



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

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

(11)



1-0027071

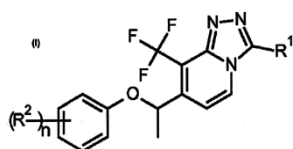
(51)⁷ C07D 471/04; A61K 31/437

(13) B

- (21) 1-2016-01189 (22) 03/09/2014
(86) PCT/EP2014/068676 03/09/2014 (87) WO 2015/032790 12/03/2015
(30) 13183427.7 06/09/2013 EP; 14153887.6 04/02/2014 EP
(45) 25/01/2021 394 (43) 25/07/2016 340A
(73) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium
(72) CID-NÚÑEZ, José, Maria (ES); TRABANCO-SUÁREZ, Andrés, Avelino (ES);
LAVREYSEN, Hilde (BE); CEUSTERS, Marc André (BE).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT 1,2,4-TRIAZOLO[4,3-A]PYRIDIN LÀM CHẤT ĐIỀU BIẾN BIẾN CẤU DƯƠNG CỦA THỤ THỂ GLUTAMAT HƯỚNG CHUYỂN HÓA KIỂU PHỤ 2 (MGLUR2), DƯỢC PHẨM VÀ SẢN PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin có công thức (I) làm chất điều biến biến cấu dương (PAM) của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa kiểu phụ 2 ("mGluR2"). Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm và sản phẩm chứa các hợp chất này. Hợp chất và dược phẩm này được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị rối loạn liên quan đến kiểu phụ mGluR2.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin làm chất điều biến biến cấu dương (positive allosteric modulator - PAM) của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa kiểu phụ 2 ("mGluR2"). Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này, quy trình điều chế các hợp chất và chế phẩm này, và các hợp chất và chế phẩm này để sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị rối loạn trong đó có liên quan đến kiểu phụ mGluR2 của thụ thể hướng chuyển hóa.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Glutamat là chất dẫn truyền thần kinh axit amin chính trong hệ thần kinh trung ương của động vật có vú. Glutamat không những đóng vai trò quan trọng trong nhiều chức năng sinh lý, như chức năng nhận thức và ghi nhớ, mà còn trong chức năng nhận thức cảm giác, tạo ra tính mềm dẻo của synap, điều khiển dây thần kinh vận động, hô hấp, và điều chỉnh chức năng tim mạch. Hơn nữa, glutamat đóng vai trò trung tâm trong một số bệnh thần kinh và tâm thần khác nhau, khi có sự mất cân bằng trong sự dẫn truyền thần kinh gây tiết glutamat.

Glutamat điều chỉnh quá trình dẫn truyền thần kinh trên synap thông qua việc hoạt hóa của các kênh thụ thể glutamat hướng ion (các iGluR), và thụ thể NMDA, AMPA và kainat mà chịu trách nhiệm truyền nhanh các kích thích.

Ngoài ra, glutamat hoạt hóa các thụ thể glutamat hướng chuyển hóa (các mGluR) mà có vai trò điều biến cao hơn, góp phần vào việc tinh chỉnh hiệu quả của synap.

Glutamat hoạt hóa các mGluR thông qua liên kết với miền tận cùng amin ngoại bào lớn của thụ thể, ở đây được gọi là vị trí liên kết nguyên thủy không bị biến

cấu. Liên kết này làm thay đổi cấu hình của thụ thể dẫn đến sự hoạt hóa của protein G và các con đường truyền tín hiệu nội bào.

Kiểu phụ mGluR2 được ghép cặp âm với adenylat cyclaza thông qua sự hoạt hóa protein Gi, và sự hoạt hóa nó dẫn đến việc ức chế sự giải phóng glutamat trong synap. Trong hệ thần kinh trung ương (central nervous system - CNS), thụ thể mGlu2 chủ yếu có nhiều trong toàn bộ vỏ não, vùng đồi thị, hành khứu giác phụ, hồi hải mã, amidan, putamen có đuôi và nhân cạp.

Việc hoạt hóa mGluR2 được chỉ ra trong các thử nghiệm lâm sàng là có hiệu quả để điều trị rối loạn lo âu (đối với nghiên cứu về các chất chủ vận mGlu2/3 nguyên thủy không bị biến cấu, xem Michelson et al. *Neuropharmacology* 2005, 49(S1), 84-257; Dunayevich et al. *Neuropsychopharmacology* 2008, 33(7), 1603-10), LY354740 trước đây đã được đánh giá trong các hệ mô hình lâm sàng và không phải lâm sàng dùng để dự đoán tính hữu dụng trong việc điều trị các rối loạn lo âu ngoài chứng lo âu trầm cảm phát toàn thân (generalized anxiety depression - GAD), ví dụ chứng hoảng sợ (xem Dunayevich et al. 2008). Các nghiên cứu không phải lâm sàng, đã gợi ý vai trò của cả thụ thể mGlu2 và mGlu3 trong việc giảm căng thẳng (Linden et al. *Neuropharmacology* 2005, 49, 120-134) trong khi cũng đã có gợi ý rằng việc điều biến biến cấu dương của mGluR2 có thể là đủ để tạo ra tác dụng giảm căng thẳng (Johnson et al. *Psychopharmacology* (Berl) 2005, 179(1), 271-283).

Ngoài ra, việc hoạt hóa mGluR2 được chỉ ra là có thể có hiệu quả để điều trị (a) bệnh tâm thần phân liệt (Patil et al. *Nat Med* 2007, 13(9), 1102-7); tuy nhiên, các nghiên cứu sau đó, không hỗ trợ việc điều trị cơn kịch phát của bệnh tâm thần phân liệt bằng chất chủ vận mGluR2 hoặc chất điều biến biến cấu (Adams et al. *BMC Psychiatry* 2013, 13(1), 143; Kinon et al. *J Clin Psychopharmacol.* 2013, 31(3), 349-55; Litman et al. (2013) NCDEU Meeting (tóm tắt)) nhưng không loại trừ việc sử dụng cho các nhóm triệu chứng đặc trưng khác (ví dụ, triệu trứng phủ định (Kent et al. "Safety, tolerability and potential therapeutic efficacy of a novel glutamate modulator as adjunctive treatment in patients with schizophrenia" abstract No. 3160 and poster NR10-47, American Psychiatric Association 166th Annual Meeting 2013

(APA 2013), May 18-22, 2013, San Francisco, California, USA)) hoặc cho các giai đoạn khác của bệnh (ví dụ, di chứng);

(b) bệnh động kinh, trên cơ sở các nghiên cứu không phải lâm sàng cấp tính với chất chủ vận thụ thể mGlu2/3 hỗn hợp (Moldrich et al. *Eur J Pharmacol.* 2003, 476, 3-16; Barton et al. *Epilepsy Research* 2003, 56, 17-26); việc sử dụng liên tục chất chủ vận mGlu2/3 tạo ra tác dụng ngược là các cơn co giật trong các nghiên cứu độc tính lâu dài (Dunayevich et al. (2008), tác dụng ngược này có thể liên quan đến các thay đổi khi sử dụng trong thời gian trong tính nhạy của các hệ thụ thể do chất chủ vận gây ra (miễn dịch nhanh); ngược lại, chất điều biến biến cấu trúc điều biến sự dẫn truyền thần kinh đang diễn ra nhưng không kích thích trực tiếp, nhờ đó làm giảm nguy cơ gây ra sự miễn dịch nhanh;

(c) nghiện/phụ thuộc thuốc (Barrett, *Neuropsychopharmacology* 2010, 35, 2007-2008; Foster, *Curr Drug Abuse Rev* 2009, 2, 83-98);

(d) Bệnh Parkinson (xem ví dụ Johnson et al. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2009, 8, 475-491; Konieczny et al. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 1998, 358 (4), 500-502);

(e) chứng đau (Chiechio and Nicoletti, *Curr Opin Pharmacol* 2012, 12, 28-34; Jones et al. *Neuropharmacology* 2005, 49, 206-218; Neugebauer, [Review] *Pain* 2002, 98 (1-2), 1-8; Simmons et al. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2002, 73, 419-427);

(f) rối loạn giấc ngủ (Ahnaou et al. *European Journal of Pharmacology* 2009, 603, 62-72);

(f) bệnh Huntington (trên cơ sở tác dụng giảm bớt bệnh hiệu quả (Schiefer et al. *Brain Res* 2004, 1019, 246 – 254) đã được khẳng định thêm); và

(g) bệnh trầm cảm (mặc dù không phát hiện có tín hiệu nào cho thấy hiệu quả trên giá trị đo ban đầu, nhưng việc sử dụng thêm JNJ-40411813/ADX71149 trong khoảng liều dùng được thử nghiệm trong nghiên cứu nhiều tâm, mù kép, đối kháng giả được ở người trưởng thành bị rối loạn trầm cảm chủ yếu có các triệu chứng lo âu thể hiện các tín hiệu cho thấy hiệu quả ở các kết quả đo thứ cấp ở cả bệnh trầm cảm và chứng lo âu (Kent et al. "Efficacy and Safety of a Novel mGlu2 Receptor

Positive Allosteric Modulator as an Adjunctive Treatment to an SSRI/SNRI in the Treatment of Anxious Depression”, Abstract to poster and oral presentation, American Society of Clinical Psychopharmacology (ASCP) 2014 Annual Meeting, June 16-19, 2014 Westin Diplomat, Hollywood, Florida)).

Một hướng tiếp cận mới để phát triển các hợp chất chọn lọc hoạt động tại mGluR là xác định các hợp chất hoạt động thông qua cơ chế biến cấu, điều biến thụ thể bằng cách liên kết vào vị trí khác với vị trí liên kết nguyên thủy không bị biến cấu được bảo toàn ở mức cao.

Chất điều biến biến cấu dương của mGluR gần đây nổi lên là các được chất thay thế đáng quan tâm.

Đã chứng minh được rằng bản thân các hợp chất này không thể hoạt hóa thụ thể. Hơn nữa, chúng có thể làm cho thụ thể tạo ra đáp ứng tăng đối với nồng độ của glutamat, mà chính chúng chỉ tạo ra đáp ứng tối thiểu. Việc phân tích đột biến đã chứng minh rõ ràng rằng liên kết của chất điều biến biến cấu dương với mGluR2 không xuất hiện tại vị trí nguyên thủy không bị biến cấu, nhưng thay vào đó là tại vị trí biến cấu nằm bên trong vùng xuyên màng thứ bảy của thụ thể.

Dữ liệu thu được trên mô hình động vật gợi ý đến việc các chất điều biến biến cấu dương của mGluR2 có tác dụng đối với các dạng lo âu và rối loạn tâm thần tương tự với các tác dụng thu được bằng chất chủ vận không biến cấu. Chất điều biến biến cấu của mGluR2 được chỉ ra là có tác dụng đối với phản xạ giật mình do sợ hãi (Johnson et al. J Med Chem 2003, 46, 3189-3192; Johnson et al. Psychopharmacology 2005, 179, 271-283), và trong các mô hình chứng lo âu sốt cao do căng thẳng gây ra (Johnson et al. 2005). Ngoài ra, các hợp chất này được chỉ ra là có tác dụng đảo ngược chứng tăng động do ketamin (Govek et al. Bioorg Med Chem Lett 2005, 15(18), 4058-4072) hoặc amphetamin (Galici et al. J Pharm Exp Ther 2005, 315(3), 1181-1187) gây ra, và đảo ngược quá trình phá vỡ các tín hiệu báo trước, do amphetamin gây ra của các phản xạ giật mình do âm thanh (Galici et al. 2005) đối với bệnh tâm thần phân liệt.

JNJ-40411813/ADX71149, mGlu2 PAM (ở chuột thường cũng biểu lộ hoạt tính đối kháng 5-HT_{2A} do sản phẩm chuyển hóa đặc hiệu ở chuột thường) đã được

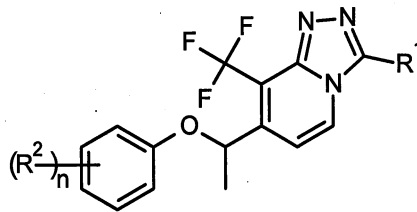
thử nghiệm lâm sàng để điều trị bệnh tâm thần phân liệt, và chứng lo âu-trầm cảm (xem ví dụ [www. Clinicaltrials.gov](http://www.Clinicaltrials.gov)). Dữ liệu không phải lâm sàng thu được từ mô hình chứng hoảng sợ do lactat gây ra ở loài gặm nhấm gợi ý rằng nó có thể có hiệu lực trong điều trị các rối loạn lo âu khác, như rối loạn hoảng sợ và chứng ám ảnh, như chứng sợ khoảng rộng (Shekhar et al. *Neuropsychopharmacology* 2013, 38, S435-S593 (W220)). JNJ-40411813 cũng được nghiên cứu tác dụng làm giảm sự ham muốn và cải thiện chứng giảm chú ý do ngừng hút thuốc gây ra và cải thiện khả năng ghi nhớ sự kiện so với giả dược (Salih et al. *Journal of Psychopharmacology*, được đệ trình) và có tín hiệu cho thấy hiệu quả đối với các triệu chứng phủ định do S-ketamin gây ra ở người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân có triệu chứng phủ định rõ rệt của bệnh tâm thần phân liệt (De Boer et al. *Society of Biological Psychiatry 68th Annual Scientific Convention of Society of Biological Psychiatry*, May 16-18, 2013, Hilton Union Square, San Francisco, California, Abstract 2013-P-1060-SOBP).

Chất điều biến biến cấu dương tạo ra khả năng đáp ứng với glutamat, nhưng chúng cũng chỉ ra là có khả năng đáp ứng với các chất chủ vận nguyên thủy không được biến cấu của mGluR2 như LY379268 hoặc DCG-IV. Dữ liệu này cung cấp bằng chứng về hướng điều trị bệnh mới để điều trị các bệnh về hệ thần kinh và tâm thần liên quan đến mGluR2, mà sẽ sử dụng hỗn hợp của chất điều biến biến cấu dương của mGluR2 cùng với chất chủ vận nguyên thủy không được biến cấu của mGluR2.

Nhiều hợp chất khác nhau đã được mô tả là chất điều biến biến cấu dương của mGluR2. WO2010/130424, WO2010/130423, WO2010/130422, và WO2012/062750, WO2012/062751, và WO2012/062759, lần lượt được công bố vào ngày 18 tháng 11 năm 2010 và 18 tháng 5 năm 2012, mô tả các dẫn xuất 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin là chất điều biến biến cấu dương của mGluR2.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất mGluR2 PAM có hoạt lực và các tính chất được cân bằng theo cách có lợi. Do đó, sáng chế đề xuất hợp chất 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin có công thức (I):



và chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, $(C_{3-8}$ cycloalkyl) C_{1-3} alkyl, và $(C_{1-3}$ alkyloxy) C_{1-3} alkyl;

mỗi R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkyloxy, mono hoặc polyhalo C_{1-3} alkyl, và mono hoặc polyhalo C_{1-3} alkyloxy;

n là số nguyên được chọn từ 1, 2 và 3;

và muối được dụng và solvat của chúng.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa một lượng cho hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I) và chất mang hoặc tá dược được dụng.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) để sử dụng làm thuốc và hợp chất có công thức (I) để sử dụng làm thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn hệ thần kinh và tâm thần trong đó bao gồm cả mGluR2.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất theo công thức (I) hoặc dược phẩm theo sáng chế để sử dụng để sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn hệ thần kinh và tâm thần trong đó bao gồm cả mGluR2.

Ngoài ra, sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) kết hợp với tác nhân được bổ sung để sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn hệ thần kinh và tâm thần trong đó bao gồm cả mGluR2.

Hơn nữa, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế dược phẩm theo sáng chế, khác biệt ở chỗ chất mang được dụng được trộn kỹ với một lượng cho hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I).

Sáng chế cũng đề cập đến sản phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và tác nhân được bổ sung, là chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn và bệnh thần kinh hoặc tâm thần.

Sáng chế đề cập cụ thể đến hợp chất có công thức (I) như được định rõ ở trên, và chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm CH_3CH_2 , $CH_3CH_2CH_2$, (xyclopropyl)metyl, (xyclobutyl)metyl, etyloxymetyl và metyloxymetyl; và các biến còn lại là như được xác định trong bản mô tả; và muối được dụng và solvat của chúng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được định rõ ở trên, và các chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm CH_3CH_2 , (xyclopropyl)metyl, (xyclobutyl)metyl và metyloxymetyl; và các biến còn lại là như được xác định trong bản mô tả; và muối được dụng và solvat của chúng.

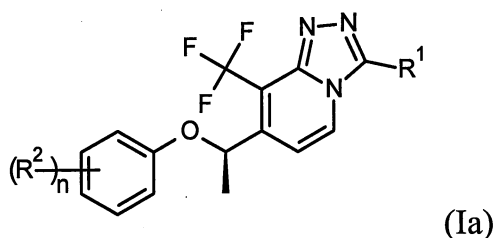
Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được định rõ ở trên, và các chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm CH_3CH_2 , (xyclopropyl)metyl, (xyclobutyl)metyl và etyloxymetyl; và các biến còn lại là như được xác định trong bản mô tả; và muối được dụng và solvat của chúng.

Theo một phương án bổ sung, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được định rõ ở trên, và chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

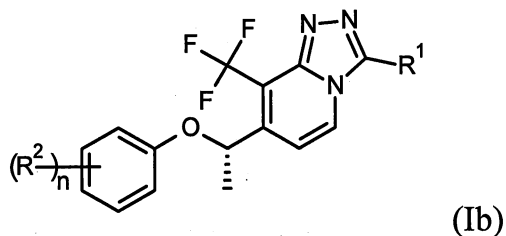
mỗi R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, CH_3 , CH_3O và CF_3 ; và muối được dụng và solvat của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả có công thức (Ia):



trong đó các biến thể là như được định rõ trong công thức (I) ở đây, và muối được dụng và solvat của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả có công thức (Ib):



trong đó các biến thể là như được định rõ trong công thức (I) ở đây, và muối được dụng và solvat của chúng.

Các hợp chất cụ thể có thể được chọn từ nhóm bao gồm:

- 3-(xyclopropylmetyl)-7-[1-(4-flophenoxy)etyl]-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin;
- 3-(xyclopropylmetyl)-7-[(1*R)-1-(4-flophenoxy)etyl]-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin;
- 3-(xyclopropylmetyl)-7-[(1*S)-1-(4-flophenoxy)etyl]-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin;
- 3-(xyclopropylmetyl)-7-[(1S)-1-(2,4-diflophenoxy)etyl]-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin;
- 3-(xyclopropylmetyl)-7-[(1R)-1-(2,4-diflophenoxy)etyl]-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin;
- 3-(xyclopropylmetyl)-7-[1-(2,4-diflophenoxy)etyl]-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin;
- 3-(xyclopropylmetyl)-7-[(1S)-1-(3,5-diflophenoxy)etyl]-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin;
- 3-(xyclopropylmetyl)-7-[(1S)-1-(3,4-diflophenoxy)etyl]-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin;
- 3-(xyclopropylmetyl)-7-[(1S)-1-(2,3-diflophenoxy)etyl]-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin;
- 3-(xyclopropylmetyl)-7-[(1S)-1-(2,5-diflophenoxy)etyl]-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin;
- 3-(xyclopropylmetyl)-7-[(1S)-1-(2,6-diflophenoxy)etyl]-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin;

3-(xyclopropylmetyl)-7-[(1S)-1-(4-flo-2-metoxyphenoxy)etyl]-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin;
 3-(xyclobutylmetyl)-7-[1-(2,4-diflophenoxy)etyl]-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin;
 7-[(1S)-1-(2-clo-4-metylphenoxy)etyl]-3-(xyclopropylmetyl)-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin;
 3-(xyclopropylmetyl)-7-[(1S)-1-(4-flo-2-metylphenoxy)etyl]-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin;
 3-(xyclopropylmetyl)-8-(triflometyl)-7-[(1S)-1-(2,4,6-triflophenoxy)etyl][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin;
 7-[1-(2,4-diflophenoxy)etyl]-3-(etoxymetyl)-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin;
 3-etyl-8-(triflometyl)-7-[1-(2,4,6-triflophenoxy)etyl][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin;
 7-[1-(2,4-diflophenoxy)etyl]-3-etyl-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin;
 3-(xyclobutylmetyl)-7-[(1*R)-1-(2,4-diflophenoxy)etyl]-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin ;
 3-(xyclobutylmetyl)-7-[(1*S)-1-(2,4-diflophenoxy)etyl]-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin;
 3-(etoxymetyl)-8-(triflometyl)-7-[(1*R)-1-(2,4,6-triflophenoxy)etyl][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin;
 3-(etoxymetyl)-8-(triflometyl)-7-[(1*S)-1-(2,4,6-triflophenoxy)etyl][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin;
 7-[(1*S)-1-(2,4-diflophenoxy)etyl]-3-(etoxymetyl)-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin;
 7-[(1*R)-1-(2,4-diflophenoxy)etyl]-3-(etoxymetyl)-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin;
 7-[(1*R)-1-(2,4-diflophenoxy)etyl]-3-etyl-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin;

7-[(1*S)-1-(2,4-diflophenoxy)etyl]-3-etyl-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin;
 7-[1-(2,4-diflophenoxy)etyl]-3-propyl-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin;
 3-etyl-8-(triflometyl)-7-[(1*R)-1-(2,4,6-triflophenoxy)etyl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin;
 3-etyl-8-(triflometyl)-7-[(1*S)-1-(2,4,6-triflophenoxy)etyl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin;
 7-[(1*R)-(2,4-diflophenoxy)etyl]-3-propyl-8-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin; và
 7-[(1*S)-(2,4-diflophenoxy)etyl]-3-propyl-8-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin.

Các dạng đồng phân lập thể, muối và solvat được dụng của chúng cũng được bao gồm trong phạm vi của danh sách này.

Theo một phương án bổ sung, hợp chất có thể được chọn từ muối hydroclorua 3-(xyclopropylmetyl)-7-[(1S)-1-(2,4-diflophenoxy)etyl]-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin.

Tên của các hợp chất theo sáng chế được tạo ra theo quy tắc danh pháp được chấp nhận bởi Chemical Abstracts Service (C.A.S.) bằng cách sử dụng phần mềm của Advanced Chemical Development, Inc. (ACD/Phiên bản tên sản phẩm 10.01.0.14105, tháng mười năm 2006). Trong trường hợp các dạng tautome, tên của dạng tautome được mô tả có cấu trúc được tạo ra. Tuy nhiên, sẽ rõ ràng rằng dạng tautome không được mô tả khác cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Định nghĩa

Các muối cộng axit và bazơ được dụng như được đề cập ở phần trên hoặc phần dưới đây bao gồm các dạng muối cộng bazơ và axit không độc có hoạt tính điều trị bệnh mà có thể tạo ra các hợp chất có công thức (I). Muối cộng axit được dụng có thể thu được dễ dàng bằng cách xử lý dạng bazơ bằng axit thích hợp này. Axit thích hợp bao gồm, ví dụ, axit vô cơ như axit hydrohalic, ví dụ axit clohydric hoặc

bromhydric, sulfuric, nitric, phosphoric và các axit tương tự; hoặc muối hoặc axit hữu cơ như, ví dụ, axetic, propanoic, hydroxyaxetic, lactic, pyruvic, oxalic (tức là etandioic), malonic, succinic (tức là axit butandioic), maleic, fumaric, malic, tartaric, xitric, metansulfonic, etansulfonic, benzensulfonic, p-toluensulfonic, xyclamic, salixylic, p-aminosalixylic, pamoic và các axit tương tự. Ngược lại các dạng muối axit có thể được biến đổi bằng cách xử lý bằng bazơ thích hợp thành dạng bazơ tự do.

