



(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) 
1-0022955

(51)⁷ **C07D 495/04, A61P 37/04, A61K**
31/519

(13) **B**

(21)	1-2015-04892	(22)	29.07.2014		
(86)	PCT/EP2014/066219	29.07.2014	(87)	WO2015/014815	05.02.2015
(30)	13178534.7	30.07.2013	EP		
(45)	25.02.2020	383	(43)	25.07.2016	340
(73)	JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (IE) Eastgate Village, Eastgate, Little Island, Co Cork, Ireland				
(72)	MC GOWAN, David Craig (US), RABOISSON, Pierre Jean-Marie Bernard (FR)				
(74)	Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)				

(54) **HỢP CHẤT THIENO[3,2-D]PYRIMIDIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY ĐỂ ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH NHIỄM VIRUT**

(57) **Sáng chế đề cập đến hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin, quy trình điều chế hợp chất này, dược phẩm chứa hợp chất này để điều trị các bệnh nhiễm virut.**

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin, quy trình điều chế hợp chất này, được phẩm chứa hợp chất này để điều trị các bệnh nhiễm virus.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin trong điều trị các bệnh nhiễm virus, rối loạn gây viêm hoặc miễn dịch có liên quan đến sự điều biến, hoặc chủ vận thụ thể giống toll (toll-like receptor -TLR). Thụ thể giống Toll là protein xuyên màng bậc một được đặc trưng bởi miền giàu leuxin ngoại bào và miền mở rộng bào chất chứa vùng bảo toàn. Hệ miễn dịch bẩm sinh có thể nhận biết các mẫu phân tử có liên quan đến mầm bệnh thông qua các TLR này được biểu hiện trên bề mặt tế bào của một số loại tế bào miễn dịch nhất định. Việc nhận biết các mầm bệnh ngoại lai làm hoạt hóa sự sản xuất các xytokin và điều hòa tăng các phân tử đồng kích thích trên các thực bào. Điều này dẫn đến sự điều biến đặc tính tế bào T.

Đã ước tính được rằng hầu hết các loài động vật có vú có từ 10 đến 15 loại thụ thể giống Toll. 13 TLR (được đặt tên từ TLR1 đến TLR13) đều đã được nhận diện ở người và chuột, và các dạng tương đương của nhiều TLR trong số các TLR này đã được tìm thấy ở các loài động vật có vú khác. Tuy nhiên, các dạng tương đương của một số TLR nhất định tìm thấy ở người lại không có mặt ở tất cả các động vật có vú. Ví dụ, gen ghi mã cho protein tương tự với TLR10 ở người có mặt ở chuột, nhưng dường như đã bị retrovirus làm tổn thương ở một số thời điểm trong quá khứ. Mặt khác, chuột biểu hiện TLR 11, 12, và 13, nhưng không có TLR nào trong số này được biểu hiện ở người. Các động vật có vú khác có thể biểu hiện TLR không được tìm thấy ở người. Các loài không phải động vật có vú khác có thể có TLR khác với động vật có vú, như TLR14, một TLR được tìm thấy trong cá xem sao Takifugu. Điều này

có thể làm phức tạp hóa quy trình sử dụng động vật thí nghiệm làm mô hình thử nghiệm tính miễn dịch bẩm sinh ở người.

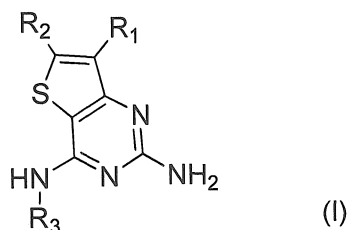
Xem tổng quan về các TLR trong các bài báo sau. Hoffmann, J.A., Nature, 426, p33-38, 2003; Akira, S., Takeda, K., và Kaisho, T., Annual Rev. Immunology, 21, p335-376, 2003; Ulevitch, R. J., Nature Reviews: Immunology, 4, p512-520, 2004.

Hợp chất có hoạt tính trên thụ thể giống Toll đã được mô tả trước đây như hợp chất purin trong WO 2006/117670, hợp chất adenin trong WO 98/01448 và WO 99/28321, và pyrimidin trong WO 2009/067081.

Tuy nhiên, vẫn cần có các chất điều biến thụ thể giống Toll mới có tính chọn lọc ưu tiên, công hiệu cao hơn, và profile độ an toàn được cải thiện so với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức (I):



hoặc muối, (các) tautome, dạng đồng phân lập thể, solvat hoặc dạng đa hình được dụng của nó, trong đó:

R₁ được chọn từ hydro, halogen, -CH₃ hoặc -CF₃,

R₂ được chọn từ hydro, halogen, C₁₋₆ alkyl hoặc C₃₋₆ xycloalkyl,

R₃ là C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ aryl, aryloxy, halogen, hydroxyl, alkylamino, dialkylamino, C₁₋₆ alkenyl, C₁₋₆ alkoxy, axit carboxylic, este của axit carboxylic, amit của axit carboxylic, nitril, sulfonamit, sulfamit, axyl sulfonamit, hoặc

R₃ là alkylaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ aryl, aryloxy, halogen, alkylamino, dialkylamino, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkenyl, C₁₋₆ alkoxy, axit carboxylic, este của axit carboxylic, amit của axit carboxylic, nitril, sulfonamit, sulfamit, hoặc axyl sulfonamit.

Hợp chất có công thức (I) và muối, (các) tautome, dạng đồng phân lập thể, solvat hoặc dạng đa hình được dụng của nó có hoạt tính như các dược chất, cụ thể như chất điều biến thụ thể giống Toll 7 và 8 (đặc biệt là TLR 8).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối, tautome, dạng đồng phân lập thể, solvat hoặc dạng đa hình được dụng của nó cùng với một hoặc nhiều tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (I) hoặc muối, solvat, tautome, dạng đồng phân lập thể hoặc dạng đa hình được dụng của nó theo sáng chế, hoặc dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối, solvat, tautome, dạng đồng phân lập thể hoặc dạng đa hình được dụng của nó có thể được sử dụng làm thuốc.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối, solvat, tautome, dạng đồng phân lập thể hoặc dạng đa hình được dụng của nó, hoặc dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối, solvat, tautome, dạng đồng phân lập thể hoặc dạng đa hình được dụng của nó có thể được sử dụng trong điều trị rối loạn có liên quan đến sự điều biến của TLR7 và/hoặc TLR8, tốt hơn là TLR8.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “(C₁₋₈)-alkyl” và “(C₁₋₆)-alkyl” chỉ hydrocacbon béo, no, mạch thẳng, mạch nhánh hoặc vòng, chứa số lượng nguyên tử cacbon đã được chỉ rõ.

