



(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)



1-0028763

(51)⁸ C07D 487/04; A61P 25/14; A61P 25/16; (13) B
A61P 25/28; A61P 25/36; A61P 43/00;
A61K 31/551; A61P 25/18

(21) 1-2017-05083

(22) 17/06/2016

(86) PCT/JP2016/068080 17/06/2016

(87) WO2016/204268 22/12/2016

(30) 2015-123478 19/06/2015 JP

(45) 25/07/2021 400

(43) 25/06/2018 363A

(73) Astellas Pharma Inc. (JP)

5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8411, Japan

(72) KAWAKAMI, Shimpei (JP); IMAIZUMI, Tomoyoshi (JP); MASUDA, Naoyuki (JP); KUNIKAWA, Shigeki (JP); MORITA, Masataka (JP); YARIMIZU, Junko (JP).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) HỢP CHẤT IMIDAZODIAZEPIN HOẶC MUỐI CỦA CHÚNG VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất mà hữu dụng làm chất điều biến dị lập thể dương với thụ thể dopamin D1 (D1 PAM), có tác dụng điều biến dị lập thể dương (tác dụng PAM) trên thụ thể dopamin D1 và có thể được sử dụng làm thành phần hoạt tính của dược phẩm để ngăn ngừa và/hoặc điều trị sa sút trí tuệ, triệu chứng tiêu cực của tâm thần phân liệt, CIAS, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, trầm cảm, ADHD, phụ thuộc thuốc, hoặc tương tự. Do đó, đã phát hiện ra rằng hợp chất imidazodiazepin theo sáng chế có tác dụng PAM trên thụ thể dopamin D1, và do đó hoàn thiện sáng chế. Hợp chất imidazodiazepin theo sáng chế có tác dụng PAM trên thụ thể dopamin D1, và được kỳ vọng là tác nhân để ngăn ngừa và/hoặc điều trị chứng sa sút trí tuệ, triệu chứng tiêu cực của tâm thần phân liệt, CIAS, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, trầm cảm, ADHD, phụ thuộc thuốc, hoặc các bệnh tương tự. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này hoặc muối của chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất imidazodiazepin mà có tác dụng điều biến dị lập thể dương (dưới đây được gọi là tác dụng PAM - positive allosteric modulating action) trên thụ thể dopamin D1, và được kỳ vọng làm thành phần hoạt tính của dược phẩm, cụ thể là dược phẩm để ngăn ngừa và/hoặc điều trị sa sút trí tuệ, triệu chứng tiêu cực của bệnh tâm thần phân liệt, sa sút trí tuệ kết hợp với tâm thần phân liệt (cognitive impairment associated with schizophrenia- CIAS), bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington (múa giật), bệnh trầm cảm, rối loạn tăng động giảm chú ý (attention deficit hyperactivity disorder-ADHD), phụ thuộc thuốc, hoặc tương tự.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thụ thể dopamin nằm trong số các thụ thể cặp đôi với protein G mà được biểu hiện trong hệ thần kinh trung ương. Các thụ thể dopamin được phân loại thành họ tương tự thụ thể dopamin D1 và họ tương tự thụ thể dopamin D2. Trong số các thụ thể dopamin, các thụ thể dopamin D1 và D5 thuộc về họ tương tự thụ thể dopamin D1, và các thụ thể dopamin D2, D3, và D4 thuộc về họ tương tự thụ thể dopamin D2.

Đã có báo cáo rằng, thụ thể dopamin D1 được cặp đôi với Gs, mà thúc đẩy protein G, làm hoạt hóa adenylat cyclaza, và tăng cường việc sản xuất ra cAMP trong tế bào để thúc đẩy hoạt tính của protein kinaza A, và thể hiện các chức năng khác nhau (Medicinal Research Reviews, 2009, vol. 29(2), p. 272-294).

Có báo cáo đề xuất rằng, việc giảm các thụ thể dopamin D1 trong vỏ trước thùy trán là nguyên nhân chủ đạo ở sa sút trí tuệ và triệu chứng tiêu cực của tâm thần phân liệt. Bởi vì ở người bệnh bị tâm thần phân liệt, các thụ thể dopamin D1 được giảm rõ rệt ở một phần của thùy trước, được gọi là vỏ trước thùy trán. Hơn nữa, bởi vì mức độ giảm các thụ thể dopamin D1 có sự tương quan với các kết quả của Thử nghiệm xếp quân bài của Wisconsin mà là thử nghiệm về độ mạnh của triệu chứng tiêu cực của tâm thần phân liệt và chức năng của thùy trước (Nature, 1997, vol. 385(6617), p. 634-636).

Thậm chí ở người bệnh bị trầm cảm, tương tự với người bệnh với tâm thần phân liệt, có sự suy giảm chức năng trong vỏ trước thùy trán đã được báo cáo (Psychiatry Research, 1999, vol. 89, p. 171-187).

Đã có báo cáo rằng, trong mô hình sa sút trí tuệ, chủ vận thụ thể dopamin D1 là hữu dụng (European Neuropsychopharmacology, 2009, vol. 19(6), p. 440-450; Psychopharmacology, 2010, vol. 210(3), p. 407-418; Molecular Pharmacology, 2007, vol. 71(6), p. 1598-1609; và Annals of the New York Academy of Sciences, 1996, vol. 777, p. 427-430).

Đã có báo cáo rằng, thụ thể dopamin D1 có liên quan đến triệu chứng tiêu cực của tâm thần phân liệt (The American Journal of Psychiatry, 2002, vol. 159(5), p. 761-767; và Pharmacopsychiatry, 2006, vol. 39(3), p. 115-116).

Do đó, chủ vận thụ thể dopamin D1 được kỳ vọng làm thuốc mà kích thích thụ thể dopamin D1 trong vỏ trước thùy trán và có thể cải thiện sa sút trí tuệ, triệu chứng tiêu cực của tâm thần phân liệt, CIAS, và trầm cảm.

Có báo cáo đề xuất rằng, chủ vận thụ thể dopamin D1 được kỳ vọng là áp dụng được cho bệnh Parkinson (Current Opinion in Investigational Drugs, 2001, vol. 2(11), p. 1582-1591) và bệnh Alzheimer (The Journal of Biological Chemistry, 2011, vol. 286(5), p. 3270-3276).

Hơn nữa, chủ vận thụ thể dopamin D1 đã được báo cáo là thể hiện hiệu quả trong từng mô hình động vật của bệnh Huntington (Neurodegenerative Diseases, 2011, vol. 8(4), p. 230-239) và phụ thuộc thuốc (Neuroscience Letters, 2012, vol. 513(2), p. 214-218).

Hơn nữa, đã có đề xuất rằng, chủ vận dopamin được kỳ vọng là áp dụng được cho sa sút trí tuệ trong ADHD (Neuropsychologia, 2013, vol. 51(2), p. 235-266; và Pharmacogenomics and Personalized Medicine, 2014, vol. 7, p. 349-356).

Do đó, hợp chất kích thích thụ thể dopamin D1 được kỳ vọng là hứa hẹn làm tác nhân để ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh như là sa sút trí tuệ, triệu chứng tiêu cực của tâm thần phân liệt, CIAS, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, trầm cảm, ADHD, phụ thuộc thuốc, hoặc tương tự.

Chủ vận thụ thể dopamin D1 còn được sử dụng làm tác nhân chống tăng huyết áp ngoại vi (The New England Journal of Medicine, 2001, vol. 345(21), p. 1548-1557). Trong khi, ví dụ, đã có báo cáo rằng, dihydrexidin, mà là chủ vận thụ thể dopamin D1 rằng, đã được phát triển đối với bệnh Parkinson, gây ra giảm huyết áp là tác dụng phụ mặc dù thể hiện hiệu quả trong bệnh Parkinson (Clinical Neuropharmacology, 1998, vol. 21(6), p. 339-343).

Do đó, mong muốn tạo ra hợp chất mà kích thích thụ thể dopamin D1 nhưng không có tác dụng phụ, như là giảm huyết áp.

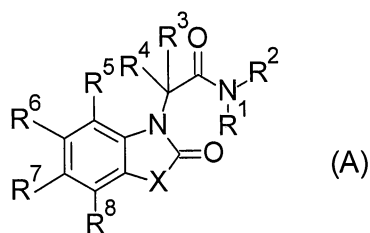
Thụ thể cặp đôi với protein G đã được nghiên cứu từ lâu làm đích quan trọng để khám phá thuốc. Trong những năm gần đây, đã phát hiện ra rằng, nhiều thụ thể cặp đôi với protein G còn có các vị trí hoạt động khác với các vị trí phối tử ortho (ACS Chemical Biology, 2008, vol. 3(9), p. 530-541). Ở đây, nghiên cứu để khám phá thuốc, trong đó các vị trí hoạt động trong các thụ thể cặp đôi với protein G làm đích đối với khám phá thuốc, đã được tiến hành một cách tích cực (British Journal of Pharmacology, 2012, vol. 165(6), p. 1659-1669).

Chất điều biến dị lập thể dương (dưới đây được gọi là PAM) là hợp chất mà liên kết vào vị trí khác với vị trí liên kết của phối tử nội sinh để tăng cường chức năng của thụ thể. PAM tự nó không tăng cường chức năng của thụ thể, nhưng tăng cường chức năng của thụ thể với sự có mặt của phối tử.

Do đó, được kỳ vọng là, thụ thể dopamin D1 PAM (dưới đây được gọi là D1 PAM) có tác dụng PAM trên thụ thể dopamin D1, có thể được sử dụng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị sa sút trí tuệ, triệu chứng tiêu cực của tâm thần phân liệt, CIAS, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, trầm cảm, ADHD, phụ thuộc thuốc, hoặc tương tự, và hữu dụng làm thuốc với ít tác dụng phụ so với chủ vận thụ thể dopamin D1.

Đã được báo cáo trong Tài liệu sáng chế 1 rằng, hợp chất có công thức (A) có tác dụng chủ vận thụ thể benzodiazepin ω_3 . Ở các điểm yêu cầu bảo hộ của tài liệu này, tác nhân chống lo âu hoặc tác nhân chống trầm cảm đã được mô tả.

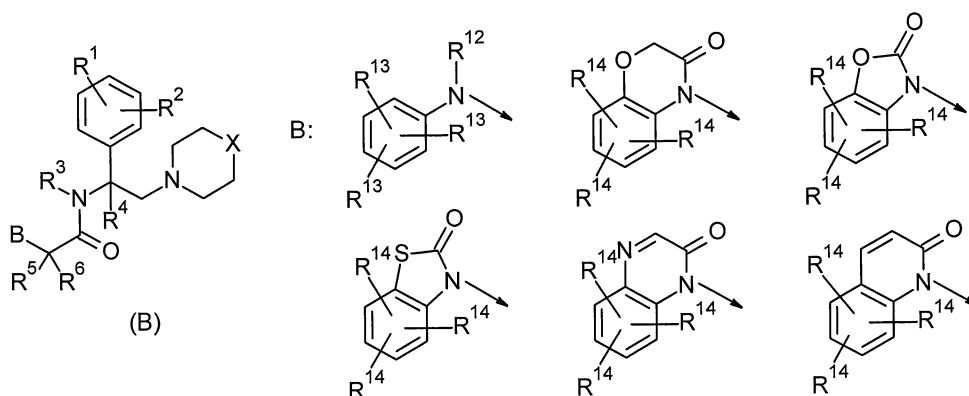
Công thức hóa học 1



(trong công thức này, R^1 và R^2 tạo thành nhóm heterocyclic no mà có thể được thế cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết vào. Tuy nhiên, (1) trong trường hợp (a) hoặc (b) sau, R^1 và R^2 do không tạo thành nhóm heterocyclic no mà có thể được thế cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết vào. Trong (a), tất cả R^5 , R^6 , R^7 , và R^8 là nguyên tử hydro. Trong (b), 1 hoặc 2 trong số R^5 , R^6 , R^7 , và R^8 từng gốc độc lập là nguyên tử halogen, và gốc khác là nguyên tử hydro. X là O, S, NR^{10} , hoặc $CR^{11}R^{12}$. Tham khảo công bố này đối với các dấu hiệu khác.)

Đã được báo cáo trong Tài liệu sáng chế 2 rằng, hợp chất có công thức (B) có tác dụng đối kháng và ức chế urotensin II, và hữu dụng đối với suy tim sung huyết hoặc tương tự.

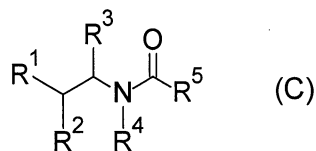
Công thức hóa học 2



(Tham khảo công bố này đối với các dấu hiệu khác.)

Đã được báo cáo trong Tài liệu sáng chế 3 rằng, hợp chất có công thức (C) có tác dụng đối kháng cannabinoid 1 và/hoặc chủ vận nghịch đảo, và hữu dụng làm tác nhân chức năng trung tâm hoặc tương tự.

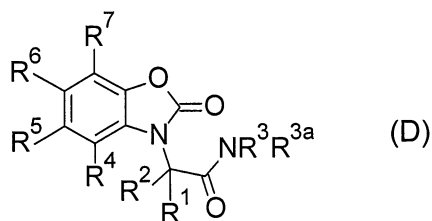
Công thức hóa học 3



(trong công thức này, từng R^1 và R^2 là alkyl, xycloalkyl, aryl, aryl-alkyl, heteroaryl, heteroaryl-alkyl, hoặc tương tự. Tham khảo công bố này đối với các dấu hiệu khác.)

Đã được báo cáo trong Tài liệu sáng chế 4 rằng, hợp chất có công thức (D) hữu dụng trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa loạn động và/hoặc dao động chuyển dịch.

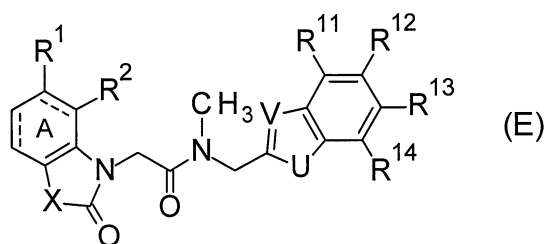
Công thức hóa học 4



(trong công thức này, từng R^3 và R^{3a} là H hoặc C_{1-4} alkyl không được thế. Tham khảo công bố này đối với các dấu hiệu khác.)

Đã được báo cáo trong Tài liệu sáng chế 5 rằng, hợp chất có công thức (E) hữu dụng trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa tâm thần phân liệt.

Công thức hóa học 5



(Tham khảo công bố này đối với các dấu hiệu khác).