Các hợp chất có công thức (I) chứa proton axit cũng có thể được biến đổi thành các dạng muối cộng amin hoặc kim loại không độc của chúng bằng cách xử lý bằng bazơ vô cơ và hữu cơ thích hợp. Các dạng muối bazơ thích hợp bao gồm, ví dụ, muối amoni, muối của kim loại kiềm và kiềm thổ, ví dụ muối lithi, natri, kali, magiê, canxi và các muối tương tự, các muối với bazơ hữu cơ, ví dụ amin béo và thơm bậc nhất, bậc hai và bậc ba như metylamin, etylamin, propylamin, isopropylamin, bốn chất đồng phân butylamin, dimethylamin, diethylamin, dietanolamin, dipropylamin, diisopropylamin, di-*n*-butylamin, pyrrolidin, piperidin, morpholin, trimethylamin, triethylamin, tripropylamin, quinuclidin, pyridin, quinolin và isoquinolin; benzathin, *N*-metyl-D-glucamin, muối hydrabamin, và các muối với axit amin như, ví dụ, arginin, lysin và các axit amin tương tự. Ngược lại dạng muối có thể được biến đổi bằng cách xử lý bằng axit thành dạng axit tự do.

Thuật ngữ solvat bao gồm các dạng cộng dung môi cũng như các muối của chúng, mà có thể tạo thành các hợp chất có công thức (I). Các ví dụ về các dạng cộng dung môi này ví dụ hydrat, alcoholat và các dạng tương tự.

Trong khuôn khổ của sáng chế, một phần tử, cụ thể là khi được đề cập liên quan đến hợp chất theo công thức (I), bao gồm tất cả các chất đồng vị và hỗn hợp chất đồng vị của phần tử này, xuất hiện trong tự nhiên hoặc được sản xuất theo cách tổng hợp, hoặc dạng dư thừa trong tự nhiên hoặc dạng được làm giàu chất đồng vị. Các hợp chất được đánh dấu phóng xạ có công thức (I) có thể chứa chất đồng vị phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br và ^{82}Br . Tốt hơn nếu, chất đồng vị phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm ^3H , ^{11}C và ^{18}F .

Chế phẩm

Hợp chất theo sáng chế nói chung có thể được điều chế bằng sự nối tiếp các bước, mỗi bước đều được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Cụ thể, hợp chất có thể được điều chế theo các phương pháp tổng hợp dưới đây.

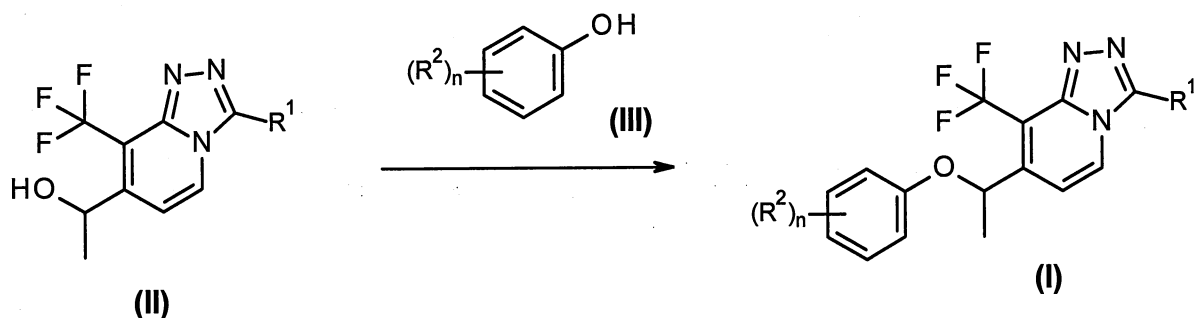
Hợp chất có công thức (I) có thể được tổng hợp dưới dạng hỗn hợp raxemic của chất đồng phân đối ảnh mà có thể được tách riêng khỏi một hợp chất khác theo các quy trình phân giải đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hợp chất raxemic có công thức (I) có thể được biến đổi thành các dạng muối đồng phân không đối quang tương ứng bằng phản ứng với axit không đối xứng gương thích hợp. Các dạng muối đồng phân không đối quang nêu trên được tách riêng sau đó, ví dụ, bằng sự kết tinh chọn lọc hoặc phân đoạn và chất đồng phân đối ảnh được giải phóng từ đó bằng chất kiềm. Các cách thức khác để tách các dạng đồng phân đối ảnh của các hợp chất có công thức (I) bao gồm phương pháp sắc ký lỏng hoặc phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (supercritical fluid chromatography - SFC) bằng cách sử dụng pha tĩnh không đối xứng. Các dạng đồng phân hóa học lập thể tinh khiết nêu trên cũng có thể thu được từ dạng đồng phân hóa học lập thể tinh khiết tương ứng của các nguyên liệu thích hợp, với điều kiện là phản ứng xảy ra ở dạng lập thể đặc thù.

A. Điều chế các hợp chất cuối cùng

Các hợp chất cuối cùng theo công thức (I), có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (II) với hợp chất có công thức (III) theo sơ đồ phản ứng (1), phản ứng này được tiến hành dưới các điều kiện Mitsunobu cổ điển. Phản ứng này tốt hơn nếu được tiến hành với phosphin và este của axit azodicarboxylic hoặc amit trong tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, diethyl ete, toluen, benzen, diclometan, hoặc hỗn hợp của chúng, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -30 đến 150°C, dưới sự bức xạ vi sóng hoặc gia nhiệt. Phosphin thường được sử dụng là triphenylphosphin và tributylphosphin mà thường được liên kết với dimethyl azodicarboxylat, diethyl azodicarboxylat, diisopropyl azodicarboxylat, di-(4-clobenzyl) azodicarboxylat, dibenzyl azodicarboxylat, di-tert-butyl azodicarboxylat, axit azodicarboxylic bis-(dimetylamit), axit azodicarboxylic dipiperidit, hoặc axit

azodicarboxylic dimorpholit. Trong sơ đồ phản ứng (1), tất cả các biến thể là như được xác định trong công thức (I)

Sơ đồ phản ứng 1

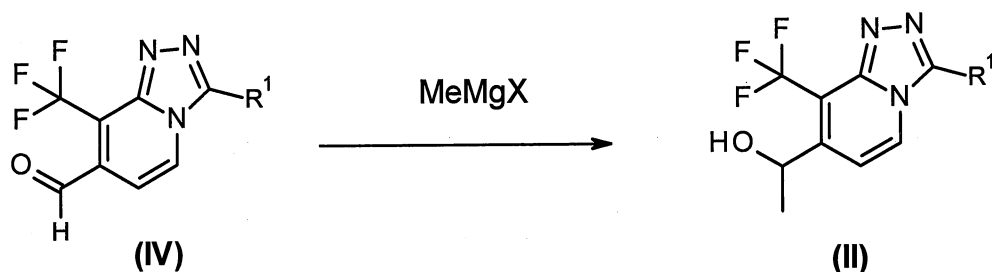


B. Điều chế các hợp chất trung gian

Quy trình thử nghiệm 2

Hợp chất trung gian theo công thức (II) có thể được điều chế bằng cách đưa hợp chất trung gian có công thức (IV) đến các điều kiện đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực. Điều này được minh họa trong sơ đồ phản ứng (2), trong đó tất cả các biến được xác định như được đề cập ở phần trên. Các phương pháp thực hiện các phép biến đổi này đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực. Việc xử lý aldehyt có công thức (IV) bằng hợp chất hữu cơ kim loại như metyl lithi hoặc metyl magiê bromua tạo ra hợp chất có công thức (II). Dung môi thích hợp cho phản ứng này là ete như tetrahydrofuran và phản ứng thường được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến 40°C . Trong sơ đồ phản ứng (2), tất cả các biến được xác định như trong công thức (I).

Sơ đồ phản ứng 2

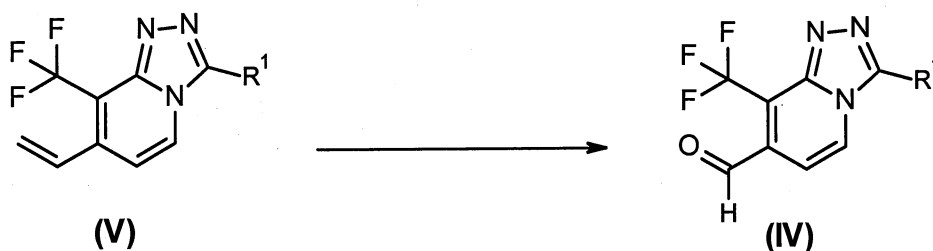


Quy trình thử nghiệm 3

Hợp chất trung gian theo công thức (IV) có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (V) trong điều kiện phân cắt hydroxy hóa hai

lần và oxy hóa mà đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực và có thể được nhận biết ví dụ bằng oxon, osimi tetroxit. Quy trình này có thể được tiến hành tùy ý trong dung môi như 1,4-dioxan, nước và thường ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -100°C đến khoảng 100°C . Phần tóm tắt các phương pháp này được tìm thấy trong “Comprehensive Organic Transformations”, VCH Publishers, (1989), R.C.Larock, pp.595-596. Phương pháp này được minh họa trong sơ đồ phản ứng (3), trong đó tất cả các biến được xác định như được đề cập ở phần trên.

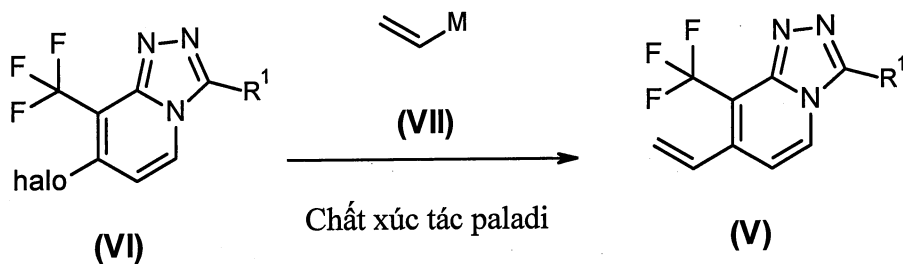
Sơ đồ phản ứng 3



Quy trình thử nghiệm 4

Hợp chất trung gian theo công thức (V) có thể được điều chế bằng các phản ứng liên hợp, như phản ứng Stille hoặc Suzuki của hợp chất trung gian có công thức (VI) với hợp chất có công thức (VII) trong các điều kiện đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực. Quy trình này có thể được tiến hành tùy ý trong dung môi như 1,4-dioxan, nước và thường ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ r.t đến khoảng 200°C với sự có mặt của bazơ. Quy trình này được minh họa trong sơ đồ phản ứng (4), trong đó tất cả các biến được xác định như được đề cập ở phần trên, trong đó M là trialkyltin, axit boronic hoặc este boronat, và chất xúc tác paladi và halo là clo, brom hoặc iot.

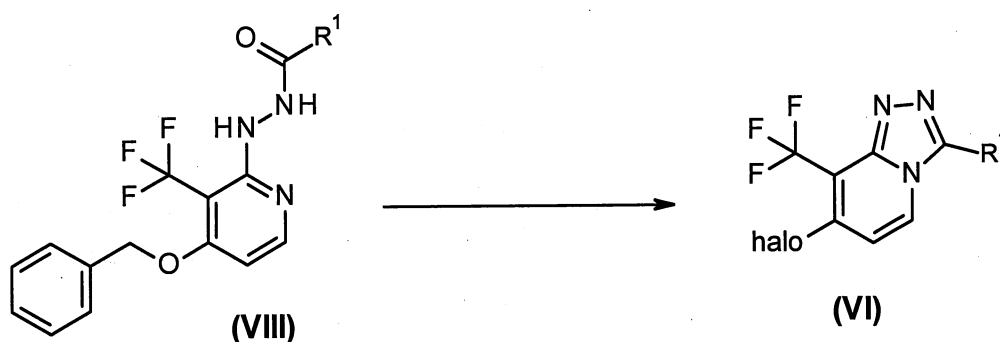
Sơ đồ phản ứng 4



Quy trình thử nghiệm 5

Hợp chất trung gian theo công thức (VI) có thể được điều chế theo các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật bằng cách tạo vòng hợp chất trung gian có công thức (VIII) với sự có mặt của chất halogen hóa như ví dụ phospho (V) oxychlorua (POCl_3) trong dung môi thích hợp như, ví dụ, dicloetan, được khuấy trong sự bức xạ vi sóng, trong khoảng thời gian thích hợp mà cho phép hoàn thành phản ứng, như ví dụ 5 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 140 đến 200°C. Trong sơ đồ phản ứng (5), R^1 được xác định như trong công thức (I) và halo là clo, brom hoặc iot.

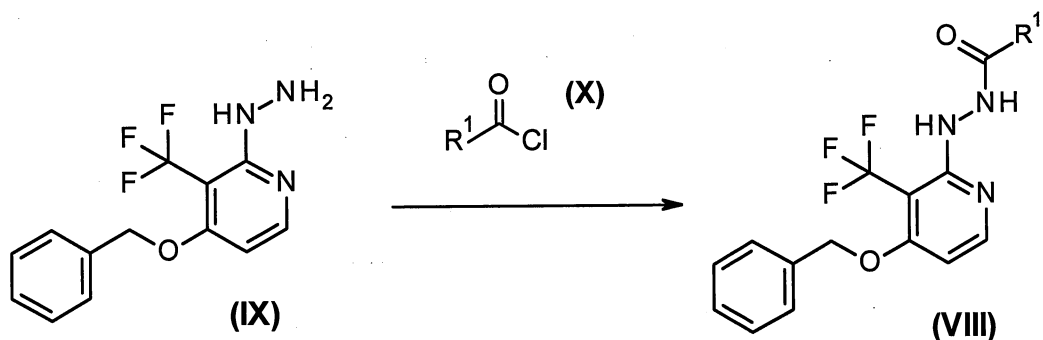
Sơ đồ phản ứng 5



Quy trình thử nghiệm 6

Hợp chất trung gian theo công thức (VIII) có thể được điều chế bằng các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật bằng phản ứng của hợp chất trung gian hydrazin có công thức (IX) với halogenua axit có công thức (X). Phản ứng có thể được thực hiện bằng cách sử dụng dung môi trơ, như ví dụ DCM, với sự có mặt của bazơ như ví dụ triethylamin, ví dụ ở r.t. trong khoảng thời gian thích hợp mà cho phép hoàn thành phản ứng, ví dụ 20 phút. Trong sơ đồ phản ứng (6), R^1 được xác định như trong công thức (I).

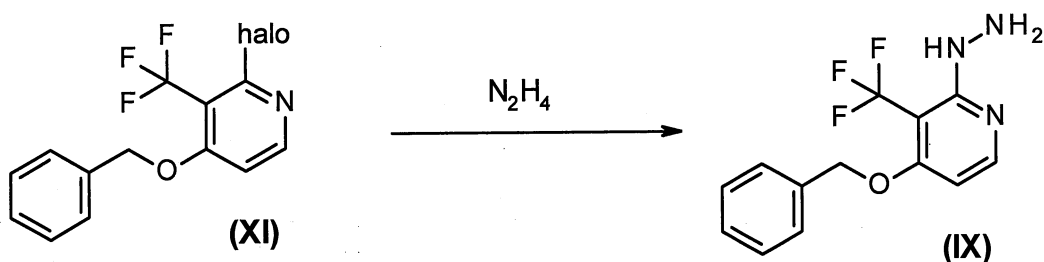
Sơ đồ phản ứng 6



Quy trình thử nghiệm 7

Hợp chất trung gian theo công thức (IX) có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (XI) với hydrazin theo sơ đồ phản ứng (7), phản ứng được tiến hành trong dung môi trơ phản ứng thích hợp, như, ví dụ, etanol, THF hoặc 1,4-dioxan trong các điều kiện nhiệt như, ví dụ, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ví dụ ở nhiệt độ $160^{\circ}C$ dưới sự bức xạ vi sóng trong thời gian 30 phút hoặc sự gia nhiệt cổ điển ở nhiệt độ $70^{\circ}C$ trong thời gian 16 giờ. Trong sơ đồ phản ứng (7), halo là clo, brom hoặc iot.

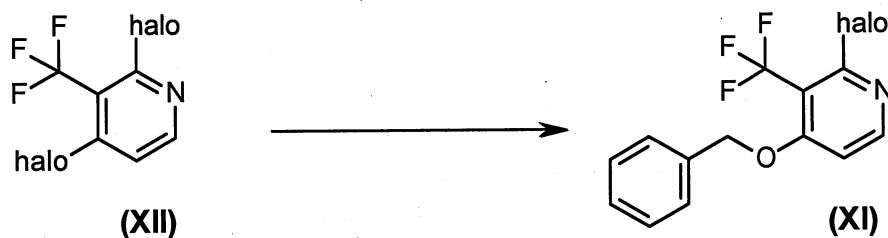
Sơ đồ phản ứng 7



Quy trình thử nghiệm 8

Hợp chất trung gian theo công thức (XI) có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (XII) với rượu benzyl theo sơ đồ phản ứng (8), phản ứng được tiến hành trong dung môi trơ phản ứng thích hợp, như, ví dụ, *N,N*-dimethylformamit với sự có mặt của bazơ thích hợp, như ví dụ natri hydrua ở r.t. trong khoảng thời gian thích hợp mà cho phép hoàn thành phản ứng, như ví dụ 1 giờ. Trong sơ đồ phản ứng (8), halo là clo, brom hoặc iot.

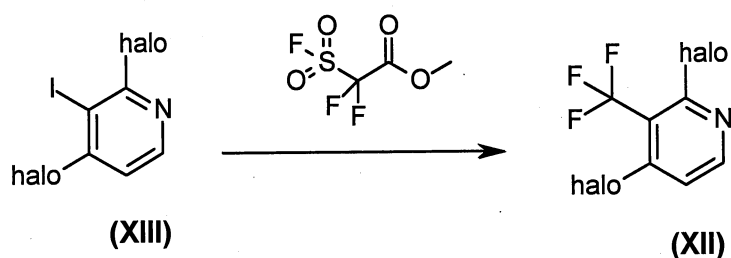
Sơ đồ phản ứng 8



Quy trình thử nghiệm 9

Hợp chất trung gian có công thức (XII), có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (XIII), với chất triflometyl hóa thích hợp, như ví dụ methyl este của axit flosulfonyl(diflo)axetic, theo sơ đồ phản ứng (9). Phản ứng này được tiến hành trong dung môi trơ phản ứng thích hợp như, ví dụ, *N,N*-dimetylformamit với sự có mặt của chất liên hợp thích hợp như ví dụ, đồng(I) iodua, trong các điều kiện nhiệt như, ví dụ, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ví dụ ở nhiệt độ 160°C dưới sự bức xạ vi sóng trong thời gian 45 phút. Trong sơ đồ phản ứng (9), halo là clo, brom hoặc iot.

Sơ đồ phản ứng 9



Nguyên liệu theo các công thức (II), (VII) (X) hoặc (XIII) là các hợp chất có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo quy trình phản ứng thông thường thường được biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực.

Lĩnh vực dược lý

Các hợp chất được đề xuất trong sáng chế là chất điều biến biến cấu dương (positive allosteric modulator - PAM) của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa, cụ thể, chúng là chất điều biến biến cấu dương của mGluR2. Các hợp chất theo sáng chế không xuất hiện để liên kết với vị trí nhận diện glutamat, vị trí phối tử liên kết

tại vị trí không được điều biến của phối tử, nhưng thay vào đó là vị trí biến cấu trong bảy vùng xuyên màng của thụ thể. Với sự có mặt của glutamat hoặc chất chủ vận mGluR2, hợp chất theo sáng chế làm tăng đáp ứng của mGluR2. Các hợp chất được đề xuất theo sáng chế được mong đợi là có tác dụng tại mGluR2 bởi vì khả năng của chúng để làm tăng đáp ứng của các thụ thể này với glutamat hoặc chất chủ vận mGluR2.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “điều trị” được dùng để đề cập đến tất cả các quy trình, trong đó có thể là quy trình làm chậm, phá vỡ, làm ngừng hoặc làm dừng sự tiến triển của bệnh hoặc làm giảm bớt triệu chứng, nhưng không cần thiết phải chỉ ra sự loại bỏ toàn bộ tất cả các triệu chứng.

Do đó, sáng chế đề cập đến hợp chất theo công thức chung (I), dạng đồng phân lập thể và tautome của chúng và muối cộng axit hoặc bazơ được dụng và solvat của chúng, để sử dụng làm thuốc.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất theo công thức chung (I), các dạng đồng phân lập thể và tautome của chúng và muối cộng axit hoặc bazơ được dụng và solvat của chúng, hoặc được phẩm theo sáng chế để sử dụng để sản xuất thuốc.

Sáng chế đề cập đến hợp chất theo công thức chung (I), các dạng đồng phân lập thể và tautome của chúng và muối cộng axit hoặc bazơ được dụng và solvat của chúng, hoặc được phẩm theo sáng chế để sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa, cụ thể là điều trị, tình trạng bệnh lý ở động vật có vú, bao gồm người, điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh được tác động hoặc được hỗ trợ bởi tác dụng điều biến thần kinh của các chất điều biến biến cấu của mGluR2, cụ thể là chất điều biến biến cấu dương của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất theo công thức chung (I), các dạng đồng phân lập thể và tautome của chúng và muối cộng axit hoặc bazơ được dụng và solvat của chúng, hoặc được phẩm theo sáng chế để sử dụng để sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa, cụ thể là điều trị, tình trạng bệnh lý ở động vật có vú, bao gồm người, điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh được tác động hoặc được hỗ trợ bởi tác dụng điều biến thần kinh của chất điều biến biến cấu của mGluR2, cụ thể là chất điều biến biến cấu dương của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất theo công thức chung (I), các dạng đồng phân lập thể và tautome của chúng và muối cộng axit hoặc bazơ được dụng và solvat của chúng, hoặc được phẩm theo sáng chế để sử dụng trong điều trị, ngăn ngừa, làm giảm, kiểm soát hoặc làm giảm bớt nguy cơ của các rối loạn hệ thần kinh và tâm thần khác nhau có liên quan đến rối loạn chức năng glutamat ở động vật có vú, bao gồm người, điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh được tác động hoặc được hỗ trợ bởi tác dụng điều biến thần kinh của chất điều biến biến cấu dương của mGluR2.

Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến hợp chất theo công thức chung (I), các dạng đồng phân lập thể và tautome của chúng và muối cộng axit hoặc bazơ được dụng và solvat của chúng, hoặc được phẩm theo sáng chế để sử dụng để sản xuất thuốc để điều trị, ngăn ngừa, làm giảm, kiểm soát hoặc giảm bớt nguy cơ của các rối loạn hệ thần kinh và tâm thần khác nhau có liên quan đến sự rối loạn chức năng glutamat ở động vật có vú, bao gồm người, điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh được tác động hoặc được hỗ trợ bởi tác dụng điều biến thần kinh của chất điều biến biến cấu dương của mGluR2.

Cụ thể, rối loạn hệ thần kinh và tâm thần có liên quan đến rối loạn chức năng glutamat, bao gồm một hoặc nhiều tình trạng bệnh lý hoặc bệnh sau đây: rối loạn hệ thần kinh và tâm thần cấp tính như, ví dụ, các thiếu hụt não sau phương pháp ghép và phẫu thuật tạo đường tắt tim, đột quy, chứng thiếu máu cục bộ não, chấn thương tủy sống, chấn thương đầu, chứng giảm oxy không khí thở vào chu sinh, chứng ngừng tim, tổn thương thần kinh do giảm glucoza huyết, chứng sa sút trí tuệ (bao gồm chứng sa sút trí tuệ do AIDS), bệnh Alzheimer, chứng múa giật Huntington, xơ cứng cột bên teo cơ, tổn thương thị giác, bệnh màng lưới, rối loạn nhận thức, tự phát và bệnh Parkinson do thuốc gây ra, chứng co thắt cơ và rối loạn có liên quan đến tình trạng co cứng cơ bao gồm các cơn rùng mình, bệnh động kinh, chứng co giật, chứng đau nửa đầu (bao gồm chứng nhức đầu do rức nửa đầu), chứng đái dầm, chứng phụ thuộc/lạm dụng thuốc, sự cai nghiện thuốc (bao gồm các thuốc như, ví dụ, opiat, nicotin, sản phẩm của thuốc lá, rượu, benzodiazepin, cocain, thuốc giảm đau, thuốc ngủ, v.v.), rối loạn tâm thần, bệnh tâm thần phân liệt, lo âu (bao gồm rối loạn lo âu lan tỏa, rối loạn hoảng sợ, và rối loạn ám ảnh xung lực cưỡng bức), rối loạn tâm

trạng (bao gồm trầm cảm, rối loạn trầm cảm nghiêm trọng, chứng trầm cảm kháng điều trị, chứng điên, rối loạn lưỡng cực, như cơn hưng cảm lưỡng cực), rối loạn căng thẳng sau chấn thương, đau dây thần kinh sinh ba, chứng điếc tai, chứng ù tai, bệnh thoái hóa điểm vàng của mắt, chứng nôn, chứng phù não, chứng đau (bao gồm các giai đoạn cấp tính và mạn tính, chứng đau nghiêm trọng, chứng đau khó chữa, chứng đau do bệnh thần kinh, và chứng đau sau chấn thương), chứng loạn vận động muôn, rối loạn giấc ngủ (bao gồm chứng ngủ rũ), rối loạn do thiếu chú ý/quá hiếu động, và rối loạn dẫn truyền.

Cụ thể, tình trạng bệnh lý hoặc bệnh là rối loạn hệ thần kinh trung ương được chọn từ nhóm bao gồm rối loạn lo âu, rối loạn tâm thần, rối loạn nhân cách, rối loạn liên quan đến chất, rối loạn ăn uống, rối loạn tâm trạng, chứng đau nửa đầu, bệnh động kinh hoặc rối loạn co giật, rối loạn thời thơ ấu, rối loạn nhận thức, chứng thoái hóa thần kinh, chứng tự kỷ, chứng liệt thần kinh và chứng thiếu máu cục bộ.

Cụ thể, rối loạn hệ thần kinh trung ương là rối loạn lo âu, được chọn từ nhóm bao gồm chứng sợ khoảng rộng, rối loạn lo âu lan tỏa (GAD), chứng lo âu và trầm cảm hỗn hợp, rối loạn ám ảnh xung lực cưỡng bức (OCD), rối loạn hoảng sợ, rối loạn căng thẳng sau chấn thương (PTSD), chứng ám ảnh sợ xã hội và các chứng ám ảnh khác. Rối loạn lo âu khác là cơn hoảng sợ.

Cụ thể, rối loạn hệ thần kinh trung ương là rối loạn tâm thần được chọn từ nhóm bao gồm bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn hoang tưởng, rối loạn tâm thần phân liệt, rối loạn tâm thần cấp và rối loạn tâm thần do chất; cụ thể hơn là, triệu chứng phủ định hoặc di chứng của bệnh tâm thần phân liệt. Các rối loạn như vậy biểu thị rối loạn tâm thần là triệu chứng dễ nhận thấy. Do đó, sáng chế đề cập đến hợp chất theo công thức chung (I), các dạng đồng phân lập thể và tautome của chúng và muối cộng axit hoặc bazơ được dụng và solvat của chúng, hoặc được phẩm theo sáng chế để sử dụng trong điều trị, ngăn ngừa, làm giảm, kiểm soát hoặc làm giảm bớt rối loạn tâm thần.

Cụ thể, rối loạn hệ thần kinh trung ương là rối loạn nhân cách được chọn từ nhóm bao gồm rối loạn nhân cách do ám ảnh xung lực cưỡng bức, rối loạn nhân cách ranh giới và bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn phân liệt.

Cụ thể, rối loạn hệ thần kinh trung ương rối loạn có liên quan đến chất hoặc lạm dụng chất được chọn từ nhóm bao gồm rối loạn do lạm dụng rượu, nghiện rượu, cai nghiện rượu, cơn mê sảng do cai nghiện rượu, rối loạn tâm thần do rượu gây ra, nghiện amphetamin, nghiện amphetamin, cai nghiện amphetamin, nghiện cocain, nghiện cocain, cai nghiện cocain, nghiện nicotin, nghiện nicotin, cai nghiện nicotin, nghiện opioit và cai nghiện opioit. Việc điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn có liên quan đến chất hoặc lạm dụng chất được đề cập đến trong bản mô tả có thể liên quan đến việc ngăn ngừa chứng tái phát của chúng.

Cụ thể, rối loạn hệ thần kinh trung ương là rối loạn ăn uống được chọn từ nhóm bao gồm bệnh chán ăn tâm lý và chứng ăn ói.

Cụ thể, rối loạn hệ thần kinh trung ương là rối loạn tâm trạng được chọn từ nhóm bao gồm rối loạn lưỡng cực (I & II), rối loạn tâm thần chu kỳ, trầm cảm, chứng loạn tính khí, rối loạn trầm cảm nghiêm trọng, chứng trầm cảm kháng điều trị, chứng trầm cảm lưỡng cực, và rối loạn tâm trạng do chất.

Cụ thể, rối loạn hệ thần kinh trung ương là chứng đau nửa đầu.

Cụ thể, rối loạn hệ thần kinh trung ương là bệnh động kinh hoặc rối loạn hoặc chứng co giật được chọn từ nhóm bao gồm bệnh động kinh không co giật phát toàn thân, bệnh động kinh co giật phát toàn thân, bệnh động kinh liên tục cơn nhỏ, bệnh động kinh liên tục cơn lớn, bệnh động kinh cục bộ có hoặc không có sự suy giảm ý thức, cơn động kinh ở trẻ còn bú mẹ, bệnh động kinh cục bộ tiếp diễn, và các dạng khác của bệnh động kinh. Rối loạn khác bao gồm bệnh động kinh hoặc chứng co giật bao gồm rối loạn bất kỳ trong đó đối tượng (tốt hơn nếu người trưởng thành, trẻ con hoặc nữ nhi) trải qua một hoặc nhiều cơn động kinh và/hoặc các cơn rùng mình. Các ví dụ thích hợp gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh động kinh (gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh động kinh có liên quan đến sự định vị, bệnh động kinh phát toàn thân, bệnh động kinh kèm theo cả sự phát toàn thân và các cơn động kinh cục bộ, và các bệnh tương tự), cơn động kinh được khởi phát một phần có hoặc không có sự phát toàn thân, giật rung cơ động kinh, cơn động kinh liên quan đến chứng giật rung do thuốc bỏ phát toàn thân sơ cấp, cụ thể là ở người bệnh bị bệnh động kinh phát toàn thân tự phát, cơn động kinh có liên quan đến triệu chứng

Lennox-Gastaut, cơn động kinh là biến chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý (như cơn động kinh có liên quan đến bệnh não, axit phenylpyruvic niệu, bệnh Gaucher ở trẻ vị thành niên, bệnh động kinh múa giật tiền triển của Lundborg, đột quỵ, chấn thương đầu, căng thẳng, thay đổi hoóc môn, sử dụng hoặc cai nghiện thuốc, sử dụng hoặc cai nghiện rượu, chứng mất ngủ, sốt, bệnh nhiễm trùng, và các bệnh tương tự), tình trạng động kinh liên tục (co giật hoặc không co giật), chứng run vô căn, triệu chứng chi hiệu động, và các bệnh tương tự. Tốt hơn nếu, rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm bệnh động kinh (không kể loại bệnh, có căn nguyên hoặc nguồn gốc cơ bản), chứng run vô căn hoặc triệu chứng chi hiệu động. Tốt hơn nữa nếu, rối loạn là bệnh động kinh (không kể loại bệnh, có căn nguyên hoặc nguồn gốc cơ bản) hoặc chứng run vô căn. Cụ thể, rối loạn là bệnh động kinh (không kể loại bệnh, có căn nguyên hoặc nguồn gốc cơ bản). Ví dụ cụ thể hơn về bệnh động kinh là bệnh động kinh khó chữa, cũng được đề cập đến dưới dạng bệnh động kinh kháng liệu pháp điều trị hoặc việc điều trị. Thuật ngữ này thường được sử dụng khi bệnh nhân không đáp ứng với ba hoặc nhiều hơn các thuốc chống động kinh (anti-epileptic drug - AED). Bệnh động kinh khó chữa cũng bao gồm bệnh động kinh cục bộ khó chữa và bệnh động kinh phát toàn thân khó chữa (bao gồm tự phát hoặc có triệu trứng).

Cụ thể, rối loạn hệ thần kinh trung ương là rối loạn tăng động/giảm chú ý.

Cụ thể, rối loạn hệ thần kinh trung ương là rối loạn tự kỷ được chọn từ chứng tự kỷ và rối loạn phổ tự kỷ, như triệu chứng Asperger.

Cụ thể, rối loạn hệ thần kinh trung ương là rối loạn nhận thức được chọn từ nhóm bao gồm chứng mê sảng, chứng mê sảng dai dẳng do chất, chứng sa sút trí tuệ, chứng sa sút trí tuệ do bệnh HIV, chứng sa sút trí tuệ do bệnh Huntington, chứng sa sút trí tuệ do bệnh Parkinson, chứng sa sút trí tuệ thuộc kiểu Alzheimer, triệu chứng tâm lý và hành vi của chứng sa sút trí tuệ, chứng sa sút trí tuệ dai dẳng do chất và chứng suy giảm nhận thức nhẹ.

Các ví dụ cụ thể về triệu chứng tâm lý và hành vi của chứng sa sút trí tuệ (BPSD) gồm, nhưng không giới hạn ở, sự xâm chiếm, chứng lo âu và rối loạn tâm thần.

Cụ thể, rối loạn hệ thần kinh trung ương được chọn từ nhóm bao gồm bệnh tâm thần phân liệt, triệu chứng tâm lý và hành vi của chúng sa sút trí tuệ, rối loạn trầm cảm nghiêm trọng, chứng trầm cảm kháng điều trị, chứng trầm cảm lưỡng cực, lo âu, trầm cảm, rối loạn lo âu lan tỏa, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, cơn hưng cảm lưỡng cực, bệnh động kinh, rối loạn tăng động/giảm chú ý, lạm dụng thuốc và chứng lo âu và trầm cảm hỗn hợp.

Cụ thể, rối loạn hệ thần kinh trung ương được chọn từ nhóm bao gồm bệnh tâm thần phân liệt, bệnh động kinh, rối loạn ám ảnh xung lực cưỡng bức, nghiện rượu, nghiện cocain, nghiện nicotin, rối loạn nhân cách ranh giới, rối loạn lưỡng cực, triệu chứng tâm lý và hành vi của chúng sa sút trí tuệ, Triệu chứng Asperger, rối loạn trầm cảm nghiêm trọng, chứng trầm cảm kháng điều trị, lo âu, trầm cảm, rối loạn lo âu lan tỏa, và chứng lo âu và trầm cảm hỗn hợp.

Cụ thể, rối loạn hệ thần kinh trung ương được chọn từ nhóm bao gồm bệnh tâm thần phân liệt (cụ thể, triệu trứng phủ định hoặc di chứng của chúng), rối loạn lo âu lan tỏa, rối loạn lưỡng cực (I hoặc II), chứng đau nửa đầu, triệu chứng tâm lý và hành vi của chúng sa sút trí tuệ, bệnh động kinh hoặc rối loạn co giật, rối loạn hoảng sợ, chứng lo âu và trầm cảm hỗn hợp, và chứng sợ khoảng rộng.

Cụ thể, rối loạn hệ thần kinh trung ương được chọn từ nhóm bao gồm bệnh tâm thần phân liệt (cụ thể, triệu trứng phủ định hoặc di chứng của chúng), rối loạn lo âu lan tỏa, rối loạn lưỡng cực (I hoặc II), chứng đau nửa đầu, bệnh động kinh, rối loạn hoảng sợ, chứng lo âu và trầm cảm hỗn hợp, và chứng sợ khoảng rộng. Trong số các rối loạn được đề cập ở phần trên đây, việc điều trị rối loạn tâm thần, bệnh tâm thần phân liệt, triệu chứng tâm lý và hành vi của chúng sa sút trí tuệ, rối loạn trầm cảm nghiêm trọng, chứng trầm cảm kháng điều trị, chứng trầm cảm lưỡng cực, lo âu, trầm cảm, rối loạn lo âu lan tỏa, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, cơn hưng cảm lưỡng cực, lạm dụng thuốc và chứng lo âu và trầm cảm hỗn hợp, có tầm quan trọng đặc biệt.

Trong số các rối loạn được đề cập ở phần trên đây, việc điều trị rối loạn lo âu lan tỏa, rối loạn lưỡng cực (I hoặc II), bệnh động kinh, rối loạn hoảng sợ, và chứng sợ khoảng rộng, có tầm quan trọng đặc biệt.

Trong số các rối loạn được đề cập ở phần trên đây, việc điều trị chứng lo âu, bệnh tâm thần phân liệt, chứng đau nửa đầu, trầm cảm, và bệnh động kinh, có tầm quan trọng đặc biệt.

Trong số các rối loạn được đề cập ở phần trên đây, việc điều trị chứng lo âu và bệnh động kinh, có tầm quan trọng đặc biệt.

Hiện tại, lần xuất bản thứ tư của Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) của American Psychiatric Association cung cấp một công cụ chẩn đoán để nhận biết các rối loạn được mô tả ở đây. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực sẽ nhận ra rằng các thuật ngữ, phân loại bệnh, và hệ thống phân loại khác đối với rối loạn hệ thần kinh và tâm thần được mô tả ở đây tồn tại, và các thuật ngữ này mở ra sự phát triển của y học và khoa học.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ biết rõ các thuật ngữ, phân loại bệnh, và hệ thống phân loại khác đối với bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được đề cập đến trong bản mô tả. Ví dụ, “American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013” (DSM-5™) sử dụng các thuật ngữ như rối loạn lo âu, cụ thể, chứng sợ khoảng rộng, rối loạn lo âu lan tỏa, rối loạn hoảng sợ, rối loạn lo âu xã hội (chứng ám ảnh sợ xã hội), và cơn hoảng sợ; rối loạn tâm thần và phổ bệnh tâm thần phân liệt khác, cụ thể, bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn hoang tưởng, rối loạn tâm thần phân liệt, rối loạn tâm thần cấp, rối loạn tâm thần và rối loạn do thuốc/chất gây ra; rối loạn nhân cách, cụ thể, rối loạn nhân cách do ám ảnh-xung lực cưỡng bức, rối loạn nhân cách ranh giới, rối loạn nhân cách dạng tâm thần phân liệt, và rối loạn nhân cách giống dạng tâm thần phân liệt; rối loạn do nghiện và có liên quan đến chất, cụ thể, rối loạn do sử dụng rượu, rối loạn do cai nghiện rượu, rối loạn sử dụng opioit, rối loạn do cai nghiện opioit, rối loạn sử dụng chất kích thích (chất loại amphetamin, cocain), rối loạn do cai nghiện chất kích thích (chất loại amphetamin, cocain), rối loạn do sử dụng thuốc lá, và rối loạn do cai nghiện thuốc lá; rối loạn trầm cảm, cụ thể, rối loạn trầm cảm nghiêm trọng, rối loạn trầm cảm dai dẳng (loạn tính khí), và rối loạn trầm cảm do thuốc/chất; rối loạn có liên quan và lưỡng cực, cụ thể, rối loạn lưỡng cực I, rối loạn lưỡng cực II, rối loạn tâm thần chu

kỳ, rối loạn có liên quan và lưỡng cực do thuốc/chất; rối loạn do ám ảnh-xung lực cường bức và rối loạn có liên quan, cụ thể, rối loạn do ám ảnh-xung lực cường bức; chấn thương và rối loạn có liên quan đến tác nhân gây căng thẳng, cụ thể, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, và rối loạn căng thẳng cấp tính; rối loạn phát triển thần kinh, cụ thể, rối loạn phổ tự kỷ, và rối loạn tăng động/giảm chú ý; rối loạn thần kinh nhận thức (các NCD) (cả nghiêm trọng và nhẹ), cụ thể, chứng mê sảng, chứng mê sảng do ngộ độc chất, NCD do bệnh Alzheimer, NCD do bệnh nhiễm virus HIV, NCD do bệnh Huntington, NCD do bệnh Parkinson, và NCD do chất/thuốc. Thuật ngữ này có thể được sử dụng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực làm thuật ngữ thay thế đối với một số bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được đề cập ở đây.

Do đó, sáng chế đề cập đến hợp chất theo công thức chung (I), các dạng đồng phân lập thể và tautome của chúng và muối cộng axit hoặc bazơ được dung và solvat của chúng, để sử dụng trong điều trị bệnh bất kỳ trong số các bệnh được đề cập ở phần trên đây.

Sáng chế đề cập đến hợp chất theo công thức chung (I), các dạng đồng phân lập thể và tautome của chúng và muối cộng axit hoặc bazơ được dung và solvat của chúng, để sử dụng để điều trị bệnh bất kỳ trong số các bệnh được đề cập ở phần trên đây.

Sáng chế đề cập đến hợp chất theo công thức chung (I), các dạng đồng phân lập thể và tautome của chúng và muối cộng axit hoặc bazơ được dung và solvat của chúng, để điều trị hoặc ngăn ngừa, cụ thể là việc điều trị, bệnh bất kỳ trong số các bệnh được đề cập ở phần trên đây.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất theo công thức chung (I), các dạng đồng phân lập thể và tautome của chúng và muối cộng axit hoặc bazơ được dung và solvat của chúng, để sử dụng để sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh bất kỳ trong số các tình trạng bệnh lý được đề cập ở phần trên đây.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất theo công thức chung (I), các dạng đồng phân lập thể và tautome của chúng và muối cộng axit hoặc bazơ được dung và solvat

của chúng, để sử dụng để sản xuất thuốc để điều trị bệnh bất kỳ trong số các tình trạng bệnh lý được đề cập ở phần trên đây.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cho động vật có vú, tốt hơn nếu là người, để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh bất kỳ trong số các bệnh được đề cập ở phần trên đây.

Một người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực sẽ nhận ra rằng lượng cho hiệu quả điều trị bệnh của các PAM theo sáng chế là lượng đủ để điều biến hoạt tính của mGluR2 và rằng lượng này thay đổi không kể những cái khác, phụ thuộc vào loại bệnh, nồng độ của hợp chất trong chế phẩm dùng để điều trị bệnh, và tình trạng bệnh lý của bệnh nhân. Nói chung, lượng PAM được sử dụng làm chất dùng để điều trị bệnh để điều trị bệnh trong đó sự điều biến mGluR2 là có lợi, như các rối loạn được mô tả ở đây, sẽ được xác định trong từng trường hợp bởi bác sỹ chăm sóc.

Nói chung, liều dùng thích hợp là liều dùng mà làm cho nồng độ của PAM tại vị trí điều trị nằm trong khoảng từ 0,5 nM đến 200 μ M, và thường xuyên hơn là từ 5 nM đến 50 μ M. Để thu được nồng độ điều trị này, bệnh nhân cần điều trị tương tự sẽ được cho dùng một lượng cho hiệu quả điều trị bệnh hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến khoảng 50 mg/kg cân nặng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 25 mg/kg cân nặng, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 10 mg/kg cân nặng, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 2,5 mg/kg cân nặng, thậm trí tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ khoảng 0,05 mg/kg đến khoảng 1 mg/kg cân nặng, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến khoảng 0,5 mg/kg cân nặng. Lượng của hợp chất theo sáng chế, cũng được đề cập ở đây là hoạt chất, cần thiết để đạt được hiệu quả dùng để điều trị bệnh, tất nhiên sẽ thay đổi trong từng trường hợp, thay đổi theo hợp chất cụ thể, đường dùng, độ tuổi và tình trạng bệnh lý của người tiếp nhận, và rối loạn hoặc bệnh cụ thể được điều trị. Phương pháp điều trị cũng có thể bao gồm việc sử dụng hoạt chất theo chế độ từ một đến bốn liều một ngày. Theo

các phương pháp điều trị này các hợp chất theo sáng chế tốt hơn nếu được bào chế trước khi tiếp nhận. Như được mô tả dưới đây, được phẩm thích hợp được điều chế bằng các quy trình đã biết bằng cách sử dụng các thành phần đã biết và dễ dàng có sẵn.

Do chất điều biến biến cấu dương của mGluR2 này, bao gồm hợp chất có công thức (I), tăng cường đáp ứng của mGluR2 với glutamat, có ưu điểm là các phương pháp này sử dụng glutamat nội sinh.