Thuật ngữ “halogen” chỉ flo, clo, brom hoặc iot.

Thuật ngữ “alkylaryl” chỉ hydrocacbon béo, no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa số lượng nguyên tử cacbon đã được chỉ rõ được thể bằng aryl trong đó “aryl” được định nghĩa như dưới đây.

Thuật ngữ “alkenyl” chỉ alkyl như được định nghĩa trên đây gồm ít nhất hai nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon.

Thuật ngữ “xycloalkyl” chỉ vòng dạng vòng cacbon chứa số lượng nguyên tử cacbon đã được chỉ rõ.

Thuật ngữ “alkoxy” chỉ nhóm alkyl (mạch cacbon và hydro) được liên kết một mình với oxy như, ví dụ, nhóm metoxy hoặc nhóm etoxy.

Thuật ngữ “aryl” nghĩa là cấu trúc vòng thơm tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, cụ thể từ N và O. Cấu trúc vòng thơm này có thể có 5, 6 hoặc 7 nguyên tử của vòng. Cụ thể, cấu trúc vòng thơm này có thể có 5 hoặc 6 nguyên tử của vòng.

Thuật ngữ “aryloxy” chỉ cấu trúc vòng thơm. Nhóm thơm này được liên kết một mình với oxy.

Như được sử dụng ở đây, công thức hóa học bất kỳ với các liên kết được thể hiện duy nhất dưới dạng đường nét liền và không được thể hiện dưới dạng liên kết hình nêm liền hoặc hình nêm cách quãng, hoặc theo cách khác được biểu thị dưới dạng có cấu hình cụ thể (ví dụ *R*, *S*) xung quanh một hoặc nhiều nguyên tử, bao hàm mỗi chất đồng phân lập thể có thể có, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất đồng phân lập thể.

Thuật ngữ “chất đồng phân lập thể”, “dạng đồng phân lập thể” hoặc “dạng đồng phân hóa học lập thể” trong bản mô tả này được sử dụng thay thế lẫn nhau.

Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể của hợp chất theo sáng chế dưới dạng chất đồng phân lập thể tinh khiết hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất đồng phân lập thể.

Các chất đồng phân đối ảnh là các chất đồng phân lập thể mà là các ảnh

trong gương của nhau nhưng không thể chồng lên nhau. Hỗn hợp theo tỷ lệ 1:1 của cặp chất đồng phân lập thể là raxemat hoặc hỗn hợp raxemic.

Diastereome (hoặc chất đồng phân không đối quang) là chất đồng phân lập thể mà không phải là chất đồng phân đối ảnh, tức là, chúng không phải là ảnh trong gương của nhau. Nếu hợp chất chứa liên kết đôi, thì phần tử thể có thể có cấu hình E hoặc Z. Nếu hợp chất chứa ít nhất một nhóm vòng không thơm được thế hai lần, thì phần tử thể có thể ở dạng cấu hình cis hoặc trans.

Do đó, sáng chế bao gồm chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, chất đồng phân E, chất đồng phân Z, chất đồng phân cis, chất đồng phân trans và hỗn hợp của chúng, bất cứ khi nào có thể tồn tại về mặt hóa học.

Nghĩa của tất cả các thuật ngữ đã nêu, tức là, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, chất đồng phân E, chất đồng phân Z, chất đồng phân cis, chất đồng phân trans và hỗn hợp của chúng là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này.

Cấu hình tuyệt đối được chỉ rõ theo hệ Cahn-Ingold-Prelog. Cấu hình ở nguyên tử cacbon không đối xứng được thể hiện bởi R hoặc S. Chất đồng phân lập thể đã được phân giải có cấu hình tuyệt đối chưa biết có thể được ký hiệu bằng dấu (+) hoặc (-) tùy thuộc vào hướng trong đó chúng quay mặt phẳng ánh sáng phân cực. Ví dụ, chất đồng phân đối ảnh đã được phân giải có cấu hình tuyệt đối chưa biết có thể được ký hiệu bằng dấu (+) hoặc (-) tùy thuộc vào hướng trong đó chúng quay mặt phẳng ánh sáng phân cực.

Khi chất đồng phân lập thể cụ thể được xác định, điều này nghĩa là chất đồng phân lập thể này gần như không có, tức là, kết hợp với ít hơn 50%, tốt hơn là ít hơn 20%, tốt hơn nữa là ít hơn 10%, thậm chí tốt hơn nữa là ít hơn 5%, cụ thể ít hơn 2% và tốt nhất là ít hơn 1% các chất đồng phân khác. Do đó, khi hợp chất có công thức (I), ví dụ, được chỉ rõ là (R), điều này nghĩa là hợp chất này về cơ bản không có chất đồng phân (S); khi hợp chất có công thức (I) ví dụ được chỉ rõ là E, điều này nghĩa là hợp chất này về cơ bản không có chất

đồng phân Z; khi hợp chất có công thức (I) ví dụ được chỉ rõ là cis, điều này nghĩa là hợp chất này về cơ bản không có chất đồng phân trans.

Muối được dụng của hợp chất có công thức (I) bao gồm muối bazơ và cộng axit của nó. Muối cộng axit thích hợp được tạo thành từ axit mà tạo ra muối không độc. Muối bazơ thích hợp được tạo thành từ bazơ mà tạo ra muối không độc.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể tồn tại ở dạng chưa được solvat hóa và solvat hóa. Thuật ngữ “solvat” được sử dụng ở đây để mô tả phức hợp phân tử chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều phân tử dung môi được dụng, ví dụ, etanol.

Thuật ngữ “dạng đa hình” chỉ khả năng của hợp chất theo sáng chế tồn tại ở nhiều hơn một dạng hoặc cấu trúc tinh thể.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng sản phẩm kết tinh hoặc vô định hình. Ví dụ, chúng có thể thu được dưới dạng đốm rắn, bột, hoặc màng bởi các phương pháp như kết tủa, kết tinh, làm khô lạnh, làm khô dạng phun, hoặc làm khô bay hơi. Chúng có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất khác theo sáng chế hoặc kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác. Nhìn chung, chúng sẽ được sử dụng dưới dạng chế phẩm kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng. Thuật ngữ “tá dược” được sử dụng ở đây để mô tả thành phần bất kỳ khác với (các) hợp chất theo sáng chế. Việc lựa chọn tá dược phụ thuộc phần lớn vào các yếu tố như cách thức sử dụng cụ thể, ảnh hưởng của tá dược đến độ hòa tan và độ ổn định, và tính chất của dạng liều lượng.

