naphtonitril (45mg, 0,14mmol), metyl thioglycolat (74mg, 0,7mmol) và kali cacbonat (27mg, 0,2mmol) trong DMF (0,6mL) được gia nhiệt dưới bức xạ vi sóng đến nhiệt độ 160°C trong khoảng thời gian 0,5 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng nước, chiết bằng etyl axetat và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hỗn hợp metyl 2-(4-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyrimidin-5-ylthio)axetat (22mg, 47%).

Bước C: axit 2-(4-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyrimidin-5-ylthio)axetic

Hỗn hợp của metyl 2-(4-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyrimidin-5-ylthio)axetat (22mg, 0,065mmol), dung dịch natri cacbonat trong nước (1M, 0,5mL) và metanol (1mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 2 giờ. Metanol được khử và dung dịch natri hydroxit trong nước và etyl axetat (3mL) được bổ sung vào. Lớp nước được khử, axit hóa và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thứ hai được cô đặc đến khô để tạo ra hỗn hợp axit 2-(4-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyrimidin-5-ylthio)axetic (19mg, 91%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) 9,26 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,71 (bs, 1H), 8,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,50(d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,55-7,66 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H),

MS (m/z), $M+1$ = 322,08

Ví dụ 7B-7Z

Hợp chất trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình được mô tả trong ví dụ 7A.

Ví dụ	Cấu trúc
7B	
7C	
7D	
7E	
7F	
7G	
7H	

7I	
7J	
7K	
7L	
7N	
7O	
7P	

7Q	
7R	
7S	
7T	
7U	
7V	
7W	
7X	
7Y	

7Z	
----	--

II. Đánh giá sinh học

Ví dụ 8: Đánh giá bằng thử nghiệm mô hình URAT1

Tế bào phôi thận ở người HEK293 (ATCC CRL-1573) được nhân giống trong môi trường nuôi cấy mô EMEM như được mô tả bởi ATCC trong môi trường khí chứa 5% CO₂ và 95% không khí. Sự chuyển nạp của tế bào HEK293 với sản phẩm thiết kế URAT1 được thực hiện bằng cách sử dụng chất phản ứng chuyển nạp L2000(Invitrogen) như được mô tả bởi nhà sản xuất. Sau 24 giờ, các tế bào đã chuyển nạp được chia vào các đĩa nuôi cấy mô 10cm và nuôi cấy trong khoảng thời gian 1 ngày, sau đó môi trường này được thay thế bằng môi trường phát triển mới chứa G418 (Gibco) tại nồng độ cuối cùng 0,5mg/ml. Khuẩn lạc kháng thuốc được chọn sau khoảng 8 ngày và sau đó thử nghiệm hoạt tính vận chuyển axit uric ¹⁴C. Các tế bào mô hình HEK293/ URAT1 được dàn trên các đĩa 96 lỗ được phủ Poly-D-Lysin tại mật độ 125,000 tế bào trên một lỗ.

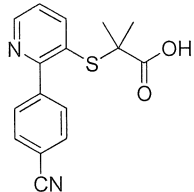
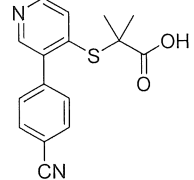
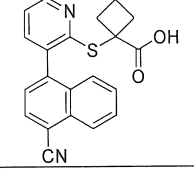
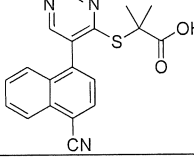
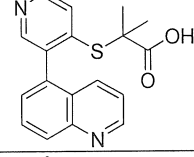
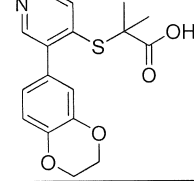
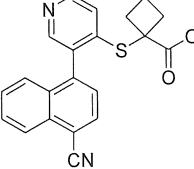
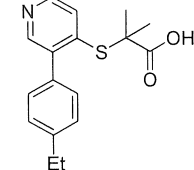
Các tế bào đã được nuôi cấy qua đêm (20-26 giờ) ở nhiệt độ 37°C trong tủ ủ. Các đĩa này được để đạt đến nhiệt độ trong phòng và môi trường được rửa bằng cách rửa một lần bằng 250µl đệm rửa (Na Gluconat 125mM, Hepes 10mM pH=7,3). Hợp chất hoặc tá dược được bổ sung vào đệm thử nghiệm bằng với axit uric ¹⁴C đối với nồng độ cuối cùng của axit uric 125µM với hoạt tính đặc trưng là 54 mCi/mmol. Đệm thí nghiệm là natri gluconat 125mM, kali gluconat, kali phosphat 1,2mM, đơn hóa trị, magie sulfat 1,2mM, Ca gluconat 1,3mM, glucoza 5,6mM, HEPES 25mM, pH = 7,3. Các đĩa này được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 10 phút, sau đó được rửa 3 lần bằng 50µl đệm rửa và 3 lần bằng 250µl đệm rửa. Chất lưu nhấp nháy Microscint 20 được bổ sung vào và các đĩa được ủ qua đêm ở nhiệt độ phòng để cân bằng. Sau đó, các đĩa này được đọc trên thiết bị đọc TopCount Plate Reader và trị số EC₅₀ được tạo ra. (xem: Enomoto et al, Nature, 2002, 417, 447-451 và Anzai et al, J. Biol. Chem., 2004, 279, 45942-45950.).