Do chất điều biến biến cấu dương của mGluR2, bao gồm hợp chất có công thức (I), tăng cường đáp ứng của mGluR2 với các chất chủ vận, nên được hiểu rằng sáng chế kéo dài việc điều trị các rối loạn hệ thần kinh và tâm thần có liên quan đến rối loạn chức năng glutamat bằng cách dùng một lượng hữu hiệu của chất điều biến biến cấu dương của mGluR2, bao gồm hợp chất có công thức (I), kết hợp với chất chủ vận mGluR2 (hoặc chất chủ vận mGluR2/3). Các ví dụ về các chất chủ vận mGluR2/mGluR2/3 gồm, ví dụ, LY-379268; DCG-IV; LY-354740; LY-404039; LY-544344; LY-2140023; LY-181837; LY-389795; LY-446433; LY-450477; talaglumetad; MGS0028; MGS0039; (-)-2-oxa-4-aminobixyclo[3.1.0]hexan-4,6-dicarboxylat; axit (+)-4-amino-2-sulfonylbixyclo[3.1.0]hexan-4,6-dicarboxylic; axit(+)-2-amino-4-flobixyclo-[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic; axit 1S,2R,5S,6S-2-amino-6-flo-4-oxobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic; axit 1S,2R,4S,5S,6S-2-amino-6-flo-4-hydroxybixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic; axit 1S,2R,3R,5S,6S-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic; axit 1S,2R,3S,5S,6S-2-amino-6-flo-3-hydroxybixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic; axit (+)-4-amino-2-sulfonylbixyclo[3.1.0]hexan-4,6-dicarboxylic; axit (+)-2-amino-4-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic; axit 1S,2R,5S,6S-2-amino-6-flo-4-oxobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic; axit 1S,2R,4S,5S,6S-2-amino-6-flo-4-hydroxybixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic; axit 1S,2R,3R,5S,6S-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic; hoặc axit 1S,2R,3S,5S,6S-2-amino-6-flo-3-hydroxybixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic. Tốt hơn nữa nếu chất chủ vận mGluR2 bao gồm LY-379268; DCG-IV; LY-354740; LY-404039; LY-544344; hoặc LY-2140023.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác để điều trị, ngăn ngừa, kiểm soát, cải thiện, hoặc làm giảm mỗi nguy hiểm của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý đối với hợp chất có công thức (I) hoặc các thuốc khác có thể được sử dụng, trong đó hỗn hợp của các thuốc với nhau an toàn hơn hoặc hiệu quả hơn so với việc chỉ sử dụng một loại thuốc.

Dược phẩm

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh trong đó sự điều biến thụ thể mGlu2 là có lợi, như các rối loạn được mô tả ở đây. Trong khi có thể sử dụng một mình hoạt chất, tốt hơn nếu hoạt chất này có trong dược phẩm. Do đó, sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng được dùng và, làm hoạt chất, lượng cho hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế, cụ thể là hợp chất theo công thức (I), muối được dùng của chúng, solvat của chúng hoặc dạng đồng phân hóa học lập thể hoặc tautome của chúng. Chất mang hoặc chất pha loãng có thể “chấp nhận được” có nghĩa là có thể tương thích với các thành phần khác trong chế phẩm và không độc đối với người tiếp nhận chúng.

Các hợp chất theo sáng chế, cụ thể là hợp chất theo công thức (I), muối được dùng của chúng, các solvat và dạng đồng phân hóa học lập thể và tautome của chúng, hoặc nhóm phụ hoặc hỗn hợp của chúng có thể được bào chế thành các dạng dược phẩm khác nhau cho nhiều mục đích sử dụng. Do các chế phẩm thích hợp có thể trích dẫn tất cả các chế phẩm thường được sử dụng đối với thuốc sử dụng toàn thân.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực dược, ví dụ, sử dụng các phương pháp như các phương pháp được mô tả trong Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, đặc biệt là xem Phần 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Để bào chế dược phẩm theo sáng chế, lượng cho hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất cụ thể, tùy ý ở dạng muối, ở dạng hoạt chất được kết hợp trong hỗn hợp đồng nhất với chất mang hoặc chất pha loãng được dùng, mà chất mang hoặc chất pha loãng có thể tạo ra khoảng rộng các dạng phụ thuộc vào dạng chế phẩm mong muốn để sử dụng. Các dược phẩm này có thể mong

muốn ở dạng liều dùng đơn nhất thích hợp, cụ thể, để sử dụng qua đường miệng, khu trú, qua trực tràng hoặc dưới da, bằng cách tiêm ngoài đường tiêu hóa hoặc bằng cách hít. Ví dụ, khi điều chế các chế phẩm ở dạng liều dùng qua đường miệng, môi trường bất kỳ trong số các môi trường được thông thường có thể được sử dụng như, ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu và các dạng tương tự trong trường hợp chế phẩm lỏng qua đường miệng như, ví dụ, huyền phù, si-rô, cồn ngọt, nhũ tương và dung dịch; hoặc chất mang rắn như, ví dụ, tinh bột, đường, cao lanh, chất pha loãng, chất bôi trơn, chất kết dính, chất phân hủy và chất tương tự trong trường hợp bột, viên tròn, viên nang và viên nén. Do ưu điểm là dễ sử dụng, nên việc sử dụng qua đường miệng được ưu tiên, và các viên nén và viên nang có trong các dạng liều dùng qua đường miệng có lợi nhất trong đó chất mang được rắn trong hộp được sử dụng rõ ràng. Đối với các chế phẩm ngoài đường tiêu hóa, chất mang thường sẽ bao gồm nước vô trùng, ít nhất trong tổng lượng, thông qua các thành phần khác, ví dụ, có thể bao gồm chất hoạt động bề mặt, để có độ hòa tan tốt hơn. Dung dịch có thể tiêm, ví dụ, có thể được điều chế trong đó chất mang bao gồm dung dịch nước muối, dung dịch glucoza hoặc hỗn hợp của dung dịch nước muối và dung dịch glucoza. Huyền phù có thể tiêm cũng có thể được điều chế trong đó chất mang lỏng thích hợp trong hộp, chất tạo huyền phù và chất tương tự có thể được sử dụng. Sáng chế cũng bao gồm chế phẩm dạng rắn mà được dùng để biến đổi, ngay trước khi sử dụng, thành các chế phẩm dạng lỏng. Trong các chế phẩm thích hợp để sử dụng dưới da, chất mang tùy ý bao gồm chất tăng thấm và/hoặc chất thấm ướt thích hợp, tùy ý kết hợp với các chất phụ gia thích hợp có bản chất bất kỳ với tỷ lệ nhỏ hơn, mà các chất phụ gia không tạo ra tác dụng độc đáng kể đối với da. Các chất phụ gia nêu trên có thể tạo thuận lợi cho việc sử dụng đối với da và/hoặc có thể hỗ trợ để điều chế các chế phẩm mong muốn. Các chế phẩm này có thể được sử dụng theo các cách khác nhau, ví dụ, dưới dạng miếng dán miếng dán thấm qua da, dưới dạng bôi tại chỗ, dưới dạng thuốc mỡ.

Đặc biệt có lợi để bào chế được phẩm được đề cập ở phần trên đây ở dạng liều đơn vị để dễ dàng sử dụng và thống nhất về liều dùng. Dạng liều đơn vị như được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ được phẩm ở dạng liều đơn riêng rẽ về

mặt vật lý thích hợp làm các liều dùng đơn nhất, mỗi đơn vị chứa một lượng định trước của hoạt chất được tính để tạo ra tác dụng điều trị bệnh mong muốn kết hợp với chất mang được cần thiết. Các ví dụ về các dạng liều đơn vị này là các viên nén (bao gồm các viên nén được khía hoặc được bao), viên nang, viên tròn, gói nhỏ bột, bánh xốp, thuốc đạn, dung dịch hoặc huyền phù có thể tiêm và các dạng tương tự, thìa cà phê, thìa xúp, và nhiều dạng khác của chúng.

Do các hợp chất theo sáng chế là các hợp chất có thể sử dụng qua đường miệng, nên dược phẩm chứa các hợp chất hỗ trợ để sử dụng qua đường miệng là có lợi đặc biệt.

Để tăng cường độ hòa tan và/hoặc độ ổn định của các hợp chất có công thức (I) trong dược phẩm, có thể thuận lợi để sử dụng α -, β - hoặc γ -cyclodextrin hoặc các dẫn xuất của chúng, cụ thể là cyclodextrin được thế hydroxyalkyl, ví dụ 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin hoặc sulfobutyl- β -cyclodextrin. Ngoài ra, các đồng dung môi như rượu có thể cải thiện độ hòa tan và/hoặc độ ổn định của các hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm.

Liều dùng chính xác và tần suất sử dụng phụ thuộc vào hợp chất cụ thể có công thức (I) được sử dụng, tình trạng bệnh lý cụ thể được điều trị, tính nghiêm trọng của tình trạng bệnh lý được điều trị, độ tuổi, cân nặng, giới tính, mức độ của rối loạn và tình trạng bệnh lý chung của từng bệnh nhân cũng như dược phẩm khác có thể được sử dụng cho cá nhân, như đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực. Hơn nữa, chứng minh được rằng lượng hữu hiệu hàng ngày nêu trên có thể thấp hơn hoặc tăng lên phụ thuộc vào đáp ứng của đối tượng được điều trị và/hoặc phụ thuộc vào việc đánh giá của bác sĩ kê đơn các hợp chất theo sáng chế.

Phụ thuộc vào chế độ sử dụng, dược phẩm sẽ chứa từ 0,05 đến 99% theo khối lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 70% theo khối lượng, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50% theo khối lượng của hoạt chất, và, từ 1 đến 99,95% theo khối lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 30 đến 99,9% theo khối lượng, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 50 đến 99,9% theo khối lượng của chất dẫn thuốc được dụng, tất cả các tỷ lệ phần trăm đều dựa trên cơ sở tổng khối lượng của chế phẩm.

Lượng hợp chất có công thức (I) có thể được kết hợp với vật liệu chất mang để tạo ra dạng liều dùng đơn sẽ thay đổi phụ thuộc vào bệnh được điều trị, các loài động vật có vú, và chế độ sử dụng cụ thể. Tuy nhiên, do hướng dẫn chung, các liều đơn vị thích hợp đối với các hợp chất theo sáng chế có thể, ví dụ, tốt hơn nếu chứa từ 0,1 mg đến khoảng 1000 mg hợp chất hoạt tính. Liều đơn vị được ưu tiên nằm trong khoảng từ 1 mg đến khoảng 500 mg. Liều đơn vị được ưu tiên hơn nằm trong khoảng từ 1 mg đến khoảng 300 mg. Liều đơn vị được ưu tiên hơn nữa nằm trong khoảng từ 1 mg đến khoảng 100 mg. Các liều đơn vị như vậy có thể được sử dụng nhiều hơn một lần một ngày, ví dụ, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 lần một ngày, nhưng tốt hơn là 1 hoặc 2 lần một ngày, để cho tổng liều dùng cho người trưởng thành 70 kg nằm trong khoảng từ 0,001 đến khoảng 15 mg trên mỗi kg cân nặng của đối tượng trong mỗi lần sử dụng. Liều dùng được ưu tiên nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 1,5 mg trên mỗi kg cân nặng của đối tượng trong mỗi lần sử dụng, và liệu pháp này có thể kéo dài đến nhiều tuần hoặc nhiều tháng, và trong một số trường hợp, là nhiều năm. Tuy nhiên, nên hiểu rằng, mức liều dùng cụ thể đối với từng bệnh nhân bất kỳ sẽ phụ thuộc vào các yếu tố khác nhau bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng; độ tuổi, cân nặng, sức khỏe chung, giới tính và chế độ ăn của cá nhân được điều trị; thời gian và đường dùng; tốc độ bài tiết; các thuốc khác đã được sử dụng trước đây; và tính nghiêm trọng của bệnh cụ thể trải qua liệu pháp, như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực.

Liều dùng điển hình có thể là một viên nén 1 mg đến khoảng 100 mg hoặc từ 1 mg đến khoảng 300 mg được sử dụng một lần một ngày, hoặc nhiều lần một ngày, hoặc viên nang hoặc viên nén giải phóng theo thời gian được đưa ra một lần một ngày và chứa hàm lượng cao hơn tương ứng của hoạt chất. Tác dụng giải phóng theo thời gian có thể thu được bằng các vật liệu viên nang mà hòa tan ở các trị số pH khác nhau, bằng các viên nang mà giải phóng chậm bằng áp suất thẩm thấu, hoặc bằng các phương thức đã biết bất kỳ khác để giải phóng có kiểm soát.

Có thể cần thiết để sử dụng các liều dùng nằm ngoài các khoảng này trong một số trường hợp cũng sẽ rõ ràng bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực. Hơn nữa, lưu ý rằng thầy thuốc lâm sàng hoặc bác sỹ điều trị sẽ biết làm thế nào và

khi nào để bắt đầu, phá vỡ, điều chỉnh, hoặc trị liệu cuối cùng kết hợp với đáp ứng của từng bệnh nhân.

Như đã được đề cập, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều các thuốc khác để sử dụng làm thuốc hoặc để sử dụng trong điều trị, ngăn ngừa, kiểm soát, cải thiện, hoặc làm giảm mỗi nguy hiểm của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý đối với hợp chất có công thức (I) hoặc các thuốc khác có thể có lợi. Việc sử dụng chế phẩm như vậy để sản xuất thuốc này cũng như sử dụng chế phẩm để sản xuất thuốc này trong điều trị, ngăn ngừa, kiểm soát, cải thiện hoặc làm giảm mỗi nguy hiểm của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý đối với hợp chất có công thức (I) hoặc các thuốc khác có thể có lợi cũng được dự tính. Sáng chế cũng đề cập đến hỗn hợp của hợp chất theo sáng chế và chất chủ vận không biến cấu mGluR2 (hoặc chất chủ vận không biến cấu mGluR2/3). Sáng chế cũng đề cập đến hỗn hợp như vậy để sử dụng làm thuốc. Sáng chế cũng đề cập đến sản phẩm chứa (a) hợp chất theo sáng chế, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, và (b) chất chủ vận không biến cấu mGluR2 (hoặc chất chủ vận không biến cấu mGluR2/3), là chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt để điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh lý ở động vật có vú, bao gồm người, điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh được tác động hoặc được hỗ trợ bởi tác dụng điều biến thần kinh của chất điều biến biến cấu mGluR2, cụ thể là chất điều biến biến cấu mGluR2 dương. Các thuốc khác nhau chứa hỗn hợp hoặc sản phẩm như vậy có thể được kết hợp trong một chế phẩm cùng với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng, hoặc chúng có thể là chế phẩm riêng rẽ cùng với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

Các ví dụ sau đây được dùng để minh họa nhưng không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Lĩnh vực hóa học

Các phương pháp khác nhau để điều chế các hợp chất theo sáng chế được minh họa trong các ví dụ sau đây. Trừ khi có quy định khác, tất cả các nguyên liệu thu được từ các nhà cung cấp thương mại và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Dưới đây, “aq.” có nghĩa là chứa nước; “DCE” có nghĩa là 1,2-dicloetan, “DCM” có nghĩa là diclometan; “DIPE” có nghĩa là diisopropylete; “DIPEA” có nghĩa là *N,N*-diisopropyletylamin; “DMF” có nghĩa là *N,N*-dimetylformamit; “ES” có nghĩa là phun điện tử; “Et₃N” có nghĩa là trietylamin; “Et₂O” có nghĩa là dietyl ete; “EtOAc” có nghĩa là etyl axetat; “h” có nghĩa là giờ; “HPLC” có nghĩa là phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao; “HRMS” có nghĩa là phổ khối phân giải cao/phép đo phổ; “l” hoặc “L” có nghĩa là lít; “LRMS” có nghĩa là phép đo phổ khối phân giải thấp/phổ; “MeOH” có nghĩa là metanol; “phút” có nghĩa là nhiều phút; “mp” có nghĩa là nhiệt độ nóng chảy; “Pd(PPh₃)₄” là tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0); “RP” có nghĩa là pha đảo; “r.t.” có nghĩa là nhiệt độ trong phòng; “s” có nghĩa là nhiều giây; “sat.” có nghĩa là bão hòa; “SFC” có nghĩa là phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn; “sol.” có nghĩa là dung dịch; “THF” có nghĩa là tetrahydrofuran.

Phản ứng được hỗ trợ bởi vi sóng được tiến hành trong bình phản ứng chế độ đơn: bình phản ứng vi sóng Initiator™ Sixty EXP (Biotage AB), hoặc bình phản ứng nhiều chế độ: MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.).

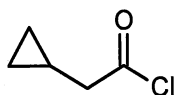
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Thin layer chromatography - TLC) được thực hiện trong các đĩa silicagel 60 F254 (Merck) sử dụng dung môi loại chất phản ứng. Phương pháp sắc ký cột mở được tiến hành trên silicagel, cỡ hạt 60 Å, mắt lưới = 230-400 (Merck) sử dụng các kỹ thuật tiêu chuẩn. Phương pháp sắc ký cột nhanh tự động được thực hiện bằng cách sử dụng các hộp nối sẵn từ Merck, trên silicagel không đều, cỡ hạt 15-40 µm (cột nhanh dùng một lần pha thông thường) trên hệ thống SPOT hoặc LAFLASH từ Armen Instrument.

Cấu hình hóa học lập thể tuyệt đối đối với một số các hợp chất được xác định bằng cách sử dụng tính lưỡng hướng sắc tuần hoàn dao động (vibrational circular dichroism - VCD). Chúng được đo trên Bruker Equinox 55 được trang bị PMA 37, trong pin ướt KBr sử dụng CD₂Cl₂ làm dung dịch (PEM: 1350cm⁻¹, LIA: 1mV, độ phân giải: 4 cm⁻¹). Phần mô tả về việc sử dụng VCD để xác định cấu hình tuyệt đối có thể được tìm thấy trong Dyatkin A.B. et. al, *chirality*, 14:215-219 (2002).

Bất cứ khi nào ký hiệu “RS” được chỉ ra trong bản mô tả, nó đều được dùng để chỉ hợp chất là hỗn hợp raxemic, trừ khi có quy định khác. Cấu hình hóa học lập thể đối với một số các hợp chất được chỉ rõ là “*R*” hoặc “*S*” khi hỗn hợp được tách riêng; đối với một số hợp chất, cấu hình hóa học lập thể được chỉ rõ là “**R*” hoặc “**S*” khi cấu hình hóa học lập thể tuyệt đối không được xác định mặc dù bản thân hợp chất được phân lập dưới dạng chất đồng phân lập thể đơn và đồng phân đối ảnh tinh khiết. Lượng dư chất đồng phân đối ảnh của các hợp chất được báo cáo ở đây được xác định bằng cách phân tích hỗn hợp raxemic bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (supercritical fluid chromatography - SFC) sau khi so sánh SFC của (các) chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ.

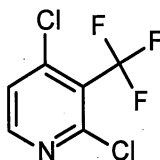
Điều chế các hợp chất trung gian

Phần mô tả 1 - Hợp chất trung gian 1



Axit xyclopropylaxetic ([CAS 5239-82-7], 50 g, 500 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (300 mL) tiếp đó là SOCl_2 (100 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2 giờ và tiếp đó dung môi được bay hơi để thu được hợp chất trung gian 1 (53 g, 90%), mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Phần mô tả 2 - Hợp chất trung gian 2

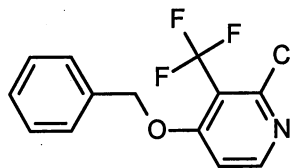


Bổ sung methyl 2,2-difluoro-2-(flosulfonyl)acetat ([CAS 680-15-9], 403 g, 2098 mmol) và CuI (403 g, 2,13 mol) vào dung dịch chứa 2,4-dicloro-3-iodopyridin ([CAS 343781-36-2], 290 g, 1058 mmol) trong DMF (1,7 L) được bổ sung vào, hỗn hợp phản ứng tiếp đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 5 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được làm mát và được lọc. Phần lọc được pha loãng bằng H_2O và được chiết bằng Et_2O và được rửa bằng dung dịch NH_3 . Lớp hữu cơ được

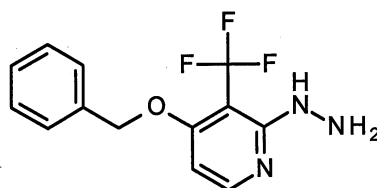
làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất trung gian 2 (160 g), mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Phần mô tả 3 - Hợp chất trung gian 3



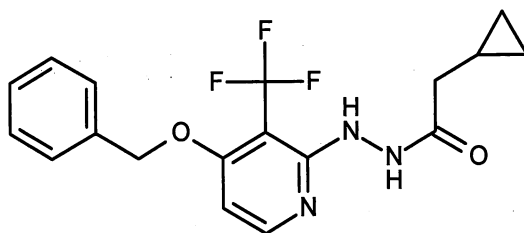
Bổ sung rượu benzyl (35 g, 325 mmol) vào dung dịch chứa NaH (60% trong dầu, 24g, 600 mmol) trong DMF (2 L) ở nhiệt độ 0°C , tiếp đó hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 2 phút. Hợp chất trung gian 2 (160 mg, 741 mmol) được bổ sung trong một phần, và được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng cách bổ sung H_2O và được chiết bằng Et_2O . Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/ EtOAc = 20/1). Các phần cất tinh khiết được thu và dung môi được bay hơi để thu được hợp chất trung gian 3 (100 g, 38%).

Phần mô tả 4 - Hợp chất trung gian 4



Bổ sung NH_2NH_2 hydrat (85% dung dịch trong nước, 300 g, 9,11 mol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 3 (100 g, 277 mmol) trong 1,4-dioxan (1,5 L), hỗn hợp phản ứng tiếp đó được gia nhiệt trong ống được bịt kín ở nhiệt độ 160°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không, được hòa tan trong DCM được rửa bằng NaHCO_3 . Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian 4 (90 g, 90%), mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

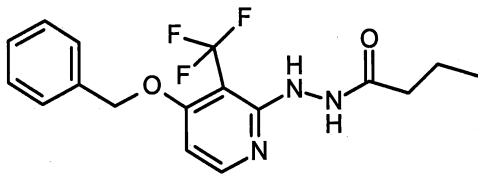
Phần mô tả 5 - Hợp chất trung gian 5



Bổ sung triethylamin (64,3 g, 636 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 4 (90 g, 318 mmol) trong CH_2Cl_2 (1,5 L), hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ 0°C , tiếp đó dung dịch chứa hợp chất trung gian 1 (53 g, 449 mmol) trong CH_2Cl_2 được bổ sung vào. Dung dịch được khuấy ở RT trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch bão hòa trong nước chứa NaHCO_3 , và được chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian 5 (104,4 g, 90%).

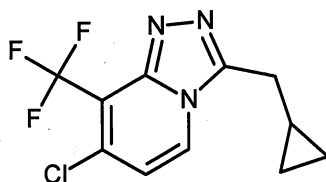
Các hợp chất trung gian sau đây được tổng hợp được tổng hợp theo trình tự tổng hợp tương tự với trình tự được báo cáo trong phần mô tả 5 (D5).

