



(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)



1-0029341

(51)⁷ C07D 401/14; A61K 31/5377; A61K 31/541; A61P 17/02; C07D 491/107; A61P 9/00; C07D 413/14; C07D 417/14; A61K 31/506; A61P 7/00 (13) B

(21) 1-2016-02547

(22) 16/12/2014

(86) PCT/EP2014/077862 16/12/2014

(87) WO2015/091414 25/06/2015

(30) 13198385.0 19/12/2013 EP; 14192877.0 12/11/2014 EP

(45) 25/09/2021 402

(43) 25/10/2016 343A

(73) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

Müllerstr. 178, 13353 Berlin, Germany

(72) BECKER-PELSTER, Eva Maria (DE); BUCHGRABER, Philipp (AT); BUCHMÜLLER, Anja (DE); ENGEL, Karen (DE); GEIß, Volker (DE); GÖLLER, Andreas (DE); HIMMEL, Herbert (DE); KAST, Raimund (DE); KNORR, Andreas (DE); LANG, Dieter (DE); REDLICH, Gorden (DE); SCHMECK, Carsten (DE); TINEL, Hanna (PL); WUNDER, Frank (DE).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT PIPERIDINYLTETRAHYDROQUINOLIN ĐƯỢC THỂ, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ VÀ THUỐC CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất piperidinyltetrahydroquinolin được thể, quy trình điều chế chúng, và thuốc chứa các hợp chất này. Các hợp chất và thuốc theo sáng chế hữu dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh, đặc biệt là để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh biến chứng mạch máu nhỏ do đái tháo đường, bệnh loét đầu chi do đái tháo đường, đặc biệt là để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương của bệnh loét chân do đái tháo đường, chứng suy tim do đái tháo đường, các rối loạn tiểu động mạch vành do đái tháo đường, các rối loạn tim mạch và ngoại biên, các rối loạn huyết khối tắc mạch và chứng thiếu máu cục bộ, chứng rối loạn tuần hoàn ngoại biên, hiện tượng Raynaud, hội chứng CREST, chứng rối loạn vi tuần hoàn, chứng khập khiễng không liên tục, và bệnh lý thần kinh tự động và ngoại biên.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất piperidinyltetrahydroquinolin được thể, quy trình điều chế chúng, và thuốc chứa hợp chất này. Các hợp chất và thuốc theo sáng chế hữu dụng để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng bệnh, đặc biệt là các bệnh tim mạch, bệnh biến chứng mạch máu nhỏ do đái tháo đường, bệnh loét ở đầu chi do đái tháo đường, đặc biệt là để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương của bệnh loét chân do đái tháo đường, chứng suy tim do đái tháo đường, các rối loạn tiểu động mạch vành do đái tháo đường, các rối loạn tim mạch và ngoại biên, các rối loạn huyết khối tắc mạch và chứng thiếu máu cục bộ, chứng rối loạn tuần hoàn ngoại biên, hiện tượng Raynaud, hội chứng CREST, chứng rối loạn vi tuần hoàn, chứng khớp khiếm không liên tục, và bệnh lý thần kinh tự động và ngoại biên.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thụ thể gây tiết adrenalin α_2 (2-Ars) α_2 -ARs) thuộc về họ của các thụ thể liên hợp với G-protein. Chúng gắn kết với protein G có hoạt tính ức chế nhạy độc tố ho gà G_i và G_o và làm giảm hoạt tính của adenylat cyclaza. Chúng có liên quan đến việc điều hòa các tác dụng sinh lý đa dạng trong các mô khác nhau sau khi kích thích bằng catecholamin ngoại sinh (adrenalin, noradrenalin) mà được giải phóng bởi khớp thần kinh hoặc đi đến vị trí tác dụng của chúng bởi máu. α_2 -AR đóng vai trò sinh lý quan trọng, không chỉ chủ yếu cho hệ thống tim mạch, mà trong cả hệ thần kinh trung ương. Các nghiên cứu hóa sinh, sinh lý và dược lý chỉ ra rằng, ngoài nhiều kiểu phụ α_1 -AR, có ba kiểu phụ α_2 -AR (α_{2A} , α_{2B} và α_{2C}) ở nhiều tế bào và mô đích của hệ tim mạch, mà khiến chúng là các protein đích hấp dẫn để can thiệp điều trị. Tuy nhiên, việc làm sáng tỏ nhiệm vụ sinh lý chính xác của các kiểu phụ thụ thể vẫn còn gặp khó khăn vì không có phối tử có độ chọn lọc cao và/hoặc chất đối kháng của α_2 -AR tương ứng (Gyires et al., α_2 -Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions, *Neurochemistry International* 55, 447-453, 2009; Tan and Limbird, *The α_2 -Adrenergic Receptors: Adrenergic Receptors in the 21st Century/Receptors*, 2005, 241-265).

Các thay đổi về tim mạch như, ví dụ, sự điều hòa hiện tượng co tim được điều chỉnh, đầu tiên, bằng cách điều biến ở tâm của dây thần kinh ly tâm giao cảm. Ngoài ra, hệ thống ly tâm giao cảm này còn điều hòa các tác dụng trực tiếp lên tế bào cơ trơn và tế bào nội mạc mạch. Do đó, hệ thống giao cảm không chỉ có liên quan đến việc điều hòa hiệu suất đầu ra của tim, mà còn đến việc kiểm soát sự tưới máu cục bộ của nhiều mạng mạch máu khác nhau. Hệ thống này còn được kiểm soát bởi α_2 -AR có liên quan đến việc điều hòa sức cản ngoại biên. Do đó, các mạch máu được làm cứng cáp bởi sợi thần kinh giao cảm nằm ở vùng vỏ mạch máu và các đầu của nó được tạo ra với hiện tượng giãn tĩnh mạch để giải phóng noradrenalin. Noradrenalin được giải phóng điều biến, thông qua α_2 -AR trong tế bào nội mạc và tế bào cơ trơn, trương lực mạch máu cục bộ tương ứng.

Ngoài các tác dụng đối với dây thần kinh ly tâm giao cảm, chức năng tim mạch ngoại biên cũng được điều hòa bởi α_2 -AR tiền và hậu synap. Tế bào cơ trơn và tế bào nội mạc biểu hiện các kiểu phụ α_2 -AR khác nhau. Việc hoạt hóa các thụ thể α_{2A} , α_{2B} và α_{2C} trên tế bào cơ trơn dẫn đến việc co cùng với việc co mạch nguyên phát (Kanagy, Clinical Science 109:431-437, 2005). Tuy nhiên, việc phân bố của các kiểu phụ thụ thể tương ứng thay đổi trong các mạng mạch khác nhau, giữa các loài và giữa các kích thước mạch khác nhau. Do đó, α_{2A} -AR dường như chỉ được biểu hiện hầu như duy nhất trong các động mạch lớn, trong khi α_{2B} -AR góp phần nhiều hơn vào trương lực mạch ở động mạch nhỏ và tĩnh mạch. $AR\alpha_{2B}$ dường như có vai trò trong chứng tăng huyết áp do muối gây ra (Gyires et al., α_2 -Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions, Neurochemistry International 55, 447-453, 2009). Vai trò của $AR\alpha_{2C}$ đối với huyết động học chưa được hiểu rõ một cách triệt để; tuy nhiên, các thụ thể $AR\alpha_{2C}$ dường như gây ra việc co mạch của tĩnh mạch. Chúng còn liên quan đến sự gia tăng do cảm lạnh sự co mạch do thụ thể adenergic gây ra (Chotani et al., Silent α_{2C} gây tiết adrenalin receptors enable cold-induced vasoconstriction in cutaneous arteries. Am J Physiol 278:H1075-H1083, 2000; Gyires et al., α_2 -Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions, Neurochemistry International 55, 447-453, 2009). Cảm lạnh và các yếu tố khác (ví dụ, protein của mô, estrogen) điều hòa sự liên hợp theo chức năng của $AR\alpha_{2C}$ với các con đường tín hiệu nội bào (Chotani et al., Distinct cAMP signaling pathways

differentially regulate α_2C adrenoreceptor expression: role in serum induction in human smooth muscle cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288: H69-H76, 2005). Vì nguyên nhân này, dường như sẽ phù hợp để nghiên cứu các chất ức chế chọn lọc của kiểu phụ AR- α_2 về tác dụng điều biến sự tưới máu trên các mạng mạch khác nhau trong các tình trạng sinh lý bệnh học khác nhau.

Trong các tình trạng sinh lý bệnh học, hệ thống gây tiết adrenalin có thể được hoạt hóa, mà có thể dẫn đến, ví dụ, chứng tăng huyết áp, chứng suy tim, chứng gia tăng hoạt hóa tiểu cầu, chứng rối loạn màng trong, chứng xơ vữa động mạch, chứng đau thắt ngực, chứng nhồi máu cơ tim, chứng huyết khối, chứng rối loạn tuần hoàn ngoại biên, đột quỵ và rối loạn tinh dục. Do đó, ví dụ, sinh lý bệnh học của hội chứng Raynaud và xơ cứng bì là hầu như chưa rõ, nhưng nó thường đi kèm với sự thay đổi hoạt tính gây tiết adrenalin. Do đó, các bệnh nhân mắc hội chứng Raynaud co cứng thường có hiện tượng, ví dụ, sự biểu hiện ở mức cao đáng kể của thụ thể AR α_2 ở tiểu cầu của họ. Điều này có thể liên hệ với cơn co cứng mạch quan sát được ở các bệnh nhân này (Keenan and Porter, α_2 -Adrenergic receptors in platelets from patients with Raynaud's syndrome, *Surgery*, V94(2), 1983).

Vì hiệu quả cao được mong đợi và các tác dụng phụ ở mức thấp, việc có thể điều trị các rối loạn này tập trung vào việc điều biến hệ thống gây tiết adrenalin được hoạt hóa ở các sinh vật là cách tiếp cận đầy triển vọng. Cụ thể, ở bệnh nhân mắc đái tháo đường, là người thường có mức catecholamin cao, các rối loạn tuần hoàn ngoại biên (bệnh lý vi mạch) như bệnh vồng mạc do đái tháo đường, các bệnh về thận hoặc các rối loạn khác có thể nhận thấy trong quá trình làm lành vết thương (bệnh loét chân do đái tháo đường) đóng vai trò quan trọng. Ở bệnh tắc nghẽn ngoại biên, đái tháo đường là một trong số những bệnh đồng phát quan trọng nhất và còn đóng vai trò chủ yếu trong quá trình tiến triển của bệnh của bệnh (bệnh mạch máu lớn và nhỏ). Sự biểu hiện ở mức cao hơn của thụ thể gây tiết adrenalin α_2C đi kèm với lượng catecholamin cao có thể liên quan đến các quá trình sinh lý bệnh học ở người mắc bệnh đái tháo đường.

Trong năm 2011, có 350 triệu người mắc đái tháo đường trên toàn thế giới ($\approx 6,6\%$ dân số), và con số này được dự kiến sẽ tăng gấp đôi vào năm 2028. Chứng loét chân do đái tháo đường là nguyên nhân thường gặp nhất dẫn tới việc nhập viện do đái

tháo đường. Nguy cơ phát triển chứng loét chân do đái tháo đường ở bệnh nhân đái tháo đường trong thời gian sống của họ là 15-25%, trong số đó 15% bệnh nhân bị loét chân do đái tháo đường dẫn đến việc cắt cụt. Trên thế giới, việc cắt cụt do đái tháo đường chiếm từ 40-70% trong tổng số các ca cắt cụt không do chấn thương. Các yếu tố nguy cơ của chứng loét chân do đái tháo đường là chấn thương, kiểm soát chuyển hóa kém, bệnh đa dây thần kinh cảm giác, vận động và tự động, giày dép không phù hợp, bệnh truyền nhiễm và các rối loạn động mạch ngoại biên. Việc điều trị chứng loét chân do đái tháo đường đòi hỏi đội ngũ bác sĩ liên quan đến nhiều lĩnh vực và sử dụng phương pháp đa yếu tố: giảm cân, tái tạo mạch (trong trường hợp bệnh tắc nghẽn động mạch ngoại biên - peripheral arterial occlusive bệnh, PAOD), cải thiện việc kiểm soát chuyển hóa, cắt bỏ vết thương, băng bó, dalteparin, Regranex (PDGF) và cắt cụt. Chi phí điều trị mỗi ca loét chân do đái tháo đường (mà không cần cắt cụt) nằm trong khoảng từ 7.000-10.000 đô la Mỹ. 33% trong tổng số các trường hợp loét chân do đái tháo đường không khỏi trong vòng 2 năm, và có tỷ lệ tái phát cao (34% trong năm thứ nhất, 61% trong 3 năm).