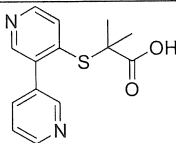
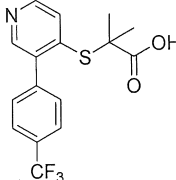
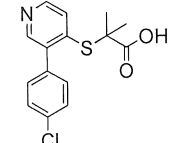
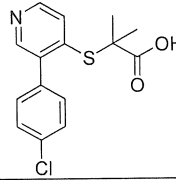
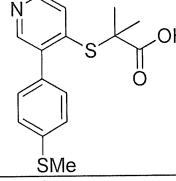
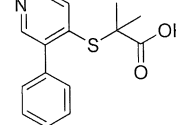
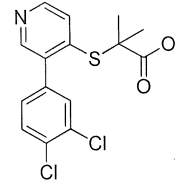
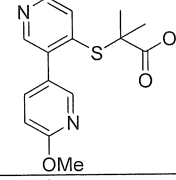
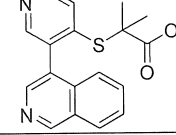
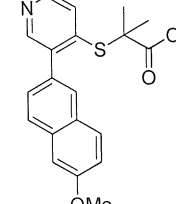
Các hợp chất như được mô tả được thử nghiệm theo quy trình chuẩn như mô tả trên đây đối với mô hình URAT-1; các kết quả được thể hiện trong bảng dưới đây trong đó:

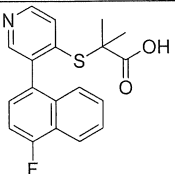
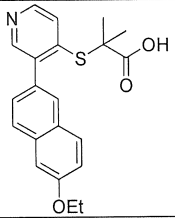
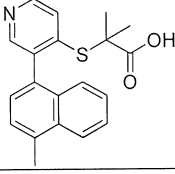
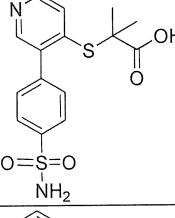
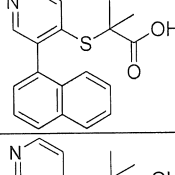
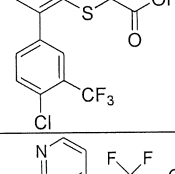
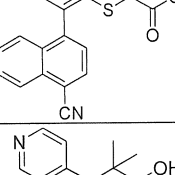
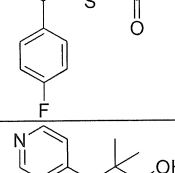
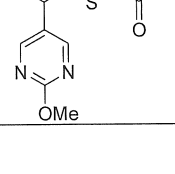
A là trị số EC_{50} trong khoảng từ $0,5\mu M$ đến nhỏ hơn hoặc bằng $10\mu M$;