Các tài liệu tình trạng kỹ thuật

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn quốc tế số WO 2005/080334

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn quốc tế số WO 2008/011551

Tài liệu sáng chế 3: Công bố đơn quốc tế số WO 03/077847

Tài liệu sáng chế 4: Công bố đơn quốc tế số WO 2005/118561

Tài liệu sáng chế 5: Công bố đơn quốc tế số WO 2014/171528

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

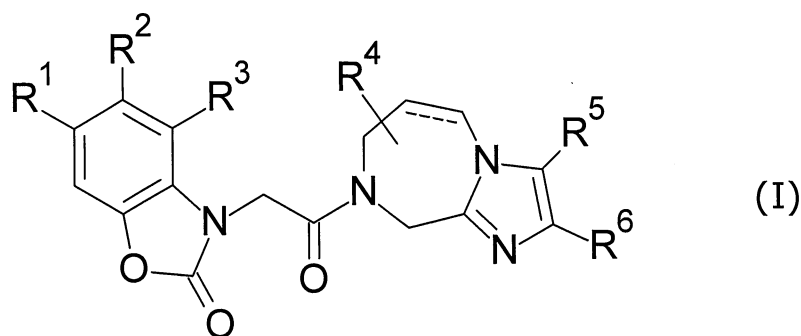
Sáng chế đề xuất hợp chất mà có tác dụng PAM trên thụ thể dopamin D1, và được kỳ vọng là thành phần hoạt tính của dược phẩm, cụ thể là dược phẩm để dùng trong việc ngăn ngừa và/hoặc điều trị sa sút trí tuệ, triệu chứng tiêu cực của tâm thần phân liệt, CIAS, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, trầm cảm, ADHD, hoặc phụ thuộc thuốc.

Giải pháp cho vấn đề

Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu rất chuyên sâu hợp chất có tác dụng PAM trên thụ thể dopamin D1. Kết quả là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, hợp chất imidazodiazepin theo sáng chế có tác dụng PAM trên thụ thể dopamin D1, do đó hoàn thiện sáng chế.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, cũng như dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng và tá dược:

Công thức hóa học 6



(trong công thức này,

R^1 , R^2 , và R^3 là giống nhau hoặc khác nhau, và là H, halogen, alkyl thấp, hoặc halo-alkyl thấp;

R^4 là H, halogen, alkyl thấp, hoặc halo-alkyl thấp;

R^5 là H;

R^6 là phenyl mà có thể được thế; hoặc

R^5 và R^6 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết vào có thể tạo thành vòng benzen mà có thể được thế; và

---- là liên kết đơn hoặc liên kết đôi.)

Ngoài ra, trừ khi được nêu cụ thể khác, khi các dấu hiệu trong công thức hóa học nào đó trong bản mô tả này còn được sử dụng trong công thức hóa học khác, thì cùng dấu hiệu sẽ biểu thị cùng ý nghĩa.

Hơn nữa, sáng chế đề cập đến được phẩm để dùng trong việc ngăn ngừa và/hoặc điều trị sa sút trí tuệ, triệu chứng tiêu cực của tâm thần phân liệt, CIAS, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, trầm cảm, ADHD, hoặc phụ thuộc thuốc, mà bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng.

Hơn nữa, được phẩm này bao gồm tác nhân để dùng trong việc ngăn ngừa và/hoặc điều trị sa sút trí tuệ, triệu chứng tiêu cực của tâm thần phân liệt, CIAS, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, trầm cảm, ADHD, hoặc phụ thuộc thuốc, mà bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng.

Hơn nữa, sáng chế đề cập đến:

(1) việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, để sản xuất được phẩm nhằm ngăn ngừa và/hoặc điều trị sa sút trí tuệ, triệu chứng tiêu cực của tâm thần phân liệt, CIAS, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, trầm cảm, ADHD, hoặc phụ thuộc thuốc;

(2) hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, để dùng trong việc ngăn ngừa và/hoặc điều trị sa sút trí tuệ, triệu chứng tiêu cực của tâm thần phân liệt, CIAS, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, trầm cảm, ADHD, hoặc phụ thuộc thuốc; và

(3) đề xuất phương pháp để ngăn ngừa và/hoặc điều trị sa sút trí tuệ, triệu chứng tiêu cực của tâm thần phân liệt, CIAS, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, trầm cảm, ADHD, hoặc phụ thuộc thuốc, phương pháp này bao gồm việc

dùng lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng cho đối tượng.

Ở đây, “đối tượng” là để chỉ người hoặc động vật khác cần việc ngăn ngừa hoặc điều trị này, và, trong một phương án, người cần việc ngăn ngừa hoặc điều trị này.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng có tác dụng PAM trên thụ thể dopamin D1, và có thể được sử dụng làm tác nhân để ngăn ngừa và/hoặc điều trị sa sút trí tuệ, triệu chứng tiêu cực của tâm thần phân liệt, CIAS, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, trầm cảm, ADHD, hoặc phụ thuộc thuốc.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả một cách chi tiết.

Cả hai “alkyl” và “alkylen” là để chỉ chuỗi hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và có nghĩa là nhóm hóa trị một và nhóm hóa trị hai, tương ứng.

“Alkyl thấp” là alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (dưới đây được gọi là C₁₋₆), ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, n-hexyl, hoặc tương tự; trong một phương án là C₁₋₄ alkyl; trong một phương án là metyl hoặc etyl; và trong một phương án là metyl.

“Alkylen thấp” là C₁₋₆ alkylen, ví dụ, metylen, etylen, trimetylen, tetrametylen, pentametylen, hexametylen, propylen, metylmetylen, etyletylen, 1,2-dimetyletylen, 2,2-dimetyletylen, 1,1,2,2-tetrametyletylen, hoặc tương tự; trong một phương án là C₁₋₄ alkylen; trong một phương án etylen hoặc 2,2-dimetyletylen; và trong một phương án là etylen.

“Halogen” có nghĩa là F, Cl, Br, hoặc I.

“Halo-alkyl thấp” là C₁₋₆ alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; trong một phương án là C₁₋₆ alkyl được thế bằng một đến năm nguyên tử halogen; và trong một phương án là CF₃.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “có thể được thế” có nghĩa là nó không được thế hoặc có từ 1 đến 4 phần tử thế; và trong một phương án, nó không được thế hoặc có từ 1

đến 3 phần tử thế. Trong trường hợp có nhiều phần tử thế, các phần tử thế này có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Ở thuật ngữ “phenyl mà có thể được thế” trong R^6 , phần tử thế bao gồm R^{A1} trong một phương án, và R^{A2} trong một phương án. R^{A1} là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm -OH, -O-alkyl thấp, -CN, halogen, alkyl thấp, halo-alkyl thấp, alkylen thấp-O-alkyl thấp, -C(=O)-alkyl thấp, và -C(=O)-alkylen thấp-CN. R^{A2} là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl thấp, và halo-alkyl thấp.

Ở thuật ngữ “cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết vào có thể tạo thành vòng benzen mà có thể được thế” trong R^5 và R^6 , phần tử thế bao gồm R^{B1} trong một phương án, và R^{B2} trong một phương án. R^{B1} là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm -OH, -O-alkyl thấp, -CN, halogen, alkyl thấp, halo-alkyl thấp, alkylen thấp-O-alkyl thấp, -C(=O)-alkyl thấp, và -C(=O)-alkylen thấp-CN. R^{B2} là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl thấp, và halo-alkyl thấp.

Các phương án theo sáng chế được đưa ra dưới đây.

(1) Trong một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^1 , R^2 , và R^3 là giống nhau hoặc khác nhau, và là H hoặc halogen.

(2) Trong một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là H.

(3) Trong một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là H hoặc halogen; hoặc trong một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là H, F, hoặc Cl; hoặc trong một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là H.

(4) Trong một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^3 là H hoặc halogen; hoặc trong một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^3 là H hoặc F; hoặc trong một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^3 là halogen.

(5) Trong một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^4 là H hoặc halogen; hoặc trong một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^4 là H hoặc F; hoặc trong một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^4 là H.

(6) Trong một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^5 là H.

(7) Trong một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^6 là phenyl mà có thể được thế bằng một đến bốn R^{A1} , mà là giống nhau hoặc khác nhau; hoặc trong một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^6 là phenyl mà có thể được thế bằng một R^{A2} ; hoặc trong một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^6 là phenyl mà có thể được thế bằng một R^{A2} ở vị trí para từ liên kết của chúng.

(8) Trong một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^5 và R^6 có thể tạo thành, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết vào, vòng benzen mà có thể được thế bằng một đến bốn R^{B1} , mà là giống nhau hoặc khác nhau.

(9) Trong một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó

---- là liên kết đơn.

(10) Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, mà là dạng kết hợp thích hợp của hai hoặc nhiều nhóm được mô tả trong các phần từ (1) đến (9) trên đây.

Các ví dụ về hợp chất mà là dạng kết hợp của các phương án như trong phần (10) nêu trên đây là các ví dụ như sau.

(11) Trong một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là H, R^2 là H hoặc halogen, R^3 là halogen, R^4 là H, và ---- là liên kết đơn.

(12) Trong một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là H, R^2 là H hoặc halogen, R^3 là halogen, R^4 là H, R^5 là H, R^6 là phenyl mà có thể được thế, và ---- là liên kết đơn.

(13) Trong một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là H, R^2 là H, R^3 là halogen, R^4 là H, R^5 là H, R^6 là phenyl mà có thể được thế bằng một đến bốn R^{A1} , mà là giống nhau hoặc khác nhau, và ---- là liên kết đơn.

(14) Trong một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là H, R^2 là H hoặc halogen, R^3 là halogen, R^4 là H, R^5 và R^6 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết vào có thể tạo thành vòng benzen mà có thể được thế, và

---- là liên kết đơn.

(15) Trong một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là H, R^2 là halogen, R^3 là halogen, R^4 là H, R^5 và R^6 có thể tạo thành, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết vào, vòng benzen mà có thể được thế bằng một đến bốn R^{B1} , mà là giống nhau hoặc khác nhau, và ---- là liên kết đơn.

(16) Trong một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^5 là H, và R^6 là phenyl mà có thể được thế.

(17) Trong một phương án, hợp chất hoặc muối của chúng theo phần (16), trong đó ---- là liên kết đơn.

(18) Trong một phương án, hợp chất hoặc muối của chúng theo phần (17), trong đó R^4 là H.

(19) Trong một phương án, hợp chất hoặc muối của chúng theo phần (18), trong đó R^1 là H, R^2 là H hoặc halogen, và R^3 là halogen.

(20) Trong một phương án, hợp chất hoặc muối của chúng theo phần (19), trong đó R^6 là phenyl mà có thể được thế bằng một đến bốn R^{A1} , mà là giống nhau hoặc khác nhau, và R^{A1} là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm -OH, -O-alkyl thấp, -CN, halogen, alkyl thấp, halo-alkyl thấp, alkylen thấp-O-alkyl thấp, -C(=O)-alkyl thấp, và -C(=O)-alkylen thấp-CN.

(21) Trong một phương án, hợp chất hoặc muối của chúng theo phần (20), trong đó R^6 là phenyl mà có thể được thế bằng một R^{A2} , và R^{A2} là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl thấp, và halo-alkyl thấp.

(22) Trong một phương án, hợp chất hoặc muối của chúng theo phần (21), trong đó R^2 là H.

(23) Trong một phương án, hợp chất hoặc muối của chúng theo phần (22), trong đó R^6 là phenyl mà có thể được thế bằng một R^{A2} ở vị trí para từ liên kết của chúng.

Các ví dụ về các hợp chất cụ thể nằm trong phạm vi của sáng chế bao gồm các hợp chất sau đây và các muối của chúng.

4-flo-3-(2-oxo-2-{2-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-yl}etyl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-on,

4-flo-3-{2-[2-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-yl]-2-oxoethyl}-1,3-benzoxazol-2(3H)-on,

3-[2-(4,5-dihydro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]benzimidazol-2(3H)-yl)-2-oxoethyl]-4,5-diflo-1,3-benzoxazol-2(3H)-on,

4-flo-3-[2-(8-flo-4,5-dihydro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]benzimidazol-2(3H)-yl)-2-oxoethyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-on,

4,5-diflo-3-[2-oxo-2-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-yl)ethyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-on,

4-flo-3-{2-[2-(3-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-yl]-2-oxoethyl}-1,3-benzoxazol-2(3H)-on, và

3-{2-[2-(4-clophenyl)-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-yl]-2-oxoethyl}-4-flo-1,3-benzoxazol-2(3H)-on.

Trong hợp chất có công thức (I), chất hỗ biến có thể tồn tại phụ thuộc vào dạng của phần tử thế. Trong bản mô tả này, hợp chất có công thức (I) đã được mô tả chỉ ở dạng của các chất đồng phân, nhưng, sáng chế bao gồm các chất đồng phân khác, và còn bao gồm các hợp chất mà từ đó các chất đồng phân được tách ra, hoặc các hỗn hợp của chúng.

Hơn nữa, có trường hợp của hợp chất có công thức (I) có nguyên tử cacbon không đối xứng. Dựa vào trường hợp này, các chất đồng phân quang học tồn tại trong hợp chất có công thức (I). Theo sáng chế, hợp chất có công thức (I) còn bao gồm các hợp chất mà từ đó các chất đồng phân quang học được tách ra, hoặc các hỗn hợp của chúng.

Hơn nữa, sáng chế bộc lộ tiền thuốc được dụng của hợp chất có công thức (I). Tiền thuốc được dụng là hợp chất có nhóm mà, có thể được chuyển hóa thành nhóm amino, nhóm hydroxyl, nhóm carboxyl, hoặc tương tự bằng cách dung môi phân hoặc ở các điều kiện sinh lý. Làm nhóm tạo thành tiền thuốc, ví dụ, có nhóm được mô tả trong tài liệu: Progress in Medicine, 1985, vol. 5, p. 2157-2161 hoặc "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company), 1990, vol. 7 (Drug Design), p. 163-198.

Hơn nữa, muối của hợp chất có công thức (I) là muối được dụng của hợp chất có công thức (I), và có trường hợp tạo thành muối cộng axit hoặc muối với bazơ phụ thuộc

vào dạng của phần tử thể. Các ví dụ cụ thể về các muối này bao gồm các muối cộng axit với axit vô cơ, như là axit clohydric, axit bromhydric, axit hydroiodic, axit sulfuric, axit nitric, và axit phosphoric, và các muối cộng axit với axit hữu cơ, như là axit formic, axit axetic, axit propionic, axit oxalic, axit malonic, axit suxinic, axit fumaric, axit maleic, axit lactic, axit malic, axit mandelic, axit tartric, axit dibenzoyl tartric, axit ditoluoyl tartric, axit xitric, axit metan sulfonic, axit etan sulfonic, axit benzen sulfonic, axit p-toluen sulfonic, axit aspartic, và axit glutamic; các muối với kim loại kiềm, như là natri hoặc kali; các muối với kim loại kiềm thổ, như là canxi và magie; các muối với kim loại, như là nhôm; các muối với bazơ hữu cơ, như là metylamin, etylamin, etanolamin, lysin, và ornithin; các muối với các axit amino khác nhau, như là axetyl leuxin, và các dẫn xuất amino; và các muối amoni.

Hơn nữa, sáng chế còn bao gồm các hydrat, các solvat và các chất nền tinh thể đa hình khác nhau của hợp chất có công thức (I) và muối của chúng. Hơn nữa, sáng chế còn bao gồm các hợp chất được đánh dấu với các đồng vị phóng xạ hoặc không phóng xạ khác nhau.