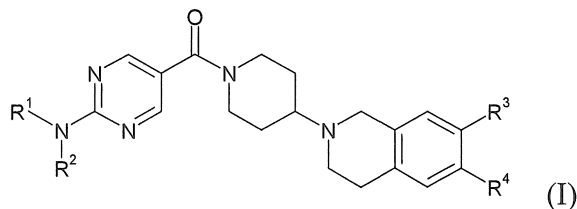
WO 2005/042517, WO 2003/020716, WO 2002/081449 và WO 2000/066559 mô tả dẫn xuất bipiperidinyl về tương tự về mặt cấu trúc làm chất ức chế thụ thể CCR5, *ngoài các chất khác* để điều trị HIV. WO 2005/077369 mô tả dẫn xuất bipiperidinyl về tương tự về mặt cấu trúc làm chất ức chế thụ thể CCR3, *ngoài những chất khác* để điều trị bệnh hen. WO 94/22826 mô tả piperidin về tương tự về mặt cấu trúc làm hoạt chất có tác dụng giãn mạch ngoại biên.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất chất đối kháng thụ thể gây tiết adrenalin α_2C chọn lọc mới để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng các bệnh như, ví dụ, các rối loạn tim mạch, ở người và động vật.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất chất đối kháng thụ thể gây tiết adrenalin α_2C chọn lọc mới để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng chứng rối loạn tuần hoàn ngoại biên (bệnh lý vi mạch) như, ví dụ, bệnh vồng mạc do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường và các rối loạn trong quá trình làm lành vết thương (bệnh loét chân do đái tháo đường).

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I)



trong đó:

R^1 là C_1 - C_6 -alkyl hoặc C_3 - C_5 -xycloalkyl,

trong đó alkyl được thế bằng từ 1 đến 2 phân tử thay thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, C_1 - C_4 -alkoxy và haloalkoxy

và

R^2 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl,

hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng N có 4 đến 7 cạnh,

trong đó dị vòng N này có thể được thế bằng từ 1 đến 3 phân tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm oxo, hydroxy, monoflormetyl, diflormetyl, triflormetyl, hydroxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, aminocarbonyl, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, halogen và hydroxyalkyl,

hoặc

trong đó dị vòng N này có thể có hai phân tử thế, mà cùng với nguyên tử cacbon của dị vòng N mà chúng gắn vào, tạo thành dị vòng có 4 đến 6 cạnh,

trong đó từng phần của dị vòng này có thể được thế bằng từ 1 đến 3 phân tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm oxo, metyl và etyl,

R^3 là hydro, flo, metoxy hoặc etoxy,

và

R^4 là hydro, flo, metoxy hoặc etoxy,

và các muối của chúng, các solvat của chúng và các solvat của muối của chúng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ:

Fig. 1: B-2h) Thử nghiệm các hợp chất ảnh hưởng đến quá trình làm lành vết thương (mô hình loét). Diện tích vết thương còn lại theo % so với các chuột được điều trị bằng giả dược ở chuột dbdb. Giá trị trung bình $\pm$ SEM (n=10).

Fig. 2: B-2l) Nhịp tim theo % độ lệch ở dạng hàm thời gian [giờ] sau khi dùng hợp chất, ví dụ 8.

Fig. 3: B-2l) Huyết áp động mạch trung bình theo % độ lệch ở dạng hàm thời gian [giờ] sau khi dùng hợp chất, ví dụ 8.

Fig. 4: B-2l) Nhịp tim theo % độ lệch ở dạng hàm thời gian [giờ] sau khi dùng hợp chất, ví dụ so sánh ORM12741.

Fig. 5: B-2l) Huyết áp động mạch trung bình theo % độ lệch ở dạng hàm thời gian [giờ] sau khi dùng hợp chất, ví dụ so sánh ORM12741.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) và các muối, solvat và solvat của muối của chúng, và cả các hợp chất được bao hàm bởi công thức (I) và xác định dưới đây dưới dạng (các) ví dụ thực hiện, và các muối, solvat và solvat của muối của chúng, trong phạm vi mà các hợp chất được bao hàm bởi công thức (I) và được xác định dưới đây không phải là muối, solvat và solvat của các muối có sẵn.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ “axit x” trong công thức bất kì cũng không ám chỉ tỷ lệ được xác định theo hệ số tỷ lượng của axit với hợp chất tương ứng. ví dụ, tùy thuộc vào tính kiềm của hợp chất đang nghiên cứu, thuật ngữ “axit x” biểu thị các tỷ lệ khác nhau của hợp chất với axit, như 10:1 đến 1:10; 8:1 đến 1:8; 7:1 đến 1:7; 5:1 đến 1:5; 4,5:1 đến 1:4,5; 4:1 đến 1:4; 3,5:1 đến 1:3,5; 3:1 đến 1:3; 2,5:1 đến 1:2,5; 2:1 đến 1:2; 1,5:1 đến 1:1,5; và 1:1.

Các hợp chất theo sáng chế có thể, tùy thuộc vào cấu trúc của chúng, tồn tại dưới dạng đồng phân lập thể khác nhau, nghĩa là dưới dạng chất đồng phân cấu hình hoặc tùy ý dưới dạng chất đồng phân cấu dạng (chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang, bao gồm cả các chất đồng phân atrop). Do đó, sáng chế bao hàm các chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang, và hỗn hợp tương ứng của chúng. Các thành phần cấu thành đồng dạng về mặt cấu trúc đồng phân

lập thể có thể được tách ra khỏi các hỗn hợp gồm chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang như vậy theo phương thức đã biết; tốt hơn là sử dụng các quá trình sắc ký trong phương thức này, đặc biệt là phương pháp sắc ký HPLC trên pha đối xứng hoặc không đối xứng.

Khi các hợp chất theo sáng chế có thể xuất hiện ở dạng hỗn biến, sáng chế cũng bao hàm tất cả các dạng hỗn biến này.

Sáng chế còn bao hàm tất cả các biến thể đồng vị thích hợp của các hợp chất theo sáng chế. Biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế được hiểu là một hợp chất, trong đó ít nhất một nguyên tử trong hợp chất theo sáng chế được trao đổi bằng một nguyên tử khác có cùng số nguyên tử, nhưng có khối lượng nguyên tử khác với khối lượng nguyên tử mà thông thường hoặc chủ yếu xuất hiện trong tự nhiên. ví dụ về các chất đồng vị mà có thể được kết hợp vào hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo, clo, brom và iot, như ^2H (đơteri), ^3H (triti), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I và ^{131}I . Các biến thể đồng vị đặc biệt của hợp chất theo sáng chế, đặc biệt là các biến thể, trong đó một hoặc nhiều đồng vị phóng xạ được đưa vào, có thể có lợi, ví dụ, để kiểm tra cơ chế hoạt động hoặc sự phân bố hoạt chất trong cơ thể; do tính dễ dàng nhận biết và dễ dàng điều chế, đặc biệt là các hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị ^3H hoặc ^{14}C là thích hợp cho mục đích này. Ngoài ra, sự kết hợp các chất đồng vị, ví dụ đơteri, có thể tạo ra những ích lợi điều trị đặc biệt do độ ổn định chuyển hóa của hợp chất cao hơn, ví dụ thời gian bán hủy trong cơ thể dài hơn hoặc liều lượng hoạt chất cần thiết giảm đi; do đó, những cải biến như vậy của hợp chất theo sáng chế trong một số trường hợp cũng có thể cấu thành một phương án ưu tiên theo sáng chế. Các biến thể đồng vị của các hợp chất của sáng chế có thể được điều chế bằng các quy trình đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ bằng các phương pháp được mô tả dưới đây và các quy trình được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế, bằng cách sử dụng các hợp chất ban đầu và/hoặc tác nhân phản ứng tương ứng đã cải biến đồng vị tương ứng.

Các muối được ưu tiên theo sáng chế là các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của các hợp chất của sáng chế. Sáng chế cũng bao gồm các muối mà bản thân chúng

không thích hợp cho các ứng dụng dược phẩm nhưng có thể được sử dụng, ví dụ, để tách phân lập hoặc tinh chế hợp chất theo sáng chế.

Muối chấp nhận được về mặt sinh lý của hợp chất theo sáng chế bao gồm muối cộng axit của axit vô cơ, axit cacboxylic và axit sulphonc, ví dụ muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit sulphuric, axit phosphoric, axit metansulphonc, axit etansulphonc, axit toluensulphonc, axit benzensulphonc, axit naphtalendisulphonc, axit axetic, axit trifloaxetic, axit propionic, axit lactic, axit tartric, axit malic, axit xitric, axit fumaric, axit maleic và axit benzoic.

Muối chấp nhận được về mặt sinh lý của hợp chất theo sáng chế còn bao gồm muối của các bazơ thông thường, ví dụ và ưu tiên là muối kim loại kiềm (ví dụ, muối natri và kali), muối kim loại kiềm thổ (ví dụ, muối canxi và magie) và muối amoni dẫn xuất từ amoniac hoặc amin hữu cơ có 1 đến 16 nguyên tử cacbon, ví dụ và ưu tiên là etylamin, diethylamin, triethylamin, etyldiisopropylamin, monoetanolamin, dietanolamin, trietanolamin, dixyclohexylamin, dimethylaminoetanol, procain, dibenzylamin, N-metylmorpholin, arginin, lysin, etylendiamin, N-metylpiperidin và cholin.

Các solvat trong ngữ cảnh của sáng chế được mô tả là các hợp chất theo sáng chế ở dạng tạo thành phức chất ở trạng thái rắn hoặc lỏng bằng cách phối trí với các phân tử dung môi. Hydrat là dạng đặc biệt của solvat, trong đó sự phối trí là phối trí với nước.

Ngoài ra, phạm vi của sáng chế còn bao hàm các tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế. Thuật ngữ "tiền dược chất" bao gồm các hợp chất mà bản thân chúng có thể có hoạt tính hoặc không có hoạt tính sinh học nhưng được chuyển đổi thành hợp chất theo sáng chế khi tồn tại trong cơ thể (ví dụ, theo cách chuyển hóa hoặc theo cách thủy phân).

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ "việc điều trị" hoặc "điều trị" bao gồm việc ức chế, làm chậm, kìm hãm, làm thuyên giảm, làm suy giảm, hạn chế, làm giảm, kiềm chế, đẩy lùi hoặc chữa lành bệnh, tình trạng bệnh lý, rối loạn, tổn thương hoặc vấn đề về sức khỏe, hoặc sự phát triển, tiến trình hoặc sự tiến triển của các tình trạng như vậy và/hoặc các triệu chứng của các tình trạng này. Ở đây, thuật ngữ "trị liệu" được hiểu là đồng nghĩa với thuật ngữ "điều trị".

Thuật ngữ "phòng ngừa", "dự phòng" hoặc "ngăn ngừa" được sử dụng đồng nghĩa trong ngữ cảnh theo sáng chế và dùng để chỉ sự tránh khỏi hoặc giảm thiểu nguy

cơ bị mắc phải, trải qua, chịu hoặc bị bệnh, tình trạng, rối loạn, chấn thương hoặc vấn đề về sức khỏe, hoặc sự phát triển hoặc sự tiến triển của các tình trạng này và/hoặc triệu chứng của các tình trạng này.

Điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, tình trạng, rối loạn, chấn thương hoặc vấn đề về sức khỏe có thể là một phần hoặc đầy đủ.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, trừ khi có quy định khác, các phần tử thể được định nghĩa như sau:

Alkyl riêng rẽ và “Alk” và “alkyl” trong alkoxy, alkoxyalkyl, alkylamino và alkoxycarbonyl là gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, ví dụ và ưu tiên là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl và n-hexyl.

Alkoxy, ví dụ và ưu tiên là metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy và tert-butoxy.

Alkoxyalkyl, ví dụ và ưu tiên là metoxymetyl, etoxymetyl, n-propoxymetyl, isopropoxymetyl, n-butoxymetyl, tert-butoxymetyl, metoxyetyl, etoxyetyl, n-propoxyetyl, isopropoxyetyl, n-butoxyetyl và tert-butoxyetyl.

