



(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)



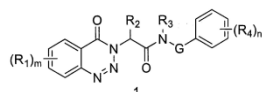
1-0027942

(51)⁸ C07D 253/08; A61K 31/53

(13) B

- (21) 1-2017-02218 (22) 19/11/2015
(86) PCT/US2015/061607 19/11/2015 (87) WO2016/081736 26/05/2016
(30) 62/082,539 20/11/2014 US; 62/184,729 25/06/2015 US
(45) 25/04/2021 397 (43) 25/08/2017 353A
(73) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan
(72) HITCHCOCK, Stephen (US); LAM, Betty (US); MONENSCHIN, Holger (DE);
REICHARD, Holly (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

- (54) HỢP CHẤT 4-OXO-3,4-DIHYDRO-1,2,3-BENZOTRIAZIN LÀM CHẤT ĐIỀU
BIẾN THỤ THỂ LIÊN HỢP PROTEIN G 139 (GPR139), DƯỢC PHẨM VÀ
DƯỢC PHẨM KẾT HỢP CHỨA HỢP CHẤT NÀY
(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1:



là chất chủ vận thụ thể liên hợp protein G 139 (GPR139), một số hợp chất nhất định được bao hàm bởi công thức 1, dược phẩm chứa nó, quy trình điều chế hợp chất này, và các hợp chất trung gian của nó. Hợp chất này là hữu ích để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến GPR139.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực hóa dược, dược lý, và thuốc.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

GPR139 là thụ thể liên hợp protein G mở côi. GPR139 có thể liên hợp với quá trình truyền tín hiệu Gs, Gq và Gi và xem ra là có hoạt tính cơ định khi được biểu hiện tái tổ hợp ở các tế bào của động vật có vú. GPR139 được biểu hiện phong phú ở hệ thần kinh trung ương (CNS-central nervous system) và ở mức thấp hơn ở tuyến tụy và tuyến yên và ở mức thấp ở các mô ngoại biên khác.

GPR139 được bảo toàn cao trong số các loài khác. Ví dụ, trình tự protein GPR139 của người, chuột nhắt và chuột có độ đồng nhất lớn hơn 94% về lượng axit amin. Việc biểu hiện nổi trội ở não và mức độ tương đồng về trình tự ở mức cao giữa các loài khác nhau, cho thấy GPR139 có vai trò quan trọng với chức năng sinh lý.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, GPR139 có sự biểu hiện mạnh nhất ở nhân cuống tuyến trùng giữa của chuột nhắt. Cuống tuyến trùng nhận dữ liệu đến từ hạch nền và hệ bản tính và gửi dữ liệu đi đến não giữa và não trước chứa noron sinh dopamin và serotonin. Nhân cuống tuyến trùng liên quan đến việc xử lý chứng đau, hành vi sinh sản, sự dinh dưỡng, chu kỳ ngủ-thức, đáp ứng với stress, và việc học tập.

Cụ thể, một vài phát hiện đề xuất vai trò của cuống tuyến trùng với chứng tâm thần phân liệt. Sự vôi hóa rộng khắp ở tuyến trùng và cuống tuyến trùng là phổ biến hơn ở bệnh nhân mắc chứng tâm thần phân liệt hơn người bình thường. Ngoài ra, nghiên cứu fMRI đã cho thấy việc hoạt hóa bị thay đổi ở cuống tuyến trùng của bệnh nhân mắc chứng tâm thần phân liệt. Tương tự, sau một sai số ở nhiệm vụ đối chiếu với mẫu chuẩn khó khăn, cuống tuyến trùng được hoạt hóa ở vật chủ đối chứng, chứ không phải ở bệnh nhân mắc chứng tâm thần phân liệt. Việc điều trị mạn tính bằng cocain hoặc amphetamin là rất nguy hiểm đối với con đường phát tín hiệu của cuống tuyến trùng ở chuột có tình trạng giống tâm thần phân liệt.

Do vậy, mong muốn là các chất điều biến GPR139 sẽ hữu ích để điều trị chứng tâm thần phân liệt và các rối loạn CNS như bệnh trầm cảm.

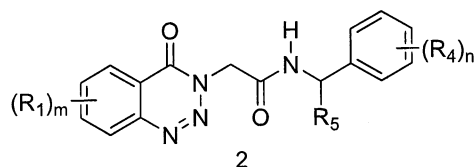
Chất hoạt hóa GPR139 nhất định được mô tả trong WO 2014/152917. Chất chủ vận GPR139 nhất định được mô tả trong J. Chem. Inf. Model. 2014, 54, 1553–1557 và Med. Chem. Lett. 2011, 2, 303–306. Các hợp chất có công thức 1 nhất định là có bán trên thị trường nhưng chưa được biết đến tính hữu ích đối với hệ thần kinh trung ương (CNS).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Cần tìm ra cách điều trị các tình trạng bệnh lý nêu trên và các tình trạng bệnh lý khác được mô tả trong bản mô tả này bằng hợp chất là chất chủ vận GPR139. Sáng chế đề xuất chất chủ vận GPR139. Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp sử dụng chất chủ vận GPR139 để điều trị bệnh, rối loạn, và tình trạng bệnh liên quan đến GPR139 dưới dạng hợp chất có công thức 1 và các phương án khác được mô tả trong bản mô tả này.

Hợp chất theo sáng chế là chất chủ vận GPR139 và có thể hữu ích để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến GPR139.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 2:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó

m được chọn từ 0, 1, và 2;

n được chọn từ 0, 1, và 2;

mỗi R₁ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, hydroxy, amino, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, triflometyl, và triflometoxy;

mỗi R₄ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, hydroxy, amino, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, triflometyl, flometoxy, diflometoxy, và triflometoxy; và

R₅ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, triflometyl, và C₁₋₄ alkyl, với điều kiện:

nếu R₅ là hydro, metyl, n-propyl, i-propyl, hoặc i-butyl, thì m và n đều không cùng bằng 0;

nếu R₅ là hydro, m bằng 0, và n bằng 1, thì R₄ không phải là clo, metoxy, 3-triflometyl, 4-triflometyl, 4-metyl, 4-flo, 2-diflometoxy 3-diflometoxy, 2-triflometoxy, 4-triflometoxy, 4-trifloetoxy, hoặc 2-(i-butoxy);

nếu R₅ là metyl, m bằng 0, và n bằng 1, thì R₄ không phải là clo, 2-flo, 4-flo, 2-bromo, 4-etyl, 2-metyl, 4-(i-propyl), 4-(i-butyl), hoặc 3-triflometyl;

nếu R₅ là etyl, m bằng 0, và n bằng 1, thì R₄ không phải là 3-clo, 4-clo, 4-bromo, 4-metyl, 4-metoxi, hoặc 2-diflometoxi;

nếu R₅ là n-propyl, m bằng 0, và n bằng 1, thì R₄ không phải là 3-triflometyl;

nếu R₅ là i-propyl, m bằng 0, và n bằng 1, thì R₄ không phải là 4-flo hoặc 4-metoxi;

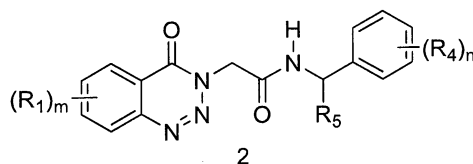
nếu R₅ là i-butyl, m bằng 0, và n bằng 1, thì R₄ không phải là 3-triflometyl;

nếu R₅ là hydro, m bằng 0, và n bằng 2, thì R₄ không phải là 2,6-diflo, 2,4-diclo, 3,5-dimetoxi, 3,4-dimetoxi, 4-metoxi-3-diflometoxi, 4-flo-2-triflometyl, hoặc 5-bromo-2-diflometoxi; và

nếu R₅ là metyl, m bằng 0, và n bằng 2, thì R₄ không phải là 3,4-dimetyl, 3,4-diclo, 2,4-diclo, 3-flo-4-metoxi, 3-bromo-4-metoxi, 3-metoxi-4-isopropoxy, hoặc 3-metoxi-4-isobutyloxy.

Trong các điều kiện (b)-(i), mỗi R₄ được gắn vào gốc phenyl có nguyên tử cacbon trên nhân được đánh số liên tiếp từ 1 đến 6 xung quanh nhân, trong đó nguyên tử cacbon trên nhân 1 được gắn vào gốc N-metylaxetamit như được thể hiện trên công thức 2.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 2:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó

m được chọn từ 0, 1, và 2;

n được chọn từ 0, 1, và 2;

mỗi R₁ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, hydroxy, amino, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, triflometyl, và triflometoxi;

mỗi R₄ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, hydroxy, amino, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, triflometyl, flometoxi, diflometoxi, và triflometoxi; và

R₅ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, triflometyl, và C₁₋₄ alkyl, với điều kiện hợp chất có công thức 2 không phải là:

N-[[2-(2-metylpropoxy)phenyl]metyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;

N-[(2,6-diflophenyl)metyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;

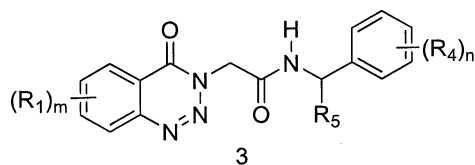
N-[(3,5-dimetoxiphenyl)metyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;

N-[[3-(diflomethoxy)phenyl]metyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;
 N-[[3-(diflometoxy)-4-metoxypheyl]metyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;
 N-[[5-bromo-2-(diflometoxy)phenyl]metyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;
 N-[[2-(triflometoxy)phenyl]metyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;
 N-[[4-(triflometoxy)phenyl]metyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;
 N-[[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]metyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;
 4-oxo-N-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;
 N-[(3-metoxypheyl)metyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;
 N-[(3,4-dimetoxypheyl)metyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;
 N-[(2,4-diclophenyl)metyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;
 N-[[3-(triflometyl)phenyl]metyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;
 N-[(4-clophenyl)metyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;
 N-[(4-metylphenyl)metyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;
 N-[(4-metoxypheyl)metyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;
 N-[(2-metoxypheyl)metyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;
 N-[(3-clophenyl)metyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;
 N-[(2-clophenyl)metyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;
 N-[(4-flophenyl)metyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;
 N-(phenylmetyl)-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;
 N-[1-(3,4-dimetylphenyl)etyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;
 N-[1-(3,4-diclophenyl)etyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;
 N-[1-((4-(1-metyletyl)phenyl)etyl)-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;
 N-[1-(2-metylphenyl)etyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;
 N-[1-(3-metoxi-4-isobutyloxyphenyl)etyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;
 N-[1-(3-bromo-4-metoxypheyl)etyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;
 N-[1-(3-metoxi-4-isopropyloxyphenyl)etyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;
 N-[1-(4-etylphenyl)etyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;
 N-[1-[4-(2-metylpropyl)phenyl]etyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;
 N-[1-(2,4-diclophenyl)etyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;
 N-[1-(4-flophenyl)etyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-axetamit;

N-[1-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)ethyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamit;
 N-[1-(2-fluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamit;
 N-[1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamit;
 N-[1-(2-bromophenyl)ethyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamit;
 N-[1-(4-chlorophenyl)ethyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamit;
 N-[1-(3-chlorophenyl)ethyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamit;
 N-[1-(2-chlorophenyl)ethyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamit;
 N-(1-phenylethyl)-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamit;
 N-[1-(2-difluoromethoxyphenyl)propyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamit;
 N-[1-(3-chlorophenyl)propyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamit;
 N-[1-(4-chlorophenyl)propyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamit;
 N-[1-(4-methoxyphenyl)propyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamit;
 N-[1-(4-bromophenyl)propyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamit;
 N-[1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]butyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamit;
 N-(1-phenylbutyl)-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamit;
 N-(2-methyl-1-phenylpropyl)-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamit;
 N-[1-(4-fluorophenyl)-2-methylpropyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamit;
 N-[1-(4-methoxyphenyl)-2-methylpropyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamit;
 N-[3-methyl-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]butyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamit;
 N-[3-methyl-1-phenylbutyl]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamit;
 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(4-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzyl)acetamit;
 hoặc
 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(p-tolyl)propyl)acetamit.

Các hợp chất cụ thể được đề cập trong đoạn này, mà được xác định nằm ngoài phạm vi của hợp chất có công thức 2, là có bán trên thị trường, nhưng chưa được bộc lộ là có hoạt tính với hệ thần kinh trung ương.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 3:



hoặc muối dược dụng của nó, trong đó
 m được chọn từ 0, 1, và 2;

n được chọn từ 0, 1, và 2;

mỗi R₁ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, hydroxy, amino, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, triflometyl, và triflometoxy;

mỗi R₄ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, hydroxy, amino, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, triflometyl, flometoxy, diflometoxy, và triflometoxy;

R₅ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, triflometyl, và C₁₋₄ alkyl, với điều kiện:

nếu R₅ là hydro hoặc C₁₋₄ alkyl, thì m và n đều không cùng bằng 0;

nếu R₅ là hydro, m bằng 0, và n bằng 1, thì R₄ không phải là halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, triflometyl, diflometoxy, hoặc triflometoxy;

nếu R₅ là C₁₋₄ alkyl, m bằng 0, và n bằng 1, thì R₄ không phải là halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, triflometyl, hoặc diflometoxy;

nếu R₅ là hydro, m bằng 0, và n bằng 2, thì R₄ không phải là halo, C₁₋₄ alkoxy, hoặc diflometoxy; và

nếu R₅ là C₁₋₄ alkyl, m bằng 0, và n bằng 2, thì R₄ không phải là halo, C₁₋₄ alkyl, triflometyl, diflometoxy, hoặc C₁₋₄ alkoxy.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất (S)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)ethyl)acetamidit hoặc muối được dùng của nó.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất (S)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometyl)phenyl)ethyl)acetamidit hoặc muối được dùng của nó.

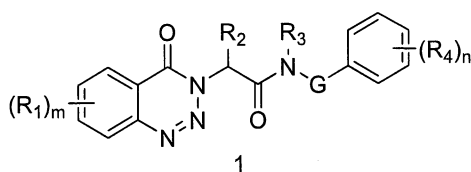
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất (S)-2-(5-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolyethyl)acetamidit hoặc muối được dùng của nó.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất (S)-2-(5-methoxy-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometyl)phenyl)ethyl)acetamidit hoặc muối được dùng của nó.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dùng như được xác định trong các đoạn trên đây, và tá dược được dùng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất hoặc muối được dùng như được xác định trong các đoạn trên đây để dùng làm thuốc.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1,



hoặc muối được dụng của nó, để dùng làm thuốc, trong đó:

m được chọn from 0, 1, và 2;

n được chọn từ 0, 1, và 2;

mỗi R_1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, hydroxy, amino, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, triflometyl, và triflometoxy;

R_2 được chọn từ nhóm gồm có hydro và C_{1-4} alkyl;

R_3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và metyl;

mỗi R_4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, hydroxy, amino, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, triflometyl, flometoxy, diflometoxy, và triflometoxy;

G được chọn từ nhóm bao gồm $-CHR_5-$, $-CHR_5-CH_2-$, và $-CH_2-CHR_5-$; và

R_5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, triflometyl, và C_{1-4} alkyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng như được xác định trong các đoạn trên đây, dùng để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh được chọn từ nhóm bao gồm chứng tâm thần phân liệt, rối loạn phổ tự kỷ, rối loạn giấc ngủ, bệnh trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, suy giảm nhận thức, rối loạn tăng động giảm chú ý, rối loạn stress sau chấn thương, chứng lạm dụng thuốc, chứng nghiện thuốc, rối loạn ăn uống, rối loạn ám ảnh cưỡng bức, rối loạn lo âu, chứng đau, và hội chứng đau xơ cơ.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến GPR139 ở vật chủ, phương pháp này bao gồm bước cho dùng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc muối được dụng như được xác định trong các đoạn trên đây.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh ở vật chủ, phương pháp này bao gồm bước cho dùng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc muối được dụng như được xác định trong các đoạn trên đây, trong đó bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh được chọn từ nhóm bao gồm chứng tâm thần phân liệt, rối loạn phổ tự kỷ, rối loạn giấc ngủ, bệnh trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, suy giảm nhận thức, rối loạn tăng động giảm chú ý, rối loạn stress sau chấn thương, chứng lạm dụng thuốc, chứng nghiện thuốc, rối loạn ăn uống, rối loạn ám ảnh cưỡng bức, rối loạn lo âu, chứng đau, và hội chứng đau xơ cơ.

Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất hoặc muối được dụng như được xác định trong các đoạn trên đây, để bào chế thuốc để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến GPR139.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm kết hợp chứa hợp chất hoặc muối được dụng như được xác định trong các đoạn trên đây, và ít nhất một hoạt chất được bổ sung.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất quy trình điều chế chất chủ vận GPR139 và hợp chất trung gian của chúng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “C₁₋₄ alkyl” đề cập đến alkyl mạch nhánh hoặc thẳng có một đến bốn nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “C₁₋₄ alkoxy” đề cập đến C₁₋₄ alkyl được gắn bởi nguyên tử oxy.

Các thuật ngữ “halogen” và “halo” đề cập đến clo, flo, bromo hoặc iodo.

Thuật ngữ “muối được dụng” đề cập đến các muối của các axit và bazơ hữu cơ hoặc axit và bazơ vô cơ được dụng, và bao gồm các muối được mô tả trong Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977). Một ví dụ là muối hydroclorit.

Thuật ngữ “amino” dùng để chỉ –NH₂.

Thuật ngữ “chất chủ vận” dùng để chỉ cả chất chủ vận toàn phần và chất chủ vận một phần và các chất chủ vận khác.

Thuật ngữ “gần như tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh” dùng để chỉ độ tinh khiết đồng phân đối ảnh lớn hơn 90% của tâm lập thể đã cho. Do đó, thuật ngữ “gần như tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh” dùng để chỉ ee (enantiomeric excess-lượng dư chất đồng phân đối ảnh) lớn hơn 80%. Đối với các hợp chất tồn tại dưới dạng chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân lập thể này có thể gần như tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh, hoặc tốt hơn là, có thể có độ tinh khiết đồng phân đối ảnh lớn hơn 97%, hoặc tốt hơn nữa là, có thể có độ tinh khiết đồng phân đối ảnh lớn hơn 99% tại tâm lập thể.

Chuyên gia trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rõ rằng hợp chất nhất định trong các hợp chất theo sáng chế tồn tại ở dạng các chất đồng phân. Tất cả các chất đồng phân lập thể của các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các chất đồng phân hình học, chất đồng phân đối hình, và chất đồng phân phi đối hình, theo tỷ lệ bất kỳ, được coi là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Chuyên gia trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rõ rằng hợp chất nhất định trong các hợp chất theo sáng chế tồn tại ở dạng các chất hỗn biến. Tất cả các dạng hỗn biến của các hợp chất theo sáng chế được coi là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm tất cả các biến thể đồng vị được dự định, trong đó ít nhất một nguyên tử được thay thế bởi nguyên tử có cùng nguyên tử số, nhưng khối lượng nguyên tử khác với khối lượng nguyên tử thương tìm thấy trong tự nhiên.

Các thuật ngữ “các hợp chất theo sáng chế” và “hợp chất theo sáng chế” và các thuật ngữ tương tự bao gồm phương án theo công thức 1, công thức 2, công thức 3 và các phương án khác cụ thể hơn được bao hàm bởi công thức 1, 2 và 3 được mô tả trong bản mô tả này và mỗi hợp chất ví dụ được mô tả trong bản mô tả này và muối được dự định của mỗi hợp chất trong các phương án này.

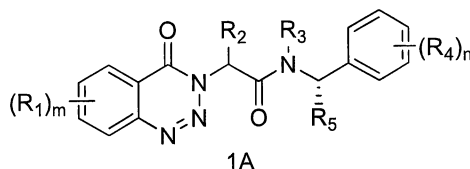
Các phương án khác của hợp chất theo sáng chế được thể hiện dưới đây:

(1a) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 trong đó G là -CHR₅-.

(1b) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 và phương án (1a) trong đó R₅ là C₁₋₄ alkyl.

(1c) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 và phương án (1a) trong đó R₅ là methyl.

(1d) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 và các phương án (1b) và (1c) trong đó hợp chất này là gần như tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh và có cấu hình hóa lập thể được thể hiện bằng công thức 1A,



(1e) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 và các phương án (1a), (1b), (1c), và (1d) trong đó R₂ là hydro.

(1f) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 và các phương án (1a), (1b), (1c), (1d), và (1e) trong đó R₃ là hydro.

(1g) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 và các phương án (1a), (1b), (1c), (1d), (1e), và (1f) trong đó m bằng 0.

(1h) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 và các phương án (1a), (1b), (1c), (1d), (1f), và (1g) trong đó n bằng 0.

(1i) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 và các phương án (1a), (1b), (1c), (1d), (1f), và (1g) trong đó n bằng 1 và R₄ được chọn từ nhóm bao gồm halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, triflometyl, flometoxy, diflometoxy, và triflometoxy.

(1j) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 và các phương án (1a), (1b), (1c), (1d), (1f), và (1g) trong đó n bằng 1 và R₄ được chọn từ nhóm bao gồm halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, triflometyl, và triflometoxy.

(1k) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 và các phương án (1a), (1b), (1c), (1d), (1f), và (1g) trong đó n bằng 1 và R₄ được chọn từ nhóm bao gồm xyano, hydroxy, amino, flometoxy, và triflometoxy.

(1l) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 và các phương án (1a), (1b), (1c), (1d), (1f), và (1g) trong đó n bằng 1 và R₄ là triflometoxy.

(1m) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 và các phương án (1a), (1b), (1c), (1d), (1f), và (1g) trong đó n bằng 2.

(1n) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 và các phương án (1a), (1b), (1c), (1d), (1f), và (1g) trong đó n bằng 2 và R₄ là mỗi lần được lấy, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, triflometyl, flometoxy, diflometoxy, và triflometoxy.

(1o) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 và các phương án (1a), (1b), (1c), (1d), (1f), và (1g) trong đó n bằng 2 và R₄ là mỗi lần được lấy, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, triflometyl, và triflometoxy.

(1p) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 và các phương án (1a), (1b), (1c), (1d), (1f), và (1g) trong đó n bằng 2 và R₄ mỗi lần được lấy, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, hydroxy, amino, triflometyl, flometoxy, diflometoxy, và triflometoxy.