“Tác dụng điều biến dị lập thể dương (tác dụng PAM)” có nghĩa là tác dụng làm tăng cường chức năng của thụ thể bằng cách liên kết vào vị trí khác với vị trí mà phối tử nội sinh liên kết vào đó khi xét đến thụ thể.

“Chất điều biến dị lập thể dương (PAM)” có nghĩa là hợp chất có tác dụng PAM. Ví dụ, trong Ví dụ thử nghiệm 1, PAM có nghĩa là hợp chất chuyển dịch đường cong đáp ứng liều dùng dopamin sang trái.

PAM tự nó không tăng cường chức năng của thụ thể, nhưng tăng cường chức năng của thụ thể với sự có mặt của phối tử.

Tên bệnh trong bản mô tả này được tham khảo đến Phân loại bệnh quốc tế “ICD10” của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), tái bản lần thứ 5 là “Diagnostic and Statistical Manual (DSM-5) of Mental Disorders in American Psychiatric Association (APA), and /or Societas Neurologica Japonica”.

“Tâm thần phân liệt” là bệnh được đặc trưng bởi việc suy giảm các chức năng trí tuệ khác nhau, như là nhận thức, xúc cảm, động cơ thúc đẩy, hành vi, và có ý thức về bản thân. Các triệu chứng của chúng được phân loại thành triệu chứng dương tính và triệu

chứng tiêu cực và sa sút trí tuệ. Triệu chứng dương tính, ví dụ, là triệu chứng, như là ảo giác, hoang tưởng, hoặc tương tự. Triệu chứng tiêu cực, ví dụ là tự kỷ hoặc thờ ơ.

“Triệu chứng tiêu cực của tâm thần phân liệt” là triệu chứng tiêu cực trong tâm thần phân liệt.

“Sa sút trí tuệ kết hợp với tâm thần phân liệt (CIAS)” là sa sút trí tuệ kết hợp với tâm thần phân liệt.

(Phương pháp điều chế)

Hợp chất có công thức (I) và muối của chúng có thể được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tổng hợp đã biết khác nhau sử dụng các đặc tính dựa vào dạng cấu trúc của chúng hoặc phân tử thể. Khi đó, có trường hợp hiệu quả kỹ thuật trong công nghệ sản xuất mà, theo dạng của nhóm chức, nhóm chức được thay thế bằng nhóm bảo vệ thích hợp (nhóm mà, có thể dễ dàng được chuyển hóa thành nhóm chức) trong bước từ vật liệu khởi đầu đến hợp chất trung gian. Làm nhóm bảo vệ, ví dụ, có các nhóm bảo vệ là các ví dụ được mô tả trong “Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis”, của Peter G. M. Wuts và Theodora W. Greene, tái bản lần thứ tư, 2006. Các nhóm bảo vệ này có thể được lựa chọn và được sử dụng phụ thuộc vào điều kiện phản ứng của chúng. Trong phương pháp này, sau khi phản ứng được thực hiện bằng cách đưa vào nhóm bảo vệ, nếu cần thiết, hợp chất mong muốn có thể thu được bằng cách loại đi nhóm bảo vệ.

Hơn nữa, tiền thuốc của hợp chất có công thức (I), tương tự với nhóm bảo vệ, có thể được điều chế bằng cách đưa vào nhóm đặc hiệu hoặc bằng cách thực hiện hơn nữa phản ứng sử dụng hợp chất thu được có công thức (I) trong bước từ vật liệu khởi đầu đến hợp chất trung gian. Phản ứng có thể được tiến hành bằng cách áp dụng phương pháp đã biết đối với chuyên gia trong ngành, như là este hóa, amit hóa, loại nước thông thường, hoặc tương tự.

Tiếp theo là phần mô tả chi tiết phương pháp điều chế điển hình hợp chất có công thức (I). Từng phương pháp điều chế còn có thể được tiến hành với việc tham khảo đến các tài liệu kèm theo trong phần mô tả tương ứng. Phương pháp điều chế theo sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ được trình bày dưới đây.

Trong bản mô tả này có sử dụng các chữ viết tắt sau.

DMF = N,N-dimetylformamit, DMSO = dimetyl sulfoxit, EtOAc = etyl axetat, EtOH = etanol, Hex = hexan, MeCN = axetonitril, MeOH = metanol, THF = tetrahydrofuran.

nBuLi = n-butyl lithi, CDI = 1,1'-cacbonyl bis(1H-imidazol), DCC = N,N'-dixyclohexyl carbodiimit, DBU = 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undeca-7-en, DIPEA = N,N-diisopropyletylamin, DMAP = N,N-dimetyl-4-aminopyridin, DPPA = diphenylphosphoryl azit, HATU = O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat, HOBt = 1-hydroxybenzotriazol, KOtBu = kali tert-butoxit, NaOtBu = natri tert-butoxit, nmM = N-metylmorpholin, NMP = N-metyl-2-pyrolidon, Pd/C = paladi trên cacbon, PPh₃ = triphenylphosphin, Pd2dba3 = tris(dibenzyliden axeton) dipaladi(0), TBAB = tetrabutylamoni bromua, TEA = trietylamin, TFA = axit trifloaxetic, WSC = N-[3-(dimetylamino)propyl]-N'-etylcarbodiimit, WSC·HCl = N-[3-(dimetylamino)propyl]-N'-etylcarbodiimit hydroclorua, xantphos = 9,9'-dimetyl-4,5-bis(diphenylphosphino) xanten.

Silicagel CC = sắc ký cột silicagel.

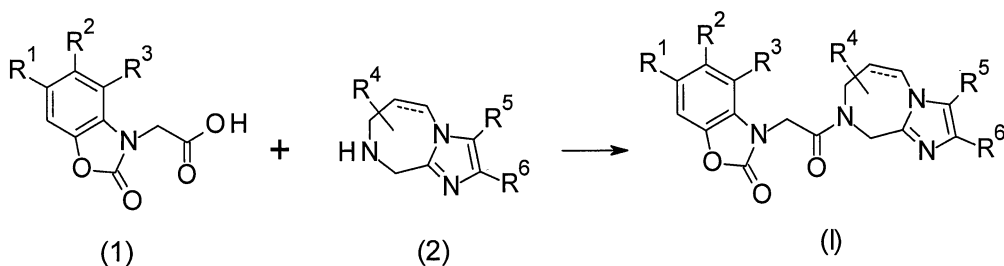
Nước muối = dung dịch NaCl bão hòa trong nước, natri bicacbonat bão hòa trong nước = dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước, MgSO₄ = magie sulfat khan, Na₂SO₄ = natri sulfat khan.

Trong công thức cấu trúc và các nhóm trong bản mô tả này có sử dụng các chữ viết tắt sau.

Ac = axetyl, BOC = tert-butoxycacbonyl, t-Bu = tert-butyl, Et = etyl, Halo = halogen, Me = metyl, MsO = metansulfonyloxy, MOM = metoxymetyl, TBDMS = tert-butyldimetylsilyl, TsO = p-toluensulfonyloxy.

(Phương pháp điều chế thứ nhất)

Công thức hóa học 7



Hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế từ hợp chất (1) và hợp chất (2).

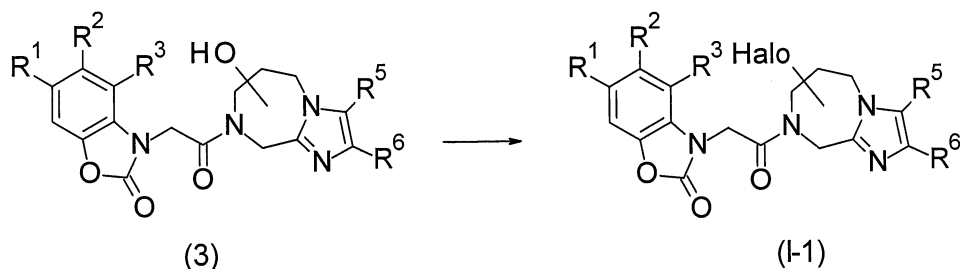
Trong phản ứng này, hợp chất (1) và hợp chất (2) được sử dụng ở lượng tương đương hoặc lượng dư của chúng, và hỗn hợp của chúng thường được khuấy trong dung môi trơ với phản ứng với sự có mặt của tác nhân ngưng tụ trong 0,1 giờ đến 5 ngày ở điều kiện làm mát đến gia nhiệt, tốt hơn là ở -20 đến 60°C . Các ví dụ về dung môi bao gồm hydrocacbon thơm, như là toluen hoặc tương tự; hydrocacbon được halogen hóa, như là diclometan hoặc tương tự; ete, như là THF hoặc tương tự; DMF; NMP; DMSO; EtOAc; MeCN; nước; và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về tác nhân ngưng tụ bao gồm HATU, WSC, WSC·HCl, DCC, CDI, DPPA, và tương tự. Có trường hợp là, việc sử dụng chất phụ trợ (ví dụ, HOBt) là được ưu tiên đối với phản ứng. Có trường hợp là, phản ứng này được tiến hành trơn tru hơn nữa với sự có mặt của bazơ hữu cơ, như là TEA, DIPEA, NMM, hoặc tương tự, hoặc bazơ vô cơ, như là K_2CO_3 , Na_2CO_3 , KOH, hoặc tương tự.

Hơn nữa, có thể sử dụng phương pháp chuyển hóa hợp chất (1) thành dẫn xuất dễ phản ứng và sau đó cho dẫn xuất dễ phản ứng phản ứng với hợp chất (2). Các ví dụ về dẫn xuất dễ phản ứng của axit carboxylic bao gồm axit halogenua thu được bằng phản ứng với tác nhân halogen hóa, như là POCl_3 , SOCl_2 , $(\text{COCl})_2$, hoặc tương tự; hỗn hợp axit anhydrit thu được bằng phản ứng với isobutyl clofomat và tương tự; và este hoạt hóa thu được bằng cách ngưng tụ với HOBt và tương tự. Nếu lượng nhỏ DMF được sử dụng làm chất phụ trợ trong tổng hợp axit halogenua, phản ứng diễn ra dễ dàng hơn. Làm chất phụ trợ, có thể sử dụng bazơ, như là DMAP. Phản ứng của dẫn xuất dễ phản ứng với hợp chất (2) có thể được tiến hành trong dung môi trơ với phản ứng, như là hydrocacbon được halogen hóa, hydrocacbon thơm, hoặc ete ở điều kiện làm mát đến gia nhiệt, tốt hơn là ở -78 đến 60°C .

[Tài liệu] “Organic Functional Group Preparations”, của SR Sandler and W. Karo al., second edition, vol. 1, Academic Press Inc., 1991; “Courses in Experimental Chemistry (fifth edition)”, edited by Japan Chemical Society, vol. 16, 2005, Maruzen.

(Phương pháp điều chế thứ hai)

Công thức hóa học 8



(trong công thức này, Halo là halogen. Tương tự sẽ áp dụng cho phần dưới đây).

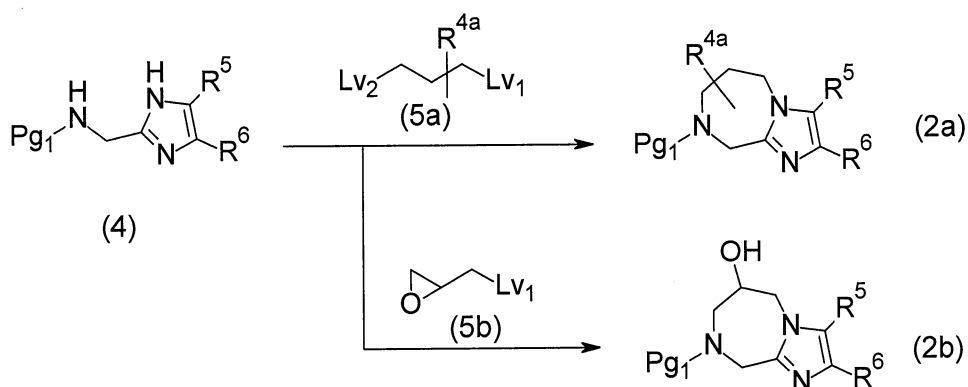
Hợp chất (I-1) có thể được điều chế từ hợp chất (3).

Phản ứng này là halogen hóa nhóm hydroxyl. Trong dung môi trơ với phản ứng, bổ sung PPh₃ và nguồn halogen vào hợp chất (3), sau đó khuấy trong 0,5 giờ đến 8 giờ ở 20 đến 100°C. Làm dung môi, ví dụ, dung môi trên cơ sở ete, như là THF hoặc tương tự, là các ví dụ. Các ví dụ về nguồn halogen bao gồm bis(2-metoxyletyl) aminosulfur triflorua, CCl₄, CBr₄, và I₂. Ở đây, quá trình clo hóa sử dụng PPh₃ và CCl₄ là được gọi là phản ứng Appel.

[Tài liệu] Angewandte Chemie International Edition, p. 801, vol. 14, 1975.

(Phương pháp điều chế vật liệu khởi đầu 1)

Công thức hóa học 9



(trong công thức này, R^{4a} là H, halogen, alkyl thấp, halo-alkyl thấp, hoặc -O-alkyl thấp. Như được thể hiện trong công thức (5a), R^{4a} có thể được thế vào nguyên tử cacbon bất kỳ của mạch propylen. Pg₁ là nhóm bảo vệ. Từng Lv₁ và Lv₂ là nhóm rời chuyển. Tương tự sẽ áp dụng cho phần dưới đây).

Hợp chất khởi đầu (2a) có thể được điều chế từ hợp chất (4) và hợp chất (5a). Hợp chất khởi đầu (2b) có thể được điều chế từ hợp chất (4) và hợp chất (5b). Các ví dụ về

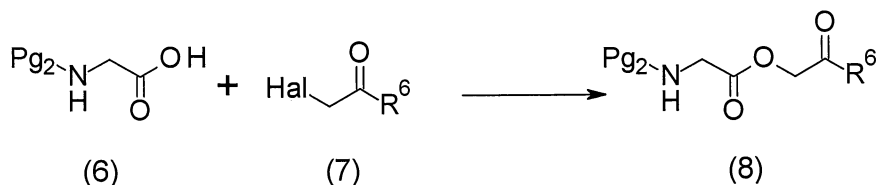
nhóm rời chuyển bao gồm Hal (dưới đây, Hal là Cl, Br, hoặc I), nhóm MsO, nhóm TsO, và tương tự. Các ví dụ về Pg₁ bao gồm nhóm benzyl và nhóm BOC.

Trong phản ứng này, hợp chất (4) và hợp chất (5a) được sử dụng ở lượng tương đương hoặc lượng dư của chúng, và hỗn hợp của chúng thường được khuấy trong dung môi trơ với phản ứng hoặc không có dung môi trong 0,1 giờ đến 5 ngày ở điều kiện làm mát đến điều kiện gia nhiệt đến hồi lưu, tốt hơn là ở 0 đến 80°C. Các ví dụ về dung môi bao gồm hydrocacbon thơm, ete, hydrocacbon được halogen hóa, DMF, DMSO, EtOAc, MeCN, và các hỗn hợp của chúng. Có trường hợp là, phản ứng này được tiến hành trơn tru hơn nữa với sự có mặt của bazơ hữu cơ, như là TEA, DIPEA, NMM, hoặc tương tự, hoặc bazơ vô cơ, như là KOtBu, K₂CO₃, Na₂CO₃, NaOH, hoặc tương tự.