Dị vòng N trong định nghĩa của các gốc R^1 và R^2 là gốc đơn vòng no và không no một phần có 4 đến 7 nguyên tử nhân có một nguyên tử khác loại nitơ và không quá 3 nguyên tử khác loại khác và/hoặc nhóm khác loại từ nhóm bao gồm S, O, N, SO và SO_2 , trong đó nguyên tử nitơ còn có thể tạo thành N-oxit, ví dụ và ưu tiên là azetidin, pyrrolidin, piperidin, azepan, piperazin, morpholin, thiomorpholin, 1-oxidthiomorpholin và 1,1-dioxidthiomorpholin, đặc biệt tốt hơn là azetidin, pyrrolidin, morpholin và 1,1-dioxidthiomorpholin.

Dị vòng trong định nghĩa của các gốc R^1 và R^2 , có nguyên tử cacbon nối với dị vòng N mà chúng gắn vào, là gốc đơn vòng no và không no một phần có 4 đến 6 nguyên tử nhân và không quá 4 nguyên tử khác loại và/hoặc nhóm khác loại từ nhóm bao gồm S, O, N, SO và SO_2 , trong đó nguyên tử nitơ còn có thể tạo thành N-oxit, ví dụ và tốt hơn là azetidin, oxetan, thietan, pyrrolidin, tetrahydrofuran, piperidin, morpholin, thiomorpholin, piperazin, tetrahydropyran và 1,1-dioxidthietan, đặc biệt

tốt hơn là azetidin, oxetan và 1,1-dioxidothietan, và thậm chí tốt hơn nữa là oxetan và 1,1-dioxidothietan.

Halogen là flo, clo, brom và iot, tốt hơn là flo và clo.

Ưu tiên hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 là C_1 - C_6 -alkyl hoặc C_3 - C_5 -xycloalkyl,

trong đó alkyl được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy và C_1 - C_4 -alkoxy

và

R^2 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl,

hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng N có 4 đến 7 cạnh,

trong đó dị vòng N này có thể được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm oxo, hydroxy, monoflometyl, diflometyl, triflometyl, hydroxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, aminocarbonyl, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy và halogen,

hoặc

trong đó dị vòng N này có thể có hai phần tử thế, mà cùng với nguyên tử cacbon của dị vòng N mà chúng gắn vào, tạo thành dị vòng có 4 đến 6 cạnh,

trong đó từng phần của dị vòng này có thể được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm oxo, metyl và etyl,

R^3 là hydro, flo, metoxy hoặc etoxy,

và

R^4 là hydro, flo, metoxy hoặc etoxy,

và các muối của chúng, các solvat của chúng và các solvat của muối của chúng.

Ưu tiên hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 là C_2 - C_6 -alkyl,

trong đó alkyl được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, metoxy và etoxy,

và

R^2 là hydro hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành azetidin, pyrolidin, piperidin, azepan, piperazin, morpholin, thiomorpholin, 1-oxidothiomorpholin hoặc 1,1-dioxidothiomorpholin,

trong đó azetidin, pyrolidin, piperidin, azepan, piperazin, morpholin, thiomorpholin, 1-oxidothiomorpholin và 1,1-dioxidothiomorpholin có thể được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử thay thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, triflometyl, hydroxycarbonyl, C_1 - C_3 -alkyl, metoxy và metoxymetyl,

hoặc

trong đó azetidin, pyrolidin, piperidin, azepan, piperazin và morpholin có thể có hai phần tử thế, mà cùng với nguyên tử cacbon của azetidin, pyrolidin, piperidin, azepan, piperazin hoặc morpholin mà chúng gắn vào, tạo thành azetidin, oxetan hoặc 1,1-dioxidothietan,

trong đó một phần của azetidin, oxetan hoặc 1,1-dioxidothietan này có thể được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm metyl và etyl,

R^3 là hydro,

và

R^4 là hydro, flo hoặc metoxy

hoặc

R^3 là hydro, flo hoặc metoxy

và

R^4 là hydro,

và các muối của chúng, các solvat của chúng và các solvat của muối của chúng.

Ưu tiên hợp chất có công thức (I) trong đó:

R^1 là C₂-C₄-alkyl,

trong đó alkyl được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy và metoxy,

và

R^2 là hydro,

hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành azetidin, pyrrolidin, morpholin hoặc 1,1-dioxidothiomorpholin,

trong đó azetidin, pyrrolidin, morpholin hoặc 1,1-dioxidothiomorpholin có thể được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydroxycarbonyl, methyl, triflometyl, metoxy và metoxymethyl,

hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành azetidin,

trong đó azetidin này có thể có hai phần tử thế, mà cùng với nguyên tử cacbon của azetidin mà chúng gắn vào, tạo thành oxetan hoặc 1,1-dioxidothietan,

R^3 là hydro, flo hoặc metoxy

và

R^4 là hydro,

hoặc

R^3 là hydro,

và

R^4 là hydro, flo hoặc metoxy

và các muối của chúng, các solvat của chúng và các solvat của muối của chúng.

Ưu tiên hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 là C_2 - C_4 -alkyl,

trong đó alkyl được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy và metoxy,

và

R^2 là hydro,

hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành azetidin, pyrrolidin, morpholin hoặc 1,1-dioxidothiomorpholin,

trong đó azetidin, pyrrolidin, morpholin hoặc 1,1-dioxidothiomorpholin có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm hydroxycarbonyl và metyl,

hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành azetidin,

trong đó azetidin này có thể có hai phần tử thế, mà cùng với nguyên tử cacbon của azetidin mà chúng gắn vào, tạo thành oxetan,

R^3 là hydro,

và

R^4 là hydro,

và các muối của chúng, các solvat của chúng và các solvat của muối của chúng.

Ưu tiên hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành azetidin,

trong đó azetidin này có hai phần tử thế, mà cùng với nguyên tử cacbon của azetidin mà chúng gắn vào, tạo thành oxetan,

R^3 là hydro,

và

R^4 là hydro,

và các muối của chúng, các solvat của chúng và các solvat của muối của chúng.

Ưu tiên hợp chất có công thức (I) trong đó:

R^1 là C_1 - C_6 -alkyl,

trong đó alkyl được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, C_1 - C_4 -alkoxy và xycloalkyloxy

và

R^2 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl,

hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng N có 4 đến 7 cạnh,

trong đó dị vòng N này có thể được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm oxo, hydroxy, monoflometyl, diflometyl, triflometyl, hydroxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, aminocarbonyl, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy và halogen,

hoặc

trong đó dị vòng N này có thể có hai phần tử thế, mà cùng với nguyên tử cacbon của dị vòng N mà chúng gắn vào, tạo thành dị vòng có 4 đến 6 cạnh,

trong đó từng phần của dị vòng này có thể được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm oxo, metyl và etyl,

R^3 là hydro, flo, metoxy hoặc etoxy,

và

R^4 là hydro, flo, metoxy hoặc etoxy,

và các muối của chúng, các solvat của chúng và các solvat của muối của chúng.

Ưu tiên hợp chất có công thức (I) trong đó:

R^1 là C_2 - C_6 -alkyl,

trong đó alkyl được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, metoxy và etoxy,

và

R^2 là hydro,

hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành azetidin, pyrolidin, piperidin, azepan, piperazin, morpholin, thiomorpholin, 1-oxidothiomorpholin hoặc 1,1-dioxidothiomorpholin,

trong đó azetidin, pyrolidin, piperidin, azepan, piperazin, morpholin, thiomorpholin, 1-oxidothiomorpholin và 1,1-dioxidothiomorpholin có thể được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử thay thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, hydroxycarbonyl, C_1 - C_3 -alkyl và metoxy,

hoặc

trong đó azetidin, pyrolidin, piperidin, azepan, piperazin và morpholin có thể có hai phần tử thế, mà cùng với nguyên tử cacbon của azetidin, pyrolidin, piperidin, azepan, piperazin hoặc morpholin mà chúng gắn vào, tạo thành azetidin hoặc oxetan,

trong đó một phần của azetidin hoặc oxetan này có thể được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm methyl và etyl,

R^3 là hydro,

và

R^4 là hydro, flo hoặc metoxy

hoặc

R^3 là hydro, flo hoặc metoxy

và

R^4 là hydro,

và các muối của chúng, các solvat của chúng và các solvat của muối của chúng.

Cũng ưu tiên các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 là C_2 - C_6 -alkyl,

trong đó alkyl được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, metoxy và etoxy,

và

R^2 là hydro,

hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành azetidin, pyrrolidin, piperidin, azepan, piperazin, morpholin, thiomorpholin, 1-oxidothiomorpholin hoặc 1,1-dioxidothiomorpholin,

trong đó azetidin, pyrrolidin, piperidin, azepan, piperazin, morpholin, thiomorpholin, 1-oxidothiomorpholin và 1,1-dioxidothiomorpholin có thể được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử thay thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, hydroxycarbonyl, C_1 - C_3 -alkyl và metoxy,

hoặc

trong đó azetidin, pyrrolidin, piperidin và azepan có thể có hai phần tử thay thế, mà cùng với nguyên tử cacbon của azetidin, pyrrolidin, piperidin hoặc azepan mà chúng gắn vào, tạo thành azetidin hoặc oxetan,

trong đó một phần của azetidin hoặc oxetan này có thể được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm metyl và etyl,

R^3 là hydro,

và

R^4 là hydro, flo hoặc metoxy

hoặc

R^3 là hydro, flo hoặc metoxy

và

R^4 là hydro,

và các muối của chúng, các solvat của chúng và các solvat của muối của chúng.

Cũng ưu tiên các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 là C₂-C₄-alkyl,

trong đó alkyl được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy và metoxy,

và

R^2 là hydro,

hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành azetidin, pyrrolidin, morpholin hoặc 1,1-dioxidothiomorpholin,

trong đó azetidin, pyrrolidin, morpholin hoặc 1,1-dioxidothiomorpholin có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm oxo, hydroxy, hydroxycarbonyl và metyl,

hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành azetidin,

trong đó azetidin này có thể có hai phần tử thế, mà cùng với nguyên tử cacbon của azetidin mà chúng gắn vào, tạo thành oxetan,

R^3 là hydro,

và

R^4 là hydro,

và các muối của chúng, các solvat của chúng và các solvat của muối của chúng.

Cũng ưu tiên các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 là C₂-C₆-alkyl,

trong đó alkyl được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, metoxy và etoxy,

và

R^2 là hydro,

và các muối của chúng, các solvat của chúng và các solvat của muối của chúng.

Cũng ưu tiên các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành azetidin, pyrrolidin, morpholin hoặc 1,1-dioxidothiomorpholin,

trong đó azetidin, pyrrolidin, morpholin hoặc 1,1-dioxidothiomorpholin có thể được thể bằng 1 đến 2 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm gồm oxo, hydroxy, hydroxycarbonyl và metyl,

hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành azetidin,

trong đó azetidin này có thể có hai phần tử thể, mà cùng với nguyên tử cacbon của azetidin mà chúng gắn vào, tạo thành oxetan,

và các muối của chúng, các solvat của chúng và các solvat của muối của chúng.

Cũng ưu tiên các hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là hydro.

Cũng ưu tiên hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào là 2-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-yl.

Cũng ưu tiên hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào là 1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl.

Cũng ưu tiên các hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là hydro.

Cũng ưu tiên các hợp chất có công thức (I) trong đó R^4 là hydro.

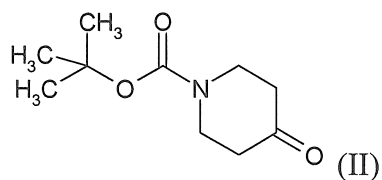
Cũng ưu tiên các hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 và R^4 là hydro.

Định nghĩa về các gốc riêng rẽ được xác định trong các tổ hợp cụ thể hoặc tổ hợp được ưu tiên của các gốc, độc lập với các của tổ hợp cụ thể của các gốc được xác định, cũng được thay thế, nếu muốn, bằng định nghĩa về gốc của các tổ hợp khác.

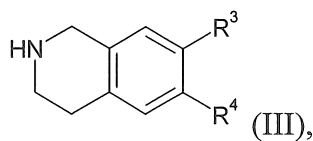
Rất đặc biệt ưu tiên các tổ hợp gồm hai hoặc nhiều khoảng được ưu tiên nêu trên.