Hợp chất trung gian	Clorua axit	Điều kiện
Hợp chất trung gian 6	propionyl clorua ([CAS 79-03-8])	Chạy bổ sung ở RT.
Hợp chất trung gian 7	xyclobutanaxetyl clorua ([CAS 59543-38-3])	Điều kiện như trong D5.
Hợp chất trung gian 8	2-etoxy-axetyl clorua ([CAS 14077-58-8])	Điều kiện như trong D5.

Hợp chất trung gian	Clorua axit	Điều kiện
 Hợp chất trung gian 25	butyryl clorua ([CAS 141-75-3])	Điều kiện như trong D5.

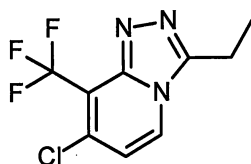
Phần mô tả 6

(a) Hợp chất trung gian 9



Bổ sung phospho(V) oxyclorua (84,7g, 553 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (71,3 g, 553 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian **5** (101 g, 277 mmol) trong CH₃CN (1,2 L). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong thời gian 38 giờ. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng dung dịch Na₂CO₃. Lớp hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄), được lọc và cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/EtOAc = 4/1). Các phần cất tinh khiết được thu và dung môi được bay hơi để thu được hợp chất trung gian **9** (31,39 g, 41%).

(b) Hợp chất trung gian 10

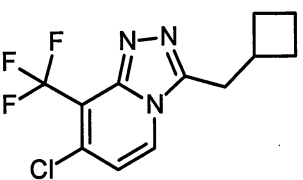
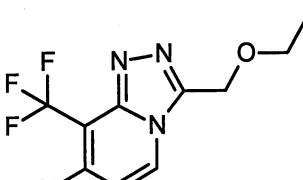
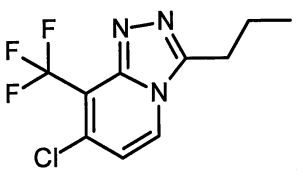


Phản ứng được tiến hành theo 4 mẻ tiếp đó được kết hợp cho các quy trình trung gian và quy trình tinh chế.

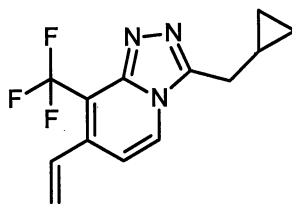
Bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (3,96 mL, 22,69 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian **6** (7 g, 20,6 mmol) trong DCE (50 mL), và tiếp đó bổ sung phospho oxyclorua (2,12 mL, 22,69 mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 5 phút. Tiếp đó DCM được bổ sung

vào và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch bão hòa chứa NaHCO_3 , (Na_2SO_4) được làm khô và được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất mong muốn, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gradien rửa giải: DCM 100% đến MeOH.NH_3 2% trong DCM) để tạo ra hợp chất trung gian **10** (2,5 g, 49%).

Các hợp chất trung gian dưới đây được tổng hợp theo trình tự tổng hợp tương tự với trình tự được báo cáo trong phần mô tả 6(a) hoặc (b).

Hợp chất trung gian	Nguyên liệu	Điều kiện
 Hợp chất trung gian 11	Hợp chất trung gian 7	Phản ứng được tiến hành như trong phần (a) nhưng trong CH_3CN . Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước đá/nước tiếp đó được rửa bằng dung dịch bão hòa NaHCO_3 . Và được chiết bằng DCM, (Na_2SO_4) được làm khô, được lọc và cô đặc. Phản ứng tinh chế được tiến hành trong Spot (hộp Si, dung môi rửa giải DCM/EtOAc lên đến 10 đến 20%).
 Hợp chất trung gian 12	Hợp chất trung gian 8	Phản ứng được tiến hành như trong phần (b). Tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silic dioxit; EtOAc trong DCM 0/100 đến 40/60).
 Hợp chất trung gian 26	Hợp chất trung gian 25	Phản ứng được tiến hành như trong phần (a). Tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silic dioxit; MeOH trong CH_2Cl_2 , từ 0/100 đến 4/96).

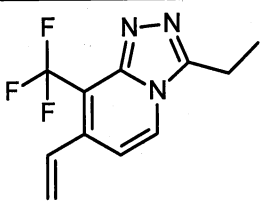
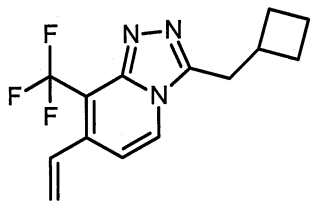
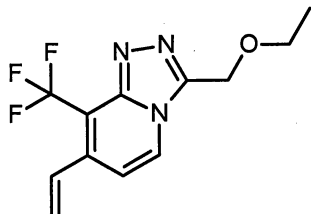
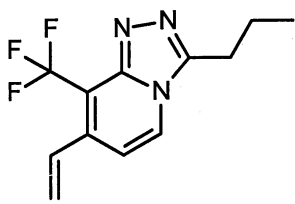
Phần mô tả 7 - Hợp chất trung gian 13



$(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (2,096 g, 1,81 mmol) được bổ sung vào dung dịch khuấy chứa hợp chất trung gian **9** (10 g, 36,28 mmol) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-

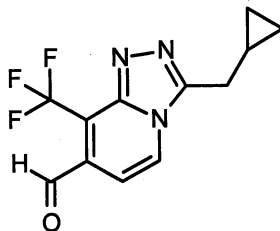
dioxoborolan ([CAS 75927-49-0], 7,77 mL, 43,53 mmol) trong dioxan được khử oxy (30 mL) và dung dịch bão hòa NaHCO_3 được khử oxy (30 mL) dưới khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc/nước và được lọc qua đệm chứa đất diatomit. Phần lọc được xử lý bằng nước muối và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và dung môi được bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silic dioxit; EtOAc trong CH_2Cl_2 0/100 đến 5/95). Phần cắt mong muốn được thu và được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian 13 (6,08, 63%) có dạng chất rắn màu vàng.

Các hợp chất trung gian sau đây được tổng hợp theo trình tự tổng hợp tương tự với trình tự được báo cáo trong phần mô tả 7.

Hợp chất trung gian	Nguyên liệu	Điều kiện
 Hợp chất trung gian 14	Hợp chất trung gian 10	Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 150°C . Tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silic dioxit; 7N dung dịch chứa amoniac trong metanol trong DCM 0/100 đến 1/9).
 Hợp chất trung gian 15	Hợp chất trung gian 11	Chiết bằng DCM, tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silic dioxit; MeOH trong DCM 4/96).
 Hợp chất trung gian 16	Hợp chất trung gian 12	Tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silic dioxit; EtOAc trong DCM 0/100 đến 10/90).
 Hợp chất trung gian 27	Hợp chất trung gian 26	Hỗn hợp phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ 150°C trong lò vi sóng. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silic dioxit; EtOAc trong DCM 0/100 đến 10/90).

Phần mô tả 8

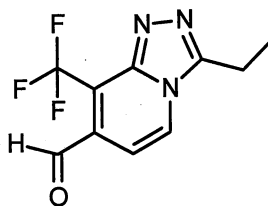
(a) Hợp chất trung gian 17



Osimi tetraoxit (2,5% trong t-BuOH, 10,103 mL, 0,781 mmol) và tiếp đó, natri periodat 12,53 g, 58,58 mmol) trong nước (48,5 mL) được bổ sung vào huyền phù chứa hợp chất trung gian 13 (6,08 g, 20,02 mmol) trong dioxan (192 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ.

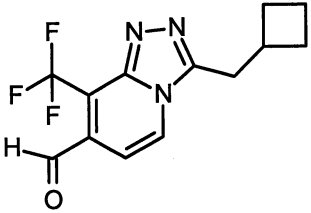
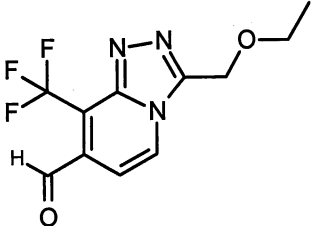
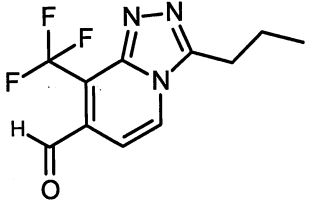
Hỗn hợp được xử lý bằng nước và EtOAc và nó được lọc qua đệm chứa đất diatomit. Phần lọc được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách riêng, được sấy khô (Na_2SO_4), được lọc và dung môi được bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được rửa bằng Et_2O và được lọc và làm khô để tạo ra hợp chất trung gian 17 (4,25 g, 79%) có dạng chất rắn màu nâu.

(b) Hợp chất trung gian 18



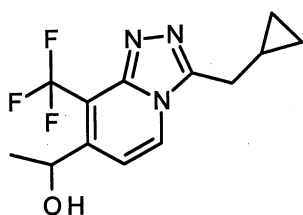
Huyền phù chứa natri periodat (5,04 g, 23,54 mmol) trong nước chung cất (19 mL) được bổ sung vào dung dịch khuấy chứa osimi tetraoxit (2,5% trong t-BuOH, 4,06 mL, 0,31 mmol) và hợp chất trung gian 14 (2,08 g, 7,85 mmol) trong dioxan (75 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 150 phút, và tiếp đó hỗn hợp được xử lý bằng NaHCO_3 bão hòa và nước muối, và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô đặc trong chân không. Sản phẩm được nghiền thành bột Et_2O và được lọc trong chân không, và cuối cùng được đặt trong tủ sấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 18 giờ, để tạo ra hợp chất trung gian 18 (1,6 g, 80%) ở dạng chất rắn màu nâu.

Các hợp chất trung gian sau đây được tổng hợp theo trình tự tổng hợp tương tự với trình tự được báo cáo trong phần mô tả 8.

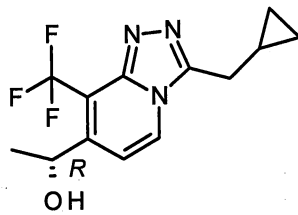
Hợp chất trung gian	Nguyên liệu	Điều kiện
 Hợp chất trung gian 19	Hợp chất trung gian 15	Quy trình như trong phần (a).
 Hợp chất trung gian 20	Hợp chất trung gian 16	Quy trình như trong phần (a).
 Hợp chất trung gian 28	Hợp chất trung gian 27	Quy trình như trong phần (a), thứ tự bổ sung: osimi tetroxit được bổ sung vào dung dịch khuấy chứa hợp chất trung gian 27 trong 1,4-dioxan, tiếp đó huyền phù chứa natri periodat trong nước và được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 2 giờ ở RT. Không cần lọc thông qua đệm chứa đất diatomit.

Phần mô tả 9

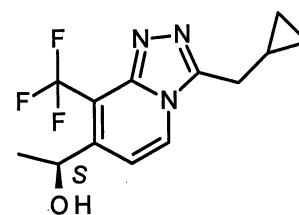
(a) Hợp chất trung gian 21a, 21b và 21c



Hợp chất trung gian 21a



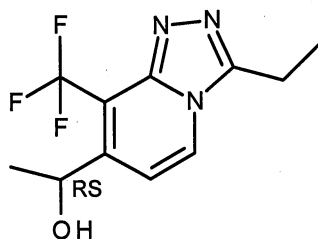
Hợp chất trung gian 21b



Hợp chất trung gian 21c

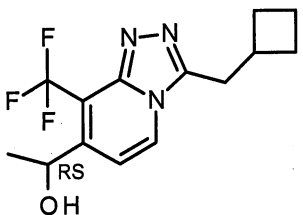
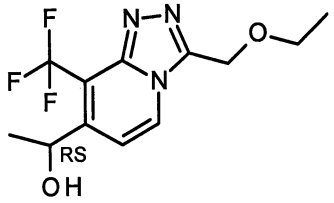
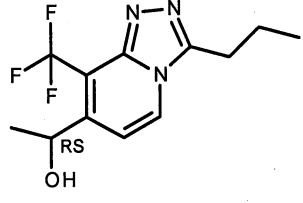
Metylmagiê bromua (1,4 M trong THF, 12,40 mL, 17,37 mmol) được bổ sung từng giọt vào huyền phù khuấy chứa hợp chất trung gian **17** (4,25 g, 15,79 mmol) trong THF (281,07 mL) ở nhiệt độ -20°C dưới khí N₂. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -20°C trong thời gian 45 phút. Sản phẩm thô được xử lý bằng dung dịch bão hòa chứa NH₄Cl và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô (Na₂SO₄), được lọc và cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silic dioxit; MeOH trong DCM 0/100 đến 4/96). Phần cắt mong muốn được thu và được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian **21a** (hỗn hợp racemic) (2,96 g, 66%). Hợp chất trung gian **21a** (1,82 g) được tinh chế bằng SFC không đối xứng gương: [Pha tĩnh: CHIRALPAK AD-H (5μm 250 x20 mm), pha động: 80% CO₂, 20% EtOH] thu được **21b** (*R*-chất đồng phân đối ảnh) (0,453 g, 10%) làm chất rắn màu xám nhạt và hợp chất trung gian **21c** (*S*-chất đồng phân đối ảnh) (0,439 g, 10%).

(b) Hợp chất trung gian **22**

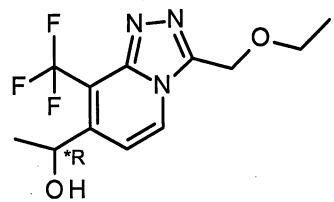
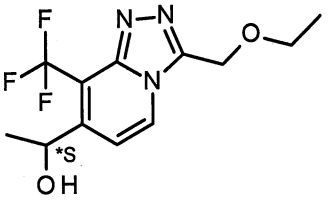


Metylmagiê bromua (1,4 M trong THF, 3,97 mL, 5,56 mmol) được bổ sung từng giọt vào huyền phù khuấy chứa hợp chất trung gian **18** (1,23 g, 5,06 mmol) trong THF (90 mL) ở nhiệt độ -20°C dưới khí N₂. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -20°C trong thời gian 45 phút. Sản phẩm thô được xử lý bằng dung dịch bão hòa chứa NH₄Cl và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô (Na₂SO₄), được lọc và cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silic dioxit; MeOH trong DCM 0/100 đến 4/96). Phần cắt mong muốn được thu và được cô đặc trong chân không. Cặn thu được do đó được nghiền nhỏ bằng Et₂O để tạo ra hợp chất trung gian **22** (620 mg, 35%) có dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Các hợp chất trung gian sau đó được tổng hợp theo trình tự tổng hợp tương tự với trình tự được báo cáo trong phần mô tả 9.

Hợp chất trung gian	Nguyên liệu	Điều kiện
 Hợp chất trung gian 23	Hợp chất trung gian 19	Quy trình (b).
 Hợp chất trung gian 24a	Hợp chất trung gian 20	Quy trình (b).
 Hợp chất trung gian 29	Hợp chất trung gian 28	Quy trình (b).

Hợp chất trung gian **24a** được tách thêm thành hợp chất trung gian **24b** và Hợp chất trung gian **24c**:

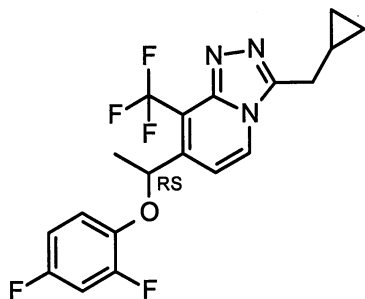
 Hợp chất trung gian 24b	 Hợp chất trung gian 24c
Các điều kiện SFC không đối xứng gương: Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 μm 250*30 mm; Pha động: 80% CO₂, 15% EtOH	

Ví dụ thực hiện sáng chế

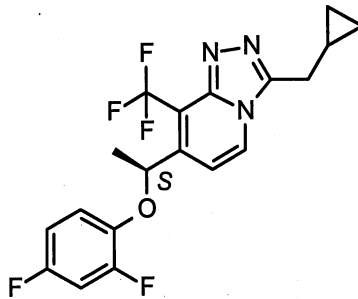
Điều chế các hợp chất cuối cùng

Ví dụ 1

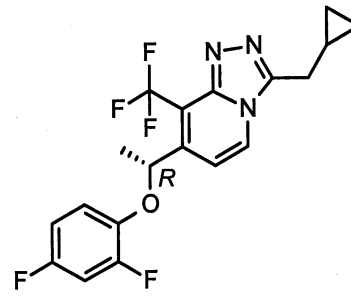
(a) Quy trình tổng hợp các hợp chất 4, 6 và 5



Hợp chất 4



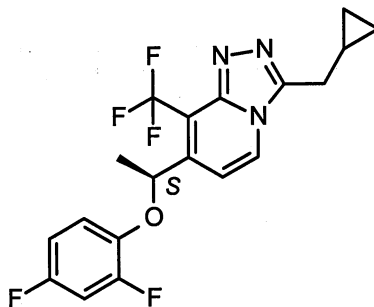
Hợp chất 6



Hợp chất 5

DIAD (2,07 mL, 10,52 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch khuấy chứa hợp chất trung gian **21a** (2 g, 7,01 mmol), 2,4-diflophenol (1,00 mL, 10,52 mmol) và triphenylphosphin (2,76 g, 10,52 mmol) trong THF (74,18 mL) ở nhiệt độ 0°C và dưới khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 10 phút dưới sự bức xạ vi sóng. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch bão hòa chứa NaHCO₃. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô (Na₂SO₄), được lọc và cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silic dioxit; MeOH trong DCM 0/100 to 97/3). Phần cắt mong muốn được thu và được cô đặc trong chân không. Cặn được nghiền nhỏ bằng DIPE để tạo ra hợp chất **4** (1,46 g, 52%) có dạng chất rắn màu trắng, mà được tinh chế bằng SFC không đối xứng gương [Pha tĩnh: Chiralpak AD (5μm 250*30 mm, Pha động: 85% CO₂, 15% iPrOH)], tạo ra hợp chất **6** (0,659 g, 24%) và hợp chất **5** (0,693 g, 25%).

(b) Quy trình tổng hợp thay thế hợp chất 6



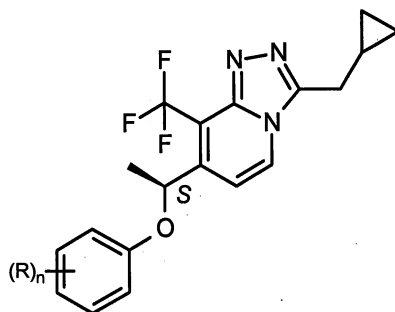
DIAD (31,06 μL , 0,16 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch khuấy chứa hợp chất trung gian **21b** (30 mg, 0,11 mmol), 2,4-diflophenol (15,07 μL , 0,16 mmol) và triphenylphosphin (41,38 mg, 0,16 mmol) trong THF (1,11 mL) ở nhiệt độ 0°C và dưới khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 10 phút dưới sự bức xạ vi sóng. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch bão hòa chứa NaHCO_3 . Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silic dioxit; MeOH trong DCM 0/100 to 97/3). Phần cắt mong muốn được thu và được cô đặc trong chân không. Cặn được nghiền nhỏ bằng DIPE để tạo ra hợp chất **6** (40 mg, 96%) có dạng chất rắn màu trắng.

(c) Tổng hợp hợp chất 6 muối hydroclorua (.HCl)

DIAD (207,06 μL , 1,05 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch khuấy chứa hợp chất trung gian **21b** (200 mg, 0,70 mmol), 2,4-diflophenol (100,45 μL , 1,05 mmol) và triphenylphosphin (275,84 mg, 1,0516 mmol) trong THF (4 mL) ở nhiệt độ 0°C và dưới khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 15 phút dưới sự bức xạ vi sóng. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch bão hòa chứa NaHCO_3 . Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng RP HPLC (Pha tĩnh: C18 XBridge 30 x 100 mm 5 μm , Pha động: Gradient từ 60% 0,1% $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$ pH=9 dung dịch trong nước, 40% CH_3CN đến 43% 0,1% $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$ pH=9 dung dịch trong nước, 57% CH_3CN), tạo ra cặn rắn màu trắng được hòa tan trong Et_2O (8 mL) và 1,4-dioxan (0,5 mL). Do đó HCl thu được được bổ sung từng giọt vào dung dịch (4M trong dioxan, 200 μL). Kết tủa rắn màu

trắng được lọc, được rửa bằng Et₂O, được làm khô (Na₂SO₄) và được bay hơi dưới chân không. Cặn màu trắng do đó thu được được nghiền nhỏ bằng Et₂O để tạo ra hợp chất **6**. HCl (110 mg, 36%) có dạng chất rắn màu trắng.

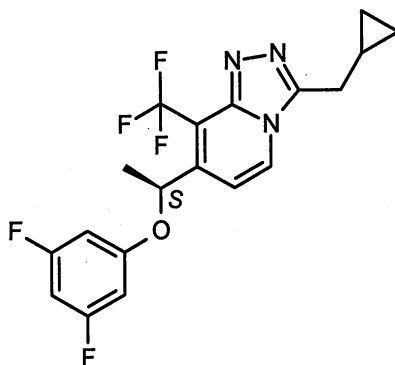
Các hợp chất dưới đây được tổng hợp theo trình tự tổng hợp tương tự với trình tự được báo cáo trong ví dụ 1(b), bắt đầu từ hợp chất trung gian **21b**.



Hợp chất số	(R) _n
9	
10	
11	

Hợp chất số	(R) _n
12	
13	
14	

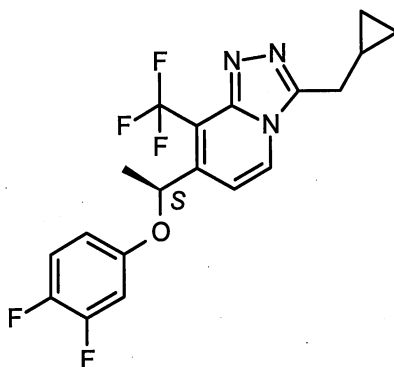
Ví dụ 2 - Tổng hợp hợp chất 7



Quy trình (a): DIAD (31,06 μL , 0,158 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch khuấy chứa hợp chất trung gian **21b** (30 mg, 0,105 mmol), 3,5-diflophenol (20,52 mg, 0,158 mmol) và triphenylphosphin (41,38 mg, 0,158 mmol) trong THF (1,113 mL) ở nhiệt độ 0°C và dưới khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 10 phút dưới sự bức xạ vi sóng. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch bão hòa chứa NaHCO_3 . Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silic dioxit; MeOH trong DCM 0/100 đến 96/4). Phần cắt mong muốn được thu và được cô đặc trong chân không. Cặn được nghiền nhỏ bằng DIPE để tạo ra hợp chất **7** (21 mg, 50%) có dạng chất rắn màu trắng.

Quy trình (b): Hợp chất thay thế **7** cũng được tổng hợp theo trình tự tổng hợp tương tự với trình tự được báo cáo trong ví dụ 1(b), bắt đầu từ hợp chất trung gian **21b**.