[Tài liệu] “Organic Functional Group Preparations”, của SR Sandler and W. Karo, second edition, vol. 1, Academic Press Inc., 1991; “Courses in Experimental Chemistry”, fifth edition, edited by Japan Chemical Society, vol. 14, 2005, Maruzen.

(Phương pháp điều chế vật liệu khởi đầu 2)

Công thức hóa học 10



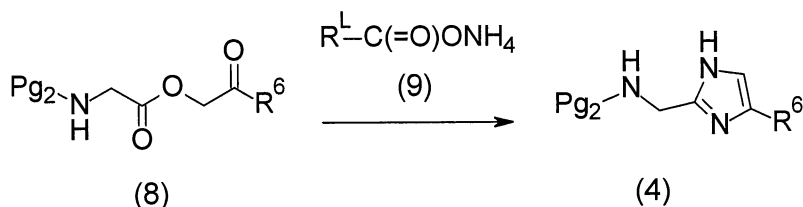
(trong công thức này, Hal là Cl, Br, hoặc I. Pg₂ là nhóm bảo vệ. Tương tự sẽ áp dụng cho phần dưới đây).

Hợp chất (8) có thể được điều chế từ hợp chất (6) và hợp chất (7). Làm Pg₂, BOC hoặc tương tự là các ví dụ.

Phản ứng này có thể được tiến hành theo cùng phương pháp như phương pháp điều chế vật liệu khởi đầu 1. Bổ sung hợp chất (6) vào hợp chất (7) trong dung môi trơ với phản ứng, sau đó khuấy trong 1 giờ đến 2 ngày ở nhiệt độ trong phòng hoặc cao hơn với sự có mặt của bazơ. Làm bazơ, bazơ vô cơ được sử dụng, và các ví dụ về bazơ này

bao gồm K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , KOH , và tương tự. Làm dung môi, MeCN hoặc tương tự là các ví dụ.

Công thức hóa học 11



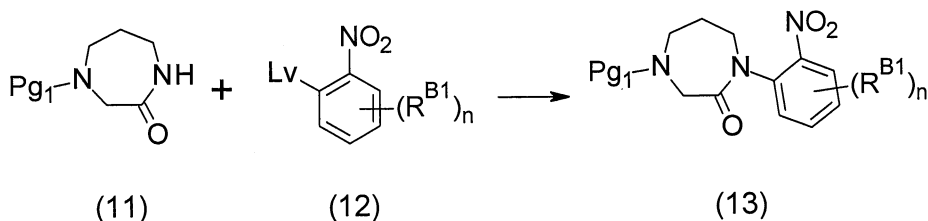
(trong công thức này, R^L là alkyl thấp. Tương tự sẽ áp dụng cho phần dưới đây).

Hợp chất (4) có thể được điều chế từ hợp chất (8) và hợp chất (9).

Trong phản ứng này, hợp chất (8) và hợp chất (9) được khuấy trong dung môi trơ với phản ứng trong 12 giờ đến 3 ngày ở 100°C hoặc cao hơn hoặc ở điều kiện hồi lưu. Các ví dụ về dung môi bao gồm hydrocarbon thơm, như là toluen hoặc tương tự.

(Phương pháp điều chế vật liệu khởi đầu 3)

Công thức hóa học 12



(trong công thức này, Lv là nhóm rời chuyển, n là số nguyên từ 1 đến 4. Tương tự sẽ áp dụng cho phần dưới đây).

Hợp chất (13) có thể được điều chế từ hợp chất (11) và hợp chất (12).

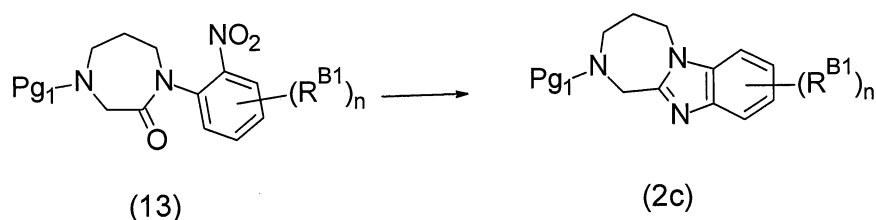
Nhóm rời chuyển Lv, ví dụ, là halogen hoặc $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$.

Trong phản ứng này, kim loại, như là paladi hoặc tương tự, và phối tử, như là PPh_3 hoặc tương tự được bổ sung vào hợp chất (11) và hợp chất (12) làm chất xúc tác với sự có mặt của bazơ trong dung môi trơ với phản ứng, sau đó khuấy trong 5 giờ đến 4 ngày ở 20 đến 140°C . Các ví dụ về chất xúc tác bao gồm Pd_2dba_3 và tương tự. Các ví dụ về bazơ bao gồm bis(trimetylsilyl)natri amit, NaOtBu và tương tự. Các ví dụ về dung môi

bao gồm dioxan và tương tự. Phản ứng này được gọi là Phản ứng ghép đôi Buchwald-Hartwig.

[Tài liệu] Journal of the American Chemical Society, p. 5969, vol. 116, 1994; Journal of the American Chemical Society, p. 7901, vol. 116, 1994; Angewandte Chemie International Edition, p. 1348, vol. 34, 1995; Tetrahedron Letters, p.3609, vol. 36, 1995.

Công thức hóa học 13

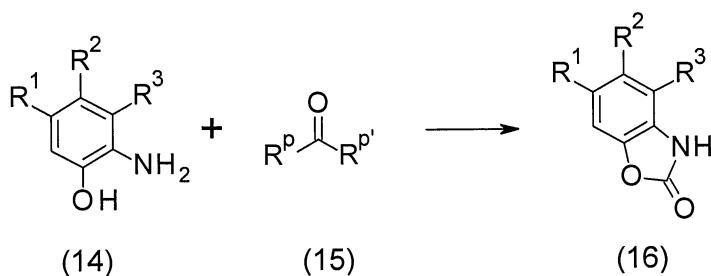


Hợp chất (2c) được điều chế bằng việc khử hợp chất (13).

Phản ứng này là phương pháp thông thường để khử nhóm nitro. Trong phản ứng này, bổ sung sắt, thiếc, hoặc tương tự vào hợp chất (13) trong dung môi, như là axit clohydric, axit axetic, hoặc tương tự, sau đó khuấy trong 0,5 giờ đến 3 ngày ở 50 đến 140°C.

(Phương pháp điều chế vật liệu khởi đầu 4)

Công thức hóa học 14



(trong công thức này, (R^P , $R^{P'}$) là dạng kết hợp của (imidazolyl, imidazolyl), (Cl_3C-O- , $-O-CCl_3$), (Cl , $-O-CCl_3$) (Cl , $-O$ -phenyl), (Cl , $-O$ -paranitrophenyl).)

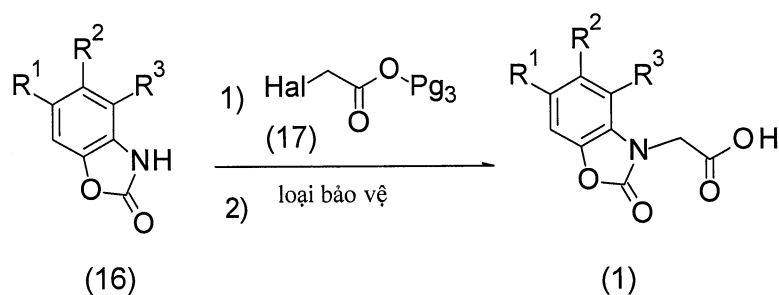
Hợp chất (16) có thể được điều chế từ hợp chất (14) và hợp chất (15).

Trong phản ứng này, bổ sung hợp chất (14) vào hợp chất (15) ở đương lượng hoặc lượng dư trong dung môi trơ với phản ứng, và tốt hơn là, khuấy hỗn hợp của chúng trong 0,1 giờ đến 1 ngày ở điều kiện làm mát đến gia nhiệt, tốt hơn là ở 50 đến 150°C. Các ví

dụng về dung môi bao gồm hydrocacbon được halogen hóa, hydrocacbon thơm, ete, DMF, DMSO, EtOAc, MeCN, và hỗn hợp các dung môi của chúng. Hợp chất (15) còn được biết đến là chất phản ứng cacbonyl, và các ví dụ về chúng bao gồm 4-nitrophenyl clofomat và phenyl clofomat cũng như CDI, diphosgen, và triphosgen. Trong trường hợp mà dạng phenyl cacbonat, mà là chất trung gian, là ổn định (ví dụ, trong trường hợp mà 4-nitrophenyl clofomat hoặc phenyl clofomat được sử dụng), một khi trung gian này được phân tách, và phản ứng có thể lại được tiến hành.

[Tài liệu] “Organic Functional Group Preparations”, của S.R. Sandler and W. Karo, second edition, Academic Press Inc., vol. 2, 1991.

Công thức hóa học 15



(trong công thức này, Pg₃ là nhóm bảo vệ. Tương tự sẽ áp dụng cho phần dưới đây).

Hợp chất (1) có thể được điều chế từ hợp chất (16) và hợp chất (17).

Dạng este Pg₃ của hợp chất (1) có thể được điều chế từ hợp chất (16) và hợp chất (17). Làm nhóm rời chuyển, ví dụ, nhóm MsO, nhóm TsO, hoặc tương tự có thể được sử dụng ngoài Hal. Các ví dụ về nhóm bảo vệ Pg₃ bao gồm nhóm Me, nhóm Et, nhóm tBu, và tương tự.

Trong phản ứng này, hợp chất (16) và hợp chất (17) được sử dụng ở lượng tương đương hoặc lượng dư của chúng, và khuấy hỗn hợp của chúng với sự có mặt của bazơ. Làm dung môi, MeCN hoặc tương tự là các ví dụ. Có trường hợp là, phản ứng diễn ra trơn tru hơn nhờ chất xúc tác chuyển pha, như là TBAB hoặc tương tự.

Hợp chất (1) được điều chế bằng cách loại bỏ bảo vệ Pg₃ từ este Pg₃ thu được đối với hợp chất (1). Việc loại bỏ bảo vệ có thể được tiến hành với việc tham khảo đến “Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis”, của Peter G. M. Wuts và Theodora W. Greene, tái bản lần thứ tư, 2006.

Hợp chất có công thức (I) được tinh chế cách phân tách hợp chất tự do hoặc muối của chúng, các hydrat, solvat, hoặc chất nền tinh thể đa hình. Muối của hợp chất có công thức (I) còn có thể được điều chế bằng phản ứng tạo thành muối thông thường.

Việc phân tách và việc tinh chế có thể được tiến hành bằng cách áp dụng các quy trình hóa học chung, như là chiết xuất, kết tinh hóa phân đoạn, và các dạng khác nhau của sắc ký phân đoạn.

Các chất đồng phân khác nhau có thể được điều chế bằng cách lựa chọn hợp chất khởi đầu thích hợp, hoặc có thể được tách ra bằng sử dụng sự khác nhau ở các đặc tính lý hóa giữa các chất đồng phân. Ví dụ, các chất đồng phân quang học có thể thu được bằng phương pháp phân giải quang học chung của hợp chất raxemic (ví dụ, kết tinh hóa phân đoạn của muối của chất đồng phân không đối quang với bazơ hoặc axit hoạt quang, hoặc sắc ký sử dụng cột không đối xứng), và có thể được điều chế từ hợp chất khởi đầu hoạt quang thích hợp.

Ở mẫu nhiễu xạ bột tia X được mô tả trong bản mô tả này, ở chứng thực nhận diện tinh thể, do bản chất của dữ liệu, các khoảng mạng tinh thể và toàn bộ mẫu là quan trọng, và ở góc nhiễu xạ và cường độ nhiễu xạ của chúng, một số lỗi có thể xuất hiện phụ thuộc vào hướng phát triển tinh thể, cỡ hạt, và điều kiện đo. Do đó, không nên yêu cầu việc giải thích nghiêm ngặt. Trong bản mô tả này, góc nhiễu xạ ($2\theta(^{\circ})$) ở mẫu nhiễu xạ bột tia X được giải thích khi xem xét của khoảng giá trị lỗi chấp nhận được thông thường trong phương pháp đo tương ứng, và có thể nhận khoảng giá trị sai số là $\pm 0,2^{\circ}$, theo một khía cạnh. Hơn nữa, ví dụ, trong trường hợp mà việc đo được tiến hành trong trạng thái của hỗn hợp với tá dược, trong đỉnh nằm ở trên phần nghiêng của đường cơ sở tồn tại ở lân cận của đỉnh được lấy từ từ tá dược, hiển nhiên, đây có thể là trường hợp mà đỉnh được chuyển dịch đi khoảng $\pm 0,3^{\circ}$.

Hoạt tính dược động của hợp chất có công thức (I) được đánh giá bằng các thử nghiệm sau.

(Viết tắt)

Trong bản mô tả này, cụ thể, trong các ví dụ thử nghiệm, các chữ viết tắt sau được sử dụng.

ATCC = Trung tâm lưu trữ giống nuôi cấy Hoa Kỳ, CHO tế bào = Tế bào trứng chuột đồng Trung Quốc, FBS = huyết thanh bào thai bò, IBMX = 3-isobutyl-1-methylxantin, MTX = metotrexat, α MEM = môi trường thiết yếu tối thiểu Eagle được biến đổi alpha chứa ribonucleosit và L-glutamin không có deoxynucleosit, TR-FRET = Chuyển năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân giải theo thời gian, NMDA = axit N-methyl-D-aspartic, PCP = phenxyclidin, WCST = Trắc nghiệm xếp quân bài của Wisconsin. SD2 = đơn giản phân biệt 2, CD = hợp chất phân biệt, ID = Chuyển dịch nội kích cỡ, IDR = đảo ngược chuyển dịch ID, ED = chuyển dịch ngoại kích cỡ, EDR = đảo ngược chuyển dịch ED, CIAS = sa sút trí tuệ kết hợp với tâm thần phân liệt, ADHD = rối loạn tăng động giảm chú ý.

(Vật liệu)

Chế phẩm của dung dịch đậm được sử dụng trong Ví dụ thử nghiệm 1 đã được mô tả.

Dung dịch đậm để thử nghiệm = α MEM chứa IBMX 1mM

Dung dịch đậm để pha loãng = α MEM chứa IBMX 1mM và axit ascorbic 0,8mM

Ví dụ thử nghiệm 1

Đánh giá tác dụng điều biến dị lập thể dương (tác dụng PAM)

Tác dụng PAM của hợp chất theo sáng chế được đánh giá bằng ratio của chuyển dịch bên trái của đường cong đáp ứng liều dùng dopamin.

Chuyển dịch bên trái có nghĩa là, đường cong đáp ứng liều dùng dopamin, trong đó loga của liều dùng được cài đặt vào hoành độ (trục X) và đáp ứng (trong thử nghiệm này, nồng độ cAMP) được cài đặt vào trục tung (trục Y), được chuyển dịch song song theo hướng âm của trục X nhờ việc bổ sung PAM.