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế các hợp chất có công thức (I), hoặc các muối của chúng, các solvat của chúng và các solvat của muối của chúng, trong đó

[A] các hợp chất có công thức (II)

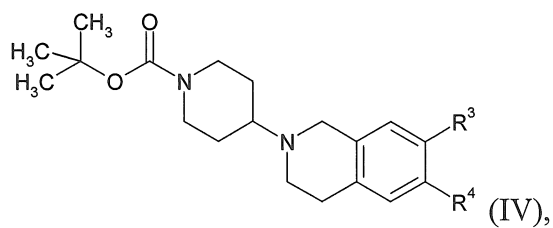


được cho phản ứng với các hợp chất có công thức (III)



trong đó R^3 và R^4 có nghĩa như được nêu trên,

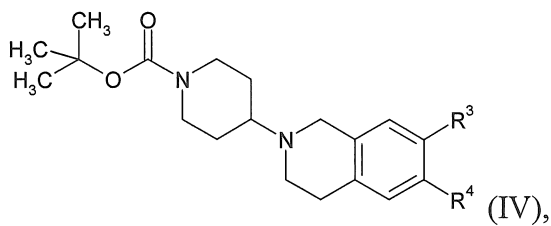
với sự có mặt của tác nhân khử để tạo ra các hợp chất có công thức (IV)



trong đó R^3 và R^4 có nghĩa như được nêu trên,

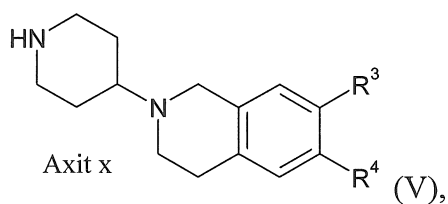
hoặc

[B] các hợp chất có công thức (IV)



trong đó R^3 và R^4 có nghĩa như được nêu trên,

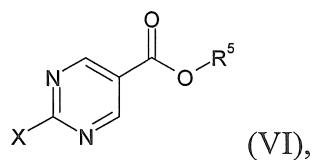
được cho phản ứng với sự có mặt của axit để tạo ra các hợp chất có công thức (V)



trong đó R^3 và R^4 có nghĩa như được nêu trên,

hoặc

[C] các hợp chất có công thức (VI)

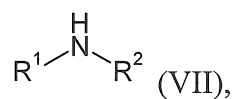


trong đó:

X là halogen, tốt hơn là flo, clo hoặc brom, hoặc sulphonylmetan và

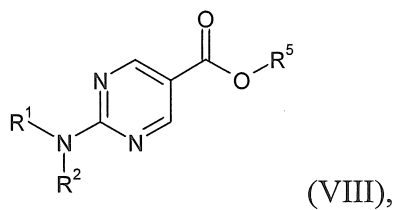
R⁵ là C₁-C₄-alkyl, tốt hơn là metyl hoặc etyl,

được cho phản ứng với sự có mặt của bazơ với các hợp chất có công thức (VII)



trong đó R¹ và R² có nghĩa như được nêu trên,

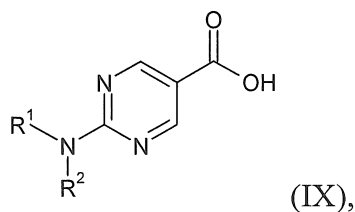
để tạo ra các hợp chất có công thức (VIII)



trong đó R¹, R² và R⁵ có nghĩa như được nêu trên,

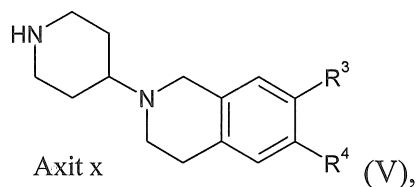
hoặc

[D] các hợp chất có công thức (IX)



trong đó R¹ và R² có nghĩa như được nêu trên,

được cho phản ứng với với các hợp chất có công thức (V)



trong đó R^3 và R^4 có nghĩa như được nêu trên,

với sự có mặt của tác nhân loại nước

để tạo ra các hợp chất có công thức (I).

Phản ứng theo quy trình [A] thường được tiến hành trong các dung môi trơ, tốt hơn là ở khoảng nhiệt độ từ -20°C đến 60°C ở áp suất khí quyển và tùy ý với sự có mặt của bazơ.

Dung môi trơ là, ví dụ, rượu như metanol, etanol, n-propanol hoặc isopropanol, hoặc ete như diethyl ete, dioxan hoặc tetrahydrofuran, hoặc dimethylformamit, hoặc axit axetic hoặc axit axetic băng, hoặc diclometan, triclometan hoặc 1,2-dicloetan. Cũng có thể sử dụng hỗn hợp các dung môi nêu trên. Diclometan hoặc tetrahydrofuran được ưu tiên sử dụng.

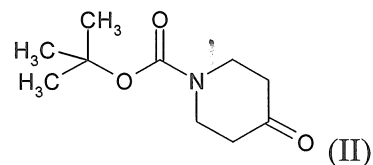
Bazơ là, ví dụ, bazơ hữu cơ như trialkylamin, ví dụ triethylamin, *N*-metylmorpholin, *N*-metylpiperidin, 4-dimethylaminopyridin hoặc diisopropyletylamin; ưu tiên diisopropyletylamin.

Tác nhân khử là, ví dụ, natri bohydrua, lithi bohydrua, natri xyanobohydrua, lithi nhôm hydrua, natri bis-(2-metoxietoxy)nhôm hydrua, natri triaxetoxybohydrua hoặc boran/tetrahydrofuran; ưu tiên natri triaxetoxybohydrua.

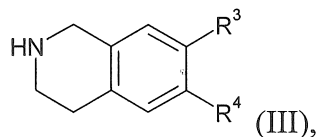
Các hợp chất có các công thức (II) và (III) là đã biết hoặc có thể tổng hợp được theo các quy trình đã biết từ nguyên liệu ban đầu phù hợp.

Theo cách khác với quy trình [A] nêu trên, việc điều chế các hợp chất có công thức (IV) còn có thể bao gồm quy trình, trong đó

[E] các hợp chất có công thức (II)

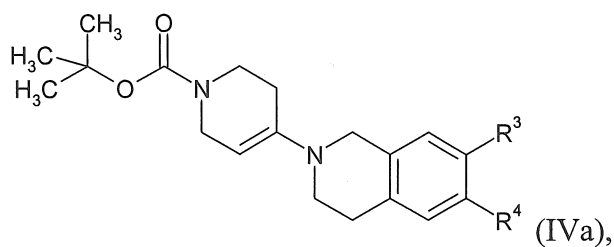


được cho phản ứng với các hợp chất có công thức (III)



trong đó R^3 và R^4 có nghĩa như được nêu trên,

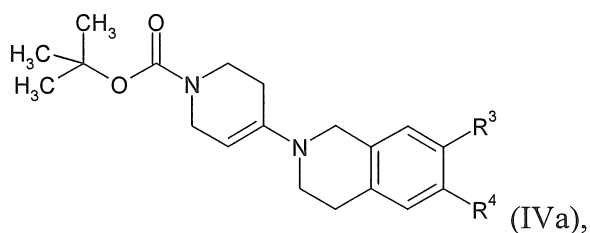
để tạo ra các hợp chất có công thức (IVa)



trong đó R^3 và R^4 có nghĩa như được nêu trên,

hoặc

[F] các hợp chất có công thức (IVa)



trong đó R^3 và R^4 có nghĩa như được nêu trên,

được cho phản ứng với với sự có mặt của tác nhân khử để tạo ra hợp chất có công thức (IV).

Tác nhân khử trong phản ứng theo quy trình [E] có thể là, ví dụ, natri bohydrua, lithi bohydrua, natri xyanobohydrua, lithi nhôm hydrua, natri bis-(2-metoxietoxy)nhôm hydrua, natri triaxetoxybohhydrua, boran/tetrahydrofuran, hoặc hydro với sự có mặt của chất xúc tác paladi.

Phản ứng theo quy trình [B] thường được tiến hành trong các dung môi trơ, tốt hơn là ở khoảng nhiệt độ từ -20°C đến 60°C ở áp suất khí quyển.

Dung môi trơ là, ví dụ, rượu như metanol, etanol, n-propanol hoặc isopropanol, hoặc ete như diethyl ete, dioxan hoặc tetrahydrofuran, hoặc dimethylformamit, hoặc diclometan, triclometan hoặc 1,2-dicloetan. Cũng có thể sử dụng hỗn hợp các dung môi nêu trên. Được ưu tiên là diclometan.

Các axit là, ví dụ, axit clohydric và axit trifloaxetic; ưu tiên axit clohydric. Tốt hơn là các axit này được bổ sung khi được hòa tan trong dung môi trơ. Dung môi được ưu tiên cho mục đích này là dioxan.

Phản ứng theo quy trình [C] thường được tiến hành trong dung môi trơ, tốt hơn là ở khoảng nhiệt độ từ 0°C đến 80°C ở áp suất khí quyển.

Dung môi trơ là, ví dụ, rượu như isopropanol hoặc ete như diethyl ete, dioxan, tetrahydrofuran hoặc N-metylmorpholinon, hoặc dimethylformamit, hoặc diclometan, triclometan, 1,2-dicloetan, hoặc axetonitril. Ưu tiên axetonitril và N-metylmorpholin. Cũng có thể sử dụng hỗn hợp các dung môi nêu trên.

Bazơ là, ví dụ, cacbonat kim loại kiềm, ví dụ natri cacbonat, kali cacbonat hoặc xesi cacbonat, hoặc natri bicarbonat, kali bicarbonat hoặc xesi bicarbonat, hoặc bazơ hữu cơ như trialkylamin, ví dụ triethylamin, N-metylmorpholin, N-metylpipeidin, 4-dimetylaminopyridin hoặc diisopropyletylamin, với kali cacbonat và natri cacbonat được ưu tiên.

Các hợp chất có các công thức (VI) và (VII) là đã biết hoặc có thể tổng hợp được theo các quy trình đã biết từ nguyên liệu ban đầu phù hợp.

Phản ứng theo quy trình [D] thường được tiến hành trong dung môi trơ, nếu thích hợp, với sự có mặt của bazơ, tốt hơn là ở khoảng nhiệt độ từ -30°C đến 50°C ở áp suất khí quyển.

Dung môi trơ là, ví dụ, các hydrocacbon halogen hóa, như diclometan hoặc triclometan, hydrocacbon, như benzen, nitrometan, dioxan, dimethylformamit hoặc axetonitril. Cũng có thể sử dụng hỗn hợp các dung môi nêu trên. Đặc biệt ưu tiên axetonitril.

Các tác nhân loại nước thích hợp là, chẳng hạn, carbodiimit như, ví dụ, *N,N'*-diethyl-, *N,N'*-dipropyl-, *N,N'*-diisopropyl-, *N,N'*-dixyclohexylcarbodiimit, *N*-(3-dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimit hydroclorua (EDC), *N*-xyclohexylcarbodiimit-*N'*-propyloxymetyl-polystyren (PS-carbodiimit) hoặc các hợp chất carbonyl như carbonyldiimidazol, hoặc các hợp chất 1,2-oxazoli như 2-ethyl-5-phenyl-1,2-oxazoli 3-sulphat hoặc 2-*tert*-butyl-5-metylisoaxazoli perclorat, hoặc các hợp chất axylamino như 2-etoxyl-1-etoxycarbonyl-1,2-dihydroquinolin, hoặc anhydrit propanphosphonic (T3P), hoặc isobutyl cloroformat, hoặc bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphoryl clorua hoặc benzotriazolylloxytri(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat, hoặc *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni hexaflophosphat (HBTU), 2-(2-oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetrametyluroni tetraflorurat (TPTU) hoặc *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU), hoặc 1-hydroxybenzotriazol (HOBt), hoặc benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat (BOP), hoặc *N*-hydroxysuccinimit, hoặc hỗn hợp của các hợp chất này, với các bazơ.

Bazơ là, ví dụ, cacbonat kim loại kiềm như natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri bicarbonat, kali bicarbonat hoặc xesi bicarbonat, hoặc bazơ hữu cơ như trialkylamin, ví dụ trietylamin, *N*-metylmorpholin, *N*-metylpiperidin, 4-dimetylaminopyridin hoặc diisopropyletylamin, với diisopropyletylamin là được ưu tiên.