Ví dụ 3 - Tổng hợp hợp chất 8

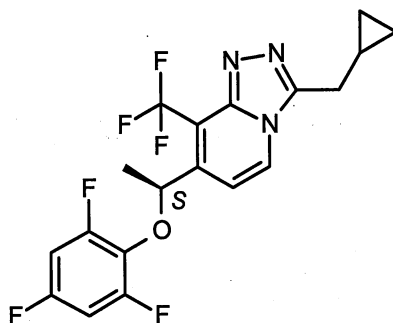


Quy trình (a): DIAD (31,06 μL , 0,158 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch khuấy chứa hợp chất trung gian **21b** (30 mg, 0,105 mmol), 3,4-diflophenol

(20,52 mg, 0,158 mmol) và triphenylphosphin (41,38 mg, 0,158 mmol) trong THF (1,11 mL) ở nhiệt độ 0°C và dưới khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 10 phút dưới sự bức xạ vi sóng. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch bão hòa chứa NaHCO₃. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô (Na₂SO₄), được lọc và cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silic dioxit; MeOH trong DCM 0/100 đến 96/4). Phần cắt mong muốn được thu và được cô đặc trong chân không. Cặn được nghiền nhỏ bằng DIPE để tạo ra hợp chất **8** (10,6 mg, 25%) có dạng chất rắn màu trắng.

Quy trình (b): Hợp chất thay thế **8** cũng được tổng hợp theo trình tự tổng hợp tương tự với trình tự được báo cáo trong ví dụ 1(b), bắt đầu từ hợp chất trung gian **21b**.

Ví dụ 4 - Tổng hợp hợp chất 15

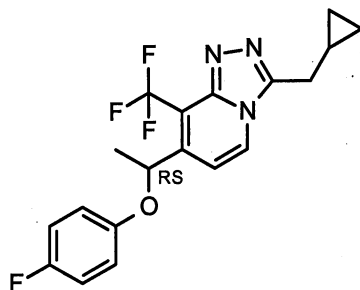


Quy trình (a): DIAD (155,3 μ L, 0,789 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch khuấy chứa hợp chất trung gian **21b** (150 mg, 0,526 mmol), 2,4,6-triflophenol (116,8 mg, 0,789 mol) và triphenylphosphin (206,88 mg, 0,789 mmol) trong THF (5,56 mL) ở nhiệt độ 0°C và dưới khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 10 phút dưới lò vi sóng. Hỗn hợp được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng dung dịch bão hòa chứa NaHCO₃. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô (Na₂SO₄), được lọc và cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silic dioxit; MeOH/NH₃ 7 N trong DCM 0/100 đến 90/10). Phần cắt mong muốn được thu và được cô đặc trong chân không, tiếp đó tinh chế bằng RP HPLC (Pha tĩnh: C18 XBridge 30 x 100 mm 5 μ m, Pha động: Gradient từ 54% 0,1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH=9 dung dịch trong nước, 46% CH₃CN đến 64% 0,1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH=9 dung dịch trong nước, 36% CH₃CN) tạo ra dầu

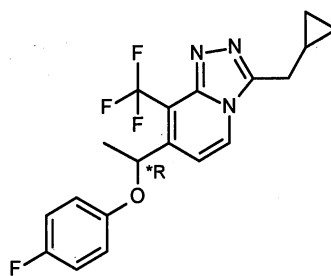
không màu mà được kết tinh trong khoảng thời gian (2 ngày). Chất rắn được nghiền nhỏ bằng heptan để tạo ra hợp chất **15** (129,8 mg, 59%) có dạng chất rắn màu trắng.

Quy trình (b): Hợp chất thay thế **15** cũng được tổng hợp theo trình tự tổng hợp tương tự với trình tự được báo cáo trong ví dụ 1(b), bắt đầu từ hợp chất trung gian **21b**.

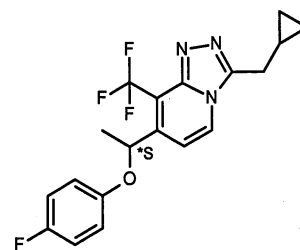
Ví dụ 5 - Tổng hợp hợp chất 1, 2 và 3



Hợp chất 1



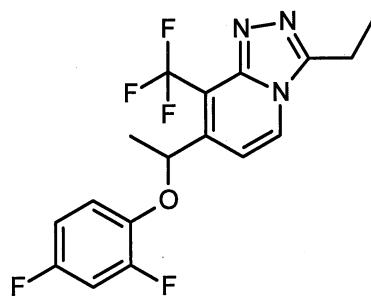
Hợp chất 2



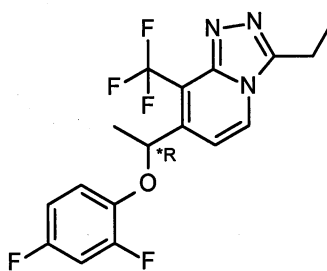
Hợp chất 3

Các hợp chất **1**, **2** và **3** được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1(a). Do đó, phản ứng của DIAD (500,05 μ L, 2,54 mmol), hợp chất trung gian **21a** (483 mg, 1,69 mmol), 4-fluorophenol (227,77 mg, 2,03 mmol) và triphenylphosphin (666,14 mg, 2,54 mmol) trong THF (17,91 mL) như được mô tả trong ví dụ 1(a) thu được cặn mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silic dioxit; EtOAc trong DCM 0/100 đến 90/10). Phần cất mong muốn được thu và được cô đặc trong chân không. Cặn tạo thành được nghiền nhỏ bằng DIPE để tạo ra hợp chất **1** (320 mg, 50%) có dạng chất rắn màu trắng, mà được tinh chế bằng SFC không đối xứng gương [Pha tĩnh: Chiralpak AD (5 μ m 250*30 mm, Pha động: 77% CO₂, 23% MeOH)], tạo ra hợp chất **2** (131mg, 20%) và hợp chất **3** (129 mg, 20%) có dạng chất rắn màu trắng.

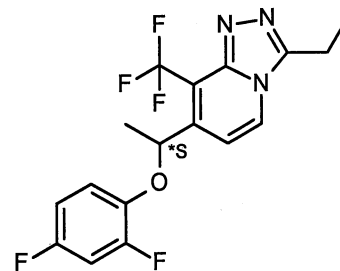
Ví dụ 6 - Tổng hợp các hợp chất 24, 26, và 27



Hợp chất 24



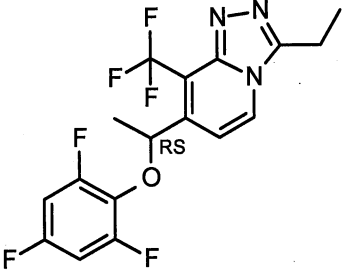
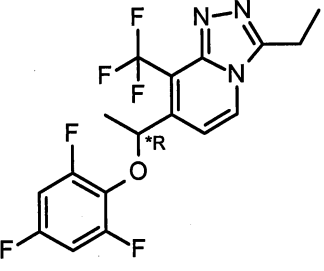
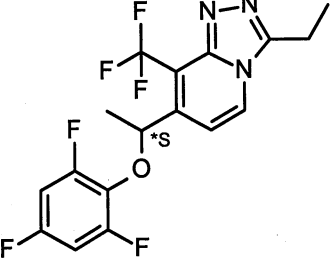
Hợp chất 26

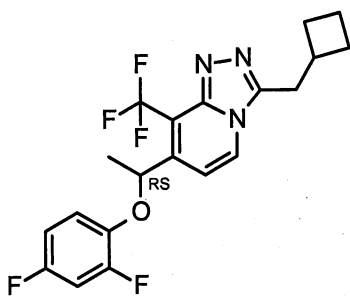
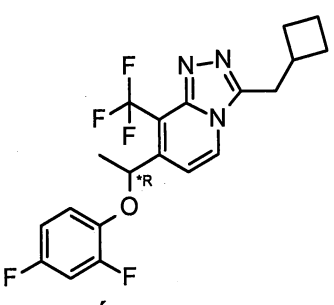
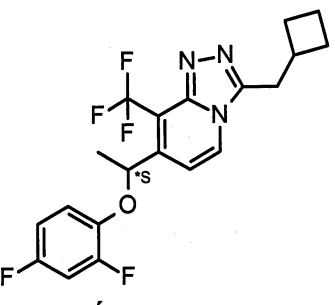


Hợp chất 27

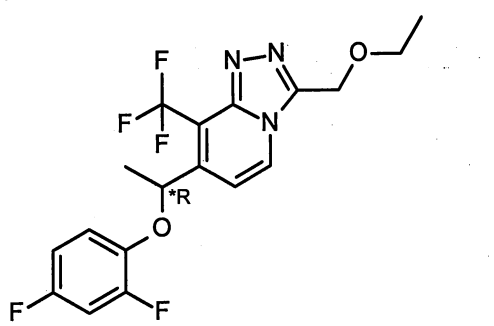
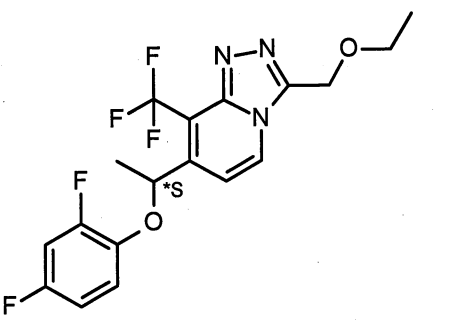
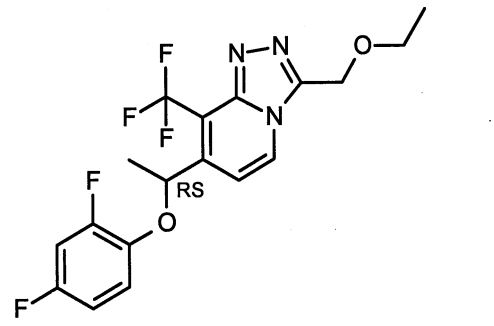
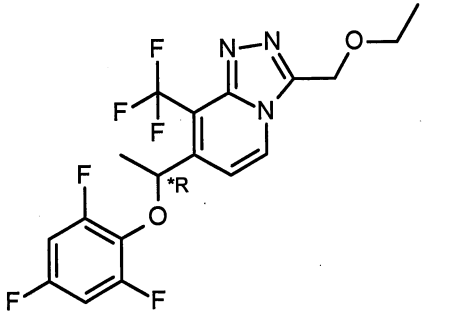
Các hợp chất **24**, **26** và **27** được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1(a). Do đó, phản ứng của DIAD (364,57 μ L, 1,85 mmol), hợp chất trung gian **22** (320 mg, 1,23 mmol), 2,4-diflophenol (176,86 μ L, 1,85 mmol) và triphenylphosphin (485,67 mg, 1,85 mmol) trong THF (13,06 mL) như được mô tả trong ví dụ 1(a) thu được cặn mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silic dioxit; MeOH trong DCM 0/100 đến 96/4). Phần cất mong muốn được thu và được cô đặc trong chân không để tạo ra dầu không màu mà được kết tinh bằng DIPE để tạo ra hợp chất **24** có dạng chất rắn màu trắng, mà được tinh chế bằng RP HPLC (Pha tĩnh: C18 XBridge 30 x 100 mm 5 μ m; pha động: Gradient từ 54% 0,1% $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$ pH=9 dung dịch trong nước, 46% CH_3CN đến 64% 0,1% $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$ pH=9 dung dịch trong nước, 36% CH_3CN) tạo ra dầu không màu mà được kết tinh nhờ nghiền nhỏ bằng heptan để tạo ra 240 mg (52%) hợp chất **24** có dạng chất rắn màu trắng, mà tiếp đó được tinh chế bằng SFC không đối xứng gương (Pha tĩnh: CHIRALPAK AD-H 5 μ m 250x20mm; pha động: 85% CO_2 , 15% iPOH (0,3% iPrNH₂)), tạo ra hợp chất **26** (103 mg, 22%) và hợp chất **27** (107 mg, 23%).

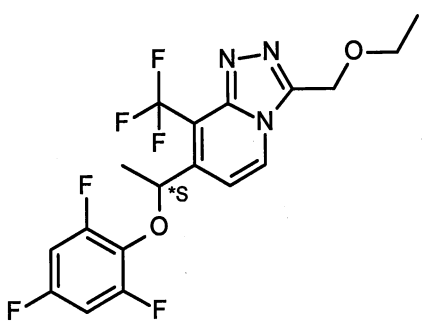
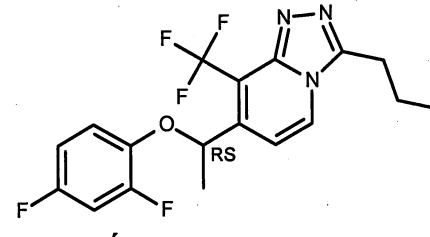
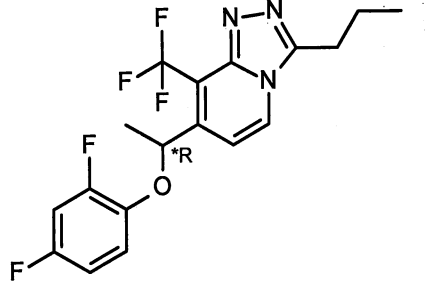
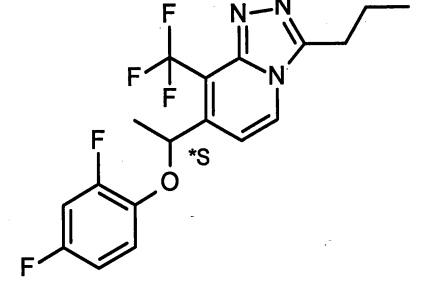
Các hợp chất dưới đây được thu theo trình tự tổng hợp tương tự với trình tự được báo cáo trong ví dụ 1(a).

 Hợp chất 25	 Hợp chất 28	 Hợp chất 29
Nguyên liệu: Hợp chất trung gian 22 Các điều kiện SFC không đối xứng gương: Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5μm 250 x 20 mm); Pha động: 85% CO_2, 15% hỗn hợp chứa EtOH/iPrOH 50/50 thể tích/thể tích (+0,3% iPrNH₂)		

 Hợp chất 16	 Hợp chất 17	 Hợp chất 18
Nguyên liệu: Hợp chất trung gian 23 Các điều kiện SFC không đối xứng gương: Pha tĩnh: Chiralpak AD-H (5 μm 250*30 mm); Pha động: 80% CO₂, 20% hỗn hợp MeOH/iPrOH 50/50 thể tích/thể tích (+0,3% iPrNH₂)		

Các hợp chất dưới đây được tổng hợp theo trình tự tổng hợp tương tự với trình tự được báo cáo trong ví dụ 1(b), bắt đầu từ các hợp chất trung gian được chỉ ra.

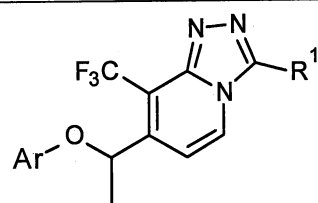
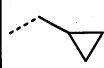
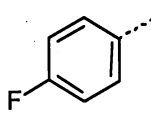
 Hợp chất 20; thu được từ hợp chất trung gian 24c	 Hợp chất 21; thu được từ hợp chất trung gian 24b
 Hợp chất 19; thu được từ hợp chất trung gian 24a	 Hợp chất 22; thu được từ hợp chất trung gian 24c

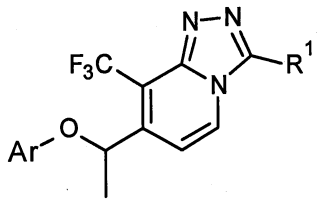
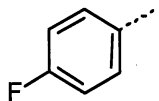
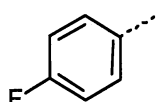
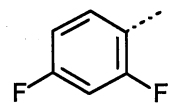
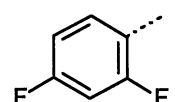
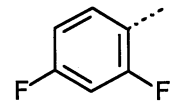
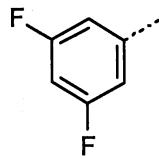
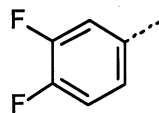
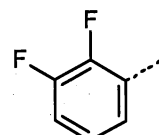
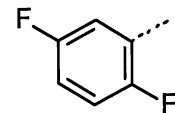
 Hợp chất 23; thu được từ hợp chất trung gian 24b	 Hợp chất 30; thu được từ hợp chất trung gian 29
 Hợp chất 31;	 Hợp chất 32;
Nguyên liệu: Hợp chất trung gian 30 Các điều kiện SFC không đối xứng gương: Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5μm 250 x 20 mm); Pha động: 85% CO₂, 15% iPrOH.	

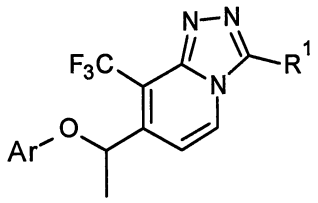
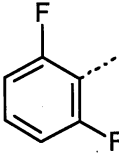
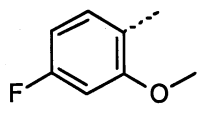
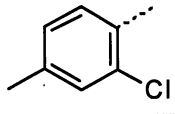
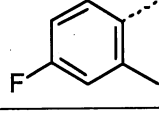
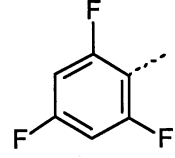
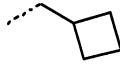
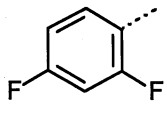
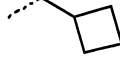
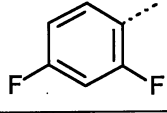
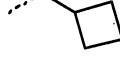
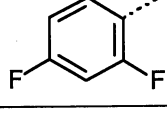
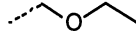
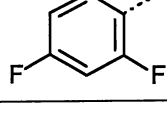
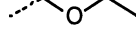
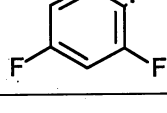
Bảng 1 dưới đây liệt kê các hợp chất bổ sung có công thức (I) mà được điều chế tương tự với các ví dụ nêu trên (Ví dụ số).

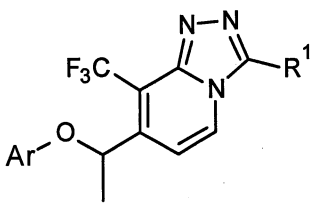
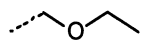
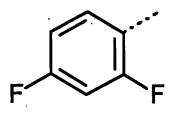
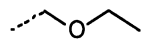
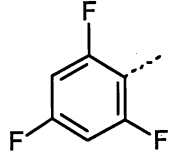
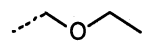
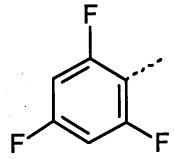
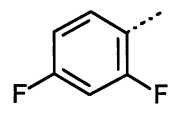
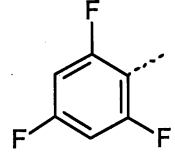
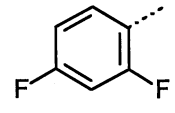
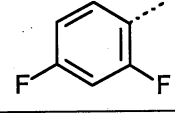
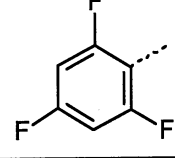
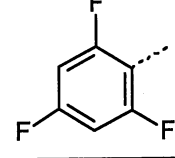
Bảng 1 : Các hợp chất ví dụ có công thức (I)

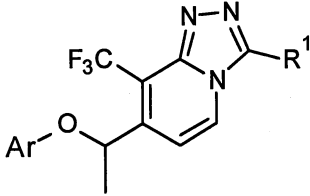
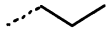
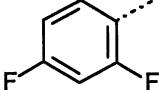
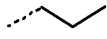
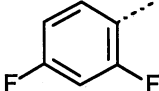
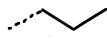
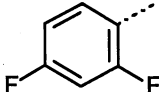
chỉ ra rằng quy trình thử nghiệm được mô tả trong các ví dụ.

				
Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	Ar	Hóa học lập thể
1	E5 [#]			RS

				
Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	Ar	Hóa học lập thể
2	E5 [#]			*R
3	E5 [#]			*S
4	E1 [#]			RS
5	E1 [#]			R
6	E1(a) và (b) [#]			S
6.HCl	E1(c)*			
7	E2 [#]			S
8	E3 [#]			S
9	E1(b)			S
10	E1(b)			S

				
Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	Ar	Hóa học lập thể
11	E1(b)			S
12	E1(b)			S
13	E1(b)			S
14	E1(b)			S
15	E4 [#]			S
16	E1(a)			RS
17	E1(a)			*R
18	E1(a)			*S
19	E1(b)			RS
20	E1(b)			*R

				
Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	Ar	Hóa học lập thể
21	E1(b)			*S
22	E1(b)			*R
23	E1(b)			*S
24	E6 [#]			RS
25	E1(a)			RS
26	E6 [#]			*R
27	E6 [#]			*S
28	E1(a)			*R
29	E1(a)			*S

				
Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	Ar	Hóa học lập thể
30	E1(b)			RS
31	E1(b)			*R
32	E1(b)			*S

Phân phân tích

Các vòng quay quang học

Các vòng quay quang học được đo trên máy đo phân cực Perkin-Elmer 341 có đèn natri và được báo cáo như sau: $[\alpha]^{\circ}(\lambda, c \text{ g/100ml, dung môi, } T^{\circ}\text{C})$.

$[\alpha]_{\lambda}^T = (100\alpha) / (l \times c)$: trong đó l là chiều dài con đường theo dm và c là nồng độ theo g/100 ml đối với mẫu ở nhiệt độ $T (^{\circ}\text{C})$ và chiều dài bước sóng λ (theo nm). Nếu chiều dài bước sóng của ánh sáng được sử dụng là 589 nm (dòng natri D), tiếp đó ký tự D có thể được sử dụng thay thế. Dấu hiệu của sự quay (+ hoặc -) luôn luôn nên được đưa ra. Khi sử dụng phương trình này, nồng độ và dung môi luôn luôn được để trong ngoặc đơn sau vòng quay. Vòng quay được báo cáo bằng cách sử dụng độ và không có đơn vị nồng độ được đưa ra (được giả thuyết là g/100 ml).

LCMS

Đối với sự mô tả (LC)MS của các hợp chất theo sáng chế, các phương pháp dưới đây được sử dụng.

Quy trình chung

Phép đo bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (High Performance Liquid Chromatography - HPLC) được thực hiện bằng cách sử dụng bơm LC, điốt

dây (DAD) hoặc máy dò UV và cột như được chỉ rõ trong các phương pháp tương ứng. Nếu cần, các bộ dò bổ sung được bao gồm (xem bảng về các phương pháp dưới đây).