Hợp chất theo sáng chế hoặc nhóm phụ bất kỳ của nó có thể được bào chế theo công thức thành các dạng dược phẩm khác nhau cho các mục đích sử dụng. Để làm chế phẩm thích hợp, có thể kể đến tất cả các chế phẩm thường được sử dụng để sử dụng thuốc một cách hệ thống. Để bào chế dược phẩm theo sáng chế, lượng hữu hiệu của hợp chất cụ thể, tùy ý ở dạng muối cộng, làm thành phần hoạt tính được kết hợp trong hỗn hợp trộn kỹ với chất mang được

dụng, chất mang này có thể có nhiều dạng khác nhau tùy thuộc vào dạng chế phẩm mong muốn để sử dụng. Các dược phẩm này được mong muốn ở dạng liều đơn vị thích hợp, ví dụ, để sử dụng qua đường miệng, trực tràng hoặc qua da. Ví dụ, để bào chế chế phẩm ở dạng liều lượng dùng qua đường miệng, có thể sử dụng môi trường được thông thường bất kỳ như, ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu và các môi trường tương tự trong trường hợp chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng như hỗn dịch, xirô, cồn ngọt, nhũ tương, và dung dịch; hoặc chất mang rắn như tinh bột, đường, cao lanh, chất pha loãng, chất làm trơn, chất kết dính, chất gây rã và các chất tương tự trong trường hợp bột, viên tròn, viên nang, và viên nén. Vì dễ sử dụng, viên nén và viên nang là dạng đơn vị liều lượng dùng qua đường miệng có lợi nhất, trong trường hợp này chất mang được rắn rõ ràng được sử dụng. Cũng được bao gồm là chế phẩm dạng rắn mà có thể được chuyển hóa, ngay trước khi sử dụng, thành dạng lỏng. Trong chế phẩm thích hợp để sử dụng qua da, chất mang tùy ý chứa chất tăng cường tính thấm và/hoặc chất thấm ướt thích hợp, tùy ý được kết hợp với chất phụ gia thích hợp có tính chất bất kỳ với tỷ lệ nhỏ, chất phụ gia này không gây ra tác động có hại đáng kể đến da. Chất phụ gia này có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc sử dụng cho da và/hoặc có thể hữu ích để bào chế chế phẩm mong muốn. Các chế phẩm này có thể được sử dụng theo nhiều cách khác nhau, ví dụ, dưới dạng miếng dán qua da, dưới dạng thuốc bôi, dưới dạng thuốc mỡ. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng thông qua xông hoặc bơm bằng các phương pháp và chế phẩm được sử dụng trong lĩnh vực để sử dụng thông qua cách này. Do đó, nhìn chung hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cho phối ở dạng dung dịch, hỗn dịch hoặc bột khô.

Đặc biệt có lợi nếu bào chế theo công thức dược phẩm đã nêu ở trên ở dạng liều đơn vị để dễ sử dụng và tạo ra các liều đồng đều. Dạng liều đơn vị như được sử dụng ở đây chỉ các đơn vị riêng biệt về mặt vật lý, thích hợp làm liều đơn vị, mỗi đơn vị chứa lượng xác định trước của thành phần hoạt tính được tính toán để tạo ra tác dụng trị liệu mong muốn kết hợp với chất mang được dụng được yêu cầu. Ví dụ về dạng liều đơn vị như vậy là viên nén (kể cả

viên nén có khía hoặc viên nén được bao), viên nang, viên tròn, gói bột, viên nhện, thuốc đạn, dung dịch hoặc hỗn dịch tiêm được và các dạng tương tự, và các liều bội tách rời của chúng.

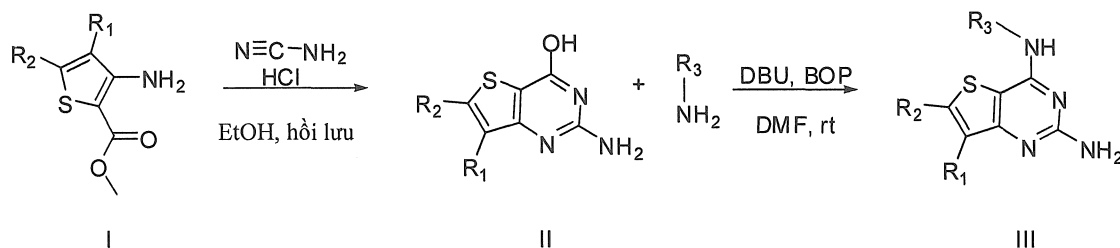
Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực điều trị bệnh nhiễm trùng sẽ có thể xác định lượng hữu hiệu từ kết quả thử nghiệm được đưa ra sau đây trong bản mô tả này. Nhìn chung, dự tính rằng liều hàng ngày hiệu quả sẽ nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg đến 50mg/kg thể trọng, tốt hơn nữa là từ 0,1mg/kg đến 10mg/kg thể trọng. Có thể thích hợp nếu sử dụng liều yêu cầu dưới dạng hai, ba, bốn liều phụ hoặc nhiều hơn ở các khoảng thời gian thích hợp trong ngày. Các liều phụ này có thể được phối trộn dưới dạng dạng liều đơn vị, ví dụ, chứa 1 đến 1000mg, và cụ thể từ 5 đến 200mg thành phần hoạt tính cho mỗi dạng liều đơn vị.

Liều lượng và tần suất sử dụng chính xác sẽ tùy thuộc vào hợp chất có công thức (I) cụ thể được sử dụng, tình trạng bệnh lý cụ thể được điều trị, mức độ trầm trọng của tình trạng bệnh lý được điều trị, độ tuổi, cân nặng và tình trạng sinh lý chung của bệnh nhân cụ thể cũng như các thuốc khác mà cá thể có thể đang dùng, như đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Ngoài ra, rõ ràng là lượng hữu hiệu có thể được làm giảm hoặc tăng tùy thuộc vào đáp ứng của đối tượng được điều trị và/hoặc tùy thuộc vào đánh giá của bác sĩ kê đơn hợp chất theo sáng chế. Do đó, lượng hữu hiệu nằm trong khoảng đã nêu trên đây chỉ mang tính hướng dẫn và không được dự định là làm giới hạn phạm vi hoặc việc sử dụng sáng chế ở mức độ bất kỳ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