Tốt hơn là việc ngưng tụ được tiến hành bằng cách sử dụng anhydrit propanphosphonic.

Các hợp chất có công thức (IX) có thể được điều chế bằng cách thủy phân este carboxylic trong các hợp chất có công thức (VIII).

Việc thủy phân thường được tiến hành trong dung môi trơ, với sự có mặt của ít nhất một bazơ, tốt hơn là ở khoảng nhiệt độ 0°C đến 90°C ở áp suất khí quyển.

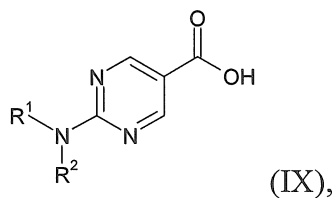
Bazơ là, ví dụ, hydroxit kim loại kiềm như lithi hydroxit hoặc natri hydroxit, mà có thể được sử dụng ở dạng dung dịch nước. Ưu tiên dung dịch nước của lithi hydroxit và natri hydroxit.

Dung môi trơ là, ví dụ, dung môi phân cực như rượu, ví dụ metanol, etanol, *n*-

propanol hoặc isopropanol, hoặc ete như diethyl ete, dioxan, tetrahydrofuran hoặc N-metylmorpholin. Cũng có thể sử dụng hỗn hợp các dung môi nêu trên. Ưu tiên dioxan, etanol và hỗn hợp của tetrahydrofuran và metanol.

Hơn nữa, việc điều chế theo sáng chế các hợp chất có công thức (I) cũng có thể bao gồm quy trình, trong đó:

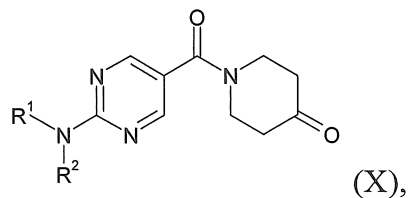
[G] các hợp chất có công thức (IX)



trong đó R¹ và R² có nghĩa như được nêu trên,

được cho phản ứng với 4-piperidinon

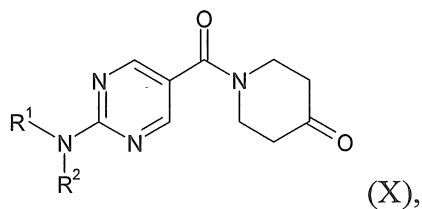
để tạo ra hợp chất có công thức (X)



trong đó R¹ và R² có nghĩa như được nêu trên đây,

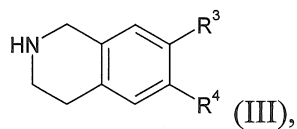
hoặc

[H] các hợp chất có công thức (X)



trong đó R¹ và R² có nghĩa như được nêu trên đây,

được cho phản ứng với các hợp chất có công thức (III)



trong đó R^3 và R^4 có nghĩa như được nêu trên,

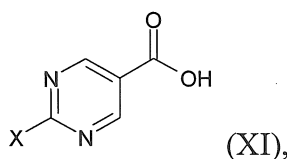
với sự có mặt của tác nhân khử để tạo ra các hợp chất có công thức (I).

Phản ứng theo quy trình [G] được tiến hành theo cách tương tự với các phản ứng theo quy trình [D].

Tác nhân khử trong phản ứng theo quy trình [H] có thể là, ví dụ, natri bohydrua, lithi bohydrua, natri xyanobohydrua, lithi nhôm hydrua natri bis-(2-metoxyetoxy)nhôm hydrua, natri triaxetoxibohydrua hoặc boran/tetrahydrofuran.

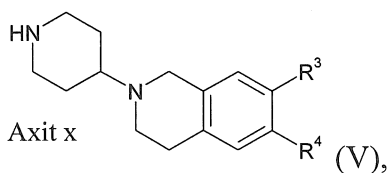
Hơn nữa, việc điều chế theo sáng chế các hợp chất có công thức (I) cũng có thể bao gồm quy trình, trong đó:

[I] các hợp chất có công thức (XI)



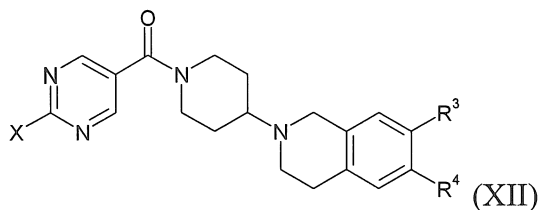
trong đó:

X là halogen, tốt hơn là flo, clo hoặc brom, hoặc sulphonylmetan được cho phản ứng với các hợp chất có công thức (V)



trong đó R^3 và R^4 có nghĩa như được nêu trên,

với sự có mặt của tác nhân loại nước để tạo ra hợp chất có công thức (XII)



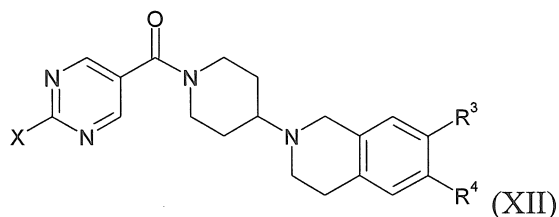
trong đó:

R^3 và R^4 có ý nghĩa như đã nêu ở trên và

X là halogen, tốt hơn là flo, clo hoặc brom, hoặc sulphonylmetan

hoặc

[J] các hợp chất có công thức (XII)

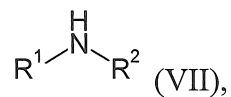


trong đó:

R^3 và R^4 có ý nghĩa như đã nêu ở trên và

X là halogen, tốt hơn là flo, clo hoặc brom, hoặc sulphonylmetan

được cho phản ứng với với hợp chất có công thức (VII)



trong đó R^1 và R^2 có nghĩa như được nêu trên,

để tạo ra các hợp chất có công thức (I).

Các tác nhân loại nước được nêu trong phản ứng theo quy trình [I] có thể là, ví dụ, các tác nhân được mô tả trong các phản ứng theo quy trình [D].

Các tác nhân khử được nêu trong phản ứng theo quy trình [J] có thể là, ví dụ, các tác nhân được mô tả trong các phản ứng theo quy trình [A].

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, solvat của nó hoặc solvat của muối của nó, trong đó quy trình này bao gồm các phản ứng theo các quy trình đã được mô tả, được chọn từ nhóm bao gồm các tổ hợp

[A] và [B],

[E], [F] và [B],

[C] và [D],

[A], [B] và [D],

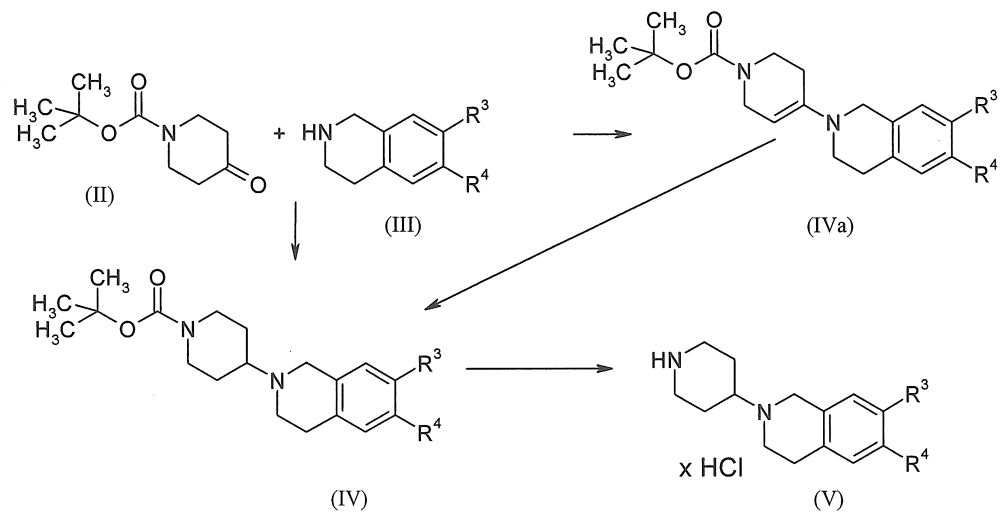
[E], [F], [B] và [D],

[A], [B], [C] và [D], và

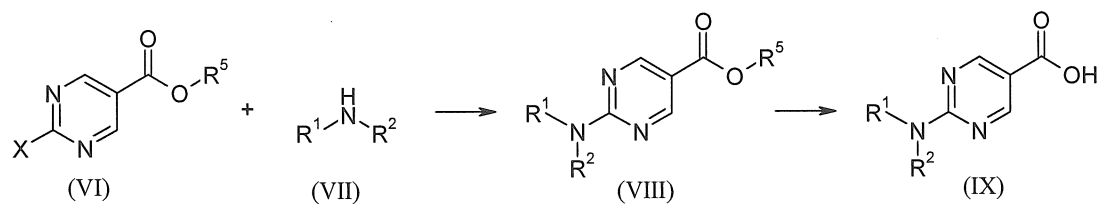
[E], [F], [B], [C] và [D].

Việc điều chế các hợp chất có công thức (I) có thể được minh họa bằng sơ đồ tổng hợp dưới đây.

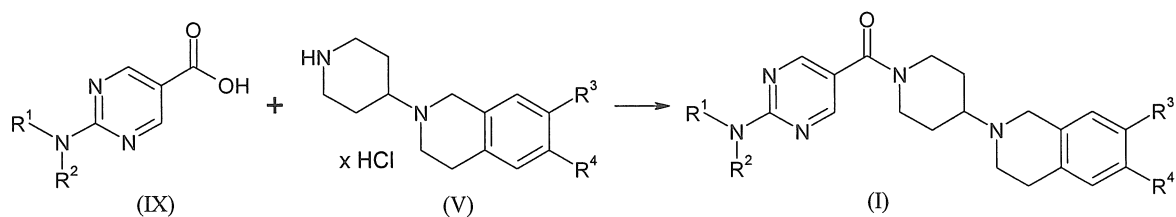
Sơ đồ tổng hợp 1:



Sơ đồ tổng hợp 2:



Sơ đồ tổng hợp 3:



và

R⁵ là C₁-C₄-alkyl, tốt hơn là metyl hoặc etyl,

và các muối của chúng, các solvat của chúng và các solvat của muối của chúng.

Các hợp chất theo sáng chế có phổ hoạt tính dược lý hữu dụng, kể cả các đặc tính được động học hữu dụng không dự đoán được. Chúng là chất đối kháng thụ thể gây tiết adrenalin α_2 chọn lọc mà dẫn đến sự giãn mạch và/hoặc ức chế sự kết tụ tiểu cầu và/hoặc làm giảm huyết áp và/hoặc gia tăng lưu lượng máu mạch vành hoặc ngoại biên. Do đó, chúng là thích hợp để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng bệnh, tốt hơn là các bệnh tim mạch, bệnh biến chứng mạch máu nhỏ do đái tháo đường, bệnh loét ở đầu chi do đái tháo đường, đặc biệt là để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương của bệnh loét chân do đái tháo đường, chứng suy tim do đái tháo đường, rối loạn tiểu mạch vành do đái tháo đường, các rối loạn tim mạch và ngoại biên, các rối loạn huyết khối tắc mạch và chứng thiếu máu cục bộ, chứng rối loạn tuần hoàn ngoại biên, hiện tượng Raynaud, hội chứng CREST, chứng rối loạn vi tuần hoàn, chứng khớp khiếm không liên tục, và bệnh lý thần kinh tự động và ngoại biên ở người và động vật.

Cụ thể, các hợp chất theo sáng chế thể hiện sự cải thiện lưu lượng máu ngoại biên chọn lọc theo bệnh (vi và đại tuần hoàn) trong các điều kiện thay đổi về sinh lý bệnh học, ví dụ là hệ quả của bệnh đái tháo đường hoặc chứng xơ vữa động mạch.

Do đó, các hợp chất theo sáng chế thích hợp để sử dụng làm thuốc nhằm điều trị và/hoặc điều trị dự phòng bệnh ở người và động vật.