Dòng từ cột được đưa vào máy đo phổ khối (Mass Spectrometer - MS) mà được cấu tạo bằng nguồn ion áp suất khí quyển. Điều này nằm trong hiểu biết của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực để điều chỉnh các thông số âm điệu (ví dụ, khoảng quét, thời gian dừng...) để thu được các ion cho phép nhận biết khối lượng phân tử (MW) đồng vị đơn nhỏ của hợp chất (MW). Việc thu dữ liệu được tiến hành bằng phần mềm thích hợp.

Các hợp chất được mô tả bằng thời gian lưu giữ trong thử nghiệm của chúng (R_t) và các ion. Nếu khác biệt không được chỉ rõ trong bảng dữ liệu, ion phân tử được báo cáo tương ứng với $[M+H]^+$ (phân tử được proton hóa) và/hoặc $[M-H]^-$ (phân tử được khử proton). Trong trường hợp hợp chất không thể ion hóa trực tiếp loại sản phẩm cộng được chỉ rõ (tức là $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, v.v.). Đối với các phân tử có nhiều mẫu đồng vị (Br, Cl..), trị số báo cáo là trị số thu được đối với khối lượng chất đồng vị thấp nhất. Tất cả các kết quả thu được bằng tính bất định của thử nghiệm được kết hợp chung với phương pháp được sử dụng.

Dưới đây, “SQD” có nghĩa là Single Quadrupole Detector, “RT” nhiệt độ trong phòng, “BEH” lai etylsiloxan/silic dioxit được liên kết cầu, “HSS” Silic dioxit nồng độ cao, “DAD” Máy dò diốt dây.

Bảng 2. Mã phương pháp LCMS (Dòng được biểu hiện theo mL/phút; nhiệt độ cột (T) theo °C; Thời gian chạy theo phút).

Thiết bị	Cột	Pha động	Gradien	Dòng ----- Col T	Thời gian chạy	Phương pháp LCMS
Waters: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	Agilent: Eclipse Plus C18 RRHD (1,8µm, 2,1x50m m)	A: 95% CH ₃ COON H ₄ 6,5mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 5% A trong 4,6 phút, được giữ trong thời gian 0,4 phút	1 ----- 50	5	1

Thiết bị	Cột	Pha động	Gradient	Dòng ----- Col T	Thời gian chạy	Phương pháp LCMS
Waters: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	Waters: CSH™ C18 (1,7µm, 2,1x50m m)	A: 95% CH ₃ COON H ₄ 6,5mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 5% A trong 4,6 phút, được giữ trong thời gian 0,4 phút	1 ----- 50	5	2
Waters: Acquity UPLC® - DAD và Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1,7µm, 2,1x100m m)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 7mM / 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	84,2% A trong thời gian 0,49 phút, đến 10,5% A trong 2,18 phút, được giữ trong thời gian 1,94 phút, trở lại đến 84,2% A trong 0,73 phút, được giữ trong 0,73 phút.	0,343 ----- 40	6,2	3
Waters: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	Waters: CSH™ C18 (1,7µm, 2,1x50m m)	A: 95% CH ₃ COON H ₄ 6,5mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 5% A trong 7,8 phút, được giữ trong thời gian 1,2 phút	1 ----- 50	9	4

Nhiệt độ nóng chảy

Các trị số là trị số đỉnh, và thu được bằng tính bất định của thử nghiệm mà thường có liên quan đến phương pháp phân tích này.

Thiết bị Mettler FP 81HT / FP90

Đối với nhiều hợp chất, nhiệt độ nóng chảy được xác định trong các ống mao quản mở trên thiết bị FP 81HT / FP90 (Mettler-Toledo). Nhiệt độ nóng chảy được

đo bằng gradien nhiệt độ bằng 1, 3, 5 hoặc 10°C/phút. Nhiệt độ tối đa là 300°C. Nhiệt độ nóng chảy được đọc từ thiết bị hiển thị số.

Bảng 3 : Dữ liệu hóa lý đối với một số hợp chất, thời gian lưu giữ (R_t) theo phút, đỉnh $[M+H]^+$ (phân tử được proton hóa), phương pháp LCMS và mp (nhiệt độ nóng chảy theo °C). (n.d. = không được xác định)

Hợp chất số	Mp (°C)	R_t (phút)	$[MH^+]$	Phương pháp LCMS	Vòng quay quang học
1	156,3	2,32	380	1	
2	176,9	2,93	380	3	-58,5° (589 nm, c 0,53 khối lượng/thể tích%, DMF, 20°C)
3	177,3	2,93	380	3	+59,4° (589 nm, c 0,52 khối lượng/thể tích%, DMF, 20°C)
4	121,7	2,41	398	1	
5	142	2,99	398,3	3	+95,7° (589 nm, c 0,69 khối lượng/thể tích%, DMF, 20°C)
6	142,4	2,99	398,2	3	-95,4° (589 nm, c 0,7 khối lượng/thể tích%, DMF, 20°C)
7	170,08	2,37	398	2	-55,7° (589 nm, c 0,96 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)
8	n.d.	2,32	398	2	n.d.
9	n.d.	2,32	398	2	n.d.
10	n.d.	2,25	398	2	n.d.
11	n.d.	2,28	398	2	n.d.
12	n.d.	2,16	410	2	n.d.
13	144,1	2,68	410	2	n.d.

Hợp chất số	Mp (°C)	R _t (phút)	[MH ⁺]	Phương pháp LCMS	Vòng quay quang học
14	161,7	2,51	394	2	n.d.
15	80,3	2,37	416	2	-167,0 ° (589 nm, c 0,55 khối lượng/thể tích%, DMF, 20°C)
16	n.d.	2,50	412	2	n.d.
17	n.d.	3,12	412	3	n.d.
18	n.d.	3,12	412	3	n.d.
19	n.d.	2,39	402	2	n.d.
20	n.d.	2,3	402	2	n.d.
21	n.d.	3,36	402		n.d.
22	n.d.	2,35	420	2	n.d.
23	n.d.	2,35	420	2	n.d.
24	135.7	2,05	372	2	n.d.
25	138.3	2,13	390	2	n.d.
26	n.d.	2,80	372	3	-83,9 ° (589 nm, c 0,52 khối lượng/thể tích %, DMF, 25°C)
27	n.d.	2,80	372	3	+92,1 ° (589 nm, c 0,55 khối lượng/thể tích %, DMF, 25°C)
28	n.d.	2,85	390	3	-129,2 ° (589 nm, c 0,5 khối lượng/thể tích %, DMF, 25°C)
29	n.d.	2,85	390	3	+137,3 ° (589 nm, c 0,51 khối lượng/thể tích %, DMF, 25°C)

Hợp chất số	Mp (°C)	R _t (phút)	[MH ⁺]	Phương pháp LCMS	Vòng quay quang học
30	130,6	2,29	386	2	n.d.
31	127,85	2,29	386	2	-67,5 ° (589 nm, c 0,83 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)
32	127,69	2,29	386	2	+89,5 ° (589 nm, c 0,83 khối lượng/thể tích %, DMF, 20°C)

SFC-MS

Quy trình chung

Phép đo SFC được tiến hành bằng cách sử dụng hệ thống phân tích từ thiết bị Berger bao gồm môđun kiểm soát chất lỏng bơm kép FCM-1200 để phân phối cacbon dioxit (CO₂) và bộ cải biến, thiết bị lấy mẫu chất lỏng tự động CTC Analytics, môđun kiểm soát nhiệt TCM-20000 để gia nhiệt cột từ nhiệt độ trong phòng đến 80°C. Máy dò điốt dây quang Agilent 1100 UV được trang bị pin dòng áp suất cao lên đến 400 bar (4.10⁷ Pa) được sử dụng. Dòng từ cột được tách vào máy đo phổ khối MS. Máy dò MS được cấu tạo bằng nguồn ion hóa áp suất khí quyển. Các thông số ion hóa sau đây đối với quang phổ kế Waters ZQ là: bộ xử lý bề mặt: 9µa, nhiệt độ nguồn: 140°C, điện thế nón: 30 V, nhiệt độ đầu dò 450°C, bộ chiết 3 V, khí khí khử solvat hóa 400L/giờ, khí nón 70 L/giờ. Nitơ được sử dụng làm khí dung. Việc thu dữ liệu được tiến hành bằng hệ thống dữ liệu Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Phương pháp 1: Ngoài quy trình chung: Sự tách không đối xứng gương phân tích trong SFC-MS được tiến hành trên cột CHIRALPAK AD DAICEL (10 µm, 4,6 x 250 mm) ở nhiệt độ 35°C với lưu lượng bằng 3,0 ml/phút. Pha động là 85% CO₂, 15% iPrOH (+ 0,3% iPrNH₂) được giữ 7 phút ở chế độ đẳng dung môi.

Phương pháp 2: Ngoài quy trình chung: Sự tách không đối xứng gương phân tích trong SFC-MS được tiến hành trên cột CHIRALPAK AD DAICEL (10 µm, 4,6

x 250 mm) ở nhiệt độ 35°C với lưu lượng bằng 3,0 ml/phút. Pha động là 75% CO₂, 15% iPrOH (+ 0,3% iPrNH₂) được giữ 7 phút ở chế độ đẳng dung môi.

Phương pháp 3: Ngoài quy trình chung: Sự tách không đối xứng gương phân tích trong SFC-MS được tiến hành trên cột CHIRALPAK AD DAICEL (10 µm, 4,6 x 250 mm) ở nhiệt độ 35°C với lưu lượng bằng 3,0 ml/phút. Pha động là 80% CO₂, 10% Metanol + 10% iPrOH (+ 0,3% iPrNH₂) được giữ 7 phút ở chế độ đẳng dung môi.

Bảng 4: Dữ liệu SFC phân tích - R_t có nghĩa là thời gian lưu giữ (theo phút), [M+H]⁺ có nghĩa là khối lượng được proton hóa của hợp chất, phương pháp dùng để chỉ phương pháp được sử dụng để phân tích SFC/MS của các hợp chất tinh khiết đồng phân đối ảnh. Phép đo được so sánh đối với hỗn hợp.

Hợp chất Số	R _t	[M+H] ⁺	Diện tích UV %	Phương pháp	Thứ tự rửa giải chất đồng phân*
6	4,28	398	100	1	A
5	5,98	398	100	1	B
2	2,13	380	100	2	A
3	2,97	380	100	2	B
17	2,46	412	100	3	A
18	3,12	412	100	3	B
31	2,93	386	100	1	A
32	3,81	386	100	1	B

*A có nghĩa là chất đồng phân thứ nhất rửa giải. B có nghĩa là chất đồng phân thứ hai rửa giải.

Phương pháp cộng hưởng từ hạt nhân (Nuclear Magnetic Resonance - NMR)

Đối với nhiều hợp chất, phổ ¹H NMR được ghi lại trên khối phổ Bruker DPX-400 hoặc trên khối phổ kế Bruker AV-500 bằng trình tự xung tiêu chuẩn, hoạt động ở 400 MHz và 500 MHz tương ứng. Độ dịch chuyển hóa học (δ) được báo cáo theo

từ trường thấp phần triệu (ppm) từ tetrametylsilan (TMS), mà được sử dụng làm tiêu chuẩn nội.

Hợp chất số 6: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,30 - 0,38 (m, 2 H), 0,59 - 0,68 (m, 2 H), 1,14 - 1,22 (m, 1 H), 1,72 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H), 3,02 - 3,14 (m, 2 H), 5,84 (q, $J=6,3$ Hz, 1 H), 6,67 - 6,73 (m, 1 H), 6,80 - 6,89 (m, 2 H), 7,30 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H), 8,11 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H)

Hợp chất số 7: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,30 - 0,39 (m, 2 H), 0,59 - 0,68 (m, 2 H), 1,11 - 1,23 (m, 1 H), 1,70 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H), 3,01 - 3,14 (m, 2 H), 5,83 (q, $J=6,2$ Hz, 1 H), 6,35 - 6,45 (m, 3 H), 7,13 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 8,08 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H)

Hợp chất số 8: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,30 - 0,38 (m, 2 H), 0,58 - 0,68 (m, 2 H), 1,11 - 1,22 (m, 1 H), 1,69 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 3,01 - 3,13 (m, 2 H), 5,79 (q, $J=6,2$ Hz, 1 H), 6,53 (dtd, $J=9,2, 3,1, 3,1, 1,7$ Hz, 1 H), 6,72 (ddd, $J=11,6, 6,5, 3,1$ Hz, 1 H), 6,95 - 7,04 (m, 1 H), 7,15 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H), 8,07 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H)

Hợp chất số 15: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,30 - 0,41 (m, 2 H), 0,59 - 0,71 (m, 2 H), 1,16 - 1,25 (m, 1 H), 1,70 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H), 3,05 - 3,16 (m, 2 H), 5,80 (q, $J=6,4$ Hz, 1 H), 6,62 - 6,70 (m, 2 H), 7,45 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H), 8,16 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H)

Hợp chất số 13: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,27 - 0,39 (m, 2 H), 0,58 - 0,67 (m, 2 H), 1,12 - 1,21 (m, 1 H), 1,73 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 3,06 (qd, $J=15,4, 6,6$ Hz, 2 H), 5,92 (q, $J=6,4$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 6,89 (dd, $J=8,4, 1,4$ Hz, 1 H), 7,18 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 8,07 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H)

Hợp chất số 14: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,28 - 0,39 (m, 2 H), 0,57 - 0,69 (m, 2 H), 1,12 - 1,21 (m, 1 H), 1,70 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 3,01 - 3,12 (m,

2 H), 5,79 (q, $J=6,6$ Hz, 1 H), 6,55 (dd, $J=9,0, 4,3$ Hz, 1 H), 6,69 (td, $J=8,5, 3,0$ Hz, 1 H), 6,87 (dd, $J=9,0, 2,9$ Hz, 1 H), 7,17 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H), 8,06 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H)

Hợp chất số 20: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,22 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H), 1,72 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H), 3,58 (q, $J=7,1$ Hz, 2 H), 5,03 - 5,10 (m, 2 H), 5,84 (q, $J=6,5$ Hz, 1 H), 6,67 - 6,74 (m, 1 H), 6,81 - 6,88 (m, 2 H), 7,34 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 8,40 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H)

Hợp chất số 22: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,23 (t, $J=6,9$ Hz, 3 H), 1,70 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H), 3,58 (q, $J=7,0$ Hz, 2 H), 5,05 - 5,12 (m, 2 H), 5,81 (q, $J=6,6$ Hz, 1 H), 6,62 - 6,70 (m, 2 H), 7,48 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H), 8,45 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H)

Hợp chất số 31: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,07 (t, $J=7,40$ Hz, 3 H) 1,72 (d, $J=6,24$ Hz, 3 H) 1,92 (sxt, $J=7,63$ Hz, 2 H) 2,98 - 3,14 (m, 2 H) 5,84 (q, $J=6,47$ Hz, 1 H) 6,65 - 6,74 (m, 1 H) 6,78 - 6,89 (m, 2 H) 7,29 (d, $J=7,40$ Hz, 1 H) 8,02 (d, $J=7,40$ Hz, 1 H).

Ví dụ dược lý

A) Lĩnh vực dược lý *in vitro*

Hợp chất được đề xuất theo sáng chế là chất điều biến biến cấu dương của mGluR2. Các hợp chất này xuất hiện có khả năng đáp ứng glutamat bằng cách liên kết với vị trí biến cấu khác với vị trí liên kết glutamat. Đáp ứng của mGluR2 đối với nồng độ của glutamat tăng lên khi có mặt hợp chất có công thức (I). Hợp chất có công thức (I) được mong đợi là có tác dụng về cơ bản tại mGluR2 bởi vì khả năng của chúng để tăng cường chức năng của thụ thể. Các tác dụng của chất điều biến biến cấu dương được thử nghiệm tại mGluR2 bằng cách sử dụng phương pháp thử nghiệm liên kết [^{35}S]GTP γ S được mô tả dưới đây và thích hợp để nhận biết các hợp chất như vậy, và cụ thể hơn là các hợp chất theo công thức (I), được thể hiện trong bảng 5.

Thử nghiệm liên kết [^{35}S]GTP γ S

Thử nghiệm liên kết [^{35}S]GTP γ S là thử nghiệm trên cơ sở màng chức năng được sử dụng để nghiên cứu chức năng của thụ thể kết cặp protein G (GPCR) nhờ đó kết hợp dạng không thể thủy phân của GTP, [^{35}S]GTP γ S (guanosin 5'-triphosphat, được đánh dấu bằng ^{35}S phát xạ gama), được đo. Cấu trúc dưới phân tử protein G α xúc tác sự trao đổi của guanosin 5'-diphosphat (GDP) bằng guanosin triphosphat (GTP) và sự hoạt hóa của GPCR bằng chất chủ vận, [^{35}S]GTP γ S, được kết hợp và không thể được phân tách liên tục chu kỳ trao đổi (Harper (1998) *Current Protocols in Pharmacology* 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.). Lượng kết hợp phóng xạ [^{35}S]GTP γ S là phép đo trực tiếp hoạt tính của protein G và do đó hoạt tính của chất chủ vận có thể được xác định. Thụ thể mGlu2 được thể hiện là được liên hợp ưu tiên với G α i-protein, liên hợp ưu tiên với phương pháp này, và do đó nó được sử dụng rộng rãi để nghiên cứu sự hoạt hóa thụ thể của các thụ thể mGlu2 cả trong các dòng tế bào tái tổ hợp và trong các mô. Ở đây chúng tôi mô tả việc sử dụng thử nghiệm liên kết [^{35}S]GTP γ S sử dụng các màng từ các tế bào được chuyển nhiễm bằng thụ thể mGlu2 ở người và thụ thể được làm thích ứng từ Schaffhauser *et al.* (*Molecular Pharmacology*, 2003, 4:798-810) để phát hiện các đặc tính biến cấu dương (PAM) của các hợp chất theo sáng chế.

Chế phẩm màng

Các tế bào CHO được nuôi cấy để hợp dòng trước và được kích thích bằng 5 mM butyrat trong thời gian 24 giờ. Các tế bào tiếp đó được thu lại bằng cách đập vụn trong PBS và huyền phù tế bào được ly tâm (10 phút ở 4000 vòng/phút trong máy ly tâm bộ phẳng). Phần dịch nổi được loại bỏ và pelet được tạo huyền phù lại nhẹ trong 50 mM Tris-HCl, pH=7,4 bằng cách trộn bằng máy khuấy lắc và hút bằng pipet lên và xuống. Huyền phù được ly tâm ở 16000 vòng/phút (Sorvall RC-5C cộng với roto SS-34) trong thời gian 10 phút và phần dịch nổi được loại bỏ. Pelet được làm đồng nhất trong 5 mM Tris-HCl, pH=7,4 bằng cách sử dụng thiết bị đồng nhất hóa khuấy đồng thể và được ly tâm lại (18000 vòng/phút, 20 phút, 4°C). Pelet cuối cùng được tạo huyền phù lại trong 50 mM Tris-HCl, pH=7,4 và được bảo quản ở nhiệt độ -80°C trong phân phân ước thích hợp trước khi sử dụng. Nồng độ protein

được xác định bằng phương pháp Bradford (Bio-Rad, USA) với albumin huyết thanh bò làm chuẩn.

Thử nghiệm liên kết [^{35}S]GTP γ S

Phép đo hoạt tính của chất điều biến biến cấu dương của mGluR2 của các hợp chất thử nghiệm được tiến hành như sau. Các hợp chất thử nghiệm và glutamat được pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm chứa 10 mM axit HEPES, 10 mM muối HEPES, pH=7,4, 100 mM NaCl, 3 mM MgCl₂ và 10 μM GDP. Màng chứa thụ thể mGlu2 ở người được làm tan trên đá và được pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm có bổ sung 14 $\mu\text{g/ml}$ saponin. Màng được ủ trước với một mình hợp chất hoặc cùng với nồng độ được xác định trước ($\sim\text{EC}_{20}$) của glutamat (thử nghiệm PAM) trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 30°C. Sau khi bổ sung [^{35}S]GTP γ S (f.c. 0,1 nM), hỗn hợp thử nghiệm được lắc nhanh và được ủ thêm để cho phép sự kết hợp [^{35}S]GTP γ S để hoạt hóa (30 phút, 30°C). Hỗn hợp thử nghiệm cuối cùng chứa 7 μg protein màng trong 10 mM axit HEPES, 10 mM muối HEPES, pH=7,4, 100 mM NaCl, 3 mM MgCl₂, 10 μM GDP và 2 $\mu\text{g/ml}$ saponin. Tổng thể tích phản ứng là 200 μl . Phản ứng được kết thúc bằng cách lọc nhanh thông qua các đĩa Unifilter-96 GF/B (Perkin Elmer, Massachusetts, USA) bằng cách sử dụng bộ thu kết hợp lọc thông dụng 96 lỗ. Bộ lọc được rửa 6 lần bằng nước đá 10 mM NaH₂PO₄/10 mM Na₂HPO₄, pH=7,4. Bộ lọc tiếp đó được làm khô bằng không khí, và 40 μl hỗn hợp pha trộn nhấp nháy lỏng (Microscint-O) được bổ sung vào mỗi lỗ. Hoạt tính bức xạ liên kết màng được đếm trong máy đếm phát quang và nhấp nháy vi đĩa từ Perkin Elmer.

Phân tích dữ liệu

Đường cong đáp ứng nồng độ của các hợp chất điển hình theo sáng chế thu được với sự có mặt của EC₂₀ của chất chủ vận mGluR2 glutamat để xác định sự điều biến biến cấu dương (PAM) - được tạo ra bằng cách sử dụng giao diện phần mềm Lexis (được phát triển tại J&J). Dữ liệu được tính dưới dạng % của đáp ứng glutamat đối chứng, được xác định dưới dạng đáp ứng tối đa mà được tạo ra dựa trên việc bổ sung một mình glutamat. Đường cong đáp ứng nồng độ hình xích-ma vẽ đồ thị tỷ lệ phần trăm này so với nồng độ log của hợp chất thử nghiệm được phân tích bằng cách sử dụng phép phân tích hồi quy không tuyến tính. Nồng độ tạo ra tác dụng nửa tối

đa tiếp đố được tính dưới dạng EC_{50} .

Các trị số pEC_{50} dưới đây được tính dưới dạng $-\log EC_{50}$, khi EC_{50} được biểu hiện trong M. E_{max} được xác định là tác dụng tối đa tương đối (tức là % tác dụng tối đa tương ứng với đáp ứng glutamat đối chứng).

Bảng 5 dưới đây thể hiện dữ liệu được lý thu được đối với hợp chất có công thức (I).