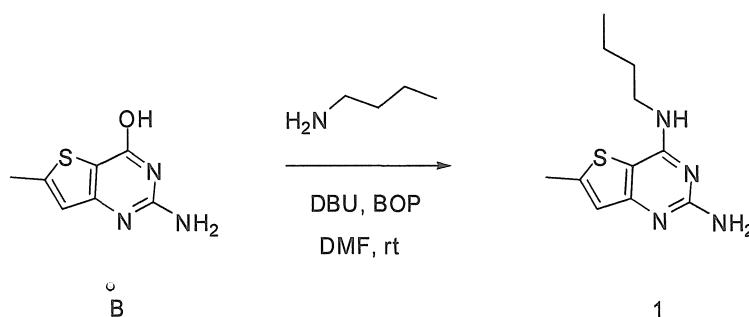
Điều chế hợp chất có công thức (I)

Sơ đồ chung:



Quy trình điều chế hợp chất thuộc loại I được mô tả trong tài liệu chuyên ngành (Synthetic Communications, 9(8), p731-4, 1979; Synthetic Communications, 32(16), 2565-2568; 2002). 3-aminothiophen-2-carboxylat được trộn với xyanamit trong dung môi phân cực (ví dụ etanol) chứa axit (ví dụ HCl) để tạo thành hợp chất trung gian II cùng với nhiệt như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành (Synthesis, (9), p1428, 2010). Hợp chất trung gian II trong dung môi phân cực, không proton có thể được trộn với BOP hoặc PyBOP kết hợp với bazơ (ví dụ DBU) và amin dẫn đến tạo thành sản phẩm cuối cùng (III) ở nhiệt độ trong phòng. Theo cách khác, rượu trong hợp chất trung gian thuộc loại II có thể được biến đổi thành clo sử dụng các phương pháp đã được mô tả và tác nhân clo hóa, như POCl₃, thường với nhiệt và trong điều kiện có mặt dung môi, và tùy ý với bazơ. Sau khi tách riêng, hợp chất trung gian 4-clo có thể được sử dụng để tạo thành sản phẩm thuộc loại III bằng cách đun nóng với amin trong bazơ và dung môi phân cực (ví dụ axetonitril).

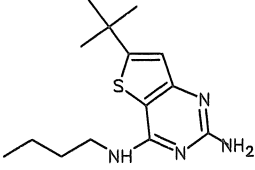
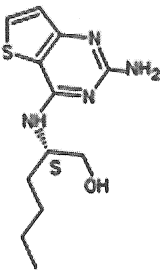
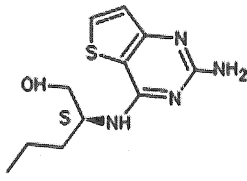
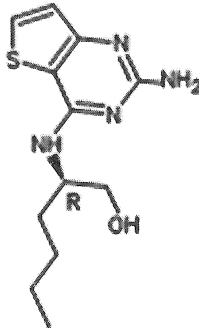
Điều chế hợp chất có công thức 1

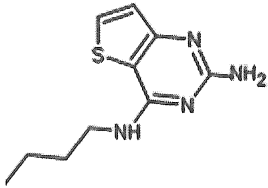
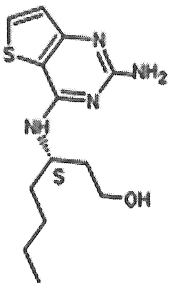
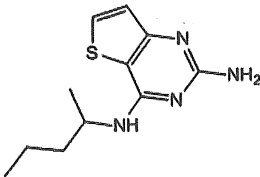
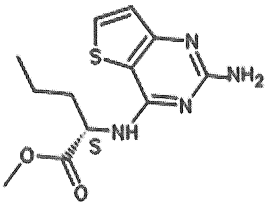


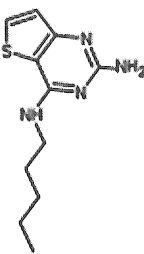
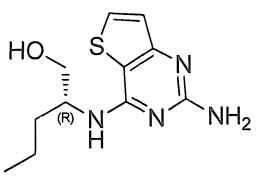
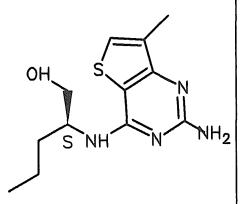
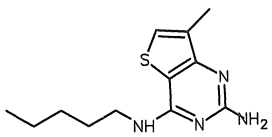
Đặt B (500mg, 2,76mmol), DMF khan (5ml), DBU (1,26g, 8,28mmol), *n*-butylamin (605mg, 8,3mmol), và BOP (1,46g, 3,31mmol) vào lọ thủy tinh dung tích 50ml. Lọ được bít kín và được lắc trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. LC-MS cho thấy sự chuyển hóa thành sản phẩm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (RP SunFire Prep C18 OBD-10 μ m, 30 x 150mm, pha động nước amoni cacbonat nồng độ 0,25%, so với axetonitril). Các phân đoạn tốt nhất được thu gom và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng, 1. LC-MS m/z = 237 (M+H).

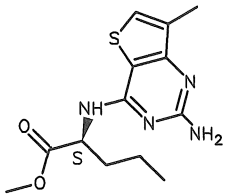
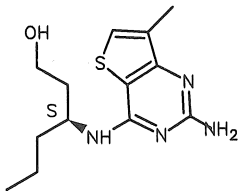
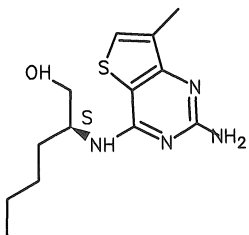
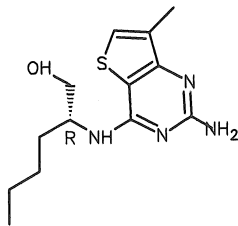
Bảng 1. Hợp chất có công thức (I) và số liệu phân tích tương ứng. Các hợp chất được điều chế theo phương pháp được mô tả trong phần thử nghiệm.