(1q) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 và các phương án (1a), (1b), (1c), (1d), (1f), và (1g) trong đó n bằng 2 và R₄ mỗi lần được lấy, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm triflometyl, flometoxy, diflometoxy, và triflometoxy.

(1r) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 và các phương án (1a), (1b), (1c), (1d), và (1f) trong đó m bằng 1.

(1s) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 và các phương án (1a), (1b), (1c), (1d), và (1f) trong đó m bằng 1 và R₁ được chọn từ nhóm bao gồm halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, triflometyl, và triflometoxy.

(1t) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 và các phương án (1a), (1b), (1c), (1d), và (1f) trong đó m bằng 1 và R₁ được chọn từ nhóm bao gồm halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, và triflometyl.

(1u) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 và các phương án (1r), (1s), và (1t) trong đó n bằng 0.

(1v) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 và các phương án (1r), (1s), và (1t) trong đó n bằng 1 và R₄ được chọn từ nhóm bao gồm halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, triflometyl, flometoxy, diflometoxy, và triflometoxy.

(1w) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 và các phương án (1r), (1s), và (1t) trong đó n bằng 1 và R₄ được chọn từ nhóm bao gồm halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, triflometyl, và triflometoxy.

(1x) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 và các phương án (1a), (1b), (1c), (1d), và (1f) trong đó m bằng 2.

(1y) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 và phương án (1x) trong đó n bằng 1 và R₄ được chọn từ nhóm bao gồm halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, triflometyl, flometoxy, diflometoxy, và triflometoxy.

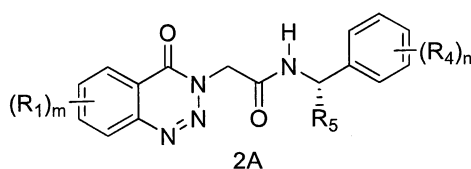
(1z). Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 và phương án (1x) trong đó n bằng 2.

(2a) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 2 trong đó R₅ là C₁₋₄ alkyl.

(2b) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất công thức 2 trong đó R₅ được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, và isopropyl.

(2c) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 2 trong đó R₅ là metyl.

(2d) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 2 và các phương án (2a), (2b), và (2c) trong đó hợp chất này là gần như tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh và có cấu hình hóa lập thể được thể hiện bằng công thức 2A,



(2e) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 2 và các phương án (2a), (2b), (2c), và (2d) trong đó m bằng 0.

(2f) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất của các phương án (2a), (2b), (2c), (2d), và (2e) trong đó n bằng 1 và R₄ là triflometoxy.

(2j) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất của các phương án (2a), (2b), (2c), (2d), và (2e) trong đó n bằng 2 và R₄, mỗi lần được lấy, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm triflometyl, flometoxy, diflometoxy, và triflometoxy.

(2k) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 2 và các phương án (2a), (2b), (2c), và (2d) trong đó m bằng 1.

(2l) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 2 và các phương án (2a), (2b), (2c), và (2d) trong đó m bằng 2.

(2m) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 2 và các phương án (2a), (2b), (2c), và (2d) trong đó m bằng 1 và R₁ được chọn từ nhóm bao gồm halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, triflometyl, và triflometoxy.

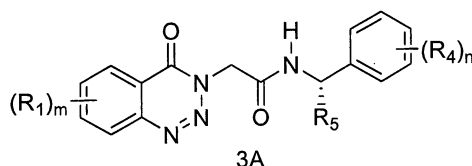
(2n) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 2 và các phương án (2a), (2b), (2c), và (2d) trong đó m bằng 1 và R₁ được chọn từ nhóm bao gồm halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, và triflometyl.

(3a) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 3 trong đó R₅ là C₁₋₄ alkyl.

(3b) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất công thức 3 trong đó R₅ được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, và isopropyl.

(3c) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 3 trong đó R₅ là metyl.

(3d) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 3 và các phương án (3a), (3b), và (3c) trong đó hợp chất này là gần như tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh và có cấu hình hóa lập thể được thể hiện bằng công thức 3A:



(3e) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 3 và các phương án (3a), (3b), (3c), và (3d) trong đó m bằng 0.

(3f) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 3 và các phương án (3a), (3b), (3c), (3d), và (3e) trong đó R₅ là hydro.

(3g) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất của phương án (3f) trong đó n bằng 1 và R₄ được chọn từ nhóm bao gồm xyano, hydroxy, amino, và flometoxy.

(3h) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất của phương án (3f) trong đó n bằng 2 và R₄, mỗi lần được lấy, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, hydroxy, amino, C₁₋₄ alkyl, flometoxy, và triflometoxy.

(3i) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất của phương án (3f) trong đó n bằng 2 và R₄, mỗi lần được lấy, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl, flometoxy, và triflometoxy.

(3j) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất của phương án (3f) trong đó n bằng 2 và R₄, mỗi lần được lấy, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl và triflometoxy.

(3k) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 3 và các phương án (3a), (3b), (3c), (3d), và (3e) trong đó m bằng 2.

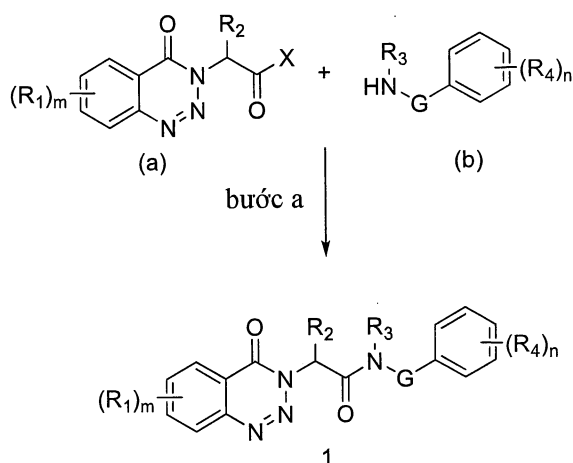
Một phương án khác là phương án về muối được dụng của mỗi trong số các phương án nêu trên, cụ thể là, công thức 1, công thức 2, công thức 3, các phương án (1a)-(1z), các phương án (2a)-(2n), và các phương án (3a)-(3k).

Một phương án khác là phương án về muối được dụng của một trong số các hợp chất làm ví dụ.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bởi các quy trình khác nhau, một số quy trình được mô tả dưới đây. Tất cả các phần tử thay thế, trừ khi có quy định khác, là như được định nghĩa ở trên. Cần phải hiểu rằng các công thức 2 và 3 được bao hàm bởi công thức 1 và các quy trình chung dưới đây để điều chế hợp chất có công thức 1 cũng áp dụng được để điều chế hợp chất có công thức 2 và 3. Các sản phẩm của mỗi bước có thể được thu hồi bởi các phương pháp thông thường bao gồm chiết xuất, làm bay hơi, kết tủa, phương pháp sắc ký, lọc, nghiền, tinh thể hóa, và các phương pháp

tương tự. Các quy trình có thể yêu cầu bảo vệ cho các nhóm nhất định, ví dụ hydroxy, amin, hoặc các nhóm carboxy để tối thiểu hóa các phản ứng không mong muốn. Việc lựa chọn, sử dụng, và loại bỏ bảo vệ các nhóm là đã biết và được hiểu rõ như quy trình chuẩn, ví dụ, trong tài liệu T.W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry* (John Wiley and Sons, 1991). Cũng có thể dễ dàng thấy rõ ràng là chất đồng phân lập thể cụ thể có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp lập thể cụ thể bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu gần như tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh hoặc bằng cách tách các chất đồng phân bằng cách sắc ký, tái kết tinh, không cùng hoặc cùng với chất hỗ trợ, hoặc các cách khác.

Sơ đồ A



Sơ đồ A, bước a, mô tả phản ứng tạo amit giữa hợp chất có công thức (a) phù hợp với hợp chất có công thức (b) phù hợp để tạo ra hợp chất có công thức 1. Hợp chất có công thức (a) phù hợp là hợp chất trong đó R_1 , R_2 , và m là mong muốn trong hợp chất có công thức 1 cuối cùng hoặc tạo ra R_1 và R_2 mong muốn trong sản phẩm có công thức 1 cuối cùng và X là hydroxyl hoặc nhóm rời chuyển được, như halo, cụ thể là clo, hoặc imidazolyl, gốc hoạt hóa, hỗn hợp anhydrit của axit carboxylic khác, như axit formic, axit axetic, hoặc là phần khác của anhydrit đối xứng được tạo thành từ hai hợp chất có công thức (a). Hợp chất có công thức (b) phù hợp là hợp chất trong đó R_3 , R_4 , G , và n là mong muốn trong hợp chất có công thức 1 cuối cùng hoặc tạo ra R_3 và R_4 mong muốn trong sản phẩm có công thức 1 cuối cùng. Hợp chất có công thức (a) và (b) là dễ dàng điều chế được bằng các quy trình đã biết rõ trong lĩnh vực này và tương tự với các quy trình được nêu cụ thể trong bản mô tả này.

Ví dụ, điều kiện tạo amit chuẩn có thể được sử dụng, như điều kiện sử dụng chất liên hợp, bao gồm điều kiện được sử dụng trong liên hợp peptit, như 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexaflophosphat metanamoni (HATU), dicyclohexylcarbodiimide (DCC), và 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochlorua. Nếu cần hoặc nếu muốn, chất phụ gia như 4-(dimethylamino)pyridin, 1-hydroxybenzotriazol, và các chất tương tự có thể được sử dụng để thúc đẩy phản ứng này. Các phản ứng này thường được thực hiện bằng cách sử dụng bazơ, như N-metylmorpholin hoặc triethylamin, trong rất nhiều loại dung môi như DCM, DMF, NMP, dimethylaxetamid, THF, và các dung môi tương tự. Các phản ứng tạo amit này là đã được biết rõ và được hiểu rõ trong lĩnh vực này.

Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ nhận biết được các hợp chất trên Sơ đồ A có thể được điều chế theo nhiều cách khác nhau để tạo ra hợp chất có công thức 1. Các phản ứng này bao gồm thủy phân, oxy hóa, khử, alkyl hóa, amit hóa, sulfonat hóa và các phản ứng tương tự.

Tương tự, ở bước tùy ý, không được thể hiện, các hợp chất có công thức 1 mang nhóm axit hoặc bazơ có thể được chuyển hóa thành muối được dùng bởi các phương pháp là đã biết và được hiểu rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau nhằm để minh họa và không làm giới hạn, và thể hiện các phương án cụ thể của sáng chế.

Các phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton (Proton nuclear magnetic resonance - NMR) đã thu được đối với nhiều hợp chất trong số các hợp chất trong các ví dụ sau. Các độ dịch chuyển hóa học đặc trưng (δ) được cho ở đơn vị phần trên một triệu trường thấp từ tetrametylsilan bằng cách sử dụng các chữ viết tắt thông thường cho ký hiệu của các đỉnh chính, bao gồm s (đơn), d (đôi), t (ba), q (bốn), m (đa), và br (rộng). Các chữ viết tắt sau đây được sử dụng cho các dung môi phổ biến: CDCl_3 (deuterocloroform), $\text{DMSO}-d_6$ (deuterodimethylsulfoxit), và CD_3OD (deuterometanol hoặc metanol- d_4). Phổ khối được ghi bằng cách sử dụng ion hóa tia điện tử (electrospray ionization - ESI) hoặc ion hóa hóa học tại áp suất khí quyển.

Các ví dụ dưới đây được tiến hành trong bình phản ứng phù hợp và được khuấy theo cách thông thường. Khi được chỉ rõ, các sản phẩm của các quy trình điều chế và ví

dụ nhất định được tinh chế bằng HPLC kích bằng phổ khối. Khi được chỉ rõ, các sản phẩm của các quy trình điều chế và ví dụ được tinh chế bằng các phương pháp sau: Phương pháp HPLC A: Bơm: Shimadzu LC-8A; UV/Vis: SPD-20A; phần mềm: LCsolution. Cột Phenomenex Gemini® C18, 5µm, ID 30 x 100mm được sử dụng và rửa giải bằng gradient của ACN (chứa 0,035% TFA) và nước (chứa 0,005% TFA). ACN với gradient từ 10% đến 100% được sử dụng, trừ khi có quy định khác. Tinh chế SFC: Multigram II Berger SFC; cột ChiralPak AD-H (5 µm, 21x150 mm) được sử dụng và rửa giải bằng gradient gồm CO₂ lỏng và isopropanol. Sau khi tách bởi phương pháp sắc ký, dung môi được loại bỏ và sản phẩm thu được bằng cách làm bay hơi sản phẩm chứa các phân đoạn (ví dụ, GeneVac™), thiết bị làm bay hơi kiểu quay, bình làm bay hơi, làm đông khô nhanh, v.v.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ được viết tắt thường được sử dụng, trừ khi có quy định khác, ví dụ: nhiệt độ trong phòng (RT), metanol (MeOH), etanol (EtOH), isopropanol (IPA), axetonitril (MeCN hoặc AcCN), tetrahydrofuran (THF), etyl axetat (EtOAc), diclometan (DCM), dimetyl sulfoxit (DMSO), dimetylformamit (DMF), axit clohydric (HCl), diisopropyletylamin (DIEA hoặc DIPEA), hydroxybenzotriazol (HOBT), N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylcacbonat (EDC), và các chất tương tự.

Quy trình điều chế 1: Axit 2-(6-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic

Bổ sung dung dịch chứa axit 2-aminoaxetic (0,456 g, 6,07 mmol) và trietylamin (0,84 mL, 6,07 mmol) trong nước (3 mL) vào huyền phù chứa 6-flo-1H-benzo[d][1,3]-oxazin-2,4-dion (1 g, 5,52 mmol) trong nước (7,9 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40 °C trong 1 h, tiếp theo làm mát xuống 0°C. HCl đặc (2,8 mL, 33,1 mmol) và natri nitrit (0,476 g, 6,90 mmol) được bổ sung vào từ từ. Hỗn hợp này được để cho ấm đến RT trong 1 h, tiếp theo lọc và rửa bằng nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng đục (1,103 g, 90 %).

Quy trình điều chế 2: Axit 2-(8-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 1 sử dụng 8-flo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nâu (106 mg, 43 %).

Quy trình điều chế 3: Axit 2-(5-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 1 sử dụng 5-flu-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nâu (64 mg, 26 %).

Quy trình điều chế 4: Axit 2-(6-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 1 sử dụng 6-metoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nâu (74 mg, 30 %).

Quy trình điều chế 5: Axit 2-(6-clo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 1 sử dụng 6-clo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nâu (172 mg, 71 %).

Quy trình điều chế 6: Axit 2-(7-clo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 1 sử dụng 7-clo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nâu (204 mg, 84 %).

Quy trình điều chế 7: Axit 2-(8-clo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 1 sử dụng 8-clo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (167 mg, 69 %).

Quy trình điều chế 8: Axit 2-(8-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 1 sử dụng 8-metoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nâu (98 mg, 40 %).

Quy trình điều chế 9: Axit 2-(6-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 1 sử dụng 6-metyl-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nâu (91 mg, 37 %).

Quy trình điều chế 10: Axit 2-(6,8-diclo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 1 sử dụng 6,8-diclo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nâu (180 mg, 76 %).

Quy trình điều chế 11: Axit 2-(8-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 1 sử dụng 8-metyl-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nâu (65 mg, 26 %).

Quy trình điều chế 12: Axit 2-(7-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 1 sử dụng 7-metyl-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng đục (81 mg, 33 %).

Quy trình điều chế 13: Axit 2-(5-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 1 sử dụng 5-metyl-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nâu (71 mg, 29 %).

Quy trình điều chế 14: Axit 2-(7-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 1 sử dụng 7-metoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nâu (236 mg, 78 %).

Quy trình điều chế 15: Axit 2-(4-oxo-6-(triflometyl)benzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 1 sử dụng 6-(triflometyl)-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nâu (153 mg, 65 %).

Quy trình điều chế 16: Axit 2-(5-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 1 sử dụng 5-metoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nâu (42 mg, 14 %).

Quy trình điều chế 17: Axit 2-(6,8-dimetyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 1 sử dụng 6,8-dimetyl-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nâu (185 mg, 76 %).

Quy trình điều chế 18: Axit 2-(8-flo-6-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 1 sử dụng 8-flo-6-metyl-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu xám (486 mg, 80%).

Quy trình điều chế 19: Axit 2-(2,3-dimetyl-7-oxothieno[2,3-d]pyridazin-6(7H)-yl)-acetic

Bổ sung ethyl 2-amino-4,5-dimethylthiophen-3-carboxylat (10 g, 50,2 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa đồng(II) clorua (13,49 g, 100 mmol) và tert-butyl nitrit (10 mL, 50,2 mmol) trong EtOH:MeOH (252 mL, 20:1). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Rót hỗn hợp thu được vào nước và chiết bằng EtOAc (3x). Làm khô các lớp hữu cơ, lọc và cô. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh rửa giải bằng hexan trong EtOAc (100:1-50:1) để tạo ra ethyl 4,5-dimethylthiophen-3-carboxylat (8 g, 87 %) dưới dạng dầu.

Bổ sung LiAlH_4 (7,42 g, 195 mmol) từng phần ở 0 °C vào dung dịch chứa THF (200 mL). Tiếp theo, ethyl 4,5-dimethylthiophen-3-carboxylat (12 g, 65,1 mmol) được bổ sung vào huyền phù này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 h. Sau khi phản ứng kết thúc, bổ sung nhỏ giọt nước (8 mL) vào hỗn hợp này, tiếp theo là dung dịch NaOH 15% (8 mL) và bổ sung nước (24 mL) vào. Lọc, tiếp theo tinh chế bằng sắc ký cột nhanh rửa giải trong hexan trong EtOAc (50:1-30:1) tạo ra (4,5-dimethylthiophen-3-yl) metanol dưới dạng dầu (8,0 g, 86%).

Bổ sung NBS (4,51 g, 25,3 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa (4,5-dimethylthiophen-3-yl)metanol (4 g, 25,3 mmol) trong THF (60 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h, tiếp theo cho phân bố giữa K_2CO_3 (aq) và EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô, lọc và cô để tạo ra (2-bromo-4,5-dimethylthiophen-3-yl)metanol dưới dạng dầu, mà nó được sử dụng không cần tinh chế thêm (5,2 g, 93%).

Bổ sung $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (3,97 g, 5,43 mmol) và TEA (18,9 mL, 136 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa (2-bromo-4,5-dimethylthiophen-3-yl)metanol (6 g, 27,1 mol) trong MeOH (100 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 80 °C trong môi trường CO (50 psi) trong 48 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với MeOH, lọc và cô để tạo ra sản phẩm thô, mà nó được tinh chế bằng cột, rửa giải bằng hexan trong EtOAc (10:1-5:1) để tạo ra methyl 3-(hydroxymetyl)-4,5-dimethylthiophen-2-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (4 g, 74%).

Bổ sung mangan(IV) oxit (12,16 g, 140 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa metyl 3-(hydroxymetyl)-4,5-dimetylthiophen-2-carboxylat (2,8 g, 13,98 mmol) trong DCM (40 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40 °C trong 16 h. Hỗn hợp này được pha loãng với DCM, lọc, và cô để tạo ra metyl 3-formyl-4,5-dimetylthiophen-2-carboxylat dưới dạng chất rắn (1,6 g, 8,07 mmol, 58%) mà nó được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Bổ sung 85%-hydrazin hydrat (1,6 mL, 28,2 mol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa metyl 3-formyl-4,5-dimetylthiophen-2-carboxylat (2,8 g, 14,12 mmol) trong EtOH (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80 °C trong 4 h, tiếp theo làm mát xuống RT. Lọc để tạo ra 2,3-dimethylthieno[2,3-d]pyridazin-7(6H)-on dưới dạng chất rắn màu trắng (1,2 g, 47%).

Bổ sung etyl 2-bromoaxetat (1,0 mL, 9,43 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào huyền phù chứa 2,3-dimethylthieno[2,3-d]pyridazin-7(6H)-on (1,7 g, 9,43 mmol) và K₂CO₃ (2,61 g, 18,87 mmol) trong MeCN (50 mL). Hỗn hợp này được đun nóng ở 80 °C trong 16 h. Rót hỗn hợp này vào nước và chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được làm khô, lọc và cô để tạo ra sản phẩm thô, mà nó được tinh chế bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng hexan trong EtOAc (10:1-5:1) để tạo ra etyl 2-(2,3-dimetyl-7-oxothieno[2,3-d]pyridazin-6(7H)-yl)axetat (1,5 g, hiệu suất 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (7 mL) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa etyl 2-(2,3-dimetyl-7-oxothieno[2,3-d]pyridazin-6(7H)-yl)axetat (1,5 g, 5,63 mmol) trong MeOH (30 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h, tiếp theo dung môi được loại bỏ và cặn được pha loãng với nước và axit hóa đến pH=2-3 bằng HCl (4M). Lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (1,2 g, 89%).

Quy trình điều chế 20: (S)-1-(2-flo-4-(triflometoxy)phenyl)etanamin

Bổ sung nhỏ giọt n-Butyl lithi (6,17 mL, 9,87 mmol) ở -78 °C vào dung dịch chứa 1-bromo-2-flo-4-(triflometoxy)benzen (2,13 g, 8,22 mmol) trong dietyl ete (16,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút trước khi bổ sung nhỏ giọt N-metoxi-N-metylaxetamit (1,272 g, 12,34 mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút ở -78 °C, tiếp theo để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 30 phút. Dung dịch này được tôi bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa, chiết bằng EtOAc, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silicagel nhanh, rửa

giải bằng 10% EtOAc trong heptan để tạo ra 1-(2-flo-4-(triflometoxy)phenyl)etanon dưới dạng dầu trong suốt (1,118 g, 61 %).