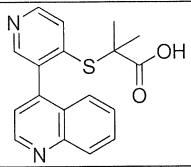
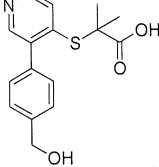
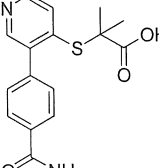
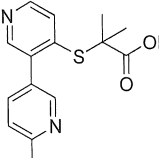
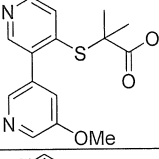
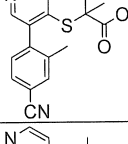
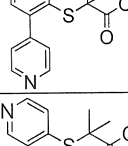
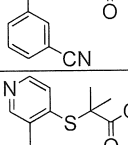
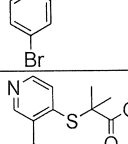
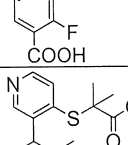
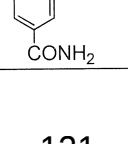
B là trị số EC_{50} trong khoảng từ $0,05\mu M$ đến nhỏ hơn hoặc bằng $0,5\mu M$; và

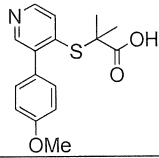
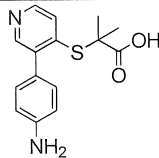
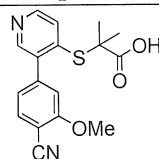
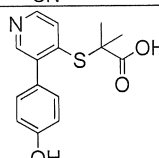
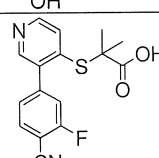
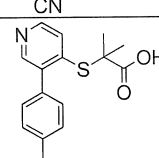
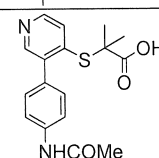
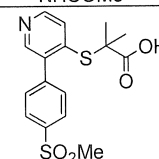
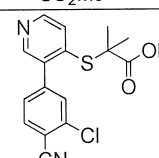
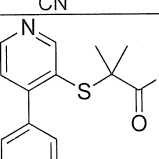
C là trị số EC_{50} trong khoảng từ $0,001\mu M$ đến nhỏ hơn hoặc bằng $0,05\mu M$.

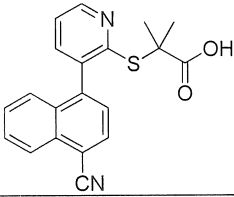
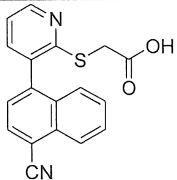
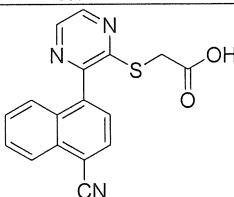
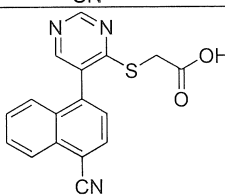
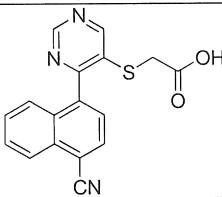
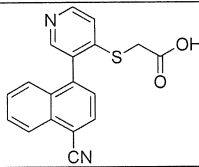
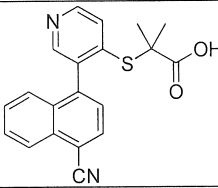
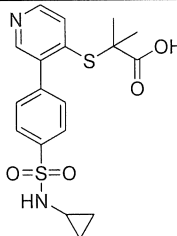
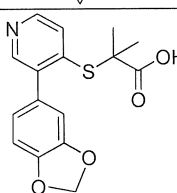
Ví dụ	Cấu trúc	Xếp loại hoạt tính URAT1 EC_{50}
1A		B
2A		C
4C		B
6B		A
2H		B
2I		A
2J		C
2K		B

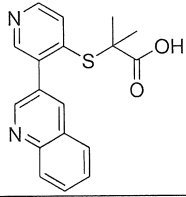
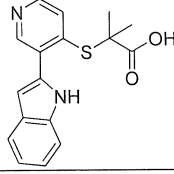
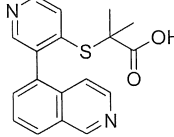
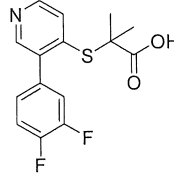
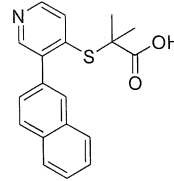
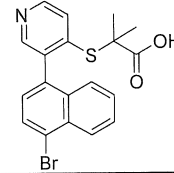
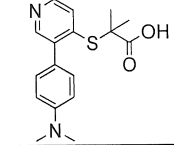
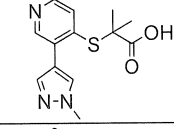
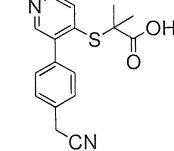
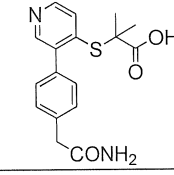
Ví dụ	Cấu trúc	Xếp loại hoạt tính URAT1 EC50
2M		A
2N		B
2O		C
2P		C
2Q		B
2R		A
2S		B
2T		B
2U		B
2V		A