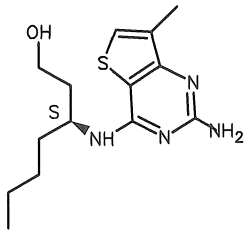
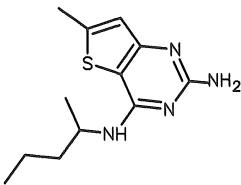
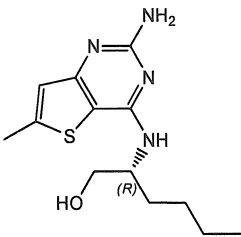
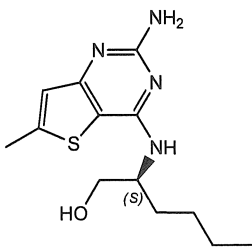
#	CẤU TRÚC	^1H NMR	Phương pháp LC, Rt (phút)	LC-MS Khối lượng tìm thấy (M+H)
1		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,91 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,33 (dq, J=14,9, 7,4 Hz, 2 H), 1,49 - 1,61 (m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 3,36 - 3,42 (m, 2 H), 5,74 (s, 2 H), 6,69 (s, 1 H), 7,03 (t, J=5,5 Hz, 1 H)	A, 0,8	237
2		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,91 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,26 - 1,42 (m, 2 H), 1,48 - 1,62 (m, 2 H), 2,17 (d, J=1,1 Hz, 3 H), 3,37 - 3,46 (m, 2 H), 5,83 (s, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 7,43 (d, J=1,1 Hz, 1 H)	B, 1,52	237

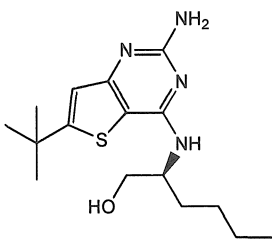
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Phương pháp LC, Rt (phút)	LC-MS Khối lượng tìm thấy (M+H)
3		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,90 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,27 - 1,35 (m, 2 H), 1,36 (s, 9 H), 1,47 - 1,60 (m, 2 H), 3,35 - 3,43 (m, 2 H), 5,72 (s, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 7,04 (t, J=5,5 Hz, 1 H)	B, 1,83	279
4		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,85 (br. s., 3 H), 1,17 - 1,39 (m, 4 H), 1,43 - 1,56 (m, 1 H), 1,65 (br. s., 1 H), 3,39 - 3,54 (m, 2 H), 4,26 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 4,65 (br. s., 1 H), 5,75 (s, 2 H), 6,84 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 6,95 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 7,81 (d, J=5,3 Hz, 1 H)	A, 0,70	267
5		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,78 - 0,94 (m, 3 H), 1,16 - 1,41 (m, 2 H), 1,45 - 1,69 (m, 2 H), 3,47 - 3,53 (m, 1 H), 4,30 - 4,47 (m, 2 H), 7,18 - 7,28 (m, 1 H), 7,77 (br. s., 2 H), 8,18 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 8,92 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 13,26 (br.s., 1 H)	A, 0,63	253
6		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,84 (br. s., 3 H), 1,19 - 1,39 (m, 4 H), 1,42 - 1,57 (m, 1 H), 1,65 (br. s., 1 H), 3,37 - 3,55 (m, 2 H), 3,71 - 4,21 (m, 1 H), 4,28 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 5,97 (br. s., 2 H), 6,97 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 7,05 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,84 (d, J=5,3 Hz, 1 H)	A, 0,70	267

#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Phương pháp LC, Rt (phút)	LC-MS Khối lượng tìm thấy (M+H)
7		¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 0,98 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,39 - 1,51 (m, 2 H), 1,61 - 1,69 (m, 2 H), 1,74 (s, 1 H), 3,59 (td, J=7,2, 5,7 Hz, 2 H), 4,71 (br. s., 2 H), 7,11 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=5,3 Hz, 1 H)	B, 0,71	223
8		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,81 - 0,93 (m, 3 H), 1,20 - 1,40 (m, 4 H), 1,52 - 1,65 (m, 2 H), 1,74 (q, J=6,6 Hz, 2 H), 3,40 - 3,50 (m, 2 H), 4,38 - 4,52 (m, 2 H), 7,22 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 7,63 - 7,82 (m, 2 H), 8,18 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 8,82 (d, J=8,4 Hz, 1 H)	A, 0,76	281
9		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,16 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,26 - 1,38 (m, 2 H), 1,39 - 1,51 (m, 1 H), 1,53 - 1,64 (m, 1 H), 4,28 - 4,39 (m, 1 H), 5,77 (s, 2 H), 6,95 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 7,01 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,81 (d, J=5,3 Hz, 1 H)	A, 0,82	237
10		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,84 - 0,98 (m, 3 H), 1,27 - 1,51 (m, 2 H), 1,57 - 1,70 (m, 1 H), 1,80 - 1,98 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,76 - 4,92 (m, 1 H), 7,27 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 7,89 (br. s., 2 H), 8,26 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 9,47 (d, J=7,3 Hz, 1 H)	A, 0,76	281

#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Phương pháp LC, Rt (phút)	LC-MS Khối lượng tìm thấy (M+H)
11		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,87 (t, J=6,9 Hz, 3 H), 1,25 - 1,37 (m, 4 H), 1,57 (br. s., 2 H), 3,39 - 3,44 (m, 2 H), 5,80 (s, 2 H), 6,95 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,80 (d, J=5,3 Hz, 1 H)	A, 0,84	237
12		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,88 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,21 - 1,43 (m, 2 H), 1,50 (dtd, J=13,5, 9,0, 9,0, 5,0 Hz, 1 H), 1,57 - 1,69 (m, 1 H), 3,38 - 3,53 (m, 2 H), 4,29 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 4,62 (br. s., 1 H), 5,80 (s, 2 H), 6,87 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 6,96 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=5,3 Hz, 1 H)	A, 0,61	253,1
13		¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 0,95 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,32 - 1,50 (m, 2 H), 1,51 - 1,71 (m, 2 H), 2,31 (d, J=1,1 Hz, 3 H), 3,34 (s, 1 H), 3,67 (dd, J=11,0, 6,4 Hz, 1 H), 3,83 (dd, J=11,0, 3,3 Hz, 1 H), 4,19 - 4,38 (m, 1 H), 4,77 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 7,19 (d, J=1,1 Hz, 1 H)	A, 0,67	267,1
14		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,80 - 0,94 (m, 3 H), 1,20 - 1,39 (m, 4 H), 1,49 - 1,64 (m, 2 H), 2,17 (d, J=1,1 Hz, 3 H), 3,36 - 3,43 (m, 2 H), 5,82 (s, 2 H), 7,15 (t, J=5,5 Hz, 1 H), 7,43 (d, J=1,1 Hz, 1 H)	B, 1,69	251,0