1-(2-Flo-4-(triflometoxy)phenyl)etanon (500 mg, 2,251 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-2-metylpropan-2-sulfinamit (227 mg, 1,876 mmol) và tetraetoxytitan (1007 mg, 3,75 mmol, 85%) trong THF (3,8 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở 75 °C trong 6 giờ và làm mát xuống RT. Tiếp theo, làm mát dung dịch này xuống -60 °C trong bể nước đá và bổ sung nhỏ giọt vào huyền phù chứa NaBH₄ (284 mg, 7,50 mmol) trong THF (2 mL) ở -60 °C. Hỗn hợp này được để ấm đến 0°C trong bể nước đá, tiếp theo bổ sung nhỏ giọt metanol (1 mL) vào cho đến khi không còn thoát ra khí. Dung dịch này được để cho ấm đến RT và bổ sung vào dung dịch NaCl bão hòa với thể tích tương đương. Lọc chất kết tủa ra qua Celite™ và rửa bánh lọc ướn bằng EtOAc. Bổ sung dung dịch NaCl bão hòa vào dịch lọc và chiết dung dịch này bằng EtOAc (3 x 50 mL). Gom các phân đoạn hữu cơ, làm khô trên MgSO₄ khan, tiếp theo cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silicagel nhanh, rửa giải bằng 40-80% EtOAc trong heptan để tạo ra (S)-N-((S)-1-(2-flo-4-(triflometoxy)phenyl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit dưới dạng dầu trong suốt (304 mg, 50 %).

Bổ sung HCl (1,337 mL, 5,35 mmol, 4 M trong dioxan) và metanol (2 mL) vào bình phản ứng chứa (S)-N-((S)-1-(2-flo-4-(triflometoxy)phenyl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (350 mg, 1,069 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, tiếp theo cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối HCl của nó (245 mg, 88 %) dưới dạng chất rắn màu trắng đục.

Quy trình điều chế 21: (S)-1-(4-clo-2-metoxypheyl)propan-2-amin

Dung dịch chứa 1-(4-clo-2-metoxypheyl)propan-2-on (2,7 g, 13,59 mmol), (S)-2-metylpropan-2-sulfinamit (4,28 g, 35,3 mmol) và tetraetoxytitan (4,0 g, 17,65 mmol) trong THF (120 mL) được khuấy ở 70 °C trong 12 h. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NaHCO₃ (50 mL) bão hòa và lọc qua đệm Celite™. Cô dịch lọc và pha loãng với H₂O (50 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Lớ hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng xăng trong EtOAc (100:1 đến 10:1) để tạo ra (S,Z)-N-(1-(4-clo-2-metoxypheyl)propan-2-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,8 g, 68 %) dưới dạng dầu.

Bổ sung NaBH₄ (0,620 g, 16,40 mmol) ở 0 °C vào dung dịch chứa (S,Z)-N-(1-(4-clo-2-metoxypheyl)propan-2-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (3,3 g, 10,93

mmol) trong THF (20 mL). Hỗn hợp này được để cho ấm đến RT và khuấy trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H₂O (20 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và cô để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng xăng trong EtOAc (100:1 đến 10:1) để tạo ra (S)-N-((R)-1-(4-clo-2-metoxypheyl)propan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit dưới dạng dầu (430 mg, hiệu suất 13 %).

Bổ sung hydro clorua (10,5 mL, 42,1 mmol, 4 M trong MeOH) ở 0 °C vào dung dịch chứa (S)-N-((S)-1-(4-clo-2-metoxypheyl)propan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,6 g, 5,27 mmol) trong MeOH (10 mL), tiếp theo hỗn hợp được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Gôm chất rắn thu được bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối HCl của nó (1,2 g, 97 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Quy trình điều chế 22: (S)-1-(2-clo-4-metoxypheyl)propan-2-amin

Bổ sung (S)-2-metylpropan-2-sulfinamit (7,32 g, 60,4 mmol) và tetraetoxytitan (6,89 g, 30,2 mmol) vào dung dịch chứa 1-(2-clo-4-metoxypheyl)propan-2-on (4 g, 20,14 mmol) trong THF (160 mL), và hỗn hợp thu được được khuấy ở 70 °C trong 12 h. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước, và chiết bằng EtOAc (3x). Gôm các lớp hữu cơ, làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng xăng trong EtOAc (from 10:1 đến 2:1) để tạo ra (R,Z)-N-(1-(2-clo-4-metoxypheyl)propan-2-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit dưới dạng dầu màu vàng (4,4 g, 72 %).

Bổ sung NaBH₄ (0,188 g, 4,97 mmol) ở -78 °C vào dung dịch chứa (S,Z)-N-(1-(2-clo-4-metoxypheyl)propan-2-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,0 g, 3,31 mmol) trong THF (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm đến RT và khuấy trong 12 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H₂O (40 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄ và cô. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh rửa giải bằng xăng trong EtOAc (20:1 đến 1:1) để tạo ra (S)-N-((S)-1-(2-clo-4-metoxypheyl)propan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit dưới dạng chất rắn màu trắng (560 mg, hiệu suất 56 %).

Bổ sung hydro clorua (3,1 mL, 12,37 mmol, 4 M) ở 0 °C vào dung dịch chứa (S)-N-((S)-1-(2-clo-4-metoxypheyl)propan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (470 mg, 1,547 mmol) trong MeOH (10 mL), và hỗn hợp này được để cho ấm đến nhiệt độ

trong phòng trong 30 phút. Gom chất rắn thu được bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối HCl của nó (360 mg, hiệu suất 99 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Quy trình điều chế 23: (S)-N-(1-(2-clo-4-metoxypheyl)propan-2-yl)-2-(2,3-dimetyl-7-oxothieno[2,3-d]pyridazin-6(7H)-yl)axetamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 2 sử dụng 2-(2,3-dimetyl-7-oxothieno[2,3-d]pyridazin-6(7H)-yl)axetic axit và (S)-1-(2-clo-4-metoxypheyl)propan-2-amin, HCl để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (26,7 mg, 76 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,04 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 2,70 - 2,80 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,01 (dt, $J=14,4, 7,0$ Hz, 1 H), 4,64 - 4,74 (m, 2 H), 6,86 (dd, $J=8,5, 2,7$ Hz, 1 H), 6,96 - 7,00 (m, 1 H), 7,23 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 8,08 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 8,32 - 8,36 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}, \text{M}+2]^+$ 420,2, 422,1.

Quy trình điều chế 24: (S)-N-(1-(2-clo-4-hydroxypheyl)propan-2-yl)-2-(2,3-dimetyl-7-oxothieno[2,3-d]pyridazin-6(7H)-yl)axetamit

Bổ sung BBr_3 (2,3 mL, 2,381 mmol, 1 M trong DCM) vào dung dịch chứa (S)-N-(1-(2-clo-4-metoxypheyl)propan-2-yl)-2-(2,3-dimetyl-7-oxothieno[2,3-d]pyridazin-6(7H)-yl)axetamit (200 mg, 0,476 mmol) trong DCM (4,8 mL) ở 0 °C. Sau khi khuấy 10 phút, lấy bề nước đá đi và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Dung dịch NaHCO_3 bão hòa (5 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục khuấy trong 30 phút. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, rửa giải trong 70-100% EtOAc trong heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng đục (20 mg, 10 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,03 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 2,52 (d, $J=1,0$ Hz, 3 H), 2,62 - 2,78 (m, 2 H), 3,93 - 4,04 (m, 1 H), 4,64 - 4,76 (m, 2 H), 6,67 (dd, $J=8,3, 2,4$ Hz, 1 H), 6,78 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 7,10 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 8,06 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,57 - 8,59 (m, 1 H), 9,67 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406,1. Hợp chất nêu ở đề mục này có thể dễ dàng phản ứng với $^3\text{H}_3\text{Cl}$ hoặc chất phản ứng tương tự để tạo ra (S)-N-(1-(2-clo-4- $^3\text{H}_3$ metoxypheyl)propan-2-yl)-2-(2,3-dimetyl-7-oxothieno[2,3-d]pyridazin-6(7H)-yl)axetamit.

Quy trình điều chế 25: (S)-1-(4-(triflometoxy)pheyl)propan-1-amin hydroclorua

Bổ sung (S)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,55 g, 21,0 mmol) và đồng(II) sulfat (3,35 g, 21,0 mmol) vào hỗn hợp gồm 4-(triflometoxy)benzaldehyt (2 mL, 14,0 mmol) trong DCM. Dung dịch này được khuấy ở 75 °C trong 18 giờ. Nước, DCM, và Celite™ được bổ sung vào hỗn hợp này. Sau khi khuấy 10 phút, lọc hỗn hợp này qua Celite™ và rửa bánh lọc bằng DCM. Gom dịch chiết, cô dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (5-10% EtOAc: Heptan) để tạo ra (S,E)-2-metyl-N-(4-(triflometoxy)benzyliden) propan-2-sulfinamit dưới dạng dầu không màu (3,0 g, 73 %).

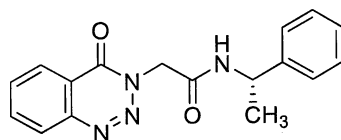
Gom (S,E)-2-metyl-N-(4-(triflometoxy)benzyliden) propan-2-sulfinamit (1 g, 3,4 mmol) trong THF (10 mL) và làm mát xuống -78 °C trong môi trường nitơ. Bổ sung nhỏ giọt etylmagie clorua (8,5 mL, 8,5 mmol) vào. Sau khi khuấy ở -78 °C trong 1 giờ, bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa vào và hỗn hợp này được để cho ấm đến 0 °C trước khi chiết bằng EtOAc (3x 20 mL). Gom các lớp hữu cơ, làm khô trên MgSO₄, lọc và cô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh để tạo ra (S)-2-metyl-N-((S)-1-(4-(triflometoxy)-phenyl)propyl)propan-2-sulfinamit dưới dạng chất rắn màu trắng đục (740 mg, 67 %).

Bổ sung hydro clorua (0,572 mL, 2,3 mmol) vào dung dịch chứa (S)-2-metyl-N-((S)-1-(4-(triflometoxy)phenyl) propyl)propan-2-sulfinamit (740 mg, 2,3 mmol) trong MeOH (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (580 mg, 99 %).

Quy trình điều chế 26: (S)-1-(4-(triflometyl)phenyl)propan-1-amin hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 25 sử dụng 4-(triflometyl)benzaldehyt để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng đục (570 mg, 99 %).

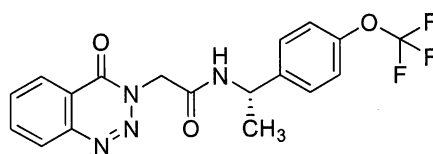
Ví dụ 1: (S)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-phenyletyl)axetamit



Bổ sung DMF (244 µL) vào ống chứa chứa axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic (15 mg, 0,073 mmol), HOBt (16 mg, 0,102 mmol) và EDC (21 mg, 0,110 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, (S)-1-phenyletanamin (11 µL, 0,088 mmol) và DIPEA (64 µL, 0,366 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h, tiếp theo cô dưới áp suất giảm. Tinh

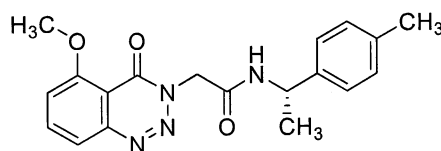
chế bằng sắc ký silicagel nhanh, rửa giải bằng 0-70% EtOAc trong heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (3,8 mg, hiệu suất 17 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,39 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 4,91 - 4,99 (m, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 7,22 - 7,26 (m, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 4 H), 7,92 - 7,99 (m, 1 H), 8,12 (td, $J=7,8$, 1,5 Hz, 1 H), 8,21 - 8,28 (m, 2 H), 8,80 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309,9.

Ví dụ 2: (S)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)-ethyl)axetamit



Bổ sung DMF (244 μL) vào ống chứa chứa axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic (15 mg, 0,073 mmol), HOBT (15 mg, 0,095 mmol) và EDC (21 mg, 0,110 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, (S)-1-(4-(triflometoxy)phenyl)etanamin (18 mg, 0,088 mmol) và DIPEA (64, 0,366 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h tiếp theo, bổ sung nước vào (5 mL). Chất rắn được lọc ra và rửa bằng nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (20 mg, hiệu suất 71 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,40 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 4,98 (quin, $J=7,1$ Hz, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 7,33 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,44 - 7,49 (m, 2 H), 7,93 - 7,98 (m, 1 H), 8,09 - 8,15 (m, 1 H), 8,21 - 8,29 (m, 2 H), 8,85 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393,9.

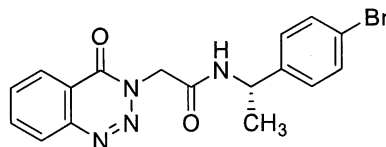
Ví dụ 3: (S)-2-(5-metoxy-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolyletyl)-axetamit



Bổ sung DMF (283 μL) vào ống chứa chứa axit 2-(5-metoxy-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic (20 mg, 0,085 mmol), HOBT (17 mg, 0,111 mmol) và EDC (24 mg, 0,128 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, (S)-1-(p-tolyl)etanamin (15 μL , 0,102 mmol) và DIPEA (74 μL , 0,425 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h tiếp theo, bổ sung nước vào (10 mL). Chất rắn được lọc ra và rửa bằng nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (5 mg, 0,014 mmol, hiệu suất 16 %). ^1H NMR

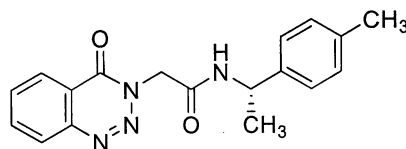
(500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,85 - 4,93 (m, 1 H), 4,96 (d, $J=1,5$ Hz, 2 H), 7,13 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,21 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 7,44 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,65 - 7,71 (m, 1 H), 7,96 - 8,03 (m, 1 H), 8,68 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 354,0.

Ví dụ 4: (S)-N-(1-(4-bromophenyl)etyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit



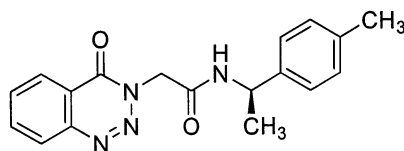
Bổ sung DMF (325 μ L) vào ống chứa chứa axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic (20 mg, 0,097 mmol), HOBT (21 mg, 0,136 mmol) và EDC (28 mg, 0,146 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút, (S)-1-(4-bromophenyl)etanamin (17 μ L, 0,117 mmol) và DIPEA (85 μ L, 0,487 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 h. Tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (12 mg, hiệu suất 33 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,37 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H), 4,86 - 4,95 (m, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 7,26 - 7,32 (m, 2 H), 7,49 - 7,56 (m, 2 H), 7,92 - 7,98 (m, 1 H), 8,07 - 8,15 (m, 1 H), 8,21 - 8,29 (m, 2 H), 8,83 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M, M+2]^+$ 386,8, 388,8.

Ví dụ 5: (S)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolyetyl)axetamit



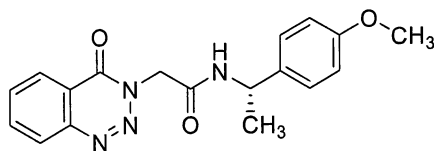
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 bằng cách sử dụng axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(p-tolyl)-etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (21 mg, 88 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,37 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 4,86 - 4,94 (m, 1 H), 5,01 - 5,11 (m, 2 H), 7,14 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,22 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 7,95 (ddd, $J=8,1, 7,1, 1,5$ Hz, 1 H), 8,08 - 8,16 (m, 1 H), 8,21 - 8,29 (m, 2 H), 8,74 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 323,0.

Ví dụ 6: (R)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolyetyl)axetamit



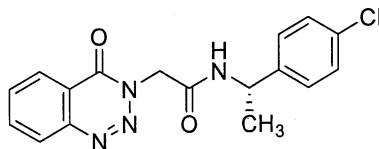
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 bằng cách sử dụng axit 2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-yl)axetic và (R)-1-(p-tolyl)-etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (39,3 mg, 83 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,37 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 4,86 - 4,95 (m, 1 H), 5,01 - 5,11 (m, 2 H), 7,14 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,22 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,92 - 7,98 (m, 1 H), 8,09 - 8,15 (m, 1 H), 8,21 - 8,28 (m, 2 H), 8,74 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323,0.

Ví dụ 7: (S)-N-(1-(4-metoxypheyl)etyl)-2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-yl)-axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 bằng cách sử dụng axit 2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-metoxypheyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (14 mg, 58 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,37 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 4,90 (quin, $J=7,2$ Hz, 1 H), 5,01 - 5,10 (m, 2 H), 6,85 - 6,92 (m, 2 H), 7,23 - 7,29 (m, 2 H), 7,92 - 8,00 (m, 1 H), 8,07 - 8,16 (m, 1 H), 8,21 - 8,28 (m, 2 H), 8,72 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339,0.

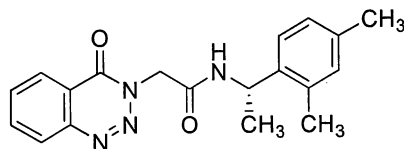
Ví dụ 8: (S)-N-(1-(4-clophenyl)etyl)-2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-yl)-axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 bằng cách sử dụng axit 2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-clophenyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (10 mg, 40 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,38 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 4,93 (quin, $J=7,1$ Hz, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 7,33 - 7,42 (m, 4 H), 7,92 - 7,98 (m, 1 H), 8,12 (ddd,

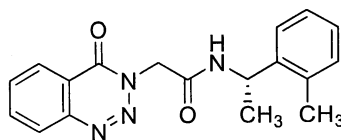
$J=8,4, 7,2, 1,5$ Hz, 1 H), 8,21 - 8,28 (m, 2 H), 8,83 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M, M+2]⁺ 342,9, 345,0.

Ví dụ 9: (S)-N-(1-(2,4-dimethylphenyl)ethyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-axetamit



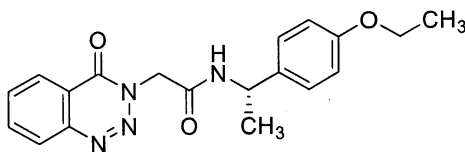
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 bằng cách sử dụng axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(2,4-dimethylphenyl)etanamin, HCl để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (16,3 mg, 66 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,33 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 4,98 - 5,08 (m, 3 H), 6,94 (s, 1 H), 7,01 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,25 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,92 - 7,96 (m, 1 H), 8,08 - 8,14 (m, 1 H), 8,20 - 8,27 (m, 2 H), 8,74 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 337,0.

Ví dụ 10: (S)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-o-tolylyl)axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 bằng cách sử dụng axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(o-tolyl)-etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (1 mg, 4 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,36 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 5,05 (d, $J=2,4$ Hz, 2 H), 5,09 (t, $J=7,3$ Hz, 1 H), 7,11 - 7,16 (m, 2 H), 7,19 - 7,24 (m, 1 H), 7,38 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,92 - 7,98 (m, 1 H), 8,11 (td, $J=7,6, 1,5$ Hz, 1 H), 8,21 - 8,27 (m, 2 H), 8,80 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 323,0.

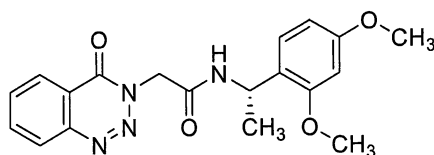
Ví dụ 11: (S)-N-(1-(4-etoxyphenyl)ethyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 bằng cách sử dụng axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-etoxy-

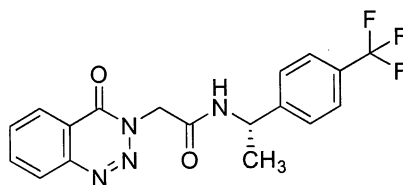
phenyl)etanamin, HCl để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (19,4 mg, 75 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,29 - 1,33 (m, 3 H), 1,37 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 3,96 - 4,04 (m, 2 H), 4,84 - 4,93 (m, 1 H), 5,01 - 5,10 (m, 2 H), 6,85 - 6,90 (m, 2 H), 7,21 - 7,28 (m, 2 H), 7,92 - 7,99 (m, 1 H), 8,08 - 8,16 (m, 1 H), 8,21 - 8,29 (m, 2 H), 8,70 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353,0.

Ví dụ 12: (S)-N-(1-(2,4-dimethoxyphenyl)etyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit



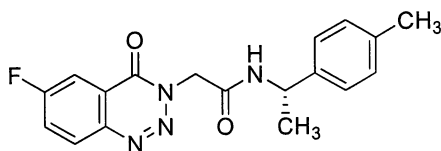
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 bằng cách sử dụng axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(2,4-dimethoxyphenyl)etanamin, HCl để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (17,2 mg, 64 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,28 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 5,06 (s, 2 H), 5,14 (quin, $J=7,3$ Hz, 1 H), 6,49 - 6,53 (m, 2 H), 6,49 - 6,52 (m, 1 H), 6,52 (s, 2 H), 7,22 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,95 (td, $J=7,6$, 1,5 Hz, 1 H), 8,11 (ddd, $J=8,4$, 7,2, 1,5 Hz, 1 H), 8,21 - 8,28 (m, 2 H), 8,62 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 390,9.

Ví dụ 13: (S)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)etyl)axetamit



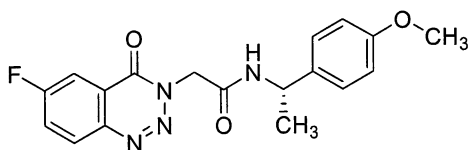
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 bằng cách sử dụng axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (81 mg, 88 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,40 - 1,43 (m, 3 H), 5,01 (quin, $J=7,2$ Hz, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 7,56 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 7,70 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 7,95 (ddd, $J=8,1$, 7,1, 1,5 Hz, 1 H), 8,10 - 8,14 (m, 1 H), 8,21 - 8,28 (m, 2 H), 8,91 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 399,3.

Ví dụ 14: (S)-2-(6-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolyletyl)axetamit



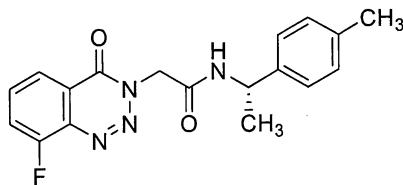
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(6-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(p-tolyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (23,4 mg, 77 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 4,90 (quin, $J=7,2$ Hz, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 7,10 - 7,24 (m, 4 H), 7,96 - 8,03 (m, 2 H), 8,33 - 8,39 (m, 1 H), 8,73 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341,0.

Ví dụ 15: (S)-2-(6-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-metoxyphenyl)-ethyl)axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(6-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-metoxyphenyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (18,6 mg, 58 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 4,90 (quin, $J=7,1$ Hz, 1 H), 5,05 (d, $J=1,0$ Hz, 2 H), 6,86 - 6,91 (m, 2 H), 7,22 - 7,29 (m, 2 H), 7,96 - 8,03 (m, 2 H), 8,33 - 8,39 (m, 1 H), 8,70 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357,0.