Do đó, các hợp chất theo sáng chế thích hợp để điều trị các rối loạn tim mạch như, ví dụ, để điều trị chứng huyết áp cao, để phòng ngừa sơ cấp và/hoặc thứ cấp, và cả để điều trị chứng suy tim, để điều trị chứng đau thắt ngực ổn định và không ổn định, chứng tăng áp phổi, các rối loạn tim mạch và ngoại biên (ví dụ, bệnh tắc nghẽn ngoại biên), chứng loạn nhịp tim, để điều trị các rối loạn huyết khối tắc mạch và chứng thiếu máu cục bộ như chứng nhồi máu cơ tim, đột quỵ, cơn thiếu máu cục bộ và thoáng qua, chứng rối loạn lưu lượng máu ngoại biên, để phòng ngừa tái phát hẹp động mạch như sau khi trị liệu tiêu huyết khối, thủ thuật nong động mạch qua da (percutaneous transluminal angioplasties-PTAs), tạo hình mạch vành qua da (percutaneous transluminal coronary angioplasties-PTCAs) và bắc cầu, và còn để điều trị hội chứng

thiếu máu cục bộ, chứng xơ cứng động mạch, bệnh hen, các bệnh ở hệ niệu-sinh dục như, ví dụ, chứng phì đại tuyến tiền liệt, rối loạn cương dương, rối loạn tình dục nữ và chứng mất kiểm chế.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị hiện tượng Raynaud sơ cấp và thứ cấp, chứng suy giảm vi tuần hoàn, chứng khớp khiếm không liên tục, bệnh thần kinh tự chủ và ngoại vi, bệnh biến chứng mạch máu nhỏ do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh võng mạc do đái tháo đường, bệnh loét ở đầu chi do đái tháo đường, rối loạn cương cứng do đái tháo đường, hội chứng CREST, bệnh ban đỏ, bệnh nấm móng, chứng ù tai, chứng chóng mặt, chứng điếc đột ngột, bệnh Menière và bệnh khớp.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế thích hợp để điều trị các hội chứng suy hô hấp và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic-obstructive pulmonary bệnh-COPD), chứng suy thận cấp tính và mạn tính và để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương và trong bản mô tả này, đặc biệt là quá trình làm lành vết thương do đái tháo đường.

Hơn nữa, các hợp chất có công thức theo sáng chế thích hợp để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng những bệnh đồng phát và/hoặc các di chứng của bệnh đái tháo đường. ví dụ về những bệnh đồng mắc và/hoặc các di chứng của bệnh đái tháo đường như bệnh tim do đái tháo đường như, ví dụ, các rối loạn mạch vành do đái tháo đường, các rối loạn tiểu động mạch vành do đái tháo đường (coronary microvascular disease, MVD), chứng suy tim do đái tháo đường, bệnh cơ tim và chứng nhồi máu cơ tim do đái tháo đường, chứng tăng huyết áp, biến chứng mạch máu nhỏ do đái tháo đường, bệnh võng mạc do đái tháo đường, bệnh thần kinh do đái tháo đường, đột quy, bệnh thận do đái tháo đường, rối loạn cương cứng do đái tháo đường, bệnh loét ở đầu chi do đái tháo đường và hội chứng bàn chân do đái tháo đường. Hơn nữa, các hợp chất có công thức theo sáng chế thích hợp để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương do đái tháo đường, đặc biệt là để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương của bệnh loét chân do đái tháo đường. Sự thúc đẩy quá trình làm lành vết thương của bệnh loét chân do đái tháo đường được xác định, ví dụ, là khả năng đóng kín vết thương được cải thiện.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế còn thích hợp để kiểm soát lưu lượng máu não và do đó, là tác nhân hữu hiệu để kiểm soát chứng đau nửa đầu. Chúng cũng thích hợp để điều trị dự phòng và kiểm soát di chứng của nhồi máu não (ngập máu não) như

chứng đột quỵ, chứng thiếu máu cục bộ não và chấn thương sọ não. Tương tự, các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng để kiểm soát các tình trạng bệnh lý đau.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa tổn thương mạch máu lớn và nhỏ (viêm mạch), tổn thương tái tưới máu, chứng huyết khối động mạch và tĩnh mạch, chứng phù, các rối loạn tân sinh (ung thư da, ung thư mô mỡ, canxinom của dải dạ dày-ruột, của gan, của tụy, của phổi, của thận, của niệu quản, của tuyến tiền liệt và của đường sinh dục), các rối loạn của hệ thần kinh trung ương và các rối loạn thoái hóa thần kinh (đột quỵ, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, chứng mất trí, chứng động kinh, chứng trầm cảm, bệnh đa xơ cứng, chứng tâm thần phân liệt), các rối loạn viêm, các rối loạn tự miễn (bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, lupus ban đỏ, viêm khớp mãn tính, bệnh hen), các rối loạn thận (viêm thận tiểu cầu), các rối loạn tuyến giáp (tăng chức năng tuyến giáp), chứng tăng tiết mồ hôi, các rối loạn của tuyến tụy (viêm tụy), xơ gan, các rối loạn của da (bệnh vẩy nến, mụn trứng cá, chàm, viêm da thần kinh, viêm da, viêm giác mạc, chứng tạo sẹo, chứng tạo mụn cóc, cước), chứng ghép da, các rối loạn do virus (HPV, HCMV, HIV), chứng suy mòn, chứng loãng xương, hoại tử chỏm xương đùi, gút, chứng mất kiểm chế, để làm lành vết thương, để làm lành vết thương ở các bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu hồng cầu lưỡi liềm và để tạo mạch.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng các rối loạn, tốt hơn là of các rối loạn huyết khối tắc mạch và/hoặc các biến chứng của huyết khối tắc mạch.

“Các rối loạn huyết khối tắc mạch” với nghĩa theo sáng chế bao gồm đặc biệt là các rối loạn như nhồi máu cơ tim nâng cao đoạn ST (STEMI) và nhồi máu cơ tim không nâng cao đoạn ST (non-STEMI), cơn đau thắt ngực ổn định, cơn đau thắt ngực không ổn định, tái bít tắc và tái phát hẹp sau can thiệp mạch vành như phẫu thuật tạo hình mạch, đặt stent hoặc phẫu thuật bắc cầu chủ - vành, các bệnh tắc động mạch ngoại biên, nghẽn mạch phổi, chứng huyết khối tĩnh mạch sâu và chứng huyết khối tĩnh mạch thận, cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua và cả đột quỵ do huyết khối và huyết khối tắc mạch và chứng tăng áp phổi.

Do đó, các hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để phòng ngừa và điều trị huyết khối nghẽn mạch do tim, như, ví dụ, chứng thiếu máu não cục bộ, đột quỵ và

huyết khối nghẽn mạch toàn thân và chứng thiếu máu cục bộ, ở các bệnh nhân bị rối loạn nhịp tim cấp tính, từng cơn hoặc dai dẳng, ví dụ như rung nhĩ, và những bệnh nhân đang trải qua khử rung, hơn nữa ở các bệnh nhân bị các rối loạn van tim hoặc có các đối tượng nội mạch, như, ví dụ, van tim nhân tạo, ống thông, bơm bóng ngược dòng động mạch chủ và đầu dò tạo nhịp tim. Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế thích hợp để điều trị hội chứng đông máu rải rác nội mạch (disseminated intravascular coagulation-DIC).

Ngoài ra, các biến chứng huyết khối nghẽn mạch còn gặp ở chứng thiếu máu do tán huyết vi mạch, giai đoạn tuần hoàn ngoài cơ thể, như, ví dụ, thẩm tách máu, lọc máu, thiết bị trợ giúp tâm thất và tim nhân tạo, và cả van tim giả.

Các hợp chất theo sáng chế là đặc biệt thích hợp để phòng ngừa chứng suy tim sơ cấp và/hoặc thứ cấp và để điều trị chứng suy tim.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ “chứng suy tim” còn bao gồm các loại bệnh có liên quan và cụ thể hơn, như chứng suy tim bên phải, chứng suy tim bên trái, chứng suy yếu tổng thể, bệnh cơ tim do thiếu máu cục bộ, bệnh giãn cơ tim, khuyết tật tim bẩm sinh, khuyết tật van tim, chứng suy tim đi kèm với khuyết tật van tim, chứng hẹp van hai lá, chứng thiếu năng van ba lá, chứng hẹp van động mạch chủ, chứng thiếu năng van động mạch chủ, chứng hẹp van ba lá, chứng thiếu năng van ba lá, chứng hẹp van động mạch phổi, chứng thiếu năng van động mạch phổi, khuyết tật van tim kết hợp, chứng viêm cơ tim (viêm cơ tim), viêm cơ tim mạn tính, viêm cơ tim cấp tính, viêm cơ tim do virus, chứng suy tim do đái tháo đường, bệnh cơ tim do rượu, các rối loạn về lưu trữ của tim, và chứng suy tim tâm trương và tâm thu.

Các hợp chất theo sáng chế đặc biệt thích hợp để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng các rối loạn tim mạch, đặc biệt là chứng suy tim, và/hoặc chứng rối loạn tuần hoàn và bệnh vi mạch đi kèm với đái tháo đường.

Các hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để phòng ngừa sơ cấp và/hoặc thứ cấp và để điều trị các rối loạn nêu trên ở trẻ em.

Sáng chế cũng đề xuất các hợp chất theo sáng chế để dùng trong phương pháp điều trị và/hoặc điều trị dự phòng các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn nêu trên.

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn nêu trên.

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế để bào chế thuốc nhằm điều trị và/hoặc điều trị dự phòng các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn nêu trên.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị và/hoặc điều trị dự phòng các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn nêu trên, bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế với lượng hữu hiệu điều trị.

Sáng chế còn đề xuất chất đối kháng thụ thể gây tiết adrenalin $\alpha 2C$ để dùng trong phương pháp điều trị và/hoặc điều trị dự phòng những bệnh đồng mắc và/hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường, bệnh tim do đái tháo đường, các rối loạn mạch vành do đái tháo đường, các rối loạn tiểu động mạch vành do đái tháo đường, chứng suy tim do đái tháo đường, bệnh cơ tim và chứng nhồi máu cơ tim do đái tháo đường, biến chứng mạch máu nhỏ do đái tháo đường, bệnh vớng mạc do đái tháo đường, rối loạn thần kinh do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, rối loạn cương cứng do đái tháo đường, bệnh loét ở đầu chi do đái tháo đường, hội chứng bàn chân do đái tháo đường, để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương do đái tháo đường, và để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương của bệnh loét chân do đái tháo đường.

Sáng chế còn đề xuất chất đối kháng thụ thể gây tiết adrenalin $\alpha 2C$ để dùng trong phương pháp điều trị và/hoặc điều trị dự phòng biến chứng mạch máu nhỏ do đái tháo đường, bệnh vớng mạc do đái tháo đường, rối loạn thần kinh do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, rối loạn cương cứng do đái tháo đường, chứng suy tim do đái tháo đường, các rối loạn tiểu động mạch vành do đái tháo đường, bệnh loét ở đầu chi do đái tháo đường, hội chứng bàn chân do đái tháo đường, để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương do đái tháo đường, và để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương của bệnh loét chân do đái tháo đường.

Sáng chế cũng đề xuất chất đối kháng thụ thể gây tiết adrenalin $\alpha 2C$ cạnh tranh để dùng trong phương pháp điều trị và/hoặc điều trị dự phòng những bệnh đồng mắc và/hoặc các di chứng của bệnh đái tháo đường, bệnh tim do đái tháo đường, các rối loạn mạch vành do đái tháo đường, các rối loạn tiểu động mạch vành do đái tháo đường, chứng suy tim do đái tháo đường, bệnh cơ tim và chứng nhồi máu cơ tim do

đái tháo đường, biến chứng mạch máu nhỏ do đái tháo đường, bệnh võng mạc do đái tháo đường, bệnh thần kinh do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, rối loạn cương cứng do đái tháo đường, bệnh loét ở đầu chi do đái tháo đường, hội chứng bàn chân do đái tháo đường, để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương do đái tháo đường, và để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương của bệnh loét chân do đái tháo đường.