#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Phương pháp LC, Rt (phút)	LC-MS Khối lượng tìm thấy (M+H)
15		¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 0,96 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,22 - 1,33 (m, 1 H), 1,35 - 1,52 (m, 1 H), 1,74 - 1,86 (m, 1 H), 1,87 - 2,01 (m, 1 H), 2,33 (d, J=1,1 Hz, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 4,75 (br. s., 2 H), 4,97 (td, J=7,5, 5,6 Hz, 1 H), 5,10 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,22 (d, J=1,1 Hz, 1 H)	E, 1,02	295,2
16		¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 0,92 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,26 - 1,50 (m, 3 H), 1,51 - 1,66 (m, 2 H), 1,68 - 1,79 (m, 1 H), 1,86 - 2,03 (m, 1 H), 2,32 (d, J=1,1 Hz, 3 H), 3,45 - 3,68 (m, 2 H), 4,41 (ddd, J=11,1, 5,4, 2,9 Hz, 1 H), 4,52 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 7,20 (d, J=1,1 Hz, 1 H)	A, 0,72	281,2
17			B, 1,38	281,1
18		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,85 (t, J=6,5 Hz, 3 H), 1,11 - 1,35 (m, 4 H), 1,38 - 1,56 (m, 1 H), 1,57 - 1,74 (m, 1 H), 2,18 (d, J=0,9 Hz, 3 H), 3,39 - 3,55 (m, 2 H), 4,19 - 4,35 (m, 1 H), 4,66 (br. s., 1 H), 5,79 (s, 2 H), 6,75 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,44 (d, J=1,1 Hz, 1 H)	B, 1,41	281,1

#	CẤU TRÚC	^1H NMR	Phương pháp LC, Rt (phút)	LC-MS Khối lượng tìm thấy (M+H)
19		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,76 - 0,91 (m, 3 H), 1,16 - 1,36 (m, 4 H), 1,44 - 1,58 (m, 2 H), 1,59 - 1,79 (m, 2 H), 2,17 (d, $J=1,1$ Hz, 3 H), 3,38 - 3,49 (m, 2 H), 4,34 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H), 4,40 (t, $J=5,4$ Hz, 1 H), 5,83 (s, 2 H), 6,87 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,44 (d, $J=1,1$ Hz, 1 H)	B, 1,49	295,1
20		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,88 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,18 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H), 1,23 - 1,38 (m, 2 H), 1,40 - 1,69 (m, 2 H), 2,58 (s, 3 H), 4,25 - 4,45 (m, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 7,50 (br. s., 2 H), 8,50 (br. s., 1 H)	B, 1,66	251,1
21		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,85 (t, $J=6,5$ Hz, 3 H), 1,17 - 1,40 (m, 4 H), 1,43 - 1,71 (m, 2 H), 2,59 (s, 3 H), 3,45 - 3,50 (m, 2 H), 4,20 - 4,41 (m, 1 H), 6,99 (d, $J=0,8$ Hz, 1 H), 7,66 (br. s., 2 H), 8,71 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 13,00 (br. s., 1 H)	D, 2,49	281,1
22		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,85 (t, $J=6,7$ Hz, 3 H), 1,08 - 1,38 (m, 4 H), 1,43 - 1,71 (m, 2 H), 2,52 (br. s., 2 H), 2,57 (m, $J=1,0$ Hz, 3 H), 4,29 (d, $J=5,0$ Hz, 1 H), 4,82 (br. s., 1 H), 6,92 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,20 (br. s., 2 H), 8,22 (br. s., 1 H)	D, 2,67	281,1

#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Phương pháp LC, Rt (phút)	LC-MS Khối lượng tìm thấy (M+H)
23		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,85 (t, <i>J</i> =6,8 Hz, 3 H), 1,16 - 1,35 (m, 4 H), 1,40 (s, 9 H), 1,51 (dd, <i>J</i> =9,0, 4,8 Hz, 1 H), 1,64 (d, <i>J</i> =6,0 Hz, 1 H), 3,47 (br. s., 2 H), 4,33 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 1 H), 4,83 (br. s., 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,67 (br. s., 2 H), 8,66 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1 H)	C, 2,67	323,1

Phương pháp phân tích

Thông tin chung: phép xác định LC được thực hiện bằng cách sử dụng hệ thống Acquity UPLC (Waters) bao gồm bơm dung môi hai dòng, thiết bị quản lý mẫu, thiết bị gia nhiệt dạng cột (được đặt ở nhiệt độ 55°C), bộ dò mảng diot (DAD) và cột như được chỉ rõ trong các phương pháp tương ứng dưới đây. Dòng chảy từ cột được chia vào phổ kế MS. Bộ dò MS được tạo cấu hình có nguồn ion hóa phun điện. Phổ khối được thu nhận bằng cách quét từ 100 đến 1000 trong 0,18 giây sử dụng thời gian dừng 0,02 giây. Điện áp kim mao dẫn là 3,5 kV và nhiệt độ nguồn được duy trì ở nhiệt độ 140°C. Nitơ được sử dụng làm khí phun.

Phương pháp LC-MS.

Mã phương pháp LC-MS	Cột	Pha động	Gradient	Dòng chảy (mL/phút) /Nhiệt độ (°C)	Thời gian chạy (phút)
A	Waters : BEH C18 (1,7µm, 2,1 x 50mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ trong 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 5% A trong 1,3 phút, giữ trong 0,7 phút.	0,8/55	2
B	Waters : HSS T3 (1,8µm, 2,1 x 100mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ trong 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Từ 100% A đến 5% A trong 2,10 phút, đến 0% A trong 0,90 phút, đến 5% A trong 0,5 phút	0,8/55	3,5
C	Agilent: TC-C18 (5µm, 2,1x50mm)	A: CF ₃ COOH 0,1% trong nước, B: CF ₃ COOH 0,05% trong CH ₃ CN	100% A trong 1 phút, đến 40% A trong 4 phút, đến 15% A trong 2,5 phút, đến 100% A trong 2 phút	0,8/50	10,5
D	Agilent: TC-C18 (5µm, 2,1x50mm)	A: CF ₃ COOH 0,1% trong nước, B: CF ₃ COOH 0,05% trong CH ₃ CN	90% A trong 0,8 phút, đến 20% A trong 3,7 phút, giữ trong 3 phút, quay trở lại 90% A trong 2 phút.	0,8/50	10,5
E	Waters : BEH C18 (1,7µm, 2,1*50mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ trong 90% H ₂ O + 10% CH ₃ CN B: MeOH	Từ 95% A đến 5% A trong 1,3 phút, giữ trong 0,2 phút, đến 95% A trong 0,2 phút giữ trong 0,1 phút.	0,7/70	1,8

Hoạt tính sinh học của hợp chất có công thức (I)

Mô tả thử nghiệm sinh học

Đánh giá hoạt tính của TLR7 và TLR8

Khả năng hoạt hóa TLR7 và/hoặc TLR8 ở người của các hợp chất được đánh giá trong thử nghiệm gen chỉ thị tế bào sử dụng tế bào HEK293 được chuyển nhiễm tạm thời bằng vector biểu hiện TLR7 hoặc TLR8 và cấu trúc gen chỉ thị NF κ B-luc.