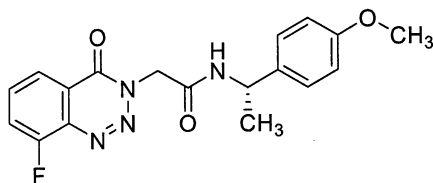
Ví dụ 16: (S)-2-(8-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolylyl)axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(8-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(p-tolyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng đục (13,0 mg, 43 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 4,90 (quin, $J=7,1$ Hz, 1 H), 5,06 - 5,09 (m, 2 H), 7,13 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,19 - 7,23

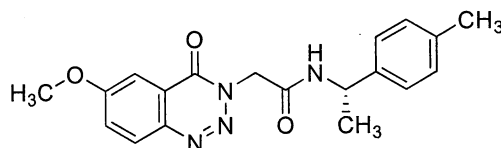
(m, 2 H), 7,91 - 8,03 (m, 2 H), 8,04 - 8,09 (m, 1 H), 8,73 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 341,0.

Ví dụ 17: (S)-2-(8-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-metoxyphenyl)-ethyl)axetamit



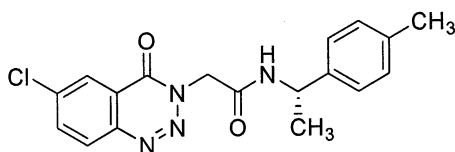
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(8-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-metoxyphenyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng đục (22,4 mg, 70 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 4,90 (quin, $J=7,2$ Hz, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 6,86 - 6,91 (m, 2 H), 7,23 - 7,27 (m, 2 H), 7,92 - 8,03 (m, 2 H), 8,06 (dd, $J=7,8$, 1,5 Hz, 1 H), 8,70 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 357,0.

Ví dụ 18: (S)-2-(6-metoxy-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolyetyl)-axetamit



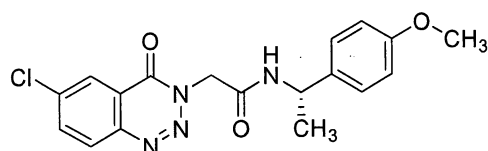
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(6-metoxy-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(p-tolyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng đục (18,1 mg, 60 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 - 1,40 (m, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H), 4,90 (quin, $J=7,3$ Hz, 1 H), 5,03 (d, $J=1,5$ Hz, 2 H), 7,13 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,22 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 7,58 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 7,63 - 7,68 (m, 1 H), 8,17 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 8,71 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 353,0.

Ví dụ 19: (S)-2-(6-clo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolyetyl)axetamit



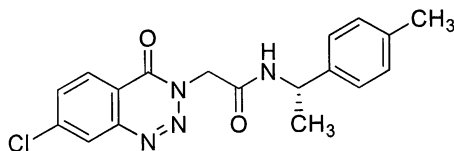
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(6-clo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(p-tolyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng đục (15,6 mg, 52 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H), 2,25 - 2,28 (m, 3 H), 4,86 - 4,94 (m, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 7,13 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,19 - 7,24 (m, 2 H), 8,13 - 8,18 (m, 1 H), 8,23 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 8,27 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 8,73 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M, M+2] $^+$ 357,0, 358,9.

Ví dụ 20: (S)-2-(6-clo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-metoxyphenyl)-etyl)axetamit



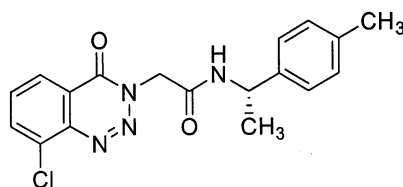
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(6-clo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-metoxyphenyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng đục (20,4 mg, 66 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 3,70 - 3,75 (m, 3 H), 4,90 (quin, $J=7,2$ Hz, 1 H), 5,05 (d, $J=1,0$ Hz, 2 H), 6,86 - 6,91 (m, 2 H), 7,22 - 7,27 (m, 2 H), 8,13 - 8,18 (m, 1 H), 8,23 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 8,27 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 8,70 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M, M+2] $^+$ 372,4, 374,9.

Ví dụ 21: (S)-2-(7-clo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolyetyl)axetamit



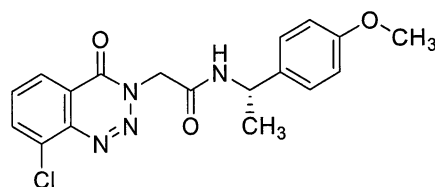
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(7-clo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(p-tolyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (15,3 mg, 51 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 4,90 (quin, $J=7,2$ Hz, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 7,13 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,21 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,98 (dd, $J=8,5, 2,2$ Hz, 1 H), 8,25 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 8,37 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,73 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M, M+2] $^+$ 357,0, 358,9.

Ví dụ 22: (S)-2-(8-clo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolyetyl)axetamit



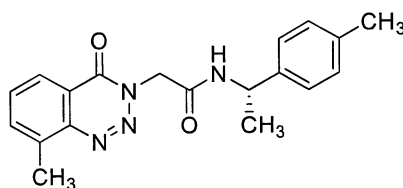
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(8-clo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(p-tolyl)-etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng đục (18,6 mg, 63 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,26 - 2,29 (m, 3 H), 4,91 (quin, $J=7,1$ Hz, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 7,13 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,19 - 7,24 (m, 2 H), 7,91 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 8,17 - 8,26 (m, 2 H), 8,73 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M, M+2] $^+$ 357,0, 358,9.

Ví dụ 23: (S)-2-(8-clo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-metoxiphenyl)-etyl)axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(8-clo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-metoxiphenyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng đục (14,2 mg, 46 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 3,71 - 3,75 (m, 3 H), 4,90 (quin, $J=7,2$ Hz, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 6,86 - 6,91 (m, 2 H), 7,22 - 7,27 (m, 2 H), 7,87 - 7,94 (m, 1 H), 8,22 (ddd, $J=18,4, 7,9, 1,5$ Hz, 2 H), 8,70 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M, M+2] $^+$ 372,9, 374,9.

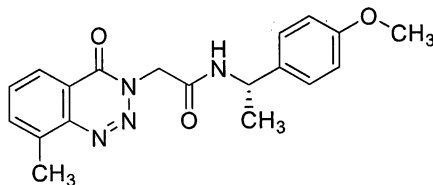
Ví dụ 24: (S)-2-(8-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolylethyl)-axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(8-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(p-tolyl)-etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (8,0 mg,

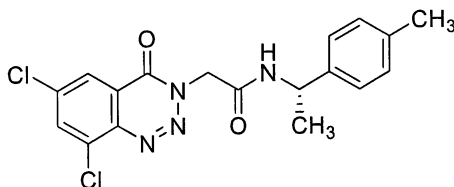
26 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,37 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,77 (s, 3 H), 4,90 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 5,05 (d, $J=1,5$ Hz, 2 H), 7,13 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 7,19 - 7,24 (m, 2 H), 7,78 - 7,85 (m, 1 H), 7,91 - 7,96 (m, 1 H), 8,04 - 8,10 (m, 1 H), 8,72 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337,0.

Ví dụ 25: (S)-N-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)-2-(8-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit



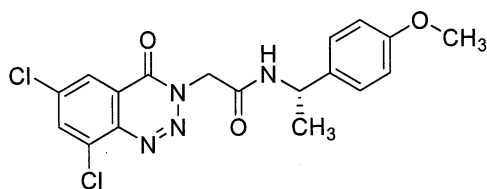
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(8-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-metoxyphenyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (6,0 mg, 19 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,37 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H), 2,77 (s, 3 H), 3,71 - 3,75 (m, 3 H), 4,90 (quin, $J=7,3$ Hz, 1 H), 5,04 (d, $J=2,4$ Hz, 2 H), 6,86 - 6,92 (m, 2 H), 7,21 - 7,28 (m, 2 H), 7,78 - 7,85 (m, 1 H), 7,94 (dt, $J=7,1, 1,3$ Hz, 1 H), 8,07 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H), 8,70 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353,0.

Ví dụ 26: (S)-2-(6,8-diclo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolyetyl)-axetamit



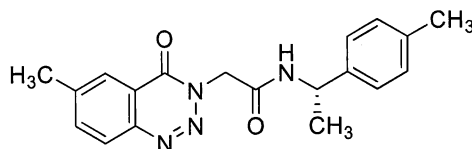
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(6,8-diclo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(p-tolyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (12,1 mg, 42 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,36 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 4,86 - 4,94 (m, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 7,13 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,19 - 7,23 (m, 2 H), 8,20 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,44 - 8,47 (m, 1 H), 8,72 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}, \text{M}+2]^+$ 390,8, 392,9.

Ví dụ 27: (S)-2-(6,8-diclo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit



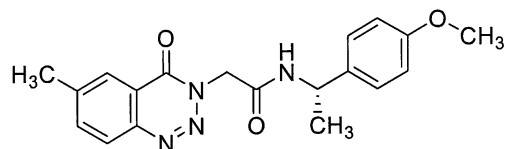
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(6,8-diclo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-metoxypheyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (16,2 mg, 55 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 3,71 - 3,75 (m, 3 H), 4,86 - 4,93 (m, 1 H), 5,07 (d, $J=1,0$ Hz, 2 H), 6,87 - 6,91 (m, 2 H), 7,22 - 7,28 (m, 2 H), 8,18 - 8,22 (m, 1 H), 8,45 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 8,70 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M, M+2] $^+$ 406,8, 408,8.

Ví dụ 28: (S)-2-(6-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolyetyl)-axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(6-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(p-tolyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (9,1 mg, 30 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 4,90 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 5,04 (d, $J=1,5$ Hz, 2 H), 7,11 - 7,16 (m, 2 H), 7,22 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,92 (dd, $J=8,3, 1,5$ Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,12 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 8,71 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H] $^+$ 337,1.

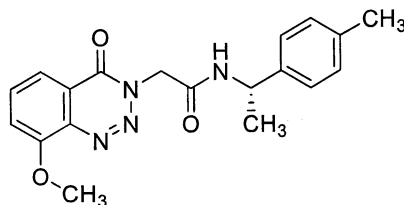
Ví dụ 29: (S)-N-(1-(4-metoxypheyl)etyl)-2-(6-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(6-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-metoxypheyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng đục (7,0 mg, 22 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (d, $J=6,8$ Hz, 3

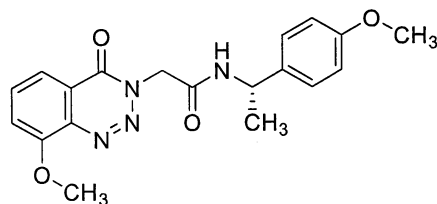
H), 2,54 - 2,57 (m, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 4,89 (quin, $J=7,2$ Hz, 1 H), 5,03 (d, $J=2,0$ Hz, 2 H), 6,86 - 6,91 (m, 2 H), 7,23 - 7,27 (m, 2 H), 7,93 (dd, $J=8,3, 1,5$ Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,12 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 8,69 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 353,0.

Ví dụ 30: (S)-2-(8-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolyletyl)-axetamit



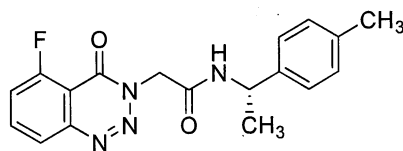
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(8-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(p-tolyl)-etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (12,3 mg, 41 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,36 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,26 - 2,28 (m, 3 H), 4,04 (s, 3 H), 4,90 (quin, $J=7,2$ Hz, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 7,13 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,21 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 7,64 (dd, $J=8,3, 1,0$ Hz, 1 H), 7,72 - 7,76 (m, 1 H), 7,85 - 7,90 (m, 1 H), 8,71 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 353,0.

Ví dụ 31: (S)-2-(8-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit



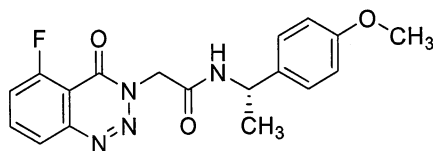
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(8-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-metoxyphenyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (11,8 mg, 38 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,36 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 3,72 - 3,74 (m, 3 H), 4,04 (s, 3 H), 4,89 (quin, $J=7,2$ Hz, 1 H), 4,99 - 5,05 (m, 2 H), 6,86 - 6,91 (m, 2 H), 7,21 - 7,27 (m, 2 H), 7,64 (dd, $J=8,3, 1,0$ Hz, 1 H), 7,71 - 7,77 (m, 1 H), 7,84 - 7,90 (m, 1 H), 8,68 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 369,0.

Ví dụ 32: (S)-2-(5-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolyletyl)axetamit



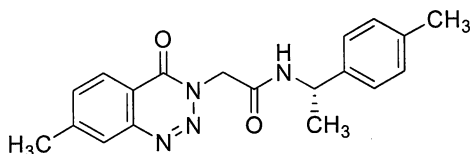
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(5-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(p-tolyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (11,3 mg, 37 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,37 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,24 - 2,29 (m, 4 H), 4,87 - 4,95 (m, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 7,11 - 7,15 (m, 2 H), 7,21 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 7,71 - 7,78 (m, 1 H), 8,03 - 8,14 (m, 2 H), 8,71 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341,0.

Ví dụ 33: (S)-2-(5-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-metoxiphenyl)-ethyl)axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(5-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(p-tolyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (8,4 mg, 26 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 3,71 - 3,75 (m, 3 H), 4,84 - 4,95 (m, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 6,86 - 6,92 (m, 2 H), 7,22 - 7,28 (m, 2 H), 7,71 - 7,79 (m, 1 H), 8,04 - 8,08 (m, 1 H), 8,08 - 8,15 (m, 1 H), 8,69 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356,9.

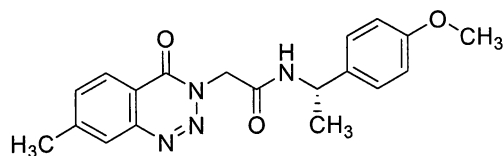
Ví dụ 34: (S)-2-(7-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolyletyl)axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(7-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(p-tolyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (28,2 mg, 92 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 4,90 (t, $J=7,3$ Hz, 1 H), 5,04 (d, $J=1,0$ Hz, 2 H), 7,10 - 7,16 (m, 2 H), 7,20

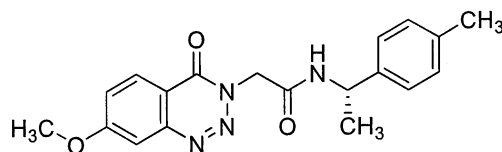
- 7,23 (m, 2 H), 7,77 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,13 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 8,72 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+Na]^+$ 359,0.

Ví dụ 35: (S)-N-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)-2-(7-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit



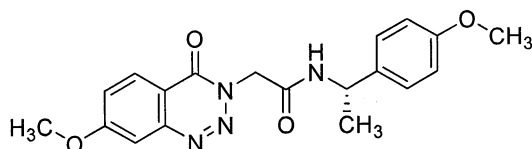
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(7-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-metoxyphenyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (24,1 mg, 75 %). 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,00 - 0,00 (m, 1 H), 1,36 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,56 - 2,59 (m, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 4,89 (quin, $J=7,2$ Hz, 1 H), 5,03 (d, $J=2,0$ Hz, 2 H), 6,86 - 6,91 (m, 2 H), 7,23 - 7,27 (m, 2 H), 7,75 - 7,80 (m, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,14 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 8,66 - 8,73 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 353,0.

Ví dụ 36: (S)-2-(7-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolyetyl)-axetamit



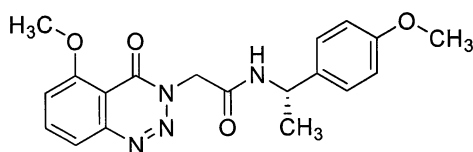
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(7-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(p-tolyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (23,3 mg, 78 %). 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 - 1,40 (m, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 4,89 (quin, $J=7,3$ Hz, 1 H), 5,03 (d, $J=1,0$ Hz, 2 H), 7,13 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,22 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,49 (dd, $J=8,8$, 2,4 Hz, 1 H), 7,66 (d, $J=2,9$ Hz, 1 H), 8,14 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 8,72 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 353,0.

Ví dụ 37: (S)-2-(7-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit



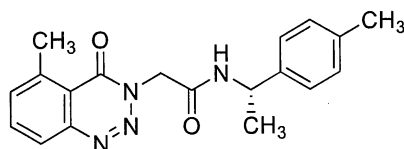
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(7-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-metoxiphenyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (20,6 mg, 66 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H), 3,71 - 3,74 (m, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 4,89 (quin, $J=7,2$ Hz, 1 H), 5,02 (d, $J=1,5$ Hz, 2 H), 6,86 - 6,91 (m, 2 H), 7,22 - 7,27 (m, 2 H), 7,49 (dd, $J=8,8$, 2,4 Hz, 1 H), 7,66 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 8,11 - 8,18 (m, 1 H), 8,69 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 369,0.

Ví dụ 38: (S)-2-(5-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-metoxiphenyl)etyl)axetamit



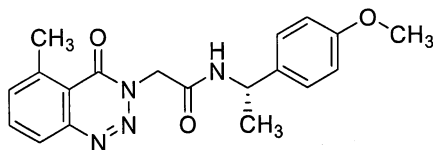
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(5-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-metoxi-phenyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (4,2 mg, 13 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 3,70 - 3,74 (m, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,83 - 4,92 (m, 1 H), 4,95 (d, $J=2,0$ Hz, 2 H), 6,85 - 6,91 (m, 2 H), 7,25 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H), 7,44 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,67 - 7,71 (m, 1 H), 7,96 - 8,04 (m, 1 H), 8,65 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 369,0.

Ví dụ 39: (S)-2-(5-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolyletyl)-axetamit



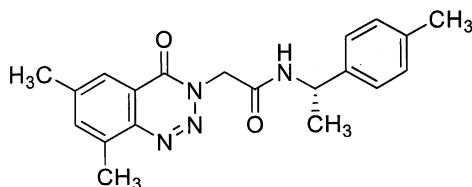
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(5-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(p-tolyl)-etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (1,2 mg, 4 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,34 - 1,39 (m, 3 H), 2,26 - 2,29 (m, 4 H), 2,81 (s, 3 H), 4,85 - 4,94 (m, 1 H), 5,00 (s, 2 H), 7,13 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,19 - 7,25 (m, 2 H), 7,70 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H), 7,91 - 7,98 (m, 1 H), 8,02 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 8,71 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 359,0.

Ví dụ 40: (S)-N-(1-(4-metoxyphenyl)ethyl)-2-(5-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit



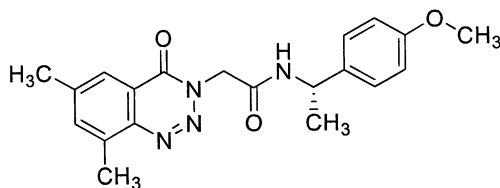
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(5-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-metoxyphenyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (0,5 mg, 2 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,37 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H), 2,81 (s, 3 H), 3,72 - 3,75 (m, 3 H), 4,86 - 4,94 (m, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 6,85 - 6,93 (m, 2 H), 7,23 - 7,29 (m, 2 H), 7,68 - 7,74 (m, 1 H), 7,91 - 7,97 (m, 1 H), 7,99 - 8,05 (m, 1 H), 8,68 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 375,0.

Ví dụ 41: (S)-2-(6,8-dimetyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolyetyl)-axetamit



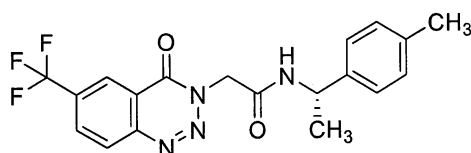
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(6,8-dimetyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(p-tolyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (10,7 mg, 36 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,37 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,73 (s, 3 H), 4,90 (quin, $J=7,3$ Hz, 1 H), 5,03 (d, $J=2,4$ Hz, 2 H), 7,13 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 7,20 - 7,23 (m, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,71 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351,1.

Ví dụ 42: (S)-2-(6,8-dimetyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-metoxyphenyl)ethyl)axetamit



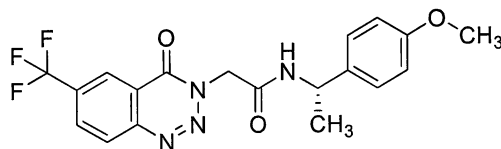
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(6,8-dimetyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-metoxypheyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (9,0 mg, 29 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,37 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,29 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 2,73 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 4,90 (quin, $J=7,2$ Hz, 1 H), 5,02 (d, $J=2,9$ Hz, 2 H), 6,86 - 6,91 (m, 2 H), 7,23 - 7,27 (m, 2 H), 7,75 - 7,79 (m, 1 H), 7,88 (d, $J=1,0$ Hz, 1 H), 8,69 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367,0.

Ví dụ 43: (S)-2-(4-oxo-6-(triflometyl)benzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolyl-etyl)axetamit



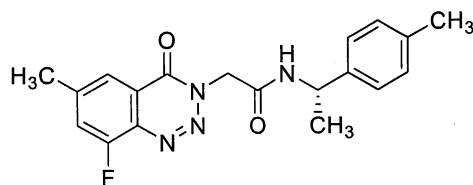
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(4-oxo-6-(triflometyl)benzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(p-tolyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (16,8 mg, 59 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,37 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,26 - 2,28 (m, 3 H), 4,91 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 7,14 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,20 - 7,25 (m, 2 H), 8,41 - 8,53 (m, 3 H), 8,75 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391,0.

Ví dụ 44: (S)-N-(1-(4-metoxypheyl)etyl)-2-(4-oxo-6-(triflometyl)benzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit



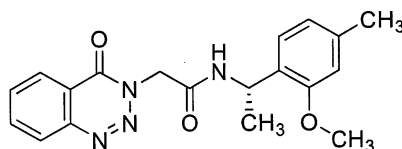
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(4-oxo-6-(triflometyl)benzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-metoxypheyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (20,3 mg, 68 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,37 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 4,86 - 4,95 (m, 1 H), 5,10 (d, $J=1,0$ Hz, 2 H), 6,84 - 6,93 (m, 2 H), 7,23 - 7,27 (m, 2 H), 8,41 - 8,54 (m, 3 H), 8,72 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 429,0.