(Thiết lập tế bào biểu hiện ổn định thụ thể dopamin D1 ở người)

Trình tự mã hóa của thụ thể dopamin D1 ở người (Số đăng ký trong Gene Bank: NM_000794.3) được khuếch đại bằng PCR, và được nhân dòng phụ thành vector pEF-BOS. Chuyển cấu trúc thu được vào tế bào CHO (dhfr-) (Số đăng ký trong Trung tâm lưu trữ giống nuôi cấy Hoa Kỳ: CRL-9096) việc sử dụng Lipofectamin 2000 (là sản phẩm của Thermo Fisher Scientific Inc., Lipofectamin là nhãn hiệu đã được đăng ký). Thu

được dòng được chuyển nhiễm ổn định bằng cách lựa chọn nhờ sử dụng 100nM MTX. Duy trì dòng tế bào thu được được trong α MEM chứa 10% FBS, penixilin và streptomycin.

(Phương pháp thử nghiệm)

(1) Đường cong đáp ứng liều của dopamin mà hợp chất theo sáng chế được bổ sung vào đó.

Đường cong đáp ứng liều của dopamin mà thuốc thử nghiệm được bổ sung vào được tạo ra bằng cách thực hiện thực nghiệm sau.

Dung dịch được pha loãng theo dãy chứa thuốc thử nghiệm được điều chế có sử dụng dung dịch đệm để thử nghiệm (nồng độ nằm trong khoảng từ 0,49 μ M đến 40 μ M, pha loãng 3 lần). Dung dịch trên đây được pha loãng theo dãy chứa thuốc thử nghiệm được phân phối vào đĩa đen 384 giếng (sản phẩm của Corning Inc.) bằng 2,5 μ L.

Tế bào CHO biểu hiện ổn định thụ thể dopamin D1 ở người được gieo trong từng giếng ở mật độ khoảng 5000 tế bào cho mỗi giếng bằng 5 μ L, được xe sợi bằng ly tâm cho đĩa (05PR-22, Hitachi Koki Co., Ltd., 800 vòng/phút), và rồi để đó trong 10 phút.

Dung dịch được pha loãng theo dãy chứa dopamin được điều chế bằng cách pha loãng dung dịch DMSO chứa dopamin (Sigma-Aldrich Co. LLC) với dung dịch đệm (nồng độ nằm trong khoảng từ 0,018 μ M đến 13,3 μ M, pha loãng 3 lần). Dung dịch được pha loãng theo dãy chứa dopamin nêu trên đây được phân phối vào trong từng giếng của đĩa bằng 2,5 μ L.

Đĩa được khuấy sử dụng máy lắc phẳng (mx-5, Sanko Junyaku Co., Ltd.), và rồi để đó trong 15 đến 20 phút ở nhiệt độ trong phòng (nồng độ cuối: thuốc thử nghiệm 0 μ M đến 10 μ M, dopamin 0 μ M đến 3,3 μ M, pha loãng 3 lần).

Để đo kit cAMP, LANCE Ultra cAMP (PerkinElmer Inc., LANCE là nhãn hiệu đã được đăng ký) được sử dụng. Dung dịch vết kit chất phản ứng Eu-cAMP và dung dịch kit chất phản ứng ULIGHT-anti-cAMP (ULIGHT là nhãn hiệu đã được đăng ký) được bổ sung tương ứng vào từng giếng của đĩa nêu trên đây ở lượng bằng khoảng 5 μ L, và dừng phản ứng. Đĩa được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó đo cường độ huỳnh quang ở 665nm và 620nm (bước sóng kích thích: 320nm, bước sóng huỳnh quang: 665nm, 620nm) bằng phương pháp TR-FRET sử dụng máy đọc đĩa (máy đọc đĩa 2103 Multilabel

(nhãn hiệu đã được đăng ký Envision), PerkinElmer, Inc.). Cường độ huỳnh quang ratio [(cường độ huỳnh quang ở 665nm) / (cường độ huỳnh quang ở 620nm) x 10⁴] của từng giếng được tính, và được sử dụng để phân tích.

Làm nhóm kiểm soát, giếng, mà dopamin không được bổ sung vào đó, được cài đặt đến 0%, và giếng, mà nồng độ cuối của dopamin bằng 3,3µM, được cài đặt đến 100%.

(2) Đường cong đáp ứng liều đối với dopamin

Đường cong đáp ứng liều của dopamin được tạo ra bằng cách thực hiện thực nghiệm không có thuốc thử nghiệm theo cùng cách như trong (1).

(Đánh giá hoạt tính)

Từ các kết quả của thử nghiệm, đã phát hiện ra rằng, đường cong đáp ứng liều (1) của dopamin mà hợp chất của ví dụ theo sáng chế được bổ sung vào đó chuyển dịch sang trái dựa theo đường cong đáp ứng liều (2) của dopamin. Hơn nữa, đã phát hiện ra rằng, từng giá trị chuyển dịch được tính bằng cách thay đổi nồng độ của thuốc thử nghiệm, và do đó đường cong đáp ứng liều của dopamin chuyển dịch sang trái theo cách phụ thuộc liều.

Ở đây, trong trường hợp mà liều dùng của dopamin bằng 0, thuốc thử nghiệm không thể hiện tác dụng chủ vận.

Như được mô tả trên đây, đã phát hiện ra rằng, hợp chất của ví dụ theo sáng chế có tác dụng PAM.

Các kết quả của các hợp chất mà là một số hợp chất đại diện làm ví dụ theo sáng chế được trình bày trong Bảng 1.

Giá trị của hoạt tính được biểu hiện bằng giá trị chuyển dịch được sử dụng làm chỉ số hoạt tính.

Giá trị chuyển dịch là giá trị chỉ ra mức độ mà giá trị EC₅₀ của dopamin trong 1,1µM thuốc thử nghiệm được tăng trên cơ sở của giá trị EC₅₀ của dopamin không có bổ sung thuốc thử nghiệm [Giá trị chuyển dịch = (EC₅₀ giá trị của dopamin không có bổ sung thuốc thử nghiệm) / (EC₅₀ giá trị của dopamin trong 1,1µM thuốc thử nghiệm)]. Do đó, nếu giá trị của thuốc thử nghiệm lớn hơn 1, chỉ ra rằng, đường cong đáp ứng liều của

dopamin chuyển dịch sang trái nhờ việc bổ sung thuốc thử nghiệm. Giá trị EC₅₀ của dopamin được tính nhờ sử dụng đường cong đáp ứng liều của từng dopamin.

Trong Bảng, Dữ liệu 1 là giá trị chuyển dịch.

Bảng 1

Số TT	Dữ liệu 1	Số TT	Dữ liệu 1
Ví dụ 1	7,3	Ví dụ 5	3,6
Ví dụ 2	2,3	Ví dụ 6	2,0
Ví dụ 3	2,0	Ví dụ 7	6,2
Ví dụ 4	2,0		

Ở đây, khả năng gấp đôi EC₅₀ của Ví dụ Số 1 bằng 0,061μM. Khả năng gấp đôi có nghĩa là nồng độ thuốc thử nghiệm bằng mà EC₅₀ trong đường cong đáp ứng liều (2) của dopamin tạo được tiềm năng gấp hai lần. Ví dụ, đây là nồng độ thuốc thử nghiệm mà tăng cường EC₅₀ trong đường cong đáp ứng liều (2) của dopamin từ 1,0μM đến 0,5μM (2 lần, nói cách khác, bằng một nửa giá trị số).

Ví dụ thử nghiệm 2

Thử nghiệm mê cung Y

Tác dụng cải thiện đối với sa sút trí tuệ của hợp chất theo sáng chế được đánh giá nhờ sử dụng thử nghiệm mê cung Y mà là hệ thống thử nghiệm về hành vi thay thế tự phát.

(Thiết bị thử nghiệm)

Làm mê cung Y, mê cung trong đó có 3 đường chạy, từng đường có độ dài bằng 40cm, độ cao bằng 13cm, độ rộng nền bằng 3cm, và độ rộng phần trên bằng 10cm, được gắn vào nhau ở dạng chữ Y có góc bằng 120°, được sử dụng.

(Phương pháp thử nghiệm)

Dùng liều đơn theo đường miệng của thuốc thử nghiệm (0,01, 0,03, 0,1 và 0,3mg/kg, được tạo huyền phù trong metylenluloza 0,5%) cho chuột đực ddY 5 đến 6 tuần tuổi (n = 8 Japan SLC, Inc.) được tiến hành trong 1 giờ trước khi bắt đầu thử nghiệm mê cung Y, và dùng trong màng bụng MK-801(Sigma-Aldrich Co. LLC), mà là chất đối

kháng thụ thể NMDA gây ra sa sút trí tuệ, cho chuột ở liều dùng bằng 0,15mg/kg được tiến hành trong 20 phút trước khi bắt đầu thử nghiệm mê cung Y.

Ở đây, với chuột thuộc nhóm kiểm soát, chất dẫn thuốc (metylxenuloza 0,5%) được sử dụng thay cho thuốc thử nghiệm. Hơn nữa, nước muối sinh lý được sử dụng thay cho MK-801.

Với chuột thuộc nhóm kiểm soát MK-801, chất dẫn thuốc (metylxenuloza 0,5%) được sử dụng thay cho thuốc thử nghiệm.

Sau khi chuột nêu trên đây được đặt ở cuối của đường chạy bất kỳ trong mê cung Y, chuột được tự do tìm kiếm trong 8 phút. Số lần chuột đi vào đường chạy được đếm, và số được đếm này của số lần được cài đặt đến tổng số lần vào. Số lần chuột có 3 lần liên tục đi vào các đường chạy khác (ví dụ, khi 3 nhánh được đại diện là a, b, và c, tương ứng, trong trường hợp mà trình tự vào đường chạy là abccbacab, thì được đếm là 4) được cài đặt đến số hành vi thay thế tự phát. Tỷ lệ hành vi thay thế tự phát được tính bằng phương trình tính: Tỷ lệ hành vi thay thế tự phát = [số hành vi thay thế tự phát / (tổng số lần vào - 2)] x 100. Tỷ lệ hành vi thay thế tự phát tính được được cài đặt đến chỉ số hành vi thay thế tự phát. Đã được chỉ ra rằng, khi giá trị chỉ số này trở thành cao hơn, việc nhớ trong thời gian ngắn được duy trì.

(Phân tích dữ liệu)

Giá trị được đo được thể hiện là giá trị trung bình $\pm$ sai số tiêu chuẩn đối với từng nhóm. Thử nghiệm có sự khác nhau rõ rệt giữa nhóm kiểm soát và nhóm kiểm soát MK-801 được thực hiện bằng thử nghiệm Student's t. Hơn nữa, thử nghiệm có sự khác nhau rõ rệt giữa nhóm dùng thuốc thử nghiệm và nhóm kiểm soát MK-801 được thực hiện bằng thử nghiệm so sánh phức tạp Dunnett để xác định tác dụng cải thiện rối loạn việc học của thuốc thử nghiệm. Với $P < 0,05$ trong từng thử nghiệm, xác định được rằng, có sự chênh lệch rõ rệt.

Các kết quả của cải thiện rõ rệt hành vi thay thế tự phát của các hợp chất ở một số ví dụ làm đại diện theo sáng chế được trình bày trong bảng dưới đây. Trong bảng, Dữ liệu 2 là liều dùng tối thiểu có hiệu quả.

Bảng 2

Số TT	Dữ liệu 2
Ví dụ 1	0,03mg/kg

Ví dụ thử nghiệm 3

Nhiệm vụ chuyển dịch cài đặt chú ý

Hợp chất theo sáng chế được đánh giá bằng thử nghiệm nhiệm vụ chuyển dịch việc đặt chú ý.

Thử nghiệm nhiệm vụ chuyển dịch việc đặt chú ý, như trong WCST, là thử nghiệm để đo mức độ linh hoạt khi xét đến thay đổi của quy tắc (manh mối). Hiệu quả về rối loạn chức năng thực thi mà là 1 rối loạn chức năng não cao hơn có thể được đánh giá bằng thử nghiệm này.

Sau khi để cho chuột học nhiệm vụ là, đồ ăn thưởng thu được nếu có manh mối, trong trường hợp mà manh mối được chuyển dịch trong phạm vi tầm cỡ (ví dụ, manh mối được thay đổi từ dạng này sang dạng khác), cả hai động vật bình thường và động vật có bệnh có bất thường trong vỏ trước thùy trán của não (dưới đây được gọi là “động vật có bệnh”) có thể phân biệt các manh mối để thu được đồ ăn thưởng. Tuy nhiên, sau khi để cho chuột học nhiệm vụ thu được đồ ăn thưởng bằng manh mối, trong trường hợp mà manh mối được chuyển dịch ra phía ngoài của tầm cỡ (ví dụ, manh mối được thay đổi từ dạng đến mùi thơm), động vật bình thường có thể phân biệt manh mối của đồ ăn, nhưng động vật có bệnh không thể phân biệt được manh mối của đồ ăn. Thử nghiệm này đặt hành vi này vào sử dụng thực tế.

Các thực nghiệm sau được thực hiện với việc tham khảo đến European Journal of Neuroscience, 2005, vol. 21, p. 1070-1076, mà được biến đổi một phần.

(Phương pháp thử nghiệm)

1. Thiết bị thử nghiệm và động vật

Làm thiết bị thử nghiệm, trường bao gồm diện tích khởi đầu và diện tích lựa chọn được tạo ngăn bằng cửa dao cắt được sử dụng. Diện tích lựa chọn được tạo ngăn phần sao cho, các diện tích bên trái và bên phải có cùng kích cỡ, như nhìn thấy được từ diện tích khởi đầu. Các vật chứa được nạp với các đồ chứa trong đó được đặt trong các diện tích bên trái và bên phải cái nọ sau cái kia, và đồ ăn thưởng (các miếng ngũ cốc, General Mill

Inc.) được chôn vùi ở trong đó. Các vật chứa bên trái và bên phải được thay thế ngẫu nhiên đối với từng thử nghiệm (từ bắt đầu đến câu trả lời đúng hoặc câu trả lời không đúng trong thử nghiệm). Các chuột được đặt trong diện tích khởi đầu được chuyển dịch đến diện tích lựa chọn khi cửa dao cắt được mở, và có khả năng hoạt động tự do giữa các diện tích bên trái và bên phải của diện tích lựa chọn.

Làm mô hình bệnh học, các chuột được dùng với PCP bán mạn tính được sử dụng. Các chuột đực Long Evans 5 tuần tuổi (Japan SLC, Inc.) được chuẩn bị bằng việc dùng trong màng bụng 2mg/mL/kg của nước muối PCP trong 7 ngày, ngày hai lần. Thử nghiệm được thực hiện sau giai đoạn rửa là 7 hoặc 8 ngày. Việc tiêu thụ đồ ăn được giới hạn trong quá trình giai đoạn rửa.