Nói một cách ngắn gọn, tế bào HEK293 được sinh trưởng trong môi trường nuôi cấy (DMEM được bổ sung FCS 10% và Glutamin 2mM). Để chuyển nhiễm tế bào trong đĩa 15cm, tế bào được tách ra bằng Trypsin-EDTA, được chuyển nhiễm bằng hỗn hợp gồm CMV-TLR7 hoặc TLR8 plasmid (1700ng), NF κ B-luc plasmid (850ng) và chất thử chuyển nhiễm và ủ trong 48 giờ ở nhiệt độ 37°C trong khí quyển ẩm chứa 5% CO₂. Sau đó, các tế bào đã chuyển nhiễm được rửa trong PBS, tách ra bằng Trypsin-EDTA và tái tạo huyền phù trong môi trường đến mật độ $1,25 \times 10^5$ tế bào/ml. Sau đó, 40 microlit tế bào được phân phối vào mỗi lỗ trong đĩa 384 lỗ trong đó đã chứa 200 nl hợp chất trong 100% DMSO. Sau 6 giờ ủ ở nhiệt độ 37°C, 5% CO₂, hoạt tính luxiferaza được xác định bằng cách bổ sung 15 μ l cơ chất Steady Lite Plus (Perkin Elmer) vào mỗi lỗ và tiến hành đọc trên bộ thu ảnh vi đĩa ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Đường cong đáp ứng liều lượng được tạo ra từ các giá trị đo được từ các phép xác định được thực hiện với bốn bản sao. Giá trị nồng độ cho hiệu quả tối thiểu (LEC), được xác định là nồng độ gây ra tác dụng lớn hơn ít nhất hai lần độ lệch chuẩn của thử nghiệm, được xác định đối với mỗi hợp chất.

Độc tính của hợp chất được xác định song song bằng cách sử dụng dãy pha loãng tương tự của hợp chất với 40 μ l tế bào được chuyển nhiễm chỉ bằng cấu trúc CMV-TLR7 ($1,25 \times 10^5$ tế bào/ml) cho mỗi lỗ, trong đĩa 384 lỗ. Khả năng sống sót của tế bào được xác định sau 6 giờ ủ ở nhiệt độ 37°C, 5% CO₂ bằng cách bổ sung 15 μ l ATP lite (Perkin Elmer) cho mỗi lỗ và đọc trên bộ thu ảnh vi đĩa ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Số liệu được thể hiện dưới dạng CC₅₀.

Đồng thời, dãy pha loãng tương tự của hợp chất được sử dụng (200nl hợp chất trong 100% DMSO) với 40µl tế bào được chuyển nhiễm chỉ bằng cấu trúc gen chỉ thị NFκB-luc ($1,25 \times 10^5$ tế bào/ml) cho mỗi lỗ. 6 giờ sau khi ủ ở nhiệt độ 37°C, 5% CO₂, hoạt tính luxiferaza được xác định bằng cách bổ sung 15µl cơ chất Steady Lite Plus (Perkin Elmer) vào mỗi lỗ và tiến hành đọc trên bộ thu ảnh vi đĩa ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Số liệu sàng lọc so sánh được thể hiện dưới dạng LEC.

Hoạt hóa yếu tố khởi đầu ISRE

Khả năng gây cảm ứng IFN-I của các hợp chất cũng được đánh giá bằng cách xác định mức hoạt hóa của yếu tố đáp ứng được kích thích bởi interferon (ISRE) trên môi trường điều hòa từ PBMC. Yếu tố ISRE của trình tự GAAACTGAACT có tính đáp ứng cao với yếu tố phiên mã STAT1-STAT2-IRF9, được hoạt hóa khi IFN-I liên kết với thụ thể IFNAR của nó (Clontech, PT3372-5W). Plasmid pISRE-Luc từ Clontech (ref. 631913) chứa 5 bản sao của yếu tố ISRE này, sau đó là ORF luxiferaza của đom đóm. Dòng tế bào HEK293 được chuyển nhiễm ổn định bằng pISRE-Luc (HEK-ISREluc) được thiết lập để mô tả sơ lược môi trường nuôi cấy tế bào PBMC được điều hòa.

Nói một cách ngắn gọn, PBMC được chuẩn bị từ lớp giữa huyết tương và hồng cầu từ ít nhất hai cá thể cho bằng cách sử dụng quy trình ly tâm Ficoll chuẩn. PBMC đã được phân tách được tái tạo huyền phù trong môi trường RPMI được bổ sung 10% huyết thanh AB người và 2×10^5 tế bào/lỗ được phân phối vào đĩa có 384 lỗ chứa hợp chất (tổng thể tích là 70µl). Sau khi ủ qua đêm, 10µl dịch nổi được chuyển đến đĩa có 384 lỗ chứa 5×10^3 HEK-ISREluc tế bào/lỗ trong 30µl (đã được dàn mỏng vào ngày hôm trước). Sau khi ủ 24 giờ, mức hoạt hóa yếu tố ISRE được xác định bằng cách thử nghiệm hoạt tính luxiferaza sử dụng cơ chất Steady Lite Plus (Perkin Elmer) với lượng 40µl/lỗ và được xác định bằng bộ thu ảnh vi đĩa ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Hoạt tính kích thích của mỗi hợp chất trên tế bào HEK-ISREluc được thể hiện dưới dạng giá trị LEC, được xác định là nồng độ hợp chất được dùng cho PBMC để tạo ra hoạt tính luxiferaza lớn hơn ít nhất hai lần độ lệch chuẩn của

thử nghiệm. Nói cách khác, LEC biểu thị mức độ hoạt hóa ISRE để chuyển lượng xác định của môi trường nuôi cấy PBMC. Interferon α -2a tái tổ hợp (Roferon-A) được sử dụng làm hợp chất đối chứng chuẩn.

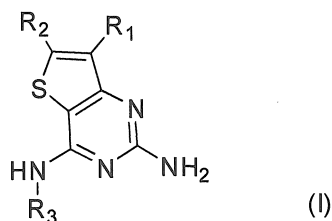
Bảng 2. Hoạt tính sinh học của hợp chất có công thức (I).