Sáng chế còn đề xuất thuốc chứa ít nhất một chất đối kháng thụ thể gây tiết adrenalin $\alpha 2C$, kết hợp với một hoặc nhiều chất phụ trợ được dụng, trợ, không độc để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng những bệnh đồng mắc và/hoặc các di chứng của bệnh đái tháo đường, bệnh tim do đái tháo đường, các rối loạn mạch vành do đái tháo đường, các rối loạn tiểu động mạch vành do đái tháo đường, chứng suy tim do đái tháo đường, bệnh cơ tim và chứng nhồi máu cơ tim do đái tháo đường, biến chứng mạch máu nhỏ do đái tháo đường, bệnh võng mạc do đái tháo đường, bệnh thần kinh do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, rối loạn cương cứng do đái tháo đường, bệnh loét ở đầu chi do đái tháo đường, hội chứng bàn chân do đái tháo đường, để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương do đái tháo đường, và để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương của bệnh loét chân do đái tháo đường.

Sáng chế còn đề xuất thuốc chứa ít nhất một chất đối kháng thụ thể gây tiết adrenalin $\alpha 2C$, kết hợp với một hoặc nhiều chất phụ trợ được dụng, trợ, không độc để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng biến chứng mạch máu nhỏ do đái tháo đường, bệnh võng mạc do đái tháo đường, bệnh thần kinh do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, rối loạn cương cứng do đái tháo đường, chứng suy tim do đái tháo đường, các rối loạn tiểu động mạch vành do đái tháo đường, bệnh loét ở đầu chi do đái tháo đường, hội chứng bàn chân do đái tháo đường, để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương do đái tháo đường, và để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương của bệnh loét chân do đái tháo đường.

Sáng chế còn đề xuất thuốc chứa ít nhất một chất đối kháng thụ thể gây tiết adrenalin $\alpha 2C$ cạnh tranh, kết hợp với một hoặc nhiều chất phụ trợ được dụng, trợ, không độc để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng những bệnh đồng mắc và/hoặc các di chứng của bệnh đái tháo đường, bệnh tim do đái tháo đường, các rối loạn mạch vành do đái tháo đường, các rối loạn tiểu động mạch vành do đái tháo đường, chứng suy tim do đái tháo đường, bệnh cơ tim và chứng nhồi máu cơ tim do đái tháo đường, biến

chứng mạch máu nhỏ do đái tháo đường, bệnh vồng mạc do đái tháo đường, bệnh thần kinh do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, rối loạn cương cứng do đái tháo đường, bệnh loét ở đầu chi do đái tháo đường, hội chứng bàn chân do đái tháo đường, để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương do đái tháo đường, và để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương của bệnh loét chân do đái tháo đường.

Sáng chế còn đề xuất thuốc chứa ít nhất một chất đối kháng thụ thể gây tiết adrenalin α_2C , kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất hoạt tính điều hòa chuyển hóa lipid, chất chống đái tháo đường, chất làm giảm huyết áp, chất làm giảm trương lực giao cảm, chất làm tăng tưới máu và/hoặc chống huyết khối và cả chất chống oxy hóa, chất đối kháng thụ thể aldosteron và mineralocorticoid, chất đối kháng thụ thể vasopressin, nitrat hữu cơ và chất cho NO, chất chủ vận thụ thể IP, hợp chất gây co cơ dương tính, chất nhạy canxi, chất ức chế ACE, hợp chất điều biến cGMP và cAMP, peptit lợi tiểu natri, chất kích thích không phụ thuộc NO của guanylat xyclaza, chất hoạt hóa không phụ thuộc NO của guanylat xyclaza, chất ức chế elastaza ưa trung tính của người, hợp chất ức chế dòng thác truyền tín hiệu, hợp chất điều chỉnh sự chuyển hóa năng lượng của tim, chất đối kháng thụ thể chemokin, chất ức chế p38 kinaza, chất chủ vận NPY, chất chủ vận orexin, chất gây chán ăn, chất ức chế PAF-AH, chất kháng viêm, chất giảm đau, chất chống suy nhược và các dược chất điều trị bệnh thần kinh khác.

Sáng chế còn đề xuất thuốc chứa ít nhất một cạnh tranh thụ thể gây tiết adrenalin α_2C chất đối kháng thụ thể, kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất hoạt tính điều hòa chuyển hóa lipid, chất chống đái tháo đường, chất làm giảm huyết áp, chất làm giảm trương lực giao cảm, chất làm tăng tưới máu và/hoặc chống huyết khối và còn chất chống oxy hóa, chất đối kháng thụ thể aldosteron và mineralocorticoid, chất đối kháng thụ thể vasopressin, nitrat hữu cơ và chất cho NO, chất chủ vận thụ thể IP, hợp chất gây co cơ dương tính, chất nhạy canxi, chất ức chế ACE, hợp chất điều biến cGMP và cAMP, peptit lợi tiểu natri, chất kích thích không phụ thuộc NO của guanylat xyclaza, chất hoạt hóa không phụ thuộc NO của guanylat xyclaza, chất ức chế elastaza ưa trung tính của người, hợp chất ức chế dòng thác truyền tín hiệu, hợp chất điều chỉnh sự chuyển hóa năng lượng của tim, chất đối kháng thụ thể chemokin, chất ức chế p38 kinaza, chất chủ vận NPY, chất chủ vận

orexin, chất gây chán ăn, chất ức chế PAF-AH, chất kháng viêm, chất giảm đau, chất chống suy nhược và các dược chất điều trị bệnh thần kinh khác.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị và/hoặc điều trị dự phòng những bệnh đồng mắc và/hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường, bệnh tim do đái tháo đường, các rối loạn mạch vành do đái tháo đường, các rối loạn tiểu động mạch vành do đái tháo đường, chứng suy tim do đái tháo đường, bệnh cơ tim và chứng nhồi máu cơ tim do đái tháo đường, biến chứng mạch máu nhỏ do đái tháo đường, bệnh võng mạc do đái tháo đường, rối loạn thần kinh do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, rối loạn cương cứng do đái tháo đường, bệnh loét ở đầu chi do đái tháo đường, hội chứng bàn chân do đái tháo đường, để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương do đái tháo đường, và để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương của bệnh loét chân do đái tháo đường ở người và động vật bằng cách cho dùng lượng hữu hiệu trị liệu của ít nhất một chất đối kháng thụ thể gây tiết adrenalin α_2C hoặc của thuốc chứa ít nhất một chất đối kháng thụ thể gây tiết adrenalin α_2C .

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị và/hoặc điều trị dự phòng biến chứng mạch máu nhỏ do đái tháo đường, bệnh võng mạc do đái tháo đường, bệnh thần kinh do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, rối loạn cương cứng do đái tháo đường, bệnh suy tim do đái tháo đường, các rối loạn tiểu động mạch vành do đái tháo đường, bệnh loét ở đầu chi do đái tháo đường, hội chứng bàn chân do đái tháo đường, để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương do đái tháo đường, và để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương của bệnh loét chân do đái tháo đường ở người và động vật bằng cách cho dùng lượng hữu hiệu trị liệu của ít nhất một chất đối kháng thụ thể gây tiết adrenalin α_2C hoặc của thuốc chứa ít nhất một chất đối kháng thụ thể gây tiết adrenalin α_2C .

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị và/hoặc điều trị dự phòng những bệnh đồng mắc và/hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường, bệnh tim do đái tháo đường, các rối loạn mạch vành do đái tháo đường, các rối loạn tiểu động mạch vành do đái tháo đường, chứng suy tim do đái tháo đường, bệnh cơ tim và chứng nhồi máu cơ tim do đái tháo đường, biến chứng mạch máu nhỏ do đái tháo đường, bệnh võng mạc do đái tháo đường, rối loạn thần kinh do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, rối loạn cương cứng do đái tháo đường, bệnh loét ở đầu chi do đái tháo đường, hội

chứng bàn chân do đái tháo đường, để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương do đái tháo đường, và để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương của bệnh loét chân do đái tháo đường ở người và động vật bằng cách cho dùng lượng hữu hiệu trị liệu của ít nhất một chất đối kháng thụ thể gây tiết adrenalin α_2C cạnh tranh hoặc của thuốc chứa ít nhất một chất đối kháng thụ thể gây tiết adrenalin α_2C cạnh tranh.

Chất đối kháng thụ thể gây tiết adrenalin α_2C theo sáng chế là phối tử thụ thể hoặc hợp chất có khả năng phong bế hoặc ức chế đáp ứng sinh học do chất chủ vận thụ thể gây tiết adrenalin α_2C gây ra. Chất đối kháng thụ thể gây tiết adrenalin α_2C theo sáng chế bao gồm, ví dụ, chất đối kháng thụ thể gây tiết adrenalin α_2C cạnh tranh, chất đối kháng thụ thể gây tiết adrenalin α_2C không cạnh tranh, chất chủ vận ngược thụ thể gây tiết adrenalin α_2C , và chất điều biến dị lập thể.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng đơn độc hoặc nếu cần thiết, kết hợp với các hoạt chất khác. Sáng chế còn đề xuất thuốc chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều hoạt chất khác, đặc biệt là để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng các rối loạn nêu trên. Các hoạt chất thích hợp làm ví dụ và ưu tiên để kết hợp là: các hoạt chất điều chỉnh sự chuyển hóa lipid, chất chống đái tháo đường, chất làm giảm huyết áp, chất làm tăng tưới máu và/hoặc chống huyết khối, và cả chất chống oxy hóa, chất đối kháng thụ thể aldosteron và mineralocorticoid, chất đối kháng thụ thể vasopressin, nitrat hữu cơ và chất cho NO, chất chủ vận thụ thể IP, hoạt chất gây co cơ dương tính, chất nhạy canxi, chất ức chế ACE, hợp chất điều biến cGMP và cAMP, peptit lợi tiểu natri, chất kích thích không phụ thuộc NO của guanylat xyclaza, chất hoạt hóa không phụ thuộc NO của guanylat xyclaza, chất ức chế elastaza ưa trung tính của người, hợp chất ức chế dòng thác truyền tín hiệu, hợp chất điều chỉnh sự chuyển hóa năng lượng của tim, chất đối kháng thụ thể chemokine, chất ức chế p38 kinase, chất chủ vận NPY, chất chủ vận orexin, chất gây chán ăn, chất ức chế PAF-AH, chất kháng viêm (chất ức chế COX, LTB₄ chất đối kháng thụ thể, chất ức chế sự tổng hợp LTB₄), chất giảm đau (aspirin), chất chống suy nhược và các dược chất điều trị bệnh thần kinh khác.

Sáng chế đề xuất cụ thể là dược phẩm kết hợp gồm ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế và ít nhất một hoạt chất cải biến sự chuyển hóa lipid, chất chống đái tháo đường, hoạt chất làm giảm huyết áp và/hoặc chất có tác dụng chống huyết khối.

Tốt hơn nếu hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất được nêu dưới đây:

- hoạt chất điều hòa sự chuyển hóa lipit làm ví dụ và ưu tiên từ nhóm của chất ức chế HMG-CoA reductaza từ lớp statin làm ví dụ và ưu tiên như, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, cerivastatin hoặc pitavastatin, chất ức chế sự biểu hiện HMG-CoA reductaza, chất ức chế sự tổng hợp squalen làm ví dụ và ưu tiên như, BMS-188494 hoặc TAK-475, chất ức chế ACAT làm ví dụ và ưu tiên như, melinamit, pactimibe, eflucimibe hoặc SMP-797, chất cảm ứng thụ thể LDL, chất ức chế hấp thụ cholesterol làm ví dụ và ưu tiên như, ezetimibe, tiqueside hoặc pamaqueside, chất hấp phụ axit mật dạng polyme làm ví dụ và ưu tiên như, cholestyramin, colestipol, colesolvam, CholestaGel hoặc colestimit, chất ức chế tái hấp phụ axit mật làm ví dụ và ưu tiên như, chất ức chế ASBT (= IBAT) như elobixibat (AZD-7806), S-8921, AK-105, canosimibe (BARI-1741, AVE-5530), SC-435 hoặc SC-635, chất ức chế MTP làm ví dụ và ưu tiên như, implitapide hoặc JTT-130, chất ức chế lipaza làm ví dụ và ưu tiên như, orlistat, chất hoạt hóa LpL, fibrates, niacin, chất ức chế CETP làm ví dụ và ưu tiên như, torcetrapib, dalcetrapib (JTT-705) hoặc vacxin CETP (Avant), chất chủ vận PPAR- γ và/hoặc PPAR- δ làm ví dụ và ưu tiên như, pioglitazone hoặc rosiglitazone và/hoặc endurobol (GW-501516), chất điều biến RXR, chất điều biến FXR, chất điều biến LXR, hormon tuyến giáp và/hoặc chất bắt chước tuyến giáp làm ví dụ và ưu tiên như, D-thyroxine hoặc 3,5,3'-triiodothyronine (T3), chất ức chế ATP xitrat lyaza, chất đối kháng Lp(a), chất đối kháng thụ thể cannabinoit 1 làm ví dụ và ưu tiên như, rimonabant hoặc surinabant (SR-147778), chất chủ vận thụ thể leptin, chất chủ vận thụ thể bombesin, chất chủ vận thụ thể histamin, chất chủ vận thụ thể niacin làm ví dụ và ưu tiên như, niacin, acipimox, acifran hoặc radecol, và chất chống oxy hóa/gốc tây tạp làm ví dụ và ưu tiên như, probucol, succinobucol (AGI-1067), BO-653 hoặc AEOL-10150;