Ví dụ 45: (S)-2-(8-flo-6-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(p-tolyl)-etyl)axetamit



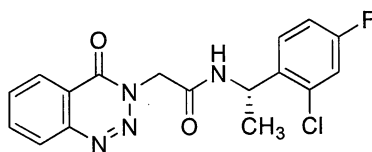
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(8-flo-6-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(p-tolyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (25,5 mg, 57 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,37 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 4,90 (quin, $J=7,2$ Hz, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 7,13 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,22 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,83 - 7,90 (m, 2 H), 8,72 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355,4.

Ví dụ 46: (S)-N-(1-(2-metoxi-4-metylphenyl)etyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 bằng cách sử dụng axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(2-metoxi-4-metylphenyl)etanamin, HCl để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nâu (38,8 mg, 75 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,29 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 5,03 - 5,08 (m, 2 H), 5,16 (quin, $J=7,2$ Hz, 1 H), 6,75 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 7,19 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,92 - 7,98 (m, 1 H), 8,08 - 8,15 (m, 1 H), 8,20 - 8,28 (m, 2 H), 8,66 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353,2.

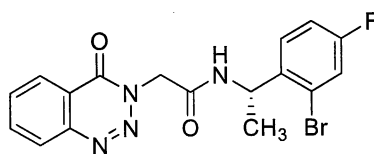
Ví dụ 47: (S)-N-(1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 bằng cách sử dụng axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(2-clo-4-flophenyl)etanamin, HCl để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu

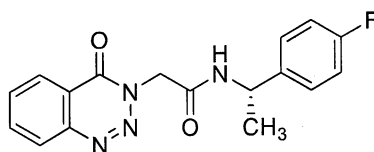
trắng (30,1 mg, 57 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,36 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 5,09 (s, 2 H), 5,19 (quin, $J=7,1$ Hz, 1 H), 7,27 (td, $J=8,5$, 2,9 Hz, 1 H), 7,39 (dd, $J=8,8$, 2,9 Hz, 1 H), 7,54 (dd, $J=8,8$, 6,3 Hz, 1 H), 7,90 - 7,99 (m, 1 H), 8,11 (td, $J=7,6$, 1,5 Hz, 1 H), 8,21 - 8,27 (m, 2 H), 8,97 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}, \text{M}+2]^+$ 360,1, 362,1.

Ví dụ 48: (S)-N-(1-(2-bromo-4-flophenyl)etyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit



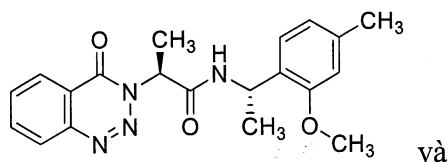
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 bằng cách sử dụng axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(2-bromo-4-flophenyl)etanamin, HCl để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (37,4 mg, 63 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,35 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H), 5,09 (s, 2 H), 5,11 - 5,19 (m, 1 H), 7,32 (td, $J=8,5$, 2,4 Hz, 1 H), 7,49 - 7,56 (m, 2 H), 7,92 - 7,98 (m, 1 H), 8,11 (td, $J=7,6$, 1,5 Hz, 1 H), 8,20 - 8,28 (m, 2 H), 9,00 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}, \text{M}+2]^+$ 405,1, 407,1.

Ví dụ 49: (S)-N-(1-(4-flophenyl)etyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit

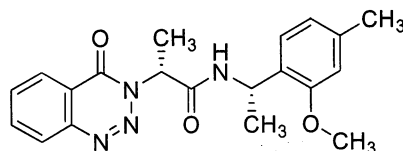


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 bằng cách sử dụng axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-flophenyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (27,9 mg, 59 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,36 - 1,41 (m, 3 H), 4,95 (quin, $J=7,2$ Hz, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 7,12 - 7,21 (m, 2 H), 7,35 - 7,41 (m, 2 H), 7,92 - 7,99 (m, 1 H), 8,08 - 8,15 (m, 1 H), 8,20 - 8,29 (m, 2 H), 8,79 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 327,2.

Ví dụ 50: (S)-N-((S)-1-(2-metoxi-4-metylphenyl)etyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)propanamit

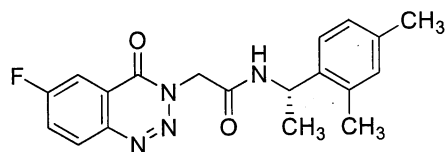


Ví dụ 51: (R)-N-((S)-1-(2-methoxy-4-methylphenyl)ethyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)propanamidit



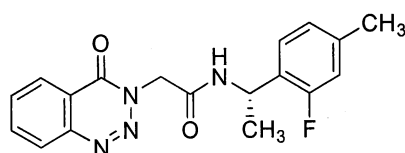
Bổ sung DMF (760 μ L) vào ống chứa chứa axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)propanoic (50 mg, 0,228 mmol), HOBT (45 mg, 0,297 mmol) và EDC (66 mg, 0,342 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, (S)-1-(2-methoxy-4-methylphenyl)etanamin, HCl (55 mg, 0,274 mmol) và DIPEA (240 μ L, 1,369 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h, tiếp theo, bổ sung nước vào (10 mL). Chất rắn được lọc ra và rửa bằng nước, tiếp theo sấy khô để tạo ra chất rắn màu vàng nâu. Tinh chế bằng SFC tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. Thời gian lưu giữ 1,62 phút: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,25 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 1,70 - 1,77 (m, 3 H), 2,26 (s, 2 H), 3,13 - 3,19 (m, 3 H), 3,75 (s, 4 H), 5,13 (quin, $J=7,1$ Hz, 1 H), 5,60 (q, $J=7,3$ Hz, 1 H), 6,70 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 7,14 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H), 7,89 - 7,96 (m, 1 H), 8,08 - 8,14 (m, 1 H), 8,20 - 8,27 (m, 2 H), 8,49 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367,2; Thời gian lưu giữ 2,72 phút: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,26 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 1,73 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 5,14 (quin, $J=7,2$ Hz, 1 H), 5,53 - 5,60 (m, 1 H), 6,74 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 7,13 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H), 7,90 - 7,98 (m, 1 H), 8,11 (ddd, $J=8,4, 7,2, 1,5$ Hz, 1 H), 8,22 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 8,26 (dd, $J=7,8, 1,0$ Hz, 1 H), 8,52 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367,2.

Ví dụ 52: (S)-N-(1-(2,4-dimethylphenyl)ethyl)-2-(6-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamidit



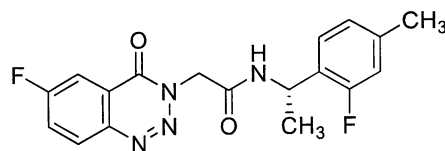
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(6-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(2,4-dimetylphenyl)etanamin, HCl để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (23,6 mg, 74 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,33 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 4,99 - 5,08 (m, 3 H), 6,94 (s, 1 H), 7,01 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,25 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,97 - 8,03 (m, 2 H), 8,35 (dd, $J=8,8$, 4,9 Hz, 1 H), 8,73 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355,3.

Ví dụ 53: (S)-N-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit



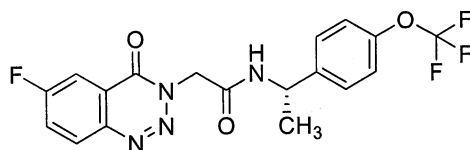
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 bằng cách sử dụng axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(2-flo-4-metylphenyl)etanamin, HCl để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (23,4 mg, 71 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,37 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 5,05 - 5,16 (m, 3 H), 6,93 - 7,03 (m, 2 H), 7,31 (t, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,91 - 7,99 (m, 1 H), 8,11 (td, $J=7,6$, 1,5 Hz, 1 H), 8,20 - 8,28 (m, 2 H), 8,83 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341,2.

Ví dụ 54: (S)-N-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(6-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit



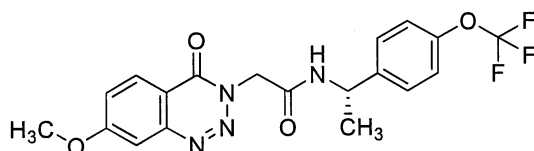
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(6-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(2-flo-4-metylphenyl)etanamin, HCl để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (13,6 mg, 42 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,37 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 5,05 - 5,14 (m, 3 H), 6,91 - 7,04 (m, 2 H), 7,30 (t, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,97 - 8,04 (m, 2 H), 8,36 (dd, $J=8,5$, 5,1 Hz, 1 H), 8,84 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 359,2.

Ví dụ 55: (S)-2-(6-flu-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometoxy)-phenyl)ethyl)axetamit



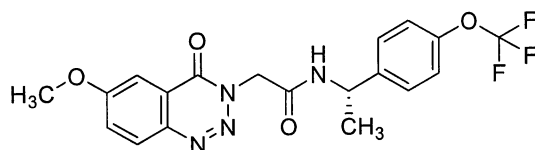
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(6-flu-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-(triflometoxy)phenyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (13,2 mg, 36 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,37 - 1,42 (m, 3 H), 4,97 (quin, $J=7,1$ Hz, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 7,30 - 7,35 (m, 2 H), 7,42 - 7,47 (m, 2 H), 7,97 - 8,03 (m, 2 H), 8,33 - 8,40 (m, 1 H), 8,85 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411,2.

Ví dụ 56: (S)-2-(7-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)ethyl)axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(7-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-(triflometoxy)phenyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (21,8 mg, 81 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,40 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 4,97 (quin, $J=7,2$ Hz, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 7,33 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 7,44 - 7,52 (m, 3 H), 7,67 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 8,15 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H), 8,84 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423,4.

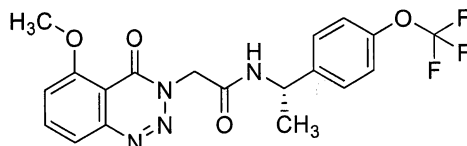
Ví dụ 57: (S)-2-(6-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)ethyl)axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(6-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-(triflometoxy)phenyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn

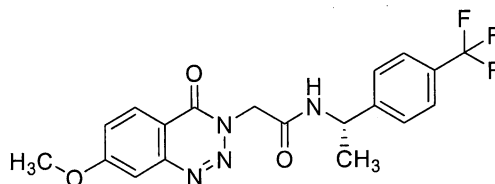
màu trắng (17,3 mg, 64 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,40 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 3,98 (s, 3 H), 4,97 (quin, $J=7,1$ Hz, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 7,33 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,44 - 7,49 (m, 2 H), 7,58 (d, $J=2,9$ Hz, 1 H), 7,64 - 7,69 (m, 1 H), 8,17 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 8,83 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423,3.

Ví dụ 58: (S)-2-(5-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit



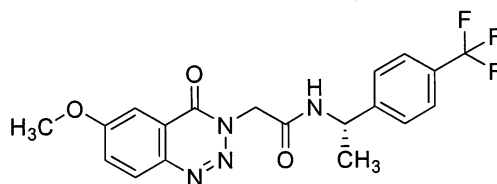
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(5-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-(triflometoxy)phenyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (16,2 mg, 60 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,40 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 4,93 - 5,00 (m, 3 H), 7,33 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 7,43 - 7,48 (m, 3 H), 7,65 - 7,72 (m, 1 H), 8,00 (t, $J=8,3$ Hz, 1 H), 8,79 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423,3.

Ví dụ 59: (S)-2-(7-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



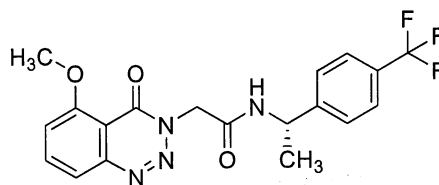
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(7-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-(triflometyl)phenyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (22,5 mg, 87 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,41 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 5,00 (quin, $J=7,1$ Hz, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 7,49 (dd, $J=8,8$, 2,9 Hz, 1 H), 7,56 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 7,67 (d, $J=2,9$ Hz, 1 H), 7,70 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H), 8,15 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 8,91 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407,4.

Ví dụ 60: (S)-2-(6-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



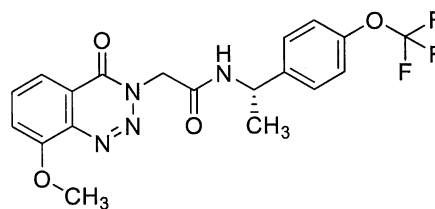
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(6-methoxy-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-(triflometyl)phenyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (19,9 mg, 77 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,42 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 3,97 (s, 3 H), 4,97 - 5,03 (m, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 7,54 - 7,58 (m, 3 H), 7,65 (dd, $J=9,0, 2,7$ Hz, 1 H), 7,70 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 8,17 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H), 8,90 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407,4.

Ví dụ 61: (S)-2-(5-methoxy-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometyl)phenyl)ethyl)axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(5-methoxy-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-(triflometyl)phenyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (12,9 mg, 50 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,41 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 4,96 - 5,04 (m, 3 H), 7,41 - 7,47 (m, 1 H), 7,56 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 7,66 - 7,73 (m, 3 H), 7,99 (t, $J=8,3$ Hz, 1 H), 8,86 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407,4.

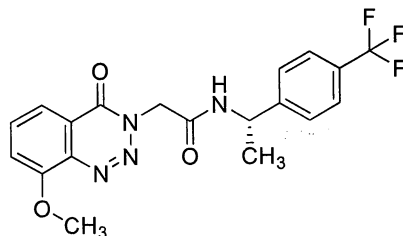
Ví dụ 62: (S)-2-(8-methoxy-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)ethyl)axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(8-methoxy-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-(triflometoxy)phenyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn

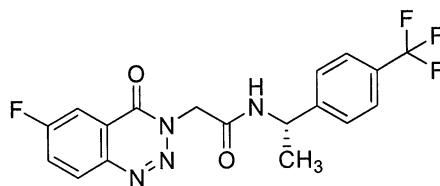
màu trắng (4,8 mg, 18 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,39 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H), 4,04 (s, 3 H), 4,97 (quin, $J=7,1$ Hz, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 7,33 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 7,43 - 7,49 (m, 2 H), 7,62 - 7,67 (m, 1 H), 7,74 (dd, $J=7,8$, 1,0 Hz, 1 H), 7,84 - 7,91 (m, 1 H), 8,82 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423,3.

Ví dụ 63: (S)-2-(8-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



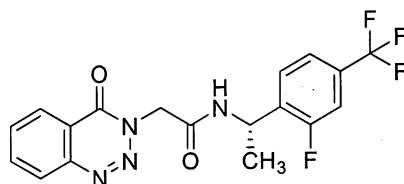
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 4 sử dụng axit 2-(8-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-(triflometyl)phenyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (2,6 mg, 10 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,41 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 4,04 (s, 3 H), 5,00 (quin, $J=7,3$ Hz, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 7,56 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 7,65 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,70 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 7,74 (dd, $J=8,1$, 1,2 Hz, 1 H), 7,84 - 7,90 (m, 1 H), 8,89 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407,3.

Ví dụ 64: (S)-2-(6-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



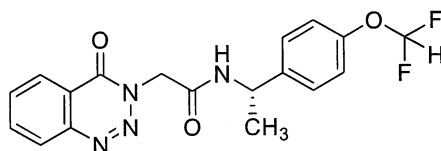
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(6-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-(triflometyl)phenyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (10,6 mg, 40 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,41 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H), 4,97 - 5,05 (m, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 7,56 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,70 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 7,97 - 8,02 (m, 2 H), 8,36 (ddq, $J=8,2$, 4,9, 1,5, 1,5, 1,5 Hz, 1 H), 8,92 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395,3.

Ví dụ 65: (S)-N-(1-(2-flo-4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit



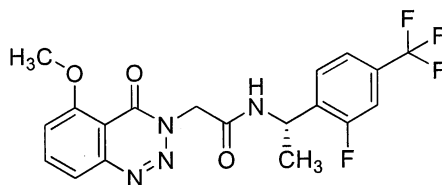
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 bằng cách sử dụng axit 2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (11,3 mg, 60 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,42 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 5,10 (s, 2 H), 5,14 - 5,21 (m, 1 H), 7,59 - 7,70 (m, 3 H), 7,92 - 7,98 (m, 1 H), 8,11 (ddd, $J=8,4, 7,2, 1,5$ Hz, 1 H), 8,21 - 8,27 (m, 2 H), 9,02 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395,6.

Ví dụ 66: (S)-N-(1-(4-(difluoromethoxy)phenyl)ethyl)-2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-yl)axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 bằng cách sử dụng axit 2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-(difluoromethoxy)phenyl)etanamin, HCl để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (19,2 mg, 53 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,35 - 1,40 (m, 3 H), 4,88 - 4,99 (m, 1 H), 5,03 - 5,09 (m, 2 H), 7,03 - 7,36 (m, 3 H), 7,14 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H), 7,39 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H), 7,95 - 7,98 (m, 1 H), 8,08 - 8,15 (m, 1 H), 8,21 - 8,28 (m, 2 H), 8,81 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 375,7.

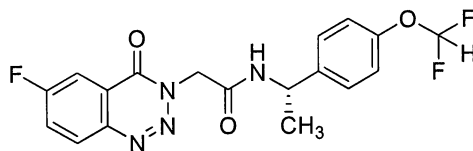
Ví dụ 67: (S)-N-(1-(2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)-2-(5-methoxy-4-oxobenzotriazin-3(4H)-yl)axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(5-methoxy-4-oxobenzotriazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (15,0 mg, 73 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,42 (d, $J=6,8$ Hz,

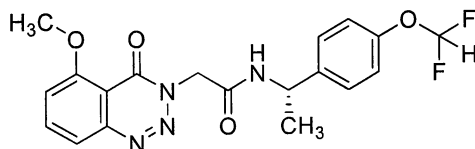
3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,97 - 5,02 (m, 2 H), 5,16 (quin, $J=7,1$ Hz, 1 H), 7,44 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,57 - 7,72 (m, 4 H), 7,99 (t, $J=8,1$ Hz, 1 H), 8,97 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 425,4.

Ví dụ 68: (S)-N-(1-(4-(diflometoxy)phenyl)etyl)-2-(6-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit



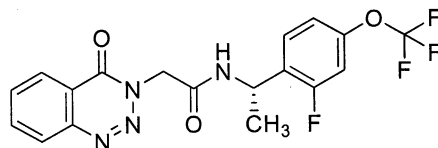
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(6-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-(diflometoxy)phenyl)etanamin, HCl để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (12,1 mg, 55 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,38 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 4,89 - 4,99 (m, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 7,03 - 7,41 (m, 5 H), 7,95 - 8,05 (m, 2 H), 8,33 - 8,40 (m, 1 H), 8,77 - 8,84 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 393,4.

Ví dụ 69: (S)-N-(1-(4-(diflometoxy)phenyl)etyl)-2-(5-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit

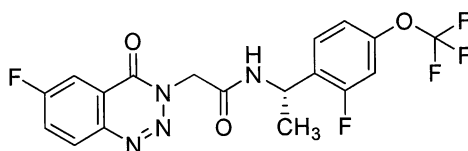


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(5-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-(diflometoxy)phenyl)etanamin, HCl để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (17,5 mg, 78 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,38 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 4,89 - 5,00 (m, 3 H), 7,01 - 7,41 (m, 2 H), 7,11 - 7,16 (m, 1 H), 7,42 - 7,47 (m, 1 H), 7,67 - 7,72 (m, 1 H), 7,99 (t, $J=8,3$ Hz, 1 H), 8,75 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 405,4.

Ví dụ 70: (S)-N-(1-(2-flo-4-(triflometoxy)phenyl)etyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit

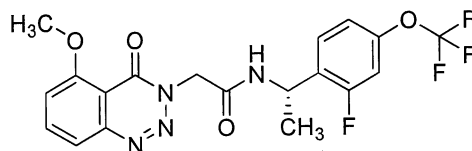


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 bằng cách sử dụng axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(2-flo-4-(triflometoxy)phenyl)etanamin, HCl để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (6,0 mg, 27 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,40 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 5,09 (s, 2 H), 5,13 (quin, $J=7,1$ Hz, 1 H), 7,27 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,36 (dd, $J=10,5$, 1,7 Hz, 1 H), 7,56 (t, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,92 - 7,99 (m, 1 H), 8,11 (td, $J=7,6$, 1,5 Hz, 1 H), 8,21 - 8,28 (m, 2 H), 8,95 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411,3. Ví dụ 71: (S)-N-(1-(2-flo-4-(triflometoxy)phenyl)etyl)-2-(6-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit



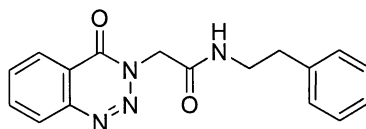
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(6-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(2-flo-4-(triflometoxy)phenyl)etanamin, HCl để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (7,8 mg, 33 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,40 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 5,09 (s, 2 H), 5,10 - 5,17 (m, 1 H), 7,27 (d, $J=9,8$ Hz, 1 H), 7,36 (d, $J=10,7$ Hz, 1 H), 7,55 (t, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,95 - 8,04 (m, 2 H), 8,36 (dd, $J=8,5$, 5,1 Hz, 1 H), 8,95 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429,2.

Ví dụ 72: (S)-N-(1-(2-flo-4-(triflometoxy)phenyl)etyl)-2-(5-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit



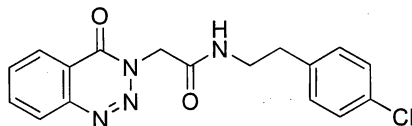
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 sử dụng axit 2-(5-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(2-flo-4-(triflometoxy)phenyl)etanamin, HCl để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (11,8 mg, 49 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,37 - 1,42 (m, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,99 (s, 2 H), 5,13 (quin, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,33 - 7,39 (m, 1 H), 7,44 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,56 (t, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,69 (dd, $J=7,8$, 1,0 Hz, 1 H), 7,97 - 8,03 (m, 1 H), 8,90 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 441,2.

Ví dụ 73: 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-phenetylaxetamit



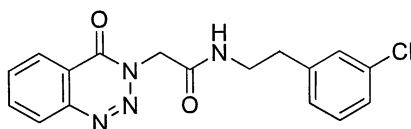
Bổ sung 1 giọt DMF và oxalyl clorua (21 μ L, 0,244 mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic (25 mg, 0,122 mmol) trong DCM (406 μ L). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 45 phút, và tiếp theo, bổ sung vào dung dịch chứa 2-phenyletanamin (15 μ L, 0,122 mmol) và triethylamin (19 μ L, 0,134 mmol) trong 400 μ L DCM. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 h. Tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (11,1 mg, 30 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,73 (t, $J=7,6$ Hz, 2 H), 3,29 - 3,34 (m, 2 H), 5,00 (s, 2 H), 7,20 - 7,33 (m, 5 H), 7,93 - 7,99 (m, 1 H), 8,12 (td, $J=7,6$, 1,5 Hz, 1 H), 8,23 - 8,29 (m, 2 H), 8,41 (t, $J=5,6$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309,9.