#	TLR 7 của người (LEC) μM	TLR 8 của người (LEC) μM	HEK-ISRE luc (LEC) μM
1	1,0	0,5	0,1
2	2,2	1,0	0,6
3	1,2	1,2	0,4
4	0,5	0,03	0,04
5	2,7	0,2	0,4
6	>25	0,5	0,6
7	1,1	0,7	0,3
8	1,2	0,7	0,3
9	3,3	2,5	3,8
10	6,1	2,7	0,8
11	2,1	3,9	1,2
12	>25	7,2	21
13	12	0,2	0,6
14	6,8	1,9	3,2
15	>25	3,5	2,6
16	5,2	1,6	0,7
17	3,7	0,3	0,4
18	>25	0,8	1,7
19	3,9	1,6	0,6
20	>25	6,9	10,1
21	10,4	0,6	-
22	2,9	0,2	-
23	2,7	2,6	-

Tất cả các hợp chất đều cho thấy không có hoạt tính (LEC $>25\mu\text{M}$) trong thử nghiệm sàng lọc so sánh HEK 293 NF-kB đã được mô tả trên đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



hoặc muối, (các) tautome, dạng đồng phân lập thể, solvat hoặc dạng đa hình được dụng của nó, trong đó:

R₁ được chọn từ hydro, halogen, -CH₃ hoặc -CF₃,

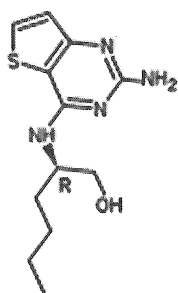
R₂ được chọn từ hydro, halogen, C₁₋₆ alkyl hoặc C₃₋₆ xycloalkyl,

R₃ là C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ aryl, aryloxy, halogen, hydroxyl, alkylamino, dialkylamino, C₁₋₆ alkenyl, C₁₋₆ alkoxy, axit carboxylic, este của axit carboxylic, amit của axit carboxylic, nitril, sulfonamit, sulfamit, axyl sulfonamit, hoặc

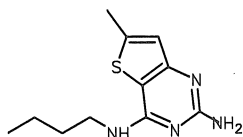
R₃ là alkylaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ aryl, aryloxy, halogen, alkylamino, dialkylamino, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkenyl, C₁₋₆ alkoxy, axit carboxylic, este của axit carboxylic, amit của axit carboxylic, nitril, sulfonamit, sulfamit, hoặc axyl sulfonamit.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó cả R₁ và R₂ đều là hydro và trong đó R₃ là C₁₋₈ alkyl được thế bằng hydroxyl.

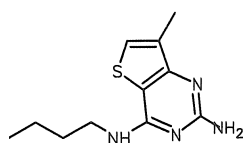
3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó hợp chất này có cấu trúc:



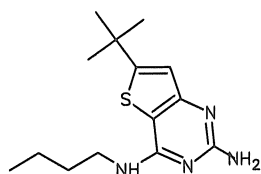
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:



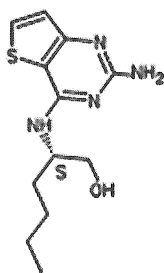
5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:



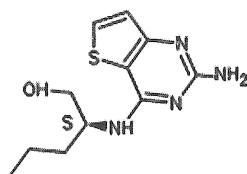
6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:



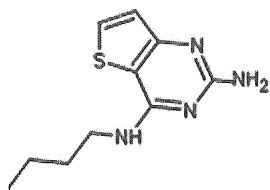
7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:



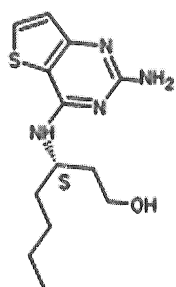
8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:



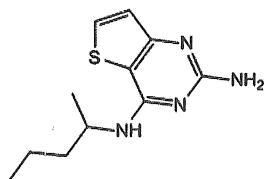
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:



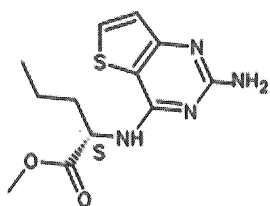
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:



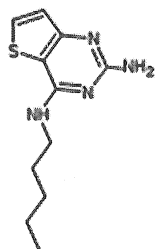
11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:



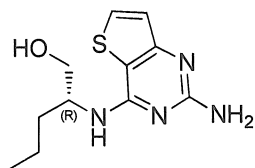
12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:



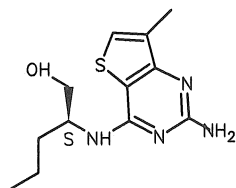
13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:



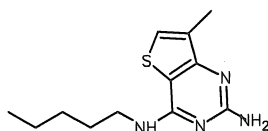
14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:



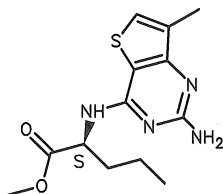
15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:



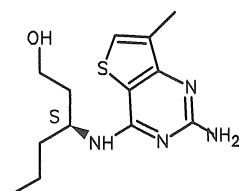
16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:



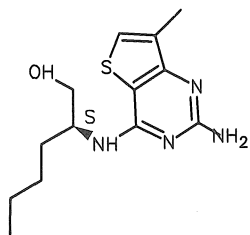
17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:



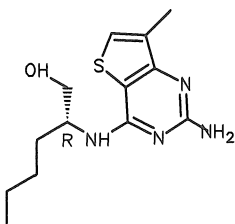
18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:



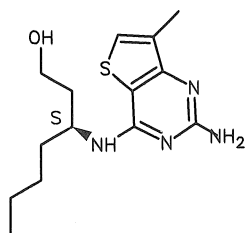
19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:



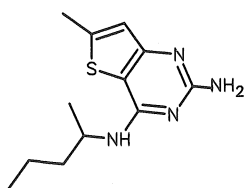
20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:



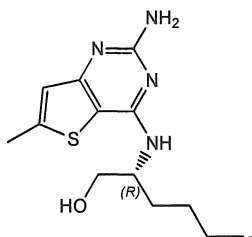
21. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:



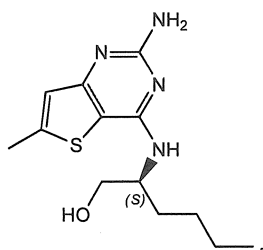
22. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:



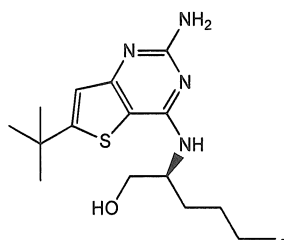
23. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:



24. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:



25. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:



26. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối, (các) tautome, dạng đồng phân lập thể, solvat hoặc dạng đa hình dược dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25 cùng với một hoặc nhiều tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.