Ví dụ	Cấu trúc	Xếp loại hoạt tính URAT1 EC50
2X		C
2Y		A
2BB		B
2CC		B
2DD		B
2EE		B
2FF		A
2GG		B
2HH		A

Ví dụ	Cấu trúc	Xếp loại hoạt tính URAT1 EC50
2II		B
2JJ		C
2KK		B
2LL		A
2MM		B
2NN		C
2PP		C
2TT		B
2UU		C
2VV		A
2WW		B

Ví dụ	Cấu trúc	Xếp loại hoạt tính URAT1 EC50
2XX		B
2YY		A
2ZZ		B
2AAA		C
2BBB		B
2CCC		B
2DDD		B
2EEE		B
2FFF		C
3A		A

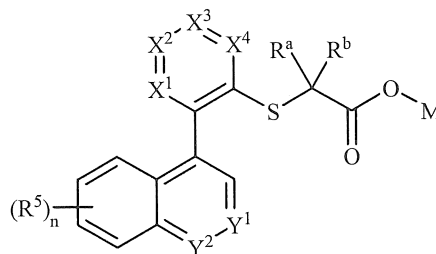
Ví dụ	Cấu trúc	Xếp loại hoạt tính URAT1 EC50
4A		B
4B		A
5A		A
6A		A
7A		A
2B		A
2C		C
2D		B
2E		A

Ví dụ	Cấu trúc	Xếp loại hoạt tính URAT1 EC50
2F		B
2G		A
2L		A
2W		B
2Z		A
2AA		B
2OO		A
2QQ		A
2RR		A
2SS		A

Ví dụ	Cấu trúc	Xếp loại hoạt tính URAT1 EC50
2GGG		B
2HHH		A
2III		C
2JJJ		B

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I-K):



công thức (I-K)

trong đó:

X^1 là CH;

X^2 là N;

X^3 là CH;

X^4 là CH;

R^a và R^b đều là CH_3 ;

M là C_{1-3} alkyl;

Y^1 là CR^1 ;

Y^2 là CR^2 ;

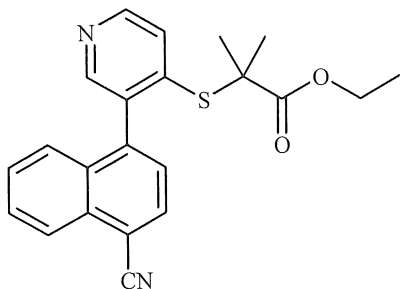
R^1 là H, CF_3 , CH_3 , OCH_3 , F hoặc Cl;

R^2 là H, methyl, ethyl, propyl, *iso*-propyl, *tert*-butyl, xyclopropyl, xyclobutyl, CF_3 , OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, Cl, F, CN, COOH, $COOR^{2'}$, $CONH_2$, $CONHR^{2'}$ hoặc SO_2NH_2 ; trong đó $R^{2'}$ là H hoặc C_{1-3} alkyl;

n là 1, 2, 3 hoặc 4;

R^5 độc lập được chọn từ H, methyl, ethyl, propyl, *iso*-propyl, *tert*-butyl, xyclopropyl, xyclobutyl, CF_3 , OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, Cl, F, CN, COOH, $COOR^{5'}$, $CONH_2$, $CONHR^{5'}$ hoặc SO_2NH_2 ; trong đó $R^{5'}$ là H hoặc C_{1-3} alkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 là CN.
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là ethyl 2-((3-(4-cyano-1-naphthyl)pyridin-4-yl)thio)-2-methylpropanoat:



4. Hợp chất ethyl 2-((3-bromopyridin-4-yl)thio)-2-methylpropanoat:

