



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



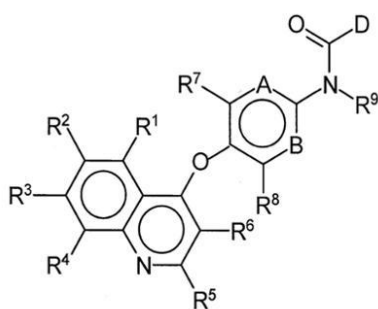
1-0023545

(51)⁷ C07D 401/12; A61P 35/00; C07D 417/14; C07D 413/12; C07D 413/14; C07D 417/12; A61K 31/4709; C07D 401/14 (13) B

(21) 1-2013-00614 (22) 26/08/2011
(86) PCT/EP2011/004451 26/08/2011 (87) WO2012/028332A1 08/03/2012
(30) 10075374.8 28/08/2010 EP; 61/344,959 29/11/2010 US
(45) 27/04/2020 385 (43) 25/07/2013 304A
(73) 1. LEAD DISCOVERY CENTER GMBH (DE)
Otto-Hahn-Str. 15, 44227 Dortmund, Germany
2. MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER
WISSENSCHAFTEN E.V. (DE)
Hofgartenstrasse 8, 80539 München, Germany
(72) SCHULTZ-FADEMRECHT, Carsten (DE); KLEBL, Bert (DE); CHOIDAS, Axel
(DE); KOCH, Uwe (DE); EICKHOFF, Jan (DE); WOLF, Alexander (DE); ULLRICH,
Axel (DE)
(74) Công ty TNHH Quốc tế D & N (D&N INTERNATIONAL CO.,LTD.)

(54) HỢP CHẤT 1-N-HETEROXYCLIC-2-CARBOXAMIT ỨC CHẾ THỤ THỂ AXL
TYROSIN KINAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 1-N-heteroxyclic-2-carboxamit có công thức (I):



(I)

và/hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này thích hợp để điều trị và/hoặc ngăn ngừa rối loạn do thụ thể tyrosin kinaza Axl gây ra, bao gồm ung thư và sự di căn khối u nguyên phát, và sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất 1-N-heteroxyclic-2-carboxamit này và/hoặc muối dược dụng của nó.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 1-N-heteroxyclic-2-carboxamit ức chế phân họ thụ thể tyrosin kinaza Axl, bao gồm Axl, Mer và Tyro3. Hợp chất theo sáng chế thích hợp để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn liên quan đến, đi kèm hoặc do sự cường chức năng của thụ thể thuộc họ Axl. Hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để điều trị rối loạn tăng sinh quá mức, như ung thư, cụ thể là ung thư di căn. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này và/hoặc muối được dụng của nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể tyrosin kinaza (receptor tyrosine kinase - RTK) là các thụ thể bề mặt tế bào, truyền tín hiệu từ môi trường ngoại bào để kiểm soát sự phát triển, biệt hóa và sống sót của tế bào. Sự biểu hiện không được điều hòa của protein kinaza bởi sự khuyết đoạn gen, -đột biến gen hoặc -khuyết đại gen được phát hiện là quan trọng đối với sự hình thành và tiến triển khối u, bao gồm sự tăng sinh, -sống sót, -di động và -xâm nhập tế bào ung thư cũng như sự tạo mạch khối u và kháng hóa trị liệu. Nhờ việc hiểu rõ vai trò quan trọng của chúng, các protein kinaza là các đích quan trọng đối với các phương thức chữa bệnh mới, cụ thể là đối với bệnh ung thư (Hananhan et al., 2000; Blume-Jensen et al., 2001).

Axl là thành viên thuộc họ thụ thể TAM (Tyro-Axl-Mer) tyrosin kinaza. Họ này được đặc trưng bởi vùng ngoại bào, bao gồm hai vùng giống globulin miễn dịch tiếp theo là hai vùng giống fibronectin typ 3. Việc hoạt hóa phân họ Axl của RTK xuất hiện bởi phối tử protein cùng họ của nó, phối tử đặc hiệu dừng phát triển 6 (Gas6). Ái lực của Gas6 là cao nhất đối với Axl, tiếp theo là Tyro3, và cuối cùng là Mer, và do đó hoạt hóa ba protein này ở các mức khác nhau. Gas6 là thành viên của họ phụ thuộc vitamin K và thể hiện sự tương đồng trình tự 43% và cùng có tổ chức vùng như protein S, là protein huyết thanh (Hafizi et al., 2006).

Axl được biểu hiện khắp nơi ở các mức thấp và có thể phát hiện được ở nhiều cơ quan khác nhau. Các kiểu biểu hiện của hai họ thành viên còn lại là khác với kiểu biểu

hiện của Axl. Sự biểu hiện của Tyro3 chủ yếu là trong não và hệ thần kinh trung ương (CNS- (central nervous system), trong khi sự biểu hiện của Mer hầu như chỉ có ở dòng đơn bào (Rescigno et al. 1991, Mark et al., 1994, Graham et al., 1994).

Thụ thể tyrosin kinaza thuộc họ TAM điều hòa chuỗi đa dạng đáp ứng tế bào, bao gồm sự sống sót tế bào, sự tăng sinh, sự di chuyển và sự bám dính tế bào (Hafizi et al., 2006). Việc truyền tín hiệu của thụ thể TAM đã cho thấy là điều hòa sự ổn định nội mô cơ trơn của mạch (Korshunov et al., 2007), chức năng tiểu cầu, sự ổn định huyết khối (Angelillo-Scherrer et al., 2001; Gould et al., 2005), và sự tạo hồng cầu (Angelillo-Scherrer et al., 2008). Hơn thế nữa, thụ thể TAM liên quan đến việc kiểm soát sự sống sót của tế bào thần kinh đệm ít gai (Shankar et al., 2006) và điều hòa chức năng hủy cốt bào (Katagiri et al., 2001). Thụ thể TAM đóng vai trò chủ chốt trong miễn dịch bẩm sinh (Lemke et al., 2008) và trong quá trình viêm (Sharif et al., 2006; Rothlin et al., 2007). Họ TAM xúc tiến sự thực bào của các tế bào chết theo chương trình (Prasas et al., 2006) và kích thích sự biệt hóa các tế bào giết tự nhiên (Park et al., 2009; Caraux et al., 2006). Việc hoạt hóa Axl được kết nối với một số quá trình truyền tín hiệu, bao gồm quá trình truyền tín hiệu Akt, MAP kinaza, NF- κ B, STAT và các quá trình truyền tín hiệu khác (Hafizi et al., 2006).

Sự biểu hiện Axl cao được thấy ở nhiều khối u của người (Berclaz et al., 2001; Craven et al., 1995; Shieh et al., 2005; Sun et al., 2004; Green et al., 2006; Ito et al., 1999) và liên quan đến tình trạng và sự tiến triển của khối u ở người bệnh ung thư (Gjerdrum et al., 2010; Sawabu et al., 2007; Green et al., 2006; Shieh et al., 2005; Sun et al., 2003).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất 1-N-heteroxyclic-2-carboxamit và/hoặc muối được dụng của nó mà có thể được sử dụng làm dược chất, cụ thể là để điều trị bệnh tăng sinh tế bào như bệnh ung thư, và các dược phẩm chứa ít nhất một trong số các dược chất này và/hoặc muối được dụng của chúng.

Hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế hiệu quả các thụ thể RTK thuộc họ TAM và do đó thích hợp để điều trị các rối loạn liên quan đến, đi kèm hoặc do sự cường chức năng của các thụ thể RTK thuộc họ TAM gây ra, và do đó có tác dụng lên sự sống sót tế bào, sự tăng sinh, tự tiêu, sự ổn định nội mô cơ trơn của mạch, di chuyển, bám

đỉnh, tạo mạch, kết cụm tiểu cầu, ổn định huyết khối, tạo hồng cầu, sống sót tế bào thần kinh đệm ít gai, chức năng hủy cốt bào, miễn dịch bẩm sinh, gây viêm, sự thực bào của tế bào chết theo chương trình và/hoặc biệt hóa tế bào giết tự nhiên.

Sáng chế đề xuất 1-N-các chất ức chế hiệu quả thụ thể tyrosin kinaza Axl thích hợp để điều trị rối loạn tăng sinh quá mức liên quan đến, đi kèm hoặc do sự cường chức năng của thụ thể tyrosin kinaza Axl gây ra, cụ thể là các rối loạn tăng sinh quá mức do thụ thể tyrosin kinaza Axl gây ra. Hợp chất theo sáng chế có khả năng ức chế sự tăng sinh tế bào và do đó thích hợp để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các rối loạn tăng sinh quá mức do thụ thể tyrosin kinaza Axl gây ra, cụ thể là các rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư và sự di căn khối u nguyên phát. Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, rối loạn do thụ thể tyrosin kinaza Axl gây ra được kết hợp với sự biểu hiện quá mức và/hoặc tăng hoạt động của thụ thể tyrosin kinaza Axl, ví dụ tăng mức độ tự phosphoryl hóa so với mô thông thường. Các rối loạn này có thể được chọn từ bệnh ung thư vú, bệnh ung thư đại tràng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư biểu mô nội mạc tử cung, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào vảy, bệnh bạch cầu, sacôm xương, u melanin, u nguyên bào xốp và u nguyên bào thần kinh. Theo một phương án đặc biệt ưu tiên, các rối loạn này được chọn từ bệnh ung thư vú, u nguyên bào xốp, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), và u melanin. Hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để ngăn ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn tăng sinh quá mức khác, cụ thể là rối loạn tăng sinh quá mức lành tính như tăng sản tuyến tiền liệt lành tính.

Các ví dụ về các rối loạn kết hợp với, kèm theo và/hoặc do sự cường chức năng Axl gây ra là bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, caxinom vỏ tuyến thượng thận - thận, bệnh ung thư do AIDS, u lympho do AIDS, bệnh ung thư hậu môn, bệnh ung thư phần phụ, u tế bào hình sao, khối u dạng quái thai/hình gậy không điển hình, bệnh ung thư biểu mô tế bào đáy, bệnh ung thư ống dẫn mật, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư xương, sacôm xương và u mô bào sợi ác tính, u thần kinh đệm thân não, u não, khối u dạng quái thai/hình gậy không điển hình ở hệ thần kinh trung ương, u tế bào hình sao, u sọ hầu, u nguyên bào màng não thất, u tế bào màng, u nguyên tủy bào, bệnh ung thư biểu mô thần kinh phôi, khối u nhu mô hình tuyến tủy biệt hóa trung gian, u ngoại bì thần kinh nguyên phát trên lều và u nguyên bào

tuyến tủy, u não và tủy sống, bệnh ung thư vú, khối u phế quản, u lympho Burkitt, khối u caxinoit, bệnh ung thư đường dạ dày ruột, u lympho hệ thần kinh trung ương (central nervous system lymphoma - CNS), bệnh ung thư cổ tử cung, u nguyên sống, bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính, bệnh bạch cầu tạo nên ở tủy xương mạn tính, các rối loạn tăng sinh tủy mạn tính, bệnh ung thư đại tràng, bệnh ung thư trực tràng, u sọ hầu, u lympho tế bào T ở da, u sùi dạng nấm, hội chứng Sézary, bệnh ung thư biểu mô nội mạc tử cung, u nguyên bào màng não thất, u tế bào màng, bệnh ung thư thực quản, u nguyên bào nơ ron thần kinh cảm giác, khối u họ sacôm Ewing, khối u tế bào mầm ngoài sọ, khối u tế bào mầm ngoài tuyến sinh dục, bệnh ung thư ống dẫn mật ngoài gan, u melanin trong mắt, u nguyên bào võng mạc, bệnh ung thư túi mật, bệnh ung thư dạ dày, khối u caxinoit đường dạ dày ruột, u mô đệm đường dạ dày ruột (nguyên nhân chính), khối u tế bào mô đệm đường dạ dày ruột, khối u tế bào mầm ngoài sọ, khối u tế bào mầm ngoài tuyến sinh dục, khối u tế bào mầm buồng trứng, khối u lá nuôi do thai nghén, u thần kinh đệm, bệnh bạch cầu tế bào lông tóc, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư tim, bệnh ung thư tế bào gan (gan), mô bào huyết, u lympho Hodgkin, bệnh ung thư hầu họng, u melanin trong mắt, khối u tế bào tiểu đảo tụy (nội tiết tụy), sacôm Kaposi, bệnh ung thư tế bào thận, bệnh ung thư thận, mô bào huyết tế bào Langerhans, bệnh ung thư thanh quản, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính, bệnh bạch cầu tạo nên ở tủy xương mạn tính, bệnh bạch cầu, bệnh ung thư môi và khoang miệng, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, u lympho do AIDS, u lympho Burkitt, (u lympho tế bào T ở da, u lympho Hodgkin, u lympho không Hodgkin, u lympho hệ thần kinh trung ương tiền phát, macroglobulin-huyết, u mô bào sợi ác tính ở xương và sacôm xương, u nguyên bào, bệnh ung thư biểu mô thần kinh phôi, u melanin, u melanin trong mắt (mắt), caxinom tế bào Merkel, u trung biểu mô, bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy vùng cổ di căn không rõ nguồn gốc, bệnh ung thư miệng, hội chứng tạo u đa nội tiết, tân tạo đa u tủy/tương bào, hội chứng loạn sản tủy, tân tạo loạn sản tủy/tăng sinh tủy, bệnh bạch cầu tạo nên ở tủy xương, bệnh bạch cầu tủy bào, u tủy (đa), các rối loạn tăng sinh tủy, khoang mũi và ung thư quanh mũi, bệnh ung thư mũi họng, u nguyên bào thần kinh, u lympho không Hodgkin, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư khoang miệng, bệnh ung thư khoang miệng, sacôm xương và u mô bào sợi ác tính ở xương, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh

ung thư biểu mô buồng trứng, khối u tế bào mầm buồng trứng, khối u buồng trứng khả năng ác tính thấp, bệnh ung thư tụy, bệnh u nhú, bệnh ung thư tuyến cận giáp, bệnh ung thư dương vật, bệnh ung thư hầu, u nguyên bào tuyến tủy và u ngoại bì thần kinh nguyên phát trên lều, khối u tuyến yên, tân tạo tương bào/đa u tủy, u nguyên bào màng phổi - phổi, ung thư vú và thai nghén, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư tế bào thận (thận), bệnh ung thư tế bào chuyển tiếp, bệnh ung thư đường hô hấp, u nguyên bào võng mạc, sacôm cơ vân, bệnh ung thư tuyến nước bọt, sacôm, sacôm Ewing, sacôm Kaposi, sacôm tử cung, bệnh ung thư da không u melanin, bệnh ung thư da u melanin, da caxinom, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư ruột non, sacôm mô mềm, bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy, bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy vùng cổ, bệnh ung thư dạ dày, u ngoại bì thần kinh nguyên phát trên lều, u lympho tế bào T, bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư hầu, u tuyến ức và ung thư biểu mô tuyến ức, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tế bào chuyển tiếp thận chậu hông và niệu quản, khối u lá nuôi, bệnh ung thư thời kỳ thai nghén, bệnh ung thư chậu hông niệu quản và thận, bệnh ung thư tế bào chuyển tiếp, bệnh ung thư niệu đạo, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư biểu mô nội mạc tử cung, sacôm tử cung, bệnh ung thư âm đạo, bệnh ung thư âm hộ, macroglobulin-huyết Waldenström và u Wilms.

Tốt hơn là, các rối loạn do thụ thể tyrosin kinaza Axl gây ra được chọn từ bệnh ung thư biểu mô tuyến, u melanin màng mạch, bệnh bạch cầu cấp, u thần kinh thanh quản, bệnh ung thư biểu mô thể nang, bệnh ung thư biểu mô hậu môn, u bào hình sao, bệnh ung thư biểu mô tế bào đáy, bệnh ung thư tuyến tụy, u xơ, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư biểu mô phế quản, bệnh ung thư vú, u lympho thể Burkitt, bệnh ung thư thể vân, bệnh ung thư biểu mô nguyên phát không rõ nguyên nhân, bệnh ung thư đại tràng, bệnh ung thư ruột non, khối u ở ruột non, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư biểu mô nội mạc tử cung, u màng não thất, các bệnh ung thư biểu mô, u Ewing, khối u đường dạ dày ruột, bệnh ung thư đường dạ dày ruột, bệnh ung thư túi mật, bệnh ung thư biểu mô túi mật, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư cổ tử cung, u nguyên bào đệm, u cơ quan sinh dục nữ, u tai mũi họng, u bướu ở máu và cơ quan tạo máu, bệnh bạch cầu tế bào lông, bệnh ung thư niệu đạo, bệnh ung thư da, bệnh ung thư bìu tinh hoàn, u não, bệnh ung thư não di căn, bệnh ung thư tinh hoàn, u tuyến yên, u tế bào ưa bạc, Kaposi sarcoma, bệnh ung thư thanh quản, khối u tế bào mầm, bệnh ung thư xương, bệnh ung thư biểu mô đại tràng, khối u ở đầu và cổ, bệnh ung thư biểu mô đại tràng, u sọ hầu, bệnh

ung thư miệng, bệnh ung thư hệ thần kinh trung ương, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư gan di căn, bệnh bạch cầu, u mí mắt, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư hạch, u lympho, bệnh ung thư dạ dày, u melanin ác tính, u tăng sinh ác tính, u ác tính ở đường tiêu hóa, bệnh ung thư biểu mô vú, bệnh ung thư trực tràng, u nguyên bào tủy, u melanin, u màng não, bệnh Hodgkin, u sùi dạng nấm, bệnh ung thư mũi, u thần kinh, u nguyên bào thần kinh, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, u lympho không Hodgkin, u thần kinh đệm ít nhánh, bệnh ung thư biểu mô thực quản, bệnh ung thư biểu mô tiêu xương và ung thư biểu mô tạo xương, u xương ác tính, bệnh ung thư biểu mô buồng trứng, bệnh ung thư biểu mô tuyến tụy, bệnh ung thư dương vật, u tương bào, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư hậu, bệnh ung thư biểu mô trực tràng, u nguyên bào võng mạc, bệnh ung thư âm đạo, bệnh ung thư biểu mô tuyến giáp, bệnh Schneeberger, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gai, u lympho tế bào T, u tuyến ức, bệnh ung thư biểu mô hình củ, u mắt, bệnh ung thư niệu đạo, khối u tiết niệu, bệnh ung thư niệu mạc, bệnh ung thư âm hộ, mụn cóc, u mô mềm, bệnh ung thư mô mềm, u Wilm, bệnh ung thư biểu mô cổ tử cung và ung thư lưỡi.

Hợp chất theo sáng chế là chất ức chế hiệu quả các thụ thể RTK thuộc họ TAM. Hợp chất theo sáng chế là thích hợp để sử dụng làm dược chất. Hợp chất theo sáng chế là thích hợp để điều trị các rối loạn kết hợp với, kèm theo và/hoặc gây ra bởi sự cường chức năng của các thụ thể RTK thuộc họ TAM gây ra. Hợp chất theo sáng chế là phù hợp để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các rối loạn do thụ thể tyrosin kinaza Axl gây ra.

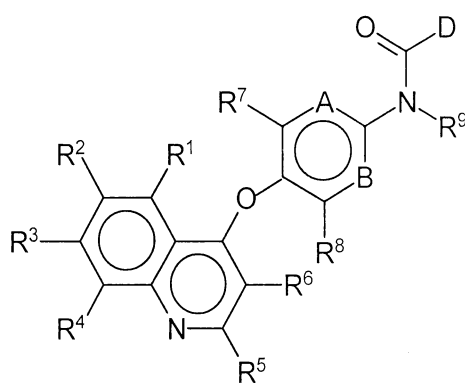
Hợp chất theo sáng chế được sử dụng để sản xuất thuốc hoặc dược phẩm để điều trị rối loạn liên quan đến, đi kèm và hoặc do sự cường chức năng của các thụ thể RTK thuộc họ TAM gây ra. Hợp chất theo sáng chế cũng được sử dụng để sản xuất thuốc hoặc dược phẩm để điều trị và/hoặc ngăn ngừa rối loạn do thụ thể tyrosin kinaza Axl gây ra.

Các rối loạn do thụ thể tyrosin kinaza Axl gây ra là các rối loạn liên quan đến, đi kèm hoặc do sự cường chức năng của thụ thể tyrosin kinaza Axl gây ra. Các rối loạn do thụ thể tyrosin kinaza Axl gây ra được chọn từ nhóm bao gồm các rối loạn tăng sinh quá mức. Các rối loạn do thụ thể tyrosin kinaza Axl gây ra được chọn từ nhóm bao gồm ung thư và sự di căn khối u nguyên phát.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các ưu điểm, khía cạnh và phương án cụ thể khác của sáng chế sẽ được mô tả chi tiết ở phần yêu cầu bảo hộ, mô tả chi tiết sáng chế, ví dụ thực hiện sáng chế và hình vẽ đi kèm.

Ngạc nhiên khi khám phá ra rằng hợp chất 1-N-heteroxyclic-2-carboxamit theo sáng chế thể hiện mức ức chế đặc biệt cao hoạt tính của thụ thể tyrosin kinaza Axl. Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I),

trong đó:

A là C-R¹⁰, N;

B là C-R¹¹, N;

D là một trong số các dị vòng sau:

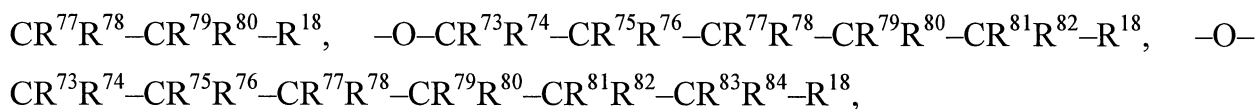
R^1 , R^4 , R^{88} , R^{92} , R^{100} độc lập với nhau được chọn từ -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH₂, -NHR¹⁹, -NR¹⁹R²⁰, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -NO₂, -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -O-xyclo-C₃H₅, -OCH₂-xyclo-C₃H₅, -O-C₂H₄-xyclo-C₃H₅, -OPh, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOH, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃, -OOC-CH₃, -OOC-C₂H₅, -OOC-C₃H₇, -OOC-CH(CH₃)₂, -OOC-C(CH₃)₃, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NHCH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(C₃H₇)₂, -N[CH(CH₃)₂]₂, -N[C(CH₃)₃]₂, -OCF₃, -OC₂F₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, xyclo-C₃H₅,

-CH₂-xyclo-C₃H₅, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂,
-CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -C₅H₁₁, -CH(CH₃)-C₃H₇, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅,
-CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)₃, -CH(C₂H₅)₂, -C₂H₄-
CH(CH₃)₂, -C₆H₁₃, -C₃H₆-CH(CH₃)₂, -C₂H₄-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-C₄H₉,
-CH₂-CH(CH₃)-C₃H₇, -CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-C₂H₅,
-CH₂-CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -CH₂-C(CH₃)₂-C₂H₅, -C(CH₃)₂-C₃H₇, -C(CH₃)₂
CH(CH₃)₂, -C₂H₄-C(CH₃)₃, -CH(CH₃)-C(CH₃)₃, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂,
-C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C₂H₄-CH=CH₂, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH=CH-
C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)=CH₂, -CH(CH₃)-CH=CH, -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH-CH₃,
-CH=CH-CH=CH₂, -C₃H₆-CH=CH₂, -C₂H₄-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH=CH-C₂H₅, -
CH=CH-C₃H₇, -CH₂-CH=CH-CH=CH₂, -CH=CH-CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂-
CH=CH₂, -C(CH₃)=CH-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)-CH=CH₂, -CH=CH-C(CH₃)=CH₂,
-C₂H₄-C(CH₃)=CH₂, -CH₂-CH(CH₃)-CH=CH₂, -CH(CH₃)-CH₂-CH=CH₂, -CH₂-
CH=C(CH₃)₂, -CH₂-C(CH₃)=CH-CH₃, -CH(CH₃)-CH=CH-CH₃, -CH=CH-
CH(CH₃)₂, -CH=C(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)=CH-C₂H₅, -C(CH₃)=C(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-
CH=CH₂, -CH(CH₃)-C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)-CH=CH₂,
-CH=CH-C(CH₃)=CH₂, -C₄H₈-CH=CH₂, -C₃H₆-CH=CH-CH₃, -C₂H₄-CH=CH-
C₂H₅, -CH₂-CH=CH-C₃H₇, -CH=CH-C₄H₉, -C₃H₆-C(CH₃)=CH₂, -C₂H₄-CH(CH₃)-
CH=CH₂, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH=CH₂, -CH(CH₃)-C₂H₄-CH=CH₂, -C₂H₄-
CH=C(CH₃)₂, -C₂H₄-C(CH₃)=CH-CH₃, -CH₂-CH(CH₃)-CH=CH-CH₃, -CH(CH₃)-
CH₂-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH=CH-CH(CH₃)₂, -CH₂-CH=C(CH₃)-C₂H₅, -CH₂-
C(CH₃)=CH-C₂H₅, -CH(CH₃)-CH=CH-C₂H₅, -CH=CH-CH₂-CH(CH₃)₂, -CH=CH-
CH(CH₃)-C₂H₅, -CH=C(CH₃)-C₃H₇, -C(CH₃)=CH-C₃H₇,
-CH₂-CH(CH₃)-C(CH₃)=CH₂, -CH(CH₃)-CH₂-C(CH₃)=CH₂, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-
CH=CH₂, -CH₂-C(CH₃)₂-CH=CH₂, -C(CH₃)₂-CH₂-CH=CH₂,
-CH₂-C(CH₃)=C(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-CH=CH-CH₃,
-CH(CH₃)-C(CH₃)=CH-CH₃, -CH=C(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH-CH(CH₃)₂,
-C(CH₃)=C(CH₃)-C₂H₅, -CH=CH-C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂-C(CH₃)=CH₂, -CH(C₂H₅)-
C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)(C₂H₅)-CH=CH₂, -CH(CH₃)-C(C₂H₅)=CH₂, -CH₂-
C(C₃H₇)=CH₂, -CH₂-C(C₂H₅)=CH-CH₃, -CH(C₂H₅)-CH=CH-CH₃, -C(C₄H₉)=CH₂,
-C(C₃H₇)=CH-CH₃, -C(C₂H₅)=CH-C₂H₅, -C(C₂H₅)=C(CH₃)₂, -C[C(CH₃)₃]=CH₂, -
C[CH(CH₃)(C₂H₅)]=CH₂, -C[CH₂-CH(CH₃)₂]=CH₂, -C₂H₄-CH=CH-CH=CH₂, -

$\text{CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{-CH=CH}_2$, $\text{-CH=CH-C}_2\text{H}_4\text{-CH=CH}_2$, $\text{-CH}_2\text{-CH=CH-CH=CH-CH}_3$, $\text{-CH=CH-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_3$, $\text{-CH=CH-CH=CH-C}_2\text{H}_5$, $\text{-CH}_2\text{-CH=CH-C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{-CH}_2\text{-CH=C(CH}_3\text{)-CH=CH}_2$, $\text{-CH}_2\text{-C(CH}_3\text{)=CH-CH=CH}_2$, $\text{-CH(CH}_3\text{)-CH=CH-CH=CH}_2$, $\text{-CH=CH-CH}_2\text{-C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{-CH=CH-CH(CH}_3\text{)-CH=CH}_2$, $\text{-CH=C(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH=CH}_2$, $\text{-C(CH}_3\text{)=CH-CH}_2\text{-CH=CH}_2$, $\text{-CH=CH-CH=C(CH}_3\text{)}_2$, $\text{-CH=CH-C(CH}_3\text{)=CH-CH}_3$, $\text{-CH=C(CH}_3\text{)-CH=CH-CH}_3$, $\text{-C(CH}_3\text{)=CH-CH=CH-CH}_3$, $\text{-CH=C(CH}_3\text{)-C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{-C(CH}_3\text{)=CH-C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{-C(CH}_3\text{)=C(CH}_3\text{)-CH=CH}_2$, $\text{-CH=CH-CH=CH-CH=CH}_2$, $\text{-C}\equiv\text{CH}$, $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$, $\text{-C}_2\text{H}_4\text{-C}\equiv\text{CH}$, $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_3$, $\text{-C}\equiv\text{C-C}_2\text{H}_5$, $\text{-C}_3\text{H}_6\text{-C}\equiv\text{CH}$, $\text{-C}_2\text{H}_4\text{-C}\equiv\text{C-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-C}_2\text{H}_5$, $\text{-C}\equiv\text{C-C}_3\text{H}_7$, $\text{-CH(CH}_3\text{)-C}\equiv\text{CH}$, $\text{-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-C}\equiv\text{CH}$, $\text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$, $\text{-CH(CH}_3\text{)-C}\equiv\text{C-CH}_3$, $\text{-C}_4\text{H}_8\text{-C}\equiv\text{CH}$, $\text{-C}_3\text{H}_6\text{-C}\equiv\text{C-CH}_3$, $\text{-C}_2\text{H}_4\text{-C}\equiv\text{C-C}_2\text{H}_5$, $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-C}_3\text{H}_7$, $\text{-C}\equiv\text{C-C}_4\text{H}_9$, $\text{-C}_2\text{H}_4\text{-CH(CH}_3\text{)-C}\equiv\text{CH}$, $\text{-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$, $\text{-CH(CH}_3\text{)-C}_2\text{H}_4\text{-C}\equiv\text{CH}$, $\text{-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-C}\equiv\text{C-CH}_3$, $\text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_3$, $\text{-CH(CH}_3\text{)-C}\equiv\text{C-C}_2\text{H}_5$, $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH(CH}_3\text{)}_2$, $\text{-C}\equiv\text{C-CH(CH}_3\text{)-C}_2\text{H}_5$, $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)}_2$, $\text{-C}\equiv\text{C-C(CH}_3\text{)}_3$, $\text{-CH(C}_2\text{H}_5\text{)-C}\equiv\text{C-CH}_3$, $\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_3$, $\text{-CH(C}_2\text{H}_5\text{)-CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$, $\text{-CH}_2\text{-CH(C}_2\text{H}_5\text{)-C}\equiv\text{CH}$, $\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$, $\text{-CH}_2\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$, $\text{-CH(CH}_3\text{)-CH(CH}_3\text{)-C}\equiv\text{CH}$, $\text{-CH(C}_3\text{H}_7\text{)-C}\equiv\text{CH}$, $\text{-C(CH}_3\text{)(C}_2\text{H}_5\text{)-C}\equiv\text{CH}$, $\text{-C}\equiv\text{C-C}\equiv\text{CH}$, $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-C}\equiv\text{CH}$, $\text{-C}\equiv\text{C-C}\equiv\text{C-CH}_3$, $\text{-CH(C}\equiv\text{CH)}_2$, $\text{-C}_2\text{H}_4\text{-C}\equiv\text{C-C}\equiv\text{CH}$, $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$, $\text{-C}\equiv\text{C-C}_2\text{H}_4\text{-C}\equiv\text{CH}$, $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-C}\equiv\text{C-CH}_3$, $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_3$, $\text{-C}\equiv\text{C-C}\equiv\text{C-C}_2\text{H}_5$, $\text{-C}\equiv\text{C-CH(CH}_3\text{)-C}\equiv\text{CH}$, $\text{-CH(CH}_3\text{)-C}\equiv\text{C-C}\equiv\text{CH}$, $\text{-CH(C}\equiv\text{CH)-CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$, $\text{-C(C}\equiv\text{CH)}_2\text{-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH(C}\equiv\text{CH)}_2$, $\text{-CH(C}\equiv\text{CH)-C}\equiv\text{C-CH}_3$, -R^{21} , -R^{35} , -R^{36} ;

R^2 và R^3 độc lập với nhau được chọn từ -R^{88} , -R^{37} , -R^{38} , -R^{54} , -O-R^{54} , -R^{55} , -O-R^{55} , R^{56} , -O-R^{56} , -R^{57} , -O-R^{57} , trong đó các nhóm $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$, $\text{C}_{2-6}\text{alkynyl}$ hoặc $\text{C}_{1-6}\text{alkoxy}$ được biểu thị bằng R^{88} tùy ý được thế một hoặc nhiều lần bằng -OH , -F , -Cl , -Br , -I , -O-R^{71} , -R^{72} , -R^{138} , -COOH , -COOCH_3 , $\text{-COOC}_2\text{H}_5$, $\text{-COOC}_3\text{H}_7$, $\text{-COOCH(CH}_3\text{)}_2$, $\text{-COOC(CH}_3\text{)}_3$, $\text{-(C=O)-NR}^{16}\text{R}^{17}$, $\text{-SO}_2\text{-NR}^{16}\text{R}^{17}$, $\text{-SO}_m\text{-R}^{16}\text{R}^{17}$, $\text{-CR}^{16}\text{R}^{17}\text{H}$, $\text{-NR}^{16}\text{R}^{17}$;

hoặc R^2 và/hoặc R^3 độc lập với nhau được chọn từ -O-R^{18} , $\text{-O-CR}^{73}\text{R}^{74}\text{-R}^{18}$, $\text{-O-CR}^{73}\text{R}^{74}\text{-CR}^{75}\text{R}^{76}\text{-R}^{18}$, $\text{-O-CR}^{73}\text{R}^{74}\text{-CR}^{75}\text{R}^{76}\text{-CR}^{77}\text{R}^{78}\text{-R}^{18}$, $\text{-O-CR}^{73}\text{R}^{74}\text{-CR}^{75}\text{R}^{76}\text{-}$



$\text{R}^{73} - \text{R}^{84}$ độc lập với nhau là $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{R}^{85}$;

R^{18} là $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{O}-\text{R}^{86}$, $-\text{R}^{87}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{COOC}_3\text{H}_7$, $-\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{SO}_m-\text{R}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{CR}^{16}\text{R}^{17}\text{H}$, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$;

$m = 0, 1, 2$;

R^5 và R^6 , có thể giống hoặc khác nhau, là $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, xyclo- C_3H_5 , $-\text{CH}_2$ -xyclo- C_3H_5 , $-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}_5\text{H}_{11}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_6\text{H}_{13}$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-$

CH(CH₃)-C₂H₅, -CH=C(CH₃)-C₃H₇, -C(CH₃)=CH-C₃H₇, -CH₂-CH(CH₃)-C(CH₃)=CH₂, -CH(CH₃)-CH₂-C(CH₃)=CH₂, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-CH=CH₂, -CH₂-C(CH₃)₂-CH=CH₂, -C(CH₃)₂-CH₂-CH=CH₂, -CH₂-C(CH₃)=C(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-CH=CH-CH₃, -CH(CH₃)-C(CH₃)=CH-CH₃, -CH=C(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)=C(CH₃)-C₂H₅, -CH=CH-C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂-C(CH₃)=CH₂, -CH(C₂H₅)-C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)(C₂H₅)-CH=CH₂, -CH(CH₃)-C(C₂H₅)=CH₂, -CH₂-C(C₃H₇)=CH₂, -CH₂-C(C₂H₅)=CH-CH₃, -CH(C₂H₅)-CH=CH-CH₃, -C(C₄H₉)=CH₂, -C(C₃H₇)=CH-CH₃, -C(C₂H₅)=CH-C₂H₅, -C(C₂H₅)=C(CH₃)₂, -C[C(CH₃)₃]=CH₂, -C[CH(CH₃)(C₂H₅)]=CH₂, -C[CH₂-CH(CH₃)₂]=CH₂, -C₂H₄-CH=CH-CH=CH₂, -CH₂-CH=CH-CH₂-CH=CH₂, -CH=CH-C₂H₄-CH=CH₂, -CH₂-CH=CH-CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂-CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH=CH-C₂H₅, -CH₂-CH=CH-C(CH₃)=CH₂, -CH₂-CH=C(CH₃)-CH=CH₂, -CH₂-C(CH₃)=CH-CH=CH₂, -CH(CH₃)-CH=CH-CH=CH₂, -CH=CH-CH₂-C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH(CH₃)-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)-CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH-CH₂-CH=CH₂, -CH=CH-CH=C(CH₃)₂, -CH=CH-C(CH₃)=CH-CH₃, -CH=C(CH₃)-CH=CH-CH₃, -C(CH₃)=CH-CH=CH-CH₃, -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH-C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=C(CH₃)-CH=CH₂, -CH=CH-CH=CH-CH=CH₂, -C≡CH, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH, -C₂H₄-C≡CH, -CH₂-C≡C-CH₃, -C≡C-C₂H₅, -C₃H₆-C≡CH, -C₂H₄-C≡C-CH₃, -CH₂-C≡C-C₂H₅, -C≡C-C₃H₇, -CH(CH₃)-C≡CH, -CH₂-CH(CH₃)-C≡CH, -CH(CH₃)-CH₂-C≡CH, -CH(CH₃)-C≡C-CH₃, -C₄H₈-C≡CH, -C₃H₆-C≡C-CH₃, -C₂H₄-C≡C-C₂H₅, -CH₂-C≡C-C₃H₇, -C≡C-C₄H₉, -C₂H₄-CH(CH₃)-C≡CH, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-C≡CH, -CH(CH₃)-C₂H₄-C≡CH, -CH₂-CH(CH₃)-C≡C-CH₃, -CH(CH₃)-CH₂-C≡C-CH₃, -CH(CH₃)-C≡C-C₂H₅, -CH₂-C≡C-CH(CH₃)₂, -C≡C-CH(CH₃)-C₂H₅, -C≡C-CH₂-CH(CH₃)₂, -C≡C-C(CH₃)₃, -CH(C₂H₅)-C≡C-CH₃, -C(CH₃)₂-C≡C-CH₃, -CH(C₂H₅)-CH₂-C≡CH, -CH₂-CH(C₂H₅)-C≡CH, -C(CH₃)₂-CH₂-C≡CH, -CH₂-C(CH₃)₂-C≡CH, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-C≡CH, -CH(C₃H₇)-C≡CH, -C(CH₃)(C₂H₅)-C≡CH, -C≡C-C≡CH, -CH₂-C≡C-C≡CH, -C≡C-C≡C-CH₃, -CH(C≡CH)₂, -C₂H₄-C≡C-C≡CH, -CH₂-C≡C-CH₂-C≡CH, -C≡C-C₂H₄-C≡CH, -CH₂-C≡C-C≡C-CH₃, -C≡C-CH₂-C≡C-CH₃, -C≡C-C≡C-C₂H₅, -C≡C-CH(CH₃)-C≡CH, -CH(CH₃)-C≡C-C≡CH, -CH(C≡CH)-CH₂-C≡CH, -C(C≡CH)₂-CH₃, -CH₂-CH(C≡CH)₂, -CH(C≡CH)-C≡C-CH₃, -O-R⁸⁹;

R^7 , R^8 , R^{10} và R^{11} , có thể giống hoặc khác nhau, là $-H$, $-F$,
 $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, xyclo- C_3H_5 ,
 $-CH_2$ -xyclo- C_3H_5 , $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, $-C_5H_{11}$,
 $-CH(CH_3)-C_3H_7$, $-CH_2-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2-C_2H_5$,
 $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-CH(C_2H_5)_2$, $-C_2H_4-CH(CH_3)_2$, $-C_6H_{13}$, $-C_3H_6-CH(CH_3)_2$,
 $-C_2H_4-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)-C_3H_7$, $-CH(CH_3)-CH_2-$
 $CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$
 C_2H_5 , $-C(CH_3)_2-C_3H_7$, $-C(CH_3)_2-CH(CH_3)_2$, $-C_2H_4-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$, $-$
 $CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C_2H_4-CH=CH_2$, $-CH_2-$
 $CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-C_2H_5$, $-CH_2-C(CH_3)=CH_2$, $-CH(CH_3)-CH=CH$,
 $-CH=C(CH_3)_2$, $-C(CH_3)=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH=CH_2$, $-C_3H_6-CH=CH_2$, $-C_2H_4-$
 $CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH=CH-C_2H_5$, $-CH=CH-C_3H_7$, $-CH_2-CH=CH-CH=CH_2$,
 $-CH=CH-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH-CH=CH_2$,
 $-CH=C(CH_3)-CH=CH_2$, $-CH=CH-C(CH_3)=CH_2$, $-C_2H_4-C(CH_3)=CH_2$, $-CH_2-$
 $CH(CH_3)-CH=CH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=C(CH_3)_2$, $-CH_2-$
 $C(CH_3)=CH-CH_3$, $-CH(CH_3)-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH(CH_3)_2$, $-CH=C(CH_3)-$
 C_2H_5 , $-C(CH_3)=CH-C_2H_5$, $-C(CH_3)=C(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2-CH=CH_2$, $-CH(CH_3)-$
 $C(CH_3)=CH_2$, $-C(CH_3)=CH-CH=CH_2$, $-CH=C(CH_3)-CH=CH_2$, $-CH=CH-$
 $C(CH_3)=CH_2$, $-C_4H_8-CH=CH_2$, $-C_3H_6-CH=CH-CH_3$, $-C_2H_4-CH=CH-C_2H_5$,
 $-CH_2-CH=CH-C_3H_7$, $-CH=CH-C_4H_9$, $-C_3H_6-C(CH_3)=CH_2$, $-C_2H_4-CH(CH_3)-$
 $CH=CH_2$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH=CH_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_4-CH=CH_2$, $-C_2H_4-$
 $CH=C(CH_3)_2$, $-C_2H_4-C(CH_3)=CH-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH=CH-CH_3$, $-CH(CH_3)-$
 $CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-CH=C(CH_3)-C_2H_5$, $-CH_2-$
 $C(CH_3)=CH-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-CH=CH-C_2H_5$, $-CH=CH-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH=CH-$
 $CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH=C(CH_3)-C_3H_7$, $-C(CH_3)=CH-C_3H_7$, $-CH_2-CH(CH_3)-$
 $C(CH_3)=CH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-C(CH_3)=CH_2$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-CH=CH_2$, $-CH_2-$
 $C(CH_3)_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)_2-CH_2-CH=CH_2$, $-CH_2-C(CH_3)=C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-$
 $CH=C(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2-CH=CH-CH_3$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)=CH-CH_3$, $-CH=C(CH_3)-$
 $CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)=CH-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)=C(CH_3)-C_2H_5$, $-CH=CH-C(CH_3)_3$,
 $-C(CH_3)_2-C(CH_3)=CH_2$, $-CH(C_2H_5)-C(CH_3)=CH_2$, $-C(CH_3)(C_2H_5)-CH=CH_2$,
 $-CH(CH_3)-C(C_2H_5)=CH_2$, $-CH_2-C(C_3H_7)=CH_2$, $-CH_2-C(C_2H_5)=CH-CH_3$,
 $-CH(C_2H_5)-CH=CH-CH_3$, $-C(C_4H_9)=CH_2$, $-C(C_3H_7)=CH-CH_3$, $-C(C_2H_5)=CH-C_2H_5$,

$-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]=\text{CH}_2$, $-\text{C}[\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)]=\text{CH}_2$, $-\text{C}[\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2]=\text{CH}_2$,
 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}_4\text{H}_8-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})_2$,
 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(\text{C}\equiv\text{CH})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})_2$,
 $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{R}^{90}$, $-\text{O}-\text{R}^{110}$, $-\text{O}-\text{R}^{111}$, trong đó các nhóm $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$, $\text{C}_{2-6}\text{alkynyl}$ và $\text{C}_{1-6}\text{alkoxy}$ tùy ý được thế một hoặc nhiều lần bằng $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$;

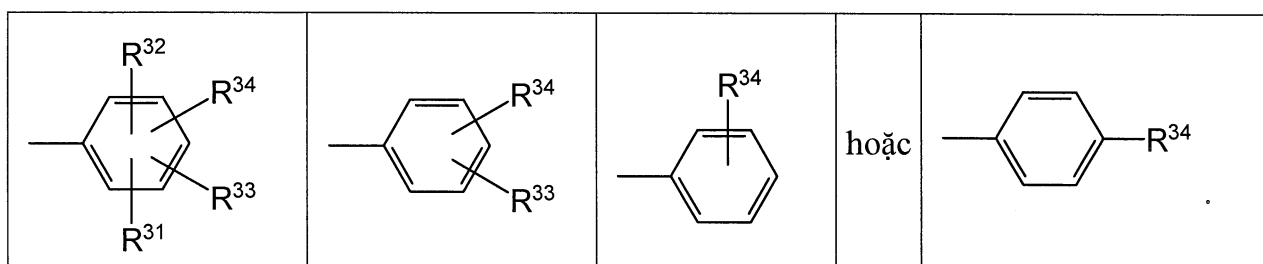
R^9 là $-\text{H}$, $-\text{R}^{91}$;

R^{12} là $-\text{R}^{92}$, $-\text{CN}$, $-\text{R}^{93}$, $-\text{R}^{94}$, $-\text{OR}^{94}$, phenyl, naphtaliny, trong đó các nhóm $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$, $\text{C}_{2-6}\text{alkynyl}$ hoặc $\text{C}_{1-6}\text{alkoxy}$ được biểu thị bằng R^{92} tùy ý được thế một hoặc nhiều lần bằng $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{O}-\text{R}^{95}$, $-\text{R}^{96}$, $-\text{R}^{137}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{COOC}_3\text{H}_7$, $-\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$,

$-(C=O)-NR^{16}R^{17}$, $-SO_2-NR^{16}R^{17}$, $-SO_m-R^{16}R^{17}$, $-CR^{16}R^{17}H$, $-NR^{16}R^{17}$; và trong đó hệ vòng carboxycyclic hoặc heteroxycyclic có ba đến mười hai cạnh, no hoặc không no này được biểu thị bằng R^{137} tùy ý được thế một hoặc nhiều lần bằng $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^{96}$;

R^{13} được chọn từ $-H$, $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, $-C_5H_{11}$, $-CH(CH_3)-C_3H_7$, $-CH_2-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2-C_2H_5$, $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-CH(C_2H_5)_2$, $-C_2H_4-CH(CH_3)_2$, $-C_6H_{13}$, $-C_3H_6-CH(CH_3)_2$, $-C_2H_4-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)-C_3H_7$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-C(CH_3)_2-C_2H_5$, $-C(CH_3)_2-C_3H_7$, $-C(CH_3)_2-CH(CH_3)_2$, $-C_2H_4-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$, $-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C_2H_4-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-C_2H_5$, $-CH_2-C(CH_3)=CH_2$, $-CH(CH_3)-CH=CH$, $-CH=C(CH_3)_2$, $-C(CH_3)=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH=CH_2$, $-C_3H_6-CH=CH_2$, $-C_2H_4-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH=CH-C_2H_5$, $-CH=CH-C_3H_7$, $-CH_2-CH=CH-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH-CH=CH_2$, $-CH=C(CH_3)-CH=CH_2$, $-CH=CH-C(CH_3)=CH_2$, $-C_2H_4-C(CH_3)=CH_2$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH=CH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=C(CH_3)_2$, $-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_3$, $-CH(CH_3)-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH(CH_3)_2$, $-CH=C(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)=CH-C_2H_5$, $-C(CH_3)=C(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2-CH=CH_2$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)=CH_2$, $-C(CH_3)=CH-CH=CH_2$, $-CH=C(CH_3)-CH=CH_2$, $-CH=CH-C(CH_3)=CH_2$, $-C_4H_8-CH=CH_2$, $-C_3H_6-CH=CH-CH_3$, $-C_2H_4-CH=CH-C_2H_5$, $-CH_2-CH=CH-C_3H_7$, $-CH=CH-C_4H_9$, $-C_3H_6-C(CH_3)=CH_2$, $-C_2H_4-CH(CH_3)-CH=CH_2$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH=CH_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_4-CH=CH_2$, $-C_2H_4-CH=C(CH_3)_2$, $-C_2H_4-C(CH_3)=CH-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH=CH-CH_3$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-CH=C(CH_3)-C_2H_5$, $-CH_2-C(CH_3)=CH-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-CH=CH-C_2H_5$, $-CH=CH-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH=CH-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH=C(CH_3)-C_3H_7$, $-C(CH_3)=CH-C_3H_7$, $-CH_2-CH(CH_3)-C(CH_3)=CH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-C(CH_3)=CH_2$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-CH=CH_2$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)_2-CH_2-CH=CH_2$, $-CH_2-C(CH_3)=C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH=C(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2-CH=CH-CH_3$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)=CH-CH_3$, $-CH=C(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)=CH-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)=C(CH_3)-C_2H_5$, $-CH=CH-C(CH_3)_3$,

-C(CH₃)₂-C(CH₃)=CH₂, -CH(C₂H₅)-C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)(C₂H₅)-CH=CH₂,
-CH(CH₃)-C(C₂H₅)=CH₂, -CH₂-C(C₃H₇)=CH₂, -CH₂-C(C₂H₅)=CH-CH₃,
-CH(C₂H₅)-CH=CH-CH₃, -C(C₄H₉)=CH₂, -C(C₃H₇)=CH-CH₃, -C(C₂H₅)=CH-C₂H₅,
-C(C₂H₅)=C(CH₃)₂, -C[C(CH₃)₃]=CH₂, -C[CH(CH₃)(C₂H₅)]=CH₂, -C[CH₂-
CH(CH₃)₂]=CH₂, -C₂H₄-CH=CH-CH=CH₂, -CH₂-CH=CH-CH₂-CH=CH₂,
-CH=CH-C₂H₄-CH=CH₂, -CH₂-CH=CH-CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂-CH=CH-
CH₃, -CH=CH-CH=CH-C₂H₅, -CH₂-CH=CH-C(CH₃)=CH₂, -CH₂-CH=C(CH₃)-
CH=CH₂, -CH₂-C(CH₃)=CH-CH=CH₂, -CH(CH₃)-CH=CH-CH=CH₂, -CH=CH-
CH₂-C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH(CH₃)-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)-CH₂-CH=CH₂,
-C(CH₃)=CH-CH₂-CH=CH₂, -CH=CH-CH=C(CH₃)₂, -CH=CH-C(CH₃)=CH-CH₃,
-CH=C(CH₃)-CH=CH-CH₃, -C(CH₃)=CH-CH=CH-CH₃, -CH=C(CH₃)-
C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH-C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=C(CH₃)-CH=CH₂, -CH=CH-
CH=CH-CH=CH₂, -C≡CH, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH, -C₂H₄-C≡CH, -CH₂-C≡C-
CH₃, -C≡C-C₂H₅, -C₃H₆-C≡CH, -C₂H₄-C≡C-CH₃, -CH₂-C≡C-C₂H₅, -C≡C-C₃H₇,
-CH(CH₃)-C≡CH, -CH₂-CH(CH₃)-C≡CH, -CH(CH₃)-CH₂-C≡CH,
-CH(CH₃)-C≡C-CH₃, -C₄H₈-C≡CH, -C₃H₆-C≡C-CH₃, -C₂H₄-C≡C-C₂H₅, -CH₂-
C≡C-C₃H₇, -C≡C-C₄H₉, -C₂H₄-CH(CH₃)-C≡CH, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-C≡CH,
-CH(CH₃)-C₂H₄-C≡CH, -CH₂-CH(CH₃)-C≡C-CH₃, -CH(CH₃)-CH₂-C≡C-CH₃,
-CH(CH₃)-C≡C-C₂H₅, -CH₂-C≡C-CH(CH₃)₂, -C≡C-CH(CH₃)-C₂H₅, -C≡C-CH₂-
CH(CH₃)₂, -C≡C-C(CH₃)₃, -CH(C₂H₅)-C≡C-CH₃, -C(CH₃)₂-C≡C-CH₃,
-CH(C₂H₅)-CH₂-C≡CH, -CH₂-CH(C₂H₅)-C≡CH, -C(CH₃)₂-CH₂-C≡CH, -CH₂-
C(CH₃)₂-C≡CH, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-C≡CH, -CH(C₃H₇)-C≡CH, -C(CH₃)(C₂H₅)-
C≡CH, -C≡C-C≡CH, -CH₂-C≡C-C≡CH, -C≡C-C≡C-CH₃, -CH(C≡CH)₂,
-C₂H₄-C≡C-C≡CH, -CH₂-C≡C-CH₂-C≡CH, -C≡C-C₂H₄-C≡CH, -CH₂-C≡C-
C≡C-CH₃, -C≡C-CH₂-C≡C-CH₃, -C≡C-C≡C-C₂H₅, -C≡C-CH(CH₃)-C≡CH,
-CH(CH₃)-C≡C-C≡CH, -CH(C≡CH)-CH₂-C≡CH, -C(C≡CH)₂-CH₃, -CH₂-
CH(C≡CH)₂, -CH(C≡CH)-C≡C-CH₃, xyclo-C₃H₅, -Ph, -O-R⁹⁷, -R⁹⁸, -R⁹⁹,



nếu R^{12} và R^{13} là nhóm alkenylen, R^{12} và R^{13} có thể kết hợp để tạo ra vòng thơm ngưng tụ cùng với các nguyên tử của gốc D mà R^{12} và R^{13} gắn vào để tạo ra nhóm hai vòng với gốc D;

R^{14} là

(i) $-H$, $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$, $-CN$, NH_2 ;

(ii) $-R^{100}$, $-R^{101}$, $-R^{102}$, $-O-R^{102}$, $-R^{103}$, $-O-R^{103}$, $-R^{136}$, trong đó các nhóm $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$ và $C_{1-6}alkoxy$ được biểu thị bằng R^{100} và các nhóm ete được biểu thị bằng $-R^{136}$ tùy ý được thế một hoặc nhiều lần bằng $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-R^{104}$, $-R^{105}$, $-COOH$, $-COOCH_3$, $-COOC_2H_5$, $-COOC_3H_7$, $-COOCH(CH_3)_2$, $-COOC(CH_3)_3$, $-(C=O)-NR^{16}R^{17}$, $-SO_2-NR^{16}R^{17}$, $-SO_m-R^{16}R^{17}$, $-CR^{16}R^{17}H$, $-NR^{16}R^{17}$;

(iii) $-R^{113}$, trong đó hệ vòng carboxyclic hoặc heterocyclic có ba đến mười hai cạnh, no hoặc không no được biểu thị bằng $-R^{113}$ tùy ý được thế một hoặc nhiều lần bằng $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-C_2H_4-N(CH_3)_2$, $-CN$, $-CF_3$, $=O$, $-R^{16}$, $-R^{17}$, $-R^{106}$, $-O-R^{107}$, $-R^{108}$, $-R^{109}$, nhóm carboxyclic hoặc heterocyclic có ba đến tám cạnh, no hoặc không no, trong đó các nhóm $C_{1-6}alkyl$ được biểu thị bằng R^{106} , $C_{1-6}alkenyl$ được biểu thị bằng R^{108} , $C_{2-6}alkynyl$ được biểu thị bằng R^{109} , $C_{1-6}alkoxy$ là $-O-R^{107}$ tùy ý được thế một hoặc nhiều lần bằng $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-R^{104}$, $-R^{105}$, $-COOH$, $-COOCH_3$, $-COOC_2H_5$, $-COOC_3H_7$, $-COOCH(CH_3)_2$, $-COOC(CH_3)_3$, $-(C=O)-NR^{16}R^{17}$, $-SO_2-NR^{16}R^{17}$, $-SO_m-R^{16}R^{17}$, $-CR^{16}R^{17}H$, $-NR^{16}R^{17}$;

R^{16} và R^{17} , có thể giống hoặc khác nhau, là $-H$, $-R^{112}$, tùy ý được thế bằng $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-CN$;

hoặc theo cách khác R^{16} và R^{17} có thể liên kết với nguyên tử nitơ được gắn vào các nhóm này để tạo ra nhóm heterocyclic có từ năm đến tám cạnh, no hoặc không no được chọn từ $-R^{114}$; mà tùy ý được thế một hoặc nhiều lần bằng $-OH$, $=O$, $-R^{116}$, $-R^{117}$, $-R^{118}$, $-O-R^{119}$, $-R^{120}$, hoặc hệ vòng carboxyclic hoặc heterocyclic có ba đến mười hai cạnh, no hoặc không no được chọn từ $-R^{115}$; trong đó nhóm $C_{1-6}alkyl$ được biểu thị bằng R^{116} , $C_{2-6}alkenyl$ được biểu thị bằng R^{117} , $C_{2-6}alkynyl$ được biểu thị bằng R^{118} tùy ý được

thế bằng $-\text{OH}$, $-\text{R}^{122}$, hoặc hệ vòng carboxyclic hoặc heteroxyclic có ba đến mười hai cạnh, no hoặc không no được chọn từ $-\text{R}^{121}$;

nhóm amino trong đó một hoặc hai nguyên tử hydro trên nhóm amino này tùy ý được thế bằng $-\text{R}^{123}$, hoặc hệ vòng carboxyclic hoặc heteroxyclic có ba đến mười hai cạnh, no hoặc không no được chọn từ $-\text{R}^{124}$, và nhóm $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ được biểu thị bằng R^{123} tùy ý được thế bằng $-\text{OH}$, $-\text{R}^{125}$, hoặc hệ vòng carboxyclic hoặc heteroxyclic có ba đến mười hai cạnh, no hoặc không no được chọn từ $-\text{R}^{126}$;

hoặc hệ vòng carboxyclic hoặc heteroxyclic có ba đến mười hai cạnh, no hoặc không no được chọn từ $-\text{R}^{127}$; tùy ý được thế bằng $-\text{OH}$, $=\text{O}$, $-\text{R}^{128}$, $-\text{R}^{129}$, $-\text{R}^{130}$, $-\text{O}-\text{R}^{131}$, $-\text{R}^{132}$, hoặc hệ vòng carboxyclic hoặc heteroxyclic có ba đến mười hai cạnh, no hoặc không no được chọn từ $-\text{R}^{133}$, trong đó nhóm $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ được biểu thị bằng R^{128} , $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$ được biểu thị bằng R^{129} và $\text{C}_{2-6}\text{alkynyl}$ được biểu thị bằng R^{130} tùy ý được thế bằng $-\text{OH}$, $-\text{R}^{134}$, hoặc hệ vòng carboxyclic hoặc heteroxyclic có ba đến mười hai cạnh, no hoặc không no được chọn từ $-\text{R}^{135}$;

khi hệ vòng carboxyclic hoặc heteroxyclic này được thế bằng các nhóm $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, hai nhóm alkyl có thể kết hợp với nhau để tạo ra mạch alkylen; và hệ vòng carboxyclic hoặc heteroxyclic này có thể ngưng tụ với hệ vòng carboxyclic hoặc heteroxyclic có từ năm đến bảy cạnh, no hoặc không no khác để tạo ra hệ hai vòng;

R^{19} , R^{20} , R^{71} , R^{85} , R^{86} , R^{89} , R^{90} , R^{91} , R^{95} , R^{97} , R^{104} , R^{106} , R^{107} , R^{110} , R^{111} , R^{112} , R^{116} , R^{119} , R^{122} , R^{123} , R^{125} , R^{128} , R^{131} và R^{134} độc lập với nhau là $-\text{CH}_3$, $-\text{H}$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}_5\text{H}_{11}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_6\text{H}_{13}$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{Ph}$, $-\text{CH}_2-\text{Ph}$;

R^{21} và R^{98} độc lập với nhau là $-\text{CR}^{22}\text{R}^{23}\text{R}^{24}$, $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}\text{R}^{22}$, $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}\text{R}^{22}$, $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}\text{R}^{22}$, $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}-\text{CR}^{31}\text{R}^{32}\text{R}^{22}$, $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}-\text{CR}^{31}\text{R}^{32}-\text{CR}^{33}\text{R}^{34}\text{R}^{22}$;

$R^{22} - R^{34}$ độc lập với nhau là $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$;

R^{35} và R^{99} độc lập với nhau là $-O-CR^{22}R^{23}R^{24}$, $-O-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}R^{22}$, $-O-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}-CR^{27}R^{28}R^{22}$, $-O-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}-CR^{27}R^{28}-CR^{29}R^{30}R^{22}$, $-O-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}-CR^{27}R^{28}-CR^{29}R^{30}-CR^{31}R^{32}R^{22}$, $-O-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}-CR^{27}R^{28}-CR^{29}R^{30}-CR^{31}R^{32}-CR^{33}R^{34}R^{22}$;

R^{36} , R^{72} , R^{87} , R^{96} , R^{105} , R^{120} , R^{132} và R^{136} độc lập với nhau là $-CR^{23}R^{24}-XH$, $-X-CR^{22}R^{23}R^{24}$, $-X-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-X-CR^{25}R^{26}R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}-XH$, $-X-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}-CR^{27}R^{28}R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-X-CR^{25}R^{26}-CR^{27}R^{28}R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}-X-CR^{27}R^{28}R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}-CR^{27}R^{28}-XH$, $-X-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}-CR^{27}R^{28}-CR^{29}R^{30}R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-X-CR^{25}R^{26}-CR^{27}R^{28}-CR^{29}R^{30}R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}-X-CR^{27}R^{28}-CR^{29}R^{30}R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}-CR^{27}R^{28}-X-CR^{29}R^{30}R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}-CR^{27}R^{28}-CR^{29}R^{30}-XH$, $-X-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}-CR^{27}R^{28}-CR^{29}R^{30}-CR^{31}R^{32}R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-X-CR^{25}R^{26}-CR^{27}R^{28}-CR^{29}R^{30}-CR^{31}R^{32}R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}-X-CR^{27}R^{28}-CR^{29}R^{30}-CR^{31}R^{32}R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}-CR^{27}R^{28}-X-CR^{29}R^{30}-CR^{31}R^{32}R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}-CR^{27}R^{28}-CR^{29}R^{30}-X-CR^{31}R^{32}R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}-CR^{27}R^{28}-CR^{29}R^{30}-CR^{31}R^{32}-XH$, $-X-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}-CR^{27}R^{28}-CR^{29}R^{30}-CR^{31}R^{32}-CR^{33}R^{34}R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-X-CR^{25}R^{26}-CR^{27}R^{28}-CR^{29}R^{30}-CR^{31}R^{32}-CR^{33}R^{34}R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}-X-CR^{27}R^{28}-CR^{29}R^{30}-CR^{31}R^{32}-CR^{33}R^{34}R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}-CR^{27}R^{28}-X-CR^{29}R^{30}-CR^{31}R^{32}-CR^{33}R^{34}R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}-CR^{27}R^{28}-CR^{29}R^{30}-X-CR^{31}R^{32}-CR^{33}R^{34}R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}-CR^{27}R^{28}-CR^{29}R^{30}-CR^{31}R^{32}-X-CR^{33}R^{34}R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}-CR^{27}R^{28}-CR^{29}R^{30}-CR^{31}R^{32}-CR^{33}R^{34}-XH$;

X là $-O-$, $-CO-$, $-O-CO-$

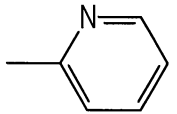
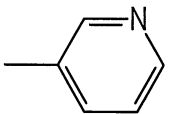
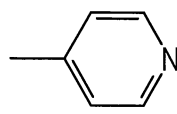
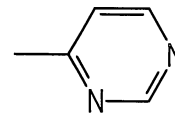
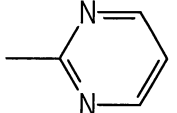
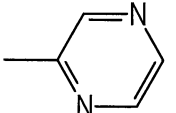
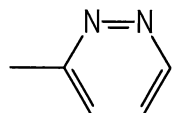
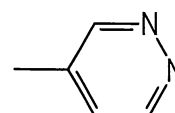
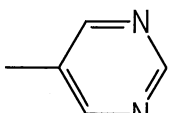
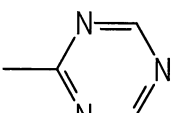
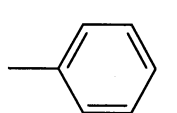
R^{37} , R^{38} , R^{93} và R^{101} độc lập với nhau là $-CR^{40}R^{41}-YH$, $-Y-CR^{39}R^{40}R^{41}$, $-Y-CR^{40}R^{41}-CR^{42}R^{43}R^{39}$, $-CR^{40}R^{41}-Y-CR^{42}R^{43}R^{39}$, $-CR^{40}R^{41}-CR^{42}R^{43}-YH$, $-Y-CR^{40}R^{41}-CR^{42}R^{43}-CR^{44}R^{45}R^{39}$, $-CR^{40}R^{41}-Y-CR^{42}R^{43}-CR^{44}R^{45}R^{39}$, $-CR^{40}R^{41}-CR^{42}R^{43}-Y-CR^{44}R^{45}R^{39}$, $-CR^{40}R^{41}-CR^{42}R^{43}-CR^{44}R^{45}-YH$, $-Y-CR^{40}R^{41}-CR^{42}R^{43}-CR^{44}R^{45}-CR^{46}R^{47}R^{39}$, $-CR^{40}R^{41}-Y-CR^{42}R^{43}-CR^{44}R^{45}-CR^{46}R^{47}R^{39}$, $-CR^{40}R^{41}-CR^{42}R^{43}-Y-CR^{44}R^{45}-CR^{46}R^{47}R^{39}$, $-CR^{40}R^{41}-CR^{42}R^{43}-CR^{44}R^{45}-Y-CR^{46}R^{47}R^{39}$, $-CR^{40}R^{41}-CR^{42}R^{43}-CR^{44}R^{45}-CR^{46}R^{47}-YH$, $-Y-CR^{40}R^{41}-CR^{42}R^{43}-CR^{44}R^{45}-CR^{46}R^{47}-$

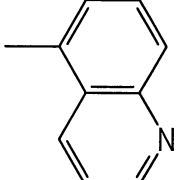
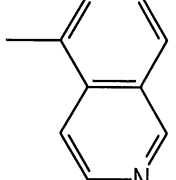
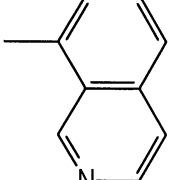
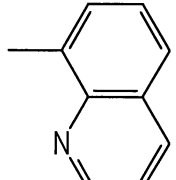
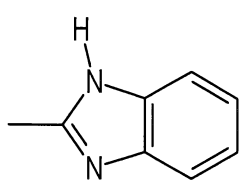
$\text{CR}^{48}\text{R}^{49}\text{R}^{39}$, $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-\text{Y}-\text{CR}^{42}\text{R}^{43}-\text{CR}^{44}\text{R}^{45}-\text{CR}^{46}\text{R}^{47}-\text{CR}^{48}\text{R}^{49}\text{R}^{39}$, $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-$
 $\text{CR}^{42}\text{R}^{43}-\text{Y}-\text{CR}^{44}\text{R}^{45}-\text{CR}^{46}\text{R}^{47}-\text{CR}^{48}\text{R}^{49}\text{R}^{39}$, $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-\text{CR}^{42}\text{R}^{43}-\text{CR}^{44}\text{R}^{45}-\text{Y}-\text{CR}^{46}\text{R}^{47}-$
 $\text{CR}^{48}\text{R}^{49}\text{R}^{39}$, $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-\text{CR}^{42}\text{R}^{43}-\text{CR}^{44}\text{R}^{45}-\text{CR}^{46}\text{R}^{47}-\text{Y}-\text{CR}^{48}\text{R}^{49}\text{R}^{39}$, $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-$
 $\text{CR}^{42}\text{R}^{43}-\text{CR}^{44}\text{R}^{45}-\text{CR}^{46}\text{R}^{47}-\text{CR}^{48}\text{R}^{49}-\text{YH}$, $-\text{Y}-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-\text{CR}^{42}\text{R}^{43}-\text{CR}^{44}\text{R}^{45}-\text{CR}^{46}\text{R}^{47}-$
 $\text{CR}^{48}\text{R}^{49}-\text{CR}^{50}\text{R}^{51}\text{R}^{39}$, $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-\text{Y}-\text{CR}^{42}\text{R}^{43}-\text{CR}^{44}\text{R}^{45}-\text{CR}^{46}\text{R}^{47}-\text{CR}^{48}\text{R}^{49}-\text{CR}^{50}\text{R}^{51}\text{R}^{39}$,
 $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-\text{CR}^{42}\text{R}^{43}-\text{Y}-\text{CR}^{44}\text{R}^{45}-\text{CR}^{46}\text{R}^{47}-\text{CR}^{48}\text{R}^{49}-\text{CR}^{50}\text{R}^{51}\text{R}^{39}$, $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-\text{CR}^{42}\text{R}^{43}-$
 $\text{CR}^{44}\text{R}^{45}-\text{Y}-\text{CR}^{46}\text{R}^{47}-\text{CR}^{48}\text{R}^{49}-\text{CR}^{50}\text{R}^{51}\text{R}^{39}$,
 $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-\text{CR}^{42}\text{R}^{43}-\text{CR}^{44}\text{R}^{45}-\text{CR}^{46}\text{R}^{47}-\text{Y}-\text{CR}^{48}\text{R}^{49}-\text{CR}^{50}\text{R}^{51}\text{R}^{39}$, $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-\text{CR}^{42}\text{R}^{43}-$
 $\text{CR}^{44}\text{R}^{45}-\text{CR}^{46}\text{R}^{47}-\text{CR}^{48}\text{R}^{49}-\text{Y}-\text{CR}^{50}\text{R}^{51}\text{R}^{39}$, $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-\text{CR}^{42}\text{R}^{43}-\text{CR}^{44}\text{R}^{45}-\text{CR}^{46}\text{R}^{47}-$
 $\text{CR}^{48}\text{R}^{49}-\text{CR}^{50}\text{R}^{51}-\text{YH}$;

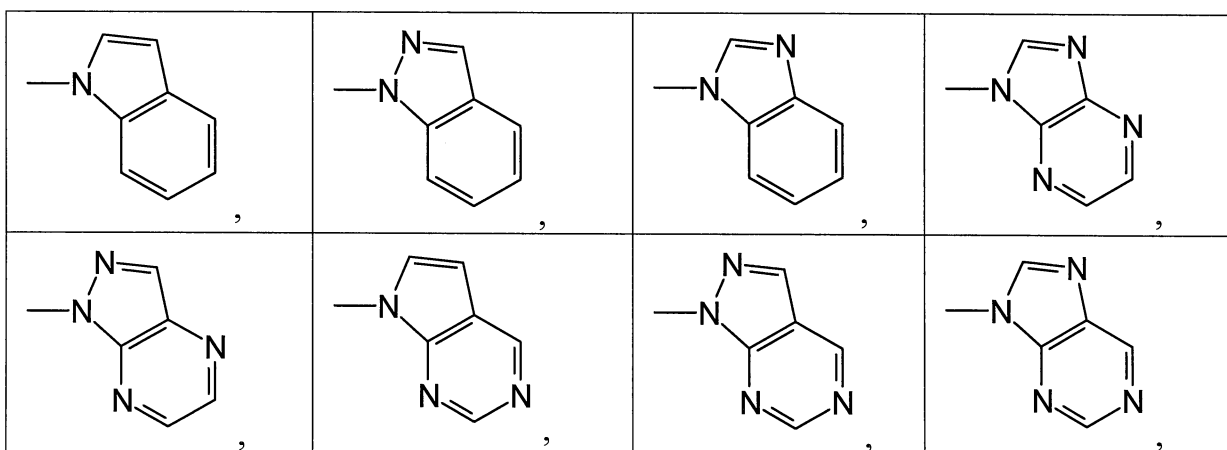
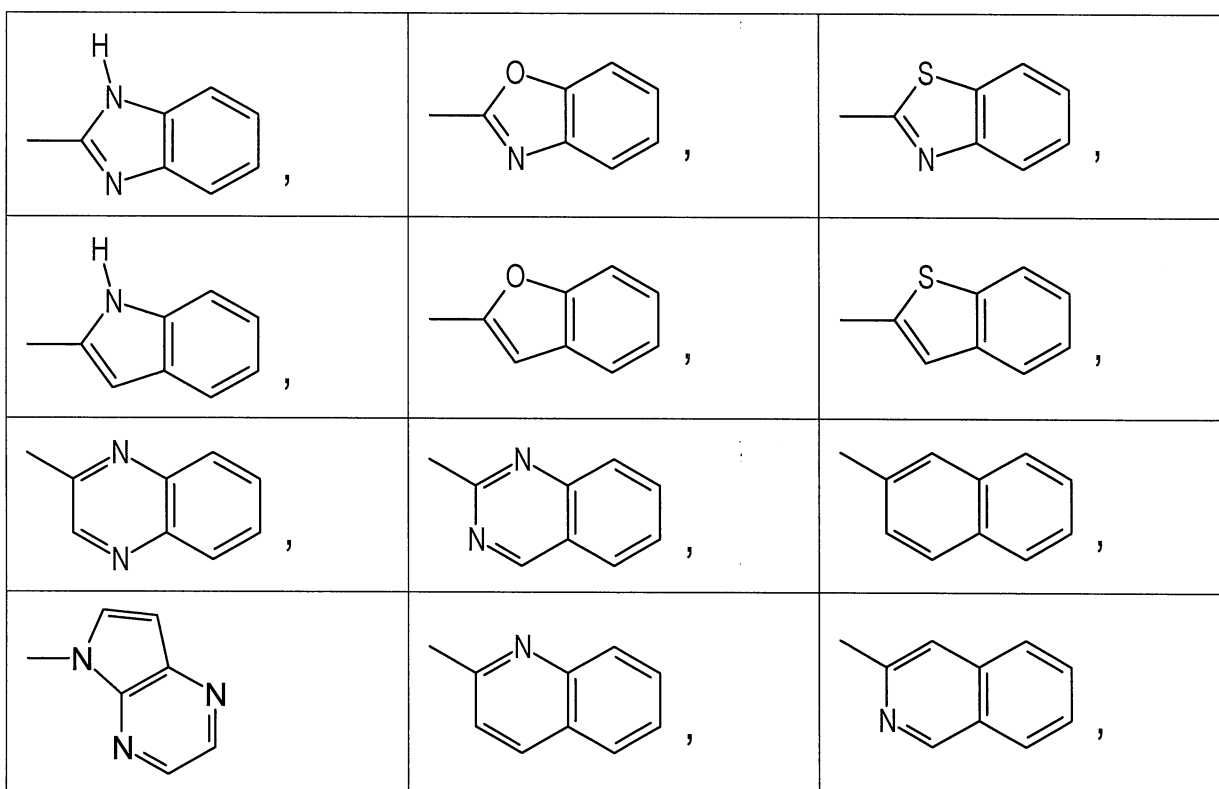
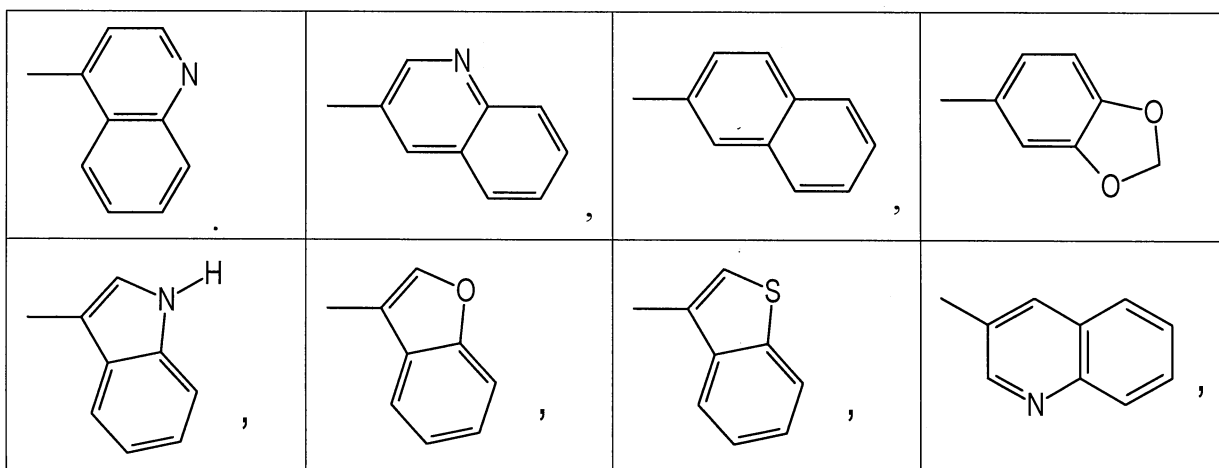
$\text{R}^{39} - \text{R}^{53}$ độc lập với nhau là $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$;

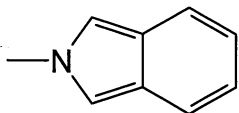
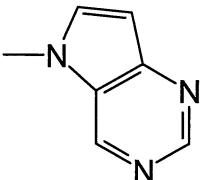
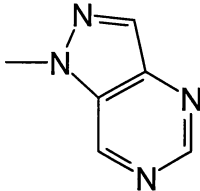
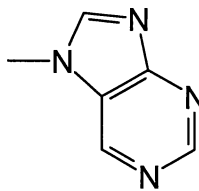
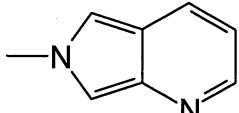
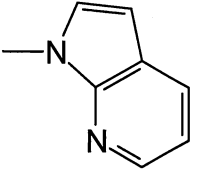
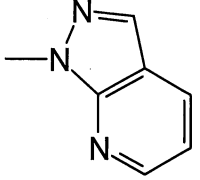
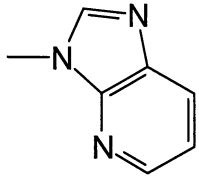
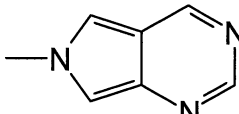
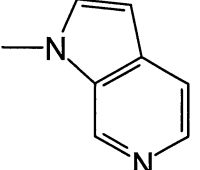
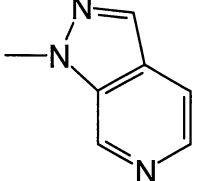
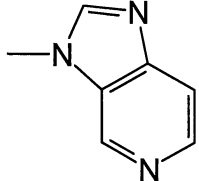
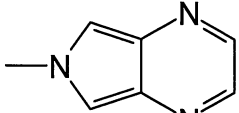
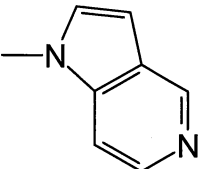
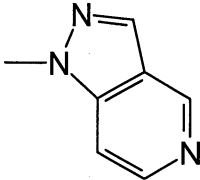
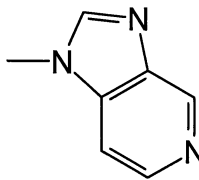
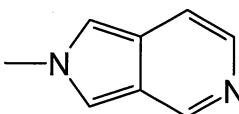
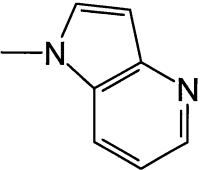
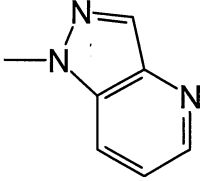
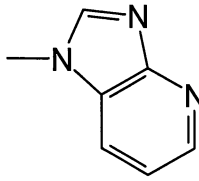
Y là $-\text{NR}^{52}-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{NR}^{53}-$;

R^{54} , R^{55} và R^{102} độc lập với nhau là

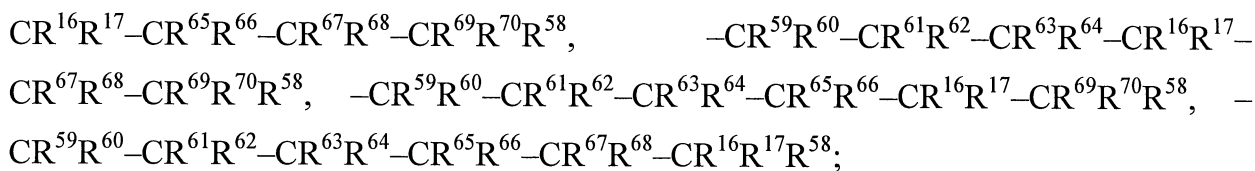
			
			
			

				
---	---	---	--	---



R^{56} , R^{57} , R^{94} và R^{103} độc lập với nhau là $-CR^{58}R^{16}R^{17}$,
 $-CR^{58}R^{59}R^{60}$, $-CR^{16}R^{17}-CR^{61}R^{62}R^{58}$, $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}R^{58}$, $-CR^{59}R^{60}-CR^{16}R^{17}R^{58}$,
 $-CR^{16}R^{17}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}R^{58}$, $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}R^{58}$,
 $-CR^{59}R^{60}-CR^{16}R^{17}-CR^{63}R^{64}R^{58}$, $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{16}R^{17}R^{58}$, $-CR^{16}R^{17}-CR^{61}R^{62}-$
 $CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}R^{58}$, $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}R^{58}$,
 $-CR^{59}R^{60}-CR^{16}R^{17}-CR^{63}R^{64}-CR^{66}R^{67}R^{58}$, $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{16}R^{17}-CR^{65}R^{66}R^{58}$,
 $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{16}R^{17}R^{58}$, $-CR^{16}R^{17}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}-$
 $CR^{67}R^{68}R^{58}$, $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}-CR^{67}R^{68}R^{58}$, $-CR^{59}R^{60}-CR^{16}R^{17}-$
 $CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}-CR^{67}R^{68}R^{58}$, $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{16}R^{17}-CR^{65}R^{66}-CR^{67}R^{68}R^{69}$,
 $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{16}R^{17}-CR^{67}R^{68}R^{58}$, $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-$
 $CR^{65}R^{66}-CR^{16}R^{17}R^{58}$, $-CR^{16}R^{17}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}-CR^{67}R^{68}-CR^{69}R^{70}R^{58}$,
 $-CR^{59}R^{60}-CR^{16}R^{17}-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}-CR^{67}R^{68}-CR^{69}R^{70}R^{58}$, $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-$



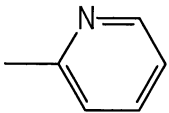
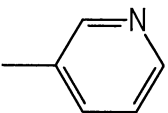
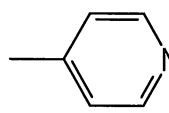
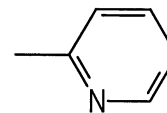
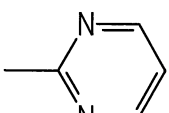
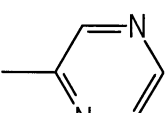
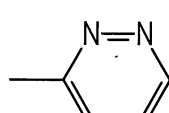
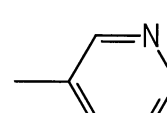
$\text{R}^{58} - \text{R}^{70}$ độc lập với nhau là $-\text{H}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{R}^{71}$, $-\text{O}-\text{R}^{71}$, $-\text{R}^{72}$, $-\text{O}-\text{R}^{95}$, $-\text{R}^{96}$, $-\text{O}-\text{R}^{104}$, $-\text{R}^{105}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{COOC}_3\text{H}_7$, $-\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{SO}_m-\text{R}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{CR}^{16}\text{R}^{17}\text{H}$, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$;

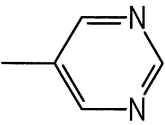
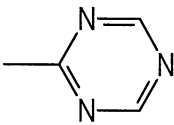
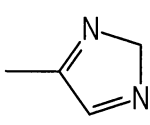
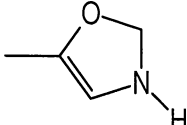
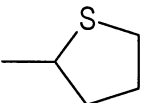
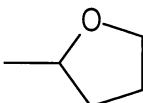
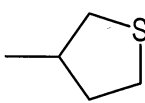
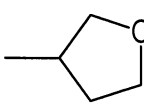
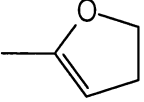
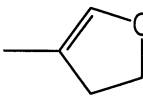
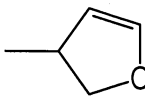
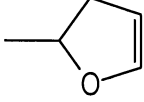
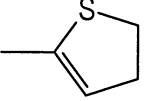
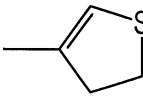
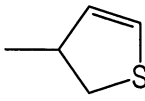
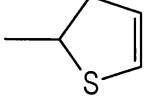
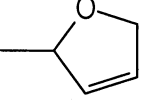
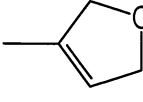
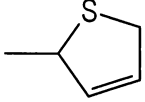
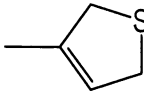
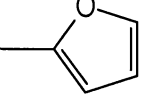
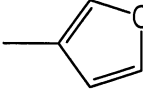
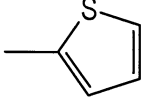
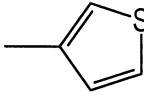
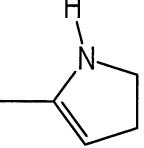
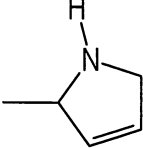
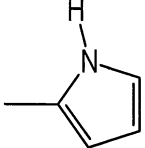
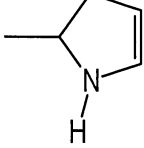
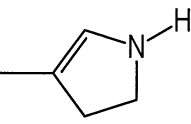
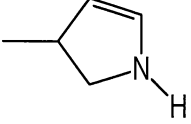
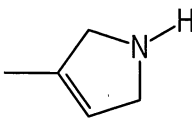
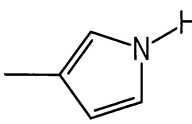
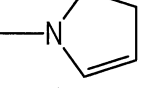
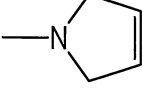
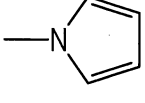
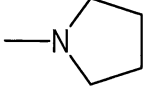
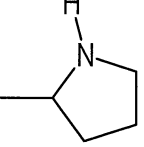
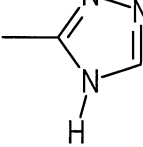
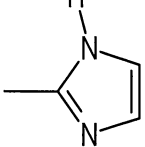
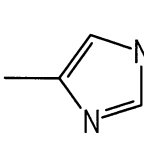
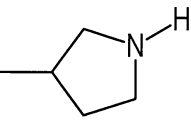
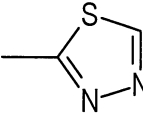
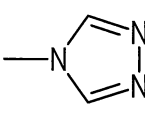
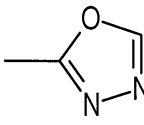
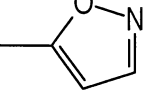
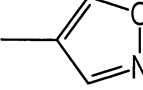
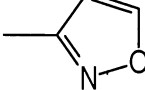
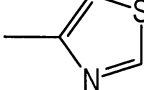
R^{108} , R^{117} và R^{129} độc lập với nhau là $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{H}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C}_3\text{H}_7)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{C}_4\text{H}_9)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{C}_3\text{H}_7)=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]=\text{CH}_2$,

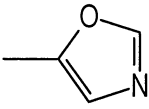
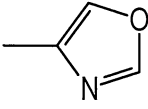
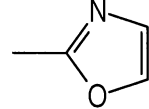
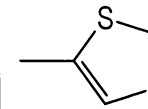
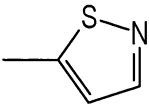
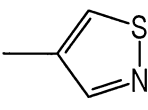
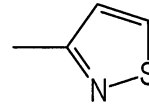
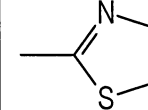
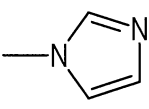
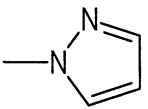
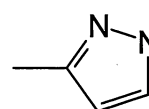
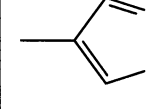
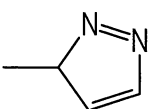
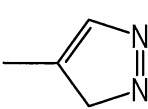
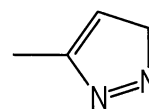
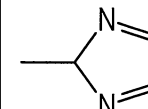
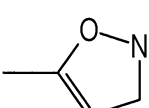
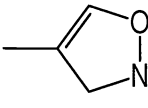
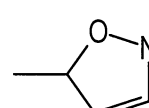
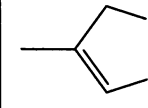
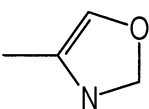
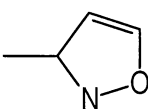
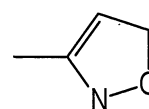
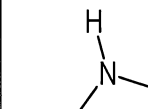
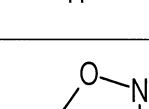
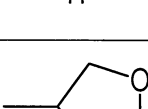
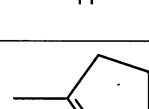
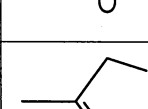
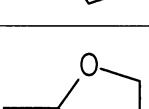
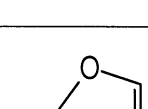
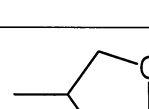
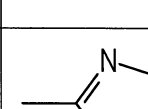
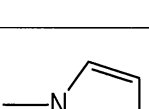
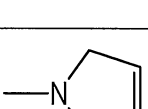
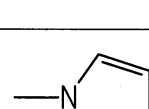
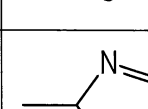
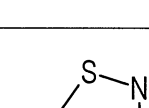
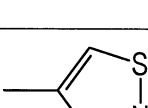
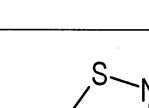
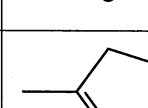
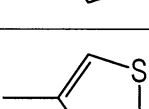
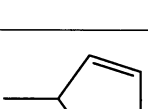
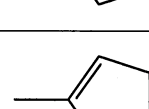
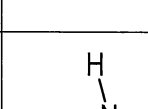
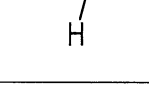
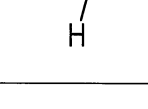
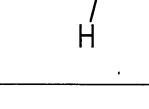
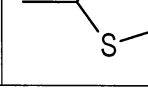
$-\text{C}[\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)]=\text{CH}_2$, $-\text{C}[\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2]=\text{CH}_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$;

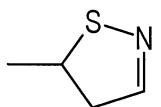
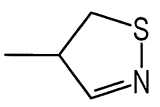
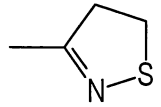
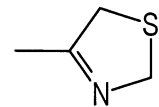
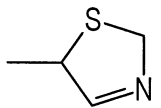
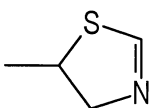
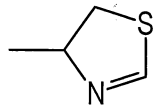
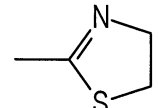
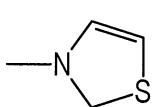
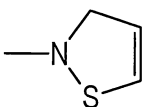
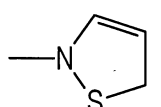
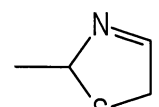
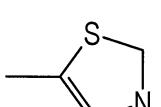
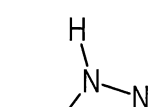
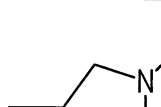
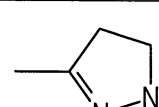
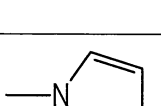
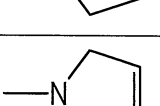
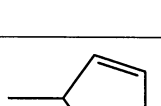
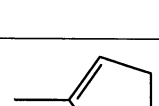
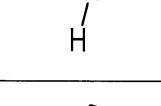
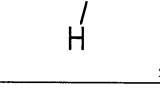
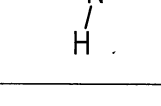
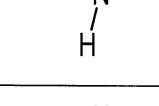
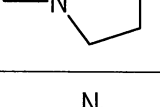
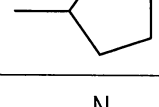
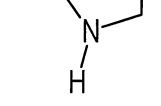
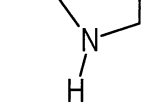
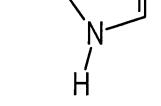
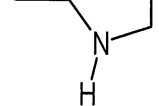
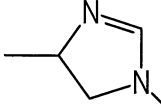
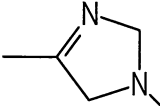
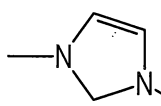
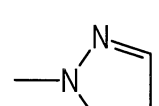
R^{109} , R^{118} và R^{130} độc lập với nhau là $-\text{H}$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}_4\text{H}_8-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{C}(\text{C}\equiv\text{CH})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})_2$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$;

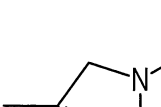
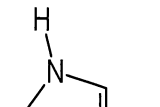
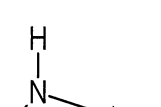
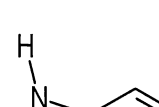
R^{113} , R^{115} , R^{121} , R^{124} , R^{126} , R^{127} , R^{133} , R^{135} , R^{137} và R^{138} độc lập với nhau là

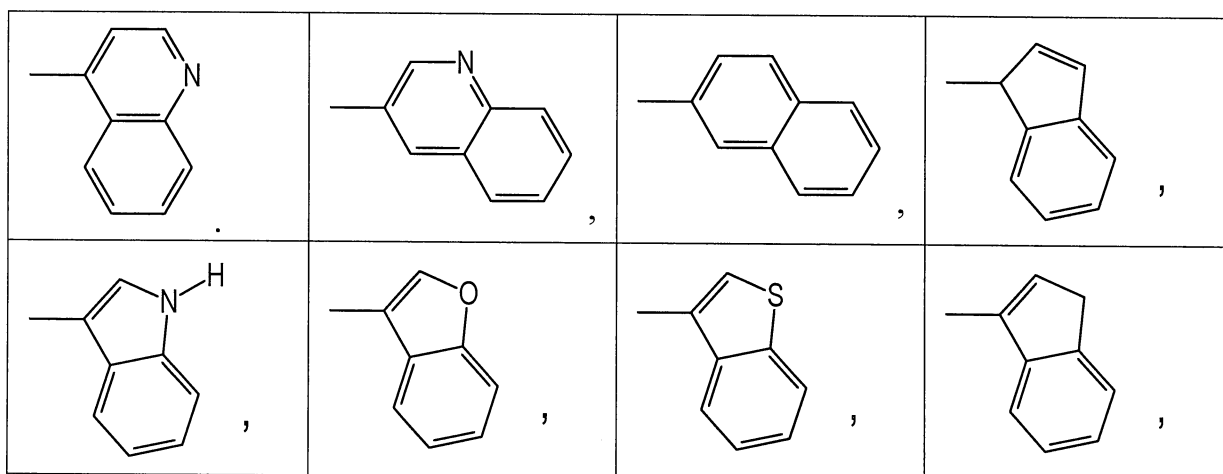
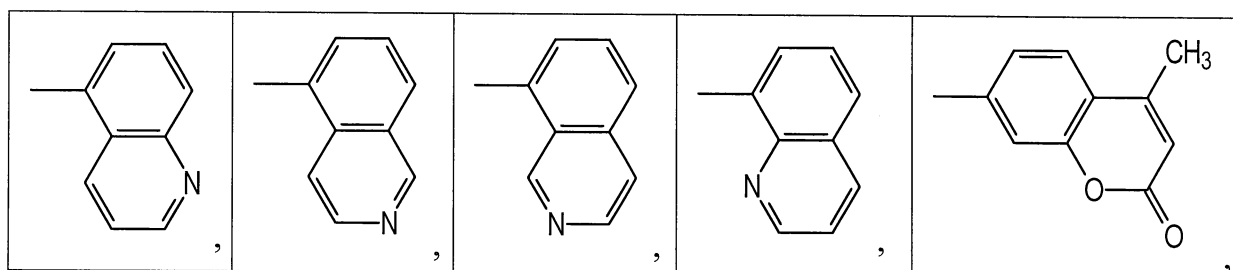
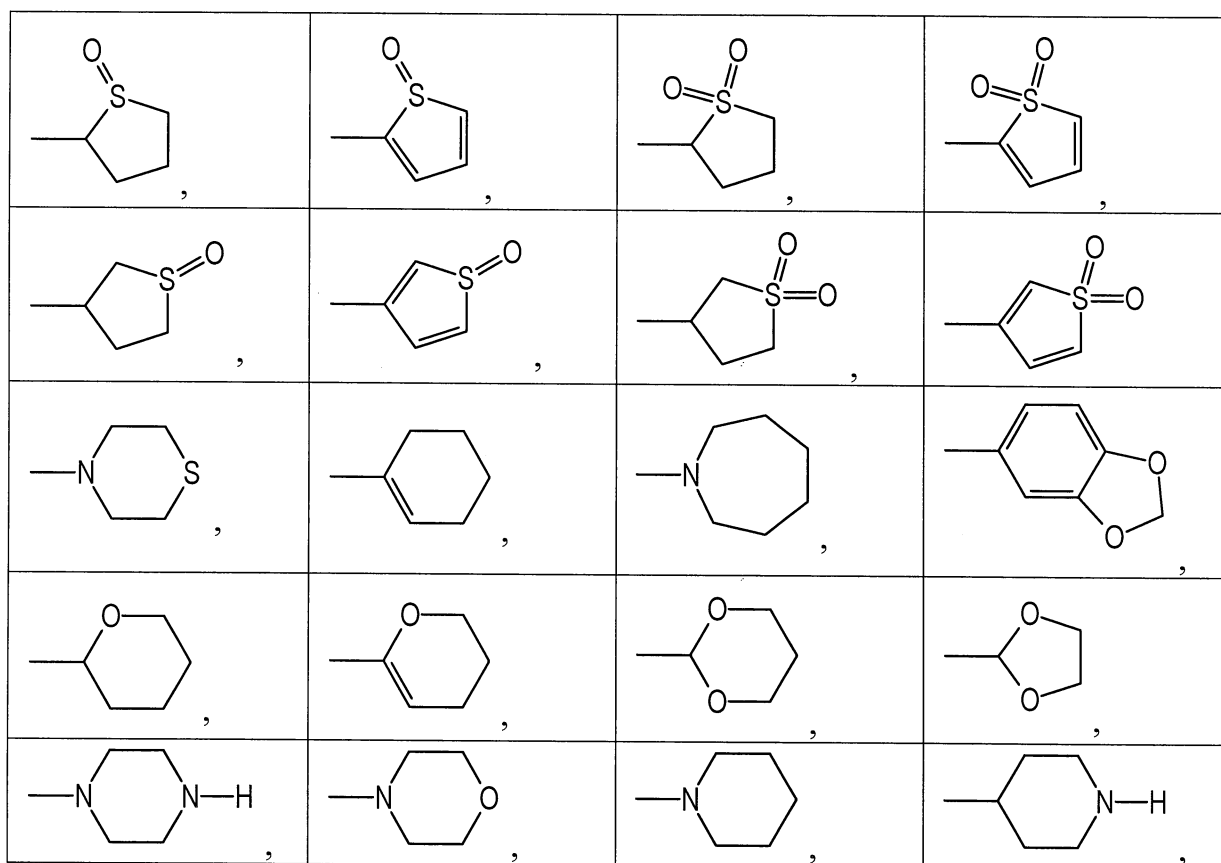
			
			

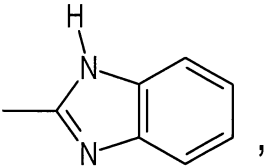
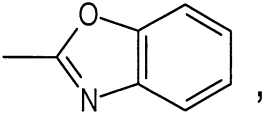
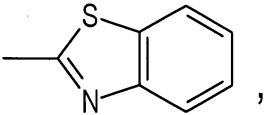
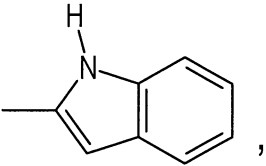
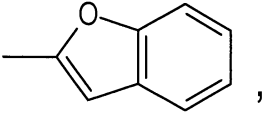
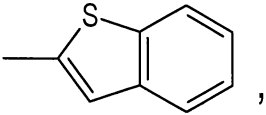
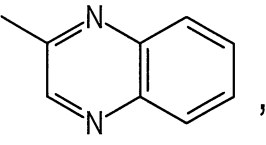
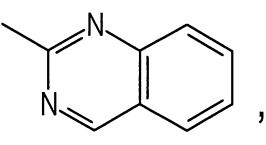
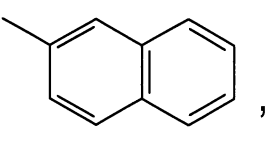
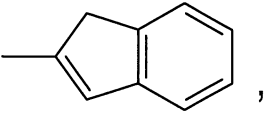
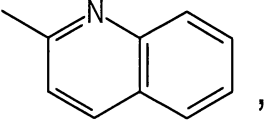
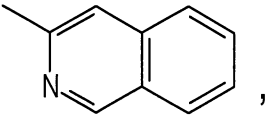
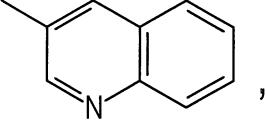
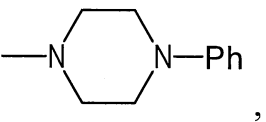
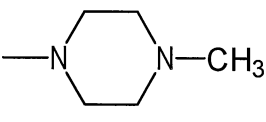
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			

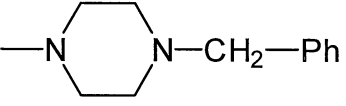
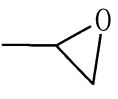
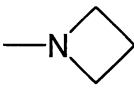
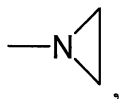
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			

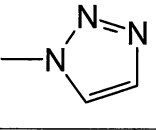
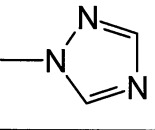
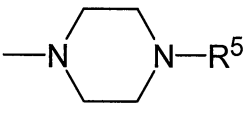
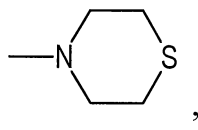
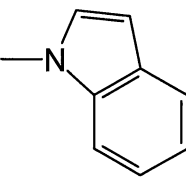
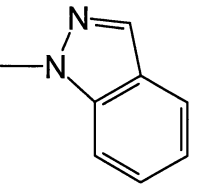
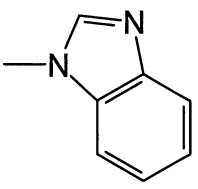
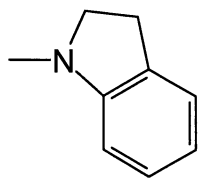
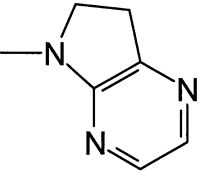
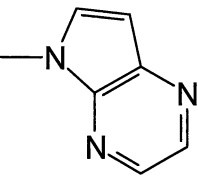
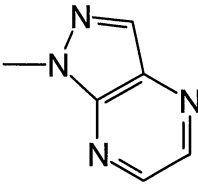
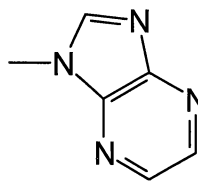
			
			
			
			
			
			
			
			
			

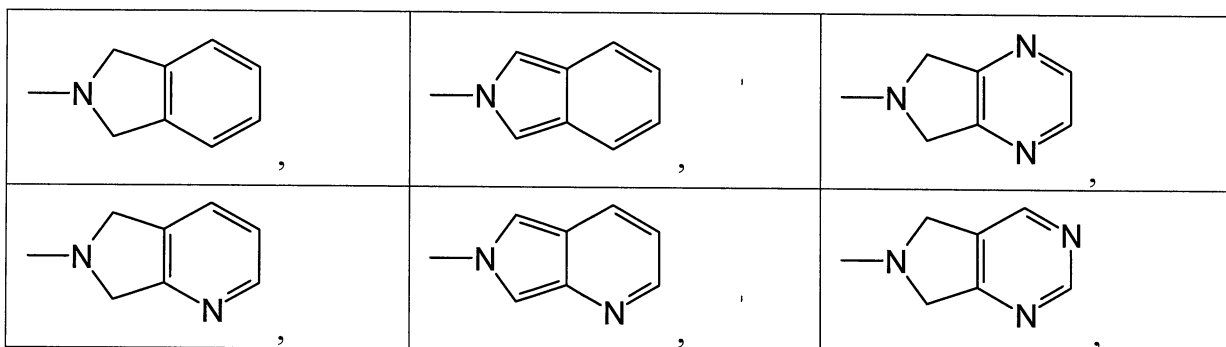
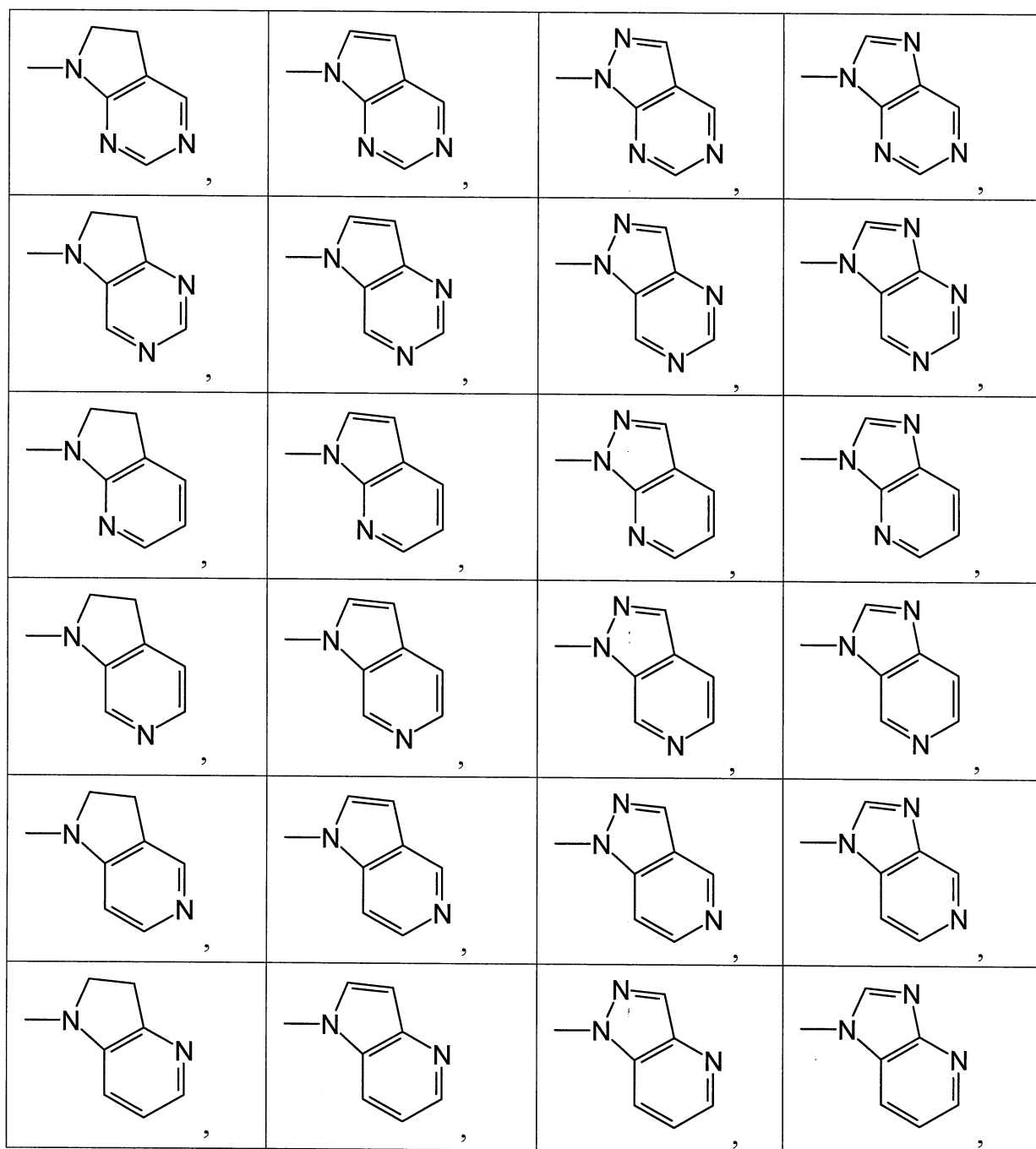
			
---	---	---	---

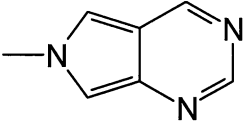
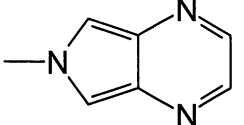
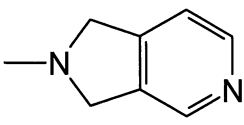
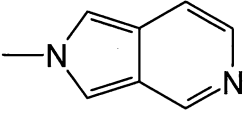
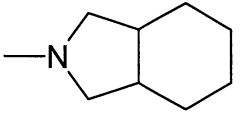
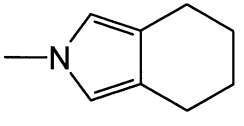
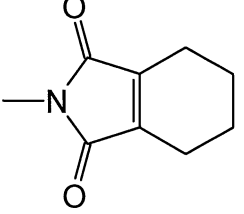
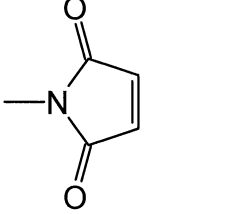
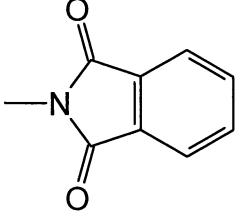
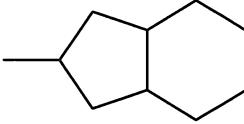
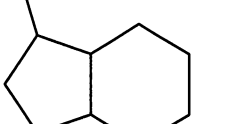
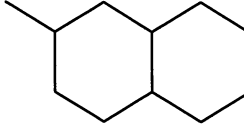
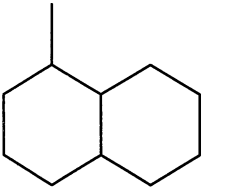
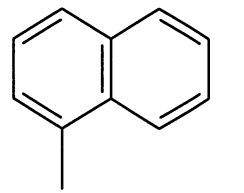
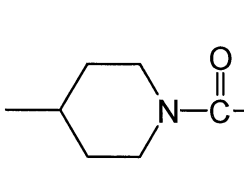
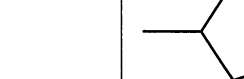
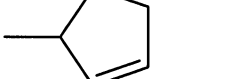
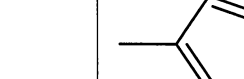
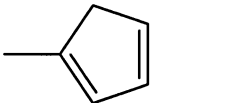
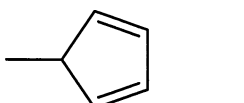
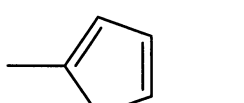
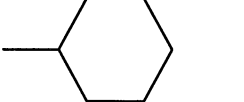
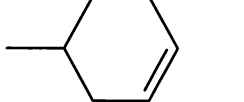
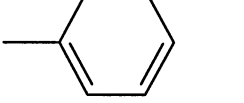
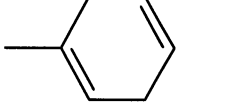
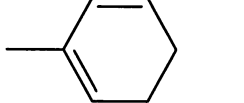
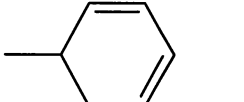


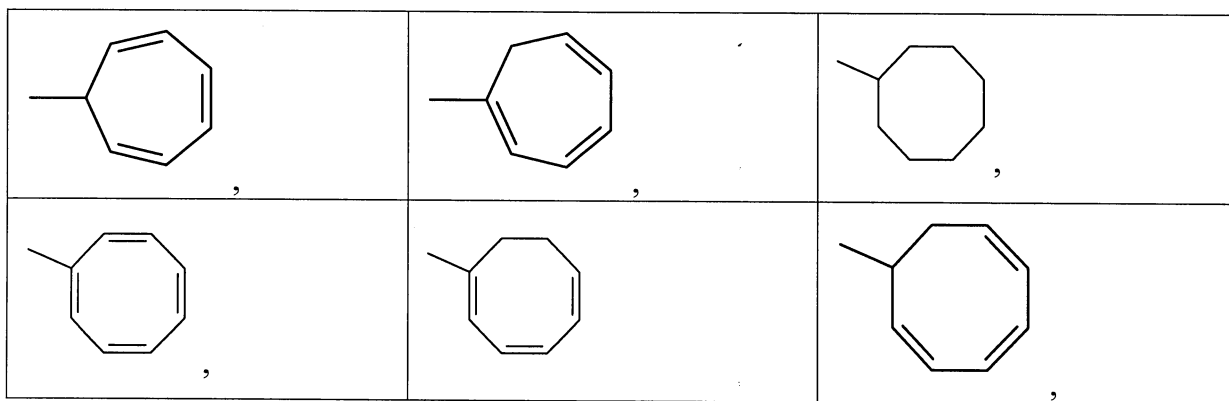
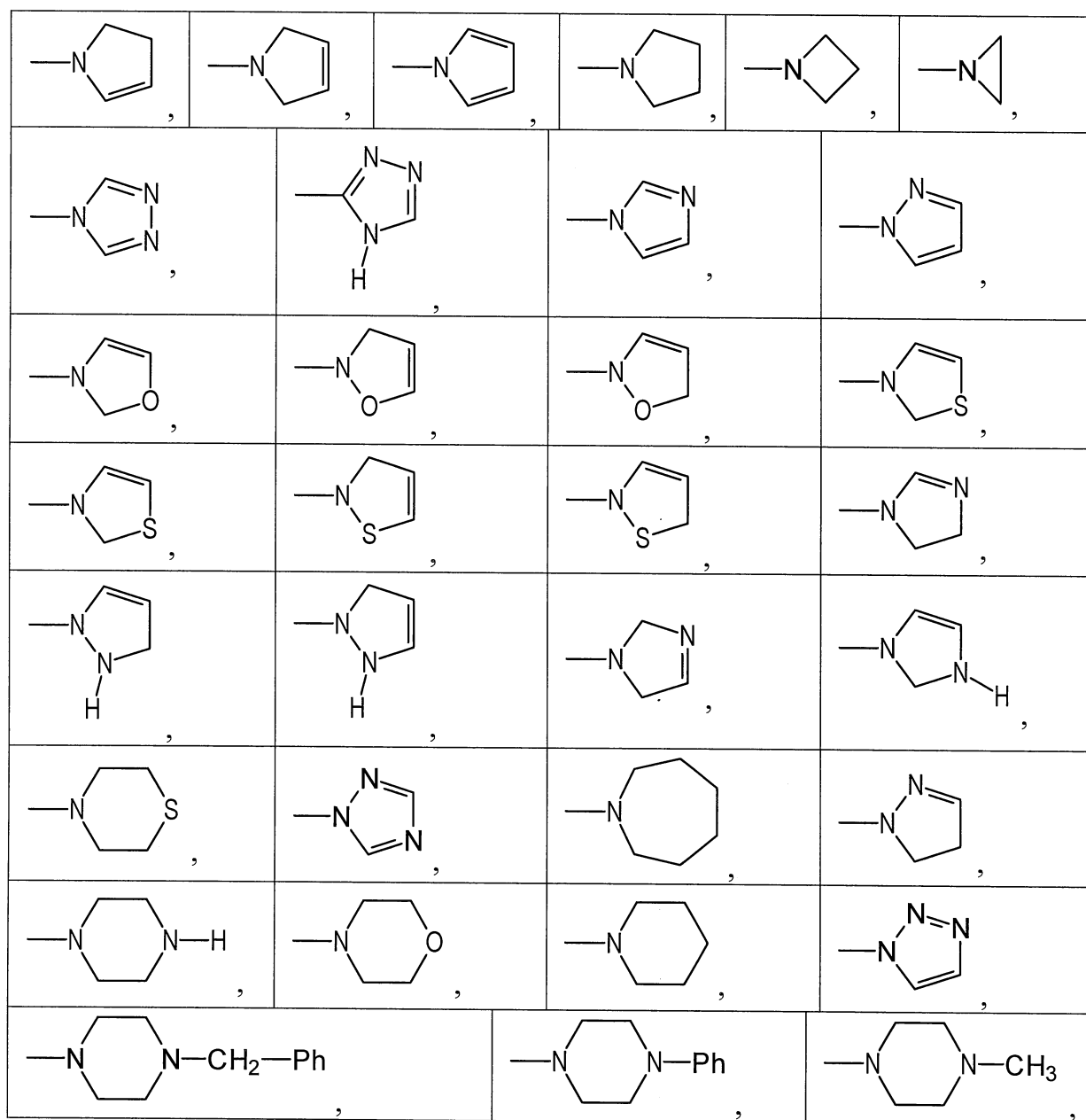
		
		
		
		
		

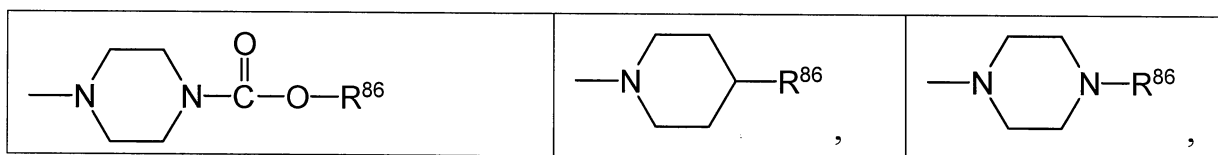
			
---	---	--	---



R¹¹⁴ là



và chất đồng phân đối quang, dạng đồng lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang, tiền dược chất, hydrat, solvat, dạng muối axit, chất hồ biến, raxemat và muối được dụng của chúng.

Tiền dược chất được định nghĩa là chất, mà được dùng ở dạng không hoạt động hoặc ít hoạt động đáng kể. Khi được dùng hoặc kết hợp, tiền dược chất được chuyển hóa trong cơ thể in vivo thành hợp chất hoạt động. Các quy trình thông thường để lựa chọn và điều chế tiền dược chất thích hợp được mô tả, ví dụ, trong tài liệu “Design of Prodrugs”, ed. H. B. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Gốc D chứa ít nhất một nguyên tử nitơ. Ngoài nguyên tử nitơ này, gốc D có thể chứa một nguyên tử oxi hoặc một nguyên tử lưu huỳnh. Nếu không có mặt nguyên tử oxi và lưu huỳnh, gốc D có thể chứa một, hai hoặc ba nguyên tử nitơ sao cho tổng số nguyên tử nitơ trên gốc D là một, hai, ba hoặc bốn. Vị trí của nguyên tử nitơ trên gốc D là cần thiết để tạo ra hoạt tính của hợp chất theo sáng chế. Quan trọng là nguyên tử nitơ này ở vị trí β so với nhóm carbonyl và gốc D mà tốt nhất thom tạo ra hệ liên hợp với nhóm carbonyl được gắn vào hoặc ít nhất là nguyên tử nitơ trên vòng ở vị trí β cùng với nguyên tử cacbon ở vị trí alpha và nhóm carbonyl được gắn vào tạo ra hệ liên hợp.

Do đó, gốc D là pyrazol, imidazol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, triazol, và tetrazol được ưu tiên. Để thu được hoạt tính kháng ung thư cao, tốt hơn là vòng heterocyclic D chứa nguyên tử nitơ liền kề với nguyên tử cacbon mà vòng D được nối với liên kết amit này. Ngoài ra, pyrazol, imidazol, triazol, và tetrazol được ưu tiên hơn oxazol, isoxazol, thiazol, và isothiazol và pyrazol được ưu tiên hơn triazol, và tetrazol được ưu tiên hơn imidazol. Hơn thế nữa, isoxazol và isothiazol được ưu tiên hơn oxazol và thiazol.

Khi gốc thế D là gốc isoxazol, quan trọng là gốc isoxazol này được liên kết với nhóm amit thông qua nguyên tử 3-yl-cacbon thay vì nguyên tử 4-yl-cacbon hoặc nguyên tử 5-yl-cacbon. Trong trường hợp gốc thế D là nhóm oxazol, quan trọng là nhóm oxazol

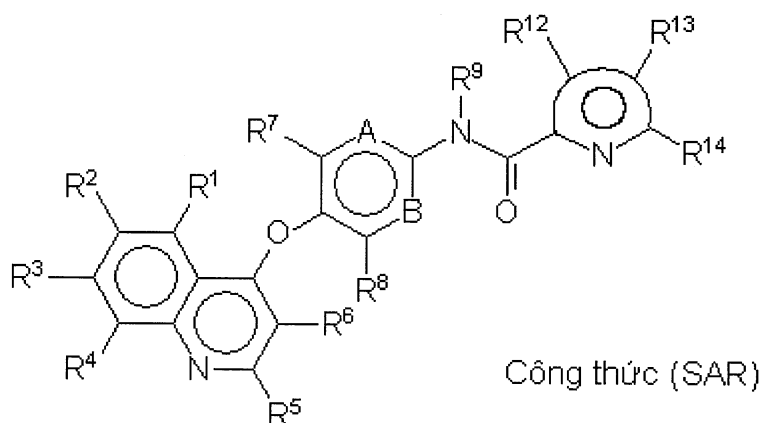
này được liên kết với nhóm amit thông qua nguyên tử 2-yl-cacbon hoặc nguyên tử 4-yl-cacbon thay vì nguyên tử 5-yl-cacbon. Gốc pyrazol nên được liên kết với nhóm amit thông qua nguyên tử 3-yl-cacbon thay vì qua nguyên tử 4-yl-cacbon hoặc nguyên tử 5-yl-cacbon.

Gốc thể D thiazol được liên kết với nhóm amit thông qua nguyên tử 2-yl-cacbon hoặc nguyên tử 4-yl-cacbon thay vì nguyên tử 5-yl-cacbon. Tương tự, gốc isothiazol được liên kết với nhóm amit thông qua nguyên tử 3-yl-cacbon thay vì nguyên tử 4-yl-cacbon hoặc 5-yl-cacbon. Gốc imidazol được liên kết với nhóm amit thông qua nguyên tử 2-yl-cacbon hoặc nguyên tử 4-yl-cacbon thay vì nguyên tử 5-yl-cacbon.

Ngoài ra, quan trọng là gốc D được liên kết trực tiếp với nhóm amit và không thông qua cầu nối như cầu nối metylen hoặc etylen sao cho chức carbonyl của nhóm amit có thể liên hợp với vòng thơm D được ưu tiên này.

SAR - Mối tương quan giữa công thức cấu tạo và hoạt tính của hợp chất theo sáng chế

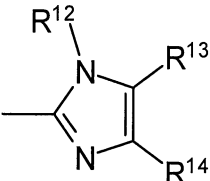
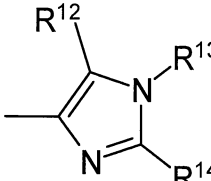
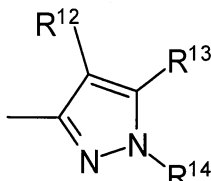
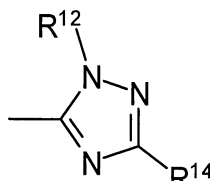
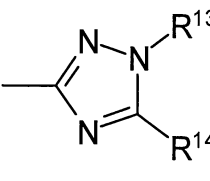
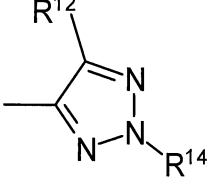
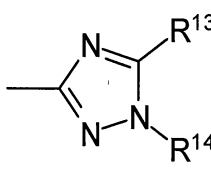
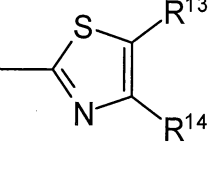
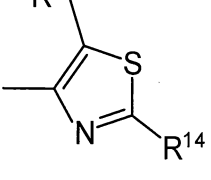
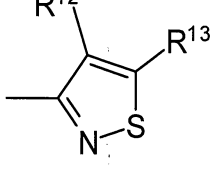
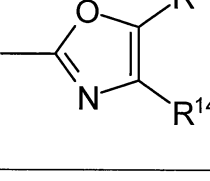
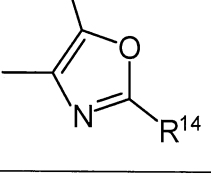
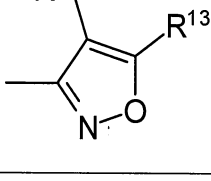
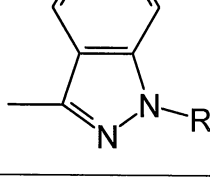
Mối tương quan giữa công thức cấu tạo và hoạt tính của hợp chất theo sáng chế được thể hiện qua công thức (SAR)



cho thấy rằng vòng D phải là vòng thơm heterocyclic có 5 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ được gắn vào nguyên tử cacbon của vòng thơm mà được gắn vào nhóm amit. Ngoài ra, tốt hơn là vòng D được liên kết với nhóm amit thông qua nguyên tử cacbon. Nguyên tử nitơ của nhóm amit này có thể được thế bằng gốc alkyl và alkyl được thế. Hơn nữa vòng thơm D có 5 cạnh này phải có một kiểu thế đặc biệt để tạo ra các hợp chất có hoạt tính để sử dụng theo sáng chế. Kiểu thế đặc biệt này đòi hỏi nhóm thế R^{13} chỉ là nhóm nhỏ như hydro, metyl, triflometyl, flo, etyl, nếu không sẽ làm giảm hoạt tính của

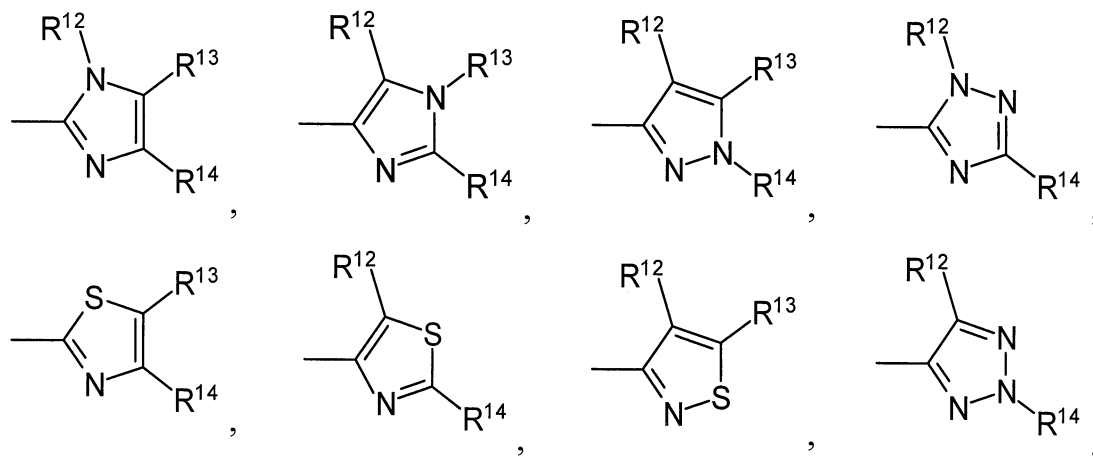
hợp chất theo sáng chế. Hơn thế nữa, thuận lợi là R^{14} là nhóm lớn như phenyl được thể được gắn vào nguyên tử liền kề với nguyên tử nitơ trên vòng D như được thể hiện trên công thức (SAR). Hơn nữa, nhóm thế R^{12} ở vị trí liền kề với nguyên tử cacbon của vòng D mà được liên kết với nhóm amit sẽ làm tăng hoạt tính của hợp chất theo sáng chế. Các chuỗi cacbon mạch ngắn cũng như chuỗi cacbon mạch dài, nhóm alkoxy mạch ngắn hoặc mạch dài, nhóm ete hoặc polyete hoặc amin có thể thích hợp làm nhóm thế R^{12} . Do đó, các hợp chất có vòng thơm 5 cạnh chứa nitơ làm gốc thế D với nhóm thế R^{13} mạch ngắn và R^{14} mạch vòng và R^{12} là chuỗi cacbon mạch ngắn hoặc mạch dài tùy ý chứa oxi (ete) và/hoặc nitơ (amin) và/hoặc cấu trúc mạch vòng như vòng carboxyclic hoặc heterocyclic no hoặc không no sẽ rất phù hợp với trung tâm hoạt động của enzym Axl kinaza. Ngoài ra, nếu A và B là nguyên tử cacbon hoặc nitơ cũng không ảnh hưởng đến hoạt tính của hợp chất theo sáng chế. Nếu các nhóm thế R^7 , R^8 , R^5 , R^6 , R^2 , và R^1 là các nhóm nhỏ như nitro, halogen, alkyl mạch ngắn, alkoxy mạch ngắn, hydroxy v.v. và các nhóm thế R^2 và R^3 có thể thay đổi trong khoảng rộng cũng không ảnh hưởng đến hoạt tính của hợp chất theo sáng chế. Loại nhóm thế R^2 và R^3 không ảnh hưởng đến hoạt tính của hợp chất theo sáng chế, do đó R^2 và R^3 có thể là hydro, các nhóm nhỏ như metyl hoặc metoxy cũng như các gốc mạch dài có chuỗi cacbon tùy ý chứa oxi, nitơ hoặc vòng carboxyclic hoặc heterocyclic no, không no.

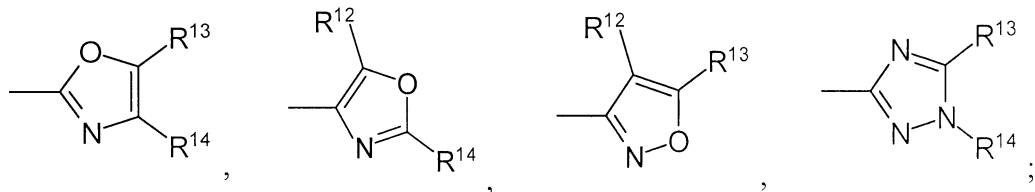
Được ưu tiên là hợp chất có công thức (I), trong đó gốc D là một trong số các dị vòng sau:

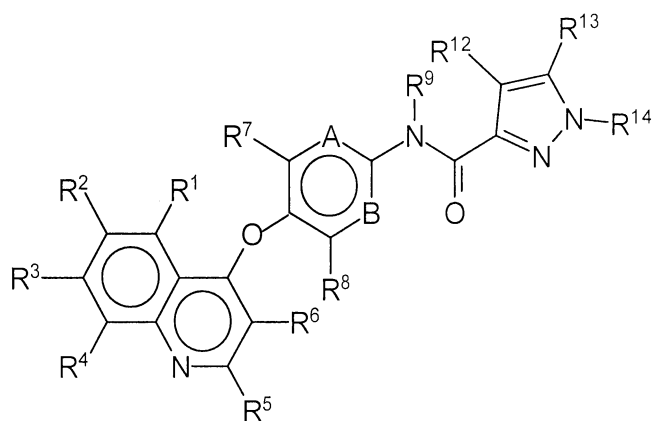
Các nhóm thế $R^{12} - R^{14}$ được định nghĩa tương tự như trong công thức (I) nêu trên.

Ưu tiên hơn nữa là các gốc D sau:





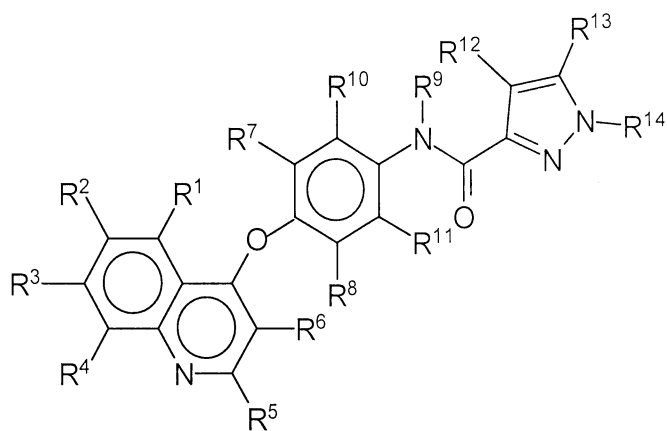
Được đặc biệt ưu tiên là hợp chất có công thức (Ia),



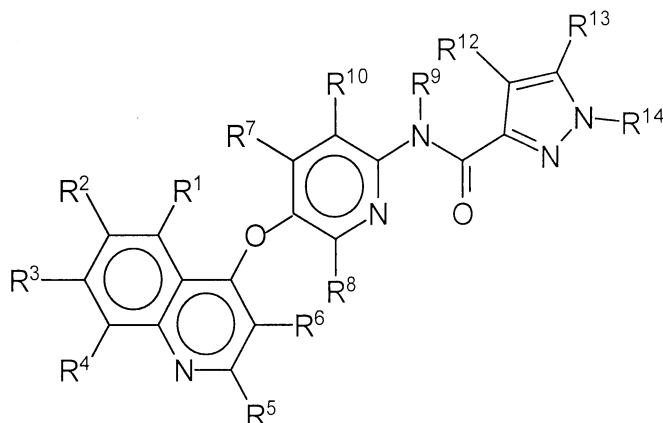
(Ia),

trong đó gốc D là vòng pyrazol được thế hoặc không được thế.

Đặc biệt ưu tiên là hợp chất có công thức (Ib) hoặc (Ic),



(Ib)



(Ic),

trong đó nhóm A và nhóm B cùng là nguyên tử cacbon hoặc nhóm A là nguyên tử cacbon và nhóm B là nguyên tử nitơ.

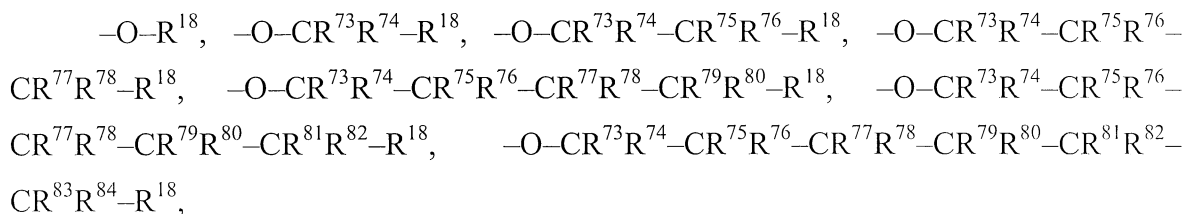
Ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), hoặc (Ic), trong đó R^1 , R^4 , R^5 và R^6 được chọn từ hydro hoặc C_{1-6} alkyl, tốt hơn là hydro.

Ưu tiên hơn nữa là hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), hoặc (Ic), trong đó R^9 là nguyên tử hydro.

Đối với các nhóm A và B tốt hơn là chỉ một trong số hai nhóm là N hoặc cả hai đều không phải là N.

Tốt hơn là R^1 , R^4 , R^5 , và R^6 là hydro.

Tốt hơn là R^2 và R^3 độc lập với nhau được chọn từ:



trong đó $R^{73} - R^{84}$ độc lập với nhau là $-H$, $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, $-C_5H_{11}$, $-CH(CH_3)-C_3H_7$, $-CH_2-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-$

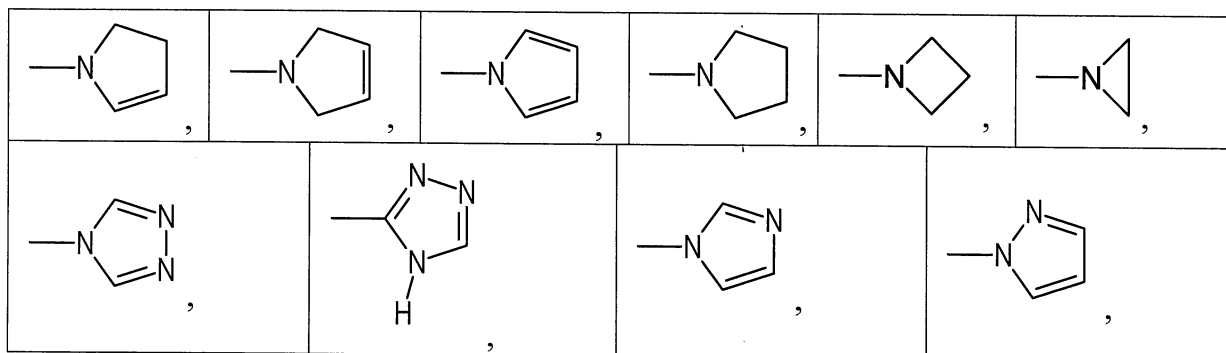
$C(CH_3)_2-C_2H_5$, $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-CH(C_2H_5)_2$, $-C_2H_4-CH(CH_3)_2$, $-C_6H_{13}$, $-C_3H_6-CH(CH_3)_2$, $-C_2H_4-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)-C_3H_7$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-C(CH_3)_2-C_2H_5$, $-C(CH_3)_2-C_3H_7$, $-C(CH_3)_2-CH(CH_3)_2$, $-C_2H_4-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$;

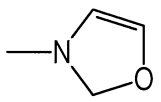
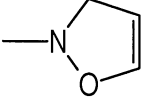
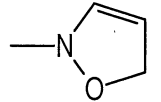
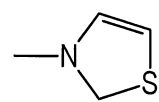
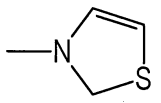
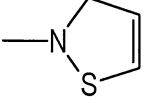
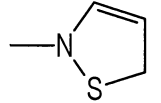
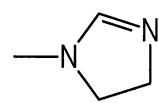
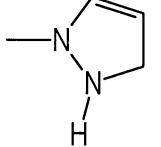
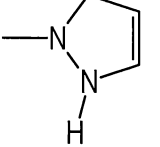
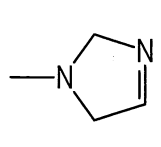
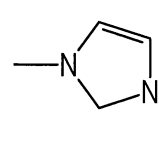
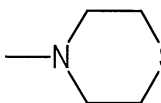
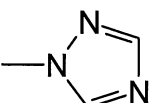
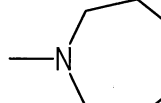
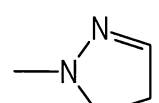
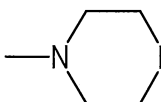
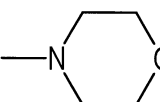
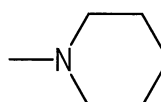
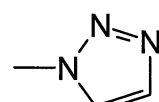
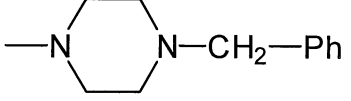
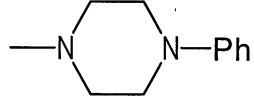
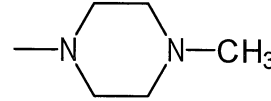
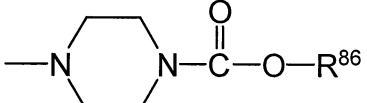
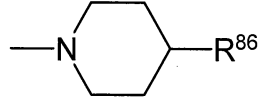
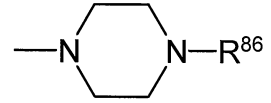
và R^{18} là $-H$, $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-R^{86}$, $-COOH$, $-COOCH_3$, $-COOC_2H_5$, $-COOC_3H_7$, $-COOCH(CH_3)_2$, $-COOC(CH_3)_3$, $-(C=O)-NR^{16}R^{17}$, $-CR^{16}R^{17}H$, $-NR^{16}R^{17}$;

R^{86} là $-CH_3$, $-CF_3$, $-H$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, $-C_5H_{11}$, $-CH(CH_3)-C_3H_7$, $-CH_2-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2-C_2H_5$, $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-CH(C_2H_5)_2$, $-C_2H_4-CH(CH_3)_2$, $-C_6H_{13}$, $-C_3H_6-CH(CH_3)_2$, $-C_2H_4-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)-C_3H_7$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-C(CH_3)_2-C_2H_5$, $-C(CH_3)_2-C_3H_7$, $-C(CH_3)_2-CH(CH_3)_2$, $-C_2H_4-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$;

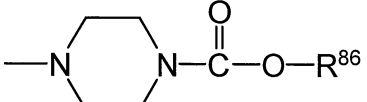
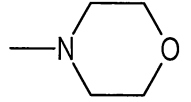
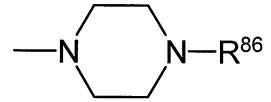
R^{16} và R^{17} độc lập với nhau là $-CH_3$, $-CF_3$, $-H$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, $-C_5H_{11}$, $-CH(CH_3)-C_3H_7$, $-CH_2-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2-C_2H_5$, $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-CH(C_2H_5)_2$, $-C_2H_4-CH(CH_3)_2$, $-C_6H_{13}$, $-C_3H_6-CH(CH_3)_2$, $-C_2H_4-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)-C_3H_7$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-C(CH_3)_2-C_2H_5$, $-C(CH_3)_2-C_3H_7$, $-C(CH_3)_2-CH(CH_3)_2$, $-C_2H_4-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$, $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-CN$,

gốc $-NR^{16}R^{17}$ có thể là dị vòng nitơ được chọn từ nhóm bao gồm

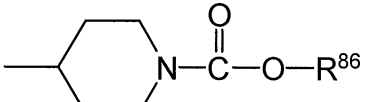
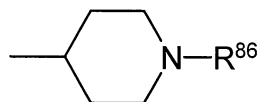
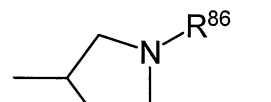


và tốt hơn nữa là được chọn từ nhóm bao gồm

		
---	---	---

gốc $-CR^{16}R^{17}H$ có thể là nhóm vòng carboxylic hoặc heterocyclic

		
---	--	---

Tốt hơn là R^7 và R^8 độc lập với nhau được chọn từ:

$-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, xyclo-
 C_3H_5 , $-CH_2$ -xyclo- C_3H_5 , $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, $-$
 C_3H_{11} , $-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C_2H_4-CH=CH_2$,
 $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$, $-CH_2-C\equiv CH$, $-C_2H_4-C\equiv CH$, $-CH_2-C\equiv C-$
 CH_3 ; và tốt hơn nữa là được chọn từ $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-$

$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, xyclo- C_3H_5 , $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$; và tốt hơn nữa là được chọn từ $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, xyclo- C_3H_5 , $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$; và tốt nhất là R^7 và R^8 độc lập với nhau được chọn từ $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$.

Tốt hơn nữa là một trong số R^7 và R^8 là hydro.

Tốt hơn là A và B độc lập với nhau là $\text{C}-\text{H}$, $\text{C}-\text{F}$, $\text{C}-\text{Cl}$, $\text{C}-\text{Br}$, $\text{C}-\text{CN}$, $\text{C}-\text{CH}_3$, $\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7$, $\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}-\text{xyclo}-\text{C}_3\text{H}_5$, $\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $\text{C}-\text{OCH}_3$, $\text{C}-\text{OH}$, $\text{C}-\text{OC}_2\text{H}_5$, $\text{C}-\text{OC}_3\text{H}_7$, $\text{C}-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}-\text{OC}_4\text{H}_9$, $\text{C}-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}-\text{OCH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{C}-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $\text{C}-\text{OC}_5\text{H}_{11}$, N . Tốt hơn nữa là một trong số A và B là $\text{C}-\text{H}$. Ngoài ra, tốt hơn nữa là một trong số A và B là N . Tốt hơn nữa là A và B độc lập với nhau là $\text{C}-\text{H}$, $\text{C}-\text{F}$, $\text{C}-\text{Cl}$, $\text{C}-\text{Br}$, $\text{C}-\text{CH}_3$, $\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7$, $\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}-\text{xyclo}-\text{C}_3\text{H}_5$, $\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $\text{C}-\text{OCH}_3$, $\text{C}-\text{OH}$, $\text{C}-\text{OC}_2\text{H}_5$, $\text{C}-\text{OC}_3\text{H}_7$, $\text{C}-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, N ; còn tốt hơn nữa là $\text{C}-\text{H}$, $\text{C}-\text{F}$, $\text{C}-\text{Cl}$, $\text{C}-\text{CH}_3$, $\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7$, $\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{C}-\text{OCH}_3$, $\text{C}-\text{OH}$, $\text{C}-\text{OC}_2\text{H}_5$, $\text{C}-\text{OC}_3\text{H}_7$, N ; và tốt nhất là A và B độc lập với nhau là $\text{C}-\text{H}$, $\text{C}-\text{F}$, $\text{C}-\text{CH}_3$, $\text{C}-\text{OCH}_3$, và N .

Tốt hơn là R^9 là hydro.

Tốt hơn là R^{14} là $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{R}^{100}$, $-\text{R}^{101}$, $-\text{R}^{102}$, $-\text{O}-\text{R}^{102}$, $-\text{R}^{103}$, $-\text{O}-\text{R}^{103}$, $-\text{R}^{136}$, or $-\text{R}^{113}$, trong đó hệ vòng carboxyclic hoặc heteroxyclic có ba đến mười hai cạnh, no hoặc không no được biểu thị bằng $-\text{R}^{113}$ tùy ý được thế một hoặc nhiều lần bằng $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $=\text{O}$, $-\text{R}^{16}$, $-\text{R}^{17}$, $-\text{R}^{106}$, $-\text{O}-\text{R}^{107}$, $-\text{R}^{108}$, $-\text{R}^{109}$, trong đó, các nhóm thế R^{16} , R^{17} , R^{100} , R^{101} , R^{102} , R^{103} , R^{106} , R^{107} , R^{108} , R^{109} , R^{113} , và R^{136} như được bộc lộ trong sáng chế.

Tốt hơn nữa là R^{14} là $-\text{H}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}_5\text{H}_{11}$, $-\text{R}^{103}$, $-\text{R}^{136}$, và $-\text{R}^{113}$, trong đó hệ vòng carboxyclic hoặc heteroxyclic có ba đến mười hai cạnh, no hoặc không no được biểu thị bằng $-\text{R}^{113}$ tùy ý được thế một hoặc nhiều lần bằng $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{R}^{16}$, $-\text{R}^{106}$, $-\text{O}-\text{R}^{107}$, $-\text{R}^{108}$, $-\text{R}^{109}$;

Tốt hơn là R^{103} là $-\text{CR}^{58}\text{R}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-\text{CR}^{16}\text{R}^{17}\text{R}^{58}$,
 $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-\text{CR}^{61}\text{R}^{62}-\text{CR}^{16}\text{R}^{17}\text{R}^{58}$, $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-\text{CR}^{61}\text{R}^{62}-\text{CR}^{63}\text{R}^{64}-\text{CR}^{16}\text{R}^{17}\text{R}^{58}$,
 $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-\text{CR}^{61}\text{R}^{62}-\text{CR}^{63}\text{R}^{64}-\text{CR}^{65}\text{R}^{66}-\text{CR}^{16}\text{R}^{17}\text{R}^{58}$, $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-\text{CR}^{61}\text{R}^{62}-\text{CR}^{63}\text{R}^{64}-$
 $\text{CR}^{65}\text{R}^{66}-\text{CR}^{67}\text{R}^{68}-\text{CR}^{16}\text{R}^{17}\text{R}^{58}$, $-\text{CR}^{58}\text{R}^{59}\text{R}^{60}$, $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-\text{CR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{58}$, $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-$
 $\text{CR}^{61}\text{R}^{62}-\text{CR}^{63}\text{R}^{64}\text{R}^{58}$, $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-\text{CR}^{61}\text{R}^{62}-\text{CR}^{63}\text{R}^{64}-\text{CR}^{65}\text{R}^{66}\text{R}^{58}$, $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-\text{CR}^{61}\text{R}^{62}-$
 $\text{CR}^{63}\text{R}^{64}-\text{CR}^{65}\text{R}^{66}-\text{CR}^{67}\text{R}^{68}\text{R}^{58}$, và

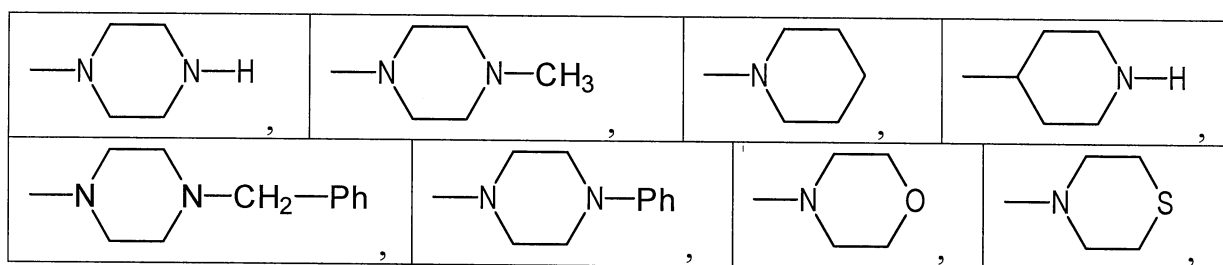
$\text{R}^{58} - \text{R}^{68}$ độc lập với nhau là $-\text{H}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CR}^{16}\text{R}^{17}\text{H}$, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$; trong đó, R^{16} và R^{17} như được bộc lộ trong sáng chế.

Tốt hơn nữa là R^{103} là $-\text{CR}^{58}\text{R}^{59}\text{R}^{60}$, $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-\text{CR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{58}$, $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-\text{CR}^{61}\text{R}^{62}-$
 $\text{CR}^{63}\text{R}^{64}\text{R}^{58}$, $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-\text{CR}^{61}\text{R}^{62}-\text{CR}^{63}\text{R}^{64}-\text{CR}^{65}\text{R}^{66}\text{R}^{58}$, $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-\text{CR}^{61}\text{R}^{62}-\text{CR}^{63}\text{R}^{64}-$
 $\text{CR}^{65}\text{R}^{66}-\text{CR}^{67}\text{R}^{68}\text{R}^{58}$, và R^{58} là $-\text{CR}^{16}\text{R}^{17}\text{H}$ hoặc $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$; và

$\text{R}^{59} - \text{R}^{68}$ độc lập với nhau là $-\text{H}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$;

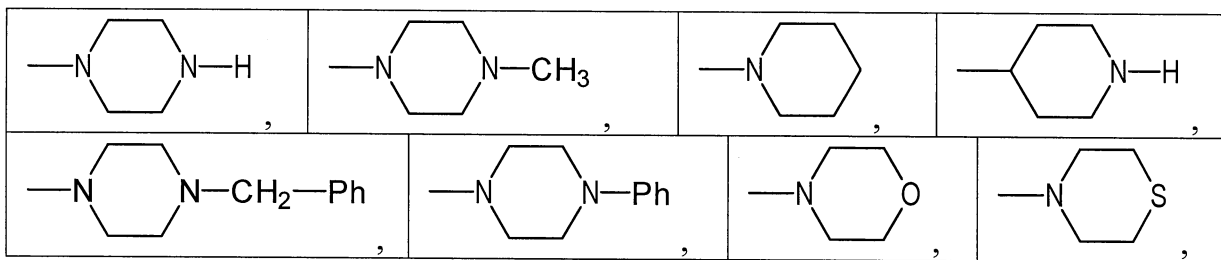
và R^{16} và R^{17} độc lập với nhau là $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_5\text{H}_{11}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{Ph}$, $-\text{CH}_2-\text{Ph}$, hoặc cùng với nguyên tử liên kết mà chúng gắn vào là hệ vòng carboxyclic hoặc heterocyclic có ba đến mười hai cạnh, no hoặc không nó được chọn từ $-\text{R}^{133}$, trong đó, R^{133} như được bộc lộ trong sáng chế.

Còn tốt hơn nữa là R^{103} là $-\text{CR}^{58}\text{R}^{59}\text{R}^{60}$, $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-\text{CR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{58}$,
 $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-\text{CR}^{61}\text{R}^{62}-\text{CR}^{63}\text{R}^{64}\text{R}^{58}$, $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-\text{CR}^{61}\text{R}^{62}-\text{CR}^{63}\text{R}^{64}-\text{CR}^{65}\text{R}^{66}\text{R}^{58}$,
 $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-\text{CR}^{61}\text{R}^{62}-\text{CR}^{63}\text{R}^{64}-\text{CR}^{65}\text{R}^{66}-\text{CR}^{67}\text{R}^{68}\text{R}^{58}$, và R^{58} là

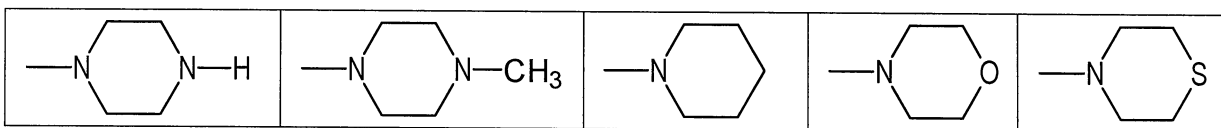


và $\text{R}^{59} - \text{R}^{68}$ độc lập với nhau là $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CF}_3$.

Thậm chí còn tốt hơn nữa là R^{103} là $-\text{CH}_2\text{R}^{58}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{58}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{58}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{58}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{58}$, và R^{58} là



Tốt nhất là R^{103} là $-\text{CH}_2\text{R}^{58}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{58}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{58}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{58}$, và R^{58} là



Tốt hơn là R^{136} là $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{X}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}\text{R}^{22}$, $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{X}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}\text{R}^{22}$,
 $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{X}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}\text{R}^{22}$, $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{X}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}\text{R}^{22}$,
 $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{X}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}\text{R}^{22}$, $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{X}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}\text{R}^{22}$,
 $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{X}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}-\text{CR}^{31}\text{R}^{32}\text{R}^{22}$,
 $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{X}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}-\text{CR}^{31}\text{R}^{32}\text{R}^{22}$, $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{X}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}-\text{CR}^{31}\text{R}^{32}\text{R}^{22}$,
 $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}-\text{X}-\text{CR}^{31}\text{R}^{32}\text{R}^{22}$,
 $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{X}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}-\text{CR}^{31}\text{R}^{32}-\text{CR}^{33}\text{R}^{34}\text{R}^{22}$, $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{X}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}-\text{CR}^{31}\text{R}^{32}-\text{CR}^{33}\text{R}^{34}\text{R}^{22}$,
 $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{X}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}-\text{CR}^{31}\text{R}^{32}-\text{CR}^{33}\text{R}^{34}\text{R}^{22}$,
 $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}-\text{X}-\text{CR}^{31}\text{R}^{32}-\text{CR}^{33}\text{R}^{34}\text{R}^{22}$,
 $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}-\text{CR}^{31}\text{R}^{32}-\text{X}-\text{CR}^{33}\text{R}^{34}\text{R}^{22}$, và X là
 $-\text{O}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{O}-\text{CO}-$ và $\text{R}^{22} - \text{R}^{34}$ độc lập với nhau là $-\text{H}$,
 $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$.

Tốt hơn nữa là R^{136} là $-CR^{23}R^{24}-X-CR^{25}R^{26}R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-X-CR^{25}R^{26}-$
 $CR^{27}R^{28}R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}-X-CR^{27}R^{28}R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-X-CR^{25}R^{26}-CR^{27}R^{28}-$
 $CR^{29}R^{30}R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}-X-CR^{27}R^{28}-CR^{29}R^{30}R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}-$
 $CR^{27}R^{28}-X-CR^{29}R^{30}R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-X-CR^{25}R^{26}-CR^{27}R^{28}-CR^{29}R^{30}-CR^{31}R^{32}R^{22}$,
 $-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}-X-CR^{27}R^{28}-CR^{29}R^{30}-CR^{31}R^{32}R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}-CR^{27}R^{28}-X-$
 $CR^{29}R^{30}-CR^{31}R^{32}R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-CR^{25}R^{26}-CR^{27}R^{28}-CR^{29}R^{30}-X-CR^{31}R^{32}R^{22}$; và X là $-$
 $O-$, và $R^{22}-R^{32}$ độc lập với nhau là $-H$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$.

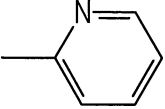
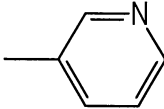
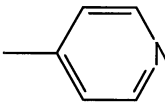
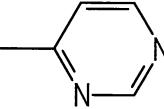
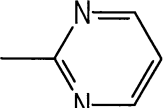
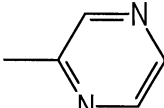
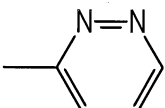
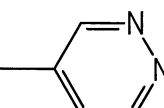
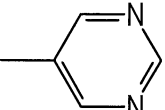
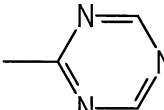
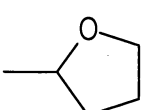
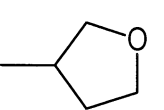
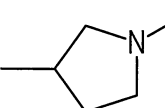
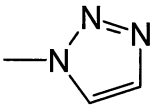
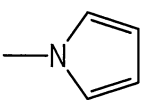
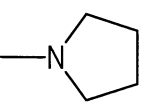
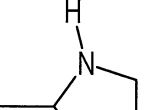
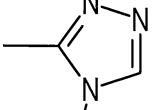
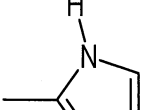
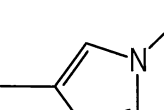
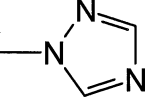
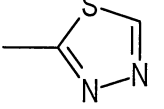
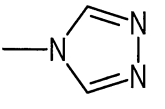
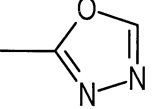
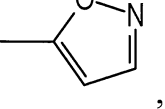
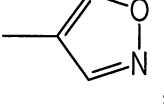
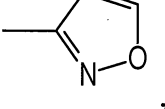
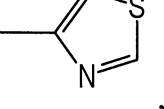
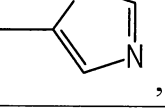
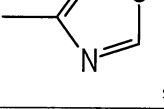
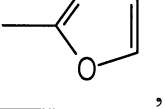
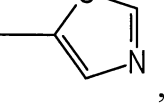
Còn tốt hơn nữa là R^{136} là $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{R}^{22}$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{22}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{R}^{22}$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{22}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{22}$.

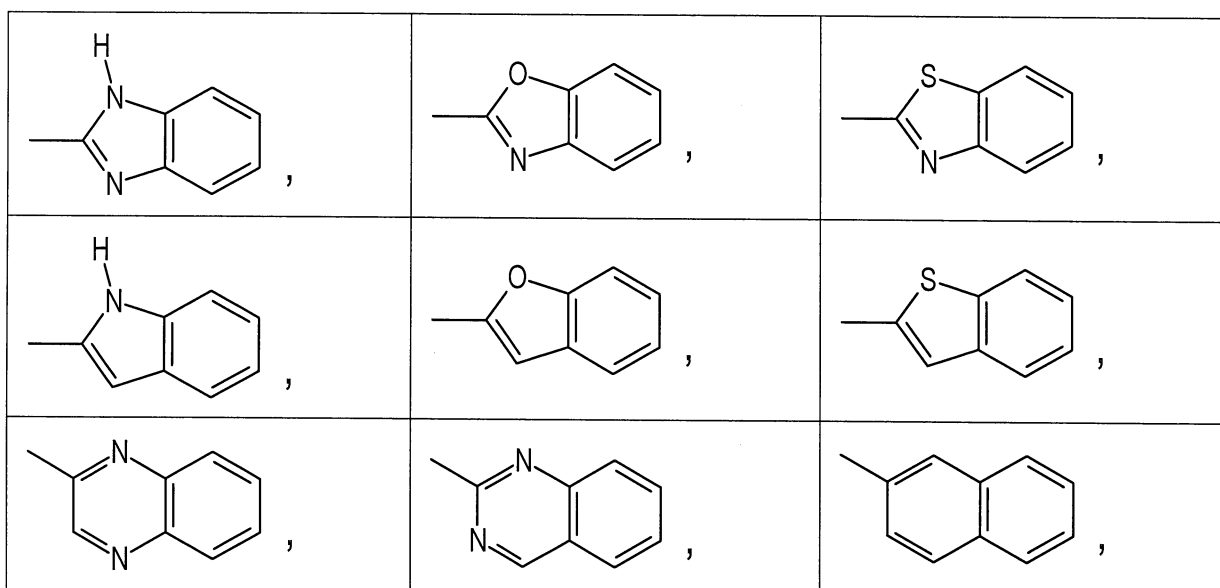
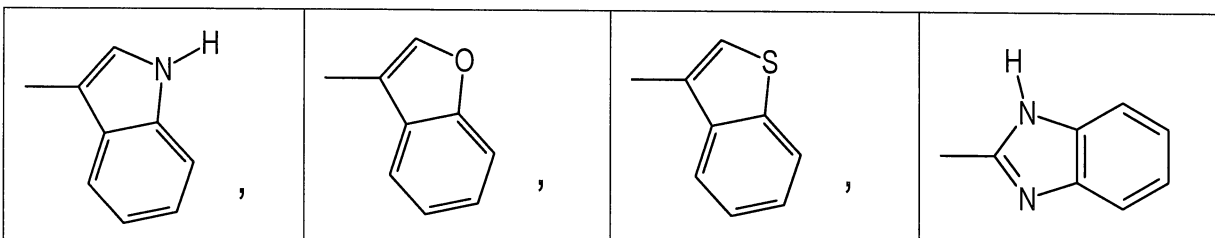
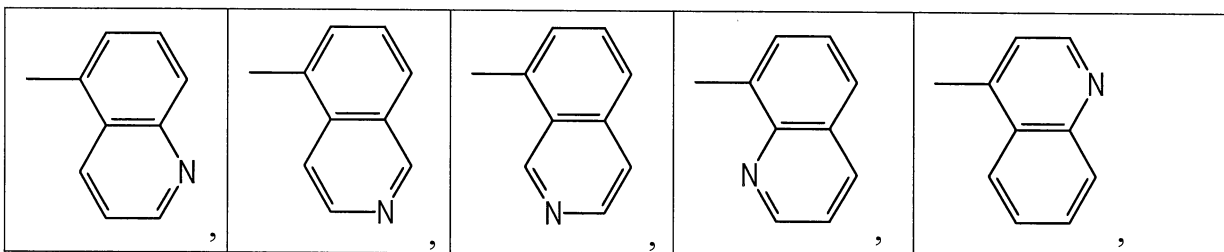
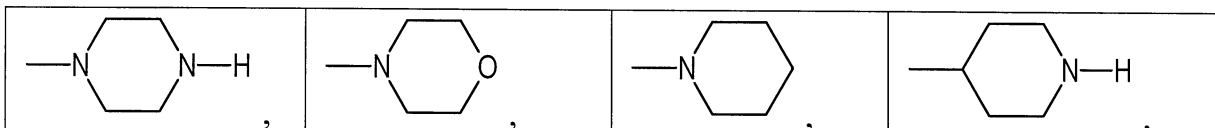
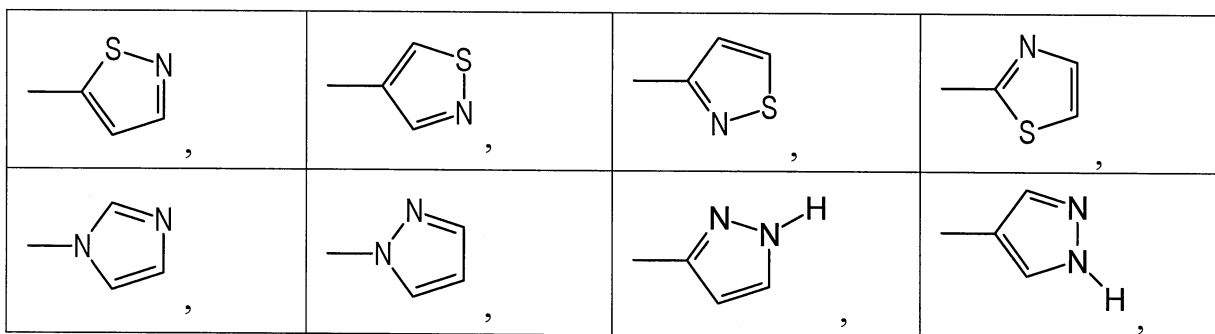
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{R}^{22}$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{22}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{22}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{22}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{R}^{22}$; và R^{22} là $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$.

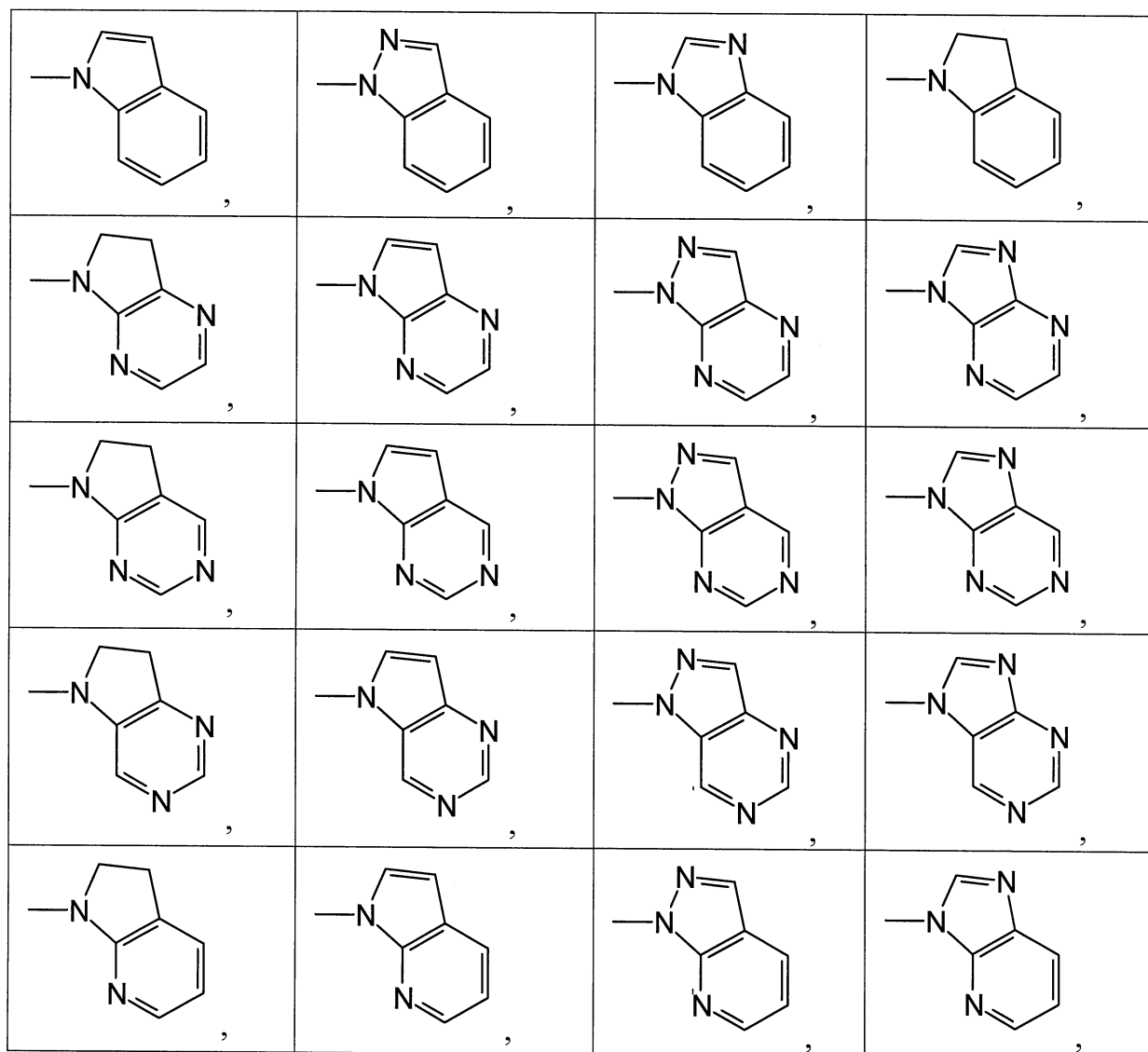
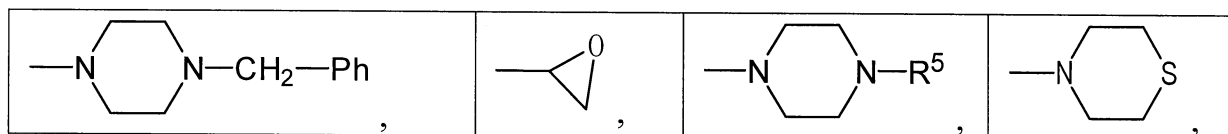
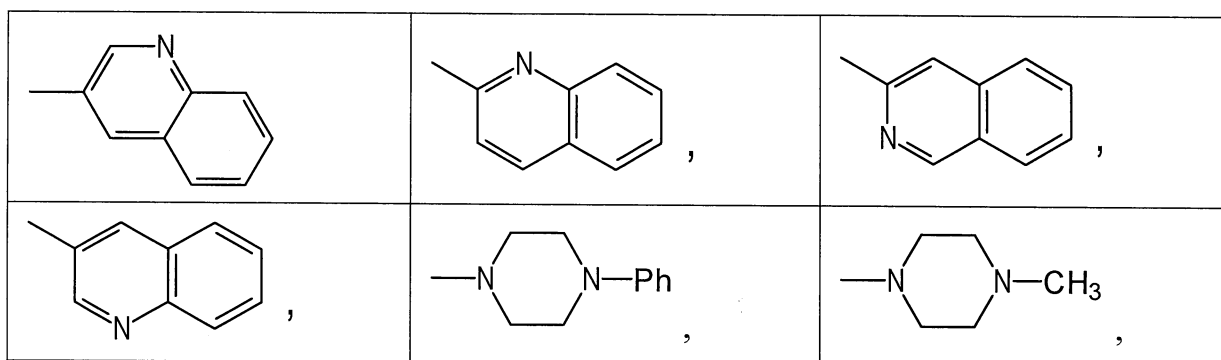
Thậm chí còn tốt hơn nữa là R^{136} là $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{R}^{22}$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{22}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{R}^{22}$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{22}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{22}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{R}^{22}$; và R^{22} là $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$.

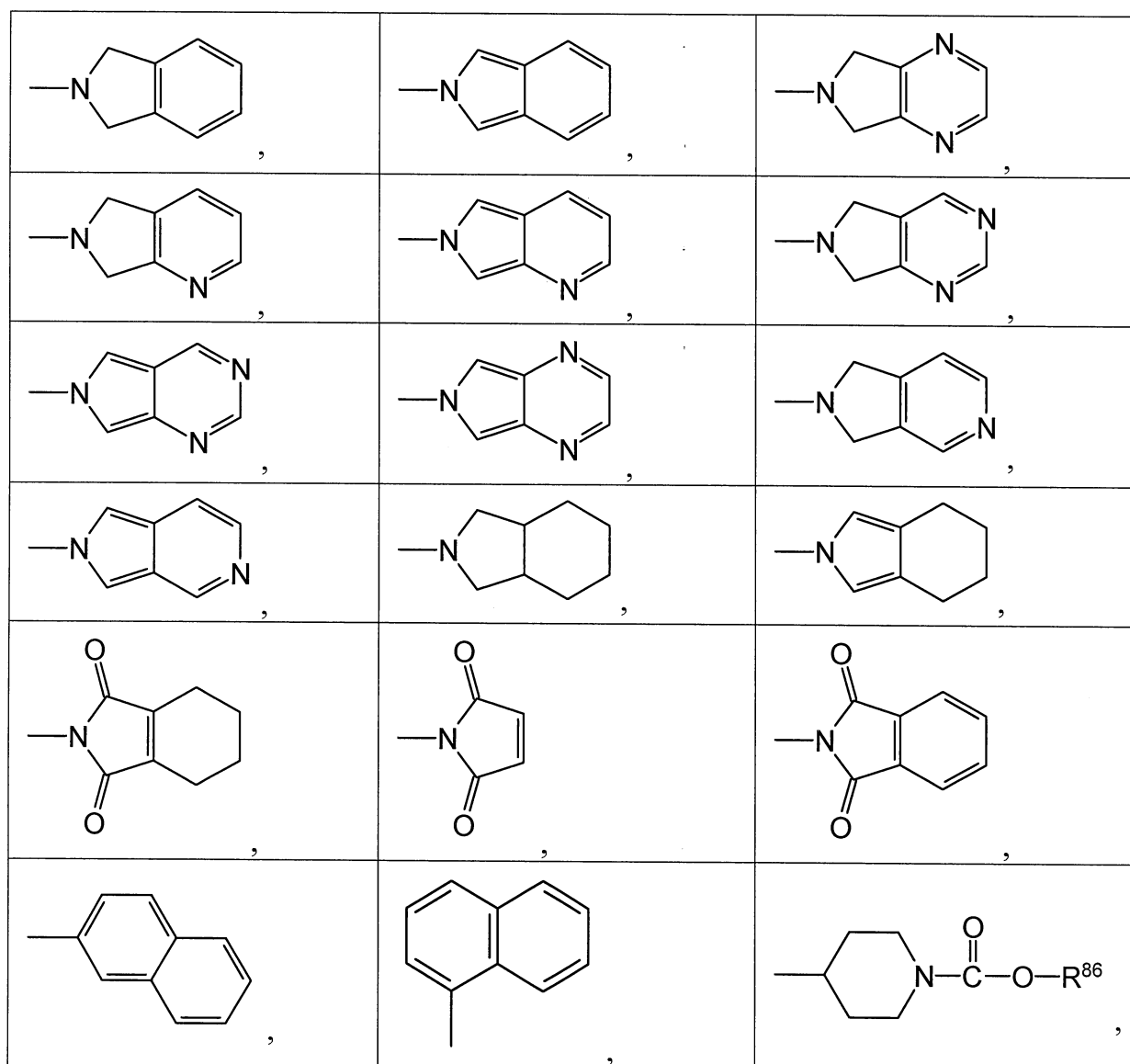
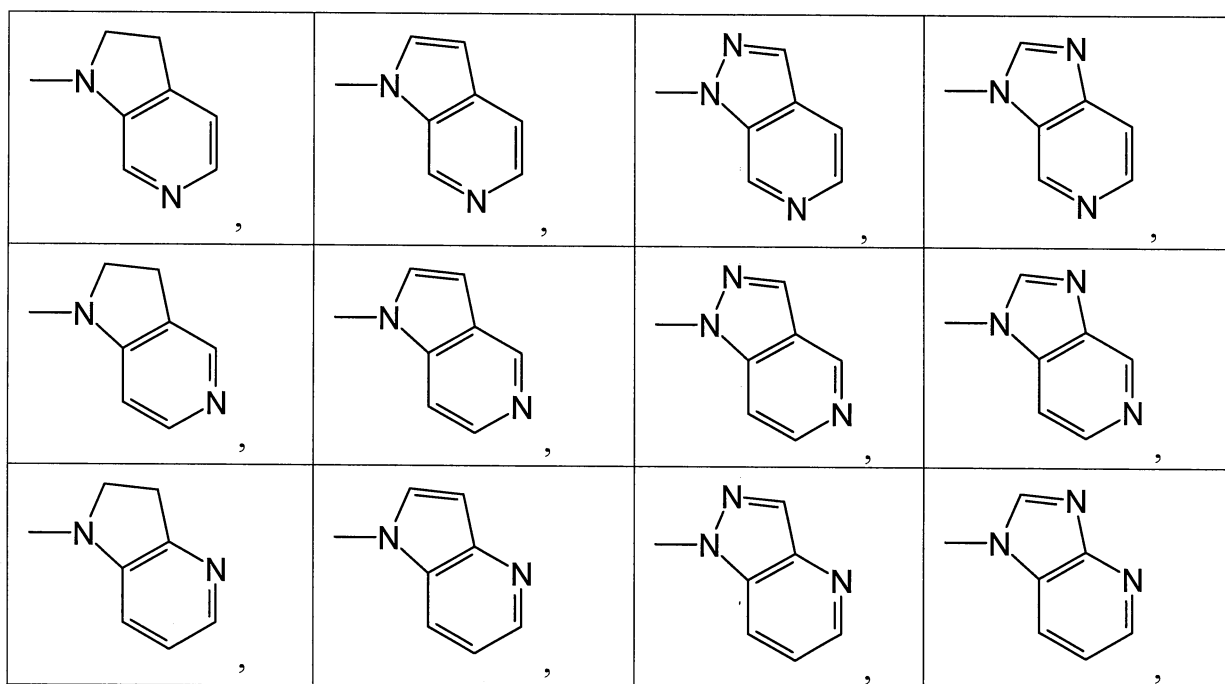
Tốt nhất là R^{136} là $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CF}_3$.

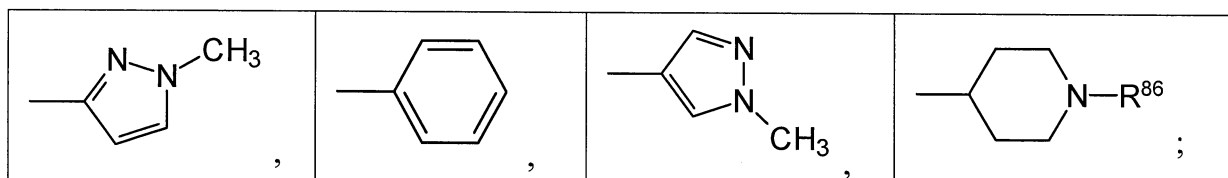
Tốt hơn là R^{113} là



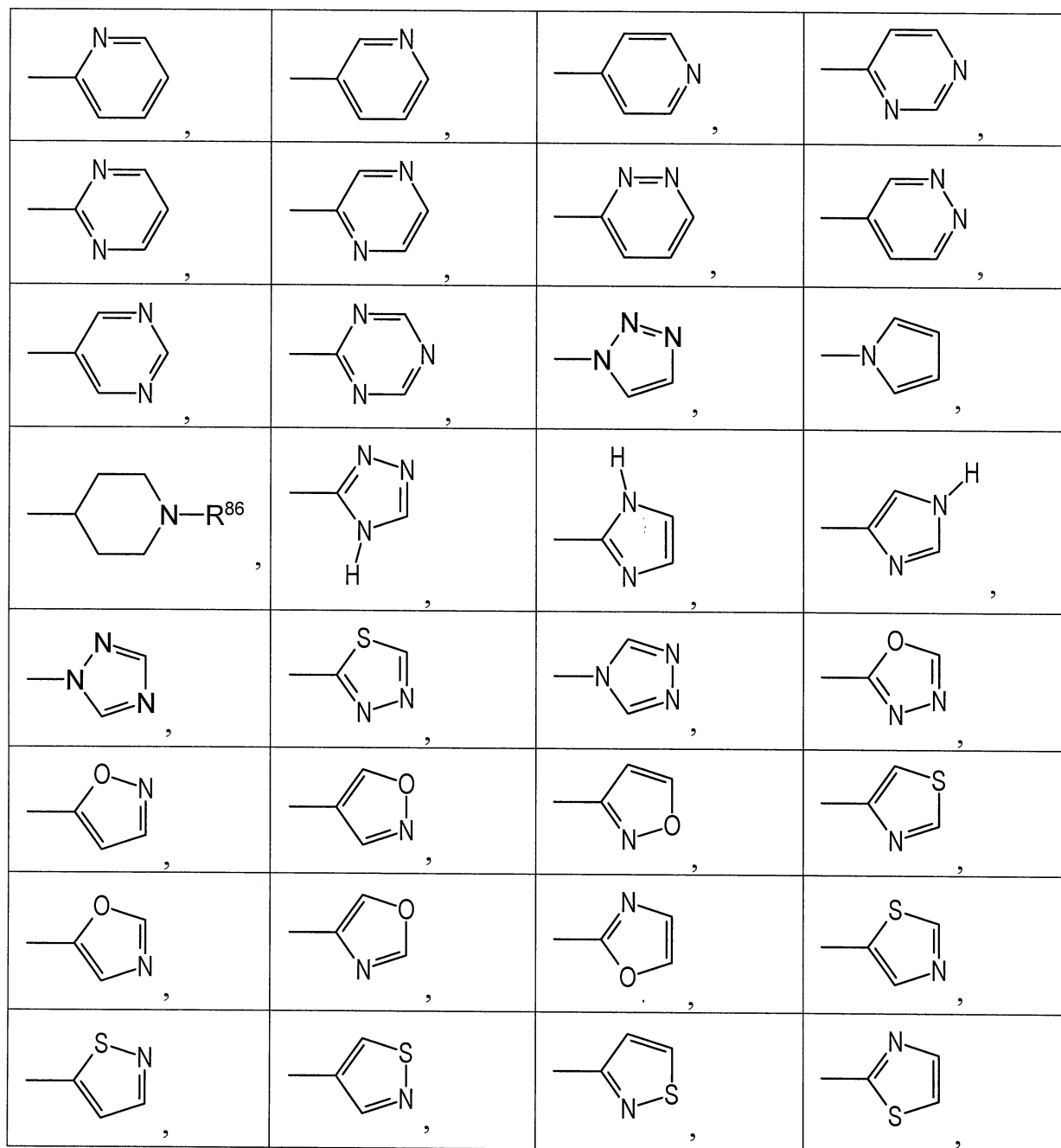


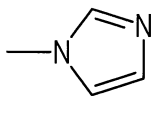
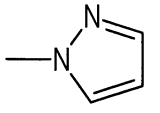
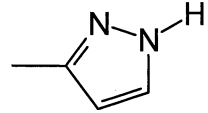
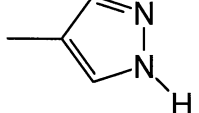
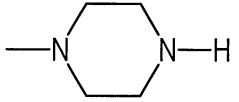
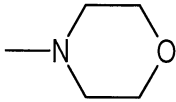
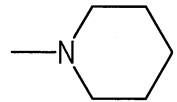
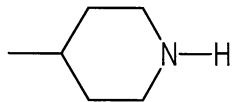
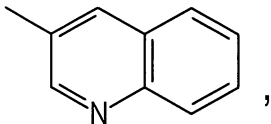
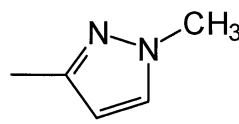
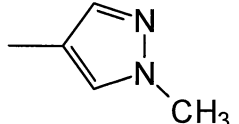
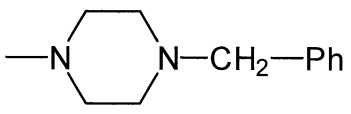
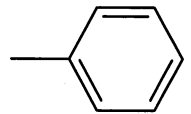
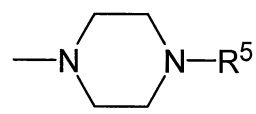
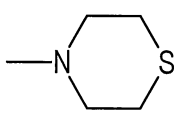
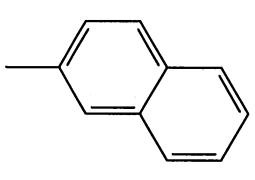
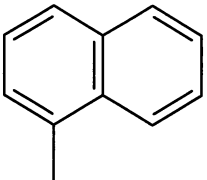
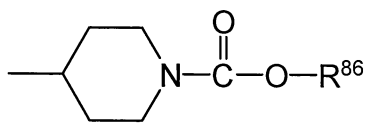




trong đó, các gốc R^{113} nêu trên có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-C_2H_4-N(CH_3)_2$, $-CN$, $-CF_3$, $=O$, $-R^{16}$, $-R^{17}$, $-R^{106}$, $-O-R^{107}$, $-R^{108}$, $-R^{109}$, và trong đó, R^{16} , R^{17} , R^{100} , R^{101} , R^{102} , R^{103} , R^{106} , R^{107} , R^{108} , R^{109} , R^{113} , và R^{136} như được bộc lộ trong sáng chế.

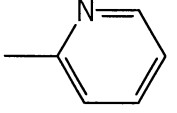
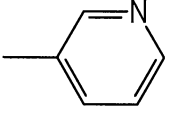
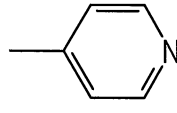
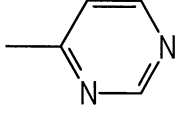
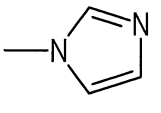
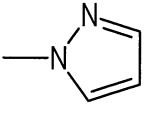
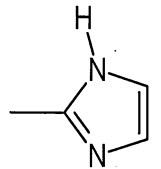
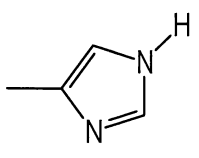
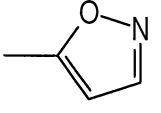
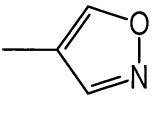
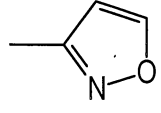
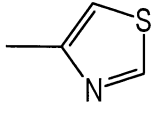
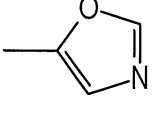
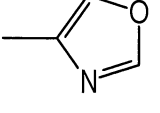
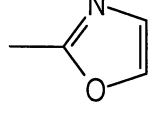
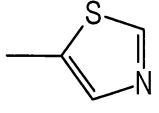
Còn tốt hơn nữa là R^{113} là

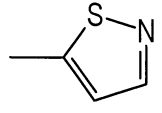
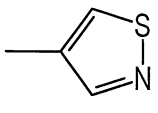
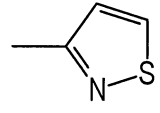
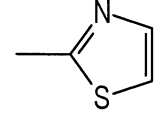
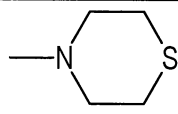
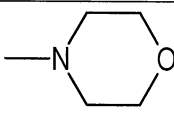
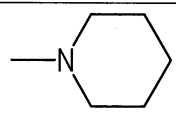
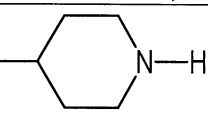
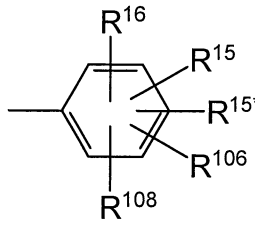
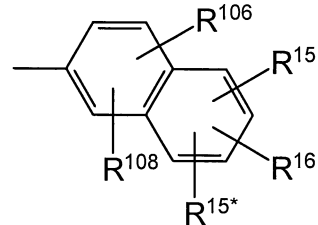
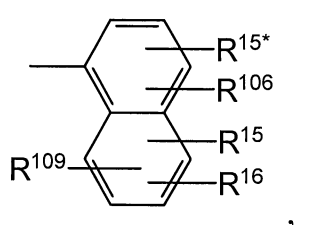
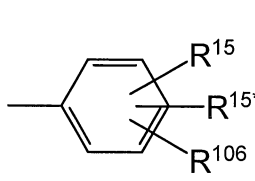
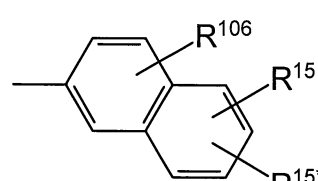
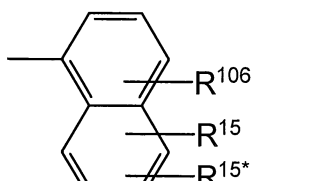
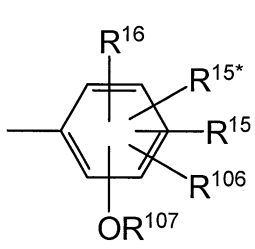
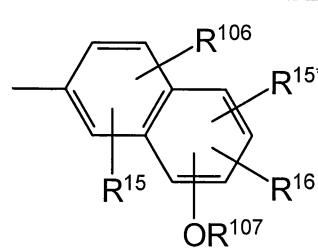
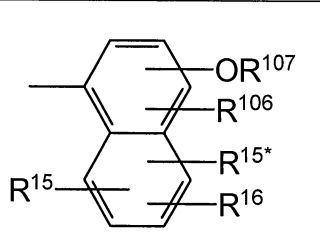
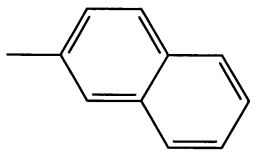
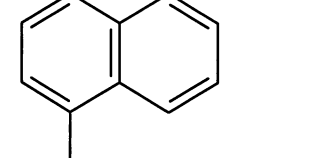
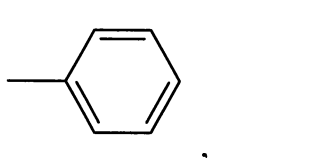


trong đó, các gốc R^{113} nêu trên có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-C_2H_4-N(CH_3)_2$, $-CN$, $-CF_3$, $=O$, $-R^{16}$, $-R^{17}$, $-R^{106}$, $-O-R^{107}$, $-R^{108}$, $-R^{109}$, và trong đó, R^{16} , R^{17} , R^{100} , R^{101} , R^{102} , R^{103} , R^{106} , R^{107} , R^{108} , R^{109} , R^{113} , và R^{136} như được bộc lộ trong sáng chế.

Còn tốt hơn nữa là R^{113} là

trong đó, R^{15} , R^{15*} , R^{16} , R^{106} , R^{107} , R^{108} , và R^{109} như được bộc lộ trong sáng chế and tốt hơn nữa là R^{109} là $-H$, $-C\equiv CH$, hoặc $-CH_2-C\equiv CH$; và R^{108} là $-H$, $-CH=CH_2$, hoặc $-CH_2-CH=CH_2$; và

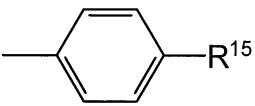
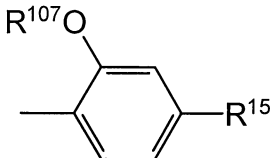
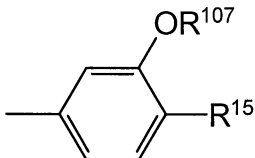
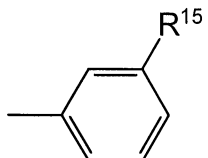
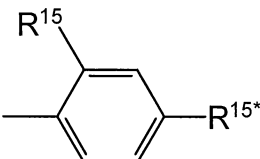
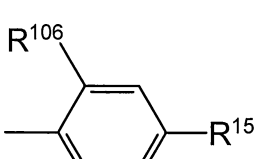
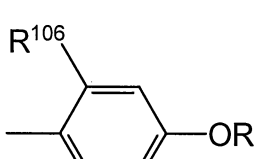
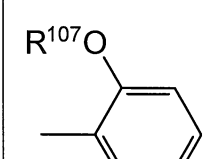
R^{16} , R^{106} và R^{107} độc lập với nhau là $-H$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-Ph$, $-CH_2-Ph$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, $-C_5H_{11}$, $-CH(CH_3)-C_3H_7$, $-CH_2-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2-C_2H_5$, $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-CH(C_2H_5)_2$, $-C_2H_4-CH(CH_3)_2$, $-C_6H_{13}$, $-C_3H_6-CH(CH_3)_2$, $-C_2H_4-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)-C_3H_7$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$,

$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)_3$;

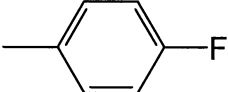
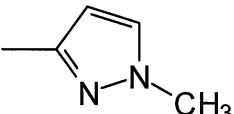
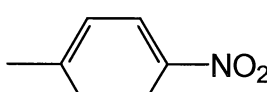
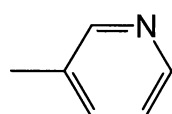
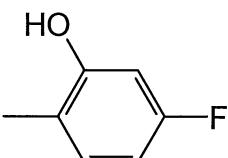
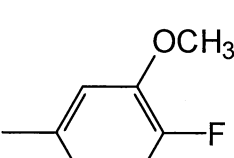
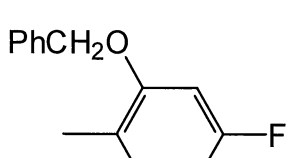
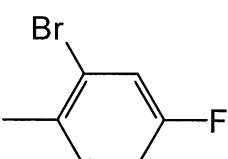
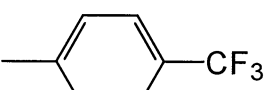
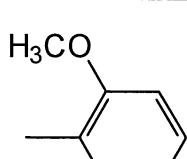
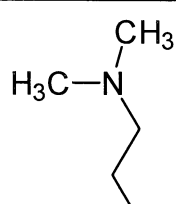
và R^{15} và R^{15*} độc lập với nhau là $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$,
 $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $=\text{O}$;

Còn tốt hơn nữa là R^{15} và R^{15*} độc lập với nhau là $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$,
 $-\text{NH}_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, và còn tốt hơn nữa là R^{16} là $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$; R^{106} là tốt
hơn nữa là $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$; và R^{107} là tốt hơn nữa là $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{Ph}$, $-\text{CH}_2-\text{Ph}$,
 $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_4\text{H}_9$;

Tốt nhất là R^{113} là

Tốt hơn là gốc R^{14} là: $-\text{H}$, $-\text{Br}$,
 $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{Ph}$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CF}_3$

Trong trường hợp R^{14} được gắn vào nguyên tử nitơ, R^{14} không phải là $-Br$.

Tốt hơn là R^{13} là $-H$, $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$, $-CH_2-C\equiv CH$, xyclo- C_3H_5 , $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OC_2H_5$, $-OC_3H_7$, $-OCH(CH_3)_2$, hoặc $-OC_4H_9$;

Tốt hơn nữa là R^{13} là $-H$, $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-CH_2-C\equiv CH$, xyclo- C_3H_5 , $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OC_2H_5$, hoặc $-OC_3H_7$.

Còn tốt hơn nữa là R^{13} là $-H$, $-OH$, $-F$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-C_2H_5$, $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, hoặc $-OC_2H_5$.

Tốt nhất là R^{13} là $-H$, $-F$, $-CH_3$, $-CF_3$, hoặc $-C_2H_5$.

Tốt hơn là R^{12} là $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHR^{19}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OC_2F_5$, $-OC_2H_5$, $-OC_3H_7$, $-O$ -xyclo- C_3H_5 , $-OCH_2$ -xyclo- C_3H_5 , $-O-C_2H_4$ -xyclo- C_3H_5 , $-O-C_3H_6$ -xyclo- C_3H_5 , $-OCH(CH_3)_2$, $-OC(CH_3)_3$, $-OC_4H_9$, $-OPh$, $-NO_2$, $-R^{94}$, $-OR^{94}$, $-NHCH_3$, $-NHC_2H_5$, $-NHC_3H_7$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-NHC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(C_2H_5)_2$, $-N(C_3H_7)_2$, $-N[CH(CH_3)_2]_2$, $-N[C(CH_3)_3]_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$, $-CH_2-CH_2F$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2Cl$, $-CH_2-CH_2Br$, $-CH_2-CH_2I$, xyclo- C_3H_5 , $-CH_2$ -xyclo- C_3H_5 , $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, $-C_5H_{11}$, $-CH(CH_3)-C_3H_7$, $-CH_2-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2-C_2H_5$, $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-CH(C_2H_5)_2$, $-C_2H_4-CH(CH_3)_2$, $-C_6H_{13}$, $-C_3H_6-CH(CH_3)_2$, $-C_2H_4-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-C_4H_9$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$
 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-$
 C_2H_5 , $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$
 C_2H_5 , $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7$;

và tốt hơn là R^{94} là $-\text{CR}^{58}\text{R}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-\text{CR}^{16}\text{R}^{17}\text{R}^{58}$, $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-\text{CR}^{61}\text{R}^{62}-$
 $\text{CR}^{16}\text{R}^{17}\text{R}^{58}$, $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-\text{CR}^{61}\text{R}^{62}-\text{CR}^{63}\text{R}^{64}-\text{CR}^{16}\text{R}^{17}\text{R}^{58}$, $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-\text{CR}^{61}\text{R}^{62}-\text{CR}^{63}\text{R}^{64}-$
 $\text{CR}^{65}\text{R}^{66}-\text{CR}^{16}\text{R}^{17}\text{R}^{58}$, $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-\text{CR}^{61}\text{R}^{62}-\text{CR}^{63}\text{R}^{64}-\text{CR}^{65}\text{R}^{66}-\text{CR}^{67}\text{R}^{68}-\text{CR}^{16}\text{R}^{17}\text{R}^{58}$, $-\text{CR}^{58}\text{R}^{59}\text{R}^{60}$,
 $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-\text{CR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{58}$, $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-\text{CR}^{61}\text{R}^{62}-\text{CR}^{63}\text{R}^{64}\text{R}^{58}$, $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-$
 $\text{CR}^{61}\text{R}^{62}-\text{CR}^{63}\text{R}^{64}-\text{CR}^{65}\text{R}^{66}\text{R}^{58}$, $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-\text{CR}^{61}\text{R}^{62}-\text{CR}^{63}\text{R}^{64}-\text{CR}^{65}\text{R}^{66}-\text{CR}^{67}\text{R}^{68}\text{R}^{58}$,

và tốt hơn là $\text{R}^{58} - \text{R}^{68}$ độc lập với nhau là $-\text{H}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$,
 $-\text{R}^{71}$, $-\text{O}-\text{R}^{71}$, $-\text{R}^{72}$, $-\text{O}-\text{R}^{95}$, $-\text{R}^{96}$, $-\text{O}-\text{R}^{104}$, $-\text{R}^{105}$, $-\text{CR}^{16}\text{R}^{17}\text{H}$, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$;

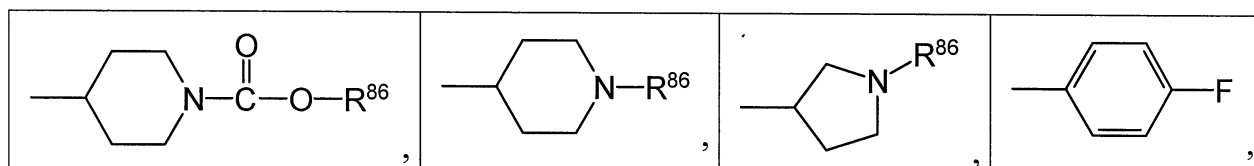
trong đó, R^{16} , R^{17} , R^{19} , R^{20} , R^{71} , R^{72} , R^{95} , R^{96} , R^{104} , và R^{105} như được bộc lộ trong
 sáng chế.

Tốt hơn nữa là R^{12} là $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-$
 CH_2F , $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$, xyclo- C_3H_5 , $-\text{CH}_2\text{-xyclo-}\text{C}_3\text{H}_5$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}_5\text{H}_{11}$, $-\text{C}_6\text{H}_{13}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OC}_2\text{F}_5$,
 $-\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{OC}_3\text{H}_7$, $-\text{O-xyclo-}\text{C}_3\text{H}_5$, $-\text{OCH}_2\text{-xyclo-}\text{C}_3\text{H}_5$, $-\text{O-C}_2\text{H}_4\text{-xyclo-}\text{C}_3\text{H}_5$,
 $-\text{O-C}_3\text{H}_6\text{-xyclo-}\text{C}_3\text{H}_5$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{OC}_4\text{H}_9$, $-\text{OPh}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{R}^{94}$, $-\text{OR}^{94}$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHC}_2\text{H}_5$, $-\text{NHC}_3\text{H}_7$,
 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$, $-\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$,
 $-\text{N}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]_2$;

Và tốt hơn là R^{94} là $-\text{CR}^{58}\text{R}^{59}\text{R}^{60}$, $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-\text{CR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{58}$, $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-\text{CR}^{61}\text{R}^{62}-$
 $\text{CR}^{63}\text{R}^{64}\text{R}^{58}$, $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-\text{CR}^{61}\text{R}^{62}-\text{CR}^{63}\text{R}^{64}-\text{CR}^{65}\text{R}^{66}\text{R}^{58}$, $-\text{CR}^{59}\text{R}^{60}-\text{CR}^{61}\text{R}^{62}-\text{CR}^{63}\text{R}^{64}-$
 $\text{CR}^{65}\text{R}^{66}-\text{CR}^{67}\text{R}^{68}\text{R}^{58}$,

và $R^{59} - R^{68}$ độc lập với nhau là $-H$, $-NH_2$, $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OC_2H_5$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CF_3$, $-C(CH_3)_3$;

và tốt hơn là R^{58} là $-CH_3$, $-CF_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, $-C_5H_{11}$, $-CH(CH_3)-C_3H_7$, $-CH_2-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2-C_2H_5$, $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-CH(C_2H_5)_2$, $-C_2H_4-CH(CH_3)_2$, $-C_6H_{13}$, $-C_3H_6-CH(CH_3)_2$, $-C_2H_4-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)-C_3H_7$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-C(CH_3)_2-C_2H_5$, $-C(CH_3)_2-C_3H_7$, $-C(CH_3)_2-CH(CH_3)_2$, $-C_2H_4-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$, $-Ph$, $-CH_2-Ph$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OC_2H_5$, $-OC_3H_7$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OC_4H_9$, $-OCH_2-CH(CH_3)_2$, $-OCH(CH_3)-C_2H_5$, $-OC(CH_3)_3$, $-OC_5H_{11}$, $-OCH_2-C(CH_3)_3$, $-OCH(C_2H_5)_2$, $-OC_2H_4-CH(CH_3)_2$, $-OC_6H_{13}$, $-OPh$, $-OCH_2-Ph$, $-NHCH_3$, $-NHC_2H_5$, $-NHC_3H_7$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-NHC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(C_2H_5)_2$, $-N(C_3H_7)_2$, $-N[CH(CH_3)_2]_2$, $-N[C(CH_3)_3]_2$,



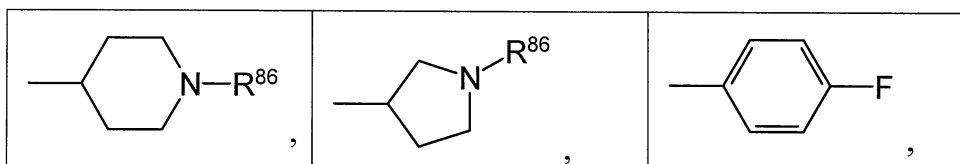
trong đó, R^{86} như được bộc lộ trong sáng chế.

Còn tốt hơn nữa là R^{12} là $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-NH_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CH_2-CH_2F$, $-CH_2-CF_3$, $-xyclo-C_3H_5$, $-CH_2-xyclo-C_3H_5$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, $-C_5H_{11}$, $-C_6H_{13}$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OC_2F_5$, $-OC_2H_5$, $-OC_3H_7$, $-O-xyclo-C_3H_5$, $-OCH_2-xyclo-C_3H_5$, $-O-C_2H_4-xyclo-C_3H_5$, $-O-C_3H_6-xyclo-C_3H_5$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OC(CH_3)_3$, $-OC_4H_9$, $-OPh$, $-NO_2$, $-R^{94}$, $-OR^{94}$, $-NHCH_3$, $-NHC_2H_5$, $-NHC_3H_7$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-NHC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(C_2H_5)_2$, $-N(C_3H_7)_2$, $-N[CH(CH_3)_2]_2$, $-N[C(CH_3)_3]_2$;

và tốt hơn là R^{94} là $-CH_2R^{58}$, $-CH_2-CH_2R^{58}$, $-CH_2-CH_2-CH_2R^{58}$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2R^{58}$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2R^{58}$,

và tốt hơn là R^{58} là $-CH_3$, $-CF_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-Ph$, $-CH_2-Ph$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OC_2H_5$, $-OC_3H_7$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OC_4H_9$, $-OCH_2-CH(CH_3)_2$, $-$

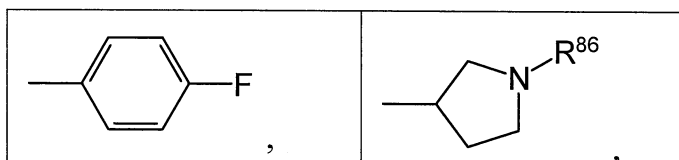
$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{-C}_2\text{H}_5$, $\text{-OC}(\text{CH}_3)_3$, $\text{-OC}_5\text{H}_{11}$, $\text{-OC}_6\text{H}_{13}$, -OPh , $\text{-OCH}_2\text{-Ph}$,
 -NHCH_3 , $\text{-NHC}_2\text{H}_5$, $\text{-NHC}_3\text{H}_7$, $\text{-NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{-NHC}(\text{CH}_3)_3$, $\text{-N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$,
 $\text{-N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$,



và tốt hơn là R^{86} là -H , -CH_3 , -CF_3 , $\text{-C}_2\text{H}_5$, $\text{-C}_3\text{H}_7$, $\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{-C}_4\text{H}_9$, -Ph , $\text{-CH}_2\text{-Ph}$.

Thậm chí còn tốt hơn nữa là R^{12} là -H , -F , -Cl , -Br , -CF_3 , $\text{xyclo-C}_3\text{H}_5$,
 -CH_3 , $\text{-C}_2\text{H}_5$, $\text{-C}_3\text{H}_7$, $\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{-C}_4\text{H}_9$, -OH , -NH_2 , -OCH_3 , -OCF_3 , $\text{-OC}_2\text{H}_5$, $\text{-OC}_3\text{H}_7$,
 $\text{-O-xyclo-C}_3\text{H}_5$, $\text{-OCH}_2\text{-xyclo-C}_3\text{H}_5$, $\text{-OCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{-OC}(\text{CH}_3)_3$, $\text{-OC}_4\text{H}_9$, -NO_2 ,
 $\text{-N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $\text{-N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$, $\text{-OCH}_2\text{R}^{58}$, $\text{-OCH}_2\text{-CH}_2\text{R}^{58}$, $\text{-OCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^{58}$,
 $\text{-OCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^{58}$, $\text{-CH}_2\text{R}^{58}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^{58}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^{58}$,
 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^{58}$,

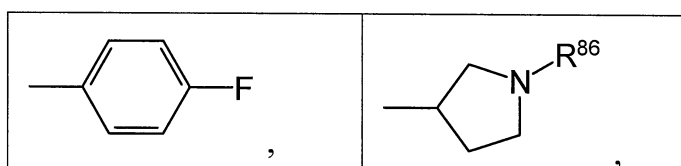
và tốt hơn là R^{58} là -CH_3 , -CF_3 , $\text{-C}_2\text{H}_5$, $\text{-C}_3\text{H}_7$, $\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$, -Ph , -OCH_3 , -OCF_3 ,
 $\text{-OC}_2\text{H}_5$, $\text{-OC}_3\text{H}_7$, $\text{-OCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{-N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $\text{-N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$,



và tốt hơn là R^{86} là -H , -CH_3 , -CF_3 , $\text{-C}_2\text{H}_5$, $\text{-C}_3\text{H}_7$, $\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$.

Tốt nhất là R^{12} là -H , -F , -Cl , -Br , -CF_3 , $\text{xyclo-C}_3\text{H}_5$, -CH_3 ,
 $\text{-C}_2\text{H}_5$, $\text{-C}_3\text{H}_7$, $\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$, -OH , -NH_2 , -OCH_3 , -OCF_3 , $\text{-OC}_2\text{H}_5$, $\text{-OC}_3\text{H}_7$,
 $\text{-O-xyclo-C}_3\text{H}_5$, $\text{-OCH}_2\text{-xyclo-C}_3\text{H}_5$, $\text{-OCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{-OC}(\text{CH}_3)_3$, $\text{-OC}_4\text{H}_9$, -NO_2 ,
 $\text{-OCH}_2\text{R}^{58}$, $\text{-OCH}_2\text{-CH}_2\text{R}^{58}$, $\text{-OCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^{58}$, $\text{-OCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^{58}$,
 $\text{-CH}_2\text{R}^{58}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^{58}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^{58}$,

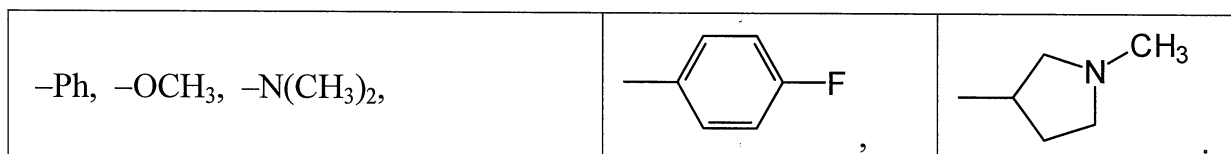
và tốt hơn là R^{58} là -Ph , -OCH_3 , -OCF_3 , $\text{-OC}_2\text{H}_5$, $\text{-N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$,



và tốt hơn là R^{86} là -H , -CH_3 , -CF_3 , $\text{-C}_2\text{H}_5$.

Tốt hơn là gốc R^{12} là:

$-H$, $-Br$, $-CH_3$, $-NH_2$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCH_2\text{-xyclo-}C_3H_5$, $-OCH(CH_3)_2$, $-NO_2$, $-OCH_2R^{58}$, $-OCH_2-CH_2R^{58}$, $-OCH_2-CH_2-CH_2R^{58}$, $-CH_2-CH_2R^{58}$, và tốt hơn là R^{58} là



Trong trường hợp R^{12} được gắn vào nguyên tử nitơ, tốt hơn nếu R^{12} không phải là nhóm alkoxy và hydro và tốt hơn là R^{12} là các nhóm và các nhóm ưu tiên nêu trên mà được liên kết với nguyên tử nitơ trên vòng này thông qua nguyên tử cacbon.

Sáng chế cũng đề xuất dạng N-oxit của hợp chất có công thức (I) nêu trên. Nhìn chung, các N-oxit này có thể được tạo ra bằng các phương pháp thông thường, như cho hợp chất có công thức (I) phản ứng với ozon với sự có mặt của nhôm oxit ướt.

Chất hỗ biến được xác định là hợp chất hữu cơ mà có thể hỗ biến bằng phản ứng hóa học được gọi là sự hỗ biến hóa. Tốt hơn, sự hỗ biến hóa có thể được xúc tác bởi bazơ hoặc axit hoặc các hợp chất thích hợp khác.

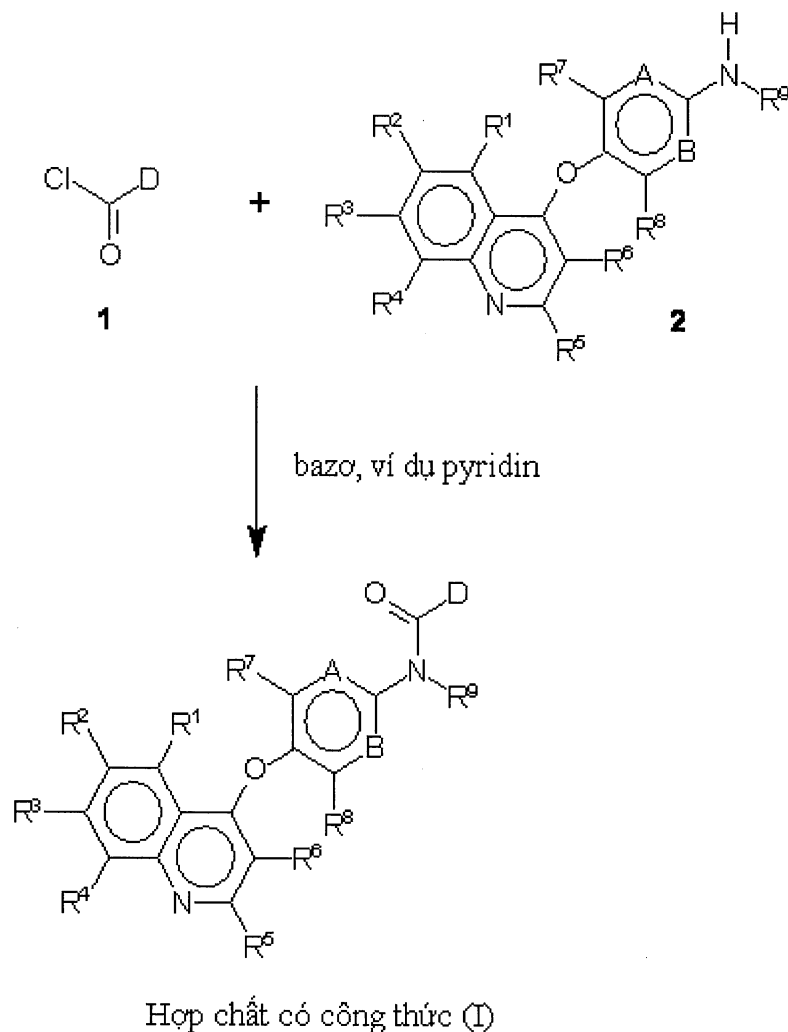
Hợp chất theo sáng chế có thể tạo muối với axit hoặc bazơ vô cơ hoặc hữu cơ. Ví dụ về các axit thích hợp là axit hydrocloric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit phosphoric, axit axetic, axit xitric, axit oxalic, axit malonic, axit salixylic, axit p-aminosalixylic, axit malic, axit fumaric, axit succinic, axit ascorbic, axit maleic, axit sulfonic, axit phosphonic, axit perchloric, axit nitric, axit formic, axit propionic, axit gluconic, axit lactic, axit tartaric, axit hydroxymaleic, axit pyruvic, axit phenylaxetic, axit benzoic, axit p-aminobenzoic, axit p-hydroxybenzoic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit nitrous, axit hydroxyetansulfonic, axit etylensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit naphtylsulfonic, axit sulfanilic, axit camphorsulfonic, axit china, axit mandelic, axit o-metylmandelic, axit hydro-benzensulfonic, axit picric, axit adipic, axit D-o-tolyltartaric, axit tartronic, axit (o, m, p)-toluic, axit naphtylamin sulfonic, axit triflo axetic, và các axit carboxylic hoặc vô cơ khác được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các muối này được tổng hợp bằng cách cho hợp chất có công thức (I) ở dạng bazơ tự do phản ứng với lượng axit thích hợp vừa đủ để tạo ra muối theo phương pháp thông thường được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở nhiều dạng đa hình khác nhau.

Trong trường hợp hợp chất theo sáng chế mang các nhóm axit, các muối cũng có thể được tạo ra từ các bazơ hữu cơ hoặc vô cơ. Ví dụ về bazơ hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp là, NaOH, KOH, NH_4OH , tetraalkylamoni hydroxit, lysin hoặc arginin và các bazơ tương tự. Các muối này có thể được tổng hợp bằng phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ bằng cách cho dung dịch chứa hợp chất có công thức (I) phản ứng với dung dịch axit, được chọn từ nhóm nêu trên.

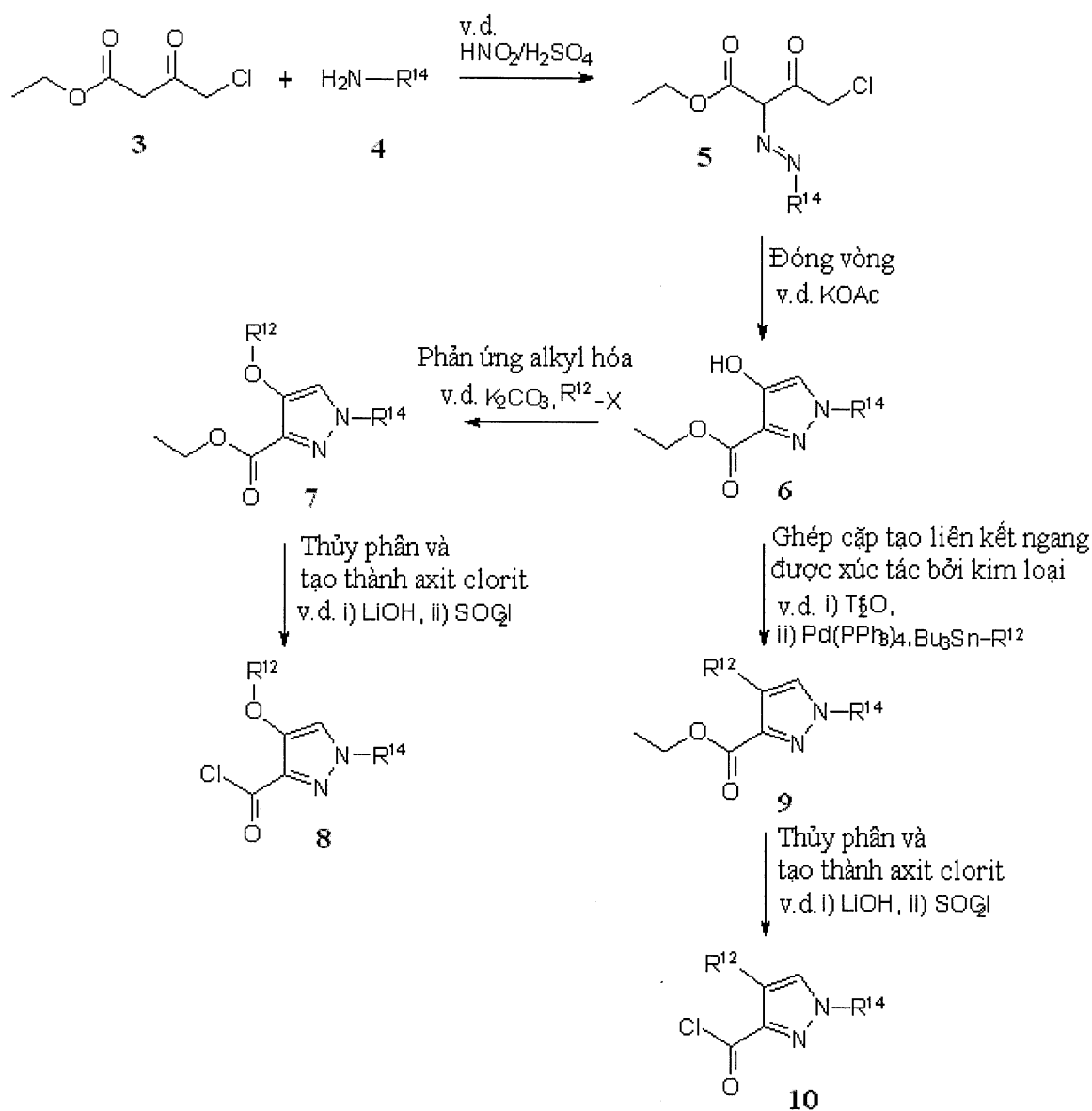
Phương pháp tổng hợp hợp chất theo sáng chế

Phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức (I) được thể hiện trên Sơ đồ 1. Phản ứng của clorua axit **1** và anilin **2** được thực hiện với có mặt của bazơ như pyridin và tùy ý trong dung môi trơ như DCM (diclometan). Nhiều clorua axit **1** là có bán trên thị trường. Clorua axit **1** cũng có thể được điều chế từ các axit cacboxylic có bán trên thị trường theo các quy trình chuẩn, sử dụng thionyl clorua hoặc oxalyl clorua làm chất phản ứng. Theo cách khác, axit cacboxylic có thể được ghép cặp trực tiếp với anilin **2** theo các quy trình chuẩn, như sử dụng HBTU (N,N,N',N'-Tetrametyl-O-(1H-benzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat) hoặc HATU (O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat) để thu được hợp chất có công thức (I).



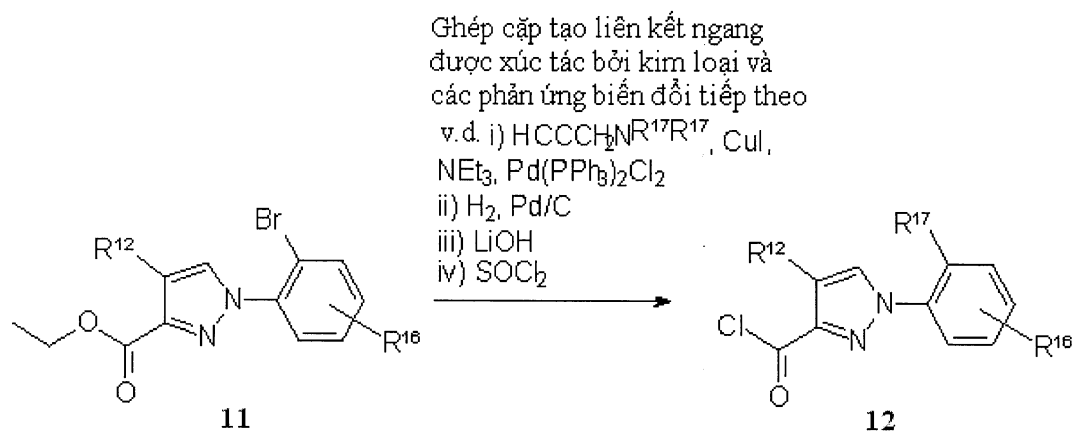
Sơ đồ 1

Phương pháp tổng hợp các pyrazol được thể hiện trên Sơ đồ 2. Thu được các chất dẫn xuất diazoni 5 thông qua phản ứng của etyl 4-clo-3-oxo-butanoat 3 với các anilin 4 khác nhau. Sau đó phản ứng đóng vòng của hợp chất 5 thành pyrazol 6 tương ứng có thể đạt được bằng cách sử dụng bazơ như KOAc (kali axetat), như được mô tả trong tài liệu (Chattaway, F.D.; Ashworth, D.R.; Grimwalde, M. Journal of the Chemical Society **1935**, 117-120). Nhóm hydroxyl của hợp chất 6 có thể được biến đổi bằng phản ứng alkyl hóa, ví dụ sử dụng etyl iodua và K_2CO_3 trong DMF (dimetylformamit) để thu được pyrazol 7. Theo cách khác, nhóm hydroxyl của hợp chất 6 có thể được biến đổi thành triflat tương ứng mà sau đó có thể được sử dụng trong phản ứng ghép cặp tạo liên kết ngang được xúc tác bởi kim loại để thu được hợp chất 9. Cuối cùng, thủy phân các hợp chất 7/9 và sau đó tạo clorua axit để thu được các pyrazol 8/10.

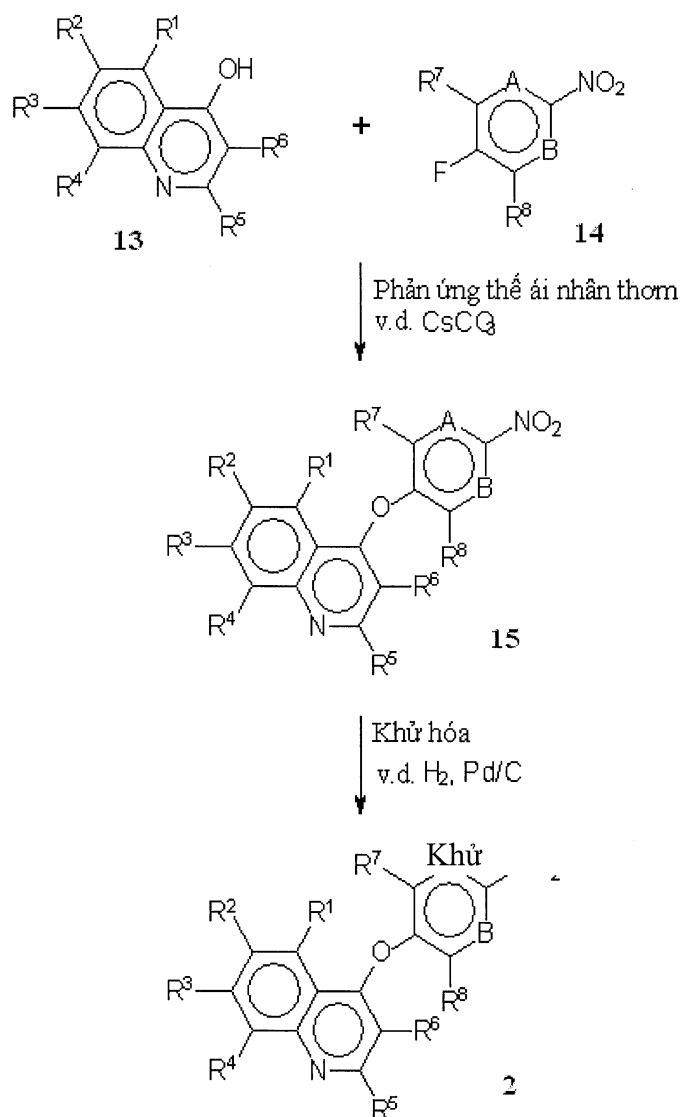


Sơ đồ 2

Phản ứng biến đổi các nhóm thế của hợp chất pyrazol **11** được thể hiện trên Sơ đồ 3. Chất dẫn xuất bromit **11** này có thể được sử dụng trong phản ứng ghép cặp tạo liên kết ngang được xúc tác bởi kim loại, ví dụ trong các điều kiện Sonogashira sử dụng alkyn, đồng iodua và diclo-bis (triphenylphosphin)paladi với sự có mặt của bazơ như NEt_3 (triethylamin). Các phản ứng biến đổi tiếp theo tạo ra hợp chất pyrazol **12**.



Phương pháp tổng hợp anilin **2** được thể hiện trên Sơ đồ **4**. Theo đó, cho chất dẫn xuất quinolin **13** phản ứng thế ái nhân thơm với dẫn xuất (dị vòng) thơm chứa flo **14** thích hợp. Sau đó khử chất dẫn xuất nitro **15** này để thu được anilin **2**.



Sơ đồ 4

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế làm thành phần hoạt tính với ít nhất một chất mang, tá dược và/hoặc chất pha loãng dược dụng (tức là không độc). Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế trong chất mang rắn hoặc lỏng thông thường hoặc chất pha loãng và chất pha loãng dược dụng thông thường ở mức liều thích hợp theo cách đã biết. Các dạng bào chế được ưu tiên thích hợp để sử dụng theo đường uống. Các dạng bào chế này bao gồm, viên tròn, viên nén, viên nén bao phim, viên bao, viên nang, thuốc bột và thuốc phân tán.

Hơn thế nữa, sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm để sử dụng theo đường ngoài tiêu hóa, bao gồm da, trong da, dạ dày, trong da, tiêm động mạch, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm màng bụng, đường mũi, âm đạo, khoang miệng, qua da, trực tràng, dưới da, dưới lưỡi, khu trú hoặc qua da, dạng bào chế này chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế

và/hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính ngoài chất dẫn thuốc và/hoặc chất pha loãng phổ biến.

Dược phẩm theo sáng chế chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế và/hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính sẽ được sử dụng cùng với chất mang thích hợp được chọn theo dạng sử dụng dự tính, ví dụ để sử dụng theo đường uống dưới dạng viên nén, viên nang (được đóng nang ở dạng rắn, bán rắn hoặc dạng lỏng), thuốc bột để phân tán, gel thuốc, thuốc cốm ngọt, thuốc cốm phân tán, si rô, hỗn dịch thuốc và các dạng bào chế tương tự, và phù hợp với thông lệ dược phẩm thông thường. Ví dụ, để sử dụng theo đường uống dưới dạng viên nén hoặc viên nang, thành phần dược chất có thể được kết hợp với chất mang được dụng không độc theo đường uống bất kỳ, tốt hơn là chất mang trơ như lactoza, tinh bột, scaroza, xenluloza, magiê stearat, dicanxi phosphat, canxi sulfat, talc, manitol, rượu etylic (viên nang được nạp dạng lỏng) và các chất mang tương tự. Ngoài ra, chất gắn kết, chất làm trơn, chất gây rã và chất tạo màu thích hợp cũng có thể được đưa vào viên nén hoặc viên nang. Thuốc bột và viên nén có thể chứa các chất dẫn xuất có công thức (I) hoặc các chất tương tự của chúng hoặc muối có hoạt tính được tương ứng với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 95% khối lượng.

Chất gắn kết thích hợp bao gồm tinh bột, gelatin, đường tự nhiên, chất làm ngọt có nguồn gốc từ ngô, gôm tự nhiên và tổng hợp như acaxia, natri alginat, carboxymetylxenluloza, polyetylen glycol và sáp. Chất làm trơn thích hợp bao gồm axit boric, natri benzoat, natri axetat, natri clorua, các chất tương tự. Chất gây rã thích hợp bao gồm tinh bột, metylxenluloza, gôm guar, và các chất tương tự. Chất thơm và làm ngọt cũng như chất bảo quản cũng có thể được sử dụng thích hợp. Chất gắn kết, chất làm trơn, chất pha loãng, chất gây rã được mô tả chi tiết dưới đây.

Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng giải phóng duy trì để tạo ra sự giải phóng có kiểm soát tốc độ của một hoặc nhiều thành phần hoặc thành phần hoạt tính bất kỳ để tối ưu hóa hiệu quả điều trị, ví dụ hoạt tính kháng ung thư hoặc hoạt tính chống sự di căn của bệnh ung thư và các hoạt tính tương tự. Dạng bào chế thích hợp để giải phóng kéo dài bao gồm viên nén có các màng bao có tốc độ rã thay đổi hoặc sự giải phóng có kiểm soát, nền polyme giải được tẩm thành phần hoạt tính và được tạo hình viên nén hoặc viên nang chứa các nền polyme xốp được bao nang hoặc được tẩm này.

Dạng bào chế thể lỏng bao gồm dung dịch, hỗn dịch, và nhũ tương. Ví dụ về dạng bào chế này có thể là dung dịch nước hoặc nước/propylen glycol được đề cập để tiêm hoặc bổ sung chất làm ngọt và chất bảo quản để bào chế thành dung dịch, hỗn dịch, và nhũ tương dùng theo đường uống. Dạng bào chế thể lỏng có thể bao gồm dung dịch để sử dụng theo đường trong mũi.

Dạng bào chế khí dung thích hợp để xông hít có thể bao gồm dung dịch và bột rắn mà có thể được kết hợp với chất mang được dụng như khí nén trợ, ví dụ khí nitơ.

Để bào chế thuốc đạn, sáp có nhiệt độ nóng chảy thấp, như hỗn hợp chứa axit béo glixerit giống bơ ca cao, được làm tan chảy, và sau đó thành phần hoạt tính được phân tán đồng nhất vào hỗn hợp này, ví dụ, bằng cách khuấy. Sau đó, hỗn hợp đồng nhất tan chảy này được rót vào khuôn có kích cỡ thích hợp, làm lạnh và nhờ đó hóa rắn.

Sáng chế cũng đề cập đến dạng bào chế ở dạng rắn được dự tính biến đổi thành được phẩm ở dạng lỏng, ngay trước khi sử dụng để dùng theo đường uống hoặc tiêm. Các dạng lỏng này bao gồm dung dịch, hỗn dịch, và nhũ tương.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được phân tán qua da. Dược phẩm dùng qua da có thể ở dạng kem, thuốc bôi, thuốc khí dung và/hoặc nhũ tương và có thể được chứa trong miếng dán qua da dạng nền hoặc khoang chứa đã biết trong lĩnh vực này để dùng cho mục đích này.

Thuật ngữ “viên nang” như được sử dụng trong sáng chế để chỉ vật chứa hoặc bao chứa đặc biệt được làm từ metylxenluloza, rượu polyvinyllic, gelatin hoặc tinh bột biến tính để giữ hoặc chứa các chế phẩm chứa thành phần hoạt tính. Viên nang có vỏ cứng thường được làm từ hỗn hợp gelatin có độ bền gel tương đối cao từ da hoặc xương lợn.. Bản thân viên nang này có thể chứa lượng nhỏ chất màu, chất làm mờ, chất hóa dẻo và/hoặc chất bảo quản.

Viên nén là dạng bào chế được dập khuôn hoặc ép chứa dược chất và chất pha loãng thích hợp. Viên nén có thể được bào chế bằng cách ép hỗn hợp hoặc các hạt thuốc thu được bằng phương pháp tạo hạt ướt, phương pháp tạo hạt khô hoặc bằng cách nén đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Gel dùng bôi miệng là dạng bào chế chứa dược chất được phân tán hoặc hòa tan trong nền bán rắn ưa nước.

Thuốc bột dễ phân tán là hỗn hợp dạng bột chứa dược chất và chất pha loãng thích hợp có thể được tạo hỗn dịch trong nước hoặc nước hoa quả.

Chất pha loãng thích hợp là các chất thường tạo nên phần chủ yếu của dược phẩm hoặc dạng bào chế. Chất pha loãng thích hợp bao gồm đường như lactoza, sucroza, manitol, và sorbitol, tinh bột có nguồn gốc từ lúa mì, ngô, gạo và khoai tây, và xenluloza như xenluloza vi tinh thể. Lượng chất pha loãng trong dược phẩm theo sáng chế có thể nằm trong khoảng từ 5 đến 95% khối lượng của dược phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 25 đến 75% khối lượng, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 30 đến 60% khối lượng.

Chất gây rã là các chất được bổ sung vào dược phẩm để hỗ trợ làm rã dược phẩm và giải phóng dược chất. Chất gây rã thích hợp bao gồm tinh bột, tinh bột biến tính “tan được trong nước lạnh” như natri carboxymetyl tinh bột, gồm tự nhiên và tổng hợp như gồm ca rôp (locust bean), gồm karaya, gồm guar, gồm tragacan và aga, dẫn xuất xenluloza như metylxenluloza và natri carboxymetylxenluloza, xenluloza vi tinh thể, và xenluloza vi tinh thể liên kết ngang như natri croscarmelloza, alginat như axit alginic và natri alginat, đất sét như bentonit, và các hỗn hợp sủi bột. Lượng chất gây rã trong dược phẩm theo sáng chế có thể nằm trong khoảng từ 2 đến 20% khối lượng của dược phẩm, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5 đến 10% khối lượng.

Chất gắn kết là các chất liên kết hoặc “kết dính” các hạt bột với nhau và tạo ra sự kết dính bằng cách tạo thành các hạt cốm, do đó đóng vai trò làm “chất kết dính” trong công thức bào chế. Chất gắn kết có tác dụng làm tăng độ kết dính của chất pha loãng hoặc tăng thể tích. Chất gắn kết thích hợp bao gồm đường như sucroza, tinh bột có nguồn gốc từ lúa mì, ngô, gạo và khoai tây, gồm tự nhiên như nhựa cây keo, gelatin và gồm tragacan, chất dẫn xuất từ rong biển như axit alginic, natri alginat và amoni canxi alginat, dẫn xuất xenluloza như metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza và hydroxypropylmetylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, và các hợp chất vô cơ như magiê nhôm silicat. Lượng chất gắn kết trong dược phẩm theo sáng chế có thể nằm trong khoảng từ 2 đến 20% khối lượng của dược phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3 đến 10% khối lượng, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 3 đến 6% khối lượng.

Chất làm trơn là các chất được bổ sung vào dạng bào chế để cho phép các hạt cốm tạo viên nén, v.v. sau khi được ép có thể rời ra khỏi cối do làm giảm lực ma sát hoặc mài

mòn. Chất làm trơn thích hợp bao gồm các chất stearat như magiê stearat, canxi stearat, hoặc kali stearat, axit stearic, sáp có nhiệt độ nóng chảy cao, và các chất làm trơn tan trong nước khác như natri clorua, natri benzoat, natri axetat, natri oleate, polyetylen glycol và D,L-leucin. Chất làm trơn thường được bổ sung vào công đoạn cuối cùng trước khi ép viên, do chúng phải có mặt trên bề mặt của các hạt cốm. Lượng chất làm trơn trong dược phẩm theo sáng chế có thể nằm trong khoảng từ 0,2 đến 5% khối lượng của dược phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2% khối lượng, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,3 đến 1,5% khối lượng.

Chất làm trượt là các chất có tác dụng ngăn ngừa sự kết dính của các thành phần của dược phẩm và cải thiện đặc tính chảy của hạt cốm để khả năng chảy của hạt cốm thuốc dễ dàng và đồng nhất. Chất làm trượt thích hợp bao gồm silicon dioxit và talc. Lượng chất làm trượt trong dược phẩm theo sáng chế có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5% khối lượng của dược phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2% khối lượng.

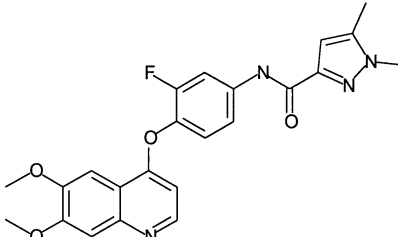
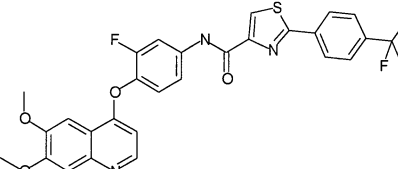
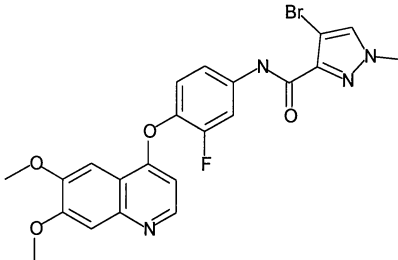
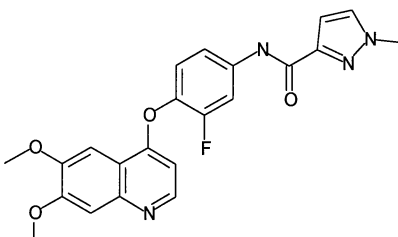
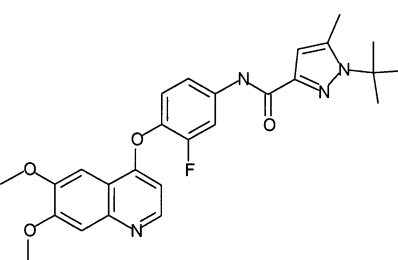
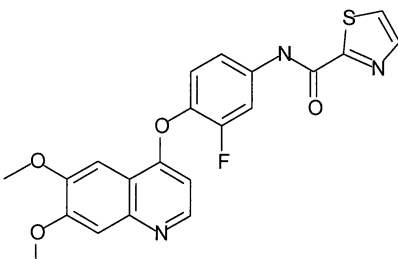
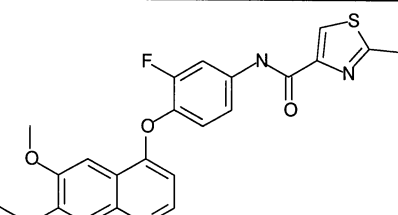
Chất tạo màu là các tá dược tạo ra màu sắc cho dược phẩm hoặc dạng bào chế. Chất màu thích hợp bao gồm chất màu dùng trong thực phẩm được hấp thụ vào các chất thích hợp như đất sét hoặc nhôm oxit. Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa chất màu với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5% khối lượng của dược phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% khối lượng.

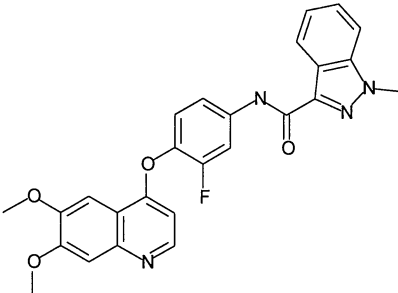
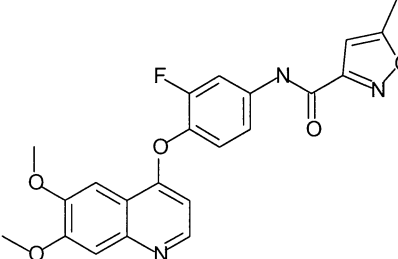
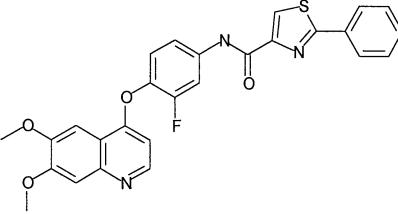
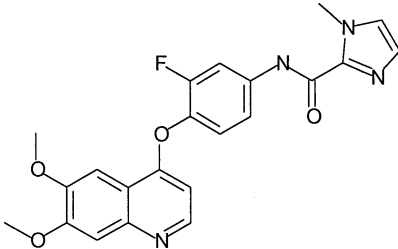
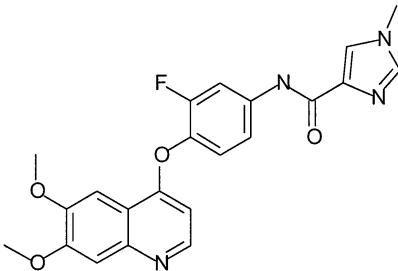
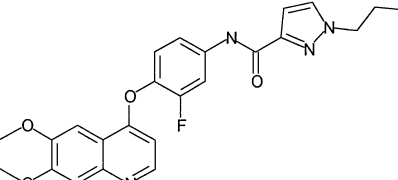
Hợp chất theo sáng chế có thể thích hợp để sử dụng trong y học, cụ thể là y học với đối tượng là người, nhưng cũng có thể thích hợp để sử dụng trong lĩnh vực thú y. Liều của hợp chất theo sáng chế có thể được xác định bởi bác sỹ y khoa có hiểu biết trung bình tùy thuộc vào loại rối loạn và mức độ trầm trọng của rối loạn cần điều trị.

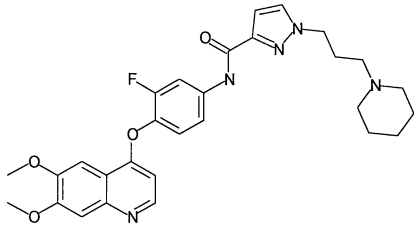
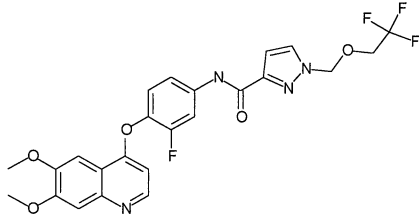
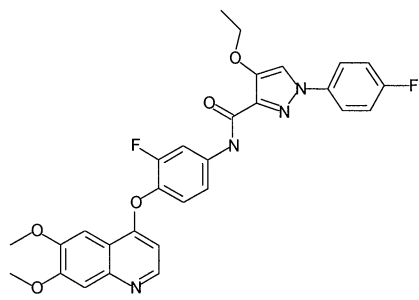
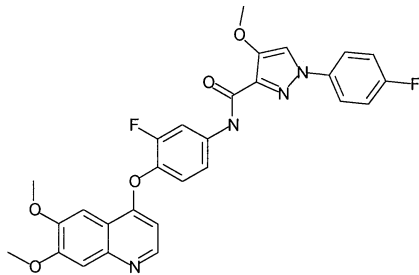
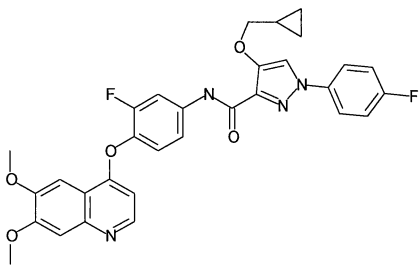
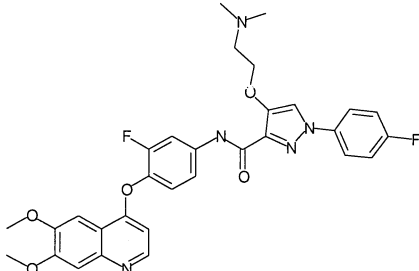
Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp với các dược chất khác, cụ thể là tác nhân hóa trị liệu hoặc kháng thể kháng khối u. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với liệu pháp phẫu thuật hoặc xạ trị.

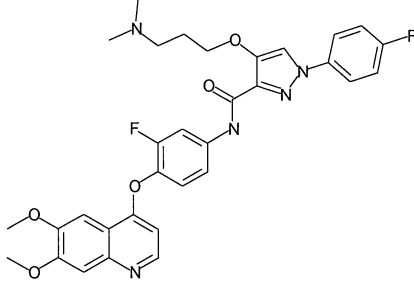
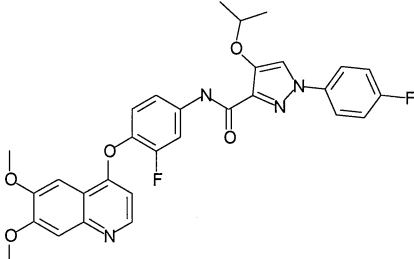
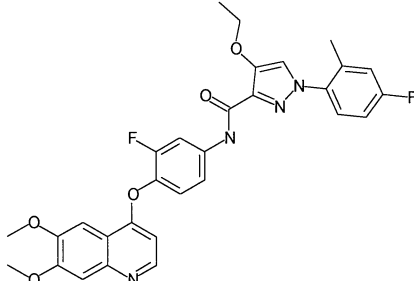
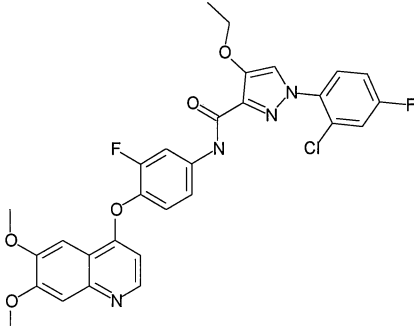
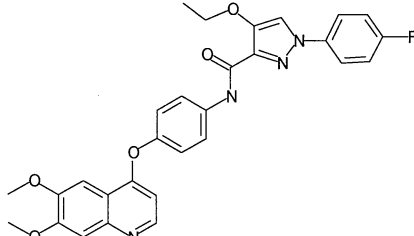
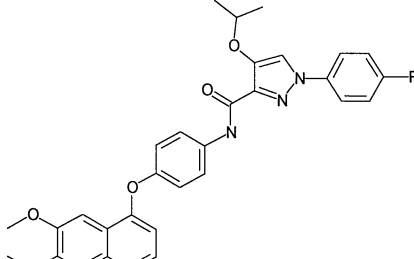
Ví dụ cụ thể về hợp chất theo sáng chế được thể hiện trong Bảng 1.

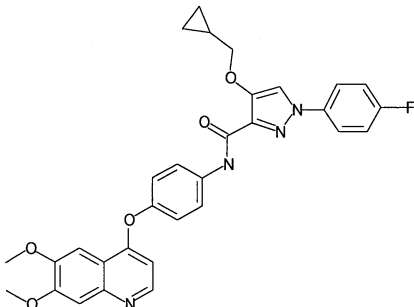
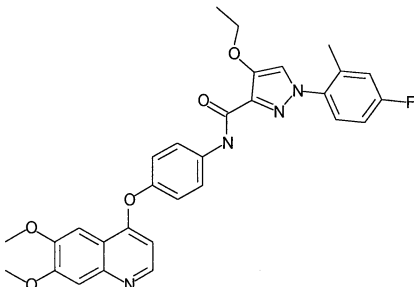
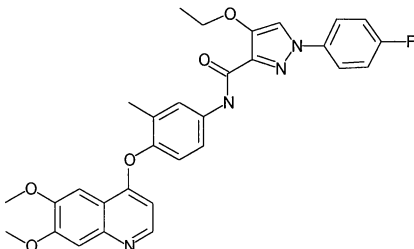
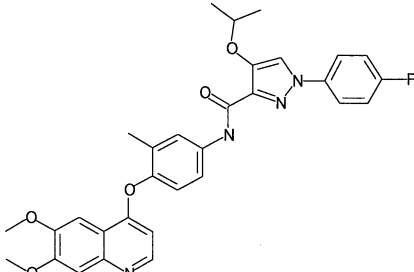
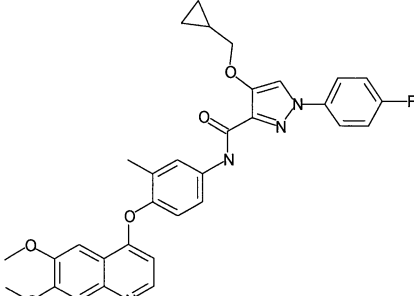
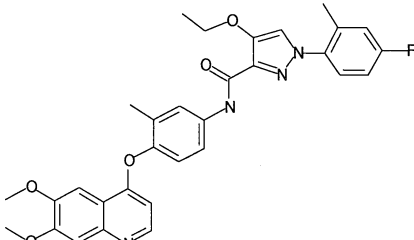
Bảng 1

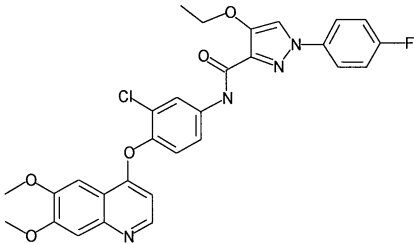
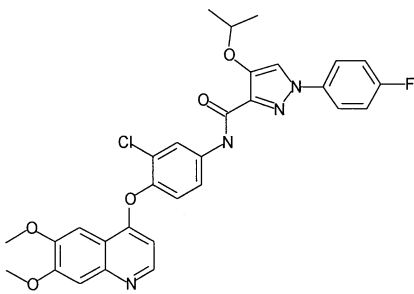
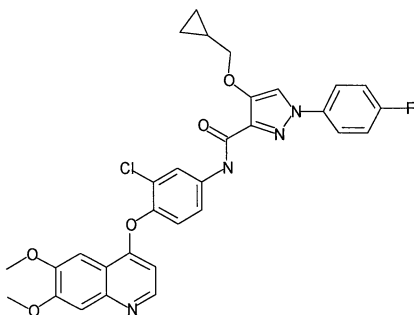
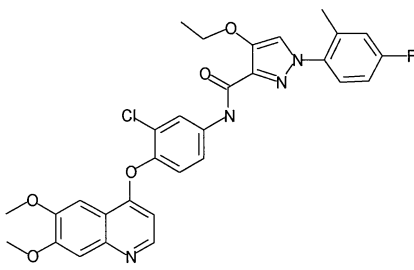
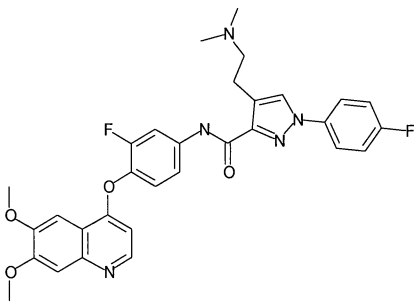
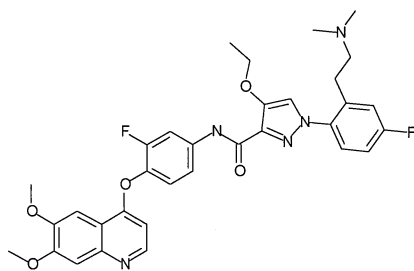
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Danh pháp
1		N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-1,5-dimethylpyrazol-3-carboxamid
2		N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thiazol-4-carboxamid
3		4-bromo-N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-1-methylpyrazol-3-carboxamid
4		N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-1-methylpyrazol-3-carboxamid
5		1-tert-butyl-N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-5-methylpyrazol-3-carboxamid
6		N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]thiazol-2-carboxamid
7		N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-2-methylthiazol-4-carboxamid

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Danh pháp
8		N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-1-methyl-indazol-3-carboxamid
9		N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-5-methyl-isoxazol-3-carboxamid
10		N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-2-phenyl-thiazol-4-carboxamid
11		N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-1-methyl-imidazol-2-carboxamid
12		N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-1-methyl-imidazol-4-carboxamid
13		N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-1-propyl-pyrazol-3-carboxamid

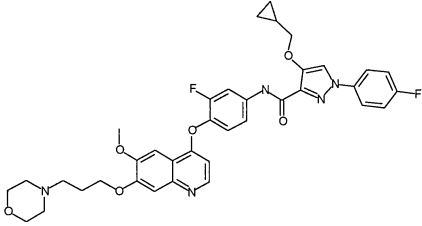
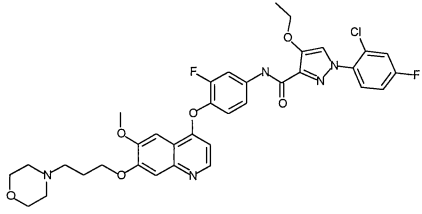
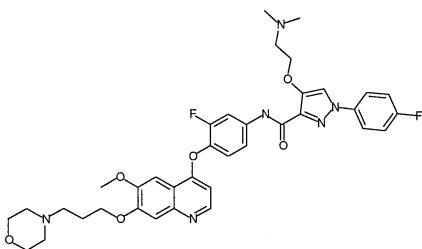
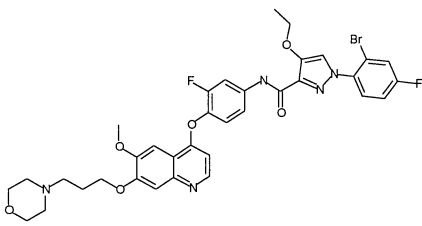
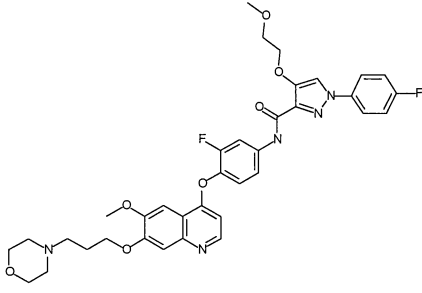
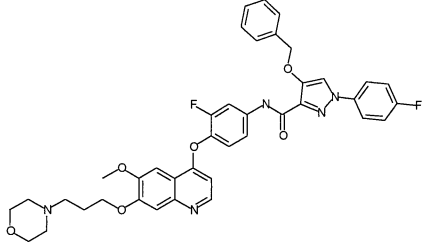
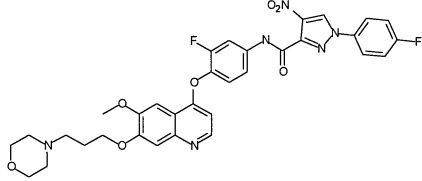
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Danh pháp
14		N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-1-[3-(1-piperidyl)propyl]pyrazol-3-carboxamid
15		N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-1-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrazol-3-carboxamid
16		N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-4-ethoxy-1-(4-fluorophenyl)pyrazol-3-carboxamid
17		N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-1-(4-fluorophenyl)-4-methoxy-pyrazol-3-carboxamid
18		4-(cyclopropylmethoxy)-N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-1-(4-fluorophenyl)pyrazol-3-carboxamid
19		N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-4-(2-dimethylaminoethoxy)-1-(4-fluorophenyl)pyrazol-3-carboxamid

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Danh pháp
20		N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-4-(2-dimethylaminoethoxy)-1-(4-fluorophenyl)pyrazol-3-carboxamid
21		N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-1-(4-fluorophenyl)-4-isopropoxy-pyrazol-3-carboxamid
22		N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-4-ethoxy-1-(4-fluorophenyl)-2-methylphenylpyrazol-3-carboxamid
23		1-(2-chloro-4-fluorophenyl)-N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-4-ethoxy-pyrazol-3-carboxamid
24		N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-4-ethoxy-1-(4-fluorophenyl)pyrazol-3-carboxamid
25		N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-1-(4-fluorophenyl)-4-isopropoxy-pyrazol-3-carboxamid

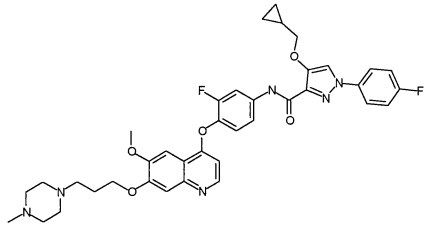
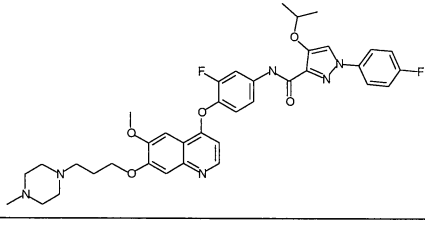
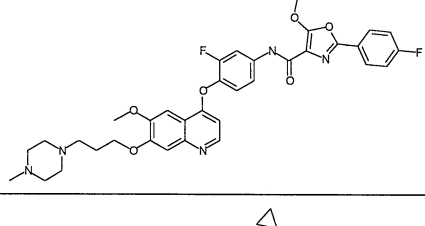
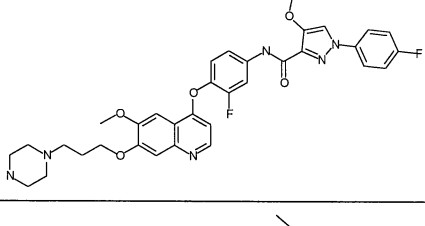
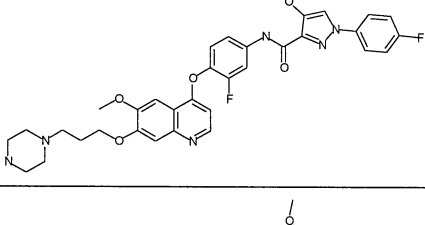
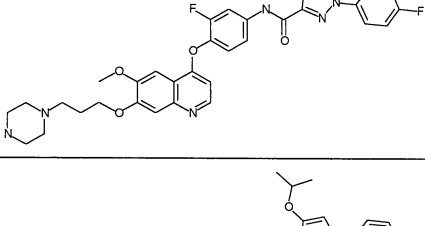
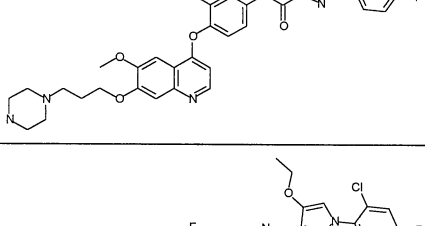
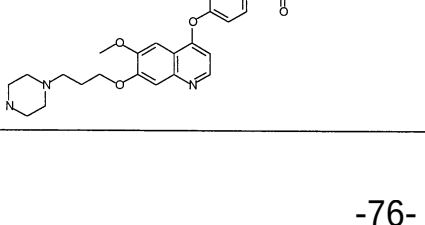
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Danh pháp
26		4-(xyclopropylmetoxy)-N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit
27		N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-4-etoxy-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit
28		N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-metyl-phenyl]-4-etoxy-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit
29		N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-metyl-phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-isopropoxy-pyrazol-3-carboxamit
30		4-(xyclopropylmetoxy)-N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-metyl-phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit
31		N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-metyl-phenyl]-4-etoxy-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit

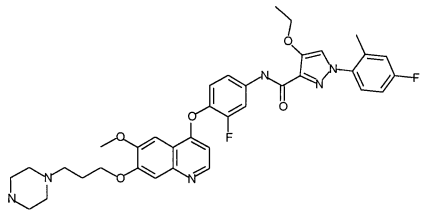
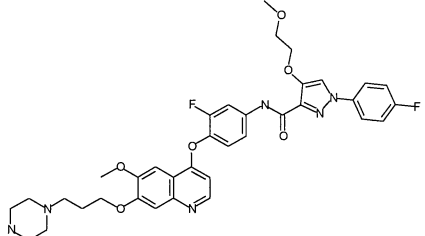
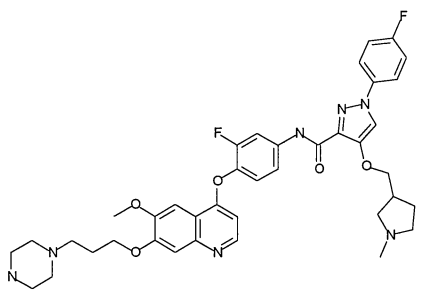
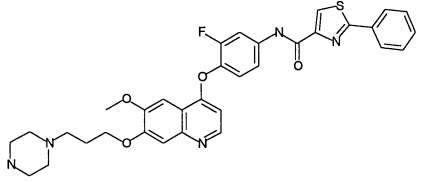
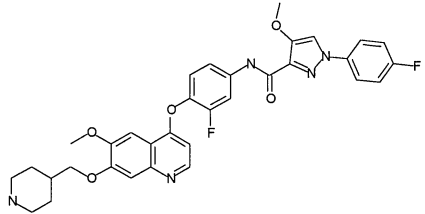
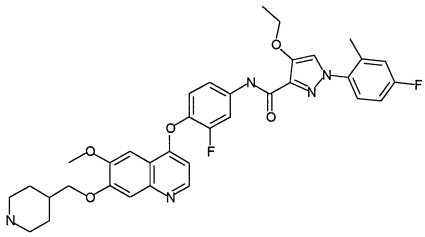
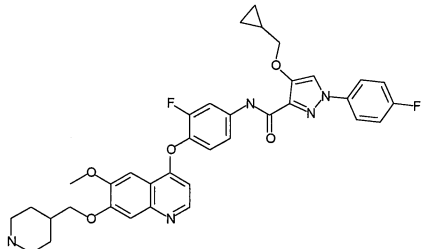
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Danh pháp
32		N-[3-clo-4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-4-etoxy-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit
33		N-[3-clo-4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-isopropoxy-pyrazol-3-carboxamit
34		N-[3-clo-4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-4-(xyclopropylmetoxy)-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit
35		N-[3-clo-4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-4-etoxy-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit
36		N-(4-((6,7-dimetoxyquinolin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-4-(2-(dimetylaminioetyl)-1-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit
37		N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-1-[2-(2-dimetylaminioetyl)-4-flo-phenyl]-4-etoxy-pyrazol-3-carboxamit

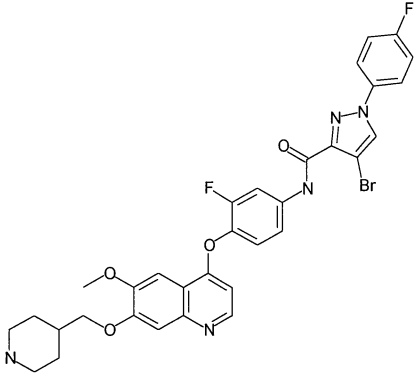
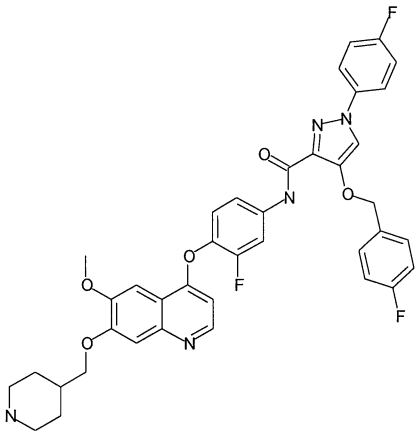
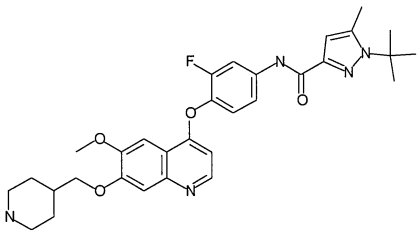
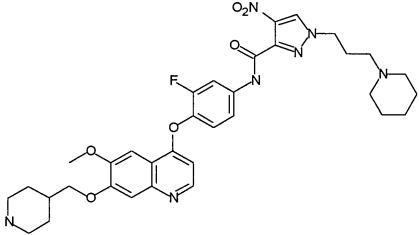
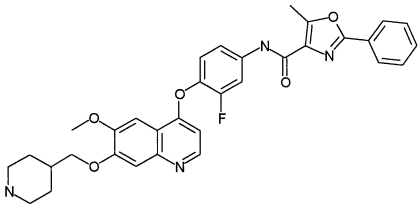
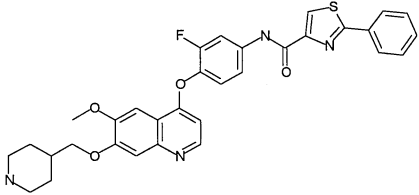
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Danh pháp
38		N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(3-morpholinopropoxi)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-2-phenyl-thiazol-4-carboxamit
39		4-bromo-N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(3-morpholinopropoxi)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-metyl-pyrazol-3-carboxamit
40		N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(3-morpholinopropoxi)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-metyl-pyrazol-3-carboxamit
41		1-tert-butyl-N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(3-morpholinopropoxi)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-5-metyl-pyrazol-3-carboxamit
42		N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(3-morpholinopropoxi)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1,5-dimetyl-pyrazol-3-carboxamit
43		4-etoxi-N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(3-morpholinopropoxi)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit
44		N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(3-morpholinopropoxi)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-metoxi-pyrazol-3-carboxamit
45		N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(3-morpholinopropoxi)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-isopropoxi-pyrazol-3-carboxamit

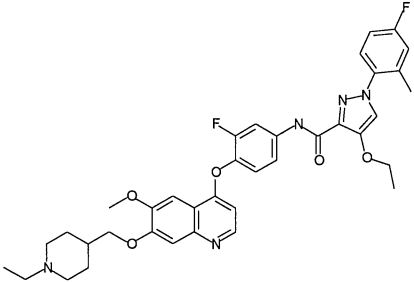
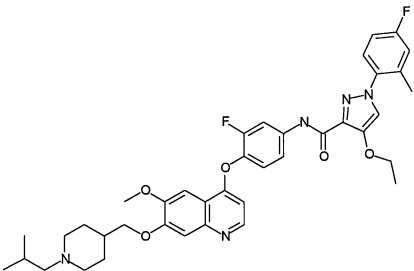
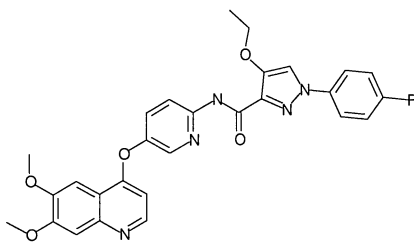
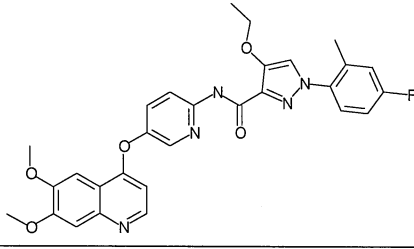
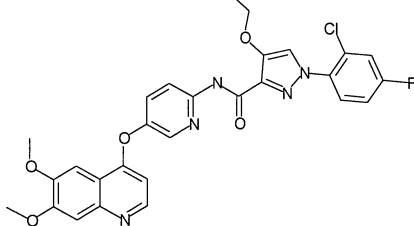
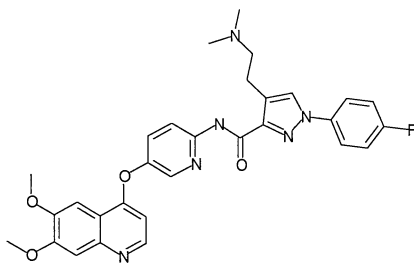
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Danh pháp
46		4-(xyclopropylmethoxy)-N-[3-fluoro-4-[[6-methoxy-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit
47		1-(2-chloro-4-fluorophenyl)-4-ethoxy-N-[3-fluoro-4-[[6-methoxy-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]pyrazol-3-carboxamit
48		4-(2-dimethylaminoethoxy)-N-[3-fluoro-4-[[6-methoxy-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit
49		1-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethoxy-N-[3-fluoro-4-[[6-methoxy-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]pyrazol-3-carboxamit
50		N-[3-fluoro-4-[[6-methoxy-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-(2-methoxyethoxy)pyrazol-3-carboxamit
51		4-benzyloxy-N-[3-fluoro-4-[[6-methoxy-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit
52		N-[3-fluoro-4-[[6-methoxy-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-nitropyrazol-3-carboxamit

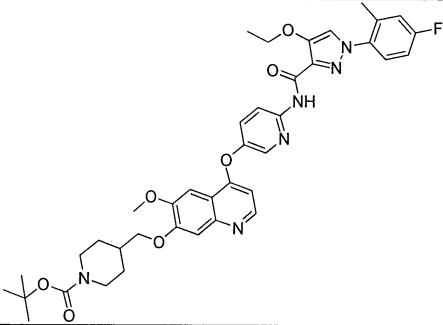
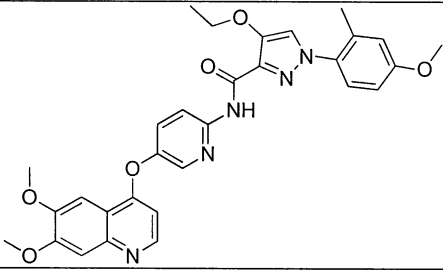
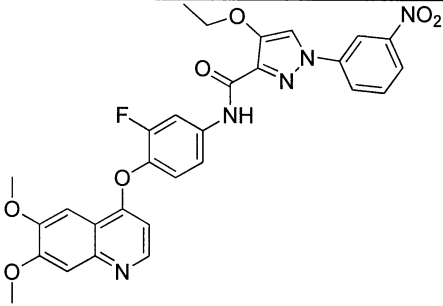
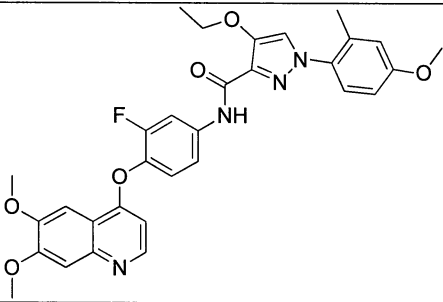
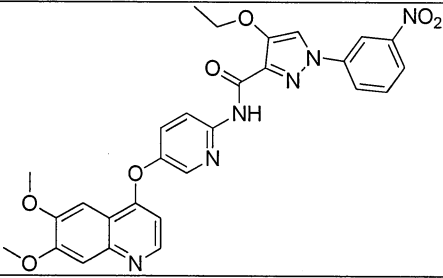
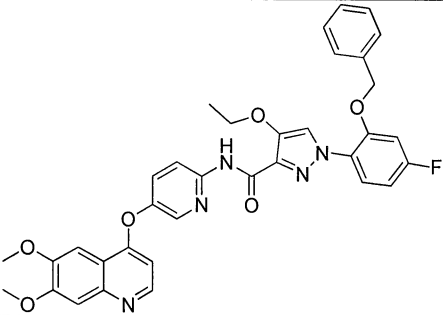
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Danh pháp
53		4-amino-N-[3-flo-4-[[6-metoxý-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit
54		N-[4-[[7-(3-aminopropoxy)-6-metoxý-4-quinolyl]oxy]-3-flophenyl]-4-etoxy-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit
55		N-[4-[[7-(3-aminopropoxy)-6-metoxý-4-quinolyl]oxy]-3-flophenyl]-4-etoxy-1-(4-flo-2-metylphenyl)pyrazol-3-carboxamit
56		N-[4-[[7-(3-aminopropoxy)-6-metoxý-4-quinolyl]oxy]-3-flophenyl]-5-etoxy-2-(4-flophenyl)oxazol-4-carboxamit
57		4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxý-7-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propoxy]-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flo-2-metylphenyl)pyrazol-3-carboxamit
58		4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxý-7-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propoxy]-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit
59		N-[3-flo-4-[[6-metoxý-7-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propoxy]-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-metoxý-pyrazol-3-carboxamit
60		1-(2-clo-4-flo-phenyl)-4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxý-7-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propoxy]-4-quinolyl]oxy]phenyl]pyrazol-3-carboxamit

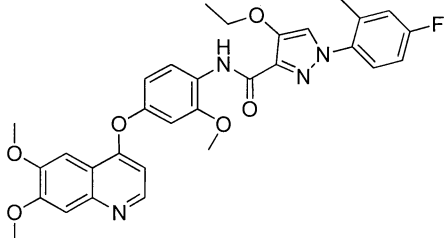
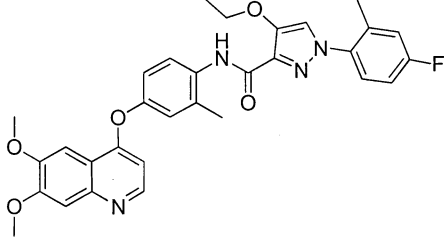
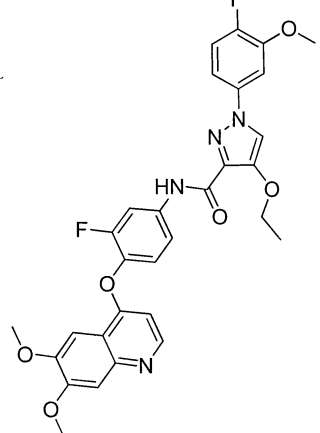
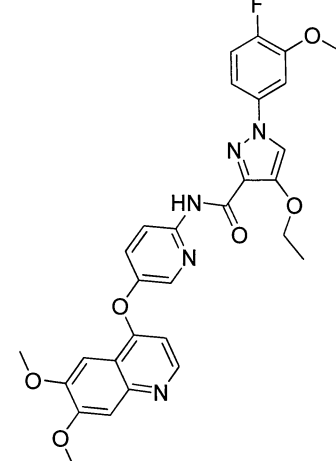
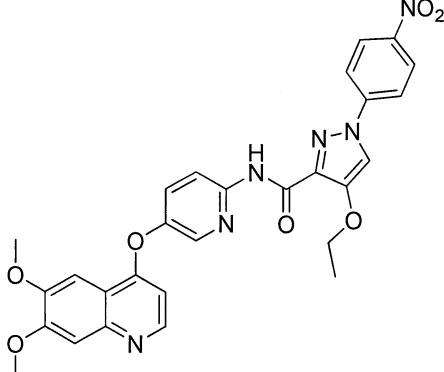
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Danh pháp
61		4-(xyclopropylmethoxy)-N-[3-flo-4-[[6-methoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit
62		N-[3-flo-4-[[6-methoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-isopropoxy-pyrazol-3-carboxamit
63		5-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-methoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-quinolyl]oxy]phenyl]-2-(4-flophenyl)oxazol-4-carboxamit
64		muối 4-(xyclopropylmethoxy)-N-[3-flo-4-[[6-methoxy-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit trifloaxetat
65		4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-methoxy-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit
66		N-[3-flo-4-[[6-methoxy-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-methoxy-pyrazol-3-carboxamit
67		N-[3-flo-4-[[6-methoxy-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-isopropoxy-pyrazol-3-carboxamit
68		1-(2-clo-4-flo-phenyl)-4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-methoxy-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]pyrazol-3-carboxamit

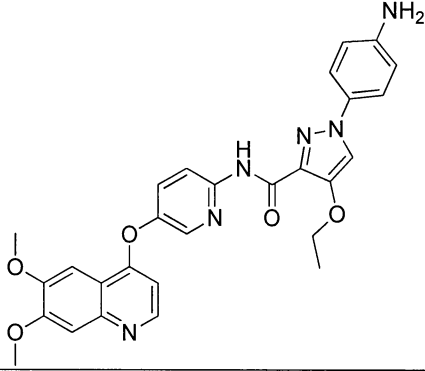
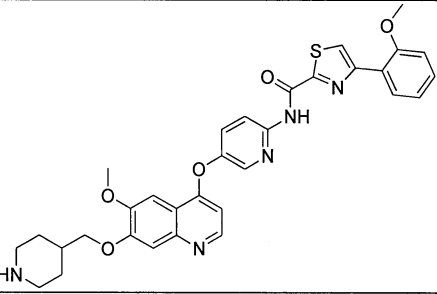
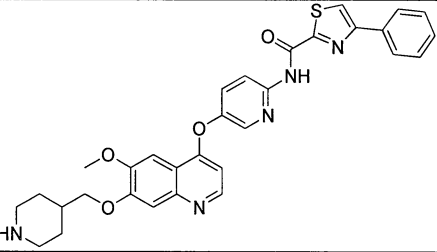
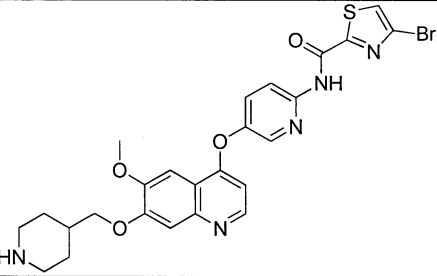
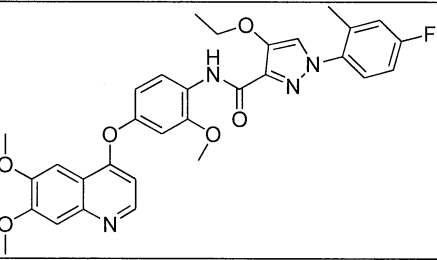
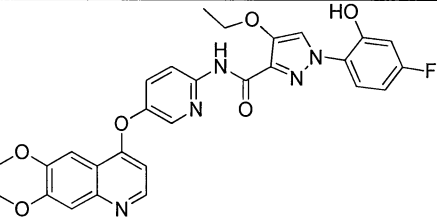
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Danh pháp
69		4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxy-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit
70		N-[3-flo-4-[[6-metoxy-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-(2-metoxyetoxy)pyrazol-3-carboxamit
71		N-[3-flo-4-[[6-metoxy-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-[(1-metylpyrrolidin-3-yl)metoxy]pyrazol-3-carboxamit
72		N-[3-flo-4-[[6-metoxy-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-2-phenylthiazol-4-carboxamit
73		N-[3-flo-4-[[6-metoxy-7-(4-piperidylmetoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-metoxy-pyrazol-3-carboxamit
74		4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxy-7-(4-piperidylmetoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit
75		4-(xyclopropylmetoxy)-N-[3-flo-4-[[6-metoxy-7-(4-piperidylmetoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit

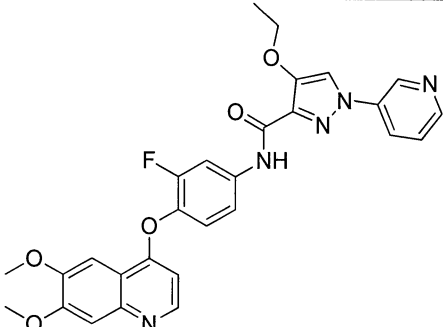
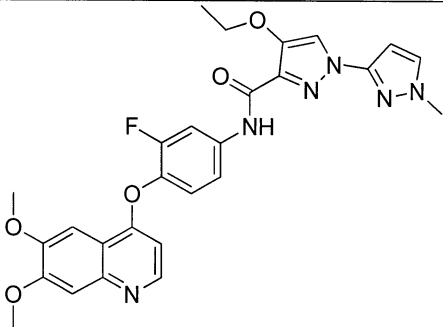
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Danh pháp
76		4-bromo-N-[3-flo-4-[[6-methoxy-7-(4-piperidylmethoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit
77		N-[3-flo-4-[[6-methoxy-7-(4-piperidylmethoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-[(4-flophenyl)methoxy]pyrazol-3-carboxamit
78		1-tert-butyl-N-[3-flo-4-[[6-methoxy-7-(4-piperidylmethoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-5-methylpyrazol-3-carboxamit
79		N-[3-flo-4-[[6-methoxy-7-(4-piperidylmethoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-4-nitro-1-[3-(1-piperidyl)propyl]pyrazol-3-carboxamit
80		N-[3-flo-4-[[6-methoxy-7-(4-piperidylmethoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-carboxamit
81		N-[3-flo-4-[[6-methoxy-7-(4-piperidylmethoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-2-phenylthiazol-4-carboxamit

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Danh pháp
82		4-ethoxy-N-[4-[[7-[(1-ethyl-4-piperidyl)methoxy]-6-methoxy-4-quinolyl]oxy]-3-fluorophenyl]-1-(4-fluorophenyl)pyrazol-3-carboxamidit
83		4-ethoxy-N-[3-fluorophenyl]-4-[[7-[(1-isobutyl-4-piperidyl)methoxy]-6-methoxy-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-fluorophenyl)pyrazol-3-carboxamidit
84		N-[5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-2-pyridyl]-4-ethoxy-1-(4-fluorophenyl)pyrazol-3-carboxamidit
85		N-[5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-2-pyridyl]-4-ethoxy-1-(4-fluorophenyl)pyrazol-3-carboxamidit
86		1-(2-chloro-4-fluorophenyl)-N-[5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-2-pyridyl]-4-ethoxy-pyrazol-3-carboxamidit
87		N-[5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-2-pyridyl]-4-(2-dimethylaminoethyl)-1-(4-fluorophenyl)pyrazol-3-carboxamidit

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Danh pháp
88		tert-butyl 4-(((4-((6-(4-ethoxy-1-(4-fluoro-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamido)pyridin-3-yl)oxy)-6-methoxyquinolin-7-yl)oxy)methyl)piperidin-1-carboxylat
89		N-(5-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-ethoxy-1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit
90		N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-4-ethoxy-1-(3-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit
91		N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-4-ethoxy-1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit
92		N-(5-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-ethoxy-1-(3-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit
93		1-(2-(benzyloxy)-4-fluorophenyl)-N-(5-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-ethoxy-1H-pyrazol-3-carboxamit

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Danh pháp
94		N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-2-methoxyphenyl)-4-ethoxy-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamid
95		N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-2-methylphenyl)-4-ethoxy-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamid
96		N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-4-ethoxy-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamid
97		N-(5-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-ethoxy-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamid
98		N-(5-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-ethoxy-1-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamid

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Danh pháp
99		1-(4-aminophenyl)-N-(5-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-ethoxy-1H-pyrazol-3-carboxamid
100		N-(5-((6-methoxy-7-(piperidin-4-ylmethoxy)quinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-(2-methoxyphenyl)thiazol-2-carboxamid
101		N-(5-((6-methoxy-7-(piperidin-4-ylmethoxy)quinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-phenylthiazol-2-carboxamid
102		4-bromo-N-(5-((6-methoxy-7-(piperidin-4-ylmethoxy)quinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)thiazol-2-carboxamid
103		N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-2-methoxyphenyl)-4-ethoxy-1-(4-fluoro-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamid
104		N-(5-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-ethoxy-1-(4-fluoro-2-hydroxyphenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamid

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Danh pháp
105		N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-4-ethoxy-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamid
106		N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-4-ethoxy-1'-methyl-1H-[1,3'-bipyrazol]-3-carboxamid

Ví dụ thực hiện sáng chế

Quy trình tổng hợp các hợp chất theo sáng chế

Các ký hiệu viết tắt được sử dụng trong sáng chế bao gồm:

ACN (axetonitril); br (đỉnh rộng); CDCl₃ (cloform được đánh dấu đồng vị deuteri); cHex (xyclohexan); DCM (diclometan); DIPEA (di-iso-propyletylamin); DMF (dimetylformamit); DMSO (dimetyl sulfoxit); eq. (đương lượng); ES (ion hóa bằng tia điện); EtOAc (etyl axetat); EtOH (etanol); HATU (O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflorophosphat); HCl (axit hydrocloric); HOAc (axit axetic); H₂O (nước); K₂CO₃ (kali cacbonat); KOH (kali hydroxit); MeOH (metanol); MS (khối phổ); NaHCO₃ (natri hydrocacbonat); NH₃ (amoniac); NH₄Cl (amoni clorua); NMR (phổ cộng hưởng từ hạt nhân); Pd(dppf)Cl₂ (phức hợp của [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclo paladi(II) với diclometan); iPrOH (iso-propanol); RT (nhiệt độ phòng); sat. aq. (dung dịch nước bão hòa); SiO₂ (silica gel); TFA (axit trifloaxetic); THF (tetrahydrofuran).

Ví dụ điều chế 1

Muối N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-1,5-dimetyl-pyrazol-3-carboxamid trifloaxetat (A3)

Bước 1: 4-(2-flo-4-nitro-phenoxy)-6,7-dimetoxy-quinolin (A1)

Làm nóng hỗn hợp chứa 6,7-dimetoxyquinolin-4-ol (1,4g, 6,8mmol, 1,0 đương lượng), 3,4-diflo-nitrobenzen (1,44g, 8,84mmol, 1,3 đương lượng) và Xeri cacbonat (3,6g, 10,9mmol, 1,6 đương lượng) trong DMF khan (10mL) trong 1 giờ ở nhiệt độ 50⁰C trong lò vi sóng. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước và chiết bằng EtOAc. Làm khô hỗn hợp pha hữu cơ bằng Na₂SO₄ và bay hơi trong điều kiện chân không. Tinh chế hợp chất thô bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silica gel (DCM/MeOH = 100:0 đến 5:1) để thu được hợp chất mong muốn A1 (909mg, 2,64mmol, 38,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ 4,04 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 6,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,8 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,19 (dd, J = 9,8 Hz, J = 2,5 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H). MS (ES) C₁₇H₁₃FN₂O₅ yêu cầu: 344, thực tế: 345 (M+H)⁺. Ngoài ra một chất đồng phân của hợp chất A1 (941mg, 2,74mmol, 40,2%) được phân lập dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ES) C₁₇H₁₃FN₂O₅ yêu cầu: 344, thực tế: 345 (M+H)⁺.

Bước 2: 4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-anilin (A2)

Bổ sung Pd/C (10%khối lượng, 23mg) và dung dịch nước HCl (1N, 1,34mL, 2,0 đương lượng) vào hỗn dịch chứa hợp chất A1 (230mg, 0,67mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (50mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện khí hydro (1atm) ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ. Lọc hỗn dịch phản ứng thu được qua đệm Xelit®. Loại bỏ dung môi trong điều kiện chân không và tinh chế hợp chất thô bằng cách sử dụng cột chiết pha rắn Isolute ® SCX, nạp hỗn hợp phản ứng dưới dạng dung dịch MeOH và sau đó rửa giải hợp chất mong muốn bằng NH₃ 2N trong MeOH. Hợp chất mong muốn A2 được phân lập sau khi làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm dưới dạng chất rắn màu trắng (200mg, 0,64mmol, 95%). ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ 3,92 (s, 6H), 4,97 (br s, 2H), 6,38 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,5 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 2,4 Hz, J = 13,2 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,3 Hz, 1H). MS (ES) C₁₇H₁₅FN₂O₃ yêu cầu: 314, thực tế: 315 (M+H)⁺.

Bước 3: Muối N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-1,5-dimetyl-pyrazol-3-carboxamit trifloaxetat (A3)

Bổ sung 1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-carbonyl clorua (56mg, 0,38mmol, 1,2 đương lượng) vào dung dịch chứa hợp chất A2 (100mg, 0,31mmol, 1,0 đương lượng) trong

DCM khan (2,5mL) và pyridin khan (2,5mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm. Loại bỏ dung môi trong điều kiện chân không. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp RP-HPLC pha đảo (cột: C18), sử dụng H₂O (0,1%TFA) và MeOH (0,1%TFA) làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn mong muốn được đông khô để thu được hợp chất A3 (61,8mg, 36%) dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ 2,30 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,00 (s, 6H), 6,57 (s, 1H), 6,87 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 2,3 Hz, J = 13,5 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 10,43 (s, 1H). MS (ES) C₂₃H₂₁FN₄O₄ yêu cầu: 436, thực tế: 437 (M+H)⁺.

Các hợp chất được thể hiện trong bảng sau được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1.

Ví dụ	Tên hợp chất	Khối lượng phân tử	[M+H] ⁺
2	Muối N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flu-phenyl]-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thiazol-4-carboxamid trifluoacetat	569	570
3	Muối 4-bromo-N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flu-phenyl]-1-methyl-pyrazol-3-carboxamid trifluoacetat	501	501/503
4	Muối N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flu-phenyl]-1-methyl-pyrazol-3-carboxamid trifluoacetat	422	423
5	Muối 1-tert-butyl-N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flu-phenyl]-5-methyl-pyrazol-3-carboxamid trifluoacetat	478	479
6	Muối N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flu-phenyl]thiazol-2-carboxamid trifluoacetat	425	426
7	Muối N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flu-phenyl]-2-methyl-thiazol-4-carboxamid trifluoacetat	439	440
8	Muối N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flu-phenyl]-1-methyl-indazol-3-carboxamid trifluoacetat	472	473
9	Muối N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flu-phenyl]-5-methyl-isoxazol-3-carboxamid trifluoacetat	423	424
10	Muối N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flu-phenyl]-2-phenyl-thiazol-4-carboxamid trifluoacetat	501	502

Ví dụ 11

Muối N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-1-methylimidazol-2-carboxamid trifluoacetat (B1)

Làm nóng axit 1-Methyl-1H-imidazol-2-carboxylic (126mg, 1mmol, 1,0 đương lượng) trong SOCl_2 (10mL) trong 6 giờ ở nhiệt độ hồi lưu. Loại bỏ dung môi trong điều kiện chân không và hòa tan hợp chất thô vào toluen khan và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm một lần nữa. Hòa tan chất rắn thu được vào DCM khan (2mL) và pyridin khan (2mL) và bổ sung 4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluor-anilin (A2) (376mg, 1,2mmol, 1,2 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm. Loại bỏ dung môi trong điều kiện chân không. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp RP-HPLC pha đảo (cột: C18), sử dụng H_2O (0,1%TFA) và MeOH (0,1%TFA) làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn mong muốn được đông khô để thu được hợp chất B1 (33mg, 0,06mmol, 6%) dưới dạng bột màu trắng. ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ 3,99 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 6,94 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,13 (dd, $J = 2,4$ Hz, $J = 13,3$ Hz, 1H), 8,79 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 10,81(s, 1H). MS (ES) $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_4$ yêu cầu: 422, thực tế: 423 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất được thể hiện trong bảng sau được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 11.

Ví dụ	Tên hợp chất	Khối lượng phân tử	$[\text{M}+\text{H}]^+$
12	N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-1-methyl-imidazol-4-carboxamid	422	423

Ví dụ 13:

N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-1-propyl-pyrazol-3-carboxamid (C1)

Hợp chất C1 được tổng hợp từ hợp chất A2 và axit 1-propylpyrazol-3-carboxylic theo quy trình được mô tả trong ví dụ 11. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp RP-HPLC pha đảo (cột: C18), sử dụng H_2O và ACN làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn mong muốn được đông khô để thu được hợp chất C1 (46mg, 0,10mmol, 17%) dưới dạng

bột màu trắng. ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ 0,85 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,86 (sext., $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,94 (s, 6H), 4,18 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 6,45 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,42 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,05 (dd, $J = 13,4$ Hz, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 10,34 (s, 1H). MS (ES) $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_4$ yêu cầu: 450, thực tế: 451 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Các hợp chất được thể hiện trong bảng sau được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 13.

Ví dụ	Tên hợp chất	Khối lượng phân tử	$[\text{M}+\text{H}]^+$
14	N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-1-[3-(1-piperidyl)propyl]pyrazol-3-carboxamit	533	534
15	N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-1-(2,2,2-trifluoromethyl)pyrazol-3-carboxamit	520	521

Ví dụ 16

N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-4-ethoxy-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit (D5)

Bước 1: Ethyl 1-(4-flophenyl)-4-hydroxy-pyrazol-3-carboxylat (D1)

Bổ sung nhỏ giọt dung dịch được làm lạnh trước chứa natri nitrit (9,02g, 108mmol, 1,2 đương lượng) trong axit sulfuric đặc (40mL) vào dung dịch chứa 4-floanilin (10g, 90,0mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM/HOAc (1/1, 180mL, 0,5M) ở nhiệt độ 0°C . Sau khi khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C , bổ sung hỗn hợp chứa ethyl 4-cloaxetoaxetat (14,6mL, 17,8g, 108mmol, 1,2 đương lượng) trong HOAc (60mL) và H_2O (120mL) trong 5 phút. Sau khi tiếp tục khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C , bổ sung từ từ dung dịch chứa natri axetat (100g, 1,219mol, 13,5 đương lượng) trong H_2O (210mL). Khuấy hỗn hợp trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C và 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Bổ sung DCM (200mL) và tách pha hữu cơ. Chiết pha nước bằng DCM (3x 100mL). Rửa hỗn hợp pha hữu cơ bằng nước, dung dịch đệm phosphat và sau đó bằng nước muối. Làm khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất ethyl 4-clo-2-(4-flophenyl)azo-3-oxo-butanoat dưới dạng chất rắn màu cam. MS (ES) $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClFN}_2\text{O}_3$ yêu cầu: 286, thực tế: 287 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ và 309 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Không cần tinh chế thêm, hòa tan hợp chất thô này vào etanol khan (180mL) và sau đó bổ sung kali axetat (12,4g, 126mmol, 1,4đương lượng) và làm nóng hồi lưu hỗn hợp trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa ba lần bằng nước. Chiết hỗn hợp pha nước bằng EtOAc. Sau đó, rửa hỗn hợp pha hữu cơ bằng dung dịch đệm phosphat và nước muối. Làm khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô trong điều kiện áp suất giảm. Kết tinh hợp chất thô này từ etanol để thu được hợp chất D1 dưới dạng chất rắn màu nâu (18,21g, 81%). ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ 1,29 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 4,28 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,33 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,83 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 9,15 (s, 1H). MS (ES) $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_3$ yêu cầu: 250, thực tế: 251 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ và 273 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Bước 2: etyl 4-etoxy-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxylat (D2)

Bổ sung iodoetan (4,0mL, 7,8g, 50mmol, 1,3đương lượng) vào hỗn hợp chứa D1 (9,6g, 38mmol, 1,0 đương lượng) và K_2CO_3 (6,8g, 50mmol, 1,3đương lượng) trong DMF khan (100mL) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 72 giờ ở nhiệt độ phòng, làm lạnh hỗn hợp đến nhiệt độ 0°C . Bổ sung MeOH (5mL), pha loãng hỗn hợp bằng DCM (200mL) và rửa bằng nước và dung dịch đệm phosphat. Làm khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất D2 dưới dạng chất rắn màu nâu được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ES) $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3$ yêu cầu: 278, thực tế: 279 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 3: Axit 4-Etoxy-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxylic (D3)

Làm nóng hỗn hợp chứa hợp chất D2 (38mmol, 1,0đương lượng) và dung dịch nước KOH (3M, 190mmol, 5,0đương lượng) trong EtOH (152mL) trong 45 phút ở nhiệt độ 50°C . Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ phòng và pha loãng bằng DCM và nước. Rửa pha nước hai lần bằng DCM. Axit hóa pha nước bằng dung dịch nước HCl (1N) đến pH = 1 và chiết bằng EtOAc. Rửa hỗn hợp pha hữu cơ bằng nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4 . Loại bỏ dung môi để thu được hợp chất D3 dưới dạng chất rắn màu nâu (8,88g, 93% qua 2 bước). ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ 1,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 4,02 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,37 (dd, $J = J = 9,0$ Hz, 2H), 7,87 (dd, $J = 9,0$ Hz, $J = 4,6$ Hz, 2H), 8,38 (s, 1H), 12,68 (br s, 1H). MS (ES) $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_3$ yêu cầu: 250, thực tế: 251 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ và 273 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Bước 4: 4-etoxy-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carbonyl clorua (D4)

Làm nóng hợp chất D3 (43mg, 0,17mmol, 1,0 đương lượng) trong thionyl clorua (1mL) trong 4 giờ ở nhiệt độ 67⁰C. Loại bỏ dung môi trong điều kiện chân không và hòa tan hợp chất thô vào toluen khan và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm một lần nữa để thu được hợp chất D4. Hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 5: N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-4-etoxy-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit (D5)

Hòa tan axid clorua D4 (0,17mmol, 1,0 đương lượng) vào pyridin khan (1,5mL) ở nhiệt độ 0⁰C và bổ sung hợp chất A2 (34mg, 0,11mmol, 0,65 đương lượng). Để hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và rửa hai lần bằng dung dịch nước KOH (0,5N), hai lần bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa, và cuối cùng một lần bằng nước muối. Làm khô pha hữu cơ bằng Na₂SO₄ và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế hợp chất thô bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silica gel (DCM/MeOH = 100:0 đến 10:1) để thu được hợp chất D5 (31mg, 52% qua 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,94 (s, 6H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,48 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 7,70 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,01 (m, 3H), 8,47 (m, 2H), 10,17 (s, 1H). MS (ES) C₂₉H₂₄F₂N₄O₅ yêu cầu: 546, thực tế: 547 (M+H)⁺.

Ví dụ 17:

Muối N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-methoxy-pyrazol-3-carboxamit trifloaxetat (E4)

Bước 1: etyl 1-(4-flophenyl)-4-methoxy-pyrazol-3-carboxylat (E1)

Hợp chất E1 được tổng hợp từ hợp chất D1 theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 2 sử dụng metyl iodua để alkyl hóa. MS (ES) C₁₃H₁₃FN₂O₃ yêu cầu: 264, thực tế: 265 (M+H)⁺ và 287 (M+Na)⁺.

Bước 2: 1-(4-flophenyl)-4-methoxy-pyrazol-3-carboxylic acid (E2)

Làm nóng hợp chất E1 (2mmol, 1,0 đương lượng) và KOH (6mmol, 3,0 đương lượng) trong THF/H₂O (1/1, 30mL) trong 2 giờ ở nhiệt độ 60⁰C. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ phòng và axit hóa bằng dung dịch nước HCl (1N) đến pH = 1. Chiết pha nước bằng EtOAc. Làm khô hỗn hợp pha hữu cơ bằng Na₂SO₄. Loại bỏ dung môi để thu được

hợp chất E2 dưới dạng chất rắn màu vàng (450mg, 95%). ^1H NMR (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 300K) δ 3,80 (s, 3H), 7,37 (dd, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,87 (dd, $J = 9,0$ Hz, $J = 4,7$ Hz, 2H), 8,40 (s, 1H), 12,72 (br s, 1H). MS (ES) $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_3$ yêu cầu: 236, thực tế: 237 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 3: 1-(4-flophenyl)-4-metoxy-pyrazol-3-carbonyl clorua (E3)

E2 (100mg, 0,42mmol, 1,0 đương lượng) was heated in thionyl clorua (1mL) trong 4 giờ ở nhiệt độ hồi lưu. Loại bỏ dung môi trong điều kiện chân không và hòa tan hợp chất thô vào toluen khan và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm một lần nữa để thu được hợp chất E3. Hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4: Muối N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-metoxy-pyrazol-3-carboxamit trifloaxetat (E4)

Hòa tan clorua axit E3 (0,42mmol, 1,0 đương lượng) vào pyridin khan (2mL) ở nhiệt độ phòng và bổ sung hợp chất A2 (133mg, 0,42mmol, 1,0 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi bổ sung metanol (0,1mL), cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp RP-HPLC pha đảo (cột: C18), sử dụng H_2O (0,1%TFA) và MeOH (0,1%TFA) làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn mong muốn được đông khô để thu được hợp chất E4 (36mg, 0,13mmol, 13%) dưới dạng bột màu trắng. ^1H NMR (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 300K) δ 3,88 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,96 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,59 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J = 9,0$ Hz, $J = 4,8$ Hz, 2H), 8,12 (dd, $J = 13,3$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,81 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 10,30 (s, 1H). MS (ES) $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ yêu cầu: 532, thực tế: 533 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 18:

4-(xyclopropylmetoxy)-N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit (F4)

Bước 1: etyl 4-(xyclopropylmetoxy)-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxylat (F1)

Hợp chất F1 được tổng hợp từ hợp chất D1 theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 2 sử dụng (brommetyl)xyclopropan để alkyl hóa. MS (ES) $C_{16}H_{17}FN_2O_3$ yêu cầu: 304, thực tế: 305 (M+H)⁺ và 327 (M+Na)⁺.

Bước 2: Axit 4-(xyclopropylmetoxy)-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxylic (F2)

Hợp chất F2 được tổng hợp từ hợp chất F1 theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 3. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ 0,32 (dt, J = 5,0 Hz, J = 5,0 Hz, 2H), 0,57 (dt, J = 8,0 Hz, J = 5,0 Hz, 2H), 1,27 (m, 1H), 3,81 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,86 (dd, J = 8,9 Hz, J = 4,7 Hz, 2H), 8,37 (s, 1H), 12,69 (br s, 1H). MS (ES) $C_{14}H_{13}FN_2O_3$ yêu cầu: 276, thực tế: 277 (M+H)⁺ và 299 (M+Na)⁺.

Bước 3: 4-(xyclopropylmetoxy)-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carbonyl clorua (F3)

Hợp chất F3 được tổng hợp từ hợp chất F2 theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 4.

Bước 4: 4-(xyclopropylmetoxy)-N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flophenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit (F4)

Hợp chất F4 được tổng hợp từ hợp chất F3 theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 5. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD, 300K) δ 0,46 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,43 (m, 1H), 4,00 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 6,75 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,44 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,89 (m, 3H), 8,04 (dd, J = 12,6 Hz, J = 2,3 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,55 (m, 1H). MS (ES) $C_{31}H_{26}F_2N_4O_5$ yêu cầu: 572, thực tế: 573 (M+H)⁺.

Ví dụ 19

N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flophenyl]-4-(2-dimethylaminoetoxy)-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit (G2)

Bước 1: 4-(2-dimethylaminoetoxy)-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carbonyl clorua (G1)

Hợp chất G1 được tổng hợp từ hợp chất D1 theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 2-4.

Bước 2: N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flophenyl]-4-(2-dimethylaminoetoxy)-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit (G2)

Hợp chất G2 được tổng hợp từ hợp chất G1 theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 5. ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ 2,45 (s, 6H), 2,95 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,96 (s, 6H), 4,25 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 6,49 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,48 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,00 (m, 3H), 8,49 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 10,27 (s, 1H). MS (ES) $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5$ yêu cầu: 589, thực tế: 590 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 20

N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-4-(3-dimethylaminopropoxy)-1-(4-fluorophenyl)pyrazol-3-carboxamide (H2)

Bước 1: 4-(3-dimethylaminopropoxy)-1-(4-fluorophenyl)pyrazol-3-carbonyl chloride (H1)

Hợp chất H1 được tổng hợp từ hợp chất D1 theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 2-4.

Bước 2: N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-4-(3-dimethylaminopropoxy)-1-(4-fluorophenyl)pyrazol-3-carboxamide (H2)

Hợp chất H2 được tổng hợp từ hợp chất H1 theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 5. MS (ES) $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5$ yêu cầu: 603, thực tế: 604 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 21

N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-1-(4-fluorophenyl)-4-isopropoxy-pyrazol-3-carboxamide (I3)

Bước 1: Acid 1-(4-fluorophenyl)-4-isopropoxy-pyrazol-3-carboxylic (I1)

Hợp chất I1 được tổng hợp từ hợp chất D1 theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 2 và 3. ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ 1,29 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 4,34 (sept, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,88 (dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 4,7$ Hz, 2H), 8,39 (s, 1H), 12,63 (br s, 1H). MS (ES) $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_3$ yêu cầu: 264, thực tế: 265 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: 1-(4-fluorophenyl)-4-isopropoxy-pyrazol-3-carbonyl chloride (I2)

Hợp chất I2 được tổng hợp từ hợp chất I1 theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 4.

Bước 3: N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flu-phenyl]-1-(4-fluophenyl)-4-isopropoxy-pyrazol-3-carboxamid (I3)

Hợp chất I3 được tổng hợp từ hợp chất I2 theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 5. ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ 1,34 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 3,94 (s, 6H), 4,43 (sept., $J = 6,1$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 8,02 (m, 3H), 8,48 (m, 2H), 10,15 (s, 1H). MS (ES) $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ yêu cầu: 560, thực tế: 561 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 22

N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flu-phenyl]-4-ethoxy-1-(4-flu-2-methyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamid (J5)

Bước 1: ethyl 1-(4-flu-2-methyl-phenyl)-4-hydroxy-pyrazol-3-carboxylat (J1)

Hợp chất J1 được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 1. ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,16 (s, 3H), 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,15 (ddd, $J = 8,5$ Hz, $J = J = 3,0$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 9,6$ Hz, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,5$ Hz, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H). MS (ES) $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_3$ yêu cầu: 264, thực tế: 265 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ và 287 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Bước 2: ethyl 4-ethoxy-1-(4-flu-2-methyl-phenyl)pyrazol-3-carboxylat (J2)

Hợp chất J2 được tổng hợp từ hợp chất J1 theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 2 sử dụng iodoetan để alkyl hóa. MS (ES) $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3$ yêu cầu: 292, thực tế: 293 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ và 315 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Bước 3: Axit 4-ethoxy-1-(4-flu-2-methyl-phenyl)pyrazol-3-carboxylic (J3)

Hợp chất J3 được tổng hợp từ hợp chất J2 theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 3. MS (ES) $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_3$ yêu cầu: 264, thực tế: 265 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 4: 4-ethoxy-1-(4-flu-2-methyl-phenyl)pyrazol-3-carbonyl clorua (J4)

Hợp chất J4 được tổng hợp từ hợp chất J3 theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 4.

Bước 5: N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flu-phenyl]-4-ethoxy-1-(4-flu-2-methyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamid (J5)

Hợp chất J5 được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 5. ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ 1,38 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,07 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,23 (dt, $J = 8,5$ Hz, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 9,9$ Hz, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,11 (dd, $J = 13,3$ Hz, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,77 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 10,24 (s, 1H). MS (ES) $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ yêu cầu: 560, thực tế: 561 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 23

1-(2-clo-4-flo-phenyl)-N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-4-etoxy-pyrazol-3-carboxamit (K3)

Bước 1: Axit 1-(2-clo-4-flo-phenyl)-4-etoxy-pyrazol-3-carboxylic (K1)

Hợp chất K1 được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 1-3. ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ 1,31 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,96 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,9$ Hz, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 12,64 (br s, 1H). MS (ES) $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClFN}_2\text{O}_3$ yêu cầu: 284, thực tế: 285 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ và 307 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Bước 2: 1-(2-clo-4-flo-phenyl)-4-etoxy-pyrazol-3-carbonyl clorua (K2)

Hợp chất K2 được tổng hợp từ hợp chất K1 theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 4.

Bước 3: 1-(2-clo-4-flo-phenyl)-N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-4-etoxy-pyrazol-3-carboxamit (K3)

K3 được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 5. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ 1,56 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 4,18 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 6,45 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,14 (ddd, $J = 10,0$ Hz, $J = 7,4$ Hz, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 12,1$ Hz, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,90 (s, 1H). MS (ES) $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_5$ yêu cầu: 580, thực tế: 581($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 24

N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-4-etoxy-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit (L2)

Bước 1: 4-((6,7-dimetoxyquinolin-4-yl)oxy)anilin (L1)

Hợp chất L1 được tổng hợp từ hợp chất 6,7-dimetoxyquinolin-4-ol và 4-flonitrobenzen theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1 bước 1-2. ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ 3,91 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,16 (br s, 2H), 6,36 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H). MS (ES) $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ yêu cầu: 296, thực tế: 297 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-4-etoxy-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit (L2)

Hợp chất L2 được tổng hợp từ hợp chất L1 and D4 theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 5. ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ 1,38 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,10 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,51 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,98 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 9,98 (s, 1H). MS (ES) $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_5$ yêu cầu: 528, thực tế: 529 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Các hợp chất được thể hiện trong bảng sau được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 24.

Ví dụ	Tên hợp chất	Khối lượng phân tử	[$\text{M}+\text{H}$] $^+$
25	N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-isopropoxy-pyrazol-3-carboxamit	542	543
26	4-(xyclopropylmethoxy)-N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	554	555
27	N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-4-etoxy-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit	542	543

Ví dụ 28:

N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-metyl-phenyl]-4-etoxy-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit (M2)

Bước 1: 4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-metyl-anilin (M1)

Hợp chất M1 được tổng hợp từ hợp chất 6,7-dimetoxyquinolin-4-ol và 1-flo-2-metyl-4-nitrobenzen theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1 bước 1-2. ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ 1,93 (s, 3H), 3,92 (s, 6H), 5,06 (br s, 2H), 6,24 (d, $J = 5,2$

Hz, 1H), 6,48 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H). MS (ES) $C_{19}H_{19}N_2O_3$ yêu cầu: 310, thực tế: 311 ($M+H$)⁺.

Bước 2: N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-metyl-phenyl]-4-etoxy-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit (M2)

Hợp chất M2 được tổng hợp từ hợp chất M1 và D4 theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 5. ¹H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ 1,38 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 2,11 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,10 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,30 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,99 (m, 2H), 8,44 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,90 (s, 1H). MS (ES) $C_{30}H_{27}FN_4O_5$ yêu cầu: 542, thực tế: 543 ($M+H$)⁺.

Các hợp chất được thể hiện trong bảng sau được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 28.

Ví dụ	Tên hợp chất	Khối lượng phân tử	[$M+H$] ⁺
29	N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-metyl-phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-isopropoxy-pyrazol-3-carboxamit	556	557
30	4-(xyclopropylmethoxy)-N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-metyl-phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	568	569
31	N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-metyl-phenyl]-4-etoxy-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit	556	557

Ví dụ 32

N-[3-clo-4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-4-etoxy-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit (N2)

Bước 1: 3-clo-4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]anilin (N1)

Hợp chất N1 được tổng hợp từ hợp chất 6,7-dimetoxyquinolin-4-ol và 2-clo-1-flo-4-nitrobenzen theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1 bước 1-2. ¹H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ 3,92 (s, 6H), 5,45 (br s, 2H), 6,28 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 6,61 (dd, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,50

(s, 1H), 8,42 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H). MS (ES) $C_{17}H_{15}ClN_2O_3$ yêu cầu: 330, thực tế: 331(M+H)⁺.

Bước 2: N-[3-clo-4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-4-etoxy-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit (N2)

Hợp chất N2 được tổng hợp từ hợp chất N1 and D4 theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 5. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ 1,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,94 (s, 6H), 4,09 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,37 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,00 (m, 2H), 8,21 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,46 (m, 2H), 10,16 (s, 1H). MS (ES) $C_{29}H_{24}ClFN_4O_5$ yêu cầu: 562, thực tế: 563 (M+H)⁺.

Các hợp chất được thể hiện trong bảng sau được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 32.

Ví dụ	Tên hợp chất	Khối lượng phân tử	[M+H] ⁺
33	N-[3-clo-4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-isopropoxy-pyrazol-3-carboxamit	576	577
34	N-[3-clo-4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-4-(xyclopropylmethoxy)-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	588	589
35	N-[3-clo-4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-4-etoxy-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit	576	577

Ví dụ 36:

N-(4-((6,7-dimetoxyquinolin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-4-(2-(dimethylamino)etyl)-1-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit (O3)

Bước 1: Etyl 4-[2-etoxyvinyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxylat (O1)

Bổ sung triflometansulfonic anhydrit (1M trong DCM, 2,4mL, 2,4mmol, 1,2đương lượng) vào dung dịch chứa D1 (500mg, 2,0mmol, 1,0đương lượng) và 2,6-lutidin (0,3mL, 2,8mmol, 1,4đương lượng) trong DCM khan (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau 45 phút pha loãng hỗn hợp bằng DCM và rửa hai lần bằng dung dịch nước NaHCO₃. Sau khi làm khô bằng MgSO₄. Loại bỏ dung môi trong điều kiện chân không.

Hòa tan hợp chất thô này vào DMF khan (15mL) trong môi trường khí N₂. Sau đó bổ sung cis-tributyl[2-etoxyethenyl]stanan (1083mg, 3mmol, 1,5đương lượng) và tetrakis(triphenylphosphin)-paladi (123mg, 0,2mmol, 0,1đương lượng), làm nóng hỗn hợp phản ứng trong 5 giờ ở nhiệt độ 90°C. Bổ sung EtOAc và rửa pha hữu cơ ba lần bằng dung dịch nước NaHCO₃. Làm khô pha hữu cơ bằng MgSO₄ và loại bỏ dung môi trong điều kiện chân không. Hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ES) C₁₆H₁₇FN₂O₃ yêu cầu: 304, thực tế: 305 (M+H)⁺ và 327 (M+Na)⁺.

Bước 2: 4-(2-dimethylaminoethyl)-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxylic acid (O2)

Khuấy dung dịch chứa O1 (2mmol) trong TFA/DCM (hỗn hợp theo tỷ lệ 1/1, 15mL) trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện chân không. Hòa tan hợp chất thô này vào EtOH khan (5mL) và bổ sung dimethylamin trong EtOH (5,6N, 1,07mL, 6mmol, 3,0đương lượng). Sau khi khuấy trong 2 giờ, bổ sung natri xyanobohydrua (376mg, 6mmol, 3,0đương lượng) và tiếp tục khuấy hỗn hợp phản ứng trong 12 giờ. Sau khi bổ sung nước, loại bỏ dung môi trong điều kiện chân không. Hòa tan hợp chất thô này vào EtOAc và rửa hai lần bằng dung dịch nước NaHCO₃, làm khô bằng MgSO₄ và bay hơi trong điều kiện chân không. Tinh chế hợp chất thô này bằng cách sử dụng cột chiết pha rắn Isolute® SCX, nạp hỗn hợp phản ứng dưới dạng dung dịch trong MeOH và sau đó rửa giải hợp chất mong muốn bằng NH₃ 2N trong MeOH để thu được hợp chất etyl 4-(2-(dimethylamino)ethyl)-1-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat. MS (ES) C₁₆H₂₀FN₃O₂ yêu cầu: 305, thực tế: 306 (M+H)⁺.

Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất thô này và natri hydroxit (160mg, 4,0mmol, 2,0 đương lượng) trong dioxan/nước (1/1, 8mL) trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện chân không và tinh chế phần còn lại bằng phương pháp RP-HPLC pha đảo (cột: C18), sử dụng H₂O và ACN làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn mong

muốn được đông khô để thu được hợp chất O2 (198mg, 0,71mmol, 36%) dưới dạng bột màu trắng. MS (ES) $C_{14}H_{16}FN_3O_2$ yêu cầu: 277, thực tế: 278 (M+H)⁺.

Bước 3: N-(4-((6,7-dimetoxyquinolin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-4-(2-(dimethylamino)ethyl)-1-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit (O3)

Bổ sung HATU (121mg, 0,32mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa hợp chất A2 (50mg, 0,16mmol, 1,0 đương lượng), hợp chất O2 (44mg, 0,16mmol, 1,0 đương lượng) và DIPEA (62mg, 0,48mmol, 3,0 đương lượng) trong DMF khan (4mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 12 giờ ở nhiệt độ 60°C. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và rửa ba lần bằng dung dịch nước NaHCO₃. Làm khô pha hữu cơ bằng MgSO₄ và bay hơi trong điều kiện chân không. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp RP-HPLC pha đảo (cột: C18), sử dụng H₂O và ACN làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn mong muốn được đông khô để thu được hợp chất O3 và tạp chất. Sau đó tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (DCM/MeOH = 20:1) để thu được hợp chất O3 (15mg, 0,026mmol, 16%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ 2,34 (s, 6H), 2,72 (m, 2H), 2,98 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,94 (s, 6H), 6,47 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,03 (m, 3H), 8,48 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 10,44 (s, 1H). MS (ES) $C_{31}H_{29}F_2N_5O_4$ yêu cầu: 573, thực tế: 574 (M+H)⁺.

Ví dụ 37:

N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-1-[2-(2-dimethylaminoethyl)-4-flo-phenyl]-4-etoxy-pyrazol-3-carboxamit (P7)

Bước 1: ethyl 1-(2-bromo-4-flo-phenyl)-4-hydroxy-pyrazol-3-carboxylat (P1)

Bổ sung nhỏ giọt dung dịch natri nitrit được làm lạnh trước (4,1g, 57,9mmol, 1,1 đương lượng) trong axit sulfuric đặc (20mL) vào dung dịch chứa 2-bromo-4-floanilin (10g, 52,6mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM/HOAc (1/1, 160mL, 0,3M) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C hỗn hợp chứa ethyl 4-cloaxetoaxetat (14,6mL, 17,8g, 108mmol, 1,2 đương lượng) trong HOAc (40mL) và bổ sung H₂O (80mL) trong 5 phút. Sau khi tiếp tục khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C, bổ sung từ từ dung dịch chứa natri axetat (72g, 0,878mol, 16,7 đương lượng) trong H₂O (140mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C và 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Bổ sung DCM (200mL) và tách pha hữu cơ. Chiết pha nước bằng DCM (3x 100mL). Rửa hỗn hợp pha hữu cơ bằng nước, dung dịch đệm phosphat và sau đó bằng nước muối.

Làm khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất ethyl 2-(2-bromo-4-fluorophenyl)azo-4-oxo-3-butanoat dưới dạng chất rắn màu đỏ. MS (ES) $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrClFN}_2\text{O}_3$ yêu cầu: 365, thực tế: 365/367 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Không cần tinh chế thêm, hòa tan hợp chất thô này vào ethanol khan (130mL) và sau đó bổ sung kali axetat (7,1g, 71mmol, 1,4đương lượng) hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 20 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa ba lần bằng nước. Chiết hỗn hợp pha nước bằng EtOAc. Sau đó, rửa hỗn hợp pha hữu cơ bằng dung dịch đệm phosphat và nước muối. Làm khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô trong điều kiện áp suất giảm. Thu được hợp chất P1 dưới dạng chất rắn màu vàng (18,19g, 81%) và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ 1,44 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 4,47 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,13 (ddd, $J = 9,0$ Hz, $J = 7,5$ Hz, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,42 (dd, $J = 7,5$ Hz, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 9,0$ Hz, $J = 5,5$ Hz, 1H). MS (ES) $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrFN}_2\text{O}_3$ yêu cầu: 329, thực tế: 329/331 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ và 351/353 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

Bước 2: ethyl 1-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-etoxy-pyrazol-3-carboxylat (P2)

Bổ sung iodoetan (1,38mL, 2,7g, 17,3mmol, 1,3đương lượng) vào hỗn hợp chứa hợp chất P1 (4,3g, 13,1mmol, 1,0 đương lượng) và K_2CO_3 (2,4g, 17,3mmol, 1,3đương lượng) trong DMF khan (55mL) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng, làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 0°C. Bổ sung MeOH (5mL), pha loãng hỗn hợp bằng DCM (200mL) và rửa bằng nước và dung dịch đệm phosphat. Làm khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế hợp chất thô bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silica gel (DCM/MeOH = 100:0 đến 5:1) để thu được hợp chất P2 (4,1g, 86%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ 1,40 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,47 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 4,06 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,43 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,13 (ddd, $J = 8,8$ Hz, $J = 7,5$ Hz, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 5,3$ Hz, 1H). MS (ES) $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrFN}_2\text{O}_3$ yêu cầu: 357, thực tế: 357/359 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Bước 3: ethyl 4-etoxy-1-[2-[(Z)-2-etoxyvinyl]-4-fluorophenyl]pyrazol-3-carboxylat (P3)

Hỗn hợp chứa hợp chất P2 (1g, 2,8mmol, 1,0 đương lượng), cis-tributyl[2-etoxyethenyl]stanan (1,3g, 3,1mmol, 1,1đương lượng) trong DMF (9mL) được đuổi khí

bằng hơi N₂ trong 15 phút. Sau đó, bổ sung Pd(PPh₃)₄ (170mg, 0,15mmol, 0,05 đương lượng) và làm nóng hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 100⁰C trong 45 phút trong lò vi sóng. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký nhanh trên silica gel (cHex/EtOAc = 50:1 đến 3:1) để thu được hợp chất P3 (820mg, 84%) dưới dạng dầu màu vàng. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,00 (m, 4H), 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,81 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,88 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,88 (dd, J = 10,6 Hz, J = 2,8 Hz, 1H). MS (ES) C₁₉H₂₁FN₂O₄ yêu cầu: 348, thực tế: 349 (M+H)⁺.

Bước 4: ethyl 4-etoxy-1-[4-flo-2-(2-oxoethyl)phenyl]pyrazol-3-carboxylat (P4)

Khuấy hợp chất P3 (820mg, 2,3mmol, 1,0 đương lượng) trong TFA/DCM (1/2, 7,5mL) ở nhiệt độ phòng trong 40 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất P4 dưới dạng dầu màu vàng. Hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ES) C₁₆H₁₇FN₂O₄ yêu cầu: 320, thực tế: 321 (M+H)⁺.

Bước 5: ethyl 1-[2-(2-dimethylaminoethyl)-4-flo-phenyl]-4-etoxy-pyrazol-3-carboxylat (P5)

Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất P4 (2,3mmol, 1,0 đương lượng) và dung dịch chứa dimethylamin trong MeOH (5,6M, 3ml, 7đương lượng) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi bổ sung natri xyanobohydrua (215mg, 3.4mmol, 1,5đương lượng), khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 giờ ở nhiệt độ phòng. Bổ sung nước và chiết pha nước bằng EtOAc. Rửa hỗn hợp pha hữu cơ bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và làm khô bằng Na₂SO₄. Loại bỏ dung môi trong điều kiện chân không và tinh chế hợp chất thô này bằng cách sử dụng cột chiết pha rắn Isolute ® SCX, nạp hỗn hợp phản ứng dưới dạng dung dịch trong MeOH và sau đó rửa giải hợp chất mong muốn bằng NH₃ 2N trong MeOH. Hợp chất mong muốn P5 được phân lập sau khi làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm dưới dạng dầu màu vàng (138mg, 0,4mmol, 17%). MS (ES) C₁₉H₂₄FN₃O₃ yêu cầu: 349, thực tế: 350 (M+H)⁺.

Bước 6: Axit 1-[2-(2-dimethylaminoethyl)-4-flo-phenyl]-4-etoxy-pyrazol-3-carboxylic (P6)

Hợp chất P6 được tổng hợp từ hợp chất P5 theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 3. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký nhanh pha đảo (H₂O/MeOH

= 100:0 đến 1:10) để thu được hợp chất P6 (112mg, 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES) $C_{16}H_{20}FN_3O_3$ yêu cầu: 321, thực tế: 322 (M+H)⁺.

Bước 7: N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-1-(2-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-flophenyl)-4-etoxy-1H-pyrazol-3-carboxamit hydroclorua (P7)

Làm nóng axit carboxylic P6 (117mg, 0,36mmol, 1,0 đương lượng) trong thionyl clorua (3mL) trong 4 giờ ở nhiệt độ hồi lưu. Loại bỏ dung môi trong điều kiện chân không và hòa tan hợp chất thô này vào toluen khan và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm một lần nữa.

Hòa tan hợp chất thô này vào pyridin khan (3mL) và bổ sung hợp chất A2 (115mg, 0,36mmol, 1,0 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Bổ sung nước và làm bay hơi hỗn hợp phản ứng trong điều kiện chân không. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp RP-HPLC pha đảo (cột: C18), sử dụng H₂O và ACN làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn mong muốn được làm đông khô. Hòa tan chất rắn màu trắng này (70mg) vào nước và ACN và sau đó bổ sung HCl 1N (0,13mL). Hỗn hợp phản ứng này được làm đông khô để thu được hợp chất mong muốn P7 (74mg, 0,113mmol, 32%) dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (400MHz, MeOD, 300K) δ 1,57 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,97 (s, 6H), 3,08 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,28 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,25 (dt, J = 8,6 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 9,2 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,45 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,9 Hz, J = 5,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,8 Hz, 1H). MS (ES) $C_{33}H_{33}F_2N_5O_5$ yêu cầu: 617, thực tế: 618 (M+H)⁺.

Ví dụ 38

N-[3-flo-4-[[6-methoxy-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-2-phenyl-thiazol-4-carboxamit (Q1)

Hợp chất Q1 được tổng hợp từ hợp chất 3-flo-4-[[6-methoxy-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]anilin và 2-phenyl-1,3-thiazol-4-carbonyl clorua theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1 bước 3. ¹H NMR (400MHz, d₄-MeOD, 300K) δ 2,17 (m, 2H), 2,73 (m, 4H), 2,81 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,98 (s, 3H), 4,24 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 6,50 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,35 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,62 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 12,6 Hz, J = 2,5

Hz, 1H), 8,07 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,4 Hz, 1H). MS (ES) $C_{33}H_{31}FN_4O_5S$ yêu cầu: 614, thực tế: 615 (M+H)⁺.

Ví dụ 39

4-bromo-N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-metyl-pyrazol-3-carboxamit (Q2)

Hợp chất Q2 được tổng hợp từ hợp chất 3-flo-4-[[6-metoxi-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]anilin và 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-3-carbonyl clorua theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1 bước 3. ¹H NMR (400MHz, d₄-MeOD, 300K) δ 2,20 (m, 2H), 2,73 (m, 4H), 2,81 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 4,02 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,29 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 6,54 (dd, J = 5,4 Hz, J = 1,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 12,9 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 5,4 Hz, 1H). MS (ES) $C_{28}H_{29}BrFN_5O_5$ yêu cầu: 614, thực tế: 614/616 (M+H)⁺.

Ví dụ 40

N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-metyl-pyrazol-3-carboxamit (Q3)

Hợp chất Q3 được tổng hợp từ hợp chất 3-flo-4-[[6-metoxi-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]anilin và 1-metyl-1H-pyrazol-3-carbonyl clorua theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1 bước 3. ¹H NMR (400MHz, d₄-MeOD, 300K) δ 2,10 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 2,62 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,99 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,22 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 12,7 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 5,4 Hz, 1H). MS (ES) $C_{28}H_{30}FN_5O_5$ yêu cầu: 535, thực tế: 536 (M+H)⁺.

Ví dụ 41

1-tert-butyl-N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-5-metyl-pyrazol-3-carboxamit (Q4)

Hợp chất Q4 được tổng hợp từ hợp chất 3-flo-4-[[6-metoxi-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]anilin và 1-metyl-5-phenyl-1H-pyrazol-3-carbonyl

clorua theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1 bước 3. MS (ES) $C_{32}H_{38}FN_5O_5$ yêu cầu: 591, thực tế: 592 (M+H)⁺.

Ví dụ 42

N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1,5-dimetyl-pyrazol-3-carboxamit (Q5)

Hợp chất Q5 được tổng hợp từ hợp chất 3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]anilin và 1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-carbonyl clorua theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1 bước 3. MS (ES) $C_{29}H_{32}FN_5O_5$ yêu cầu: 549, thực tế: 550 (M+H)⁺.

Ví dụ 43

4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit (Q6)

Hợp chất Q6 được tổng hợp từ hợp chất 3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]anilin và hợp chất J4 theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1 bước 3. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ 1,36 (t J = 7,0 Hz, 3H), 1,96 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,38 (m, 4H), 2,46 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,94 (s, 3H), 4,04 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,19 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,44 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (dt, J = 8,6 Hz, J = 2,9 Hz, 1H), 7,31 (dt, J = 9,7 Hz, J = 2,9 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,41 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 13,3 Hz, J = 2,3 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H). MS (ES) $C_{36}H_{37}F_2N_5O_6$ yêu cầu: 673, thực tế: 674 (M+H)⁺.

Ví dụ 44

N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-metoxo-pyrazol-3-carboxamit (Q7)

Hợp chất Q7 được tổng hợp từ hợp chất 3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]anilin và hợp chất E3 theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1 bước 3. ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ 2,01 (m, 2H), 2,51 (m, 6H), 3,61 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,20 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,46 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 7,72 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 8,01 (m, 3H), 8,47 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 10,19 (s, 1H). MS (ES) $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_6$ yêu cầu: 645, thực tế: 646 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 45

N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-isopropoxy-pyrazol-3-carboxamit (Q8)

Hợp chất Q8 được tổng hợp từ hợp chất 3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]anilin và hợp chất I2 theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1 bước 3. ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,97 (m, 2H), 2,38 (m, 4H), 2,47 (m, 2H), 3,57 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,94 (s, 3H), 4,19 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,43 (sept, J = 6,0 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,59 (s, 1H), 7,68 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 8,01 (m, 3H), 8,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 10,15 (s, 1H). MS (ES) $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_6$ yêu cầu: 673, thực tế: 674 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Các hợp chất được thể hiện trong bảng sau được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 45.

Ví dụ	Tên hợp chất	Khối lượng phân tử	$[\text{M}+\text{H}]^+$
46	4-(xyclopropylmetoxy)-N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	685	686
47	1-(2-clo-4-flo-phenyl)-4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]pyrazol-3-carboxamit	694	695
48	4-(2-dimethylaminoetoxy)-N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	702	703
49	1-(2-bromo-4-flo-phenyl)-4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]pyrazol-3-	738	738/740

	carboxamit		
50	N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-(2-metoxyetoxo)pyrazol-3-carboxamit	689	690
51	4-benzyloxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	721	722
52	N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-nitro-pyrazol-3-carboxamit	660	661
53	4-amino-N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	630	631

Ví dụ 54

N-[4-[[7-(3-aminopropoxy)-6-metoxo-4-quinolyl]oxy]-3-flo-phenyl]-4-etoxo-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit (R3)

Bước 1: tert-butyl N-[3-[[4-(2-flo-4-nitro-phenoxy)-6-metoxo-7-quinolyl]oxy]propyl]carbamat (R1)

Bổ sung tert-butyl (3-brompropyl)carbamat (480mg, 2,01mmol, 1,3đương lượng) vào dung dịch chứa 4-(2-flo-4-nitro-phenoxy)-6-metoxo-quinolin-7-ol (511mg, 1,55mmol, 1,0đương lượng) và kali cacbonat (428mg, 3,1mmol, 2,0đương lượng) trong DMF khan (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ ở nhiệt độ 90°C và sau đó làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Bổ sung EtOAc và rửa pha hữu cơ ba lần bằng nước. Làm khô pha hữu cơ bằng MgSO₄ và loại bỏ dung môi trong điều kiện chân không. Thu được hợp chất R1 dưới dạng dầu màu nâu và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ES) C₂₄H₂₆FN₃O₇ yêu cầu: 487, thực tế: 488(M+H)⁺.

Bước 2: tert-butyl N-[3-[[4-(4-amino-2-flo-phenoxy)-6-metoxo-7-quinolyl]oxy]propyl]carbamat (R2)

Khuấy hỗn dịch chứa R1 (1,55mmol, 1,0 đương lượng) và Pd/C (10%khối lượng, 75mg) trong MeOH (30mL) trong điều kiện khí hydro (1atm) ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Lọc hỗn dịch phản ứng thu được qua đệm Xelit®. Loại bỏ dung môi trong điều kiện

chân không. Thu được hợp chất R2 dưới dạng chất rắn màu vàng (708mg, 1,55mmol, 100%). Hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ 1,37 (s, 9H), 1,92 (quint., $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,13 (quart., $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,14 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 5,46 (br s, 2H), 6,36 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 6,45 (dd, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J = 13,1$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,88 (m, 1H), 7,05 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H). MS (ES) $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_5$ yêu cầu: 457, thực tế: 458 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 3: N-[4-[[7-(3-aminopropoxy)-6-methoxy-4-quinolyl]oxy]-3-flo-phenyl]-4-etoxy-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit (R3)

Hợp chất Tert-butyl N-[3-[[4-[4-[[4-etoxy-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carbonyl]amino]-2-flo-phenoxy]-6-methoxy-7-quinolyl]oxy]propyl]carbamit được tổng hợp từ hợp chất R2 và D4 theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1 bước 3.

Sau đó, khuấy hợp chất thô này trong TFA/DCM (1/1) trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng phương pháp RP-HPLC pha đảo (cột: C18), sử dụng H_2O và MeOH làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn mong muốn được đông khô để thu được hợp chất R3 dưới dạng bột màu trắng. ^1H NMR (400MHz, d_4 -MeOD, 300K) δ 1,59 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 2,29 (m, 2H), 3,27 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,19 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,35 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 6,55 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,36 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,99 (dd, $J = 12,6$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H). MS (ES) $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5$ yêu cầu: 589, thực tế: 590 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Các hợp chất được thể hiện trong bảng sau được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 54.

Ví dụ	Tên hợp chất	Khối lượng phân tử	$[\text{M}+\text{H}]^+$
55	N-[4-[[7-(3-aminopropoxy)-6-methoxy-4-quinolyl]oxy]-3-flo-phenyl]-4-etoxy-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit	603	604

56	N-[4-[[7-(3-aminopropoxy)-6-methoxy-4-quinolyl]oxy]-3-flophenyl]-5-etoxy-2-(4-flophenyl)oxazol-4-carboxamit	590	591
----	---	-----	-----

Ví dụ 57

4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-methoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flo-2-methyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit (S2)

Bước 1: 3-flo-4-[[6-methoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-quinolyl]oxy]anilin (S1)

Hợp chất S1 được tổng hợp từ hợp chất 4-(2-flo-4-nitro-phenoxy)-6-methoxy-quinolin-7-ol và 1-(3-clopropyl)-4-methylpiperazin theo quy trình được mô tả trong ví dụ 54 bước 1-2. ^1H NMR (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 300K) δ 1,95 (quint., $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,22 - 2,47 (m, 10H), 3,94 (s, 3H), 4,17 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 5,48 (br.s, 2H), 6,38 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,46 (dd, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,55 (dd, $J = 13,2$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H). MS (ES) $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_3$ yêu cầu: 440, thực tế: 441 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: 4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-methoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flo-2-methyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit (S2)

Hợp chất S2 được tổng hợp từ hợp chất S1 và J4 theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1 bước 3. Tinh chế hợp chất thô bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silica gel (DCM/MeOH = 100:0 đến 5:1) để thu được hợp chất S2 (60mg, 0,087mmol, 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 300K) δ 1,36 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,17 (m, 4H), 2,25 (m, 4H), 2,30 - 2,50 (m, 8H), 3,94 (s, 3H), 4,05 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,17 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 6,44 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,21 (dt, $J = 8,6$ Hz, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 9,8$ Hz, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,41 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,69 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 13,1$ Hz, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 10,14 (s, 1H). MS (ES) $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_5$ yêu cầu: 686, thực tế: 687 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Các hợp chất được thể hiện trong bảng sau được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 57.

Ví dụ	Tên hợp chất	Khối lượng phân tử	[M+H] ⁺
58	4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metylpipezazin-1-yl)propoxy]-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	672	673
59	N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metylpipezazin-1-yl)propoxy]-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-metoxi-pyrazol-3-carboxamit	658	659
60	1-(2-clo-4-flo-phenyl)-4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metylpipezazin-1-yl)propoxy]-4-quinolyl]oxy]phenyl]pyrazol-3-carboxamit	706	707
61	4-(xyclopropylmetoxi)-N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metylpipezazin-1-yl)propoxy]-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	698	699
62	N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metylpipezazin-1-yl)propoxy]-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-isopropoxy-pyrazol-3-carboxamit	686	687
63	5-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metylpipezazin-1-yl)propoxy]-4-quinolyl]oxy]phenyl]-2-(4-flophenyl)oxazol-4-carboxamit	673	674

Ví dụ 64

Muối 4-(xyclopropylmetoxi)-N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-yl)propoxy]-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit trifloaxetat (T2)

Bước 1: tert-butyl 4-[3-[[4-(4-amino-2-flo-phenoxy)-6-metoxi-7-quinolyl]oxy]propyl]piperazin-1-carboxylat (T1)

T1 được tổng hợp từ hợp chất 4-(2-flo-4-nitro-phenoxy)-6-metoxi-quinolin-7-ol và tert-butyl 4-(3-clopropyl)piperazin-1-carboxylat theo quy trình được mô tả trong ví dụ 54 bước 1-2. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ 1,38 (s, 9H), 1,96 (m, 2H), 2,23 (m, 4H), 2,47 (m, 2H), 3,30 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 4,17 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 5,46 (br s,

2H), 6,37 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,45 (dd, $J = 8,9$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J = 13,1$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H). MS (ES) $C_{29}H_{35}FN_4O_5$ yêu cầu: 526, thực tế: 527 ($M+H$)⁺.

Bước 2: Muối 4-(xyclopropylmetoxy)-N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit trifloaxetat (T2)

Hợp chất Tert-butyl 4-[3-[[4-[4-[[4-(xyclopropylmetoxy)-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carbonyl]-amino]-2-flo-phenoxy]-6-metoxi-7-quinolyl]oxy]propyl]piperazin-1-carboxylat được tổng hợp từ hợp chất T1 và F3 theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1 bước 3. Khuấy hợp chất thô này trong TFA/DCM (1/1) trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng phương pháp RP-HPLC pha đảo (cột: C18), sử dụng H_2O (0,1%TFA) và MeOH (0,1%TFA) làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn mong muốn được đông khô để thu được hợp chất T2 dưới dạng bột màu trắng. 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ 0,35 (m, 2H), 0,58 (m, 2H), 1,30 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,71 (m, 4H), 3,87 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,17 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 6,45 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,39 (m, 4H), 7,45 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,00 (m, 4H), 8,45 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 10,18 (s, 1H). MS (ES) $C_{37}H_{38}F_2N_6O_5$ yêu cầu: 684, thực tế: 685 ($M+H$)⁺.

Các hợp chất được thể hiện trong bảng sau được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 64.

Ví dụ	Tên hợp chất	Khối lượng phân tử	[$M+H$] ⁺
65	4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	658	659
66	N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-metoxi-pyrazol-3-carboxamit	644	645
67	N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-isopropoxy-	672	673

	pyrazol-3-carboxamit		
68	1-(2-clo-4-flo-phenyl)-4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxy-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]pyrazol-3-carboxamit	692	693
69	4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxy-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit	672	673
70	N-[3-flo-4-[[6-metoxy-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-(2-metoxyetoxy)pyrazol-3-carboxamit	688	689
71	N-[3-flo-4-[[6-metoxy-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-[(1-metylpyrrolidin-3-yl)metoxy]pyrazol-3-carboxamit	727	728
72	Muối N-[3-flo-4-[[6-metoxy-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-2-phenyl-thiazol-4-carboxamit trifloaxetat	613	614

Ví dụ 73

N-[3-flo-4-[[6-metoxy-7-(4-piperidylmetoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-metoxy-pyrazol-3-carboxamit (U2)

Bước 1: tert-butyl 4-[[4-(4-amino-2-flo-phenoxy)-6-metoxy-7-quinolyl]oxymetyl]piperidin-1-carboxylat (U1)

Hợp chất U1 được tổng hợp từ hợp chất 4-(2-flo-4-nitro-phenoxy)-6-metoxy-quinolin-7-ol và tert-butyl 4-(brommetyl)piperidin-1-carboxylat theo quy trình được mô tả trong ví dụ điều chế 54 bước 1-2. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ 1,22 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,82 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,69 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,97 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 6,31 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,46 (m, 2H), 6,96 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,2 Hz, 1H). MS (ES) $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_5$ yêu cầu: 497, thực tế: 498 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: N-[3-flo-4-[[6-metoxý-7-(4-piperidylmetoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-metoxý-pyrazol-3-carboxamit (U2)

Hợp chất Tert-butyl 4-[[4-[2-flo-4-[[1-(4-flophenyl)-4-metoxý-pyrazol-3-carbonyl]amino]-phenoxy]-6-metoxý-7-quinolyl]oxymetyl]piperidin-1-carboxylat được tổng hợp từ hợp chất U1 và E3 theo quy trình được mô tả trong ví dụ điều chế 1 bước 3. Khuấy hợp chất thô này trong TFA/DCM (1/1) trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng phương pháp RP-HPLC pha đảo (cột: C18), sử dụng H₂O và MeOH làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn mong muốn được đông khô để thu được hợp chất U2 dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ 1,50 (q, J = 12,3 Hz, 2H), 1,97 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,07 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 6,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,54 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,00 (m, 3H), 8,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,26 (s, 1H). MS (ES) C₃₃H₃₁F₂N₅O₅ yêu cầu: 615, thực tế: 616 (M+H)⁺.

Các hợp chất được thể hiện trong bảng sau được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 73.

Ví dụ	Tên hợp chất	Khối lượng phân tử	[M+H] ⁺
74	4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxý-7-(4-piperidylmetoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit	643	644
75	4-(xyclopropylmetoxy)-N-[3-flo-4-[[6-metoxý-7-(4-piperidylmetoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	655	656
76	4-bromo-N-[3-flo-4-[[6-metoxý-7-(4-piperidylmetoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	664	664/666
77	N-[3-flo-4-[[6-metoxý-7-(4-piperidylmetoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-[(4-flophenyl)metoxý]pyrazol-3-carboxamit	709	710
78	1-tert-butyl-N-[3-flo-4-[[6-	561	562

	metoxy-7-(4-piperidylmethoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-5-methylpyrazol-3-carboxamid		
79	N-[3-flo-4-[[6-methoxy-7-(4-piperidylmethoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-4-nitro-1-[3-(1-piperidyl)propyl]pyrazol-3-carboxamid	661	662
80	N-[3-flo-4-[[6-methoxy-7-(4-piperidylmethoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-carboxamid	582	583
81	Muối N-[3-flo-4-[[6-methoxy-7-(4-piperidylmethoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-2-phenyl-thiazol-4-carboxamid trifloaxetat	584	585

Ví dụ 82

4-etoxy-N-[4-[[7-[(1-etyl-4-piperidyl)methoxy]-6-methoxy-4-quinolyl]oxy]-3-flo-phenyl]-1-(4-flo-2-methyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamid (V1)

Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất được tổng hợp theo Ví dụ 74 (39mg, 0,06mmol, 1,0đương lượng) và axetaldehyt (5mg, 0,12mmol, 2,0đương lượng) trong MeOH khan (5mL) trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi bổ sung natri xyanobohydrua (6mg, 0,09mmol, 1,5đương lượng), khuấy hỗn hợp phản ứng trong 12 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và rửa pha hữu cơ hai lần bằng dung dịch nước NaHO₃. Làm khô pha hữu cơ này và loại bỏ dung môi trong điều kiện chân không. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp RP-HPLC pha đảo (cột: C18), sử dụng H₂O và MeOH làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn mong muốn được đông khô để thu được hợp chất V1 dưới dạng bột màu trắng. MS (ES) C₃₇H₃₉F₂N₅O₅ yêu cầu: 671, thực tế: 672 (M+H)⁺.

Hợp chất được thể hiện trong bảng sau được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 82.

Ví dụ	Tên hợp chất	Khối lượng phân tử	[M+H] ⁺
83	4-etoxy-N-[3-flo-4-[[7-[(1-isobutyl-4-piperidyl)methoxy]-6-methoxy-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flo-2-methyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamid	699	700

Ví dụ 84

Muối N-[5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-2-pyridyl]-4-ethoxy-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamid trifloaxetat (W3)

Bước 1: 6,7-dimethoxy-4-[(6-nitro-3-pyridyl)oxy]quinolin (W1)

Làm nóng hỗn hợp chứa 6,7-dimethoxyquinolin-4-ol (2,02g, 9,8mmol, 1,0 đương lượng), 5-flo-2-nitro-pyridin (1,96g, 13,78mmol, 1,4 đương lượng) và Xeri cacbonat (4,8g, 14,7mmol, 1,5 đương lượng) trong DMF khan (10mL) trong 1 giờ ở nhiệt độ 80°C trong lò vi sóng. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước và chiết bằng DCM. Làm khô hỗn hợp pha hữu cơ bằng Na₂SO₄ và bay hơi trong điều kiện chân không. Tinh chế hợp chất thô bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silica gel (DCM/MeOH = 100:0 đến 10:1) để thu được hợp chất W1 (1,28g, 40%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ 3,88 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 6,92 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 2,7 Hz, J = 9,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,7 Hz, 1H). MS (ES) C₁₆H₁₃N₃O₅ yêu cầu: 327, thực tế: 328 (M+H)⁺.

Bước 2: 5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]pyridin-2-amin (W2)

Khử hợp chất W1 (1,28g, 3,91mmol) trong EtOH (40mL) trong thiết bị phản ứng hydro hóa H-Cube® (Pd/C cartridge, H₂=100bar, T = 60°C, tốc độ dòng = 0,7mL/phút). Sau khi làm bay hơi dung môi, tinh chế hợp chất thô bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silica gel (DCM/MeOH = 100:0 đến 5:1) để thu được hợp chất W2 (0,48g, 41%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ 3,92 (s, 6H), 6,03 (br s, 2H), 6,40 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H). MS (ES) C₁₆H₁₅N₃O₃ yêu cầu: 297, thực tế: 298 (M+H)⁺.

Bước 3: Muối N-[5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-2-pyridyl]-4-ethoxy-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamid trifloaxetat (W3)

Hợp chất W3 được tổng hợp từ hợp chất W2 và D4 theo quy trình được mô tả trong ví dụ điều chế 1 bước 3. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,18 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,98 (m, 3H), 8,43 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,82 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 9,97 (s, 1H). MS (ES) C₂₈H₂₄FN₅O₅ yêu cầu: 529, thực tế: 530 (M+H)⁺.

Các hợp chất được thể hiện trong bảng sau được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 84.

Ví dụ	Tên hợp chất	Khối lượng phân tử	[M+H] ⁺
85	N-[5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-2-pyridyl]-4-ethoxy-1-(4-fluoro-2-methylphenyl)pyrazol-3-carboxamid	543	544
86	1-(2-chloro-4-fluorophenyl)-N-[5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-2-pyridyl]-4-ethoxy-pyrazol-3-carboxamid	563	564
87	N-[5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-2-pyridyl]-4-(2-dimethylaminoethyl)-1-(4-fluorophenyl)pyrazol-3-carboxamid	556	557

Ví dụ 88

Tert-butyl 4-(((4-((6-(4-ethoxy-1-(4-fluoro-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamido)pyridin-3-yl)oxy)-6-methoxyquinolin-7-yl)oxy)methyl)piperidin-1-carboxylat (X1)

Hợp chất X1 được tổng hợp từ hợp chất tert-butyl 4-(((4-((6-aminopyridin-3-yl)oxy)-6-methoxyquinolin-7-yl)oxy)methyl)piperidin-1-carboxylat and J4 theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 5. ¹H NMR (400MHz, d₄-MeOH, 300K) δ 1,32 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,53 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,90 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,03 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,22 (q, J = 7,00 Hz, 3H), 6,59 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,08 (dt, J = 2,5 Hz, J = 8,2 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 2,5 Hz, J = 9.3 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,45 (m, 2H). MS (ES) C₃₉H₄₃FN₆O₇ yêu cầu: 726, thực tế: 727 (M+H)⁺.

Ví dụ 89

N-(5-(((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-ethoxy-1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamid (X2)

Hợp chất X2 được tổng hợp từ hợp chất W2 và 4-ethoxy-1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-3-carbonyl clorua theo quy trình được mô tả trong ví dụ điều chế 16 bước 5, mà tương tự như quy trình được mô tả trong Ví dụ 16 bước 1-4. ¹H NMR

(400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ 1,41(t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 2,21 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,15 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,54 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,85 (dd, $J = 2,9$ Hz, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 9,68 (s, 1H). MS (ES) $C_{30}H_{29}N_5O_6$ yêu cầu: 555, thực tế: 556 (M+H)⁺.

Ví dụ 90

N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-4-etoxy-1-(3-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit (X3)

Hợp chất X3 được tổng hợp từ hợp chất A2 và 4-etoxy-1-(3-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-carbonyl clorua theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 5, mà tương tự như quy trình được mô tả trong Ví dụ 16 bước 1-4. MS (ES) $C_{29}H_{24}N_5O_7$ yêu cầu: 573, thực tế: 574 (M+H)⁺.

Ví dụ 91

N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-4-etoxy-1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit (X4)

Hợp chất X4 được tổng hợp từ hợp chất A2 và 4-etoxy-1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-3-carbonyl clorua theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 5, mà tương tự như quy trình được mô tả trong Ví dụ 16 bước 1-4. ¹H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ 1,36 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 4,05 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,46 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 2,9$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,03 (dd, $J = 2,4$ Hz, $J = 13,3$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 10,10 (s, 1H). MS (ES) $C_{31}H_{29}FN_4O_6$ yêu cầu: 572, thực tế: 573 (M+H)⁺.

Ví dụ 92

N-(5-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-etoxy-1-(3-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit (X5)

Hợp chất X5 được tổng hợp từ hợp chất W2 và 4-etoxy-1-(3-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-carbonyl clorua theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 5, mà tương tự

như quy trình được mô tả trong Ví dụ 16 bước 1-4. MS (ES) $C_{28}H_{24}N_6O_7$ yêu cầu: 556, thực tế: 557 (M+H)⁺.

Ví dụ 93

1-(2-(benzyloxy)-4-flophenyl)-N-(5-((6,7-dimetoxyquinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-etoxy-1H-pyrazol-3-carboxamit (X6)

Hợp chất X6 được tổng hợp từ hợp chất W2 và 1-(2-(benzyloxy)-4-flophenyl)-4-etoxy-1H-pyrazol-3-carbonyl clorua theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 5, mà tương tự như quy trình được mô tả trong Ví dụ 16 bước 1-4. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ 1,45 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 5,14 (s, 2H), 6,48 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,46 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 2,9 Hz, J = 9,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,26 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 9,53 (s, 1H). MS (ES) $C_{35}H_{30}FN_5O_6$ yêu cầu: 635, thực tế: 636 (M+H)⁺.

Ví dụ 94

N-(4-((6,7-dimetoxyquinolin-4-yl)oxy)-2-metoxyphenyl)-4-etoxy-1-(4-flo-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit (X7)

Hợp chất X7 được tổng hợp từ hợp chất J4 và 4-((6,7-dimetoxyquinolin-4-yl)oxy)-2-metoxylanilin theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 5, mà tương tự như quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 bước 1-2. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ 1,58 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 4,15 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 2,5 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 5,3 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 9,50 (s, 1H). MS (ES) $C_{31}H_{29}FN_4O_6$ yêu cầu: 572, thực tế: 573 (M+H)⁺.

Ví dụ 95

N-(4-((6,7-dimetoxyquinolin-4-yl)oxy)-2-metylphenyl)-4-etoxy-1-(4-flo-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit (X8)

Hợp chất X8 được tổng hợp từ hợp chất J4 và 4-((6,7-dimetoxyquinolin-4-yl)oxy)-2-metylanilin theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 5, mà tương tự như quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 bước 1-2. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ 1,56

(t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 4,05 (s, 6H), 4,18 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,51 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,02 (m, 3H), 7,09 (dd, $J = 2,7$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,78 (s, 1H). MS (ES) $C_{31}H_{29}FN_4O_5$ yêu cầu: 556, thực tế: 557 (M+H)⁺.

Ví dụ 96

N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-4-etoxy-1-(4-flo-3-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit (X9)

Hợp chất X9 được tổng hợp từ hợp chất A2 và 4-etoxy-1-(4-flo-3-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-carbonyl clorua theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 5, mà tương tự như quy trình được mô tả trong Ví dụ 16 bước 1 đến 4. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ 1,39 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,94 (s, 6H), 3,96 (s, 3H), 4,10 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,48 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,46 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 8,03 (dd, $J = 2,4$ Hz, $J = 13,2$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,19 (s, 1H). MS (ES) $C_{30}H_{26}F_2N_4O_6$ yêu cầu: 576, thực tế: 577 (M+H)⁺.

Ví dụ 97

N-(5-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-etoxy-1-(4-flo-3-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit (X10)

Hợp chất X10 được tổng hợp từ hợp chất W2 và 4-etoxy-1-(4-flo-3-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-carbonyl clorua theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 5, mà tương tự như quy trình được mô tả trong Ví dụ 16 bước 1-4. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ 1,43 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,02 (s, 6H), 4,19 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,9$ Hz, $J = 10,9$ Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,68 (dd, $J = 2,5$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,01 (dd, $J = 2,9$ Hz, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 9,97 (s, 1H). MS (ES) $C_{29}H_{26}FN_5O_6$ yêu cầu: 559, thực tế: 560 (M+H)⁺.

Ví dụ 98

N-(5-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-etoxy-1-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit (X11)

Hợp chất X11 được tổng hợp từ hợp chất W2 và 4-etoxy-1-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-carbonyl clorua theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 5, mà tương tự như quy trình được mô tả trong Ví dụ 16 bước 1 đến 4. ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ 1,43 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,20 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,56 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,87 (dd, $J = 2,9$ Hz, $J = 9,1$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 8,34 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 8,41 (m, 3H), 8,48 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 10,04 (s, 1H). MS (ES) $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_7$ yêu cầu: 556, thực tế: 557 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 99

1-(4-aminophenyl)-N-(5-(((6,7-dimetoxyquinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-etoxy-1H-pyrazol-3-carboxamit (X12)

Khuấy hỗn dịch chứa hợp chất X11 (357mg, 0,64mmol) và Pd/C (10%khối lượng, 35mg) trong hỗn hợp chứa dung dịch nước HCl (6N, 1,5mL), DCM (20mL) và MeOH (40mL) trong điều kiện khí hydro (1atm) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng DCM (100mL) và dung dịch nước NaHCO_3 (50mL). Tách pha hữu cơ và chiết pha nước bằng DCM (50mL). Làm khô hỗn hợp pha hữu cơ Na_2SO_4 và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại vào MeCN (20mL) và H_2O (5mL) và làm đông khô để thu được hợp chất X12 (322mg, 95%) dưới dạng chất rắn màu be. ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ 1,42 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,17 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,55 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,86 (dd, $J = 2,9$ Hz, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,37 (m, 2H), 8,49 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 9,71 (s, 1H). MS (ES) $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_5$ yêu cầu: 526, thực tế: 527 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 100

N-(5-(((6-metoxy-7-(piperidin-4-ylmetoxy)quinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-(2-metoxyphenyl)thiazol-2-carboxamit (X13)

Hợp chất X13 được tổng hợp từ hợp chất tert-butyl 4-(((4-(((6-aminopyridin-3-yl)oxy)-6-metoxyquinolin-7-yl)oxy)metyl)piperidin-1-carboxylat và 4-(2-metoxyphenyl)thiazol-2-carbonyl clorua theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 5, mà tương tự như quy trình được mô tả trong Ví dụ 16 bước 4 từ axit 4-(2-metoxyphenyl)thiazol-2-carboxylic có bán trên thị trường. ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ 1,40 (m, 2H), 1,87 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 2,07 (m, 1H), 2,76 (t, $J = 11,8$

Hz, 2H), 3,18 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,02 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 6,57 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,90 (dd, $J = 2,8$ Hz, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,49 (m, 4H). MS (ES) $C_{32}H_{31}N_5O_5S$ yêu cầu: 597, thực tế: 598 (M+H)⁺.

Ví dụ 101

N-(5-(((6-methoxy-7-(piperidin-4-ylmethoxy)quinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-phenylthiazol-2-carboxamit (X14)

Khuấy hỗn hợp chứa tert-butyl 4-(((4-((6-aminopyridin-3-yl)oxy)-6-methoxyquinolin-7-yl)oxy)methyl)piperidin-1-carboxylat (70mg, 0,14mmol), axit 4-phenylthiazol-2-carboxylic (46mg, 0,21mmol), DIPEA (56mg, 0,43mmol) và HATU (110mg, 0,29mmol) trong DMF khan (5mL) trong 72 giờ ở nhiệt độ 55°C. Pha loãng dung dịch phản ứng bằng EtOAc (150mL) và rửa hai lần bằng dung dịch nước NaHCO₃ và một lần bằng nước muối. Hòa tan phần còn lại vào TFA 50% trong DCM (5mL) và khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp RP-HPLC pha đảo (cột: C18), sử dụng H₂O và ACN làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn mong muốn được đông khô để thu được hợp chất X14 (25mg, 30%) dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ 1,25 (m, 2H), 1,76 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,55 (t, $J = 11,0$ Hz, 2H), 3,00 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,99 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 6,58 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,90 (dd, $J = 2,9$ Hz, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 8,29 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,55 (s, 1H). MS (ES) $C_{33}H_{29}N_5O_4S$ yêu cầu: 567, thực tế: 568 (M+H)⁺.

Ví dụ 102

4-bromo-N-(5-(((6-methoxy-7-(piperidin-4-ylmethoxy)quinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)thiazol-2-carboxamit (X15)

Hợp chất X15 được tổng hợp từ hợp chất tert-butyl 4-(((4-((6-aminopyridin-3-yl)oxy)-6-methoxyquinolin-7-yl)oxy)methyl)piperidin-1-carboxylat và 4-bromthiazol-2-carbonyl clorua theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 5, mà tương tự như quy trình được mô tả trong Ví dụ 16 bước 4 từ axit 4-bromthiazol-2-carboxylic có bán trên thị trường. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ 1,53 (m, 2H), 1,98 (d, $J = 12,5$ Hz, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,08 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H),

6,58 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,87 (dd, $J = 2,9$ Hz, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 10,61 (br s, 1H). MS (ES) $C_{25}H_{24}BrN_5O_4S$ yêu cầu: 570, thực tế: 570/572 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 103

N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-2-methoxyphenyl)-4-etoxy-1-(4-flo-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit (X16)

Hợp chất X16 được tổng hợp từ hợp chất J4 và 4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-2-methoxyanilin theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 5, mà tương tự như quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 bước 1-2. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ 1,58 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 4,15 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,53 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,6$ Hz, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 9,50 (s, 1H). MS (ES) $C_{31}H_{29}FN_4O_6$ yêu cầu: 572, thực tế: 573 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 104

N-(5-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-etoxy-1-(4-flo-2-hydroxyphenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit (X18)

Khuấy hỗn dịch chứa hợp chất X6 (60mg, 0,09mmol) và Pd/C (10%khối lượng, 6mg) in EtOH (50mL) trong điều kiện khí hydro (1atm) ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Lọc hỗn dịch phản ứng thu được qua đệm Xelit®. Loại bỏ dung môi trong điều kiện chân không. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp RP-HPLC pha đảo (cột: C18), sử dụng H₂O và ACN làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn mong muốn được đông khô để thu được hợp chất X18 (1,2mg, 2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ 1,61 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 4,06 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 4,26 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,48 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,68 (dt, $J = 2,6$ Hz, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 2,3$ Hz, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 5,7$ Hz, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,61 (dd, $J = 2,8$ Hz, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,53 (m, 2H), 9,49 (s, 1H). MS (ES) $C_{28}H_{24}FN_5O_5$ yêu cầu: 545, thực tế: 546 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 105

N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-4-etoxy-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit (X19)

Hợp chất X19 được tổng hợp từ hợp chất A2 và 4-etoxy-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carbonyl clorua theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 5, mà tương tự như quy trình được mô tả trong Ví dụ 16 bước 1-4. ^1H NMR (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 300K) δ 1,39 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,96 (s, 6H), 4,10 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,56 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,49 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,60 (dd, $J = 4,7$ Hz, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 2,4$ Hz, $J = 13,2$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,57 (dd, $J = 1,4$ Hz, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 10,25 (s, 1H). MS (ES) $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_5$ yêu cầu: 529, thực tế: 530 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 106

N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-4-etoxy-1'-metyl-1'H-[1,3'-bipyrazol]-3-carboxamit (X20)

Hợp chất X20 được tổng hợp từ hợp chất A2 và 4-etoxy-1'-metyl-1'H-[1,3'-bipyrazol]-3-carbonyl clorua theo quy trình được mô tả trong ví dụ 16 bước 5, mà tương tự như quy trình được mô tả trong Ví dụ 16 bước 1-4. ^1H NMR (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 300K) δ 1,36 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,06 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,57 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J = 2,1$ Hz, $J = 13,1$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 10,34 (s, 1H). MS (ES) $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_5$ yêu cầu: 532, thực tế: 533 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Thử nghiệm sinh học

Các hợp chất được lấy làm ví dụ được mô tả trong bản mô tả này đã được đánh giá hoạt tính và được phát hiện là có trị số IC_{50} thấp hơn 10uM, đặc biệt là thấp hơn 500nM, theo một trong số các thử nghiệm sau:

Thử nghiệm enzym Axl kinaza

Kit biểu hiện sàng lọc IMAP FP (Molecular Devices) được sử dụng để phát hiện hoạt tính của Axl in vitro. Cụ thể là, hỗn hợp của cơ chất peptit được đánh dấu FITC (nồng độ cuối cùng là 400nM; 5FITC-KKKKEEIYFFFG-NH₂, Seq ID No. 01) và Axl kinaza tái tổ hợp (nồng độ cuối cùng là 30nM; Proqinase) được ủ trước với hợp chất có

công thức (I) ở nồng độ thích hợp. Kích hoạt phản ứng bằng cách bổ sung ATP (Adenosin-5'-triphosphat, Sigma Aldrich) đến nồng độ cuối cùng là 22 μ M. Ngoài trừ protein và cơ chất, các điều kiện hệ đệm của phản ứng là 20mM HEPES (axit 2-(4-(2-Hydroxyetyl)-1-piperazin)-etansulfonic) pH 8,0, 1mM DTT (Dithiothreitol), 10mM MgCl₂ và 0,01 % Brij35 (từ Sigma Aldrich). Sau khi ủ 1 giờ, dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch đệm liên kết IMAF, chứa các hạt nano kim loại hóa trị (III) kích cỡ lớn, mà liên kết với cơ chất huỳnh quang được phosphoryl hóa. Quá trình này làm giảm tốc độ quay của cơ chất liên kết làm tăng tín hiệu phân cực của nó. Cuối cùng, tín hiệu phân cực huỳnh quang được xác định bằng cách sử dụng thiết bị EnVision Multilabelreader 2104 (Perkin Elmer).

Thử nghiệm liên kết Axl

Nguyên lý của thử nghiệm này là dựa trên sự liên kết và thay thế của chất đánh dấu Alexa Fluor 647 với kinaza quan tâm. Sự liên kết của chất đánh dấu này với kinaza này được phát hiện bằng cách sử dụng kháng thể kháng tag được đánh dấu EU. Sự liên kết đồng thời của chất đánh dấu và kháng thể với kinaza tạo ra tín hiệu-FRET. Sự liên kết của chất ức chế với kinaza sẽ cạnh tranh để liên kết với chất đánh dấu này, dẫn đến làm giảm tín hiệu FRET. Trước tiên, hợp chất có công thức (I) được pha loãng trong 20mM Hepes pH 8,0, 1mM DTT, 10mM MgCl₂ và 0,01% Brij35. Tiếp theo, Axl kinaza (nồng độ cuối cùng là 5nM; Prokinase), chất đánh dấu kinaza (nồng độ cuối cùng là 15nM; Invitrogen) và kháng thể LanthaScreen Eu-Anti-GST (nồng độ cuối cùng là 2nM; Invitrogen) được trộn với dung dịch hợp chất với độ pha loãng thích hợp ủ trong 1 giờ. Tín hiệu FRET được định lượng bằng cách sử dụng thiết bị EnVision Multilabelreader 2104 (Perkin Elmer).

Thử nghiệm phosphoryl hóa Axl tế bào

Nguyên bào sợi phôi thận HEK293 được chuyển nhiễm với plasmit chứa cDNA của Axl trong đĩa 96 giếng. Superfect (Qiagen) được sử dụng làm tác nhân chuyển nhiễm. Sự chuyển nhiễm của chỉ khung vector được sử dụng làm mẫu đối chứng âm của sự biểu hiện Axl. Sau khi ủ qua đêm, dịch nổi tế bào được thay thế bằng môi trường mới. Ngày hôm sau, các tế bào biểu hiện Axl này được ủ với hợp chất có công thức (I) trong 1 giờ ở nồng độ thích hợp. Tế bào được phân giải bằng dung dịch đệm và dịch ly giải tế bào được sử dụng để nghiên cứu sự biểu hiện và phosphoryl hóa Axl bằng cách lần lượt

sử dụng các kháng thể H-124 (Santa Cruz) và AF2228 (R&D). Kỹ thuật quy mô cỡ vừa được sử dụng để định lượng.

Bảng 2 thể hiện hoạt tính của hợp chất theo sáng chế trong thử nghiệm liên kết Axl và thử nghiệm phosphoryl hóa Axl tế bào. Mức độ ức chế được thể hiện dưới dạng trị số IC_{50} với thông số như sau: A = IC_{50} thấp hơn 0,5uM; B = IC_{50} nằm trong khoảng từ 0,5uM đến 5,0uM; C = IC_{50} lớn hơn 5,0uM; – = không đo được

Bảng 2

Ví dụ	Danh pháp	Thử nghiệm liên kết Axl	Thử nghiệm phosphoryl hóa Axl tế bào
1	N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-1,5-dimetyl-pyrazol-3-carboxamit	B	B
2	N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-2-[4-(triflometyl)phenyl]thiazol-4-carboxamit	B	-
3	4-bromo-N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-1-metyl-pyrazol-3-carboxamit	B	B
4	N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-1-metyl-pyrazol-3-carboxamit	B	B
5	1-tert-butyl-N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-5-metyl-pyrazol-3-carboxamit	A	A
6	N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]thiazol-2-carboxamit	B	-
8	N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-1-metyl-indazol-3-carboxamit	B	-
9	N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-5-metyl-isoxazol-3-carboxamit	B	-
10	N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-2-phenyl-thiazol-4-carboxamit	B	B
13	N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-1-propyl-pyrazol-3-	B	A

Ví dụ	Danh pháp	Thử nghiệm liên kết Axl	Thử nghiệm phosphoryl hóa Axl tế bào
	carboxamit		
15	N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-1-(2,2,2-trifloetoxymetyl)pyrazol-3-carboxamit	B	A
16	N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-4-etoxy-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	A	A
17	N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-metoxy-pyrazol-3-carboxamit	A	A
18	4-(xyclopropylmetoxy)-N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	A	A
19	N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-4-(2-dimetylaminetoxy)-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	A	A
20	N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-4-(2-dimetylaminetoxy)-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	B	B
21	N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-isopropoxy-pyrazol-3-carboxamit	A	A
22	N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-4-etoxy-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit	A	A
23	1-(2-clo-4-flo-phenyl)-N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-4-etoxy-pyrazol-3-carboxamit	A	A
24	N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-4-etoxy-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	A	A
25	N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-isopropoxy-pyrazol-3-carboxamit	A	A
26	4-(xyclopropylmetoxy)-N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	A	A
27	N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-	A	A

Ví dụ	Danh pháp	Thử nghiệm liên kết Axl	Thử nghiệm phosphoryl hóa Axl tế bào
	quinolyl]oxy]phenyl]-4-etoxy-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit		
28	N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-metyl-phenyl]-4-etoxy-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	A	A
29	N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-metyl-phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-isopropoxy-pyrazol-3-carboxamit	A	A
30	4-(xyclopropylmetoxy)-N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-metyl-phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	A	A
31	N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-metyl-phenyl]-4-etoxy-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit	A	A
32	N-[3-clo-4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-4-etoxy-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	A	A
33	N-[3-clo-4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-isopropoxy-pyrazol-3-carboxamit	A	A
34	N-[3-clo-4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-4-(xyclopropylmetoxy)-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	A	A
35	N-[3-clo-4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-4-etoxy-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit	A	A
36	N-(4-((6,7-dimetoxyquinolin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-4-(2-(dimethylamino)etyl)-1-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit	A	A
37	N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-1-[2-(2-dimethylaminoetyl)-4-flo-phenyl]-4-etoxy-pyrazol-3-carboxamit	A	A
38	N-[3-flo-4-[[6-metoxy-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-2-phenyl-	A	A

Ví dụ	Danh pháp	Thử nghiệm liên kết Axl	Thử nghiệm phosphoryl hóa Axl tế bào
	thiazol-4-carboxamit		
39	4-bromo-N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-metyl-pyrazol-3-carboxamit	B	A
40	N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-metyl-pyrazol-3-carboxamit	B	A
41	1-tert-butyl-N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-5-metyl-pyrazol-3-carboxamit	A	A
42	N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1,5-dimetyl-pyrazol-3-carboxamit	A	A
43	4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit	A	A
44	N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-metoxo-pyrazol-3-carboxamit	A	A
45	N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-isopropoxy-pyrazol-3-carboxamit	A	A
46	4-(xyclopropylmetoxo)-N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	A	A
47	1-(2-clo-4-flo-phenyl)-4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]pyrazol-3-carboxamit	A	A
48	4-(2-dimetyl-aminoetoxy)-N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-	A	A

Ví dụ	Danh pháp	Thử nghiệm liên kết Axl	Thử nghiệm phosphoryl hóa Axl tế bào
	flophenyl)pyrazol-3-carboxamit		
49	1-(2-bromo-4-flo-phenyl)-4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]pyrazol-3-carboxamit	A	A
50	N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-(2-metoxi-etoxy)pyrazol-3-carboxamit	A	A
51	4-benzyloxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	A	A
52	N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-nitro-pyrazol-3-carboxamit	A	A
53	4-amino-N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	A	A
54	N-[4-[[7-(3-aminopropoxy)-6-metoxi-4-quinolyl]oxy]-3-flo-phenyl]-4-etoxy-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	A	A
55	N-[4-[[7-(3-aminopropoxy)-6-metoxi-4-quinolyl]oxy]-3-flo-phenyl]-4-etoxy-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit	A	A
56	N-[4-[[7-(3-aminopropoxy)-6-metoxi-4-quinolyl]oxy]-3-flo-phenyl]-5-etoxy-2-(4-flophenyl)oxazol-4-carboxamit	A	A
57	4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propoxy]-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit	A	A
58	4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propoxy]-4-	A	A

Ví dụ	Danh pháp	Thử nghiệm liên kết Axl	Thử nghiệm phosphoryl hóa Axl tế bào
	quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit		
59	N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-metoxo-pyrazol-3-carboxamit	A	A
60	1-(2-clo-4-flo-phenyl)-4-etoxo-N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-quinolyl]oxy]phenyl]pyrazol-3-carboxamit	A	A
61	4-(xyclopropylmetoxo)-N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	A	A
62	N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-isopropoxy-pyrazol-3-carboxamit	A	A
63	5-etoxo-N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-quinolyl]oxy]phenyl]-2-(4-flophenyl)oxazol-4-carboxamit	A	A
64	muối 4-(xyclopropylmetoxo)-N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit trifloaxetat	A	A
65	4-etoxo-N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	A	A
66	N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-metoxo-pyrazol-3-carboxamit	A	A
67	N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-isopropoxy-pyrazol-3-carboxamit	A	A
68	1-(2-clo-4-flo-phenyl)-4-etoxo-N-[3-	A	A

Ví dụ	Danh pháp	Thử nghiệm liên kết Axl	Thử nghiệm phosphoryl hóa Axl tế bào
	flo-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]pyrazol-3-carboxamit		
69	4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit	A	A
70	N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-(2-metoxi-etoxy)pyrazol-3-carboxamit	A	A
71	N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-[(1-metylpyrrolidin-3-yl)metoxy]pyrazol-3-carboxamit	A	B
72	N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-2-phenyl-thiazol-4-carboxamit	A	A
73	N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidylmetoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-metoxi-pyrazol-3-carboxamit	A	A
74	4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidylmetoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit	A	A
75	4-(xyclopropylmetoxy)-N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidylmetoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	A	A
76	4-bromo-N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidylmetoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	A	A
77	N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidylmetoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-[(4-flophenyl)metoxy]pyrazol-3-carboxamit	A	A
78	1-tert-butyl-N-[3-flo-4-[[6-metoxi-7-	A	A

Ví dụ	Danh pháp	Thử nghiệm liên kết Axl	Thử nghiệm phosphoryl hóa Axl tế bào
	(4-piperidylmethoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-5-methyl-pyrazol-3-carboxamit		
80	N-[3-flo-4-[[6-methoxy-7-(4-piperidylmethoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-carboxamit	A	A
81	N-[3-flo-4-[[6-methoxy-7-(4-piperidylmethoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-2-phenyl-thiazol-4-carboxamit	A	B
82	4-etoxy-N-[4-[[7-[(1-ethyl-4-piperidyl)methoxy]-6-methoxy-4-quinolyl]oxy]-3-flo-phenyl]-1-(4-flo-2-methyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit	A	A
83	4-etoxy-N-[3-flo-4-[[7-[(1-isobutyl-4-piperidyl)methoxy]-6-methoxy-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flo-2-methyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit	A	A
84	N-[5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-2-pyridyl]-4-etoxy-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	A	A
85	N-[5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-2-pyridyl]-4-etoxy-1-(4-flo-2-methyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit	A	A
86	1-(2-clo-4-flo-phenyl)-N-[5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-2-pyridyl]-4-etoxy-pyrazol-3-carboxamit	A	A
87	N-[5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-2-pyridyl]-4-(2-dimethylaminoethyl)-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit	B	A
89	N-(5-(((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-etoxy-1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit	A	A
90	N-(4-(((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-4-etoxy-1-(3-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit	A	A
91	N-(4-(((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-4-etoxy-1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-3-	A	A

Ví dụ	Danh pháp	Thử nghiệm liên kết Axl	Thử nghiệm phosphoryl hóa Axl tế bào
	carboxamit		
92	N-(5-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-etoxy-1-(3-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit	A	A
94	N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-2-methoxyphenyl)-4-etoxy-1-(4-flo-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit	A	A
95	N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-2-metylphenyl)-4-etoxy-1-(4-flo-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit	A	B
96	N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-4-etoxy-1-(4-flo-3-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit	A	A
97	N-(5-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-etoxy-1-(4-flo-3-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit	A	A
98	N-(5-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-etoxy-1-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit	B	A
99	1-(4-aminophenyl)-N-(5-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-etoxy-1H-pyrazol-3-carboxamit	A	A
100	N-(5-((6-methoxy-7-(piperidin-4-ylmethoxy)quinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-(2-methoxyphenyl)thiazol-2-carboxamit	B	-
101	N-(5-((6-methoxy-7-(piperidin-4-ylmethoxy)quinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-phenylthiazol-2-carboxamit	A	A
102	4-bromo-N-(5-((6-methoxy-7-(piperidin-4-ylmethoxy)quinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)thiazol-2-carboxamit	A	A
103	N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-2-methoxyphenyl)-4-etoxy-1-(4-flo-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit	A	A

Ví dụ	Danh pháp	Thử nghiệm liên kết Axl	Thử nghiệm phosphoryl hóa Axl tế bào
104	N-(5-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-ethoxy-1-(4-fluoro-2-hydroxyphenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamid	A	A
105	N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-4-ethoxy-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamid	A	A
106	N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-4-ethoxy-1'-methyl-1'H-[1,3'-bipyrazol]-3-carboxamid	A	-
Ref1	N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-1-phenyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid	>10 μ M	-
Ref2	N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-5-phenylisoxazol-3-carboxamid	>10 μ M	-
Ref3	N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)phenyl)furan-2-carboxamid	>10 μ M	-
Ref4	N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)phenyl)thiophen-3-carboxamid	7042nM	-
Ref5	N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)phenyl)isonicotinamid	>10 μ M	-
Ref6	N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)phenyl)thiophen-2-carboxamid	8293nM	-
Ref7	N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)phenyl)picolinamid	9302nM	-

Nguồn ví dụ tham khảo Ref1 đến Ref7:

Ref1: Ví dụ 20 trang 106/107 của Đơn WO2008035209A2 (D01 trong ESR)

Ref2: Ví dụ 21 trang 106/107 của Đơn WO2008035209A2

Ref3: Hợp chất 64, Ví dụ 53 trang 47 của Đơn EP0860433A1 (D02 trong ESR)

Ref4: Hợp chất 65, Ví dụ 54 trang 47 của Đơn EP0860433A1

Ref5: Hợp chất 71, Ví dụ 60 trang 49 của Đơn EP0860433A1

Ref6: Hợp chất 72, Ví dụ 61 trang 49 của Đơn EP0860433A1

Ref7: Hợp chất 77, Ví dụ 61 trang 50 của Đơn EP0860433A1

Bảng 2 cho thấy rõ ràng là tất cả các ví dụ tham khảo (Ref1 - Ref7) thể hiện dữ liệu thử nghiệm liên kết Axl yếu hơn, nằm trong khoảng từ $10\mu\text{M}$ và hơn $10\mu\text{M}$. Ngược lại với bảy ví dụ tham khảo này, các hợp chất theo sáng chế có hiệu quả hơn trung bình từ 10 đến 100 lần trong thử nghiệm liên kết Axl.

Dường như là kiểu thể và vị trí của các dị nguyên tử và đặc biệt là vị trí của nguyên tử nitơ ở nhóm thế D là quan trọng để hợp chất theo sáng chế có hoạt tính mạnh hơn. Khi so sánh hợp chất 21 trong công bố số WO2008035209A2 với hợp chất theo ví dụ 9 của sáng chế, cả hai hợp chất tương tự nhau một cách rõ rệt. Tuy nhiên, hợp chất 21 theo tài liệu WO2008035209A2 thể hiện trị số kém là lớn hơn $10\mu\text{M}$ trong khi hợp chất theo ví dụ 9 của sáng chế thể hiện trị số $3,389\mu\text{M}$ trong thử nghiệm liên kết Axl.

Có thể kết luận rằng vị trí của các dị nguyên tử và nhóm thế phenyl trên vòng isoxazol (vòng D) là không thích hợp so với hợp chất theo ví dụ 9 của sáng chế. Do đó quan trọng là nguyên tử nitơ có mặt trên nhóm thế D ở vị trí liên kề với nguyên tử cacbon mà được gắn với nhóm amit. Do đó, gốc isoxazol dưới dạng nhóm thế D nên được liên kết với nhóm amit thông qua nguyên tử 3-yl-cacbon thay vì nguyên tử 4-yl-cacbon hoặc 5-yl-cacbon như được thể hiện ở hợp chất 21 theo tài liệu WO2008035209A2. Từ Ví dụ 80 (trị số thử nghiệm liên kết Axl là $0,184\mu\text{M}$) theo sáng chế, tiếp theo là nhóm oxazol làm nhóm thế D nên được liên kết với nhóm amit thông qua nguyên tử 2-yl-cacbon hoặc 4-yl-cacbon thay vì nguyên tử 5-yl-cacbon.

Kết luận tương tự có thể được suy ra khi so sánh hợp chất 20 theo tài liệu WO2008035209A2 với hợp chất theo ví dụ 17 của sáng chế mà cũng rất tương tự nhau và chỉ khác nhau ở kiểu thể của nhóm thế D. Hợp chất theo ví dụ 17 của sáng chế, trong đó gốc pyrazol được liên kết với nhóm amit thông qua nguyên tử 3-yl-cacbon có trị số IC_{50} bằng $0,172\mu\text{M}$ trong thử nghiệm liên kết Axl, trong khi đó hợp chất 20 theo tài liệu WO2008035209A2, trong đó gốc pyrazol được liên kết với nhóm amit thông qua nguyên tử 4-yl-cacbon có trị số IC_{50} lớn hơn $>10\mu\text{M}$, hoạt tính ức chế/liên kết thấp hơn nhiều trong thử nghiệm liên kết Axl.

Do đó, có thể kết luận rằng các hợp chất được bộc lộ trong tài liệu WO2008035209A2 mà rất giống với các hợp chất theo sáng chế có kiểu thể không thích hợp, đặc biệt liên quan đến nhóm thế D và do đó các hợp chất này có hoạt tính và hiệu

lực thấp hơn khi sử dụng làm thuốc kháng ung thư để điều trị các rối loạn do thụ thể tyrosin kinaza Axl gây ra như được chứng minh bởi thử nghiệm liên kết Axl.

Liên quan đến các hợp chất 64, 65, 71, 72 và 77 được bộc lộ trong tài liệu EP0860433A1, được viện dẫn là tài liệu D02 trong Báo cáo tra cứu của Cơ quan sáng chế châu Âu, có thể kết luận rằng tất cả các hợp chất này đều không có hiệu lực trong thử nghiệm liên kết Axl, do chúng có trị số IC₅₀ bằng khoảng 10 μ M và cao hơn, có hiệu lực thấp hơn từ 10 đến 100 lần so với các hợp chất theo sáng chế. Do các hợp chất 64, 65, 71, 72 và 77 như được bộc lộ trong tài liệu EP0860433A1 khác biệt với các hợp chất theo sáng chế chủ yếu ở nhóm thế D, nên có thể kết luận rằng các nhóm thế furan, thiophen và pyridin khi được sử dụng làm vòng D là các nhóm thế không thích hợp để thu được các chất ức chế thụ thể tyrosin kinaza Axl có hiệu lực cao. Do đó, quan trọng là nhóm thế D là vòng heteroxyclic có 5 cạnh thay vì vòng heteroxyclic có 6 cạnh và quan trọng hơn nữa là nhóm thế D chứa ít nhất 1 nguyên tử nitơ và còn tốt hơn nữa là chứa hai nguyên tử nitơ.

Tuy nhiên, liên quan đến các hợp chất 64, 65, 71, 72 và 77 tương tự nhất được bộc lộ trong tài liệu EP0860433A1, có thể nói rằng các hợp chất này không có kiểu thế đúng, đặc biệt là ở nhóm thế D và các hợp chất theo sáng chế có hiệu lực mạnh hơn nhiều như được chứng minh bởi dữ liệu của thử nghiệm liên kết Axl.

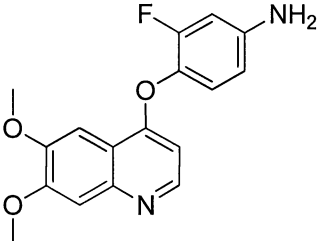
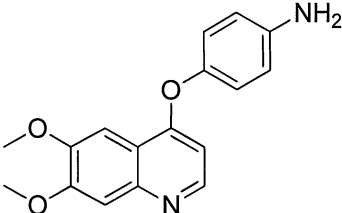
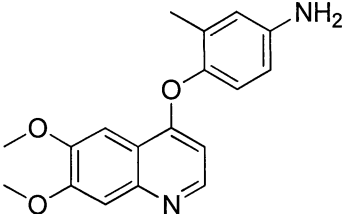
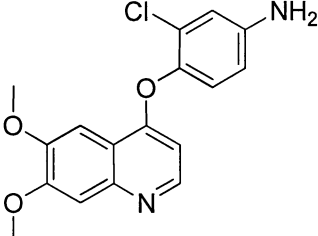
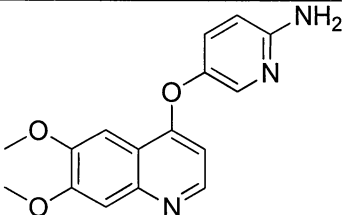
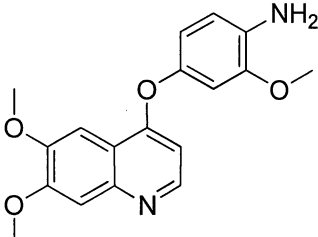
Do đó, các hợp chất theo sáng chế là ưu việt hơn so với các hợp chất được bộc lộ trong tài liệu EP0860433A1 và WO2008035209A2.

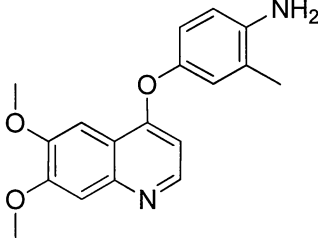
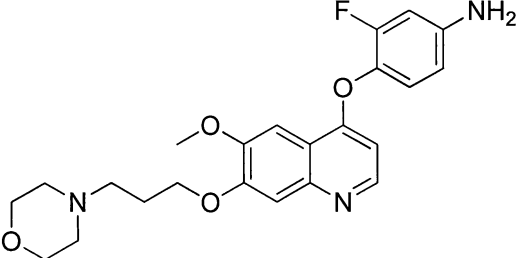
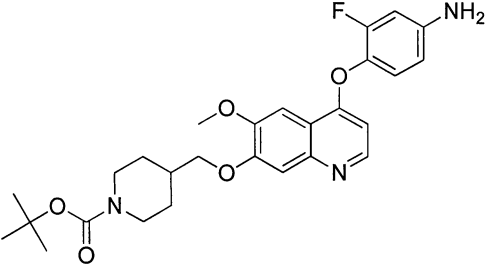
WO2007146824A2 được viện dẫn là tài liệu đối chứng D03 trong Báo cáo tra cứu của cơ quan sáng chế châu Âu (ESR). Tài liệu D03 không đề cập đến hợp chất làm mất tính mới bất kỳ đối với sáng chế và thậm chí không đề cập đến hợp chất có công thức cấu tạo tương tự bất kỳ. Tài liệu WO2007146824A2 không đề cập đến hợp chất nào có nhóm thế D là dị vòng 5 cạnh chứa nitơ do đó các hợp chất theo tài liệu WO2007146824A2 được xem là ít liên quan đến hợp chất theo sáng chế. Thậm chí các hợp chất 134, 172, 175, 176, 177, 178, 195 hoặc 196 được bộc lộ trong tài liệu WO2007146824A2 tương tự không đán kể với các hợp chất theo sáng chế.