Ví dụ 74: N-(4-clophenetyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit



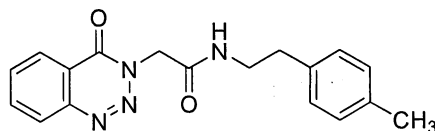
Bổ sung 1 giọt DMF và oxalyl clorua (21 μ L, 0,244 mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic (25 mg, 0,122 mmol) trong DCM (406 μ L). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 45 phút, tiếp theo bổ sung vào dung dịch chứa 2-(4-clophenyl)etanamin (17 μ L, 0,122 mmol) và triethylamin (19 μ L, 0,134 mmol) trong 400 μ L DCM. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 h. Tinh chế bằng sắc ký silicagel nhanh, rửa giải bằng 0-70% EtOAc trong heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (5,2 mg, 13 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,73 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 3,28 - 3,32 (m, 2 H), 4,99 (s, 2 H), 7,24 - 7,29 (m, 2 H), 7,33 - 7,37 (m, 2 H), 7,93 - 8,00 (m, 1 H), 8,12 (td, $J=7,6$, 1,5 Hz, 1 H), 8,23 - 8,29 (m, 2 H), 8,39 (t, $J=5,6$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}, \text{M}+2]^+$ 342,9, 344,9.

Ví dụ 75: N-(3-clophenetyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit



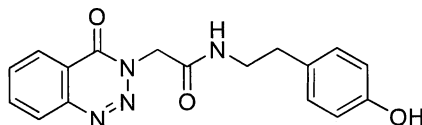
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 74 bằng cách sử dụng axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và 2-(3-clophenyl)-etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (8,4 mg, 20 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,75 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 3,32 - 3,36 (m, 2 H), 4,99 (s, 2 H), 7,18 - 7,35 (m, 4 H), 7,96 (td, $J=7,6$, 1,5 Hz, 1 H), 8,12 (td, $J=7,6$, 1,5 Hz, 1 H), 8,23 - 8,29 (m, 2 H), 8,41 (t, $J=5,6$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}, \text{M}+2]^+$ 342,9, 344,9.

Ví dụ 76: N-(4-metylphenetyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit



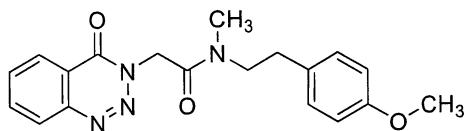
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 73 bằng cách sử dụng axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và 2-(p-tolyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (5,5 mg, 14 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,26 (s, 3 H), 2,68 (t, $J=7,6$ Hz, 2 H), 3,25 - 3,31 (m, 2 H), 4,99 (s, 2 H), 7,10 (s, 4 H), 7,92 - 8,00 (m, 1 H), 8,12 (ddd, $J=8,4$, 7,2, 1,5 Hz, 1 H), 8,23 - 8,29 (m, 2 H), 8,37 - 8,42 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323,0.

Ví dụ 77: N-(4-hydroxyphenetyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit



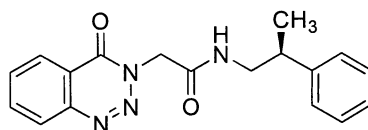
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và 4-(2-aminoethyl)-phenol để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (26,7 mg, 68 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,59 - 2,64 (m, 2 H), 3,22 - 3,25 (m, 2 H), 4,99 (s, 2 H), 6,65 - 6,71 (m, 2 H), 7,00 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H), 7,93 - 7,99 (m, 1 H), 8,12 (td, $J=7,8$, 1,5 Hz, 1 H), 8,22 - 8,29 (m, 2 H), 8,37 (t, $J=5,6$ Hz, 1 H), 9,15 - 9,19 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325,0.

Ví dụ 78: N-(4-metoxiphenetyl)-N-metyl-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit



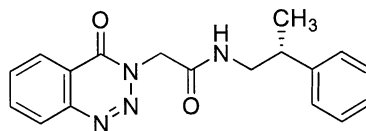
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 4 bằng cách sử dụng axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và 2-(4-metoxyphenyl)-N-metyletanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (15,2 mg, 59 %). Hỗn hợp các chất đồng phân hình học: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,66 - 2,73 (m, 1 H), 2,83 - 3,10 (m, 4 H), 2,90 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 3,41 - 3,46 (m, 1 H), 3,63 (t, $J=7,3$ Hz, 1 H), 3,70 - 3,76 (m, 3 H), 5,11 - 5,34 (m, 2 H), 6,82 - 6,88 (m, 1 H), 6,89 - 6,94 (m, 1 H), 7,12 - 7,16 (m, 1 H), 7,24 - 7,28 (m, 1 H), 7,92 - 8,01 (m, 1 H), 8,09 - 8,17 (m, 1 H), 8,21 - 8,30 (m, 2 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353,9.

Ví dụ 79: (S)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(2-phenylpropyl)axetamit



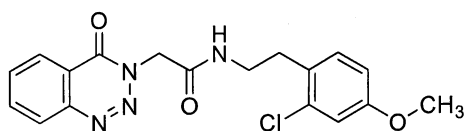
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 bằng cách sử dụng axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-2-phenylpropan-1-amin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (12,5 mg, 53 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,20 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,89 (sxt, $J=7,1$ Hz, 1 H), 3,24 (dd, $J=7,1$, 6,1 Hz, 2 H), 4,99 (s, 2 H), 7,17 - 7,34 (m, 5 H), 7,92 - 7,99 (m, 1 H), 8,12 (ddd, $J=8,4$, 7,2, 1,5 Hz, 1 H), 8,22 - 8,29 (m, 2 H), 8,36 (t, $J=5,9$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323,0.

Ví dụ 80: (R)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(2-phenylpropyl)axetamit

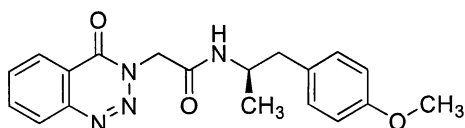


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 bằng cách sử dụng axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (R)-2-phenylpropan-1-amin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (13,1 mg, 56 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,20 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,86 - 2,93 (m, 1 H), 3,22 - 3,26 (m, 2 H), 4,99 (s, 2 H), 7,17 - 7,34 (m, 5 H), 7,96 (td, $J=7,6$, 1,5 Hz, 1 H), 8,12 (ddd, $J=8,4$, 7,2, 1,5 Hz, 1 H), 8,22 - 8,29 (m, 2 H), 8,36 (t, $J=5,9$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323,0.

Ví dụ 81: N-(2-clo-4-metoxyphenetyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit

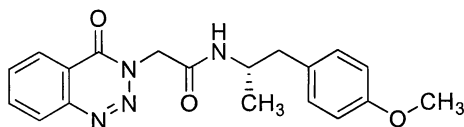


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 bằng cách sử dụng axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và 2-(2-clo-4-metoxypheyl)etanamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (16,6 mg, 61 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,78 (t, $J=7,3$ Hz, 2 H), 3,25 - 3,30 (m, 2 H), 3,31 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,99 (s, 2 H), 6,87 (dd, $J=8,5$, 2,7 Hz, 1 H), 7,01 (d, $J=2,9$ Hz, 1 H), 7,21 - 7,27 (m, 1 H), 7,93 - 8,00 (m, 1 H), 8,09 - 8,16 (m, 1 H), 8,22 - 8,30 (m, 2 H), 8,42 (t, $J=5,6$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}, \text{M}+2]^+$ 373,0, 374,9. Ví dụ 82: (R)-N-(1-(4-metoxypheyl)propan-2-yl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 bằng cách sử dụng axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (R)-1-(4-metoxypheyl)propan-2-amin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (17,9 mg, 70 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,03 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,53 - 2,72 (m, 2 H), 3,70 - 3,74 (m, 3 H), 3,91 (spt, $J=6,8$ Hz, 1 H), 4,92 - 5,02 (m, 2 H), 4,97 (d, $J=4,9$ Hz, 2 H), 6,79 - 6,88 (m, 2 H), 7,09 - 7,15 (m, 2 H), 7,92 - 8,00 (m, 1 H), 8,12 (ddd, $J=8,4$, 7,2, 1,5 Hz, 1 H), 8,22 - 8,30 (m, 3 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354,0.

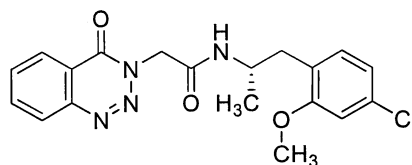
Ví dụ 83: (S)-N-(1-(4-metoxypheyl)propan-2-yl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 bằng cách sử dụng axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-metoxypheyl)propan-2-amin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (14,1 mg, 55 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,03 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,53 - 2,74 (m, 2 H), 3,70 - 3,74 (m, 3 H), 3,88 - 3,96 (m, 1 H), 4,92 - 5,02 (m, 2 H),

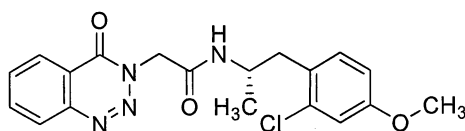
6,81 - 6,88 (m, 2 H), 7,08 - 7,16 (m, 2 H), 7,96 (ddd, $J=8,1, 7,1, 1,5$ Hz, 1 H), 8,12 (td, $J=7,6, 1,5$ Hz, 1 H), 8,22 - 8,30 (m, 3 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 353,9.

Ví dụ 84: (S)-N-(1-(4-clo-2-metoxyphenyl)propan-2-yl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]-triazin-3(4H)-yl)axetamit



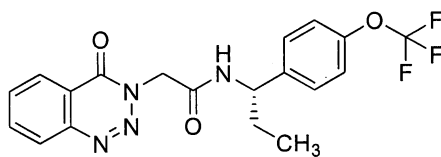
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 bằng cách sử dụng axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(4-clo-2-metoxyphenyl)propan-2-amin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (19,7 mg, 70 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,03 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,67 (d, $J=6,8$ Hz, 2 H), 3,78 - 3,82 (m, 3 H), 3,97 - 4,07 (m, 1 H), 4,89 - 4,99 (m, 2 H), 6,92 (dd, $J=7,8, 2,0$ Hz, 1 H), 7,01 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,14 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,93 - 7,99 (m, 1 H), 8,12 (td, $J=7,6, 1,5$ Hz, 1 H), 8,20 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 8,22 - 8,28 (m, 2 H); ESI-MS m/z $[M, M+2]^+$ 386,9, 389,0.

Ví dụ 85: (S)-N-(1-(2-clo-4-metoxyphenyl)propan-2-yl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]-triazin-3(4H)-yl)axetamit



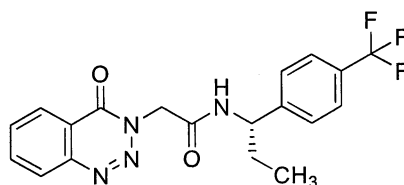
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 2 bằng cách sử dụng axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic và (S)-1-(2-clo-4-metoxyphenyl)propan-2-amin, HCl để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nâu (32,5 mg, 36 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,07 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,75 - 2,78 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,99 - 4,09 (m, 1 H), 4,89 - 5,02 (m, 2 H), 6,86 (dd, $J=8,5, 2,7$ Hz, 1 H), 6,99 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 7,22 - 7,27 (m, 1 H), 7,96 - 7,99 (m, 1 H), 8,12 (ddd, $J=8,4, 7,2, 1,5$ Hz, 1 H), 8,21 - 8,31 (m, 3 H); ESI-MS m/z $[M, M+2]^+$ 386,9, 388,9.

Ví dụ 86: (S)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)propyl)axetamit



Hỗn hợp gồm axit 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetic (23 mg, 0,11 mmol), (S)-1-(4-(triflometoxy)phenyl)propan-1-amin hydroclorua (31,5 mg, 0,12 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,059 mL, 0,336 mmol), N1-((etylimino)-metylen)-N3,N3-dimetylpropan-1,3-di-amin hydroclorua (26 mg, 0,135 mmol) và 1H-benzo[d][1,2,3] triazol-1-ol (18 mg, 0,135 mmol) trong DMF (1 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Cặn được pha loãng với MeOH, tiếp theo tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng đục (16 mg, 35 %). ^1H NMR (500 MHz, cloform-*d*) δ ppm 0,86 - 0,97 (m, 3 H) 1,79 - 1,91 (m, 2 H) 4,87 - 4,96 (m, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 6,20 - 6,28 (m, 1 H) 7,14 - 7,20 (m, 2 H) 7,30 - 7,34 (m, 2 H) 7,80 - 7,89 (m, 1 H) 7,96 - 8,02 (m, 1 H) 8,17 - 8,26 (m, 1 H) 8,36 - 8,40 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407.

Ví dụ 87: (S)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometyl)phenyl)-propyl)axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 87 sử dụng (S)-1-(4-(triflometyl)phenyl)propan-1-amin hydroclorua để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng đục (19 mg, 56 %). ^1H NMR (500 MHz, cloform-*d*) δ ppm 0,92 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H) 1,86 (t, $J=7,3$ Hz, 2 H) 4,95 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 6,31 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H) 7,40 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H) 7,59 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H) 7,86 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,21 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H) 8,38 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng riêng rẽ hoặc ở dạng chế phẩm được. Trên thực tiễn, các hợp chất theo sáng chế thường được dùng ở dạng các chế phẩm được, tức là, trong hỗn hợp với ít nhất một tá dược được dụng. Tỷ lệ và loại (các) tá dược được dụng bất kỳ được xác định bởi các thuộc tính của hợp chất được lựa chọn theo sáng chế, đường dùng được lựa chọn, và thông lệ được tiêu chuẩn.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất các chế phẩm được bao gồm: hợp chất theo sáng chế và ít nhất một tá dược được dụng.

Để điều trị một cách có hiệu quả cho bệnh nhân cần điều trị, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng và đường dùng bất kỳ làm cho hợp chất này sinh khả dụng. Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng theo nhiều đường dùng, bao gồm đường miệng, cụ thể là bởi các viên nén và các viên nang. Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng các đường ngoài đường tiêu hóa, cụ thể hơn là bằng cách hít, dưới da, trong bắp, trong tĩnh mạch, trong động mạch, thẩm thấu qua da, đường mũi, trực tràng, âm đạo, mắt, tại chỗ, dưới lưỡi, và trong má, trong bụng, trong mỡ, tiêm ống tủy và thông qua việc phân phối cục bộ ví dụ bằng ống thông hoặc ống nong động mạch.

Chuyên gia trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể dễ dàng lựa chọn dạng và đường dùng thích hợp dựa trên các đặc tính cụ thể của hợp chất được lựa chọn, sự rối loạn hoặc tình trạng cần được điều trị, rối loạn hoặc tình trạng, và các trường hợp liên quan khác. Các chế phẩm được theo sáng chế có thể được dùng cho bệnh nhân, ví dụ, ở dạng các viên nén, viên nang, viên con nhộng, giấy, viên hình thoi, miếng bọc, cồn ngọt, thuốc mỡ, miếng dán trên da, bình xịt, thuốc xông, thuốc đạn, dung dịch, và hỗn dịch.

Các chế phẩm được của sáng chế được bào chế theo cách thức đã biết trong lĩnh vực và bao gồm ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế là thành phần hoạt tính. Lượng hợp chất theo sáng chế có thể được thay đổi dựa trên dạng cụ thể của nó và để cho thuận tiện, có thể nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 50% của khối lượng của dạng liều đơn vị. Thuật ngữ “tá dược được dụng” đề cập đến các tá dược thông thường được sử dụng trong bào chế được phẩm và cần phải tinh khiết về mặt được và không độc ở lượng được sử dụng. Chúng thường là nguyên liệu rắn, bán rắn, hoặc lỏng mà về tổng thể có thể dùng làm chất dẫn hoặc môi trường cho thành phần hoạt tính. Một số ví dụ về tá dược được dụng được tìm thấy trong tài liệu Remington's Pharmaceutical Sciences và Handbook of Pharmaceutical Excipients và bao gồm chất pha loãng, tá dược lỏng, chất mang, nền mỡ, chất gắn kết, chất phân hủy, chất bôi trơn, chất chảy, chất làm ngọt, chất tạo mùi thơm, nền gel, chất nền giải phóng liên tục, chất ổn định, chất bảo quản, dung môi, chất tạo huyền phù, chất đệm, chất nhũ hóa, chất nhuộm màu, chất đẩy, chất bọc, và các tá dược khác.

Tốt hơn là các chế phẩm được bào chế ở dạng liều đơn vị, mỗi liều thông thường chứa hợp chất theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,5mg đến khoảng 100mg. Thuật ngữ “dạng liều đơn vị” đề cập đến đơn vị riêng lẻ về mặt vật lý chứa số lượng định trước của thành phần hoạt tính, kết hợp với tá dược thích hợp, nhờ đó một hoặc nhiều thành phần được sử dụng trong suốt phác đồ liều để tạo ra tác dụng trị liệu mong muốn. Một hoặc nhiều “dạng liều đơn vị” có thể được dùng để tác động đến liều lượng điều trị, thông thường theo thời gian biểu hằng ngày.

Theo một phương án cụ thể, chế phẩm là được phẩm được điều chỉnh phù hợp để dùng qua đường miệng, chẳng hạn viên nén hoặc viên nang hoặc chế phẩm lỏng, ví dụ, dung dịch hoặc hỗn dịch, được điều chỉnh phù hợp cho việc dùng qua đường miệng. Theo một phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm được là chế phẩm lỏng được điều chỉnh phù hợp cho để dùng ngoài đường tiêu hóa.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến GPR139, bao gồm: cho bệnh nhân cần điều trị dùng một lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế. Trong một phương án khác, hợp chất theo sáng chế được bộc lộ để sử dụng làm dược phẩm. Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, bao gồm sử dụng để sản xuất dược phẩm, điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến GPR139 được mô tả ở đây. Các hợp chất theo sáng chế là chất chủ vận GPR139 để điều trị các đối tượng khác nhau (ví dụ, người, động vật có vú không phải người và không phải động vật có vú).

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “tình trạng bệnh lý” “rối loạn”, và “bệnh” đề cập đến trạng thái trái không khỏe hoặc bất thường bất kỳ. Hợp chất theo sáng chế are chất chủ vận GPR139 và có thể hữu ích để điều trị nhiều loại tình trạng bệnh. Thuật ngữ “bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến GPR139” bao gồm tình trạng bệnh, rối loạn, và bệnh trong đó chất chủ vận GPR139 có thể tạo ra lợi ích trị liệu, như các rối loạn CNS, rối loạn tuyến tụy, như viêm tụy, phenylketon niệu, và rối loạn tuyến yên.

Thuật ngữ “bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến GPR139” bao gồm cụ thể, nhưng không chỉ giới hạn ở, các rối loạn CNS như chứng tâm thần phân liệt, rối loạn phổ tự kỷ, rối loạn giấc ngủ, bệnh trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, suy giảm nhận thức, bao gồm suy giảm nhận thức nhẹ, bệnh Alzheimer, rối loạn ảnh hưởng đến trí nhớ ngắn hạn, rối loạn ảnh hưởng đến trí nhớ dài hạn, rối loạn tăng động giảm chú ý, rối loạn stress sau chấn thương, chứng lạm dụng thuốc, chứng nghiện thuốc, rối loạn ăn

uống, rối loạn ám ảnh cưỡng bức, rối loạn lo âu, bao gồm rối loạn lo âu tổng quát và rối loạn lo âu xã hội, chứng đau, hội chứng đau xơ cơ và các rối loạn khác được đề cập trong bản mô tả này, trong số các bệnh khác.

Chứng tâm thần phân liệt là rối loạn bất lực, mạn tính, nghiêm trọng, và được đặc trưng, một phần, bằng các triệu chứng tiêu cực, như đần độn, thiếu hụt khả năng giao tiếp, mất khoái cảm, mất động lực và nghèo nàn ngôn ngữ, và bởi sự suy giảm nhận thức liên quan đến chứng tâm thần phân liệt (CIAS), như suy giảm chú ý, trí nhớ làm việc, chức năng điều hành và nhận thức xã hội. Rối loạn phổ tự kỷ là nhóm bất lực tiến triển có thể gây ra các hiện tượng về hành vi, giao tiếp, xã hội quan trọng (hành vi rập khuôn và lặp lại). Do có thể mong đợi hiệu quả xã hội tán thưởng từ chất chủ vận GPR139, hợp chất theo sáng chế có thể điều trị chứng tâm thần phân liệt và rối loạn phổ tự kỷ.

Cụ thể, thuật ngữ “bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến GPR139” bao gồm chứng tâm thần phân liệt.

Cụ thể, thuật ngữ “bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến GPR139” bao gồm rối loạn phổ tự kỷ.

Cụ thể, thuật ngữ “bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến GPR139” bao gồm chứng nghiện. Các ví dụ bao gồm chứng nghiện nicotin, rượu, và/hoặc cocain.

Cụ thể, thuật ngữ “bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến GPR139” bao gồm rối loạn tăng động giảm chú ý.

Cụ thể, thuật ngữ “bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến GPR139” bao gồm rối loạn lưỡng cực.

Cụ thể, thuật ngữ “bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến GPR139” bao gồm bệnh trầm cảm, như trầm cảm nặng.

Các thuật ngữ “điều trị,” “sự điều trị,” và “việc điều trị” bao gồm việc cải thiện các trạng thái được mô tả ở đây. Các thuật ngữ “điều trị,” “sự điều trị,” và “việc điều trị” bao gồm tất cả các quy trình làm chậm, ngăn chặn, kìm hãm, kiểm soát, hoặc ngừng tình trạng hoặc sự tiến triển của các trạng thái được mô tả ở đây, nhưng không nhất thiết biểu thị sự loại bỏ hoàn toàn tất cả các triệu chứng hoặc sự chữa khỏi trạng thái. Các thuật ngữ “điều trị,” “sự điều trị,” và “việc điều trị” nhằm bao gồm điều trị chữa trị các rối loạn trên. Các thuật ngữ “điều trị,” “sự điều trị,” và “việc điều trị” nhằm bao gồm điều trị phòng ngừa các rối loạn nêu trên.