Bảng 5. Dữ liệu được lý đối với các hợp chất theo sáng chế

Hợp chất số	GTP γ S - hmGluR2 PAM pEC_{50}	GTP γ S - hmGluR2 PAM E_{max}
1	6,59	296
2	6,84	228
3	5,79	187
6	7,39	256
5	6,06	141
4	7,04	329
7	7,31	292
8	7,04	244
9	7,3	260
10	7,47	218
11	8,25	239
12	6,99	178
16	7,54	284
13	7,75	280
14	7,53	281
15	8,16	293
19	6,71	297
25	6,9	233
24	6,42	193
17	7,73	317

Hợp chất số	GTP γ S - hmGluR2 PAM pEC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 PAM E _{max}
18	6,24	213
22	7,61	325
23	5,94	167
21	6,32	102
20	7,07	332
26	6,78	214
27	n.c.	51
30	6,9	227
28	7,19	234
29	5,85	77
31	7,05	251
32	5,71	116

n.c. có nghĩa là pEC₅₀ không thể tính toán được

các trị số pEC₅₀ không được tính trong trường hợp trong đó đường cong đáp ứng nồng độ không đạt đến mức độ bình ổn.

Tất cả các hợp chất được thử nghiệm với sự có mặt của chất chủ vận mGluR2 glutamat ở nồng độ EC₂₀ được xác định trước, để xác định sự điều biến biến cấu dương. Các trị số pEC₅₀ được tính từ thử nghiệm đáp ứng nồng độ của ít nhất 8 nồng độ.

B) Lĩnh vực dược lý *in vivo*

Hoạt động của dây thần kinh vận động (Theo dõi bằng video)

Thiết bị và quy trình chung

Vào ngày thử nghiệm, chuột được đưa vào phòng xử lý. Chúng được nhốt riêng và được để cho thích nghi với môi trường ít nhất nửa giờ trước khi thử nghiệm. Mặc dù các nghiên cứu được tiến hành trong chu kỳ sáng (từ 8:00 đến 16:00 giờ), phòng xử lý chỉ được chiếu sáng rải rác (từ 3 đến 30 LUX) để tạo ra sự tương phản tốt hơn

để theo dõi bằng video. Sự chiếu sáng cục bộ được sử dụng cho các quy trình phun. Trong mỗi thử nghiệm, mỗi con chuột được đặt trong một khu vực bằng phẳng mở trên cánh đồng (xylanh PVC màu xám có chiều cao bằng 40 cm và đường kính bằng 22,5 cm). Mỗi khu vực bằng phẳng được đặt trên một hộp chiếu sáng LED (8 x 8 LED) bằng tia hồng ngoại (hộp vuông PVC màu trắng; 40 x 40 cm²; chiều cao 12,5 cm). Mỗi con chuột được đặt ở tâm của khu vực bằng phẳng và được khảo sát tự do trong thời gian 30 phút. Sau mỗi thử nghiệm, khu vực bằng phẳng được làm sạch bằng nước và sau đó bằng vải làm sạch khô. Camera ống nháy hồng ngoại và nguồn ánh sáng trắng (trong khu vực bằng phẳng: 4-7 LUX) được lắp vào trần nhà phía trên buồng quan sát để ghi lại và hoạt động nhập liệu vào máy tính. Hoạt động của con vật được ghi lại và được phân tích bằng cách sử dụng hệ thống theo dõi bằng video Noldus Ethovision XT (Version 3.1; Noldus, Wageningen, The Netherlands). Tổng khoảng cách dịch chuyển (cm) được tính toán. Dữ liệu tiếp đó được xuất vào hệ thống quản lý dữ liệu để phân tích và báo cáo thêm.

1) Chứng tăng động do phenxyclidin (PCP) ở chuột nhắt

Hộp chất hoặc dung môi thử nghiệm được sử dụng ở thời gian định trước trước khi đo (chuẩn: 30 phút) để chuột nhắt NMRI được thử thách với phenxyclidin (PCP; 5 mg/kg, dưới da) 30 phút trước khi đo. Hoạt tính được đo trong khoảng thời gian 30 phút. Tiêu chuẩn đối với sự ức chế chứng tăng động do thuốc gây ra: tổng khoảng cách < 5500 tổng số đếm được (3,9% dương tính sai trong các đối chứng; n = 154).

2) Thử nghiệm đáp ứng tránh xa có điều kiện (CAR) ở chuột thường

Thiết bị

Thiết bị bao gồm hộp bên trong được bao quanh bởi hộp bên ngoài. Hộp bên trong bao gồm bốn thành làm bằng vật liệu tổng hợp, trong suốt (chiều dài x chiều rộng x chiều cao: 30 x 30 x 30 cm), nắp mở, và sàn lưới được làm bằng 15 cặp thanh sắt (đường kính 2 mm; đường kính thanh giữa 6 mm). Các thanh chắn và lẻ được nối với nguồn dòng điện xoay chiều (1,0 mA; Coulbourn Instruments Solid State

Shocker/Distributor), mà có thể được ngắt bằng công tắc. Hộp bên ngoài bao gồm vật liệu tương tự (chiều dài x chiều rộng x chiều cao: 40 x 40 x 36 cm), cũng có nắp mở, có khoảng cách bằng 5 cm giữa hộp bên trong và bên ngoài trên tất cả các mặt. Để làm giảm lượng tác nhân kích thích môi trường, ba thành của hộp bên ngoài được làm không trong suốt. Thành trước được giữ trong suốt để cho phép sự kiểm tra cần thiết cho con vật trong thử nghiệm. Gờ phía trên của hộp bên ngoài và bên trong được làm phù hợp làm đích đối với chuột để nhảy lên trên lần lượt bằng chân trước và chân sau.

Việc tạo điều kiện tránh xa và chọn lọc các con vật

Từ việc đi đến của chúng trong phòng thí nghiệm vào ngày thử nghiệm, các con chuột thường Wiga Wistar đực (230 ± 30 g) được nhốt trong chuồng riêng có cung cấp một cái giường. Chuột thường tiếp nhận 5 phiên tập dượt ở khoảng thời gian 15-phút trong khoảng thời gian 1-giờ trong khi, các con chuột thường được tạo điều kiện để tránh sốc điện: chuột thường được cho ở trên sàn lưới được cho nhiễm điện và lưới được cho nhiễm điện 10 giây sau đó nhưng không nhiều hơn 30 giây, nếu chuột không nhảy ra khỏi hộp. Chỉ các con chuột thường thể hiện đáp ứng tránh xa chính xác trong tất cả 3 phiên tập dượt cuối cùng mới được chọn vào các thử nghiệm tiếp theo, và được tiếp nhận hợp chất hoặc dung môi thử nghiệm ngay sau phiên tập dượt cuối cùng.

Các phiên thử nghiệm

Các con chuột thường được thử nghiệm 3 lần, tức là tại 60, 90 và 120 phút sau khi tiêm hợp chất hoặc dung môi thử nghiệm. Thời gian tiềm tàng để tránh xa được ghi lại. Đáp ứng tránh xa trung bình thu được trong ba phiên thử nghiệm đối với mỗi con chuột thường được sử dụng cho các phép tính tiếp theo. Thời gian tiềm tàng tránh xa trung bình > 8 giây được chọn dưới dạng tiêu chuẩn tất cả hoặc không đối với sự ức chế do thuốc gây ra sự tránh xa (xuất hiện chỉ trong 1,5% của các con chuột thường đối chứng được điều trị trước bằng dung môi; $n = 66$).

Các kết quả của thử nghiệm 1) và 2) được thể hiện trong bảng 6 dưới đây.

Bảng 6. Dữ liệu được lý đối với các hợp chất theo sáng chế trong các thử nghiệm 1) và 2) được mô tả ở trên. PCP có nghĩa là sự ức chế do thuốc gây ra của chứng tăng động do PCP gây ra; CAR có nghĩa là đáp ứng tránh xa có điều kiện; ED₅₀ có nghĩa là liều dùng hữu hiệu trung bình; PO có nghĩa là đường dùng qua đường miệng.

Hợp chất số	Đường dùng	ED ₅₀ (mg/kg)	
		PCP	CAR
6	PO	28,3	8,1*

* hợp chất 6 ở trong huyền phù trong 20% hydroxypropyl- β -cyclodextrin chứa 1% polysorbat 80.

3) Các nghiên cứu chống co giật

Chuẩn bị các đối chứng và vật phẩm thử nghiệm

Các hợp chất thử nghiệm được dùng bằng cách sử dụng thể tích chất lỏng tối ưu đến tỷ lệ chất lỏng khối. Các hợp chất thử nghiệm được sử dụng cho chuột nhắt ở thể tích bằng 0,01 ml/g cân nặng (White, H.S., et al., General principles: Experimental selection, quantification, and evaluation of antiepileptic drugs, in Antiepileptic Drugs, Fourth Edition, R.H. Levy, R.H. Mattson, and B.S. Meldrum, Editors. 1995, Raven Press, Ltd.: New York. p. 99-110). Hợp chất thử nghiệm số 6 được sử dụng qua đường miệng (p.o.). Đối với mỗi thử nghiệm trong số các thử nghiệm được tiến hành trên hợp chất thử nghiệm, 40% dung dịch gốc hydroxypropyl- γ -cyclodextrin (Hp- β -CD) được điều chế đầu tiên và được sử dụng để bào chế hợp chất thử nghiệm số 6 ở các nồng độ mong muốn để thử nghiệm thông qua đường miệng (p.o.). Các nồng độ hợp chất cuối cùng được sử dụng làm huyền phù trong 20% Hp- β -CD. Dung dịch 20% Hp- β -CD được sử dụng cho các nhóm chất dẫn thuốc.

Các chất phản ứng tới hạn

a) Dung dịch chất dẫn thuốc

40% dung dịch gốc hydroxypropyl- β -cyclodextrin (Hp- β -CD)

b) Dung dịch hỗn hợp

Tetracain (0,5% khối lượng/thể tích dung dịch) được bổ sung từng giọt từ lọ nhỏ giọt bằng nhựa vào mắt của tất cả các con vật mà sau đó sẽ tiếp nhận sự kích thích điện thông qua các điện cực màng sừng.

Động vật và nghề chăn nuôi

Các con chuột nhắt bị chứng bạch tạng CF số 1 được trưởng thành (26-35 g) thu được từ Charles River, Portage, Michigan. Các con vật được duy trì chế độ ăn thích hợp (Prolab RMH 3000) và cho phép tự do lại gần thức ăn và nước, không kể khoảng thời gian ngắn chúng được đưa ra khỏi chuồng để thử nghiệm. Các con vật mới đây được tiếp nhận trong phòng thí nghiệm được cho phép đủ thời gian để điều chỉnh sự hạn chế thức ăn và nước thích hợp trong khi đi qua trước khi được sử dụng trong thử nghiệm. Tất cả các con chuột được nhốt trong các chuồng bằng nhựa trong các phòng được thiết kế đặc biệt có độ ẩm được kiểm soát, sự trao đổi không khí và chiếu sáng có kiểm soát (12 giờ chiếu sáng - 12 giờ tắt đèn). Các con vật được nhốt, được cho ăn, và được xử lý theo cách phù hợp với các giới thiệu trong công bố của hội đồng quốc gia, "Guide for the Care and Use of Laboratory animals."

Thiết kế thử nghiệm

Các phương pháp chung

Sự suy giảm dây thần kinh vận động tối thiểu (MMI): MMI cấp tính được đánh giá bằng sự kết hợp của các nghiên cứu trực tiếp con vật có triệu chứng công khai của hệ thần kinh của động vật hoặc chức năng của cơ. Ở chuột nhắt, quy trình quay được sử dụng để bộc lộ sự suy giảm hệ thần kinh hoặc cơ. Khi chuột nhắt được đặt trên một thanh quay với tốc độ 6 vòng/phút, con vật có thể duy trì trạng thái thăng bằng của nó trong khoảng thời gian dài. Con vật được xem là bị nhiễm độc nếu nó bị rơi xuống thanh quay này ba lần trong khoảng thời gian 1 phút.

Xác định TPE: Các nhóm gồm có bốn con vật, mỗi con vật được cho sử dụng các hợp chất thử nghiệm và mỗi nhóm được thử nghiệm tại một trong năm điểm thời gian: 0,25, 0,5, 1, 2 hoặc 4 giờ sau khi điều trị (White et al. 1995). TPE được xác

định bằng cách sử dụng thử nghiệm 6Hz (32mA). Thời gian (0,25, 0,5, 1, 2 hoặc 4 giờ sau khi điều trị) với sự bảo vệ tối đa được quan sát được xem là hiệu quả của thời gian đến đỉnh (Time of Peak Effect - TPE).

Tại TPE được xác định trong thử nghiệm này, hoặc được xác định trước đây, các hợp chất được thử nghiệm trong thử nghiệm 6Hz (32 và/hoặc 44 mA), theo các liều dùng khác nhau và bao gồm các liều dùng để tạo ra sự bảo vệ ít hoặc không bảo vệ đến bảo vệ toàn bộ. ED₅₀ và 95% khoảng tin cậy (CI) được tính toán bằng cách sử dụng thử nghiệm đáng tin cậy trên chương trình máy tính trong phòng thí nghiệm (Finney "Probit Analysis" 34d ED 1971, London: Cambridge University Press).

Sự thu huyết thanh cho phép phân tích pK/pD: Trong các thử nghiệm khác nhau, các con vật được hy sinh sau khi thử nghiệm, và máu cơ thể và/hoặc mô não (toàn bộ não) được thu để định lượng các mức thuốc. Ngay sau khi thử nghiệm, các con vật bị chém đầu và máu cơ thể được thu vào ống BD Vacutainer® chứa K2EDTA và được làm tan trên đá cho đến khi ly tâm. Việc ly tâm sau đó (13000 - 18000 vòng/phút, 5-7 phút), huyết tương được loại bỏ và được chuyển vào ống ly tâm nhỏ được dán nhãn và được bảo quản ở nhiệt độ -80°C. Đối với việc thu mô não, não được loại bỏ ngay sau khi chặt đầu và được đông băng nhanh. Mẫu đông băng được đặt trong ống ly tâm được dán nhãn và được bảo quản ở nhiệt độ -80°C.

Thử nghiệm cơn động kinh tâm thần - vận động 6 Hz ở chuột nhắt

Thử nghiệm cơn động kinh 6Hz được sử dụng làm mô hình của các cơn động kinh rìa kháng dược lý. Cơn động kinh 6Hz biểu lộ tính kháng với phenytoin, carbamazepin, lamotrigin và topiramate (Barton et al. "Pharmacological characterization of the 6 Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy" *Epilepsy Research* 2001, Vol. 47, pp. 217-222).

Phương pháp thử nghiệm cơn động kinh tâm thần - vận động 6 Hz

Các cơn động kinh chủ yếu được gây ra ở chuột thông qua sự kích thích màng sừng (6Hz, 0,2 m giây xung vuông góc, khoảng thời gian 3 giây; Barton et al. 2001).

Chuột được thử nghiệm ở 32mA hoặc 44mA. Trước khi kích thích, các giọt chứa 0,5% tetracain được nhỏ vào mỗi mắt. Các cơn động kinh xuất hiện từ sự kích thích màng sừng trong thử nghiệm này được mô tả bởi giai đoạn chứng giật rung tối thiểu bởi các tập tính tự động đập khuôn bao gồm tình trạng bất tỉnh, chứng giật rung chân trước, chứng giật râu mép, và đuôi Straub. Các con vật không biểu hiện các tập tính này được xem là được bảo vệ.

Bảng 7: Xác định hiệu quả của thời gian đến đỉnh đối với hợp chất số 6 (p.o.) trong thử nghiệm 6HZ (32mA).

Liều dùng (mg/kg, p.o.)	Thời gian (giờ)	# được bảo vệ / # được thử nghiệm	# Sự suy giảm dây thần kinh vận động quay / # được thử nghiệm
10	0,25	1/4	0/4
	0,5	3/4	0/4
	1	0/4	0/4
	2	1/4	0/4
	4	0/4	0/4
20	0,25	4/4	0/4
	0,5	3/4	0/4
	1	4/4	0/4
	2	0/4	0/4
	4	1/4	0/4

TPE được xác định là 0,5 giờ.

Bảng 8: Nghiên cứu đáp ứng liều dùng đối với hợp chất số 6 trong thử nghiệm 6Hz (32mA và 44mA; 0,5 giờ TPE)

Thử nghiệm	Liều dùng (mg/kg, p.o.)	# được bảo vệ / # được thử nghiệm	# Sự suy giảm dây thần kinh vận động quay / # được thử nghiệm
6Hz 32mA	20	7/8	0/8
	10	6/8	0/8

	5	2/8	0/8
	2,5	1/8	0/8
ED ₅₀ (95% CI): 7,2 mg/kg (từ 4,2 đến 11,8)			
6Hz 44mA	40	8/8	0/8
	20	6/8	0/8
	15	4/8	0/8
	10	0/8	0/8
ED ₅₀ (95% CI): 16,1 mg/kg (từ 13,0 đến 20,1)			

Các ví dụ về chế phẩm tiên đoán

“Hoạt chất” được sử dụng trong các ví dụ này đề cập đến hợp chất có công thức (I) cuối cùng, muối được dùng của chúng, các solvat và dạng đồng phân hóa học lập thể và tautome của chúng.

Các ví dụ điển hình về các công thức để bào chế theo sáng chế như sau:

1. Viên nén

Hoạt chất	từ 5 đến 50 mg
Di-canxi phosphat	20 mg
Lactoza	30 mg
Bột tan	10 mg
Magiê stearat	5 mg
Tinh bột khoai tây	tùy ý 200 mg

Trong ví dụ này, hoạt chất có thể được thay thế bằng cùng lượng với lượng bất kỳ của các hợp chất theo sáng chế, cụ thể là bằng cùng lượng với lượng bất kỳ của các hợp chất được lấy làm ví dụ.

2. Huyền phù

Huyền phù trong nước được điều chế để sử dụng qua đường miệng sao cho mỗi 1 mililit chứa từ 1 đến 5 mg của một trong các hợp chất có hoạt tính, 50 mg natri carboxymetyl xenluloza, 1 mg natri benzoat, 500 mg sorbitol và nước tùy ý 1 ml.

3. Dung dịch tiêm

Chế phẩm ngoài đường tiêu hóa được điều chế bằng cách khuấy 1,5% theo khối lượng của hoạt chất theo sáng chế trong 10% theo thể tích của propylen glycol trong nước.

4. Thuốc mỡ

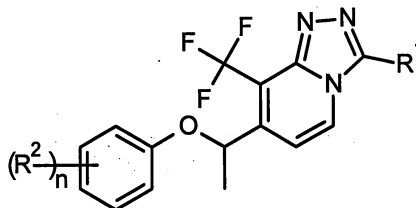
Hoạt chất	từ 5 đến 1000 mg
Rượu Stearyl	3 g
Lanolin	5 g
Dầu mỡ trắng	15 g
Nước	tùy ý 100 g

Trong ví dụ này, hoạt chất có thể được thay thế bằng một cùng lượng với lượng bất kỳ của các hợp chất theo sáng chế, cụ thể là bằng cùng lượng với lượng bất kỳ của các hợp chất được lấy làm ví dụ.

Các biến thể hợp lý không được xem là nằm ngoài phạm vi của sáng chế. Do đó, rõ ràng rằng sáng chế được mô tả có thể được biến đổi theo nhiều cách bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

R¹ được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆alkyl, (C₃₋₈cycloalkyl)C₁₋₃alkyl, và (C₁₋₃alkyloxy)C₁₋₃alkyl;

mỗi R² độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkyloxy, mono hoặc polyhaloC₁₋₃alkyl, và mono hoặc polyhaloC₁₋₃alkyloxy;

n là số nguyên được chọn từ 1, 2 và 3;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

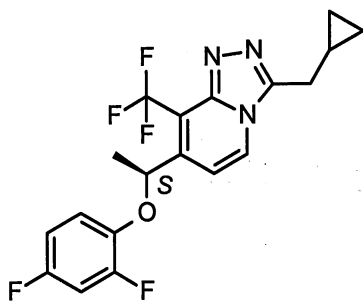
2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

R¹ được chọn từ nhóm bao gồm CH₃CH₂, CH₃CH₂CH₂, (xyclopropyl)metyl, (xyclobutyl)metyl, etyloxymetyl và metyloxymetyl; và các biến còn lại là như được xác định theo điểm 1.

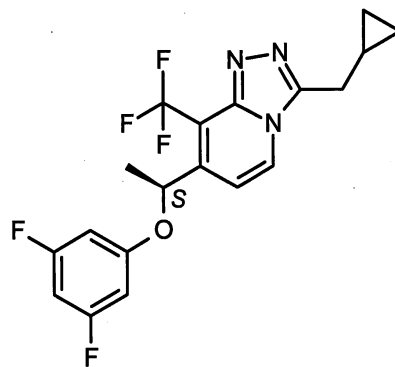
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

mỗi R² độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, CH₃, CH₃O và CF₃; và các biến còn lại là như được xác định theo điểm 1 hoặc 2.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất này là:

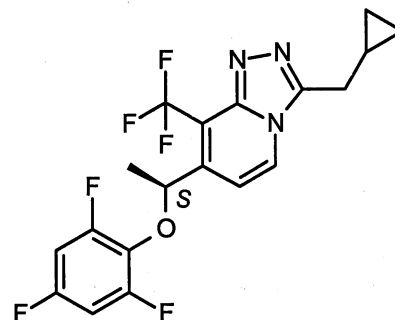
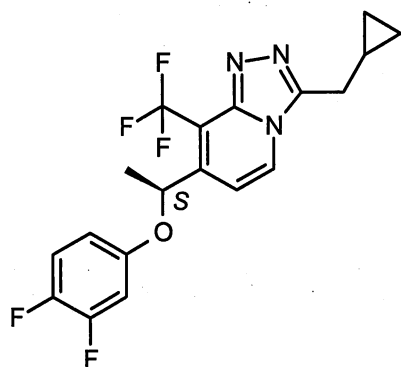


;



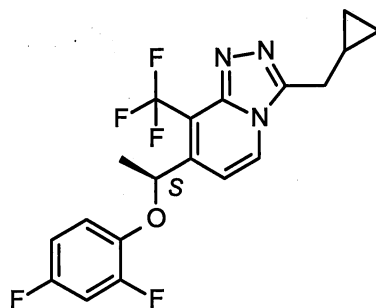
;

hoặc muối hydroclorua của chúng;



hoặc

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 4, trong đó hợp chất này là:



6. Dược phẩm chứa một lượng điều trị hiệu quả của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 và chất mang hoặc tá dược được dùng.

7. Sản phẩm chứa:

(a) hợp chất như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 5;

và

(b) chất chủ vận không biến cấu mGluR2, dưới dạng chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn hệ thần kinh trung ương được chọn từ nhóm bao gồm bệnh tâm thần phân liệt (cụ thể, triệu trứng phủ định hoặc di chứng của chúng), rối loạn lo âu lan tỏa, rối loạn lưỡng cực (I hoặc II), chứng đau nửa đầu, triệu chứng tâm lý và hành vi của chứng sa sút trí tuệ, bệnh động kinh hoặc rối loạn co giật, rối loạn hoảng sợ, chứng lo âu và trầm cảm hỗn hợp và chứng sợ khoảng rộng.