2. Sự thích ứng

Các chuột được đưa trở về diện tích khởi đầu sau khi khởi đầu thử nghiệm bằng cách mở cửa dao cắt và để cho các chuột hoạt động tự do trong 4 phút. Khi đó, các vật chứa được đặt trong các diện tích bên trái và bên phải của diện tích lựa chọn cái nọ sau cái kia, tương ứng. Từng vật chứa được nạp với Đồ khô Alpha (sản phẩm của Shepherd Specialty Papers, Alpha Dry là nhãn hiệu đã được đăng ký), 1 trong tổng số 2 đồ ăn thường được đặt ở đỉnh của từng vật chứa, và cái khác trong số chúng được đặt ở đáy của từng vật chứa. Các chuột được đưa trở về lồng nhà sau khi khởi đầu thử nghiệm và khẳng định rằng, các chuột đã ăn hoàn toàn đồ ăn thưởng (4 đồ ăn thưởng).

3. Luyện tập

Vào cùng ngày tạo sự thích ứng, nhiệm vụ phân biệt đơn giản (SD1) được thực hiện như là luyện tập. Một vật chứa được nạp với hạt nhựa, và mép của chúng được bọc với dầu thơm có hương hạt nhục đậu khấu. Vật chứa khác được nạp với hạt gỗ, và mép của chúng được bọc với dầu thơm có hương chanh. Đồ ăn thưởng chỉ được đặt trong vật chứa trước đó, và thử nghiệm được bắt đầu. Các chuột được đưa trở về diện tích khởi đầu (1) sau khi ăn toàn bộ đồ ăn thưởng khi có câu trả lời đúng hoặc (2) ngay sau khi đào bới vật chứa ở câu trả lời không đúng. Các chuột được luyện tập cho đến khi chúng liên tục đưa ra các câu trả lời đúng 5 lần.

4. Thử nghiệm

Vào ngày sau luyện tập, để cho các chuột tìm kiếm đồ ăn thưởng bằng sử dụng các đồ chứa trong đó hoặc mùi thơm làm manh mối. 6 nhiệm vụ phân biệt, liên quan đến dạng kết hợp của các đồ chứa trong đó và mùi thơm, được tiến hành. Để cho diễn ra đến các nhiệm vụ tiếp theo, khi từng nhiệm vụ phân biệt được trả lời chính xác liên tục 5 lần. Thử nghiệm được thực hiện trong trình tự từ chỉ tiêu thứ nhất (SD2) đến chỉ tiêu thứ sáu (EDR). Sau khi hoàn thiện CD, dùng liều đơn theo đường miệng của thuốc thử nghiệm (0,001, 0,003 và 0,01mg/kg, tạo huyền phù trong metylxenluloza 0,5%) thành các chuột được thực hiện. Trong các chuột của nhóm kiểm soát, chất dẫn thuốc (metylxenluloza 0,5%) được dùng thay cho thuốc thử nghiệm.

Bảng 3 thể hiện dạng kết hợp của đồ chứa trong đó và mùi thơm trong từng nhiệm vụ. Bảng 4 thể hiện ví dụ cụ thể. Trong các bảng, các chỗ gạch chân thể hiện các câu trả lời đúng (manh mối của vật chứa mà đồ ăn thưởng được đặt vào).

Bảng 3

		Dạng kết hợp của đồ chứa trong đó và mùi thơm
1	SD2	<u>Ngô chip</u> hoặc vụn gỗ / Không
2	CD	<u>Ngô chip</u> hoặc vụn gỗ / bạc hà hoặc gừng
3	ID	<u>Đá cuội/sỏi</u> hoặc hòn bi / quế hoặc cam
4	IDR	<u>Đá cuội/sỏi</u> hoặc <u>hòn bi</u> / quế hoặc cam
5	ED	Hạt nhựa hoặc vụn giấy / <u>hoa nhài</u> hoặc vani
6	EDR	Hạt nhựa hoặc vụn giấy / hoa nhài hoặc <u>vani</u>

Bảng 4

		Diện tích lựa chọn bên trái (đồ chứa trong đó/mùi thơm)	Diện tích lựa chọn bên phải (đồ chứa trong đó/mùi thơm)
1	SD2	<u>Ngô chip</u> / không	Vụn gỗ / không
2	CD	Vụn gỗ / bạc hà	<u>Ngô chip</u> / gừng
3	ID	<u>Đá cuội/sỏi</u> / quế	Hòn bi / cam
4	IDR	<u>Đá cuội/sỏi</u> / quế	<u>Hòn bi</u> / cam
5	ED	Hạt nhựa / <u>hoa nhài</u>	Vụn giấy / vani
6	EDR	Hạt nhựa / hoa nhài	Vụn giấy / <u>vani</u>

5. Các kết quả

Số lượng các ví dụ là 6 ví dụ trong từng nhóm. Thực hiện phân tích thống kê về số lần thử nghiệm để thu được các câu trả lời đúng liên tục 5 lần. Thử nghiệm Student's t về nhóm kiểm soát và nhóm kiểm soát PCP được thực hiện. Sự khác nhau rõ rệt ($P < 0,05$) chỉ quan sát được trong ED, và rối loạn chức năng thực thi trong nhóm kiểm soát PCP phát hiện được. Hơn nữa, thử nghiệm so sánh phức tạp Dunnett về nhóm dùng thuốc thử nghiệm và nhóm kiểm soát PCP được thực hiện để xác định hiệu quả cải thiện rối loạn chức năng thực thi của thuốc thử nghiệm. Sự khác nhau rõ rệt không quan sát được từ chỉ tiêu thứ nhất (SD2) đến chỉ tiêu thứ tư (IDR) của nhiệm vụ phân biệt, và trong chỉ tiêu thứ sáu (EDR) của chúng, và sự khác nhau rõ rệt ($P < 0,05$) chỉ quan sát được trong chỉ tiêu thứ năm (ED) của nhiệm vụ phân biệt.

Phân liều thuốc trong trường hợp mà hợp chất của ví dụ đại diện theo sáng chế cải thiện rối loạn chức năng thực thi được trình bày trong bảng dưới đây. Dữ liệu 3 là liều dùng tối thiểu có hiệu quả.

Bảng 5

Số TT	Dữ liệu 3
Ví dụ 1	0,003mg/kg

Từ các kết quả thử nghiệm trên đây, hợp chất theo sáng chế được kỳ vọng là được sử dụng trong ngăn ngừa và/hoặc điều trị sa sút trí tuệ, triệu chứng tiêu cực của tâm thần phân liệt, CIAS, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, trầm cảm, ADHD, hoặc phụ thuộc thuốc.

Dược phẩm chứa một hoặc hai hoặc nhiều của hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng làm thành phần hoạt tính có thể được bào chế bằng phương pháp thường được sử dụng có dùng tá dược thường được sử dụng trong ngành, mà là tá dược được dùng hoặc chất mang dược dụng.

Việc dùng có thể là dạng dùng bất kỳ theo đường miệng sử dụng viên nén, viên tròn, viên nang, dạng hạt, dạng bột, hoặc dung dịch, và dùng ngoài đường tiêu hóa sử dụng việc tiêm trong khớp, trong tĩnh mạch hoặc trong cơ, viên thuốc đạn, thuốc nhỏ mắt, thuốc mỡ dùng cho mắt, dạng lỏng dùng qua da, thuốc mỡ, miếng dán da, dung dịch dùng qua niêm mạc, miếng dán niêm mạc, hoặc thuốc xông/hít.

Làm chế phẩm rắn để dùng theo đường miệng, viên nén, dạng bột, dạng hạt, và tương tự được sử dụng. Trong chế phẩm rắn này, một hoặc hai hoặc nhiều thành phần hoạt tính được trộn với ít nhất một tá dược trợ. Chế phẩm có thể chứa chất phụ trợ trợ, như là chất làm trơn, tác nhân phân rã, tác nhân ổn định, và tác nhân hòa tan theo phương pháp thông thường. Viên nén hoặc viên tròn, nếu cần thiết, có thể được bọc với lớp màng bằng đường hoặc chất nền tan trong dạ dày hoặc ruột.

Chế phẩm lỏng để dùng theo đường miệng chứa nhũ tương, dung dịch, huyền phù, xi-rô, hoặc cồn ngọt được dùng, và chứa chất pha loãng trợ thường được sử dụng, như là tinh chế nước hoặc EtOH. Chế phẩm lỏng có thể chứa chất phụ trợ, như là tác nhân hòa tan, tác nhân tạo uớt hoặc tác nhân tạo huyền phù, tác nhân tạo ngọt, tác nhân tạo hương, tác nhân thơm, hoặc tác nhân kháng khuẩn ngoài chất pha loãng trợ.

Dung dịch tiêm để dùng ngoài đường tiêu hóa chứa dung dịch vô trùng trong nước hoặc không trong nước, huyền phù hoặc chất tạo mờ. Làm dung môi dạng nước gồm có, ví dụ, nước chưng cất để tiêm hoặc nước muối sinh lý. Các ví dụ về dung môi không dạng nước bao gồm rượu, như là EtOH. Chế phẩm này còn có thể chứa tác nhân tạo tương, tác nhân kháng khuẩn, tác nhân tạo uớt, tác nhân nhũ hóa, tác nhân tạo phân tán, tác nhân ổn định, hoặc tác nhân hòa tan. Chúng được tạo vô trùng bằng cách lọc thông qua bộ lọc giữ lại vi khuẩn, dạng kết hợp của chất diệt vi sinh vật, hoặc chiếu xạ ánh sáng. Hơn nữa, chúng còn có thể được sử dụng ở dạng được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong dung môi vô trùng dạng nước hoặc dung môi vô trùng để tiêm trước khi chúng được điều chế thành phẩm rắn vô trùng chế và sau đó được sử dụng.

Chế phẩm dùng ngoài bao gồm thuốc mỡ, thuốc dán, kem bôi, chất đông, thuốc đắp nóng, thuốc phun/xịt, dạng lỏng dùng cho da, thuốc nhỏ mắt, và thuốc mỡ dùng cho mắt. Chế phẩm dùng ngoài gồm có dạng thuốc mỡ thường được sử dụng, dạng lỏng bôi da, dung dịch trong nước hoặc không trong nước, huyền phù, nhũ tương, hoặc tương tự.

Tác nhân dùng qua niêm mạc, như là thuốc xông/hít hoặc chế phẩm dùng cho mũi, được sử dụng trong trạng thái lỏng hoặc bán rắn, và có thể được điều chế theo phương pháp đã biết thông thường. Ví dụ, tá dược đã biết, hoặc chất điều chỉnh pH, chất kháng khuẩn, chất hoạt động bề mặt, chất làm trơn, chất ổn định, hoặc chất gây lắng có thể được bổ sung phù hợp. Khi dùng, thiết bị để xông hít hoặc bơm khí phù hợp có thể được sử dụng. Ví dụ, hợp chất có thể được dùng ở dạng bột riêng hoặc bột của hỗn hợp chế phẩm

hoặc ở dạng dung dịch hoặc huyền phù có dạng kết hợp của chất mang được dùng sử dụng thiết bị đã biết hoặc máy phun/xịt, như là thiết bị xông hít dùng có định lượng. Máy xông bột khô có thể được sử dụng để dung đơn hoặc phức, và bột khô hoặc viên nang chứa bột có thể được sử dụng. Theo cách khác, nhiên liệu phản lực thích hợp, ví dụ, có thể ở dạng của thuốc phun/xịt sol khí có áp suất hoặc tương tự sử dụng khí thích hợp như là clofloalkan hoặc cacbon dioxit.

Trong trường hợp dùng thông thường theo đường miệng, liều dùng hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100mg/kg theo trọng lượng, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 0,01mg/kg theo trọng lượng, và được dùng một lần hoặc 2 đến 4 lần riêng rẽ. Ở trường hợp dùng trong tĩnh mạch, liều dùng hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 10mg/kg theo trọng lượng, và được dùng một lần hoặc dùng riêng rẽ một vài lần trong ngày. Ở trường hợp đối với tác nhân dùng qua niêm mạc, liều dùng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100mg/kg theo trọng lượng và được dùng một lần hoặc dùng riêng rẽ một vài lần trong ngày. Liều dùng được xác định thích hợp khi xem xét triệu chứng, độ tuổi, giới tính, hoặc tương tự phụ thuộc vào từng trường hợp riêng.

Mặc dù biến thiên phụ thuộc vào đường dùng, dạng phân liều, vị trí dùng, hoặc dạng của tá dược hoặc chất phụ trợ, theo một khía cạnh được phẩm theo sáng chế chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) và các muối của chúng ở lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100% theo trọng lượng, và nằm trong khoảng từ 0,01 đến 50% theo trọng lượng, làm thành phần hoạt tính.

Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng ở dạng kết hợp với các tác nhân chữa bệnh khác nhau hoặc các tác nhân phòng bệnh mà được xem là hợp chất có công thức (I) nêu trên đây thể hiện hiệu quả. Việc sử dụng kết hợp tương ứng có thể là dùng đồng thời, dùng liên tục riêng rẽ, hoặc dùng ở khoảng cách thời gian mong muốn. Chế phẩm để dùng đồng thời có thể là thuốc dạng kết hợp, và còn có thể được bào chế riêng rẽ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả cụ thể dưới đây thông qua các ví dụ và các ví dụ sinh học.

Tiếp theo là phần mô tả chi tiết phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) với việc tham khảo đến các ví dụ. Tuy nhiên, sáng chế không chỉ giới hạn ở các hợp chất

được mô tả trong các ví dụ sau. Quy trình sản xuất các hợp chất khởi đầu được trình bày trong các ví dụ điều chế. Hơn nữa, phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) không chỉ giới hạn ở phương pháp điều chế theo các ví dụ cụ thể được trình bày dưới đây, và hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng kết hợp các phương pháp điều chế này hoặc bằng phương pháp hiển nhiên đối với chuyên gia trong ngành.

Trong các ví dụ, các ví dụ điều chế, và các bảng dưới đây, các chữ viết tắt sau có thể được sử dụng.

Pr = Số ví dụ điều chế, Ex = Số ví dụ, Syn = Phương pháp điều chế (hợp chất tương ứng là hợp chất được điều chế theo cùng phương pháp như phương pháp điều chế của hợp chất Số hoặc Số ví dụ điều chế được mô tả trong cột này), Cấu trúc = Công thức cấu trúc, Dat = dữ liệu lý hóa, ESI+ = giá trị m/z (là $(M+H)^+$ trừ khi được nêu cụ thể khác) trong ESI-MS, ESI- = giá trị m/z (là $(M-H)^-$ trừ khi được nêu cụ thể khác) trong ESI-MS, nmR1 = δ (ppm) trong $^1\text{H-NMR}$ bằng 500MHz trong DMSO- d_6 , và NMR2 = δ (ppm) trong $^1\text{H-NMR}$ bằng 400MHz trong DMSO- d_6 . Có trường hợp mà diện tích đỉnh (giá trị tích hợp) của chuyển dịch hóa học (δ) của NMR được thể hiện bởi phân xuất bằng cách tạo thích ứng dạng chất đồng phân của hợp chất. Ví dụ, trong Ví dụ Số 1, 7/5H là diện tích đỉnh của phần thứ năm là 7H.