Như được sử dụng ở đây các thuật ngữ “bệnh nhân” và “đối tượng” bao gồm người và các động vật không phải người, ví dụ, động vật có vú, chẳng hạn chuột nhắt, chuột, chuột lang, chó, mèo, thỏ, bò, ngựa, cừu, dê, và lợn. Thuật ngữ cũng bao gồm chim, cá, bò sát, lưỡng cư, và các động vật tương tự. Nên hiểu rằng bệnh nhân cụ thể hơn là con người. Cũng, các bệnh nhân và đối tượng cụ thể hơn là động vật có vú không phải người, chẳng hạn chuột nhắt, chuột, và chó.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “lượng hữu hiệu” đề cập đến lượng của hợp chất theo sáng chế điều trị, dựa trên việc sử dụng liều đơn hoặc đa liều, bệnh nhân đang chịu đựng tình trạng được đề cập. Lượng hữu hiệu có thể dễ dàng được xác định bởi bác sỹ chẩn đoán, được xem là người có kỹ năng trong lĩnh vực, bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết và bằng cách quan sát kết quả thu được từ những ca tương tự. Khi xác định lượng hữu hiệu, liều, số lượng các tác nhân được xem xét bởi chuyên gia chuẩn đoán bệnh tham gia, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: loại bệnh nhân; thể trọng, tuổi, và tình trạng sức khỏe chung; tình trạng, rối loạn, hoặc bệnh cụ thể mắc phải; mức độ hoặc mức mắc phải hoặc mức độ nghiêm trọng của tình trạng, rối loạn, hoặc bệnh, phản hồi của bệnh nhân riêng biệt; hợp chất cụ thể được dùng; hình thức dùng; các đặc tính sinh khả dụng của chế phẩm được dùng; chế độ liều được lựa chọn; sự sử dụng được phẩm đi kèm; và các trường hợp liên quan khác. Lượng hiệu quả của sáng chế, liều lượng điều trị, được cho là nằm trong khoảng từ 1mg đến 100 mg. Các lượng cụ thể có thể được xác định bởi chuyên gia trung bình trong lĩnh vực. Mặc dù các liều lượng này được dựa trên đối tượng con người trung bình có trọng lượng nằm trong khoảng từ 60kg đến 70kg, bác sỹ sẽ có thể xác định được liều thích hợp cho bệnh nhân có thể trọng nằm ngoài khoảng trọng lượng này.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất có hoạt tính dược lý hoặc liệu pháp khác để điều trị một hoặc nhiều rối loạn, bệnh hoặc các tình trạng mà GPR139 được biểu hiện có thể được dùng đồng thời, tuần tự hoặc tách biệt trong sự kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất hoặc các liệu pháp để điều trị bệnh, rối loạn, hoặc các tình trạng liên quan đến GPR139.

Ví dụ, trong việc điều trị chứng tâm thần phân liệt hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trong được phẩm kết hợp với thuốc giảm đau, thuốc ngủ, thuốc làm dịu thần kinh, thuốc làm giảm rối loạn thần kinh, thuốc an thần, xyclopyrrolones, imidazopyridins, pyrazolopyrimidines, thuốc gây mê phụ, chất chủ vận và chất đối

kháng melatonin, chất sinh melatonin, benzodiazepines, barbiturates, chất chủ vận mGlu2/3, chất đối kháng 5HT-2, chất đối kháng PDE10, chất ức chế GlyT1, và các chất tương tự, như: adinazolam, allobarbitol, alonimid, alprazolam, amisulpride, amitriptyline, amobarbital, amoxapine, aripiprazol, bentazepam, benzoctamin, brotizolam, bupropion, busprione, butabarbital, butalbital, capuride, carbocloral, chloral betaine, chloral hydrat, clomipramin, clonazepam, cloperidone, clorazepate, chlordiazepoxit, clorethate, chlorpromazin, clozapine, cyprazepam, desipramin, dexclamol, diazepam, dichloralphenazone, divalproex, diphenhydramin, doxepin, estazolam, ethchlorvynol, etomidate, fenobam, flunitrazepam, flupentixol, fluphenazin, flurazepam, fluvoxamin, fluoxetine, fosazepam, glutethimide, halazepam, haloperidol, hydroxyzine, imipramin, lithi, lorazepam, lormetazepam, maprotiline, mecloqualone, melatonin, mephobarbital, meprobamate, methaqualone, midaflur, midazolam, nefazodone, nisobamate, nitrazepam, nortriptyline, olanzapine, oxazepam, paraldehyt, paroxetine, pentobarbital, perlapine, perphenazin, phenelzine, phenobarbital, prazepam, promethazin, propofol, protriptyline, quazepam, quetiapine, reclazepam, risperidone, roletamit, secobarbital, sertraline, suproclone, temazepam, thioridazin, thiothixene, tracazolate, tranlycypromaine, trazodone, triazolam, trepipam, tricetamit, triclofos, trifluoperazin, trimetozine, trimipramin, uldazepam, venlafaxine, zaleplon, ziprasidone, zolazepam, zolpidem, và các chất tương tự.

Cũng để làm ví dụ, trong việc điều trị bệnh trầm cảm hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trong dược phẩm kết hợp với thuốc chống trầm cảm hoặc giảm lo âu, bao gồm chất ức chế tái hấp thu norepinephrin (bao gồm amin ba vòng bậc ba và amin ba vòng bậc hai), chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRIs), chất ức chế monoamin oxidaza (MAOIs), chất ức chế thuận nghịch monoamin oxidaza (RIMAs), chất ức chế tái hấp thu serotonin và noradrenalin (SNRIs), chất đối kháng yếu tố giải phóng corticotropin (CRF), chất đối kháng thụ thể adrenalin, chất đối kháng thụ thể neurokinin-1, thuốc chống trầm cảm không điển hình, benzodiazopin, chất chủ vận hoặc chất đối kháng 5-HTA, đặc biệt là chất chủ vận một phần 5-HTA, và chất đối kháng yếu tố giải phóng corticotropin (CRF). Các chất cụ thể bao gồm: amitriptyline, clomipramin, doxepin, imipramin và trimipramin; amoxapine, desipramin, maprotiline, nortriptyline và protriptyline; fluoxetine, fluvoxamin, paroxetine và sertraline; isocarboxazid, phenelzine, tranlycypromine và selegiline; moclobemide, venlafaxine; duloxetine;

aprepitant; bupropion, lithi, nefazodone, trazodone và viloxazin; alprazolam, chlordiazepoxit, clonazepam, chlorazepate, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam và prazepam; buspirone, flesinoxan, gepirone và ipsapirone, và các chất tương tự.

Theo ví dụ khác nữa, trong việc điều trị bệnh Alzheimer hoặc suy giảm nhận thức nhẹ, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trong dược phẩm kết hợp với thuốc điều trị Alzheimer, chất ức chế beta-secretaza, chất ức chế gama-secretaza, chất ức chế HMG-CoA reductaza, NSAID's bao gồm ibuprofen, vitamin E, kháng thể kháng amyloid, và cả thuốc giảm đau, thuốc ngủ, thuốc làm dịu thần kinh, thuốc làm giảm rối loạn thần kinh, thuốc an thần, và thuốc mê, và các loại thuốc khác được sử dụng trong việc điều trị bệnh Alzheimer hoặc suy giảm nhận thức nhẹ.

Hoạt tính của các hợp chất làm chất chủ vận GPR139 có thể được xác định bằng nhiều loại phương pháp, bao gồm phương pháp in vitro và in vivo.

Ví dụ A: Gắn kết cạnh tranh GPR139

Thử nghiệm trên cơ sở màng này đo khả năng của hợp chất để gắn kết cạnh tranh GPR139 trong màng CHO-TRex được chuyển nhiễm ổn định. Tế bào CHO-TRex (Life Technologies) được biểu hiện một cách ổn định với thụ thể GPR139 người, mà biểu hiện của nó được kiểm soát bằng yếu tố kích thích được bằng tetracyclin. Các tế bào được nuôi cấy trong môi trường chứa F12K, 10% FBS không chứa Tetracyclin, 1% Penn/Strep, 200 µg/mL Hygromycin. Việc biểu hiện thụ thể GPR139 được kích thích trong 18 giờ bằng 1 µg/ml doxycycline (sigma D9891) trong môi trường sinh trưởng. Sau khi bổ sung doxycycline, các tế bào được gom trong PBS và tạo viên bằng cách ly tâm trong 5 phút với tốc độ 200xG. Chất lỏng được hút ra và các tế bào được tái tạo huyền phù trong dung dịch đệm Lysis trong đá lạnh (20 mM HEPES/5 mM EDTA pH=7,4/1X chất ức chế Roche proteaza). Các mẫu được khuấy xoáy cho đến khi đồng nhất và tiếp theo, cho vào đá và đồng nhất hóa bằng cách sử dụng thiết bị đồng nhất Dounce trên 50% công suất 3 lần riêng biệt, mỗi lần 10 đánh lần. Dịch thủy phân was ly tâm ở 4°C trong 10 phút trên mặt bàn Sorvall với tốc độ 2000xG và dịch nổi được thu hồi và ly tâm trong thiết Sorvall Ultracentrifuge với tốc độ 35.000 vòng/phút trong 30 phút ở 4°C. Gạn dịch nổi và các viên thu được được tái tạo huyền phù trong dung dịch đệm Lysis (20 mM HEPES/0,1 mM EGTA/chất ức chế Roche proteaza). Nồng độ protein màng được xác định bằng cách sử dụng kit định lượng ThermoFisher BCA và

phân ước vào vi ống. Các ống này được làm đông lạnh nhanh trong LN2 và bảo quản ở -80°C.

Màng được lấy ra ở -80°C, rã đông và pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm phối tử phóng xạ lạnh (20 mM HEPES pH=7,4/5 mM MgCl₂/1 mM CaCl₂/chất ức chế Roche proteaza). Các hợp chất được tạo huyền phù trong DMSO được pha loãng trong 1 nM (S)-N-(1-(2-[³H]-4-metoxyphenyl)propan-2-yl)-2-(2,3-dimetyl-7-oxothieno[2,3-d]pyridazin-6(7H)-yl)axetamit, để dàng điều chế được từ (S)-N-(1-(2-clo-4-hydroxyphenyl)propan-2-yl)-2-(2,3-dimetyl-7-oxothieno[2,3-d]pyridazin-6(7H)-yl)axetamit (20 mM HEPES pH=7,4/5 mM MgCl₂/1 mM CaCl₂/chất ức chế Roche proteaza mới/(S)-N-(1-(2-clo-4-metoxyphenyl)propan-2-yl)-2-(2,3-dimetyl-7-oxothieno[2,3-d]pyridazin-6(7H)-yl)axetamit) trong đĩa thử nghiệm polypropylen 0,3 mL loại 96 lỗ (Fisher Scientific). Màng (10 µg) được bổ sung vào đĩa thử nghiệm, quay 30 giây với tốc độ 300 vòng/phút trên bàn ly tâm Eppendorf, và tiếp theo ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Filtermat A (Perkin Elmer No,1450-421) được ngâm sơ bộ trong 0,5% PEI (Sigma P3143) trong 3 giờ và sấy khô ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Các chất trong đĩa thử nghiệm được chuyển vào Filtermat A (Perkin Elmer No. 1450-421) sử dụng bộ gom Tomtec và rửa 5 lần bằng dung dịch đệm rửa lạnh (Tris-HCl pH 7,5). Filtermat được sấy khô bằng cách sử dụng lò vi sóng và cho vào túi đựng mẫu (Perkin Elmer No. 1450-432) với tấm nhấp nháy (Perkin Elmer No. 1450-411). Tấm nhấp nháy được làm nóng chảy lên filtermats bằng cách sử dụng giá giữ nhiệt được đặt ở 65°C, cho vào ống MicroBeta và đọc bằng cách sử dụng máy đếm nhấp nháy MicroBeta. Đường cong gắn kết Ki được tạo ra bằng phương trình logistic bốn thông số bằng cách sử dụng GraphPad Prism 6. Bảng A cung cấp kết quả của các hợp chất thử nghiệm trong Ví dụ A.

Bảng A: Hệ số ức chế GPR139 (Ki (nM)) của các hợp chất ví dụ (Ex)

Ví dụ	Ki	Ví dụ	Ki	Ví dụ	Ki	Ví dụ	Ki	Ví dụ	Ki
1	1621	21	173	41	10	61	26	81	117
2	119	22	110	42	179	62	240	82	NT
3	48	23	842	43	435	63	352	83	802
4	NT	24	72	44	2531	64	106	84	NT
5	467	25	526	45	85	65	152	85	NT
6	NT	26	26	46	1562	66	677	86	183
7	1362	27	190	47	NT	67	11	87	214
8	228	28	179	48	NT	68	282		
9	63	29	915	49	NT	69	120		
10	1148	30	791	50	NT	70	120		
11	953	31	4188	51	NT	71	93		
12	2644	32	459	52	39	72	33		
13	148	33	4850	53	171	73	NT		
14	182	34	347	54	77	74	1236		
15	909	35	1517	55	42	75	1688		
16	708	36	437	56	218	76	5553		
17	3601	37	1466	57	128	77	NT		
18	58	38	619	58	33	78	NT		
19	189	39	92	59	375	79	NT		
20	551	40	533	60	115	80	4448		

Ví dụ B: Thử nghiệm hoạt hóa tín hiệu canxi GPR139 in vitro

Thử nghiệm trên cơ sở tế bào này đo khả năng của hợp chất để hoạt hóa GPR139 trong tế bào CHO-TRex được chuyển nhiễm ổn định. Tế bào CHO-TRex (Life Technologies) được biểu hiện một cách ổn định với thụ thể GPR139 người, mà biểu hiện của nó được kiểm soát bằng yếu tố kích thích được bằng tetracyclin. Các tế bào được nuôi cấy trong môi trường chứa F12K, 10% FBS không chứa Tetracyclin, 1% Penn/Strep, 200 µg/mL Hygromycin. Việc biểu hiện thụ thể GPR139 được kích thích trong 18 giờ bằng 1 µg/ml doxyxycyclin (sigma D9891) trong môi trường sinh trưởng. Sau khi bổ sung doxyxycyclin, tế bào được dàn mỏng với mật độ 30.000 tế bào trên mỗi lỗ trong đĩa đáy trong suốt màu đen (Costar) và cho vào tủ ấp (37°, 5% CO₂) trong 18 giờ trước thử nghiệm canxi.

Môi trường cấy được loại bỏ ra khỏi các tế bào và 200 μ L thuốc nhuộm canxi 5 (30 mL 1X HBSS/20mM Hepes pH=7,4, 1 mM probenecid/ống Molecular Devices canxi 5 dye) được bổ sung vào các tế bào và ủ trong 40 phút ở 37°C và 5% CO₂. Các hợp chất được tạo huyền phù trong DMSO được pha loãng trong 1X HBSS 20mM dung dịch đệm Hepes pH=7,4. Sau khi ủ, các tế bào được ủ trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Các hợp chất được bổ sung vào các tế bào bằng cách sử dụng thiết bị FLIPR Tetra (Molecular Devices) và đo mức độ huỳnh quang liên tục trong 1 phút. Đường cong IC₅₀ được tạo ra với phương trình logistic bốn thông số bằng cách sử dụng GraphPad Prism 6. Các hợp chất cụ thể theo sáng chế có trị số EC₅₀ nhỏ hơn 100 micromol. Bảng B cung cấp kết quả của các hợp chất thử nghiệm trong Ví dụ B.

Ví dụ C: Thử nghiệm tương tác xã hội Balb/c

Chuột Balb/c non có biểu hiện thiếu hụt bẩm sinh về tương tác xã hội khi đặt vào tình huống thử nghiệm cho chúng tiếp xúc các con chuột lạ hoặc “kích thích” thuộc chủng khác. Hiện tượng rút lui hoặc né tránh giao tiếp xã hội là dấu hiệu của rối loạn nghiêm trọng bao gồm chứng tâm thần phân liệt và bệnh tự kỷ. Do đó, sự thiếu hụt bẩm sinh này ở chuột BalbC có thể được sử dụng (làm mô hình kích thích tiền lâm sàng không dùng thuốc) để thử nghiệm hiệu quả xã hội tán thưởng tiềm tàng của hợp chất dự định sử dụng để điều trị rối loạn về mặt xã hội.

Phương pháp: Chuột đực Balb/c (4-5 tuần tuổi) được cho thích nghi với phòng thử nghiệm trước khi bắt đầu thử nghiệm (1 giờ). Tiếp theo, các con chuột (n=15/nhóm) được cho dùng chất dẫn (10 mL/mg) hoặc hợp chất thử nghiệm. Sau khi dùng, đưa các con chuột trở lại chuồng của chúng trong thời gian điều trị sơ bộ phù hợp. Tiếp theo, các con chuột được đặt riêng biệt vào vùng trung tâm của hộp tương tác xã hội (Social Interaction-SI) và để cho tiếp xúc tự do trong 5 phút cho quen. Tiếp theo, lấy các con chuột này ra và cho các con chuột C57BL/6 được kích thích theo tuổi vào trong ống hình trụ Perspex kích thích ở vùng xa phía bên trái hoặc vùng xa phía bên phải của hộp SI. Ngay khi các con chuột C57BL/6 kích thích được cho vào hộp SI, các con chuột thử nghiệm được đưa trở lại tâm của phòng thử nghiệm và để cho chạy tự do trong 5 phút nữa. Hoạt động của các con chuột thử nghiệm được theo dõi tự động bằng phần mềm theo dõi Panlab's SMART liên tục. Việc ghi điểm (mù với việc điều trị) số lần tương

tác khịt mũi với ống hình trụ kích thích hoặc ống hình trụ rỗng được ghi lại bằng tay. Chỉ số khịt mũi (số lần khịt mũi ống hình trụ kích thích - ống hình trụ rỗng / thời gian khịt mũi ống hình trụ kích thích + ống hình trụ rỗng) được sử dụng làm số đo chính về tương tác xã hội. Bảng C cung cấp kết quả của các hợp chất thử nghiệm trong Ví dụ C.

Bảng B: Hoạt hóa tín hiệu canxi GPR139 (EC₅₀ (nM)) của các hợp chất ví dụ (Ex)

Ví dụ	EC ₅₀	Ví dụ	EC ₅₀	Ví dụ	EC ₅₀	Ví dụ	EC ₅₀	Ví dụ	EC ₅₀
1	54	21	17	41	7	61	15	81	117
2	22	22	7	42	37	62	25	82	NT
3	24	23	13	43	45	63	50	83	802
4	24	24	9	44	15	64	13	84	NT
5	9	25	8	45	36	65	21	85	NT
6	7	26	16	46	11	66	18	86	50
7	NT	27	7	47	14	67	20	87	31
8	33	28	10	48	1514	68	10		
9	15	29	19	49	22	69	17		
10	27	30	30	50	52	70	29		
11	24	31	39	51	16	71	49		
12	67	32	16	52	24	72	49		
13	91	33	41	53	33	73	1303		
14	11	34	7	54		74	21		
15	16	35	42	55	38	75	65		
16	9	36	19	56	37	76	30		
17	27	37	70	57	43	77	NT		
18	10	38	26	58	22	78	80		
19	13	39	6	59	51	79	NT		
20	16	40	9	60	18	80	288		

Bảng C: Chỉ số khịt mũi của thử nghiệm tương tác xã hội Balb/c

Hợp chất thử nghiệm	Liều	Chỉ số khịt mũi	SEM
Chất dẫn Ví dụ 2	10mL/mg	0,3449	0,08677
	0,03mg/kg	0,5363	0,07839
	0,3mg/kg	0,6023	0,06546
	3,0mg/kg	0,6116	0,05989
Chất dẫn Ví dụ 3	10mL/mg	0,1299	0,06292
	0,01mg/kg	0,2790	0,08543
	0,03mg/kg	0,5185	0,07124
	0,1mg/kg	0,4957	0,05945
Chất dẫn Ví dụ 5	10mL/mg	0,1817	0,1041
	0,3mg/kg	0,4715	0,05589
	3mg/kg	0,5756	0,1085
	30mg/kg	0,6701	0,04847
Chất dẫn Ví dụ 13	10mL/mg	0,2595	0,1788
	0,03mg/kg	0,6017	0,05771
	0,3mg/kg	0,7280	0,04914
	3mg/kg	0,2621	0,1557
Chất dẫn Ví dụ 18	10mL/mg	0,3016	0,1127
	0,03mg/kg	0,4742	0,06643
	0,1mg/kg	0,5100	0,1090
	0,3mg/kg	0,6531	0,05789
	30mg/kg	0,6481	0,07488

Ví dụ D: Poly(I:C) Thử nghiệm tương tác xã hội

Chuột là động vật mang tính xã hội. Việc quấy nhiễu sự tiếp xúc xã hội và lẫn tránh là các triệu chứng của chứng sự hãi xã hội, lo lắng xã hội, bệnh tự kỷ, chứng tâm thần phân liệt, và bệnh trầm cảm mà có thể tạo mô hình ở chuột. Poly(I:C) Thử nghiệm tương tác xã hội dựa trên sự lựa chọn tự do của đối tượng chuột với thời gian tương tác với chuột lạ hoặc hình trụ rỗng. Thế hệ con của chuột mẹ được điều trị GD17 Poly(I:C) có biểu hiện thiếu hụt tương tác xã hội trong thử nghiệm này so với thế hệ con của chuột

mẹ được tiêm chất dẫn. Việc đảo ngược sự thiếu hụt này có thể được sử dụng để thử nghiệm hiệu quả xã hội tán thưởng tiềm tàng của hợp chất dự định sử dụng để điều trị rối loạn về mặt xã hội.