Hơn thế nữa, các tác giả sáng chế đã quan sát được rằng các hợp chất quinolin mà không chứa gốc D được thế nhóm carboxy theo sáng chế thể hiện hoạt tính rất yếu hoặc không có hoạt tính trong thử nghiệm liên kết Axl (Bảng 3). Nhờ việc đưa vào gốc D

được thể nhóm carboxy như đã được mô tả theo sáng chế đã tạo ra các chất ức chế Axl kinaza có hiệu lực rất mạnh. Điều này nhấn mạnh thêm tầm quan trọng của gốc D được thể nhóm carboxy theo sáng chế để thu được các chất ức chế Axl kinaza có hiệu lực mạnh

Bảng 3

Danh pháp	Công thức cấu tạo	Thử nghiệm liên kết Axl
4-((6,7-dimetoxyquinolin-4-yl)oxy)-3-fluorilanilin		> 10000nM
4-((6,7-dimetoxyquinolin-4-yl)oxy)anilin		> 10000nM
4-((6,7-dimetoxyquinolin-4-yl)oxy)-3-metylanilin		> 10000nM
3-clo-4-((6,7-dimetoxyquinolin-4-yl)oxy)anilin		> 10000nM
5-((6,7-dimetoxyquinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-amin		> 10000nM
4-((6,7-dimetoxyquinolin-4-yl)oxy)-2-metoxyanilin		> 10000nM

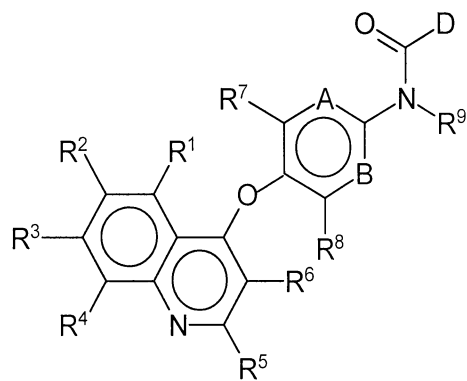
Danh pháp	Công thức cấu tạo	Thử nghiệm liên kết Axl
4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-2-metylanilin		> 10000nM
3-flu-4-((6-methoxy-7-(3-morpholinopropoxy)quinolin-4-yl)oxy)anilin		8503nM
tert-butyl 4-(((4-(4-amino-2-fluorophenoxy)-6-methoxyquinolin-7-yl)oxy)methyl)piperidin-1-carboxylat		> 10000nM

Hợp chất theo ví dụ 22 của sáng chế đã được đánh giá trên mô hình bệnh ung thư in vivo (mô hình bệnh ung thư vú đúng chỗ di căn):

Chuột BALB/c cái được gây phát triển khối u từ các tế bào u vú ở chuột 4T1, (được cấy thẳng vào lớp mỡ thứ ba ở vú chuột) được chọn cho nghiên cứu này. Căn cứ theo thể tích khối u, các chuột được chia ngẫu nhiên thành bốn nhóm ở ngày nghiên cứu thứ 0. Chuột ở mỗi nhóm được điều trị bằng chất dẫn thuốc làm đối chứng (PEG400:H₂O (70:30, tt/tt)), hợp chất theo ví dụ 22 (32 hoặc 106,5mg/kg) hoặc Cisplatin (4 mg/kg). Chất dẫn thuốc đối chứng và hợp chất theo ví dụ 22 được sử dụng theo đường uống, hai lần hàng ngày (cách 12 giờ) trong 15 ngày (Ngày 0 đến 14) với liều là 5mL/kg. Cisplatin được sử dụng theo đường tĩnh mạch vào ngày 0, 7 và 14 với liều là 10mL/kg. Giữ nguyên mô gan từ các chuột được điều trị và không được điều trị, và gan từ chuột được điều trị bằng Cisplatin được bảo quản trong dung dịch formalin được đệm trung tính 10% và ngâm vào parafin. Các phần gan được nhuộm bằng haematoxylin và eosin, và xác định số lượng các khối u nhỏ. Hợp chất theo Ví dụ 22 (liều 106,5mg/kg) đã làm giảm đáng kể số lượng khối u di căn ở gan ở mức khoảng 50% mà không có tác dụng phụ bất kỳ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I),

trong đó:

A là C-R¹⁰, N;

B là C-R¹¹, N;

D là một trong số các dị vòng sau:

$R^1, R^4, R^{88}, R^{92}, R^{100}$ độc lập với nhau được chọn từ $-H, -F,$
 $-Cl, -Br, -I, -OH, -NH_2, -NHR^{19}, -NR^{19}R^{20}, -OCH_3, -OC_2H_5, -OC_3H_7,$
 $-OCH(CH_3)_2, -OC(CH_3)_3, -OC_4H_9, -NO_2, -CHO, -COCH_3, -COC_2H_5,$
 $-O\text{-}xyclo\text{-}C_3H_5, -OCH_2\text{-}xyclo\text{-}C_3H_5, -O\text{-}C_2H_4\text{-}xyclo\text{-}C_3H_5, -OPh, -COC_3H_7,$
 $-COCH(CH_3)_2, -COC(CH_3)_3, -COOH, -COOCH_3, -COOC_2H_5,$
 $-COOC_3H_7, -COOCH(CH_3)_2, -COOC(CH_3)_3, -OOC\text{-}CH_3, -OOC\text{-}C_2H_5,$
 $-OOC\text{-}C_3H_7, -OOC\text{-}CH(CH_3)_2, -OOC\text{-}C(CH_3)_3, -NHCH_3, -NHC_2H_5,$
 $-NHC_3H_7, -NHCH(CH_3)_2, -NHC(CH_3)_3, -N(CH_3)_2, -N(C_2H_5)_2, -N(C_3H_7)_2,$
 $-N[CH(CH_3)_2]_2, -N[C(CH_3)_3]_2, -OCF_3, -OC_2F_5, -CH_2F,$
 $-CHF_2, -CF_3, -CH_2Cl, -CH_2Br, -CH_2I, -CH_2\text{-}CH_2F, -CH_2\text{-}CHF_2,$
 $-CH_2\text{-}CF_3, -CH_2\text{-}CH_2Cl, -CH_2\text{-}CH_2Br, -CH_2\text{-}CH_2I, xyclo\text{-}C_3H_5, -CH_2\text{-}xyclo\text{-}C_3H_5,$
 $-CH_3, -C_2H_5, -C_3H_7, -CH(CH_3)_2, -C_4H_9, -CH_2\text{-}CH(CH_3)_2,$
 $-CH(CH_3)\text{-}C_2H_5, -C(CH_3)_3, -C_5H_{11}, -CH(CH_3)\text{-}C_3H_7, -CH_2\text{-}CH(CH_3)\text{-}C_2H_5,$
 $-CH(CH_3)\text{-}CH(CH_3)_2, -C(CH_3)_2\text{-}C_2H_5, -CH_2\text{-}C(CH_3)_3, -CH(C_2H_5)_2,$
 $-C_2H_4\text{-}CH(CH_3)_2, -C_6H_{13}, -C_3H_6\text{-}CH(CH_3)_2, -C_2H_4\text{-}CH(CH_3)\text{-}C_2H_5,$
 $-CH(CH_3)\text{-}C_4H_9, -CH_2\text{-}CH(CH_3)\text{-}C_3H_7, -CH(CH_3)\text{-}CH_2\text{-}CH(CH_3)_2,$
 $-CH(CH_3)\text{-}CH(CH_3)\text{-}C_2H_5, -CH_2\text{-}CH(CH_3)\text{-}CH(CH_3)_2, -CH_2\text{-}C(CH_3)_2\text{-}C_2H_5,$
 $-C(CH_3)_2\text{-}C_3H_7, -C(CH_3)_2\text{-}CH(CH_3)_2, -C_2H_4\text{-}C(CH_3)_3, -CH(CH_3)\text{-}C(CH_3)_3,$
 $-CH=CH_2, -CH_2\text{-}CH=CH_2, -C(CH_3)=CH_2, -CH=CH\text{-}CH_3, -C_2H_4\text{-}CH=CH_2,$
 $-CH_2\text{-}CH=CH\text{-}CH_3, -CH=CH\text{-}C_2H_5, -CH_2\text{-}C(CH_3)=CH_2,$
 $-CH(CH_3)\text{-}CH=CH, -CH=C(CH_3)_2, -C(CH_3)=CH\text{-}CH_3, -CH=CH\text{-}CH=CH_2,$
 $-C_3H_6\text{-}CH=CH_2, -C_2H_4\text{-}CH=CH\text{-}CH_3, -CH_2\text{-}CH=CH\text{-}C_2H_5,$
 $-CH=CH\text{-}C_3H_7, -CH_2\text{-}CH=CH\text{-}CH=CH_2, -CH=CH\text{-}CH=CH\text{-}CH_3,$

-CH=CH-CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)-CH=CH₂,
-CH=CH-C(CH₃)=CH₂, -C₂H₄-C(CH₃)=CH₂, -CH₂-CH(CH₃)-CH=CH₂,
-CH(CH₃)-CH₂-CH=CH₂, -CH₂-CH=C(CH₃)₂, -CH₂-C(CH₃)=CH-CH₃,
-CH(CH₃)-CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH(CH₃)₂, -CH=C(CH₃)-C₂H₅,
-C(CH₃)=CH-C₂H₅, -C(CH₃)=C(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-CH=CH₂,
-CH(CH₃)-C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)-CH=CH₂,
-CH=CH-C(CH₃)=CH₂, -C₄H₈-CH=CH₂, -C₃H₆-CH=CH-CH₃,
-C₂H₄-CH=CH-C₂H₅, -CH₂-CH=CH-C₃H₇, -CH=CH-C₄H₉,
-C₃H₆-C(CH₃)=CH₂, -C₂H₄-CH(CH₃)-CH=CH₂,
-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH=CH₂, -CH(CH₃)-C₂H₄-CH=CH₂,
-C₂H₄-CH=C(CH₃)₂, -C₂H₄-C(CH₃)=CH-CH₃, -CH₂-CH(CH₃)-CH=CH-CH₃,
-CH(CH₃)-CH₂-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH=CH-CH(CH₃)₂,
-CH₂-CH=C(CH₃)-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)=CH-C₂H₅,
-CH(CH₃)-CH=CH-C₂H₅, -CH=CH-CH₂-CH(CH₃)₂,
-CH=CH-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH=C(CH₃)-C₃H₇, -C(CH₃)=CH-C₃H₇,
-CH₂-CH(CH₃)-C(CH₃)=CH₂, -CH(CH₃)-CH₂-C(CH₃)=CH₂,
-CH(CH₃)-CH(CH₃)-CH=CH₂, -CH₂-C(CH₃)₂-CH=CH₂,
-C(CH₃)₂-CH₂-CH=CH₂, -CH₂-C(CH₃)=C(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH=C(CH₃)₂,
-C(CH₃)₂-CH=CH-CH₃, -CH(CH₃)-C(CH₃)=CH-CH₃,
-CH=C(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)=C(CH₃)-C₂H₅,
-CH=CH-C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂-C(CH₃)=CH₂, -CH(C₂H₅)-C(CH₃)=CH₂,
-C(CH₃)(C₂H₅)-CH=CH₂, -CH(CH₃)-C(C₂H₅)=CH₂, -CH₂-C(C₃H₇)=CH₂,
-CH₂-C(C₂H₅)=CH-CH₃, -CH(C₂H₅)-CH=CH-CH₃, -C(C₄H₉)=CH₂,
-C(C₃H₇)=CH-CH₃, -C(C₂H₅)=CH-C₂H₅, -C(C₂H₅)=C(CH₃)₂,
-C[C(CH₃)₃]=CH₂, -C[CH(CH₃)(C₂H₅)]=CH₂, -C[CH₂-CH(CH₃)₂]=CH₂,
-C₂H₄-CH=CH-CH=CH₂, -CH₂-CH=CH-CH₂-CH=CH₂,
-CH=CH-C₂H₄-CH=CH₂, -CH₂-CH=CH-CH=CH-CH₃,
-CH=CH-CH₂-CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH=CH-C₂H₅,
-CH₂-CH=CH-C(CH₃)=CH₂, -CH₂-CH=C(CH₃)-CH=CH₂,
-CH₂-C(CH₃)=CH-CH=CH₂, -CH(CH₃)-CH=CH-CH=CH₂,
-CH=CH-CH₂-C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH(CH₃)-CH=CH₂,
-CH=C(CH₃)-CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH-CH₂-CH=CH₂,

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}_4\text{H}_8-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(\text{C}\equiv\text{CH})_2-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})_2$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$; R^{21} , R^{35} , R^{36} ;

R^2 và R^3 độc lập với nhau được chọn từ $-\text{R}^{88}$, $-\text{R}^{37}$, $-\text{R}^{38}$,
 $-\text{R}^{54}$, $-\text{O}-\text{R}^{54}$, $-\text{R}^{55}$, $-\text{O}-\text{R}^{55}$, $-\text{R}^{56}$, $-\text{O}-\text{R}^{56}$, $-\text{R}^{57}$, $-\text{O}-\text{R}^{57}$, trong đó các nhóm $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$,
 $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$, $\text{C}_{2-6}\text{alkynyl}$ hoặc $\text{C}_{1-6}\text{alkoxy}$ được biểu thị bằng R^{88} tùy ý được thế một hoặc
 nhiều lần bằng $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{O}-\text{R}^{71}$, R^{72} , $-\text{R}^{138}$, $-\text{COOH}$,
 $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{COOC}_3\text{H}_7$, $-\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$,
 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{SO}_m-\text{R}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{CR}^{16}\text{R}^{17}\text{H}$, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$;

hoặc R^2 và/hoặc R^3 độc lập với nhau được chọn từ $-\text{O}-\text{R}^{18}$, $-\text{O}-\text{CR}^{73}\text{R}^{74}-\text{R}^{18}$, $-\text{O}-\text{CR}^{73}\text{R}^{74}-\text{CR}^{75}\text{R}^{76}-\text{R}^{18}$,
 $-\text{O}-\text{CR}^{73}\text{R}^{74}-\text{CR}^{75}\text{R}^{76}-\text{CR}^{77}\text{R}^{78}-\text{R}^{18}$, $-\text{O}-\text{CR}^{73}\text{R}^{74}-\text{CR}^{75}\text{R}^{76}-\text{CR}^{77}\text{R}^{78}-\text{CR}^{79}\text{R}^{80}-\text{R}^{18}$,
 $-\text{O}-\text{CR}^{73}\text{R}^{74}-\text{CR}^{75}\text{R}^{76}-\text{CR}^{77}\text{R}^{78}-\text{CR}^{79}\text{R}^{80}-\text{CR}^{81}\text{R}^{82}-\text{R}^{18}$, $-\text{O}-\text{CR}^{73}\text{R}^{74}-\text{CR}^{75}\text{R}^{76}-\text{CR}^{77}\text{R}^{78}-\text{CR}^{79}\text{R}^{80}-\text{CR}^{81}\text{R}^{82}-\text{CR}^{83}\text{R}^{84}-\text{R}^{18}$,

$R^{73} - R^{84}$ độc lập với nhau là $-H$, $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^{85}$;

R^{18} là $-H$, $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-R^{86}$, $-R^{87}$, $-COOH$,
 $-COOCH_3$, $-COOC_2H_5$, $-COOC_3H_7$, $-COOCH(CH_3)_2$, $-COOC(CH_3)_3$,
 $-(C=O)-NR^{16}R^{17}$, $-SO_2-NR^{16}R^{17}$, $-SO_m-R^{16}R^{17}$, $-CR^{16}R^{17}H$, $-NR^{16}R^{17}$;

$m = 0, 1, 2$;

R^5 và R^6 , có thể giống hoặc khác nhau, là $-H$, $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $xyclo-C_3H_5$, $-CH_2-xyclo-C_3H_5$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, $-C_5H_{11}$, $-CH(CH_3)-C_3H_7$, $-CH_2-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2-C_2H_5$, $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-CH(C_2H_5)_2$, $-C_2H_4-CH(CH_3)_2$, $-C_6H_{13}$, $-C_3H_6-CH(CH_3)_2$, $-C_2H_4-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)-C_3H_7$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-C(CH_3)_2-C_2H_5$, $-C(CH_3)_2-C_3H_7$, $-C(CH_3)_2-CH(CH_3)_2$, $-C_2H_4-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$, $-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C_2H_4-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-C_2H_5$, $-CH_2-C(CH_3)=CH_2$, $-CH(CH_3)-CH=CH$, $-CH=C(CH_3)_2$, $-C(CH_3)=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH=CH_2$, $-C_3H_6-CH=CH_2$, $-C_2H_4-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH=CH-C_2H_5$, $-CH=CH-C_3H_7$, $-CH_2-CH=CH-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH-CH=CH_2$, $-CH=C(CH_3)-CH=CH_2$, $-CH=CH-C(CH_3)=CH_2$, $-C_2H_4-C(CH_3)=CH_2$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH=CH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=C(CH_3)_2$, $-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_3$, $-CH(CH_3)-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH(CH_3)_2$, $-CH=C(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)=CH-C_2H_5$, $-C(CH_3)=C(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2-CH=CH_2$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)=CH_2$, $-C(CH_3)=CH-CH=CH_2$, $-CH=C(CH_3)-CH=CH_2$, $-CH=CH-C(CH_3)=CH_2$, $-C_4H_8-CH=CH_2$, $-C_3H_6-CH=CH-CH_3$, $-C_2H_4-CH=CH-C_2H_5$, $-CH_2-CH=CH-C_3H_7$, $-CH=CH-C_4H_9$, $-C_3H_6-C(CH_3)=CH_2$, $-C_2H_4-CH(CH_3)-CH=CH_2$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH=CH_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_4-CH=CH_2$, $-C_2H_4-CH=C(CH_3)_2$, $-C_2H_4-C(CH_3)=CH-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH=CH-CH_3$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-CH=C(CH_3)-C_2H_5$, $-CH_2-C(CH_3)=CH-C_2H_5$,

$\text{--CH(CH}_3\text{)--CH=CH--C}_2\text{H}_5$, $\text{--CH=CH--CH}_2\text{--CH(CH}_3)_2$,
 $\text{--CH=CH--CH(CH}_3\text{)--C}_2\text{H}_5$, $\text{--CH=C(CH}_3\text{)--C}_3\text{H}_7$, $\text{--C(CH}_3\text{)=CH--C}_3\text{H}_7$,
 $\text{--CH}_2\text{--CH(CH}_3\text{)--C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{--CH(CH}_3\text{)--CH}_2\text{--C(CH}_3\text{)=CH}_2$,
 $\text{--CH(CH}_3\text{)--CH(CH}_3\text{)--CH=CH}_2$, $\text{--CH}_2\text{--C(CH}_3)_2\text{--CH=CH}_2$,
 $\text{--C(CH}_3)_2\text{--CH}_2\text{--CH=CH}_2$, $\text{--CH}_2\text{--C(CH}_3\text{)=C(CH}_3)_2$, $\text{--CH(CH}_3\text{)--CH=C(CH}_3)_2$,
 $\text{--C(CH}_3)_2\text{--CH=CH--CH}_3$, $\text{--CH(CH}_3\text{)--C(CH}_3\text{)=CH--CH}_3$,
 $\text{--CH=C(CH}_3\text{)--CH(CH}_3)_2$, $\text{--C(CH}_3\text{)=CH--CH(CH}_3)_2$, $\text{--C(CH}_3\text{)=C(CH}_3\text{)--C}_2\text{H}_5$,
 $\text{--CH=CH--C(CH}_3)_3$, $\text{--C(CH}_3)_2\text{--C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{--CH(C}_2\text{H}_5\text{)--C(CH}_3\text{)=CH}_2$,
 $\text{--C(CH}_3\text{)(C}_2\text{H}_5\text{)--CH=CH}_2$, $\text{--CH(CH}_3\text{)--C(C}_2\text{H}_5\text{)=CH}_2$, $\text{--CH}_2\text{--C(C}_3\text{H}_7\text{)=CH}_2$,
 $\text{--CH}_2\text{--C(C}_2\text{H}_5\text{)=CH--CH}_3$, $\text{--CH(C}_2\text{H}_5\text{)--CH=CH--CH}_3$, $\text{--C(C}_4\text{H}_9\text{)=CH}_2$,
 $\text{--C(C}_3\text{H}_7\text{)=CH--CH}_3$, $\text{--C(C}_2\text{H}_5\text{)=CH--C}_2\text{H}_5$, $\text{--C(C}_2\text{H}_5\text{)=C(CH}_3)_2$,
 $\text{--C[C(CH}_3)_3\text{]=CH}_2$, $\text{--C[CH(CH}_3\text{)(C}_2\text{H}_5\text{)]=CH}_2$, $\text{--C[CH}_2\text{--CH(CH}_3)_2\text{]=CH}_2$,
 $\text{--C}_2\text{H}_4\text{--CH=CH--CH=CH}_2$, $\text{--CH}_2\text{--CH=CH--CH}_2\text{--CH=CH}_2$,
 $\text{--CH=CH--C}_2\text{H}_4\text{--CH=CH}_2$, $\text{--CH}_2\text{--CH=CH--CH=CH--CH}_3$,
 $\text{--CH=CH--CH}_2\text{--CH=CH--CH}_3$, $\text{--CH=CH--CH=CH--C}_2\text{H}_5$,
 $\text{--CH}_2\text{--CH=CH--C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{--CH}_2\text{--CH=C(CH}_3\text{)--CH=CH}_2$,
 $\text{--CH}_2\text{--C(CH}_3\text{)=CH--CH=CH}_2$, $\text{--CH(CH}_3\text{)--CH=CH--CH=CH}_2$,
 $\text{--CH=CH--CH}_2\text{--C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{--CH=CH--CH(CH}_3\text{)--CH=CH}_2$,
 $\text{--CH=C(CH}_3\text{)--CH}_2\text{--CH=CH}_2$, $\text{--C(CH}_3\text{)=CH--CH}_2\text{--CH=CH}_2$,
 $\text{--CH=CH--CH=C(CH}_3)_2$, $\text{--CH=CH--C(CH}_3\text{)=CH--CH}_3$,
 $\text{--CH=C(CH}_3\text{)--CH=CH--CH}_3$, $\text{--C(CH}_3\text{)=CH--CH=CH--CH}_3$,
 $\text{--CH=C(CH}_3\text{)--C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{--C(CH}_3\text{)=CH--C(CH}_3\text{)=CH}_2$,
 $\text{--C(CH}_3\text{)=C(CH}_3\text{)--CH=CH}_2$, $\text{--CH=CH--CH=CH--CH=CH}_2$, $\text{--C}\equiv\text{CH}$,
 $\text{--C}\equiv\text{C--CH}_3$, $\text{--CH}_2\text{--C}\equiv\text{CH}$, $\text{--C}_2\text{H}_4\text{--C}\equiv\text{CH}$, $\text{--CH}_2\text{--C}\equiv\text{C--CH}_3$, $\text{--C}\equiv\text{C--C}_2\text{H}_5$,
 $\text{--C}_3\text{H}_6\text{--C}\equiv\text{CH}$, $\text{--C}_2\text{H}_4\text{--C}\equiv\text{C--CH}_3$, $\text{--CH}_2\text{--C}\equiv\text{C--C}_2\text{H}_5$, $\text{--C}\equiv\text{C--C}_3\text{H}_7$,
 $\text{--CH(CH}_3\text{)--C}\equiv\text{CH}$, $\text{--CH}_2\text{--CH(CH}_3\text{)--C}\equiv\text{CH}$, $\text{--CH(CH}_3\text{)--CH}_2\text{--C}\equiv\text{CH}$,
 $\text{--CH(CH}_3\text{)--C}\equiv\text{C--CH}_3$, $\text{--C}_4\text{H}_8\text{--C}\equiv\text{CH}$, $\text{--C}_3\text{H}_6\text{--C}\equiv\text{C--CH}_3$, $\text{--C}_2\text{H}_4\text{--C}\equiv\text{C--C}_2\text{H}_5$,
 $\text{--CH}_2\text{--C}\equiv\text{C--C}_3\text{H}_7$, $\text{--C}\equiv\text{C--C}_4\text{H}_9$, $\text{--C}_2\text{H}_4\text{--CH(CH}_3\text{)--C}\equiv\text{CH}$,
 $\text{--CH}_2\text{--CH(CH}_3\text{)--CH}_2\text{--C}\equiv\text{CH}$, $\text{--CH(CH}_3\text{)--C}_2\text{H}_4\text{--C}\equiv\text{CH}$,
 $\text{--CH}_2\text{--CH(CH}_3\text{)--C}\equiv\text{C--CH}_3$, $\text{--CH(CH}_3\text{)--CH}_2\text{--C}\equiv\text{C--CH}_3$,
 $\text{--CH(CH}_3\text{)--C}\equiv\text{C--C}_2\text{H}_5$, $\text{--CH}_2\text{--C}\equiv\text{C--CH(CH}_3)_2$, $\text{--C}\equiv\text{C--CH(CH}_3\text{)--C}_2\text{H}_5$,
 $\text{--C}\equiv\text{C--CH}_2\text{--CH(CH}_3)_2$, $\text{--C}\equiv\text{C--C(CH}_3)_3$, $\text{--CH(C}_2\text{H}_5\text{)--C}\equiv\text{C--CH}_3$,

$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(\text{C}\equiv\text{CH})_2-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})_2$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{R}^{89}$;

R^7 , R^8 , R^{10} và R^{11} , có thể giống hoặc khác nhau, là $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$,
 $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, xyclo- C_3H_5 , $-\text{CH}_2$ -xyclo- C_3H_5 , $-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}_5\text{H}_{11}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$,
 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_6\text{H}_{13}$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$,
 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_4\text{H}_9$,
 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$,

$\text{--CH(CH}_3\text{)--CH}_2\text{--CH=CH--CH}_3$, $\text{--CH}_2\text{--CH=CH--CH(CH}_3)_2$,
 $\text{--CH}_2\text{--CH=C(CH}_3\text{)--C}_2\text{H}_5$, $\text{--CH}_2\text{--C(CH}_3\text{)=CH--C}_2\text{H}_5$,
 $\text{--CH(CH}_3\text{)--CH=CH--C}_2\text{H}_5$, $\text{--CH=CH--CH}_2\text{--CH(CH}_3)_2$,
 $\text{--CH=CH--CH(CH}_3\text{)--C}_2\text{H}_5$, $\text{--CH=C(CH}_3\text{)--C}_3\text{H}_7$, $\text{--C(CH}_3\text{)=CH--C}_3\text{H}_7$,
 $\text{--CH}_2\text{--CH(CH}_3\text{)--C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{--CH(CH}_3\text{)--CH}_2\text{--C(CH}_3\text{)=CH}_2$,
 $\text{--CH(CH}_3\text{)--CH(CH}_3\text{)--CH=CH}_2$, $\text{--CH}_2\text{--C(CH}_3)_2\text{--CH=CH}_2$,
 $\text{--C(CH}_3)_2\text{--CH}_2\text{--CH=CH}_2$, $\text{--CH}_2\text{--C(CH}_3\text{)=C(CH}_3)_2$, $\text{--CH(CH}_3\text{)--CH=C(CH}_3)_2$,
 $\text{--C(CH}_3)_2\text{--CH=CH--CH}_3$, $\text{--CH(CH}_3\text{)--C(CH}_3\text{)=CH--CH}_3$,
 $\text{--CH=C(CH}_3\text{)--CH(CH}_3)_2$, $\text{--C(CH}_3\text{)=CH--CH(CH}_3)_2$, $\text{--C(CH}_3\text{)=C(CH}_3\text{)--C}_2\text{H}_5$,
 $\text{--CH=CH--C(CH}_3)_3$, $\text{--C(CH}_3)_2\text{--C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{--CH(C}_2\text{H}_5\text{)--C(CH}_3\text{)=CH}_2$,
 $\text{--C(CH}_3\text{)(C}_2\text{H}_5\text{)--CH=CH}_2$, $\text{--CH(CH}_3\text{)--C(C}_2\text{H}_5\text{)=CH}_2$, $\text{--CH}_2\text{--C(C}_3\text{H}_7\text{)=CH}_2$,
 $\text{--CH}_2\text{--C(C}_2\text{H}_5\text{)=CH--CH}_3$, $\text{--CH(C}_2\text{H}_5\text{)--CH=CH--CH}_3$, $\text{--C(C}_4\text{H}_9\text{)=CH}_2$,
 $\text{--C(C}_3\text{H}_7\text{)=CH--CH}_3$, $\text{--C(C}_2\text{H}_5\text{)=CH--C}_2\text{H}_5$, $\text{--C(C}_2\text{H}_5\text{)=C(CH}_3)_2$,
 $\text{--C[C(CH}_3)_3\text{]=CH}_2$, $\text{--C[CH(CH}_3\text{)(C}_2\text{H}_5\text{)]=CH}_2$, $\text{--C[CH}_2\text{--CH(CH}_3)_2\text{]=CH}_2$,
 $\text{--C}_2\text{H}_4\text{--CH=CH--CH=CH}_2$, $\text{--CH}_2\text{--CH=CH--CH}_2\text{--CH=CH}_2$,
 $\text{--CH=CH--C}_2\text{H}_4\text{--CH=CH}_2$, $\text{--CH}_2\text{--CH=CH--CH=CH--CH}_3$,
 $\text{--CH=CH--CH}_2\text{--CH=CH--CH}_3$, $\text{--CH=CH--CH=CH--C}_2\text{H}_5$,
 $\text{--CH}_2\text{--CH=CH--C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{--CH}_2\text{--CH=C(CH}_3\text{)--CH=CH}_2$,
 $\text{--CH}_2\text{--C(CH}_3\text{)=CH--CH=CH}_2$, $\text{--CH(CH}_3\text{)--CH=CH--CH=CH}_2$,
 $\text{--CH=CH--CH}_2\text{--C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{--CH=CH--CH(CH}_3\text{)--CH=CH}_2$,
 $\text{--CH=C(CH}_3\text{)--CH}_2\text{--CH=CH}_2$, $\text{--C(CH}_3\text{)=CH--CH}_2\text{--CH=CH}_2$,
 $\text{--CH=CH--CH=C(CH}_3)_2$, $\text{--CH=CH--C(CH}_3\text{)=CH--CH}_3$,
 $\text{--CH=C(CH}_3\text{)--CH=CH--CH}_3$, $\text{--C(CH}_3\text{)=CH--CH=CH--CH}_3$,
 $\text{--CH=C(CH}_3\text{)--C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{--C(CH}_3\text{)=CH--C(CH}_3\text{)=CH}_2$,
 $\text{--C(CH}_3\text{)=C(CH}_3\text{)--CH=CH}_2$, $\text{--CH=CH--CH=CH--CH=CH}_2$, $\text{--C}\equiv\text{CH}$,
 $\text{--C}\equiv\text{C--CH}_3$, $\text{--CH}_2\text{--C}\equiv\text{CH}$, $\text{--C}_2\text{H}_4\text{--C}\equiv\text{CH}$, $\text{--CH}_2\text{--C}\equiv\text{C--CH}_3$, $\text{--C}\equiv\text{C--C}_2\text{H}_5$,
 $\text{--C}_3\text{H}_6\text{--C}\equiv\text{CH}$, $\text{--C}_2\text{H}_4\text{--C}\equiv\text{C--CH}_3$, $\text{--CH}_2\text{--C}\equiv\text{C--C}_2\text{H}_5$, $\text{--C}\equiv\text{C--C}_3\text{H}_7$,
 $\text{--CH(CH}_3\text{)--C}\equiv\text{CH}$, $\text{--CH}_2\text{--CH(CH}_3\text{)--C}\equiv\text{CH}$, $\text{--CH(CH}_3\text{)--CH}_2\text{--C}\equiv\text{CH}$,
 $\text{--CH(CH}_3\text{)--C}\equiv\text{C--CH}_3$, $\text{--C}_4\text{H}_8\text{--C}\equiv\text{CH}$, $\text{--C}_3\text{H}_6\text{--C}\equiv\text{C--CH}_3$, $\text{--C}_2\text{H}_4\text{--C}\equiv\text{C--C}_2\text{H}_5$,
 $\text{--CH}_2\text{--C}\equiv\text{C--C}_3\text{H}_7$, $\text{--C}\equiv\text{C--C}_4\text{H}_9$, $\text{--C}_2\text{H}_4\text{--CH(CH}_3\text{)--C}\equiv\text{CH}$,
 $\text{--CH}_2\text{--CH(CH}_3\text{)--CH}_2\text{--C}\equiv\text{CH}$, $\text{--CH(CH}_3\text{)--C}_2\text{H}_4\text{--C}\equiv\text{CH}$,
 $\text{--CH}_2\text{--CH(CH}_3\text{)--C}\equiv\text{C--CH}_3$, $\text{--CH(CH}_3\text{)--CH}_2\text{--C}\equiv\text{C--CH}_3$,

$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(\text{C}\equiv\text{CH})_2-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})_2$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{R}^{90}$, $-\text{O}-\text{R}^{110}$, $-\text{O}-\text{R}^{111}$, trong đó
 các nhóm $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$, $\text{C}_{2-6}\text{alkynyl}$ và $\text{C}_{1-6}\text{alkoxy}$ tùy ý được thế một hoặc nhiều
 lần bằng $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, ;

R^9 là $-\text{H}$, $-\text{R}^{91}$;

R^{12} là $-\text{R}^{92}$, $-\text{CN}$, $-\text{R}^{93}$, $-\text{R}^{94}$, $-\text{OR}^{94}$, phenyl, naphtaliny, trong đó các nhóm $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$, $\text{C}_{2-6}\text{alkynyl}$ hoặc $\text{C}_{1-6}\text{alkoxy}$ được biểu thị bằng R^{92} tùy ý được thế một
 hoặc nhiều lần bằng $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{O}-\text{R}^{95}$, R^{96} ,
 $-\text{COOH}$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{COOC}_3\text{H}_7$, $-\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$,
 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{SO}_m-\text{R}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{CR}^{16}\text{R}^{17}\text{H}$, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$; và trong đó hệ
 vòng carboxycyclic hoặc heteroxycyclic có ba đến mười hai cạnh, no hoặc không no được biểu
 thị bằng R^{137} tùy ý được thế một hoặc nhiều lần bằng $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{R}^{96}$;

R^{13} được chọn từ $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}_5\text{H}_{11}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_3\text{H}_7$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_6\text{H}_{13}$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_3\text{H}_7$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$,
 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$,

$\text{--CH=CH-C}_3\text{H}_7$, $\text{--CH}_2\text{-CH=CH-CH=CH}_2$, $\text{--CH=CH-CH=CH-CH}_3$,
 $\text{--CH=CH-CH}_2\text{-CH=CH}_2$, $\text{--C(CH}_3\text{)=CH-CH=CH}_2$, $\text{--CH=C(CH}_3\text{)-CH=CH}_2$,
 $\text{--CH=CH-C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{--C}_2\text{H}_4\text{-C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{--CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-CH=CH}_2$,
 $\text{--CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH=CH}_2$, $\text{--CH}_2\text{-CH=C(CH}_3\text{)}_2$, $\text{--CH}_2\text{-C(CH}_3\text{)=CH-CH}_3$,
 $\text{--CH(CH}_3\text{)-CH=CH-CH}_3$, $\text{--CH=CH-CH(CH}_3\text{)}_2$, $\text{--CH=C(CH}_3\text{)-C}_2\text{H}_5$,
 $\text{--C(CH}_3\text{)=CH-C}_2\text{H}_5$, $\text{--C(CH}_3\text{)=C(CH}_3\text{)}_2$, $\text{--C(CH}_3\text{)}_2\text{-CH=CH}_2$,
 $\text{--CH(CH}_3\text{)-C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{--C(CH}_3\text{)=CH-CH=CH}_2$, $\text{--CH=C(CH}_3\text{)-CH=CH}_2$,
 $\text{--CH=CH-C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{--C}_4\text{H}_8\text{-CH=CH}_2$, $\text{--C}_3\text{H}_6\text{-CH=CH-CH}_3$,
 $\text{--C}_2\text{H}_4\text{-CH=CH-C}_2\text{H}_5$, $\text{--CH}_2\text{-CH=CH-C}_3\text{H}_7$, $\text{--CH=CH-C}_4\text{H}_9$,
 $\text{--C}_3\text{H}_6\text{-C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{--C}_2\text{H}_4\text{-CH(CH}_3\text{)-CH=CH}_2$,
 $\text{--CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH=CH}_2$, $\text{--CH(CH}_3\text{)-C}_2\text{H}_4\text{-CH=CH}_2$,
 $\text{--C}_2\text{H}_4\text{-CH=C(CH}_3\text{)}_2$, $\text{--C}_2\text{H}_4\text{-C(CH}_3\text{)=CH-CH}_3$, $\text{--CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-CH=CH-CH}_3$,
 $\text{--CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_3$, $\text{--CH}_2\text{-CH=CH-CH(CH}_3\text{)}_2$,
 $\text{--CH}_2\text{-CH=C(CH}_3\text{)-C}_2\text{H}_5$, $\text{--CH}_2\text{-C(CH}_3\text{)=CH-C}_2\text{H}_5$,
 $\text{--CH(CH}_3\text{)-CH=CH-C}_2\text{H}_5$, $\text{--CH=CH-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)}_2$,
 $\text{--CH=CH-CH(CH}_3\text{)-C}_2\text{H}_5$, $\text{--CH=C(CH}_3\text{)-C}_3\text{H}_7$, $\text{--C(CH}_3\text{)=CH-C}_3\text{H}_7$,
 $\text{--CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{--CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-C(CH}_3\text{)=CH}_2$,
 $\text{--CH(CH}_3\text{)-CH(CH}_3\text{)-CH=CH}_2$, $\text{--CH}_2\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-CH=CH}_2$,
 $\text{--C(CH}_3\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH}_2$, $\text{--CH}_2\text{-C(CH}_3\text{)=C(CH}_3\text{)}_2$, $\text{--CH(CH}_3\text{)-CH=C(CH}_3\text{)}_2$,
 $\text{--C(CH}_3\text{)}_2\text{-CH=CH-CH}_3$, $\text{--CH(CH}_3\text{)-C(CH}_3\text{)=CH-CH}_3$,
 $\text{--CH=C(CH}_3\text{)-CH(CH}_3\text{)}_2$, $\text{--C(CH}_3\text{)=CH-CH(CH}_3\text{)}_2$, $\text{--C(CH}_3\text{)=C(CH}_3\text{)-C}_2\text{H}_5$,
 $\text{--CH=CH-C(CH}_3\text{)}_3$, $\text{--C(CH}_3\text{)}_2\text{-C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{--CH(C}_2\text{H}_5\text{)-C(CH}_3\text{)=CH}_2$,
 $\text{--C(CH}_3\text{)(C}_2\text{H}_5\text{)-CH=CH}_2$, $\text{--CH(CH}_3\text{)-C(C}_2\text{H}_5\text{)=CH}_2$, $\text{--CH}_2\text{-C(C}_3\text{H}_7\text{)=CH}_2$,
 $\text{--CH}_2\text{-C(C}_2\text{H}_5\text{)=CH-CH}_3$, $\text{--CH(C}_2\text{H}_5\text{)-CH=CH-CH}_3$, $\text{--C(C}_4\text{H}_9\text{)=CH}_2$,
 $\text{--C(C}_3\text{H}_7\text{)=CH-CH}_3$, $\text{--C(C}_2\text{H}_5\text{)=CH-C}_2\text{H}_5$, $\text{--C(C}_2\text{H}_5\text{)=C(CH}_3\text{)}_2$,
 $\text{--C[C(CH}_3\text{)}_3\text{]=CH}_2$, $\text{--C[CH(CH}_3\text{)(C}_2\text{H}_5\text{)]=CH}_2$, $\text{--C[CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)}_2\text{]=CH}_2$,
 $\text{--C}_2\text{H}_4\text{-CH=CH-CH=CH}_2$, $\text{--CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{-CH=CH}_2$,
 $\text{--CH=CH-C}_2\text{H}_4\text{-CH=CH}_2$, $\text{--CH}_2\text{-CH=CH-CH=CH-CH}_3$,
 $\text{--CH=CH-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_3$, $\text{--CH=CH-CH=CH-C}_2\text{H}_5$,
 $\text{--CH}_2\text{-CH=CH-C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{--CH}_2\text{-CH=C(CH}_3\text{)-CH=CH}_2$,
 $\text{--CH}_2\text{-C(CH}_3\text{)=CH-CH=CH}_2$, $\text{--CH(CH}_3\text{)-CH=CH-CH=CH}_2$,
 $\text{--CH=CH-CH}_2\text{-C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{--CH=CH-CH(CH}_3\text{)-CH=CH}_2$,

$-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}_4\text{H}_8-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(\text{C}\equiv\text{CH})_2-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})_2$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $\text{xyclo-C}_3\text{H}_5$, $-\text{O-R}^{97}$, $-\text{R}^{98}$, $-\text{R}^{99}$;

nếu R^{12} và R^{13} là nhóm alkenylen, R^{12} và R^{13} có thể kết hợp để tạo ra vòng thơm ngưng tụ cùng với với các nguyên tử của gốc D mà R^{12} và R^{13} gắn vào để tạo nhóm hai vòng với gốc D;

R^{14} là

(i) $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$;

(ii) $-\text{R}^{100}$, $-\text{R}^{101}$, $-\text{R}^{102}$, $-\text{O-R}^{102}$, $-\text{R}^{103}$, $-\text{O-R}^{103}$, $-\text{R}^{136}$, trong đó các nhóm $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$, $\text{C}_{2-6}\text{alkynyl}$ và $\text{C}_{1-6}\text{alkoxy}$ được biểu thị bằng R^{100} và nhóm ete được biểu thị bằng $-\text{R}^{136}$ tùy ý được thế một hoặc nhiều lần bằng $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{O-R}^{104}$, $-\text{R}^{105}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{COOC}_3\text{H}_7$,

$-\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{SO}_m-\text{R}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{CR}^{16}\text{R}^{17}\text{H}$, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$;

(iii) $-\text{R}^{113}$, trong đó hệ vòng carboxyclic hoặc heteroxyclic có ba đến mười hai cạnh, no hoặc không no được biểu thị bằng $-\text{R}^{113}$ tùy ý được thế một hoặc nhiều lần bằng $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $=\text{O}$, $-\text{R}^{16}$, $-\text{R}^{17}$, $-\text{R}^{106}$, $-\text{O}-\text{R}^{107}$, $-\text{R}^{108}$, $-\text{R}^{109}$, nhóm carboxyclic hoặc heteroxyclic có ba đến tám cạnh, no hoặc không no, trong đó các nhóm $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ được biểu thị bằng R^{106} , $\text{C}_{1-6}\text{alkenyl}$ được biểu thị bằng R^{108} , $\text{C}_{2-6}\text{alkynyl}$ được biểu thị bằng R^{109} , $\text{C}_{1-6}\text{alkoxy}$ được biểu thị bằng $-\text{O}-\text{R}^{107}$ tùy ý được thế một hoặc nhiều lần bằng $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{O}-\text{R}^{104}$, $-\text{R}^{105}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{COOC}_3\text{H}_7$, $-\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{SO}_m-\text{R}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{CR}^{16}\text{R}^{17}\text{H}$, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$;

R^{16} và R^{17} , có thể giống hoặc khác nhau, là $-\text{H}$, $-\text{R}^{112}$, tùy ý được thế bằng $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$;

hoặc R^{16} và R^{17} có thể liên kết với nguyên tử nitơ được gắn vào các nhóm này để tạo ra nhóm heteroxyclic có từ năm đến tám cạnh, no hoặc không no được chọn từ $-\text{R}^{114}$; mà tùy ý được thế một hoặc nhiều lần bằng $-\text{OH}$, $=\text{O}$, $-\text{R}^{116}$, $-\text{R}^{117}$, $-\text{R}^{118}$, $-\text{O}-\text{R}^{119}$, $-\text{R}^{120}$, hoặc hệ vòng carboxyclic hoặc heteroxyclic có ba đến mười hai cạnh, no hoặc không no được chọn từ $-\text{R}^{115}$; trong đó nhóm $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ được biểu thị bằng R^{116} , $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$ được biểu thị bằng R^{117} , $\text{C}_{2-6}\text{alkynyl}$ được biểu thị bằng R^{118} tùy ý được thế bằng $-\text{OH}$, $-\text{R}^{122}$, hoặc hệ vòng carboxyclic hoặc heteroxyclic có ba đến mười hai cạnh, no hoặc không no được chọn từ $-\text{R}^{121}$;

nhóm amino trong đó một hoặc hai nguyên tử hydro trên nhóm amino này tùy ý được thế bằng $-\text{R}^{123}$, hoặc hệ vòng carboxyclic hoặc heteroxyclic có ba đến mười hai cạnh, no hoặc không no được chọn từ $-\text{R}^{124}$, và nhóm $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ được biểu thị bằng R^{123} tùy ý được thế bằng $-\text{OH}$, $-\text{R}^{125}$, hoặc hệ vòng carboxyclic hoặc heteroxyclic có ba đến mười hai cạnh, no hoặc không no được chọn từ $-\text{R}^{126}$;

hoặc hệ vòng carboxyclic hoặc heteroxyclic có ba đến mười hai cạnh, no hoặc không no được chọn từ $-\text{R}^{127}$; tùy ý được thế bằng $-\text{OH}$, $=\text{O}$, $-\text{R}^{128}$, $-\text{R}^{129}$, $-\text{R}^{130}$, $-\text{O}-\text{R}^{131}$, $-\text{R}^{132}$, hoặc hệ vòng carboxyclic hoặc heteroxyclic có ba đến mười hai cạnh, no hoặc không no được chọn từ $-\text{R}^{133}$, trong đó nhóm $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ được biểu thị bằng R^{128} , $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$ được biểu thị bằng R^{129} và $\text{C}_{2-6}\text{alkynyl}$ được biểu thị bằng R^{130} tùy ý được thế bằng

$-\text{OH}$, $-\text{R}^{134}$, hoặc hệ vòng carboxyclic hoặc heteroxyclic có ba đến mười hai cạnh, no hoặc không no được chọn từ $-\text{R}^{135}$;

khi hệ vòng carboxyclic hoặc heteroxyclic này được thế bằng các nhóm $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, hai nhóm alkyl có thể liên kết với nhau để tạo ra mạch alkylen; và hệ vòng carboxyclic hoặc heteroxyclic này có thể ngưng tụ với hệ vòng carboxyclic hoặc heteroxyclic có từ năm đến bảy cạnh, no hoặc không no khác để tạo ra hệ hai vòng;

R^{19} , R^{20} , R^{71} , R^{85} , R^{86} , R^{89} , R^{90} , R^{91} , R^{95} , R^{97} , R^{104} , R^{106} , R^{107} , R^{110} , R^{111} , R^{112} , R^{116} , R^{119} , R^{122} , R^{123} , R^{125} , R^{128} , R^{131} và R^{134} độc lập với nhau là $-\text{CH}_3$, $-\text{H}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{Ph}$, $-\text{CH}_2-\text{Ph}$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}_5\text{H}_{11}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_6\text{H}_{13}$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)_3$;

R^{21} và R^{98} độc lập với nhau là $-\text{CR}^{22}\text{R}^{23}\text{R}^{24}$, $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}\text{R}^{22}$, $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}\text{R}^{22}$, $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}\text{R}^{22}$, $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}-\text{CR}^{31}\text{R}^{32}\text{R}^{22}$, $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}-\text{CR}^{31}\text{R}^{32}-\text{CR}^{33}\text{R}^{34}\text{R}^{22}$;

$\text{R}^{22}-\text{R}^{34}$ độc lập với nhau là $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$;

R^{35} và R^{99} độc lập với nhau là $-\text{O}-\text{CR}^{22}\text{R}^{23}\text{R}^{24}$, $-\text{O}-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}\text{R}^{22}$, $-\text{O}-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}\text{R}^{22}$, $-\text{O}-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}\text{R}^{22}$, $-\text{O}-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}-\text{CR}^{31}\text{R}^{32}\text{R}^{22}$, $-\text{O}-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}-\text{CR}^{31}\text{R}^{32}-\text{CR}^{33}\text{R}^{34}\text{R}^{22}$;

R^{36} , R^{72} , R^{87} , R^{96} , R^{105} , R^{120} , R^{132} và R^{136} độc lập với nhau là $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{XH}$, $-\text{X}-\text{CR}^{22}\text{R}^{23}\text{R}^{24}$, $-\text{X}-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}\text{R}^{22}$, $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{X}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}\text{R}^{22}$, $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{XH}$, $-\text{X}-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}\text{R}^{22}$, $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{X}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}\text{R}^{22}$, $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{X}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}\text{R}^{22}$, $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{XH}$, $-\text{X}-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}\text{R}^{22}$, $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{X}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}\text{R}^{22}$, $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{X}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}\text{R}^{22}$, $-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{X}-$

$$\begin{aligned} & \text{CR}^{29}\text{R}^{30}\text{R}^{22}, -\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}-\text{XH}, -\text{X}-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}- \\ & \text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}-\text{CR}^{31}\text{R}^{32}\text{R}^{22}, -\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{X}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}-\text{CR}^{31}\text{R}^{32}\text{R}^{22}, \\ & -\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{X}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}-\text{CR}^{31}\text{R}^{32}\text{R}^{22}, -\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{X}- \\ & \text{CR}^{29}\text{R}^{30}-\text{CR}^{31}\text{R}^{32}\text{R}^{22}, -\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}-\text{X}-\text{CR}^{31}\text{R}^{32}\text{R}^{22}, \\ & -\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}-\text{CR}^{31}\text{R}^{32}-\text{XH}, -\text{X}-\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}- \\ & \text{CR}^{29}\text{R}^{30}-\text{CR}^{31}\text{R}^{32}-\text{CR}^{33}\text{R}^{34}\text{R}^{22}, -\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{X}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}-\text{CR}^{31}\text{R}^{32}- \\ & \text{CR}^{33}\text{R}^{34}\text{R}^{22}, -\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{X}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}-\text{CR}^{31}\text{R}^{32}-\text{CR}^{33}\text{R}^{34}\text{R}^{22}, \\ & -\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{X}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}-\text{CR}^{31}\text{R}^{32}-\text{CR}^{33}\text{R}^{34}\text{R}^{22}, -\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}- \\ & \text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}-\text{X}-\text{CR}^{31}\text{R}^{32}-\text{CR}^{33}\text{R}^{34}\text{R}^{22}, -\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}- \\ & \text{CR}^{31}\text{R}^{32}-\text{X}-\text{CR}^{33}\text{R}^{34}\text{R}^{22}, -\text{CR}^{23}\text{R}^{24}-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}-\text{CR}^{31}\text{R}^{32}-\text{CR}^{33}\text{R}^{34}-\text{XH}; \end{aligned}$$

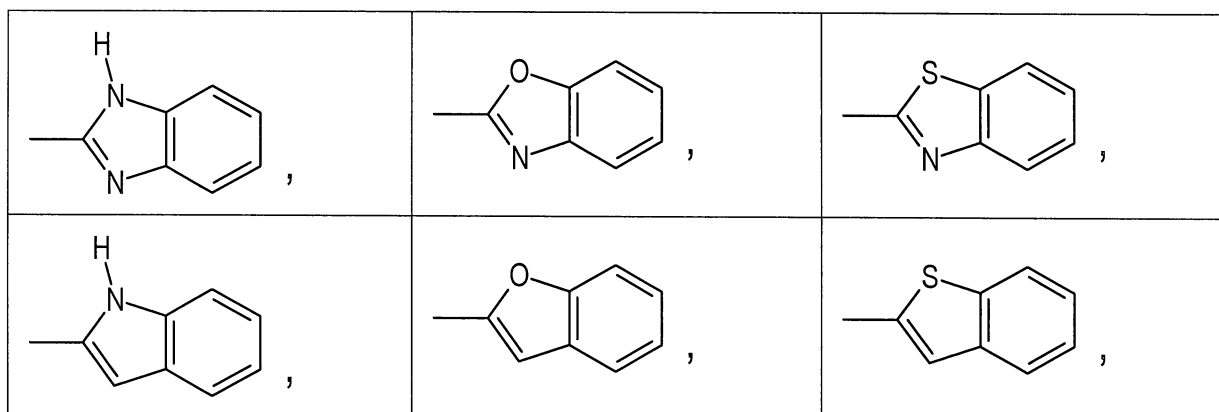
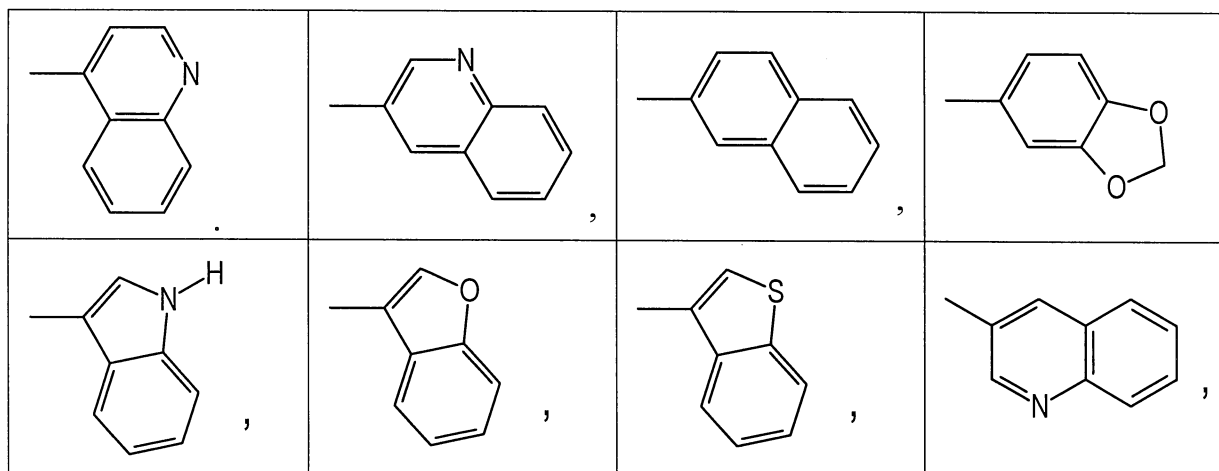
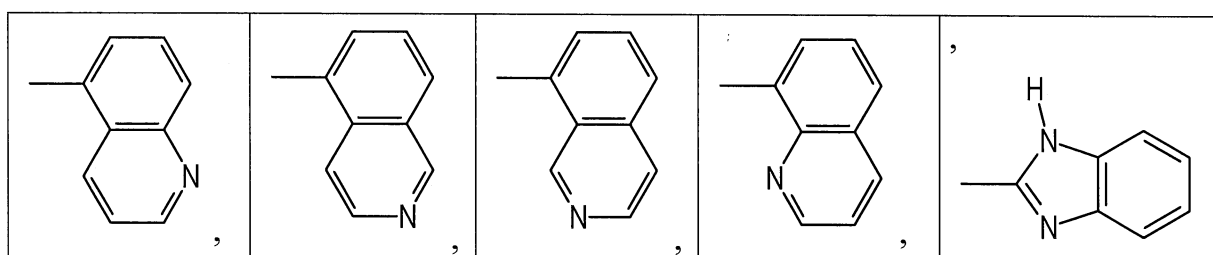
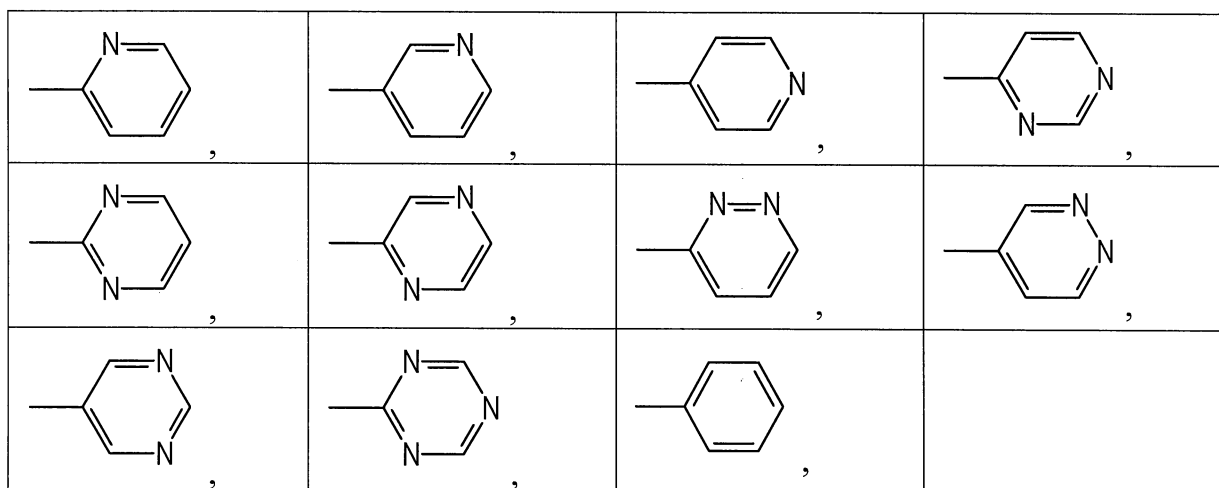
X là $-O-$, $-CO-$, $-O-CO-$

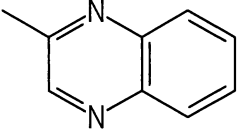
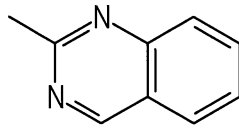
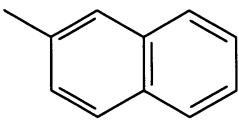
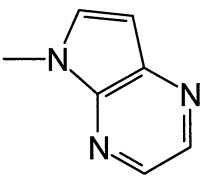
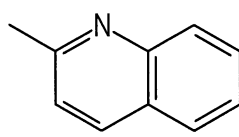
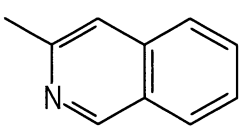
R^{37}, R^{38}, R^{93} và R^{101} độc lập với nhau là $-CR^{40}R^{41}-YH$, $-Y-CR^{39}R^{40}R^{41}$,
 $-Y-CR^{40}R^{41}-CR^{42}R^{43}R^{39}$, $-CR^{40}R^{41}-Y-CR^{42}R^{43}R^{39}$, $-CR^{40}R^{41}-CR^{42}R^{43}-YH$,
 $-Y-CR^{40}R^{41}-CR^{42}R^{43}-CR^{44}R^{45}R^{39}$, $-CR^{40}R^{41}-Y-CR^{42}R^{43}-CR^{44}R^{45}R^{39}$, $-CR^{40}R^{41}-$
 $CR^{42}R^{43}-Y-CR^{44}R^{45}R^{39}$, $-CR^{40}R^{41}-CR^{42}R^{43}-CR^{44}R^{45}-YH$, $-Y-CR^{40}R^{41}-CR^{42}R^{43}-$
 $CR^{44}R^{45}-CR^{46}R^{47}R^{39}$, $-CR^{40}R^{41}-Y-CR^{42}R^{43}-CR^{44}R^{45}-CR^{46}R^{47}R^{39}$, $-CR^{40}R^{41}-$
 $CR^{42}R^{43}-Y-CR^{44}R^{45}-CR^{46}R^{47}R^{39}$, $-CR^{40}R^{41}-CR^{42}R^{43}-CR^{44}R^{45}-Y-CR^{46}R^{46}R^{39}$,
 $-CR^{40}R^{42}-CR^{42}R^{43}-CR^{44}R^{45}-CR^{46}R^{47}-YH$, $-Y-CR^{40}R^{41}-CR^{42}R^{43}-CR^{44}R^{45}-CR^{46}R^{47}-$
 $CR^{48}R^{49}R^{39}$, $-CR^{40}R^{41}-Y-CR^{42}R^{43}-CR^{44}R^{45}-CR^{46}R^{47}-CR^{48}R^{49}R^{39}$, $-CR^{40}R^{41}-$
 $CR^{42}R^{43}-Y-CR^{44}R^{45}-CR^{46}R^{47}-CR^{48}R^{49}R^{39}$, $-CR^{40}R^{41}-CR^{42}R^{43}-CR^{44}R^{45}-Y-CR^{46}R^{47}-$
 $CR^{48}R^{49}R^{39}$, $-CR^{40}R^{41}-CR^{42}R^{43}-CR^{44}R^{45}-CR^{46}R^{47}-Y-CR^{48}R^{49}R^{39}$, $-CR^{40}R^{41}-$
 $CR^{42}R^{43}-CR^{44}R^{45}-CR^{46}R^{47}-CR^{48}R^{49}-YH$, $-Y-CR^{40}R^{41}-CR^{42}R^{43}-CR^{44}R^{45}-CR^{46}R^{47}-$
 $CR^{48}R^{49}-CR^{50}R^{51}R^{39}$, $-CR^{40}R^{41}-Y-CR^{42}R^{43}-CR^{44}R^{45}-CR^{46}R^{47}-CR^{48}R^{49}-CR^{50}R^{51}R^{39}$,
 $-CR^{40}R^{41}-CR^{42}R^{43}-Y-CR^{44}R^{45}-CR^{46}R^{47}-CR^{48}R^{49}-CR^{50}R^{51}R^{39}$, $-CR^{40}R^{41}-CR^{42}R^{43}-$
 $CR^{44}R^{45}-Y-CR^{46}R^{47}-CR^{48}R^{49}-CR^{50}R^{51}R^{39}$, $-CR^{40}R^{41}-CR^{42}R^{43}-CR^{44}R^{45}-CR^{46}R^{47}-Y-$
 $CR^{48}R^{49}-CR^{50}R^{51}R^{39}$, $-CR^{40}R^{41}-CR^{42}R^{43}-CR^{44}R^{45}-CR^{46}R^{47}-CR^{48}R^{49}-Y-CR^{50}R^{51}R^{39}$,
 $-CR^{40}R^{41}-CR^{42}R^{43}-CR^{44}R^{45}-CR^{46}R^{47}-CR^{48}R^{49}-CR^{50}R^{51}-YH$;

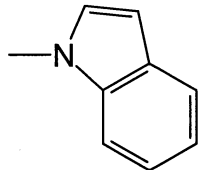
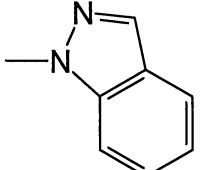
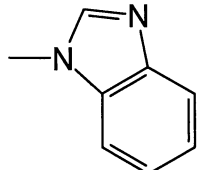
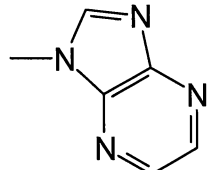
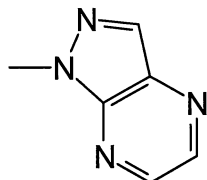
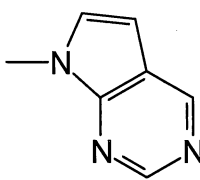
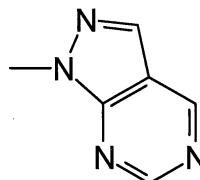
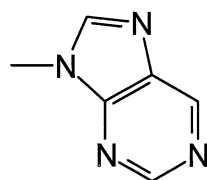
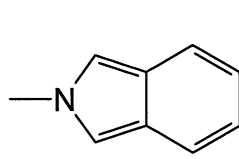
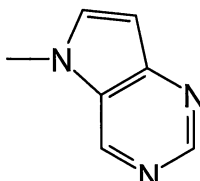
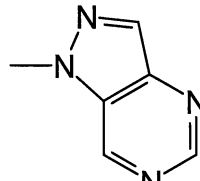
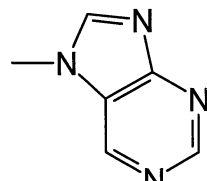
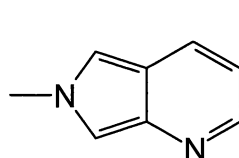
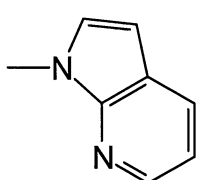
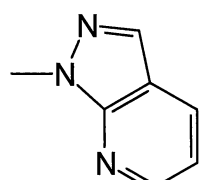
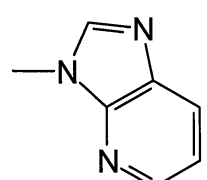
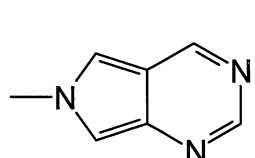
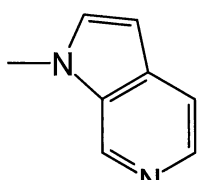
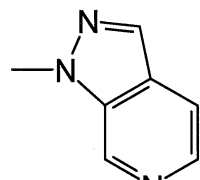
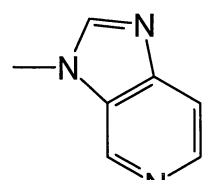
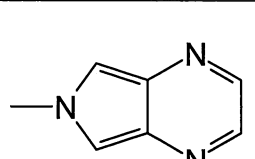
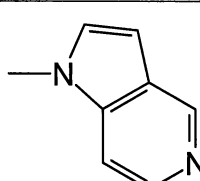
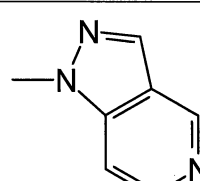
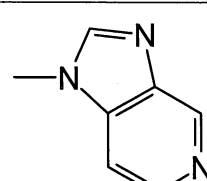
$R^{39} - R^{53}$ độc lập với nhau là $-H$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$;

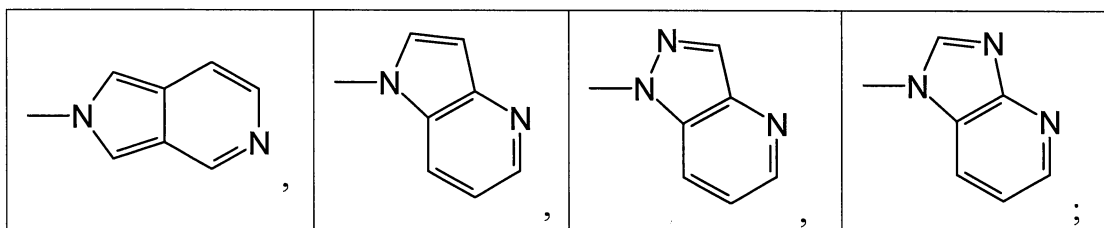
Y là $-\text{NR}^{52}-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{NR}^{53}-$;

R^{54} , R^{55} và R^{102} độc lập với nhau là:





R^{56}, R^{57}, R^{94} và R^{103} độc lập với nhau là $-CR^{58}R^{16}R^{17}$,
 $-CR^{58}R^{59}R^{60}$, $-CR^{16}R^{17}-CR^{61}R^{62}R^{58}$, $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}R^{58}$, $-CR^{59}R^{60}-CR^{16}R^{17}R^{58}$,
 $-CR^{16}R^{17}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}R^{58}$, $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}R^{58}$,
 $-CR^{59}R^{60}-CR^{16}R^{17}-CR^{63}R^{64}R^{58}$, $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{16}R^{17}R^{58}$, $-CR^{16}R^{17}-CR^{61}R^{62}-$
 $-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}R^{58}$, $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}R^{58}$,
 $-CR^{59}R^{60}-CR^{16}R^{17}-CR^{63}R^{64}-CR^{66}R^{67}R^{58}$, $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{16}R^{17}-CR^{65}R^{66}R^{58}$,
 $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{16}R^{17}R^{58}$, $-CR^{16}R^{17}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}-$
 $-CR^{67}R^{68}R^{58}$, $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}-CR^{67}R^{68}R^{58}$, $-CR^{59}R^{60}-CR^{16}R^{17}-$
 $-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}-CR^{67}R^{68}R^{58}$, $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{16}R^{17}-CR^{65}R^{66}-CR^{67}R^{68}R^{69}$,
 $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{16}R^{17}-CR^{67}R^{68}R^{58}$, $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-$
 $-CR^{65}R^{66}-CR^{16}R^{17}R^{58}$, $-CR^{16}R^{17}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}-CR^{67}R^{68}-CR^{69}R^{70}R^{58}$,
 $-CR^{59}R^{60}-CR^{16}R^{17}-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}-CR^{67}R^{68}-CR^{69}R^{70}R^{58}$, $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-$
 $-CR^{16}R^{17}-CR^{65}R^{66}-CR^{67}R^{68}-CR^{69}R^{70}R^{58}$, $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{16}R^{17}-$
 $-CR^{67}R^{68}-CR^{69}R^{70}R^{58}$, $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}-CR^{16}R^{17}-CR^{69}R^{70}R^{58}$,
 $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}-CR^{67}R^{68}-CR^{16}R^{17}R^{58}$;

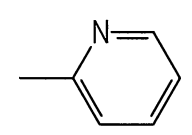
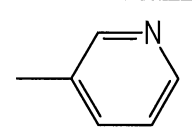
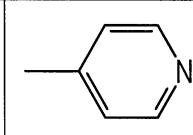
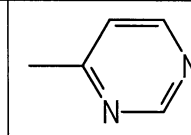
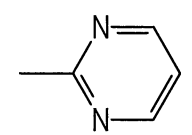
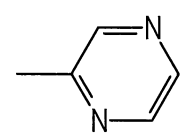
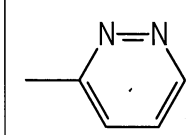
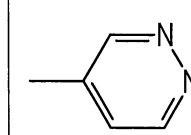
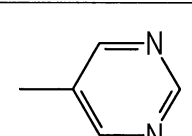
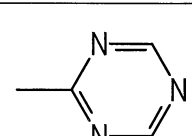
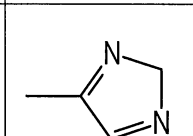
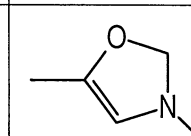
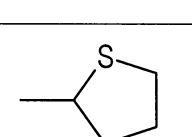
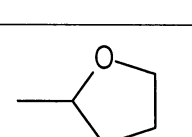
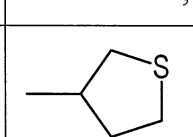
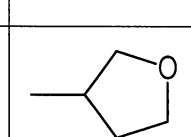
$R^{58} - R^{70}$ độc lập với nhau là $-H$, $-NH_2$, $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^{71}$, $-O-$
 R^{71} , $-R^{72}$, $-O-R^{95}$, $-R^{96}$, $-O-R^{104}$, $-R^{105}$, $-COOH$, $-COOCH_3$, $-COOC_2H_5$,
 $-COOC_3H_7$, $-COOCH(CH_3)_2$, $-COOC(CH_3)_3$, $-(C=O)-NR^{16}R^{17}$, $-SO_2-NR^{16}R^{17}$,
 $-SO_m-R^{16}R^{17}$, $-CR^{16}R^{17}H$, $-NR^{16}R^{17}$;

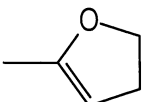
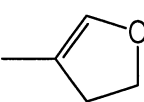
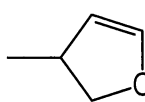
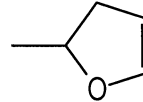
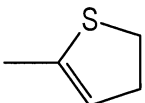
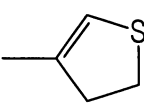
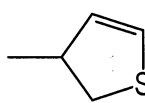
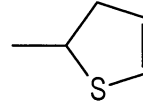
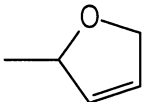
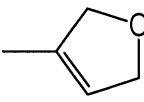
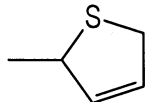
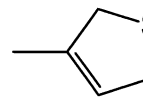
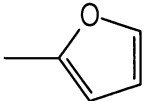
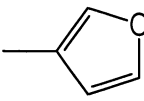
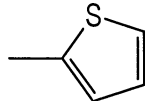
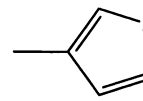
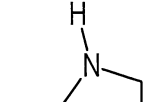
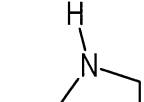
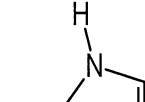
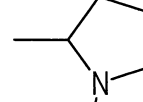
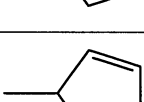
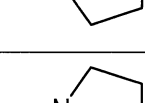
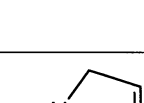
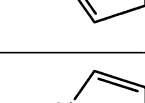
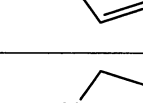
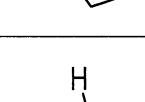
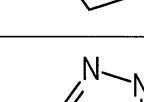
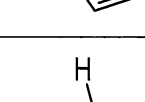
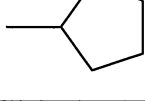
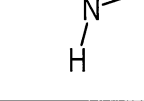
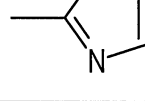
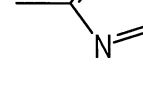
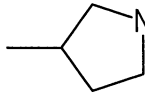
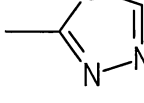
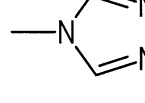
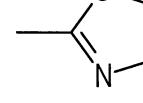
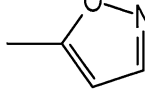
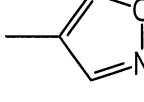
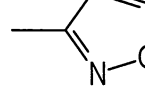
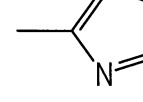
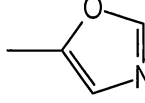
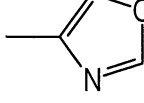
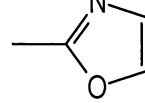
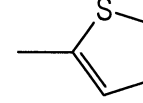
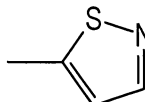
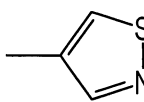
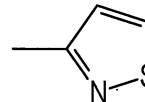
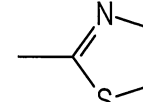
R^{108}, R^{117} và R^{129} độc lập với nhau là $-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-H$,
 $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C_2H_4-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-$
 C_2H_5 , $-CH_2-C(CH_3)=CH_2$, $-CH(CH_3)-CH=CH$, $-CH=C(CH_3)_2$, $-C(CH_3)=CH-CH_3$,
 $-CH=CH-CH=CH_2$, $-C_3H_6-CH=CH_2$, $-C_2H_4-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH=CH-C_2H_5$,
 $-CH=CH-C_3H_7$, $-CH_2-CH=CH-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH=CH-CH_3$,
 $-CH=CH-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH-CH=CH_2$, $-CH=C(CH_3)-CH=CH_2$,
 $-CH=CH-C(CH_3)=CH_2$, $-C_2H_4-C(CH_3)=CH_2$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH=CH_2$,

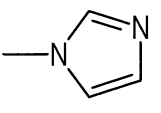
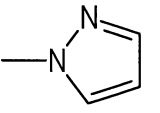
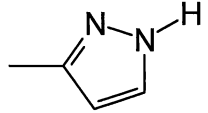
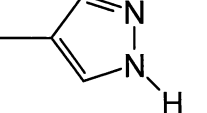
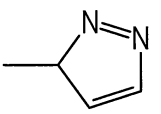
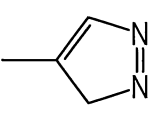
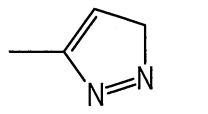
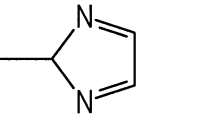
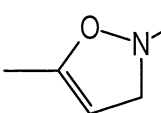
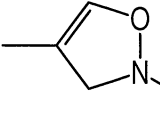
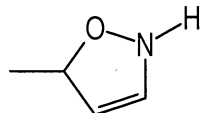
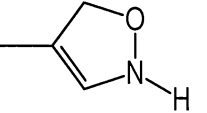
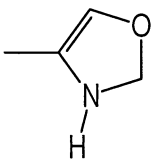
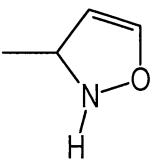
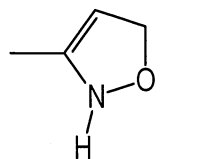
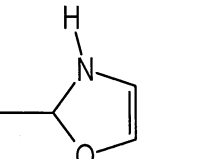
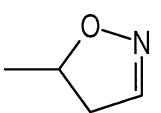
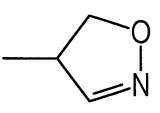
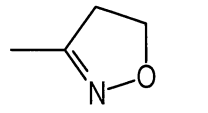
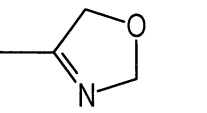
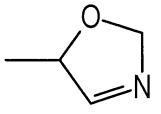
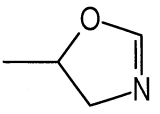
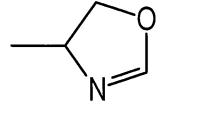
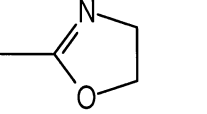
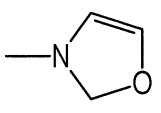
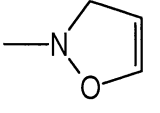
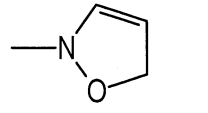
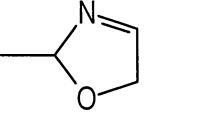
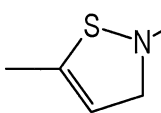
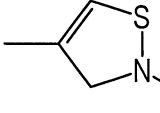
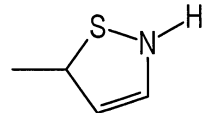
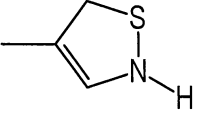
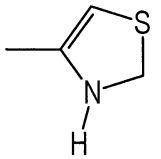
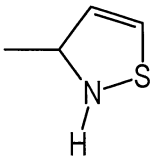
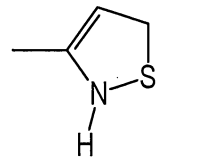
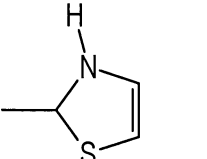
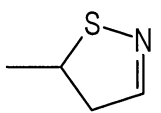
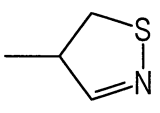
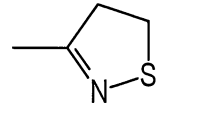
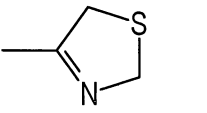
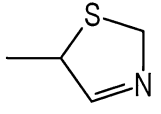
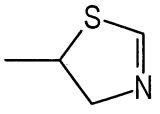
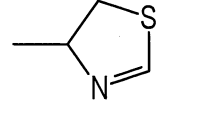
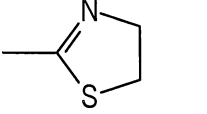
$\text{--CH(CH}_3\text{)--CH}_2\text{--CH=CH}_2$, $\text{--CH}_2\text{--CH=C(CH}_3)_2$, $\text{--CH}_2\text{--C(CH}_3\text{)=CH--CH}_3$,
 $\text{--CH(CH}_3\text{)--CH=CH--CH}_3$, $\text{--CH=CH--CH(CH}_3)_2$, $\text{--CH=C(CH}_3\text{)--C}_2\text{H}_5$,
 $\text{--C(CH}_3\text{)=CH--C}_2\text{H}_5$, $\text{--C(CH}_3\text{)=C(CH}_3)_2$, $\text{--C(CH}_3)_2\text{--CH=CH}_2$,
 $\text{--CH(CH}_3\text{)--C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{--C(CH}_3\text{)=CH--CH=CH}_2$, $\text{--CH=C(CH}_3\text{)--CH=CH}_2$,
 $\text{--CH=CH--C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{--C}_4\text{H}_8\text{--CH=CH}_2$, $\text{--C}_3\text{H}_6\text{--CH=CH--CH}_3$,
 $\text{--C}_2\text{H}_4\text{--CH=CH--C}_2\text{H}_5$, $\text{--CH}_2\text{--CH=CH--C}_3\text{H}_7$, $\text{--CH=CH--C}_4\text{H}_9$,
 $\text{--C}_3\text{H}_6\text{--C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{--C}_2\text{H}_4\text{--CH(CH}_3\text{)--CH=CH}_2$,
 $\text{--CH}_2\text{--CH(CH}_3\text{)--CH}_2\text{--CH=CH}_2$, $\text{--CH(CH}_3\text{)--C}_2\text{H}_4\text{--CH=CH}_2$,
 $\text{--C}_2\text{H}_4\text{--CH=C(CH}_3)_2$, $\text{--C}_2\text{H}_4\text{--C(CH}_3\text{)=CH--CH}_3$, $\text{--CH}_2\text{--CH(CH}_3\text{)--CH=CH--CH}_3$,
 $\text{--CH(CH}_3\text{)--CH}_2\text{--CH=CH--CH}_3$, $\text{--CH}_2\text{--CH=CH--CH(CH}_3)_2$,
 $\text{--CH}_2\text{--CH=C(CH}_3\text{)--C}_2\text{H}_5$, $\text{--CH}_2\text{--C(CH}_3\text{)=CH--C}_2\text{H}_5$,
 $\text{--CH(CH}_3\text{)--CH=CH--C}_2\text{H}_5$, $\text{--CH=CH--CH}_2\text{--CH(CH}_3)_2$,
 $\text{--CH=CH--CH(CH}_3\text{)--C}_2\text{H}_5$, $\text{--CH=C(CH}_3\text{)--C}_3\text{H}_7$, $\text{--C(CH}_3\text{)=CH--C}_3\text{H}_7$,
 $\text{--CH}_2\text{--CH(CH}_3\text{)--C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{--CH(CH}_3\text{)--CH}_2\text{--C(CH}_3\text{)=CH}_2$,
 $\text{--CH(CH}_3\text{)--CH(CH}_3\text{)--CH=CH}_2$, $\text{--CH}_2\text{--C(CH}_3)_2\text{--CH=CH}_2$,
 $\text{--C(CH}_3)_2\text{--CH}_2\text{--CH=CH}_2$, $\text{--CH}_2\text{--C(CH}_3\text{)=C(CH}_3)_2$, $\text{--CH(CH}_3\text{)--CH=C(CH}_3)_2$,
 $\text{--C(CH}_3)_2\text{--CH=CH--CH}_3$, $\text{--CH(CH}_3\text{)--C(CH}_3\text{)=CH--CH}_3$,
 $\text{--CH=C(CH}_3\text{)--CH(CH}_3)_2$, $\text{--C(CH}_3\text{)=CH--CH(CH}_3)_2$, $\text{--C(CH}_3\text{)=C(CH}_3\text{)--C}_2\text{H}_5$,
 $\text{--CH=CH--C(CH}_3)_3$, $\text{--C(CH}_3)_2\text{--C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{--CH(C}_2\text{H}_5\text{)--C(CH}_3\text{)=CH}_2$,
 $\text{--C(CH}_3\text{)(C}_2\text{H}_5\text{)--CH=CH}_2$, $\text{--CH(CH}_3\text{)--C(C}_2\text{H}_5\text{)=CH}_2$, $\text{--CH}_2\text{--C(C}_3\text{H}_7\text{)=CH}_2$,
 $\text{--CH}_2\text{--C(C}_2\text{H}_5\text{)=CH--CH}_3$, $\text{--CH(C}_2\text{H}_5\text{)--CH=CH--CH}_3$, $\text{--C(C}_4\text{H}_9\text{)=CH}_2$,
 $\text{--C(C}_3\text{H}_7\text{)=CH--CH}_3$, $\text{--C(C}_2\text{H}_5\text{)=CH--C}_2\text{H}_5$, $\text{--C(C}_2\text{H}_5\text{)=C(CH}_3)_2$,
 $\text{--C[C(CH}_3)_3]=CH}_2$, $\text{--C[CH(CH}_3\text{)(C}_2\text{H}_5)]=CH}_2$, $\text{--C[CH}_2\text{--CH(CH}_3)_2]=CH}_2$,
 $\text{--C}_2\text{H}_4\text{--CH=CH--CH=CH}_2$, $\text{--CH}_2\text{--CH=CH--CH}_2\text{--CH=CH}_2$, $\text{--CH=CH--C}_2\text{H}_4\text{--CH=CH}_2$,
 $\text{--CH}_2\text{--CH=CH--CH=CH--CH}_3$, $\text{--CH=CH--CH}_2\text{--CH=CH--CH}_3$, $\text{--CH=CH--CH=CH--C}_2\text{H}_5$,
 $\text{--CH}_2\text{--CH=CH--C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{--CH}_2\text{--CH=C(CH}_3\text{)--CH=CH}_2$,
 $\text{--CH}_2\text{--C(CH}_3\text{)=CH--CH=CH}_2$, $\text{--CH(CH}_3\text{)--CH=CH--CH=CH}_2$,
 $\text{--CH=CH--CH}_2\text{--C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{--CH=CH--CH(CH}_3\text{)--CH=CH}_2$,
 $\text{--CH=C(CH}_3\text{)--CH}_2\text{--CH=CH}_2$, $\text{--C(CH}_3\text{)=CH--CH}_2\text{--CH=CH}_2$,
 $\text{--CH=CH--CH=C(CH}_3)_2$, $\text{--CH=CH--C(CH}_3\text{)=CH--CH}_3$, $\text{--CH=C(CH}_3\text{)--CH=CH--CH}_3$,
 $\text{--C(CH}_3\text{)=CH--CH=CH--CH}_3$, $\text{--CH=C(CH}_3\text{)--C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{--C(CH}_3\text{)=CH--}$
 $\text{C(CH}_3\text{)=CH}_2$, $\text{--C(CH}_3\text{)=C(CH}_3\text{)--CH=CH}_2$, $\text{--CH=CH--CH=CH--CH=CH}_2$;

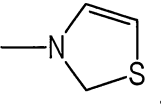
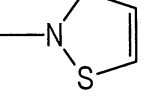
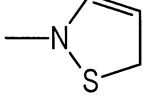
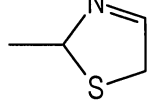
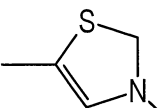
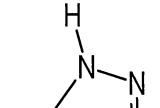
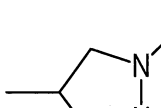
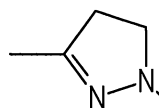
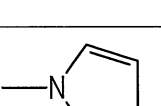
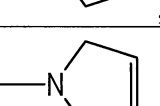
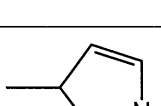
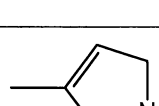
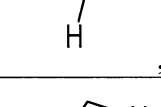
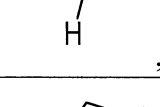
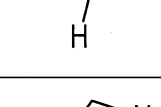
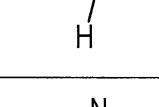
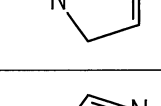
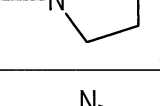
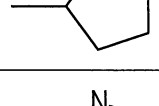
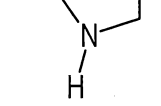
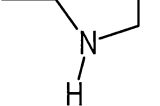
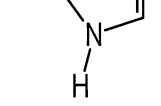
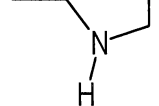
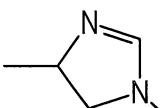
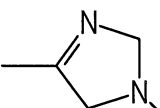
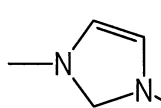
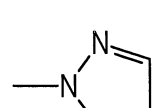
R^{109} , R^{118} và R^{130} độc lập với nhau là $-H$, $-C\equiv CH$,
 $-C\equiv C-CH_3$, $-CH_2-C\equiv CH$, $-C_2H_4-C\equiv CH$, $-CH_2-C\equiv C-CH_3$, $-C\equiv C-C_2H_5$,
 $-C_3H_6-C\equiv CH$, $-C_2H_4-C\equiv C-CH_3$, $-CH_2-C\equiv C-C_2H_5$, $-C\equiv C-C_3H_7$,
 $-CH(CH_3)-C\equiv CH$, $-CH_2-CH(CH_3)-C\equiv CH$, $-CH(CH_3)-CH_2-C\equiv CH$,
 $-CH(CH_3)-C\equiv C-CH_3$, $-C_4H_8-C\equiv CH$, $-C_3H_6-C\equiv C-CH_3$, $-C_2H_4-C\equiv C-C_2H_5$,
 $-CH_2-C\equiv C-C_3H_7$, $-C\equiv C-C_4H_9$, $-C_2H_4-CH(CH_3)-C\equiv CH$,
 $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-C\equiv CH$, $-CH(CH_3)-C_2H_4-C\equiv CH$, $-CH_2-CH(CH_3)-C\equiv C-CH_3$,
 $-CH(CH_3)-CH_2-C\equiv C-CH_3$, $-CH(CH_3)-C\equiv C-C_2H_5$, $-CH_2-C\equiv C-CH(CH_3)_2$,
 $-C\equiv C-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C\equiv C-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-C\equiv C-C(CH_3)_3$, $-CH(C_2H_5)-C\equiv C-CH_3$,
 $-C(CH_3)_2-C\equiv C-CH_3$, $-CH(C_2H_5)-CH_2-C\equiv CH$, $-CH_2-CH(C_2H_5)-C\equiv CH$,
 $-C(CH_3)_2-CH_2-C\equiv CH$, $-CH_2-C(CH_3)_2-C\equiv CH$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-C\equiv CH$,
 $-CH(C_3H_7)-C\equiv CH$, $-C(CH_3)(C_2H_5)-C\equiv CH$, $-C\equiv C-C\equiv CH$,
 $-CH_2-C\equiv C-C\equiv CH$, $-C\equiv C-C\equiv C-CH_3$, $-CH(C\equiv CH)_2$, $-C_2H_4-C\equiv C-C\equiv CH$,
 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-C\equiv CH$, $-C\equiv C-C_2H_4-C\equiv CH$, $-CH_2-C\equiv C-C\equiv C-CH_3$,
 $-C\equiv C-CH_2-C\equiv C-CH_3$, $-C\equiv C-C\equiv C-C_2H_5$, $-C\equiv C-CH(CH_3)-C\equiv CH$,
 $-CH(CH_3)-C\equiv C-C\equiv CH$, $-CH(C\equiv CH)-CH_2-C\equiv CH$, $-C(C\equiv CH)_2-CH_3$,
 $-CH_2-CH(C\equiv CH)_2$, $-CH(C\equiv CH)-C\equiv C-CH_3$;

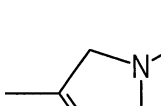
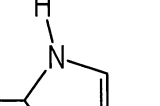
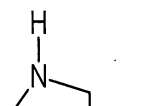
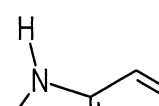
R^{113} , R^{115} , R^{121} , R^{124} , R^{126} , R^{127} , R^{133} , R^{135} , R^{137} và R^{138} độc lập với nhau là:

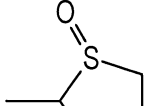
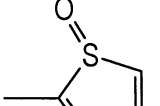
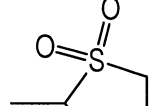
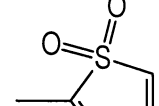
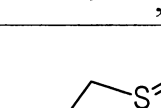
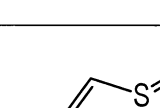
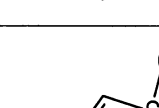
			
			
			
			

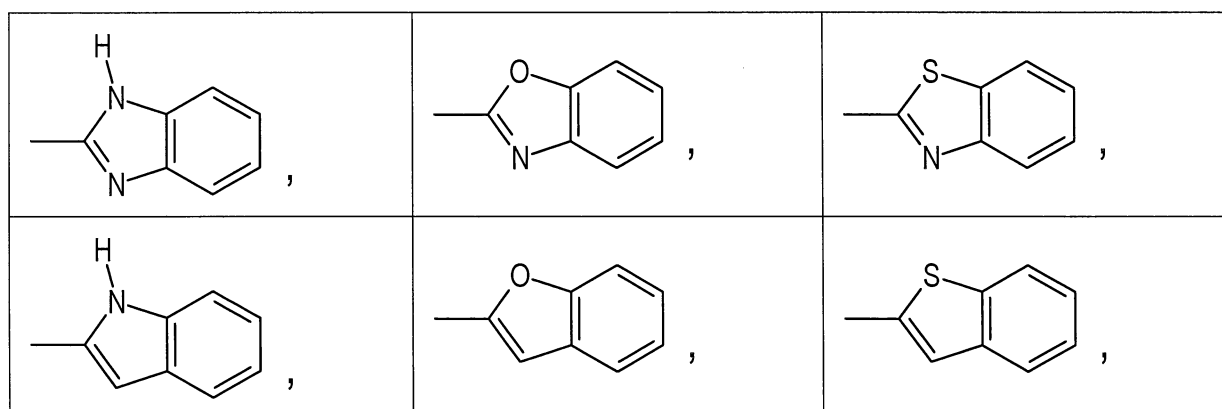
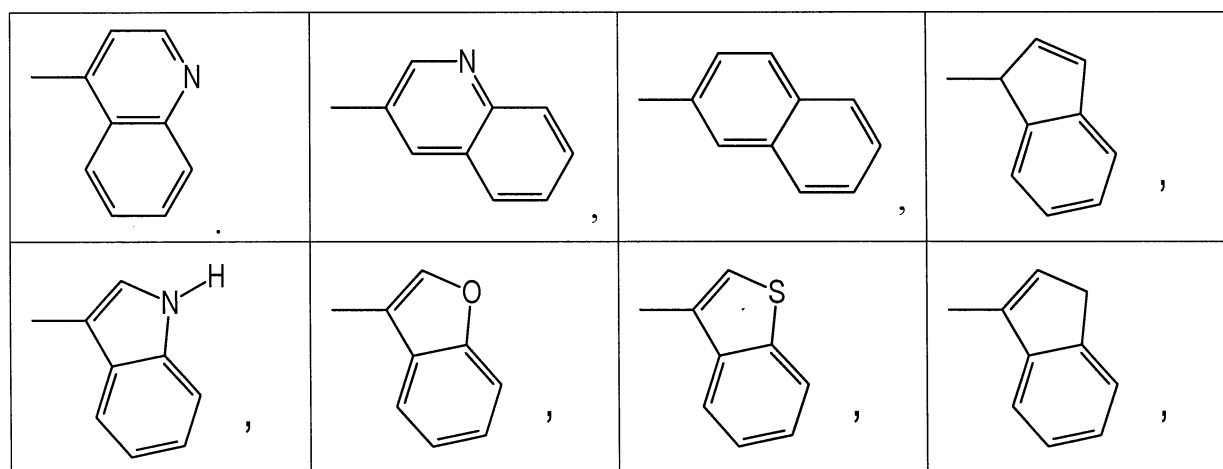
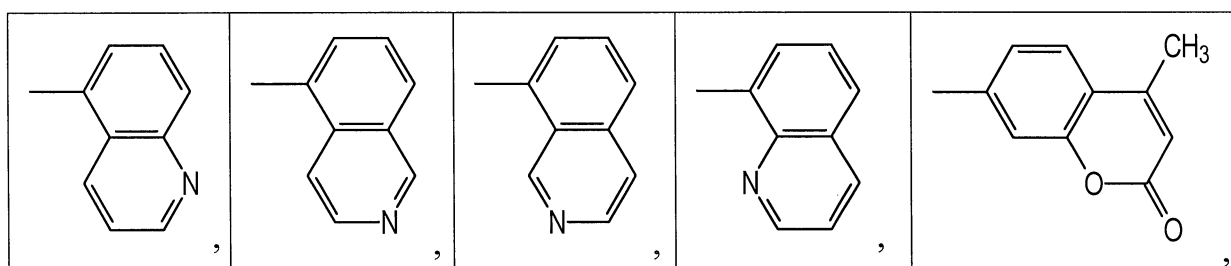
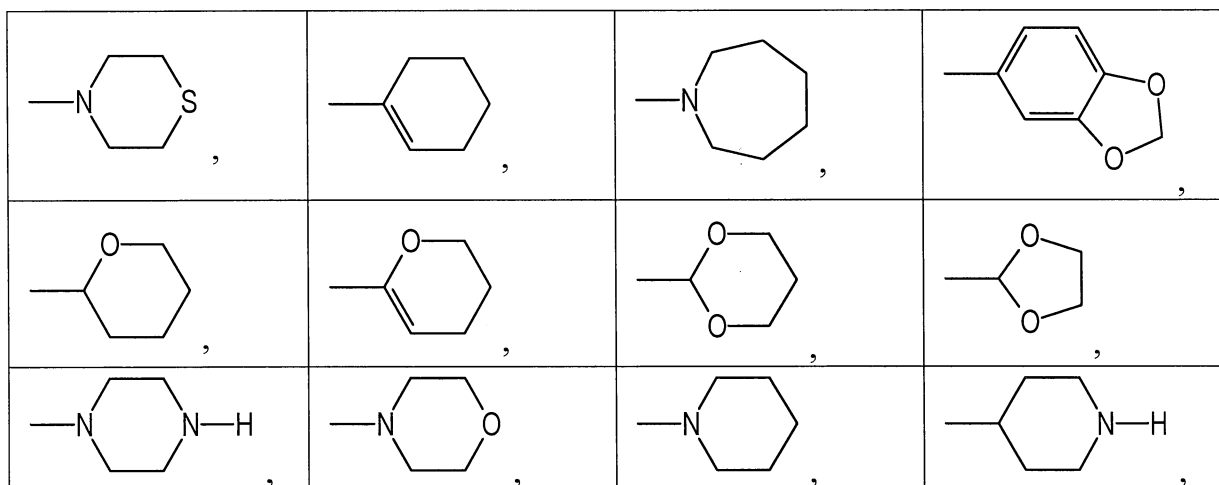
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			

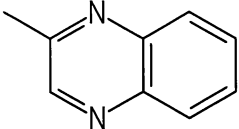
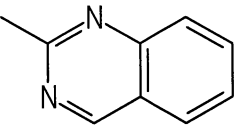
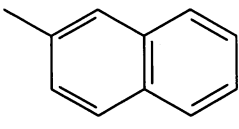
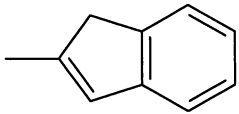
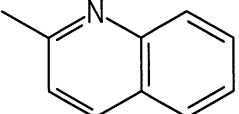
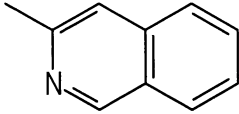
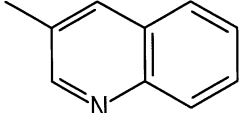
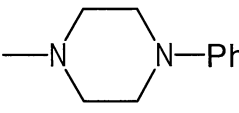
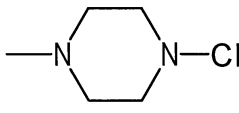
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			

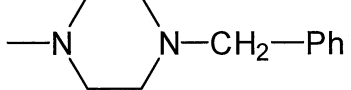
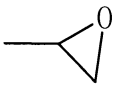
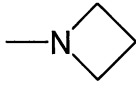
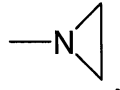
			
			
			
			
			
			
			

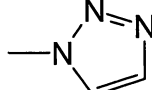
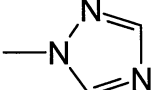
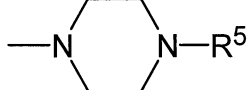
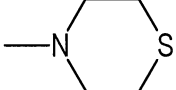
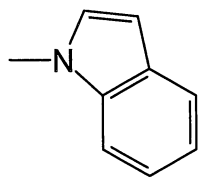
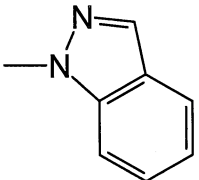
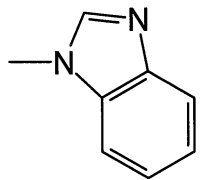
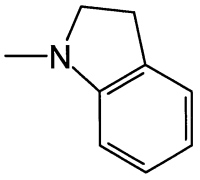
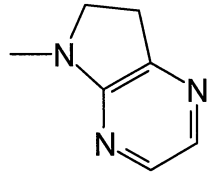
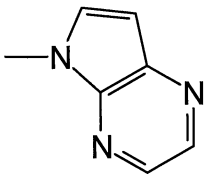
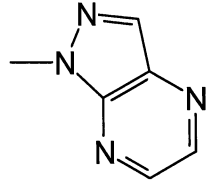
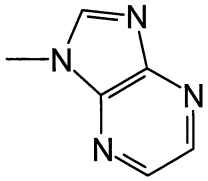
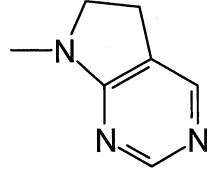
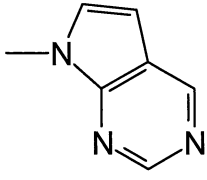
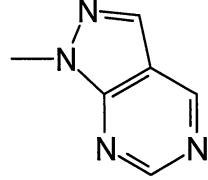
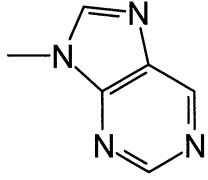
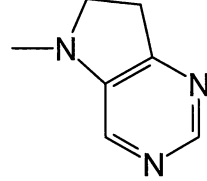
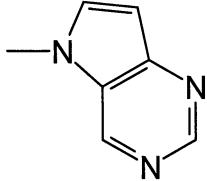
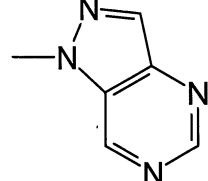
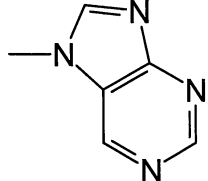
			
---	---	---	---

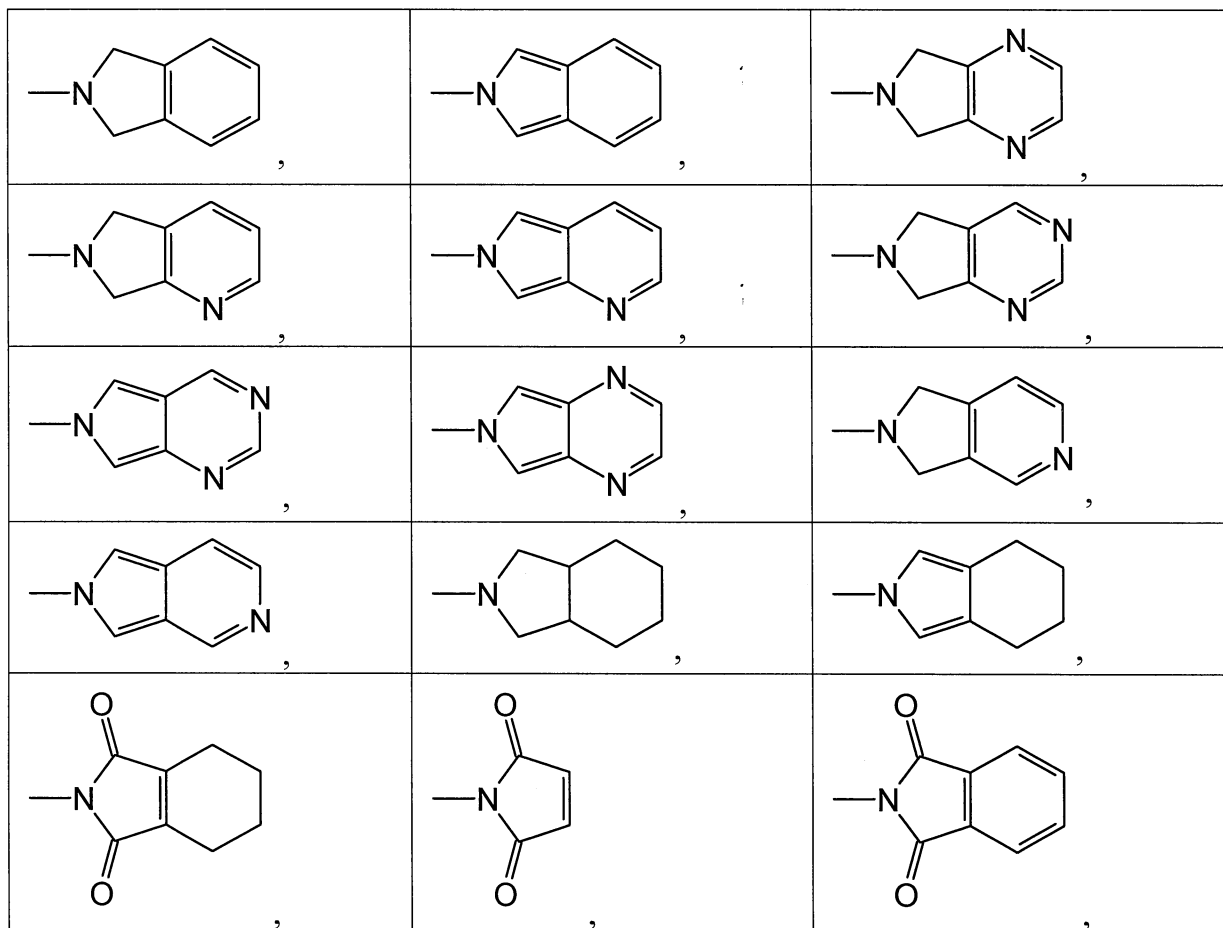
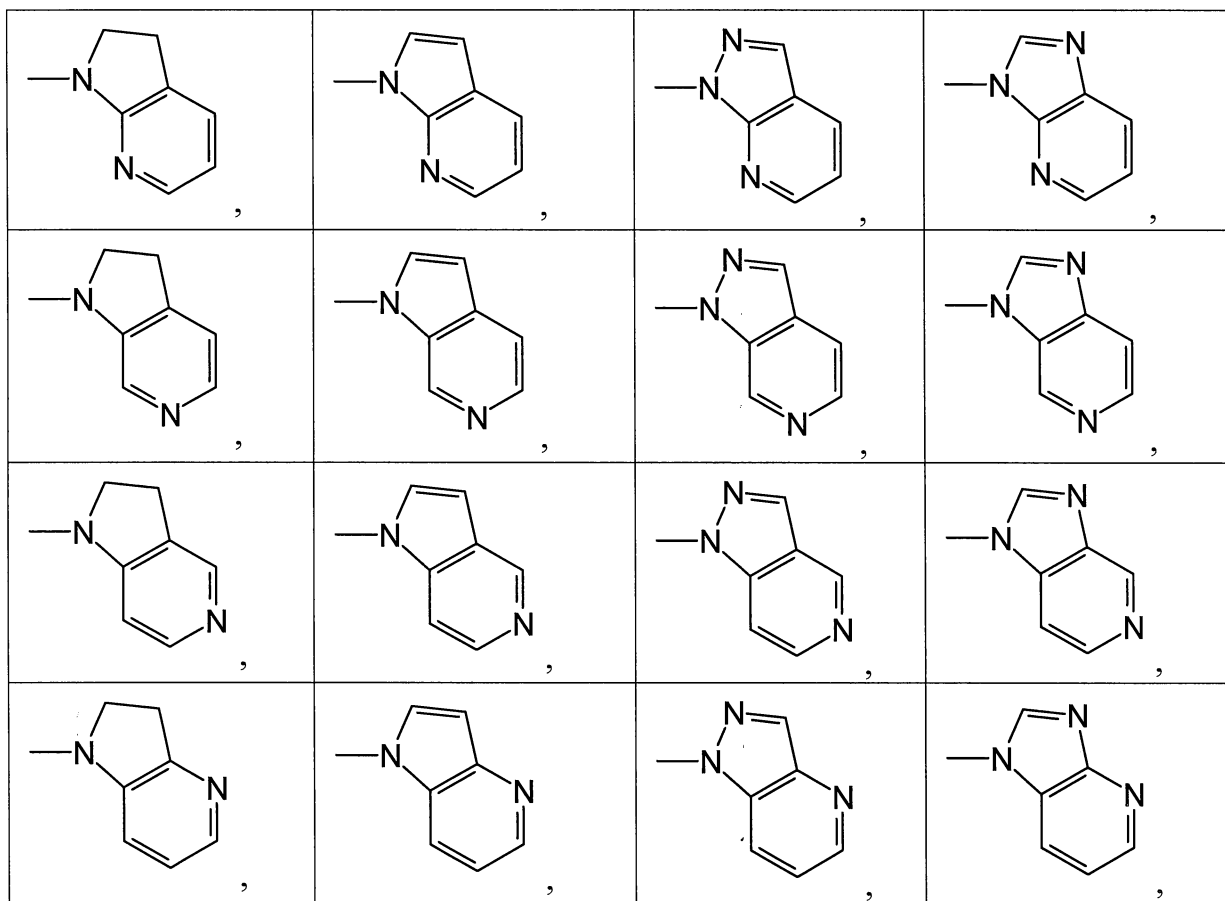
			
			

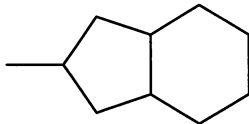
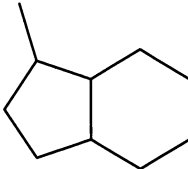
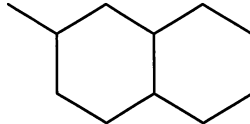
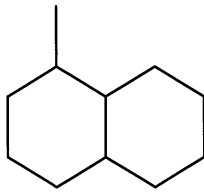
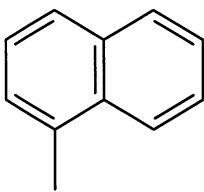
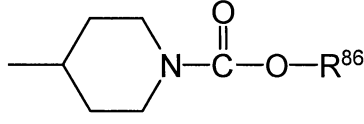
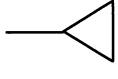
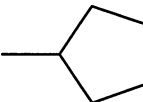
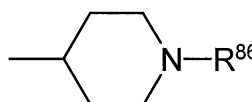
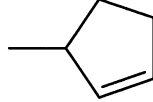
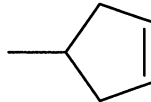
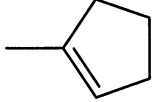
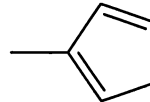
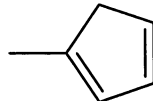
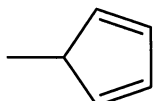
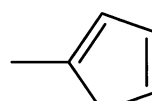
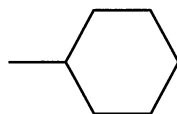
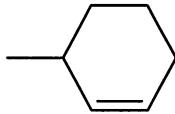
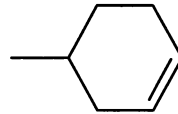
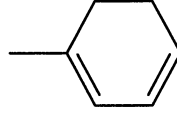
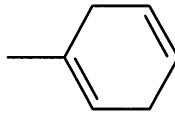
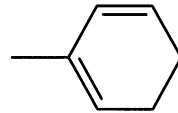
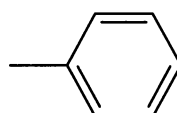
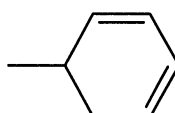
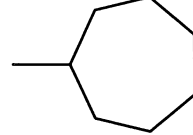
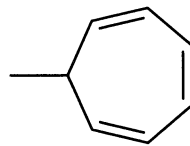
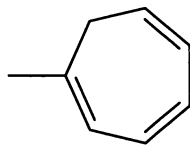
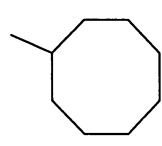
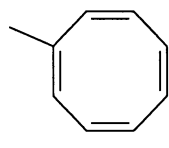
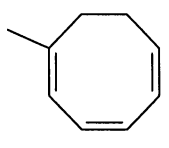
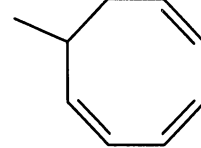


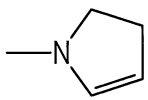
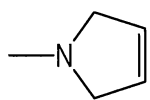
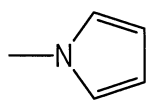
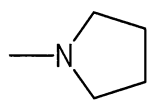
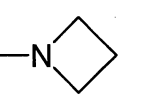
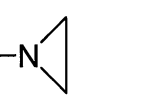
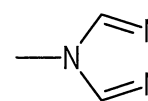
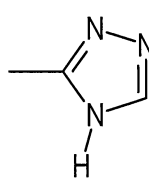
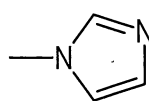
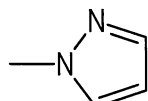
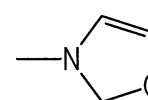
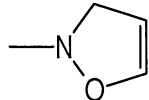
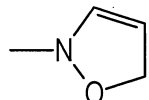
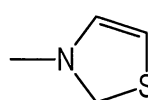
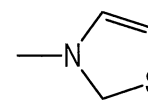
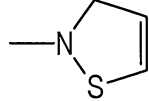
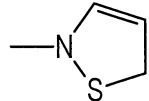
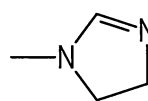
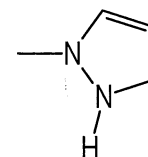
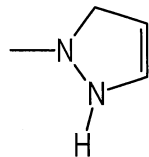
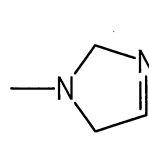
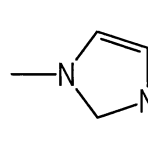
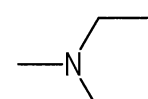
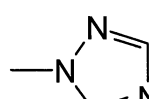
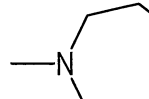
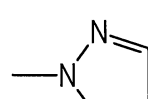
			
---	---	--	---

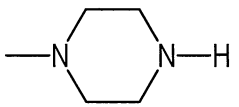
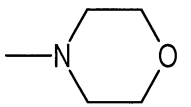
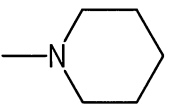
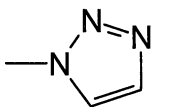
			
			
			
			
			

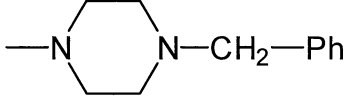
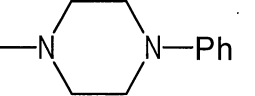
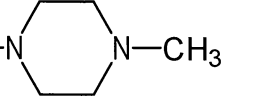


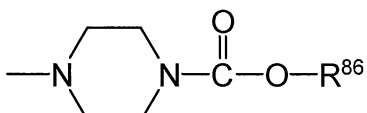
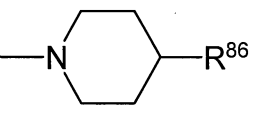
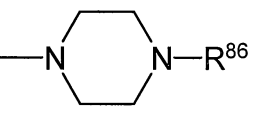
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			

R^{14} là:

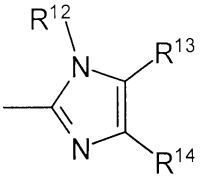
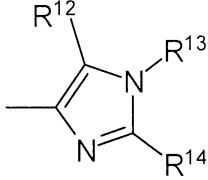
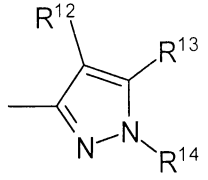
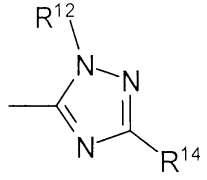
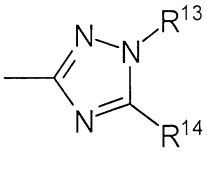
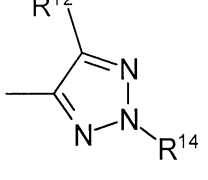
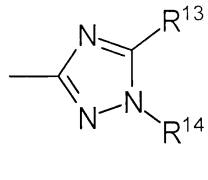
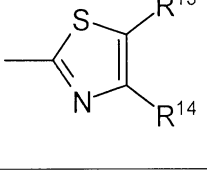
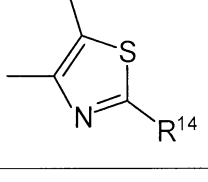
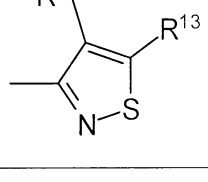
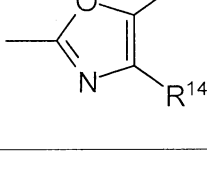
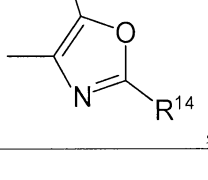
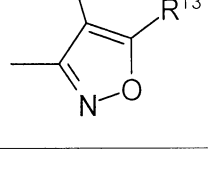
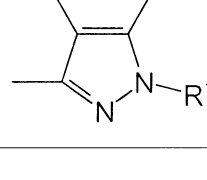
			
---	---	--	---

		
---	---	---

		
---	--	---

và chất đồng phân đối quang, đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân đối quang, chất đồng không đối quang, hỗn hợp các chất đồng không đối quang, hydrat, solvat, muối axit, chất hồ biến, raxemat và muối dược dụng của chúng.

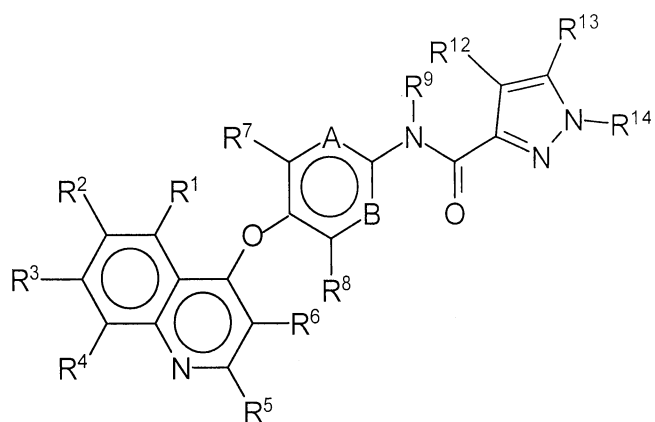
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó gốc D là một trong số các dị vòng sau:

và các nhóm thế $R^{12} - R^{14}$ tương tự như được định nghĩa trong công thức (I).

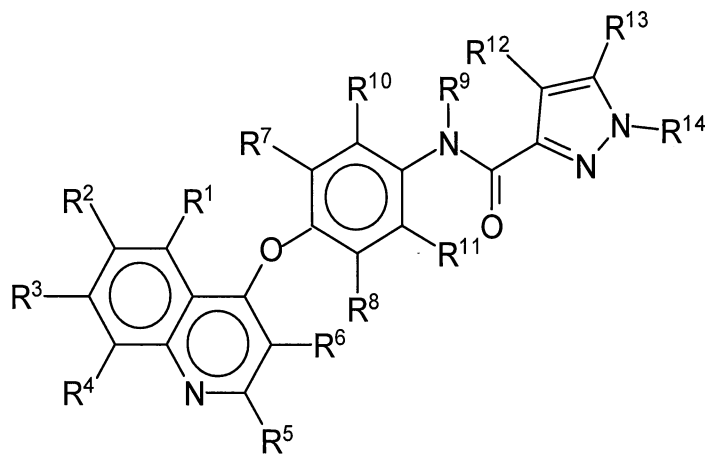
3. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, trong đó R^1 , R^4 , R^5 và R^6 được chọn từ hydro hoặc C_{1-6} alkyl, tốt hơn là hydro.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất này có công thức (Ia):

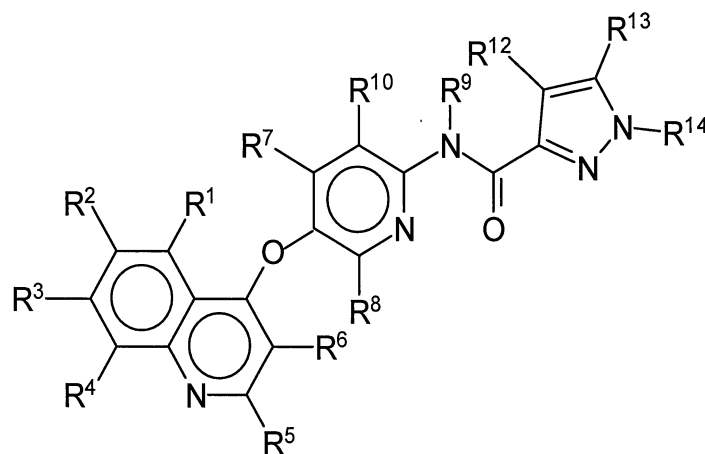


(Ia)

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó hợp chất này có công thức (Ib) hoặc (Ic):



(Ib)



(Ic)

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R⁹ là nguyên tử hydro.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-1,5-dimethyl-pyrazol-3-carboxamit

N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thiazol-4-carboxamit

4-bromo-N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-1-methylpyrazol-3-carboxamide

N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-1-methylpyrazol-3-carboxamide
1-tert-butyl-N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-5-methylpyrazol-3-carboxamide

N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]thiazol-2-carboxamide
N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-2-methylthiazol-4-carboxamide
N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-1-methylindazol-3-carboxamide
N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-5-methylisoxazol-3-carboxamide

N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-2-phenylthiazol-4-carboxamide

N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-1-methylimidazol-2-carboxamide

N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-1-methylimidazol-4-carboxamide

N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-1-propylpyrazol-3-carboxamide

N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-1-[3-(1-piperidyl)propyl]pyrazol-3-carboxamide

N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-1-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrazol-3-carboxamide

N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-4-ethoxy-1-(4-fluorophenyl)pyrazol-3-carboxamide

N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-1-(4-fluorophenyl)-4-methoxy-pyrazol-3-carboxamide

4-(cyclopropylmethoxy)-N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-1-(4-fluorophenyl)pyrazol-3-carboxamide

N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-4-(2-dimethylaminoethoxy)-1-(4-fluorophenyl)pyrazol-3-carboxamide

N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-fluorophenyl]-4-(2-dimethylaminoethoxy)-1-(4-fluorophenyl)pyrazol-3-carboxamide

N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-isopropoxy-pyrazol-3-carboxamit

N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-4-etoxy-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit

1-(2-clo-4-flo-phenyl)-N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-4-etoxy-pyrazol-3-carboxamit

N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-4-etoxy-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit

N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-isopropoxy-pyrazol-3-carboxamit

4-(xyclopropylmethoxy)-N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit

N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-4-etoxy-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit

N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-metyl-phenyl]-4-etoxy-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit

N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-metyl-phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-isopropoxy-pyrazol-3-carboxamit

4-(xyclopropylmethoxy)-N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-metyl-phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit

N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]-3-metyl-phenyl]-4-etoxy-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit

N-[3-clo-4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-4-etoxy-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit

N-[3-clo-4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-isopropoxy-pyrazol-3-carboxamit

N-[3-clo-4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-4-(xyclopropylmethoxy)-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit

N-[3-clo-4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]phenyl]-4-etoxy-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit

N-(4-((6,7-dimetoxyquinolin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-4-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit

N-[4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolyl)oxy]-3-flo-phenyl]-1-[2-(2-dimetylaminoetyl)-4-flo-phenyl]-4-etoxy-pyrazol-3-carboxamit

N-[3-flo-4-[[6-metoxy-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-2-phenyl-thiazol-4-carboxamit

4-bromo-N-[3-flo-4-[[6-metoxy-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-metyl-pyrazol-3-carboxamit

N-[3-flo-4-[[6-metoxy-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-metyl-pyrazol-3-carboxamit

1-tert-butyl-N-[3-flo-4-[[6-metoxy-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-5-metyl-pyrazol-3-carboxamit

N-[3-flo-4-[[6-metoxy-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1,5-dimetyl-pyrazol-3-carboxamit

4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxy-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit

N-[3-flo-4-[[6-metoxy-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-metoxy-pyrazol-3-carboxamit

N-[3-flo-4-[[6-metoxy-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-isopropoxy-pyrazol-3-carboxamit

4-(xyclopropylmetoxy)-N-[3-flo-4-[[6-metoxy-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit

1-(2-clo-4-flo-phenyl)-4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxy-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]pyrazol-3-carboxamit

4-(2-dimetylaminoetoxy)-N-[3-flo-4-[[6-metoxy-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit

1-(2-bromo-4-flo-phenyl)-4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxy-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]pyrazol-3-carboxamit

N-[3-flo-4-[[6-metoxy-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-(2-metoxyetoxy)pyrazol-3-carboxamit

4-benzyloxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxý-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolýl]oxy]phenýl]-1-(4-flophenýl)pyrazol-3-carboxamit

N-[3-flo-4-[[6-metoxý-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolýl]oxy]phenýl]-1-(4-flophenýl)-4-nitro-pyrazol-3-carboxamit

4-amino-N-[3-flo-4-[[6-metoxý-7-(3-morpholinopropoxy)-4-quinolýl]oxy]phenýl]-1-(4-flophenýl)pyrazol-3-carboxamit

N-[4-[[7-(3-aminopropoxy)-6-metoxý-4-quinolýl]oxy]-3-flo-phenýl]-4-etoxy-1-(4-flophenýl)pyrazol-3-carboxamit

N-[4-[[7-(3-aminopropoxy)-6-metoxý-4-quinolýl]oxy]-3-flo-phenýl]-4-etoxy-1-(4-flo-2-metyl-phenýl)pyrazol-3-carboxamit

N-[4-[[7-(3-aminopropoxy)-6-metoxý-4-quinolýl]oxy]-3-flo-phenýl]-5-etoxy-2-(4-flophenýl)oxazol-4-carboxamit

4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxý-7-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propoxy]-4-quinolýl]oxy]phenýl]-1-(4-flo-2-metyl-phenýl)pyrazol-3-carboxamit

4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxý-7-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propoxy]-4-quinolýl]oxy]phenýl]-1-(4-flophenýl)pyrazol-3-carboxamit

N-[3-flo-4-[[6-metoxý-7-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propoxy]-4-quinolýl]oxy]phenýl]-1-(4-flophenýl)-4-metoxý-pyrazol-3-carboxamit

1-(2-clo-4-flo-phenýl)-4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxý-7-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propoxy]-4-quinolýl]oxy]phenýl]pyrazol-3-carboxamit

4-(xyclopropylmetoxy)-N-[3-flo-4-[[6-metoxý-7-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propoxy]-4-quinolýl]oxy]phenýl]-1-(4-flophenýl)pyrazol-3-carboxamit

N-[3-flo-4-[[6-metoxý-7-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propoxy]-4-quinolýl]oxy]phenýl]-1-(4-flophenýl)-4-isopropoxy-pyrazol-3-carboxamit

5-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxý-7-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propoxy]-4-quinolýl]oxy]phenýl]-2-(4-flophenýl)oxazol-4-carboxamit

muôi 4-(xyclopropylmetoxy)-N-[3-flo-4-[[6-metoxý-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolýl]oxy]phenýl]-1-(4-flophenýl)pyrazol-3-carboxamit trifloaxetat

4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxý-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolýl]oxy]phenýl]-1-(4-flophenýl)pyrazol-3-carboxamit

N-[3-flo-4-[[6-metoxý-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolýl]oxy]phenýl]-1-(4-flophenýl)-4-metoxý-pyrazol-3-carboxamit

N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-isopropoxy-pyrazol-3-carboxamit

1-(2-clo-4-flo-phenyl)-4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]pyrazol-3-carboxamit

4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit

N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-(2-metoxoetoxy)pyrazol-3-carboxamit

N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-[(1-metylpyrrolidin-3-yl)metoxy]pyrazol-3-carboxamit

N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-2-phenyl-thiazol-4-carboxamit

N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(4-piperidylmetoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-metoxo-pyrazol-3-carboxamit

4-etoxy-N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(4-piperidylmetoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit

4-(xyclopropylmetoxy)-N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(4-piperidylmetoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit

4-bromo-N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(4-piperidylmetoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit

N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(4-piperidylmetoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flophenyl)-4-[(4-flophenyl)metoxy]pyrazol-3-carboxamit

1-tert-butyl-N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(4-piperidylmetoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-5-metyl-pyrazol-3-carboxamit

N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(4-piperidylmetoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-4-nitro-1-[3-(1-piperidyl)propyl]pyrazol-3-carboxamit

N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(4-piperidylmetoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-5-metyl-2-phenyl-oxazol-4-carboxamit

N-[3-flo-4-[[6-metoxo-7-(4-piperidylmetoxy)-4-quinolyl]oxy]phenyl]-2-phenyl-thiazol-4-carboxamit

4-etoxy-N-[4-[[7-[(1-etyl-4-piperidyl)metoxy]-6-metoxy-4-quinolyl]oxy]-3-flo-phenyl]-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit

4-etoxy-N-[3-flo-4-[[7-[(1-isobutyl-4-piperidyl)metoxy]-6-metoxy-4-quinolyl]oxy]phenyl]-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit

N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolyl)oxy]-2-pyridyl]-4-etoxy-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit

N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolyl)oxy]-2-pyridyl]-4-etoxy-1-(4-flo-2-metyl-phenyl)pyrazol-3-carboxamit

1-(2-clo-4-flo-phenyl)-N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolyl)oxy]-2-pyridyl]-4-etoxy-pyrazol-3-carboxamit

N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolyl)oxy]-2-pyridyl]-4-(2-dimetylaminoetyl)-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-carboxamit

tert-butyl 4-(((4-((6-(4-etoxy-1-(4-flo-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamito)pyridin-3-yl)oxy)-6-metoxiquinolin-7-yl)oxy)metyl)piperidin-1-carboxylat

N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-etoxy-1-(4-metoxi-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit

N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-4-etoxy-1-(3-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit

N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-4-etoxy-1-(4-metoxi-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit

N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-etoxy-1-(3-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit

1-(2-(benzyloxy)-4-flophenyl)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-etoxy-1H-pyrazol-3-carboxamit

N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-yl)oxy)-2-metoxi-phenyl)-4-etoxy-1-(4-flo-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit

N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-yl)oxy)-2-metylphenyl)-4-etoxy-1-(4-flo-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit

N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-4-etoxy-1-(4-flo-3-metoxi-phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit

N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-etoxy-1-(4-flo-3-metoxi-phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit

N-(5-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-etoxy-1-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit

1-(4-aminophenyl)-N-(5-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-etoxy-1H-pyrazol-3-carboxamit

N-(5-((6-methoxy-7-(piperidin-4-ylmethoxy)quinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-(2-methoxyphenyl)thiazol-2-carboxamit

N-(5-((6-methoxy-7-(piperidin-4-ylmethoxy)quinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-phenylthiazol-2-carboxamit

4-bromo-N-(5-((6-methoxy-7-(piperidin-4-ylmethoxy)quinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)thiazol-2-carboxamit

N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-2-methoxyphenyl)-4-etoxy-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit

N-(5-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-4-etoxy-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit

N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-4-etoxy-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit

N-(4-((6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-4-etoxy-1'-methyl-1'H-[1,3'-bipyrazol]-3-carboxamit.

8. Dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 và ít nhất một chất mang, tá dược và/hoặc chất pha loãng dược dụng.