Ví dụ, trong ví dụ Số 2, cụm từ Ví dụ Tổng hợp Số 1 thể hiện rằng, hợp chất của Ví dụ Số 2, mà là đích, được điều chế theo cùng phương pháp như phương pháp được mô tả trong Ví dụ Số 1. Hơn nữa, được trình bày rằng, HCl trong Công thức cấu trúc là hydroclorua.

$2\theta(^{\circ})$ là góc nhiễu xạ của các đỉnh đặc trưng trong nhiễu xạ bột tia X. Việc đo nhiễu xạ bột tia X có sử dụng RINT-TTR II (RIGAKU Inc.) dưới các điều kiện của ống là: Cu, dòng điện của ống: 300 mA, điện áp ống: 50kV, độ rộng lấy mẫu: $0,020^{\circ}$, tốc độ quét: $4^{\circ}/\text{phút}$, bước sóng: 1,54056 Å, khoảng giá trị góc nhiễu xạ đo được (2θ): $2,5^{\circ}$ đến 40° .

Để cho thuận tiện, nồng độ mol/L được thể hiện là M. Ví dụ, ý nghĩa của dung dịch 1M NaOH trong nước là dung dịch NaOH trong nước 1mol/L.

Ví dụ điều chế 1

Bổ sung 1-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)metanamin monohydroclorua (1g) vào hỗn hợp gồm NaOH (5g), nước (7mL), TBAB (50mg), và DMF (25mL) dưới điều kiện làm mát bằng nước đá, và bổ sung chậm thêm vào đó dung dịch DMF (25mL) chứa 1,3-dibromopropan (1,98g), sau đó khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, loại vật liệu không hòa tan bằng cách lọc, thực hiện rửa bằng toluen, và làm đặc dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng silicagel CC (MeOH-clofom) để thu được 2-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin (200mg).

Ví dụ điều chế 2

Bổ sung 1-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)metanamin monohydroclorua (300mg) vào hỗn hợp gồm NaOH (1,1g), nước (2mL), TBAB (15mg), và DMF (5mL) dưới điều kiện làm mát bằng nước đá, sau đó khuấy trong 10 phút ở cùng nhiệt độ. Bổ sung thêm dung dịch DMF (5mL) chứa 2-(clometyl)oxiran (230 μ L) vào đó, sau đó khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng và trong 5 giờ ở 40°C. Sau đó, loại vật liệu không hòa tan bằng cách lọc, thực hiện rửa bằng toluen, và làm đặc dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng silicagel CC (MeOH-clofom) để thu được 2-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-6-ol (85,3mg).

Ví dụ điều chế 3

Bổ sung 1-[4-(4-flophenyl)-1H-imidazol-2-yl]metanamin dihydroclorua (446mg) vào hỗn hợp gồm NaOH (1,0g), nước (3mL), TBAB (17mg), và DMF (10mL) dưới điều kiện làm mát bằng nước đá, sau đó khuấy trong 10 phút ở cùng nhiệt độ. Bổ sung thêm DMF (10mL) dung dịch chứa 1-bromo-3-clopropan (250 μ L) vào đó, sau đó khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và qua đêm ở 50°C. Sau đó, loại vật liệu không hòa tan bằng cách lọc, thực hiện rửa bằng toluen, và làm đặc dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng silicagel CC (MeOH-clofom), do vậy mà thu được 2-(4-flophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin (20,8mg).

Ví dụ điều chế 4

Bổ sung 1-bromo-3-clopropan (0,95mL) và K₂CO₃ (3,64g) vào dung dịch DMF (45mL) chứa tert-butyl este của axit ({4-[4-(triflometyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl)metyl)carbamic (3g), sau đó khuấy qua đêm ở 60°C. Sau đó, lọc dung dịch phản ứng bằng celite, và rửa chất rắn bằng DMF (15mL). Bổ sung KOtBu (1,97g) vào dịch lọc

dưới điều kiện làm mát bằng nước đá, sau đó khuấy trong 2 giờ ở cùng nhiệt độ trong môi trường argon. Sau đó, bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, sau đó chiết với EtOAc, và rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối theo trình tự này, làm khô trên MgSO_4 , và sau đó làm đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng silicagel CC (EtOAc-hexan) để thu được tert-butyl este của axit 2-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-carboxylic (1,26g).

Ví dụ điều chế 5

Bổ sung sắt (286mg) vào dung dịch axit axetic (9mL) chứa 4-benzyl-1-(5-flo-2-nitrophenyl)-1,4-diazepan-2-on (440mg), sau đó khuấy trong 3 giờ ở 80°C . Sau đó, lọc dung dịch phản ứng bằng celite, pha loãng dịch lọc với EtOAc, và rửa lớp hữu cơ bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước và nước muối theo trình tự này, làm khô trên MgSO_4 , và sau đó làm đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng silicagel CC (EtOAc-hexan) để thu được 2-benzyl-8-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]benzimidazol (150mg).

Ví dụ điều chế 6

Bổ sung 2-bromo-4-flo-1-nitrobenzen (538mg), Pd_2dba_3 (67mg), xantphos (127mg), và Cs_2CO_3 (1g) vào dung dịch dioxan (15mL) chứa 4-benzyl-1,4-diazepan-2-on (500mg), sau đó khuấy qua đêm ở 100°C trong môi trường argon. Sau đó, thực hiện pha loãng với EtOAc, và rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối theo trình tự này, làm khô trên Na_2SO_4 , và sau đó làm đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng silicagel CC (EtOAc-hexan) để thu được 4-benzyl-1-(5-flo-2-nitrophenyl)-1,4-diazepan-2-on (440mg).

Ví dụ điều chế 7

Bổ sung amoni axetat (3,2g) vào dung dịch toluen (30mL) chứa 2-oxo-2-[4-(triflometyl)phenyl]etyl este của axit [(tert-butoxycacbonyl)amino] axetic (3g), tiếp theo là hồi lưu qua đêm. Sau đó, bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, sau đó chiết với EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , và sau đó làm đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng silicagel CC (EtOAc-hexan) để thu được tert-butyl este của axit ({4-[4-(triflometyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}metyl)carbamic (2,6g).

Ví dụ điều chế 8

Bổ sung 2-bromo-1-[4-(triflometyl)phenyl]etanon (4,57g) và K_2CO_3 (2,4g) vào dung dịch MeCN (60mL) chứa N-(tert-butoxycarbonyl)glyxin (3g), tiếp theo là khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, lọc dung dịch phản ứng bằng celite, và làm đặc dịch lọc dưới áp suất giảm để thu được 2-oxo-2-[4-(triflometyl)phenyl]etyl este của axit [(tert-butoxycarbonyl)amino]axetic (6g).

Ví dụ điều chế 9

Bổ sung 4M hydro clorua/dioxan dung dịch (4,1mL) vào diclometan (12,5mL) dung dịch chứa tert-butyl este của axit 2-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-carboxylic (1,25g), sau đó khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, làm đặc dưới áp suất giảm được thực hiện để thu được 2-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin hydroclorua (1,1g).

Ví dụ điều chế 10

Bổ sung 10% Pd/C (50mg) vào dung dịch EtOH (5,5mL) chứa 2-benzyl-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]benzimidazol (140mg), tiếp theo là khuấy qua đêm trong môi trường hydro. Sau đó, lọc dung dịch phản ứng bằng celite, và làm đặc dịch lọc dưới áp suất giảm để thu được 8-fluoro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]benzimidazol (97mg).

Ví dụ điều chế 11

Bổ sung CDI (10g) vào hỗn hợp gồm 2-amino-3,4-diflophenol (6,9g) và dioxan (70mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 2 giờ ở 60°C. Sau đó, bổ sung 1M dung dịch axit clohydric trong nước vào hỗn hợp phản ứng, sau khi pha loãng với EtOAc, và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , và sau đó làm đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng silicagel CC (EtOAc-hexan) để thu được 4,5-difluoro-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (3,65g).

Ví dụ điều chế 12

Bổ sung K_2CO_3 (105mg) vào hỗn hợp gồm 4,5-difluoro-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (100mg) và MeCN (2mL) và tert-butyl este của axit bromoaxetic (100 μ L) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 2,5 giờ ở 50°C. Sau đó, bổ sung EtOAc vào hỗn hợp phản ứng, gom chất rắn bằng cách lọc, sau đó rửa bằng EtOAc và làm khô dưới áp suất

giảm. Tinh chế phần còn lại bằng silicagel CC (EtOAc-hexan) để thu được tert-butyl este của axit (4,5-diflo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-yl)axetic (180mg).

Ví dụ điều chế 13

Bổ sung K_2CO_3 (35,2g) và tert-butyl este của axit bromoaxetic (27,6mL) vào hỗn hợp gồm 4-flo-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (27,2g) và MeCN (500mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy qua đêm ở 60°C. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, tách vật liệu không hòa tan ra bằng cách lọc, và làm đặc dịch lọc dưới áp suất giảm. Bổ sung hỗn hợp dung môi gồm hexan-EtOAc (9:1) vào phần còn lại tạo thành và sau đó gom chất rắn thu được bằng cách lọc, rồi rửa bằng hỗn hợp dung môi gồm hexan-EtOAc (9:1) để thu được tert-butyl este của axit (4-flo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-yl)axetic (42,6g).

Ví dụ điều chế 14

Bổ sung TFA (400 μ L) vào dung dịch diclometan (2mL) chứa tert-butyl este của axit (4,5-diflo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-yl)axetic (166mg) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 3 giờ ở cùng nhiệt độ. Làm đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, và bổ sung hexan vào đó. Gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng hexan, và làm khô dưới áp suất giảm để thu được axit (4,5-diflo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-yl) axetic (128mg).

Ví dụ điều chế 15

Bổ sung TFA (7mL) vào hỗn hợp gồm tert-butyl este của axit (4-flo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-yl)axetic (5g) và diclometan (14mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Làm đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, và gom chất rắn thu được bằng cách lọc, rửa bằng dietyl ete, và làm khô dưới áp suất giảm để thu được axit (4-flo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-yl)axetic (3,65g).

Ví dụ điều chế 16

Bổ sung HATU (140mg) và DIPEA (120 μ L) vào hỗn hợp gồm axit (4,5-diflo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-yl)axetic (80mg) và diclometan (1mL), và bổ sung hỗn hợp gồm 2-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-6-ol (80mg) và diclometan (2mL) vào đó, sau đó khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng dung dịch phản ứng với clofom, và bổ sung natri bicarbonat bão hòa trong nước vào đó. Gom chất rắn thu được bằng cách lọc, và rửa bằng nước và clofom để thu được 4,5-diflo-

3-[2-(6-hydroxy-2-phenyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-yl)-2-oxoethyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (64mg). Rửa dịch lọc bằng nước và nước muối theo trình tự này, và sau đó làm khô trên Na₂SO₄ và làm đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng silicagel CC (MeOH-clofom) để thu được 4,5-diflo-3-[2-(6-hydroxy-2-phenyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-yl)-2-oxoethyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (9,7mg).

Ví dụ 1

Bổ sung HATU (1,29g) và DIPEA (1,9mL) vào hỗn hợp gồm axit (4-flo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-yl)axetic (656mg) và diclometan (20mL), sau đó khuấy trong 3 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, bổ sung 2-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin hydroclorua (1g) vào đó, rồi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi pha loãng dung dịch phản ứng với EtOAc, rửa lớp hữu cơ bằng nước, natri bicacbonat bão hòa trong nước và nước muối theo trình tự này, và sau đó làm khô trên MgSO₄ và làm đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng silicagel CC (MeOH-clofom), và tinh chế thêm bằng silicagel CC (EtOAc-hexan) để thu được 4-flo-3-(2-oxo-2-{2-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-yl}etyl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (1,1g).

4-flo-3-(2-oxo-2-{2-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-yl}etyl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-on được điều chế bằng phương pháp nêu trên đây được tạo kết tinh bằng quá trình kết tinh hóa (1) hoặc (2) sau.

(1) Khuấy dung dịch EtOH (1,6mL) chứa 4-flo-3-(2-oxo-2-{2-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-yl}etyl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (230mg) trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Gom kết tủa lắng đọng bằng cách lọc và làm khô dưới áp suất giảm để thu được tinh thể A01 (dạng A01) của 4-flo-3-(2-oxo-2-{2-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-yl}etyl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (51mg).

(2) Khuấy dung dịch EtOH (80mL) chứa 4-flo-3-(2-oxo-2-{2-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-yl}etyl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (39,5g) trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, làm khô chất rắn thu được bằng cách tiến hành làm đặc chậm dưới áp suất giảm để thu được tinh thể

A02 (dạng A02) của 4-flo-3-(2-oxo-2-{2-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-yl}etyl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (36g).

Ví dụ 11

Bổ sung 2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]benzimidazol (160mg), WSC·HCl (220mg), và HOBt (105mg) vào dung dịch diclometan (10mL) chứa axit (5-clo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-yl)axetic (230mg), sau đó khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, sau đó chiết với clofom. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và sau đó làm khô trên Na₂SO₄ và làm đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng silicagel CC (MeOH-clofom), và sau đó hóa rắn sản phẩm thô thu được với EtOAc-hexan để thu được 5-clo-3-[2-(4,5-dihydro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]benzimidazol-2(3H)-yl)-2-oxoetyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (70mg).

Ví dụ 12

Bổ sung oxalyl clorua (1,18g) và lượng DMF xúc tác vào diclometan (15mL) dung dịch chứa axit (5-clo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-yl)axetic (530mg) dưới điều kiện làm mát bằng nước đá, sau đó khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Làm đặc dung dịch phản ứng dưới áp suất giảm, bổ sung phần còn lại được hòa tan trong diclometan (15mL), 8,9-dimetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]benzimidazol (400mg) và TEA (1,6mL) dưới điều kiện làm mát bằng nước đá, sau đó khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, làm đặc dung dịch phản ứng dưới áp suất giảm, và tinh chế phần còn lại bằng silicagel CC (MeOH-clofom) và hóa rắn với EtOAc-hexan để thu được 5-clo-3-[2-(8,9-dimetyl-4,5-dihydro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]benzimidazol-2(3H)-yl)-2-oxoetyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (453mg).