Phương pháp: Chuột C57BL/6 (~14-16 tuần tuổi) hoặc chuột mẹ được điều trị bằng chất dẫn được cho thích nghi với phòng thử nghiệm trước khi bắt đầu thử nghiệm (1 giờ). Tiếp theo, các con chuột được cho dùng chất dẫn (10 mL/mg) hoặc hợp chất thử nghiệm (n=12/nhóm). Sau khi dùng, đưa các con chuột trở lại chuồng của chúng trong thời gian điều trị sơ bộ phù hợp (cấp tính hoặc điều trị sơ bộ trong 13 ngày trước khi tiến hành thử nghiệm cấp tính chuẩn). Tiếp theo, các con chuột được đặt riêng biệt vào vùng trung tâm của hộp tương tác xã hội và để cho tiếp xúc tự do trong 2 phút cho quen. Tiếp theo, cho các con chuột C57BL/6 được kích thích theo tuổi vào trong ống hình trụ Perspex kích thích ở vùng xa phía bên trái hoặc vùng xa phía bên phải của hộp SI. Tiếp theo, chuột thử nghiệm được tiếp xúc tự do trong 5 phút nữa. Hoạt động của các con chuột thử nghiệm được theo dõi tự động bằng phần mềm theo dõi Panlab's SMART liên tục. Việc ghi điểm (mù với việc điều trị) số lần tương tác khịt mũi với ống hình trụ kích thích hoặc ống hình trụ rỗng được ghi lại bằng tay. Chỉ số khịt mũi (số lần khịt mũi ống hình trụ kích thích - ống hình trụ rỗng / thời gian khịt mũi ống hình trụ kích thích + ống hình trụ rỗng) được sử dụng làm số đo chính về tương tác xã hội.

Bảng D: Chỉ số khịt mũi for Poly(I:C) Thử nghiệm tương tác xã hội

Hợp chất thử nghiệm	Con được thử nghiệm	Liều	Chỉ số khịt mũi	SEM
Chất dẫn	Chất dẫn	10mL/kg	0,6940	0,03800
Chất dẫn	Poly(I:C)	10mL/kg	0,3347	0,09289
Ví dụ 2	Poly(I:C)	0,01mg/kg	0,3906	0,07594
Ví dụ 2	Poly(I:C)	0,1mg/kg	0,6183	0,04157
Ví dụ 2	Poly(I:C)	1,0mg/kg	0,5794	0,04119
Chất dẫn*	Chất dẫn	10mL/kg	0,7085	0,03369
Chất dẫn*	Poly(I:C)	10mL/kg	0,3321	0,08627
Chất dẫn*/ Ví dụ 2	Poly(I:C)	0,01mg/kg	0,6308	0,04213
Ví dụ 2*/ Ví dụ 2	Poly(I:C)	0,1mg/kg	0,5910	0,06561
Chất dẫn	Chất dẫn	10mL/kg	0,6002	0,05238
Ví dụ 5	Chất dẫn	30mg/kg	0,6104	0,04409
Chất dẫn	Poly(I:C)	10mL/kg	0,4103	0,06206
Ví dụ 5	Poly(I:C)	0,3mg/kg	0,5410	0,02821
Ví dụ 5	Poly(I:C)	3mg/kg	0,5897	0,05552
Ví dụ 5	Poly(I:C)	30mg/kg	0,6232	0,06749
Chất dẫn	Chất dẫn	10mL/kg	0,6873	0,04139
Chất dẫn	Poly(I:C)	10mL/kg	0,3263	0,05871
Ví dụ 18	Poly(I:C)	0,3mg/kg	0,5200	0,03283
Ví dụ 18	Poly(I:C)	3mg/kg	0,5276	0,04350
Ví dụ 18	Poly(I:C)	30mg/kg	0,5586	0,04619

*Liều dùng trong 13 ngày trước khi tiến hành thử nghiệm

Ví dụ E: Nhuộm cFos

Để chứng minh sự ràng buộc đích *in vivo*, hoạt tính miễn dịch c-Fos được đo trong cuống tuyến trùng trung gian lưng sau khi dùng liều qua đường miệng. Do GPR139 liên hợp với Gq, việc dùng hợp chất theo sáng chế kích thích sự biểu hiện c-Fos, cơ chế tín hiệu chung ở neuron hoạt hóa (Cohen & Greenberg, Ann. Rev. Cell Dev. Biol. (2008)).

Phương pháp: Sau khi dùng, các con chuột C57/Bl6 trong một số khoảng thời gian, não của chúng được chuẩn bị cho hóa hoá học mô miễn dịch. Một giờ sau khi dùng liều qua đường miệng cuối cùng, các con chuột C57/Bl6 được truyền 100 mL paraformaldehyt 4% trong PBS. Não được chiết và cho vào paraformaldehyt 4% trong 3 giờ, thay bằng sucroza 20%/dung dịch PBS để tránh sai số khi đông lạnh, và làm lạnh bằng đá khô. Phần não đông lạnh thu được bằng thiết bị vi phẫu ở 20 um và rửa trong PBS (2 lần trong mỗi 10 phút). Enzym peroxidaza nội sinh được phong bế bằng dung dịch H_2O_2 0,3% trong nước trong 10 phút. Rửa các phần bằng PBS (3 lần trong mỗi 10 phút) và ủ trong kháng thể nguyên thủy kháng cFos (Santa Cruz SC-42) với tỷ lệ pha loãng 1:10.000 ở 4°C qua đêm trong PBS+0,3% triton và 1% huyết thanh bào thai bê. Tiếp theo, rửa các phần bằng PBS (3 lần trong mỗi 10 phút) và ủ trong kháng thể thứ cấp: kháng thể biotiny hóa thỏ kháng dê với tỷ lệ pha loãng 1:200 trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong PBS+0,3% triton và 1% huyết thanh bào thai bê. Rửa các phần trong PBS (3 lần trong mỗi 10 phút) và ủ trong hỗn hợp ABC trong PBS: Kit ABC Elite được mua từ Vector (PK-1000) trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, rửa các phần trong PBS (3 lần trong mỗi 10 phút) và tiếp theo trong natri axetat 0,1 M (3 lần trong mỗi 10 phút). Phản ứng được theo dõi bằng mắt thường theo các quy trình diaminobenzydin chuẩn: 50 mL natri axetat 0,1M chứa 20 mg amoni clorua, 20 mg, diaminobenzydin, 80 mg glucoza và 10 mL glucoza oxidaza. Phản ứng trong 10 phút, tiếp theo dừng phản ứng bằng nước rửa PBS (3 lần trong mỗi 10 phút). Tiếp theo, đếm các tế bào cFos. Số đếm tế bào cFos được cung cấp trong Bảng E.1, E.2, E.2, và E.4.

Bảng E.1: Số đếm tế bào cFos trong thử nghiệm gây tê bằng hợp chất của Ví dụ 2

	chất dẫn 1 ngày	chất dẫn 10 ngày	0,1mg/kg 1 ngày	0,1mg/kg 5 ngày	0,1mg/kg 10 ngày
Số con chuột	5	5	5	5	5
Trung bình	352	450	1486	1928	1684
Độ lệch chuẩn	218,6	192,2	789,7	833,6	457,4
SEM	97,74	85,97	353,2	372,8	204,5

Bảng E.2: Số đếm tế bào cFos trong thử nghiệm đường cong đáp ứng liều với hợp chất của Ví dụ 2

	chất dẫn	0,01mg/kg	0,03mg/kg	0,1mg/kg	0,3mg/kg	1mg/kg
Số con chuột	5	5	4	4	4	5
Trung bình	267	1376	986,3	1381	1408	1368
Độ lệch chuẩn	169,8	566,3	224,3	297,7	229,1	507,8
SEM	75,94	253,3	112,2	148,8	114,6	227,1
Tổng	1335	6880	3945	5525	5630	6840

Bảng E.3: Số đếm tế bào cFos thử nghiệm theo thời gian với hợp chất của Ví dụ 2

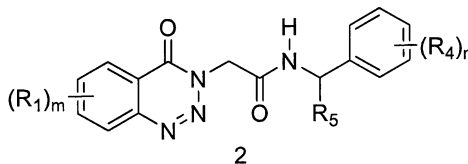
	chất dẫn	0,1mg/kg 1 giờ	0,3mg/kg 1 giờ	3mg/kg 1 giờ	0,3mg/kg 2 giờ	0,3mg/kg 4 giờ
Số con chuột	3	3	3	3	3	3
Trung bình	413,7	787,7	1343	2365	1400	2170
Độ lệch chuẩn	82,1	71,14	509,7	450,1	151	333,9
SEM	47,4	41,07	294,3	259,9	87,18	192,8

Bảng E.4: Số đếm tế bào cFos thử nghiệm theo thời gian và đáp ứng liều với hợp chất của Ví dụ 3

	chất dẫn	0,03mg/kg 1 giờ	0,1mg/kg 1 giờ	0,3mg/kg 1 giờ	3mg/kg 1 giờ	0,3mg/kg 2 giờ	0,3mg/kg 4 giờ
Số con chuột	3	3	3	3	3	3	2
Trung bình	470	1628	2243	2458	2023	2777	865
Độ lệch chuẩn	78,58	272,8	712,9	167,7	383,7	1249	134,4
SEM	45,37	157,5	411,6	96,8	221,5	720,9	95

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức 2:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

m được chọn từ 0, 1, và 2;

n được chọn từ 0, 1, và 2;

mỗi R_1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, hydroxy, amino, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, triflometyl, và triflometoxy;

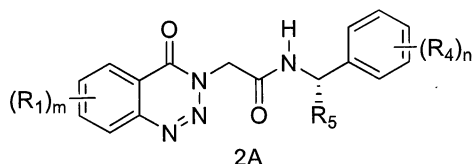
mỗi R_4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, hydroxy, amino, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, triflometyl, flometoxy, diflometoxy, và triflometoxy; và

R_5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, triflometyl, và C_{1-4} alkyl, với điều kiện:

- (a) nếu R_5 là hydro, metyl, n-propyl, i-propyl, hoặc i-butyl, thì m và n đều không cùng bằng 0;
- (b) nếu R_5 là hydro, m bằng 0, và n bằng 1, thì R_4 không phải là clo, metoxy, 3-triflometyl, 4-triflometyl, 4-metyl, 4-flo, 2-diflometoxy 3-diflometoxy, 2-triflometoxy, 4-triflometoxy, 4-trifloetoxo, hoặc 2-(i-butoxy);
- (c) nếu R_5 là metyl, m bằng 0, và n bằng 1, thì R_4 không phải là clo, 2-flo, 4-flo, 2-bromo, 4-etyl, 2-metyl, 4-(i-propyl), 4-(i-butyl), hoặc 3-triflometyl;
- (d) nếu R_5 là etyl, m bằng 0, và n bằng 1, thì R_4 không phải là 3-clo, 4-clo, 4-bromo, 4-metyl, 4-metoxo, hoặc 2-diflometoxy;
- (e) nếu R_5 là n-propyl, m bằng 0, và n bằng 1, thì R_4 không phải là 3-triflometyl;
- (f) nếu R_5 là i-propyl, m bằng 0, và n bằng 1, thì R_4 không phải là 4-flo hoặc 4-metoxo;
- (g) nếu R_5 là i-butyl, m bằng 0, và n bằng 1, thì R_4 không phải là 3-triflometyl;
- (h) nếu R_5 là hydro, m bằng 0, và n bằng 2, thì R_4 không phải là 2,6-diflo, 2,4-diclo, 3,5-dimetoxo, 3,4-dimetoxo, 4-metoxo-3-diflometoxy, 4-flo-2-triflometyl, hoặc 5-bromo-2-diflometoxy; và

- (i) nếu R₅ là metyl, m bằng 0, và n bằng 2, thì R₄ không phải là 3,4-dimetyl, 3,4-diclo, 2,4-diclo, 3-flo-4-metoxi, 3-bromo-4-metoxi, 3-metoxi-4-isopropoxy, hoặc 3-metoxi-4-isobutyloxy.

2. Hợp chất hoặc muối được dựng theo điểm 1, trong đó hợp chất này hầu như tinh khiết đồng phân đối ảnh và có công thức cấu tạo được thể hiện bằng công thức 2A,



trong đó R₅ được chọn từ nhóm bao gồm triflometyl và C₁₋₄ alkyl.

3. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó m bằng 0.
4. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó R₅ là C₁₋₄ alkyl.
5. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó R₅ được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, và isopropyl.
6. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó R₅ là metyl.
7. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó n bằng 1 và R₄ là triflo-metoxyl.
8. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó m bằng 1.
9. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó m bằng 2.
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm hợp chất bao gồm:
 - 2-(5-metoxyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolyletyl)axetamit;
 - N-(1-(4-bromophenyl)etyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit;
 - 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolyletyl)axetamit;
 - N-(1-(4-metoxylphenyl)etyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit;
 - N-(1-(2,4-dimetylphenyl)etyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit;
 - N-(1-(4-etoxylphenyl)etyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit;
 - N-(1-(2,4-dimetoxylphenyl)etyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit;

2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-ethyl)acetamid;

2-(6-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolylethyl)acetamid;

2-(6-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-methoxyphenyl)-ethyl)acetamid;

2-(8-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolylethyl)acetamid;

2-(8-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-methoxyphenyl)-ethyl)acetamid;

2-(6-methoxy-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolylethyl)acetamid;

2-(6-chloro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolylethyl)acetamid;

2-(6-chloro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-methoxyphenyl)ethyl)acetamid;

2-(7-chloro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolylethyl)acetamid;

2-(8-chloro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolylethyl)acetamid;

2-(8-chloro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-methoxyphenyl)ethyl)-acetamid;

2-(8-methyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolylethyl)acetamid;

N-(1-(4-methoxyphenyl)ethyl)-2-(8-methyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)acetamid;

2-(6,8-dichloro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolylethyl)acetamid;

2-(6,8-dichloro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-methoxyphenyl)-ethyl)acetamid;

2-(6-methyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolylethyl)acetamid;

N-(1-(4-methoxyphenyl)ethyl)-2-(6-methyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)acetamid;

2-(8-methoxy-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolylethyl)acetamid;

2-(8-methoxy-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-methoxyphenyl)-ethyl)acetamid;

2-(5-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolylethyl)acetamid;

2-(5-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-methoxyphenyl)-ethyl)acetamid;

2-(7-methyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolylethyl)acetamid;

N-(1-(4-metoxiphyenyl)etyl)-2-(7-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit;
 2-(7-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolyletyl)axetamit;
 2-(7-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-metoxiphyenyl)-etyl)axetamit;
 2-(5-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-metoxiphyenyl)-etyl)axetamit;
 N-(1-(4-metoxiphyenyl)etyl)-2-(5-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit;
 2-(6,8-dimetyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-metoxiphyenyl)-etyl)axetamit;
 2-(4-oxo-6-(triflometyl)benzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolyletyl)-axetamit;
 N-(1-(4-metoxiphyenyl)etyl)-2-(4-oxo-6-(triflometyl)benzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit;
 2-(8-flo-6-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(p-tolyl)etyl)-axetamit;
 N-(1-(2-metoxi-4-metylphenyl)etyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit;
 N-(1-(2-bromo-4-flophenyl)etyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit;
 N-(1-(2-metoxi-4-metylphenyl)etyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)propanamit;
 N-(1-(2,4-dimetylphenyl)etyl)-2-(6-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit;
 N-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit;
 N-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(6-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit;
 2-(6-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)-etyl)axetamit;

2-(7-methoxy-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(trifluoromethoxy)-phenyl)ethyl)acetamide;

2-(6-methoxy-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(trifluoromethoxy)-phenyl)ethyl)acetamide;

2-(5-methoxy-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(trifluoromethoxy)-phenyl)ethyl)acetamide;

2-(7-methoxy-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(trifluoromethyl)-phenyl)ethyl)acetamide;

2-(6-methoxy-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(trifluoromethyl)-phenyl)ethyl)acetamide;

2-(5-methoxy-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(trifluoromethyl)-phenyl)ethyl)acetamide;

2-(8-methoxy-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(trifluoromethoxy)-phenyl)ethyl)acetamide;

2-(8-methoxy-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(trifluoromethyl)-phenyl)ethyl)acetamide;

2-(6-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)acetamide;

N-(1-(2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)acetamide;

N-(1-(4-(difluoromethoxy)phenyl)ethyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)acetamide;

N-(1-(2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)-2-(5-methoxy-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)acetamide;

N-(1-(4-(difluoromethoxy)phenyl)ethyl)-2-(6-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)acetamide;

N-(1-(4-(difluoromethoxy)phenyl)ethyl)-2-(5-methoxy-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)acetamide;

N-(1-(2-fluoro-4-(trifluoromethoxy)phenyl)ethyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)acetamide;

N-(1-(2-fluoro-4-(trifluoromethoxy)phenyl)ethyl)-2-(6-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)acetamide;

N-(1-(2-fluoro-4-(trifluoromethoxy)phenyl)ethyl)-2-(5-methoxy-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)acetamid; và
hoặc muối được dùng của chúng.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm hợp chất bao gồm:

- (S)-2-(5-methoxy-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolylethyl)-acetamid;
- (S)-N-(1-(4-bromophenyl)ethyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)acetamid;
- (S)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolylethyl)acetamid;
- (R)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolylethyl)acetamid;
- (S)-N-(1-(4-methoxyphenyl)ethyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)acetamid;
- (S)-N-(1-(2,4-dimethylphenyl)ethyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)acetamid;
- (S)-N-(1-(4-ethoxyphenyl)ethyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)acetamid;
- (S)-N-(1-(2,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)acetamid;
- (S)-2-(6-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolylethyl)acetamid;
- (S)-2-(6-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-methoxyphenyl)ethyl)acetamid;
- (S)-2-(8-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolylethyl)acetamid;
- (S)-2-(8-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-methoxyphenyl)ethyl)acetamid;
- (S)-2-(6-methoxy-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolylethyl)-acetamid;
- (S)-2-(6-chloro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolylethyl)acetamid;
- (S)-2-(6-chloro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-methoxyphenyl)ethyl)acetamid;
- (S)-2-(7-chloro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolylethyl)acetamid;
- (S)-2-(8-chloro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolylethyl)acetamid;

- (S)-2-(8-clo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-metoxyphe-
nyl)axetamit;
- (S)-2-(8-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolyletyl)-
axetamit;
- (S)-N-(1-(4-metoxyphe-nyl)etyl)-2-(8-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-
yl)axetamit;
- (S)-2-(6,8-diclo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolyletyl)-
axetamit;
- (S)-2-(6,8-diclo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-metoxi-
phenyl)etyl)axetamit;
- (S)-2-(6-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolyletyl)-
axetamit;
- (S)-N-(1-(4-metoxyphe-nyl)etyl)-2-(6-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-
yl)axetamit;
- (S)-2-(8-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-
tolyletyl)axetamit;
- (S)-2-(8-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-metoxi-
phenyl)etyl)axetamit;
- (S)-2-(5-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-metoxyphe-nyl)-
etyl)axetamit;
- (S)-2-(7-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolyletyl)-
axetamit;
- (S)-N-(1-(4-metoxyphe-nyl)etyl)-2-(7-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-
yl)axetamit;
- (S)-2-(7-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolyletyl)-
axetamit;
- (S)-2-(7-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-metoxi-
phenyl)etyl)axetamit;
- (S)-2-(5-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-metoxi-
phenyl)etyl)axetamit;
- (S)-N-(1-(4-metoxyphe-nyl)etyl)-2-(5-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-
yl)axetamit;

- (S)-2-(6,8-dimetyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-metoxi-phenyl)etyl)axetamit;
- (S)-2-(4-oxo-6-(triflometyl)benzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolyletyl)-axetamit;
- (S)-N-(1-(4-metoxiphenyl)etyl)-2-(4-oxo-6-(triflometyl)benzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit;
- (S)-2-(8-flo-6-metyl-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(p-tolyl)etyl)-axetamit;
- (S)-N-(1-(2-metoxi-4-metylphenyl)etyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit;
- (S)-N-(1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit;
- (S)-N-(1-(2-bromo-4-flophenyl)etyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit;
- (S)-N-((S)-1-(2-metoxi-4-metylphenyl)etyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)propanamit;
- (R)-N-((S)-1-(2-metoxi-4-metylphenyl)etyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)propanamit;
- (S)-N-(1-(2,4-dimetylphenyl)etyl)-2-(6-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit;
- (S)-N-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit;
- (S)-N-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(6-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit;
- (S)-2-(6-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometoxy)-phenyl)etyl)axetamit;
- (S)-2-(7-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometoxy)-phenyl)etyl)axetamit;
- (S)-2-(6-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometoxy)-phenyl)etyl)axetamit;
- (S)-2-(5-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometoxy)-phenyl)etyl)axetamit;

(S)-2-(7-metoxo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometyl)-phenyl)etyl)axetamit;
 (S)-2-(6-metoxo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometyl)-phenyl)etyl)axetamit;
 (S)-2-(8-metoxo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometoxy)-phenyl)etyl)axetamit;
 (S)-2-(8-metoxo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometyl)-phenyl)etyl)axetamit;
 (S)-2-(6-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometyl)-phenyl)etyl)axetamit;
 (S)-N-(1-(2-flo-4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit;
 (S)-N-(1-(4-(diflometoxy)phenyl)etyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit;
 (S)-N-(1-(2-flo-4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2-(5-metoxo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit;
 (S)-N-(1-(4-(diflometoxy)phenyl)etyl)-2-(6-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit;
 (S)-N-(1-(4-(diflometoxy)phenyl)etyl)-2-(5-metoxo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit;
 (S)-N-(1-(2-flo-4-(triflometoxy)phenyl)etyl)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit;
 (S)-N-(1-(2-flo-4-(triflometoxy)phenyl)etyl)-2-(6-flo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit;
 (S)-N-(1-(2-flo-4-(triflometoxy)phenyl)etyl)-2-(5-metoxo-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)axetamit; và
 hoặc muối được dụng của chúng.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm hợp chất bao gồm:

(S)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)-propyl)-axetamit;
 (S)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometyl)phenyl)-propyl)-axetamit; và

hoặc muối được dụng của chúng.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (S)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]-triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometoxy)-phenyl)ethyl)axetamit hoặc muối được dụng của nó.
14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (S)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]-triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometyl)-phenyl)-ethyl)axetamit hoặc muối được dụng của nó.
15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (S)-2-(5-flu-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-p-tolyethyl)-axetamit hoặc muối được dụng của nó.
16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (S)-2-(5-metoxy-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-yl)-N-(1-(4-(triflometyl)phenyl)ethyl)axetamit hoặc muối được dụng của nó.
17. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 1 và tá dược được dụng.
18. Dược phẩm kết hợp chứa hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 1 và ít nhất một hoạt chất được bổ sung.