Các ví dụ 13 và 14

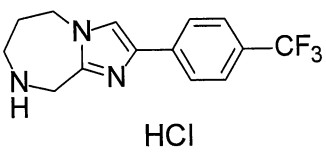
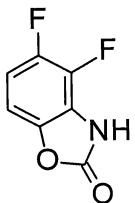
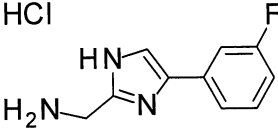
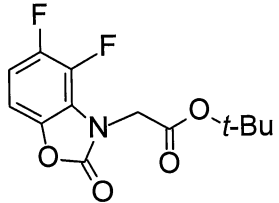
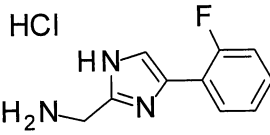
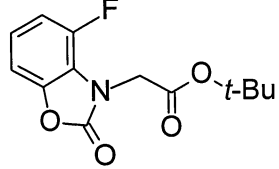
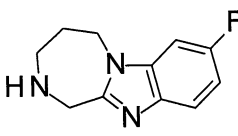
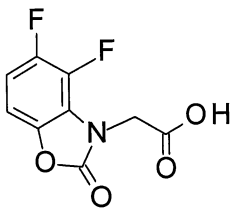
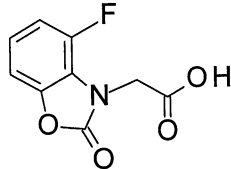
Bổ sung bis(2-metoxetyl)aminosulfur triflorua (80μL) vào hỗn hợp gồm diclometan (1mL) và 4,5-diflo-3-[2-(6-hydroxy-2-phenyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-yl)-2-oxoetyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (40mg) dưới điều kiện làm mát bằng nước đá, sau đó khuấy trong 2 giờ ở cùng nhiệt độ và trong 19 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, sau đó chiết với clofom. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và sau đó làm khô trên Na₂SO₄ và làm đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng silicagel CC (MeOH-clofom) để thu được 4,5-diflo-3-[2-(6-

flo-2-phenyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-yl)-2-oxoethyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (11,1mg) và 4,5-diflo-3-[2-oxo-2-(2-phenyl-7H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-yl)ethyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (17,3mg).

Bảng 6

Số TT	Cấu trúc	Số TT	Cấu trúc
Ví dụ điều chế 1		Ví dụ điều chế 5	
Ví dụ điều chế 1-1		Ví dụ điều chế 6	
Ví dụ điều chế 2		Ví dụ điều chế 7	
Ví dụ điều chế 3		Ví dụ điều chế 7-1	
Ví dụ điều chế 3-1		Ví dụ điều chế 7-2	
Ví dụ điều chế 3-2		Ví dụ điều chế 8	
Ví dụ điều chế 3-3		Ví dụ điều chế 8-1	
Ví dụ điều chế 4		Ví dụ điều chế 8-2	

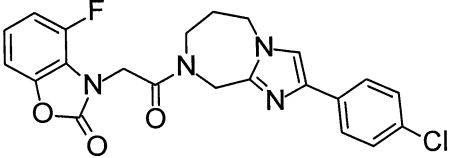
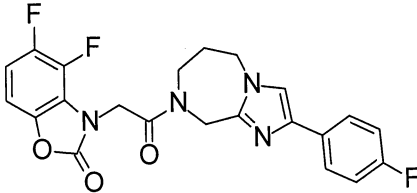
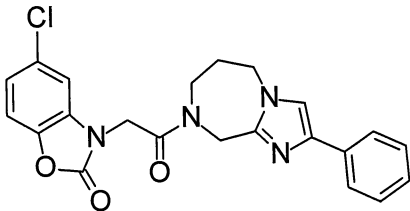
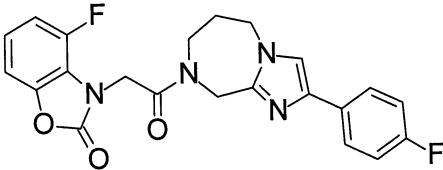
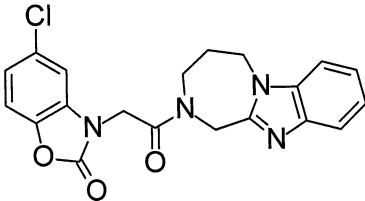
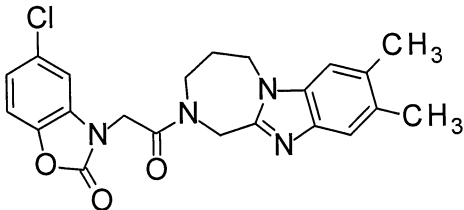
Bảng 7

Số TT	Cấu trúc	Số TT	Cấu trúc
Ví dụ điều chế 9	 HCl	Ví dụ điều chế 11	
Ví dụ điều chế 9-1	 HCl	Ví dụ điều chế 12	
Ví dụ điều chế 9-2	 HCl	Ví dụ điều chế 13	
Ví dụ điều chế 10		Ví dụ điều chế 14	
		Ví dụ điều chế 15	

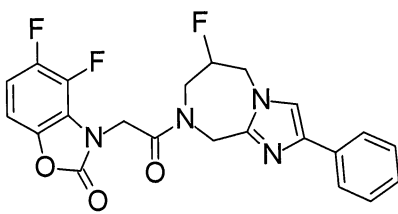
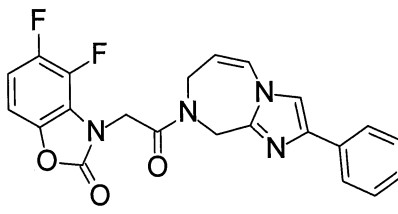
Bảng 8

Số TT	Cấu trúc
Ví dụ điều chế 16	
Ví dụ 1	
Ví dụ 2	
Ví dụ 3	
Ví dụ 4	
Ví dụ 5	
Ví dụ 6	

Bảng 9

Số TT	Cấu trúc
Ví dụ 7	
Ví dụ 8	
Ví dụ 9	
Ví dụ 10	
Ví dụ 11	
Ví dụ 12	

Bảng 10

Số TT	Cấu trúc
Ví dụ 13	
Ví dụ 14	

Bảng 11

Số TT	Phương pháp điều chế	Dữ liệu lý hóa	Số TT	Phương pháp điều chế	Dữ liệu lý hóa
Ví dụ điều chế 1	Ví dụ điều chế 1	ESI+:214	Ví dụ điều chế 8	Ví dụ điều chế 8	ESI-:360[M-H]-
Ví dụ điều chế 1-1	Ví dụ điều chế 1	ESI+:216	Ví dụ điều chế 8-1	Ví dụ điều chế 8	ESI+:334[M+Na]+
Ví dụ điều chế 2	Ví dụ điều chế 2	ESI+:230	Ví dụ điều chế 8-2	Ví dụ điều chế 8	ESI+:334[M+Na]+
Ví dụ điều chế 3	Ví dụ điều chế 3	ESI+:232	Ví dụ điều chế 9	Ví dụ điều chế 9	ESI+:282
Ví dụ điều chế 3-1	Ví dụ điều chế 3	ESI+:232	Ví dụ điều chế 9-1	Ví dụ điều chế 9	ESI+:192
Ví dụ điều chế 3-2	Ví dụ điều chế 3	ESI+:248	Ví dụ điều chế 9-2	Ví dụ điều chế 9	ESI+:192
Ví dụ điều chế 3-3	Ví dụ điều chế 3	ESI+:232	Ví dụ điều chế 10	Ví dụ điều chế 10	ESI+:206
Ví dụ điều chế 4	Ví dụ điều chế 4	ESI+:382	Ví dụ điều chế 11	Ví dụ điều chế 11	ESI-:170[M-H]-
Ví dụ điều chế 5	Ví dụ điều chế 5	ESI+:296	Ví dụ điều chế 12	Ví dụ điều chế 12	ESI+:308[M+Na]+
Ví dụ điều chế 6	Ví dụ điều chế 6	ESI+:344	Ví dụ điều chế 13	Ví dụ điều chế 13	ESI+:290[M+Na]+
Ví dụ điều chế 7	Ví dụ điều chế 7	ESI+:342	Ví dụ điều chế 14	Ví dụ điều chế 14	ESI+:230

Ví dụ điều chế 7-1	Ví dụ điều chế 7	ESI+:292	Ví dụ điều chế 15	Ví dụ điều chế 15	ESI+:212
Ví dụ điều chế 7-2	Ví dụ điều chế 7	ESI+:292	Ví dụ điều chế 16	Ví dụ điều chế 16	ESI+:441

Bảng 12

Số TT	Phương pháp điều chế	Dữ liệu lý hóa
Ví dụ 1	Ví dụ 1	ESI+:475 NMR1(ppm):1,77-1,85(m,7/5H),2,02-2,09(m,3/5H),3,77-3,92(m,2H),4,23-4,35(m,2H),4,71-5,08(m,4H),6,96-7,16(m,2H),7,19-7,28(m,1H),7,65-7,72(m,2H),7,81-7,95(m,3H). Dạng A01: $2\theta(^{\circ})=6,7,13,6,15,2,15,6,18,5,19,4,20,4,23,3,25,5,26,6$. Dạng A02: $2\theta(^{\circ})=7,0,9,4,12,3,15,8,17,4,18,9,19,6,21,3,23,8,25,0$.
Ví dụ 2	Ví dụ 1	ESI+:425 NMR1(ppm):1,75-1,83(m,7/5H),1,99-2,06(m,3/5H),3,77-3,91(m,2H),4,27-4,36(m,2H),4,73-5,05(m,4H),6,96-7,15(m,2H),7,20-7,27(m,4H),7,51-7,60(m,1H),7,94-8,07(m,1H).
Ví dụ 3	Ví dụ 1	ESI+:399 NMR2(ppm):1,82-1,91(m,7/5H),2,08-2,16(m,3/5H),3,85-3,98(m,2H),4,41-4,51(m,2H),4,92(s,3/5H),4,96(s,3/5H),5,06(s,14/5H),7,09-7,31(m,4H),7,53-7,66(m,2H).
Ví dụ 4	Ví dụ 1	ESI+:399 NMR2(ppm):1,80-1,89(m,7/5H),2,06-2,15(m,3/5H),3,83-3,98(m,2H),4,38-4,50(m,2H),4,86-5,08(m,4H),6,91-7,27(m,4H),7,49-7,67(m,2H).
Ví dụ 5	Ví dụ 1	ESI+:425 NMR2(ppm):1,76-1,84(m,7/5H),2,00-2,08(m,3/5H),3,77-3,90(m,2H),4,20-4,29(m,2H),4,71-5,07(m,4H),7,10-7,38(m,5H),7,56-7,75(m,3H).
Ví dụ 6	Ví dụ 1	ESI+:425
Ví dụ 7	Ví dụ 1	ESI+:441
Ví dụ 8	Ví dụ 1	ESI+:443
Ví dụ 9	Ví dụ 1	ESI+:423
Ví dụ 10	Ví dụ 1	ESI+:425
Ví dụ	Ví dụ 11	ESI+:397

11		
Ví dụ 12	Ví dụ 12	ESI+:425
Ví dụ 13	Ví dụ 13, Ví dụ 14	ESI+:443
Ví dụ 14	Ví dụ 13, Ví dụ 14	ESI+:423

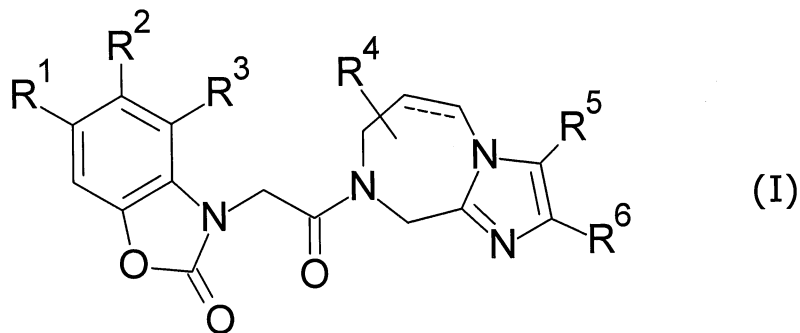
Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng có tác dụng PAM trên thụ thể dopamin D1, và được kỳ vọng làm tác nhân để dùng trong việc ngăn ngừa và/hoặc điều trị sa sút trí tuệ, triệu chứng tiêu cực của tâm thần phân liệt, CIAS, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, trầm cảm, ADHD, phụ thuộc thuốc, hoặc tương tự.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng:

Công thức hóa học 1



trong công thức này:

R^1 , R^2 , và R^3 là giống nhau hoặc khác nhau, và là H, halogen, alkyl thấp, hoặc halo-alkyl thấp;

R^4 là H, halogen, alkyl thấp, hoặc halo-alkyl thấp;

R^5 là H;

R^6 là phenyl mà có thể được thế; hoặc

R^5 và R^6 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết vào có thể tạo thành vòng benzen mà có thể được thế; và

---- là liên kết đơn hoặc liên kết đôi; và

thuật ngữ “thấp” dùng để chỉ 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

2. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 1, trong đó R^5 là H, và R^6 là phenyl mà có thể được thế.

3. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 2, trong đó ---- là liên kết đơn.

4. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 3, trong đó R^4 là H.

5. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 4, trong đó R^1 là H, R^2 là H hoặc halogen, và R^3 là halogen.

6. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 5, trong đó R^6 là phenyl mà có thể được thế bằng một đến bốn R^{A1} mà là giống nhau hoặc khác nhau, và

R^{A1} là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm -OH, -O-alkyl thấp, -CN, halogen, alkyl thấp, halo-alkyl thấp, alkylen thấp-O-alkyl thấp, -C(=O)-alkyl thấp, và -C(=O)-alkylen thấp-CN.

7. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 6, trong đó R^6 là phenyl mà có thể được thế bằng một R^{A2} , và

R^{A2} là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl thấp, và halo-alkyl thấp.

8. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 7, trong đó R^2 là H.

9. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 8, trong đó R^6 là phenyl mà có thể được thế bằng một R^{A2} ở vị trí para từ liên kết của chúng.

10. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 1, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

4-flo-3-(2-oxo-2-{2-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-yl}etyl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-on,

4-flo-3-{2-[2-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-yl]-2-oxoetyl}-1,3-benzoxazol-2(3H)-on,

3-[2-(4,5-dihydro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]benzimidazol-2(3H)-yl)-2-oxoetyl]-4,5-diflo-1,3-benzoxazol-2(3H)-on,

4-flo-3-[2-(8-flo-4,5-dihydro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]benzimidazol-2(3H)-yl)-2-oxoetyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-on,

4,5-diflo-3-[2-oxo-2-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-yl)etyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-on,

4-flo-3-{2-[2-(3-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-yl]-2-oxoetyl}-1,3-benzoxazol-2(3H)-on, và

3-{2-[2-(4-clophenyl)-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-yl]-2-oxoethyl}-4-flo-1,3-benzoxazol-2(3H)-on.

11. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 10, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

4-flo-3-(2-oxo-2-{2-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-yl}etyl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-on,

4-flo-3-{2-[2-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-yl]-2-oxoethyl}-1,3-benzoxazol-2(3H)-on,

4,5-diflo-3-[2-oxo-2-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-yl)etyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-on,

4-flo-3-{2-[2-(3-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-yl]-2-oxoethyl}-1,3-benzoxazol-2(3H)-on, và

3-{2-[2-(4-clophenyl)-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-yl]-2-oxoethyl}-4-flo-1,3-benzoxazol-2(3H)-on.

12. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 10, trong đó hợp chất là 4-flo-3-(2-oxo-2-{2-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-yl}etyl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-on.

13. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 10, trong đó hợp chất là 3-{2-[2-(4-clophenyl)-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-yl]-2-oxoethyl}-4-flo-1,3-benzoxazol-2(3H)-on.

14. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 1 và tá dược được dụng.