- chất chống đái tháo đường được nêu trong Die Rote Liste 2014, chương 12. Tốt hơn nếu chất chống đái tháo đường được hiểu là insulin và dẫn xuất insulin và cả các hoạt chất hạ đường huyết hữu hiệu để dùng qua đường miệng. Trong bản mô tả này, insulin và dẫn xuất insulin bao gồm cả insulin của động vật, người hoặc có nguồn gốc công nghệ sinh học và hỗn hợp của chúng. Tốt hơn nếu các hoạt chất hạ đường

huyết hữu hiệu để dùng qua đường miệng bao gồm sulphonylure, biguanua, dẫn xuất meglitinid, chất ức chế glucosidaza và chất chủ vận PPAR-gama. Sulphonylure có thể được đề cập làm ví dụ và ưu tiên là tolbutamid, glibenclamid, glimepirid, glipizid hoặc gliclazid, biguanua có thể đề cập là, làm ví dụ và ưu tiên, metformin, dẫn xuất meglitinid có thể đề cập là, làm ví dụ và ưu tiên, repaglinid hoặc nateglinid, chất ức chế glucosidaza có thể đề cập là, làm ví dụ và ưu tiên, miglitol hoặc acarboza, oxadiazolidinon, thiazolidindion, chất chủ vận thụ thể GLP 1, chất đối kháng glucagon, chất nhạy insulin, chất chủ vận thụ thể CCK 1, chất chủ vận thụ thể leptin, chất ức chế các enzym của gan liên quan đến việc kích thích việc tạo thành glucoza và/hoặc phân hủy glycogen, chất điều biến việc hấp thu glucoza và chất mở kênh kali như, ví dụ, các chất được bộc lộ trong WO 97/26265 và WO 99/03861;

- hợp chất có hoạt tính giảm huyết áp, làm ví dụ và ưu tiên từ nhóm chất đối kháng canxi làm ví dụ và ưu tiên như, nifedipine, amlodipine, verapamil hoặc diltiazem, chất đối kháng angiotensin AII làm ví dụ và ưu tiên như, losartan, valsartan, candesartan, embusartan hoặc telmisartan, chất ức chế ACE làm ví dụ và ưu tiên như, enalapril, captopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril hoặc trandopril, chất phong bế thụ thể beta làm ví dụ và ưu tiên như, propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol hoặc bucindolol, chất phong bế thụ thể alpha làm ví dụ và ưu tiên như, prazosin, chất ức chế ECE, chất ức chế rho-kinaza và chất ức chế vasopectidaza, và cả thuốc lợi tiểu làm ví dụ và ưu tiên như, thuốc lợi tiểu dạng vòng như furosemid, bumetanid hoặc torsemid, hoặc thuốc lợi tiểu thiazit hoặc giống thiazit như clothiazid hoặc hydroclorothiazid hoặc chất đối kháng A1 như rolodylline, tonopodylline và SLV-320;

- chất làm giảm nhịp tim làm ví dụ và ưu tiên như, reserpin, clonidin hoặc alpha-metyldopa, hoặc kết hợp với chất chủ vận kênh kali làm ví dụ và ưu tiên như, minoxidil, diazoxid, dihydralazin hoặc hydralazin;

- chất có tác dụng chống huyết khối làm ví dụ và ưu tiên như, từ nhóm chất ức chế sự kết tập tiểu cầu làm ví dụ và ưu tiên như, aspirin, clopidogrel, ticlopidin, cilostazol hoặc dipyridamol, hoặc của chất chống đông tụ như chất ức chế

thrombin làm ví dụ và ưu tiên như, ximelagatran, melagatran, bivalirudin hoặc clexane, chất đối kháng GPIIb/IIIa làm ví dụ và ưu tiên như, tirofiban hoặc abciximab, chất ức chế yếu tố Xa làm ví dụ và ưu tiên như, rivaroxaban, edoxaban (DU-176b), apixaban, otamixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 hoặc SSR-128428, với heparin hoặc dẫn xuất heparin phân tử lượng thấp (low molecular weight-LMW) hoặc với chất đối kháng vitamin K làm ví dụ và ưu tiên như, coumarin;

- chất đối kháng thụ thể aldosteron và mineralocorticoid làm ví dụ và ưu tiên như, spironolactone, eplerenone hoặc finerenone;
- chất đối kháng thụ thể vasopressin làm ví dụ và ưu tiên như conivaptan, tolvaptan, lixivaptan hoặc satavaptan (SR-121463);
- nitrat hữu cơ và chất cho NO làm ví dụ và ưu tiên như, natri nitroprusside, nitroglycerol, isosorbide mononitrat, isosorbide dinitrat, molsidomine hoặc SIN-1, hoặc kết hợp với NO dùng để hít;
- chất chủ vận thụ thể IP, ví dụ được ưu tiên là iloprost, treprostinil, beraprost và selexipag (NS-304);
- các hợp chất có tác dụng co cơ dương tính, ví dụ được ưu tiên là glycosit dùng cho tim (digoxin), gây tiết beta-adrenalin và chất chủ vận gây tiết dopamin như isoproterenol, adrenalin, noradrenalin, dopamin và dobutamin;
- chất nhạy canxi, ví dụ được ưu tiên là levosimendan;
- các hợp chất ức chế sự phân hủy guanosin monophosphat vòng (cyclic guanosine monophosphat-cGMP) và/hoặc adenosin monophosphat vòng (cyclic adenosine monophosphat-cAMP), ví dụ, chất ức chế phosphodiesteraza (PDE) 1, 2, 3, 4 và/hoặc 5, đặc biệt là chất ức chế PDE 5 như sildenafil, vardenafil và tadalafil, và chất ức chế PDE 3 như milrinone;
- các peptit natri lợi tiểu, ví dụ, peptit natri lợi tiểu tâm nhĩ (ANP, anaritide), peptit natri lợi tiểu typ B hoặc peptit natri lợi tiểu não (BNP, nesiritide), peptit natri lợi tiểu typ C (CNP) và urodilatin;

- chất kích thích không phụ thuộc NO nhưng phụ thuộc hemoglobin guanylat xyclaza, như đặc biệt là hợp chất đã được mô tả trong WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 và WO 03/095451;
- chất hoạt hóa không phụ thuộc NO và hemoglobin guanylat xyclaza, như đặc biệt là các hợp chất được mô tả trong WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 và WO 02/070510;
- các chất ức chế elastaza ưa trung tính của người (human neutrophil elastase - HNE), ví dụ sivelestat và DX-890 (Reltran);
- các hợp chất ức chế dòng thác truyền tín hiệu, ví dụ chất ức chế tyrosine kinaza và chất ức chế đa kinaza, đặc biệt là sorafenib, imatinib, gefitinib và erlotinib; và/hoặc
- các hợp chất có ảnh hưởng đến sự chuyển hóa năng lượng của tim, như, ví dụ, etomoxir, dicloaxetate, ranolazin và trimetazidin.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, đặc biệt ưu tiên được phẩm kết hợp chứa ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế HMG-CoA reductaza (statin), chất lợi tiểu, chất phong bế thụ thể beta, nitrat hữu cơ và chất cho NO, chất ức chế ACE, chất đối kháng angiotensin AII, chất đối kháng thụ thể aldosteron và mineralocorticoit, chất đối kháng thụ thể vasopressin, chất ức chế sự kết tập tiểu cầu và chất chống đông tụ. Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng các dược phẩm kết hợp này để điều trị và/hoặc phòng ngừa của các rối loạn nêu trên.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, đặc biệt ưu tiên được phẩm kết hợp chứa ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm heparin, chất chống đái tháo đường, chất ức chế ACE, chất lợi tiểu và chất kháng sinh. Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng các dược phẩm kết hợp này trong phương pháp để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương do đái tháo đường và để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh loét ở đầu chi do đái tháo đường, đặc biệt là để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương của bệnh loét chân do đái tháo đường.

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng ít nhất một trong số hợp chất theo sáng chế trong phương pháp thúc đẩy quá trình làm lành vết thương do đái tháo đường và để

điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh loét ở đầu chi do đái tháo đường, đặc biệt để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương của bệnh loét chân do đái tháo đường, trong đó hợp chất có công thức (I) được sử dụng bổ sung cho một hoặc nhiều phép trị liệu toàn thân và/hoặc tại chỗ sau: xử lý vết thương như băng, cắt bỏ vết thương, giảm cân bằng giày dép phù hợp, PDGF (Regranex), liệu pháp oxy cao áp, liệu pháp điều trị vết thương bằng áp lực âm.

Hợp chất theo sáng chế có thể tác động trên toàn thân và/hoặc tác động tại chỗ. Đối với mục đích này, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng theo cách thích hợp, ví dụ theo đường uống, ngoài đường tiêu hóa, đường phổi, đường mũi, đường dưới lưỡi, đường lưỡi, đường má miệng, đường trực tràng, đường da, đường qua da, đường kết mạc hoặc đường tai hoặc ở dạng cây ghép (implant) hoặc đặt stent.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng dùng thích hợp cho các đường dùng này.

Dạng sử dụng thích hợp để dùng theo đường uống là các dạng hoạt động tuân theo tình trạng kỹ thuật trước đây và phân phối hợp chất theo sáng chế một cách nhanh chóng và/hoặc theo phương thức cải biến và chứa hợp chất theo sáng chế ở dạng kết tinh và/hoặc vô định hình và/hoặc dạng hòa tan, ví dụ viên nén (viên nén không bọc hoặc có bọc, ví dụ có các lớp bọc tan trong ruột hoặc các lớp bọc không thể hòa tan hoặc hòa tan để làm chậm và kiểm soát sự giải phóng hợp chất theo sáng chế), viên nén phân hủy nhanh trong miệng hoặc dạng màng/viên nhện, màng/đông khô, viên nang (ví dụ, viên nang gelatin cứng hoặc mềm), viên nén bọc đường, dạng hạt, viên kết, dạng bột, nhũ tương, huyền phù, sol khí hoặc dung dịch.

Dùng theo đường ngoài tiêu hóa có thể được hoàn thành không cần bước hấp thu (ví dụ, theo đường tĩnh mạch, đường động mạch, đường trong tim, trong ống sống hoặc trong ống sống vùng thắt lưng) hoặc bao gồm việc hấp thu (ví dụ, theo đường trong cơ, theo đường dưới da, trong da, qua da hoặc trong phúc mạc). Dạng sử dụng thích hợp để dùng theo đường ngoài tiêu hóa bao gồm chế phẩm tiêm và truyền ở dạng dung dịch, huyền phù, nhũ tương, dạng đông khô hoặc bột vô trùng.

Dùng qua đường miệng là được ưu tiên.

Trong các ứng dụng làm ví dụ của hợp chất có công thức (I) để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương do đái tháo đường, đặc biệt là để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương của bệnh loét chân do đái tháo đường, ngoài việc dùng qua đường miệng, ưu tiên dùng ở dạng chế phẩm dùng tại chỗ.

Ví dụ về dạng sử dụng thích hợp dùng theo các đường khác là dược phẩm để xông (bao gồm dụng cụ xông bột, khí dung), dạng nhỏ giọt, dung dịch hoặc dạng phun theo đường mũi; viên nén dùng theo đường lưỡi, dưới lưỡi hoặc má, dạng màng/viên nhện hoặc viên nang, thuốc đạn, chế phẩm dùng cho tai hoặc mắt, viên nang âm đạo, huyền phù nước (nước xúc, hỗn hợp lắ), huyền phù ưa mỡ, mỡ bôi, dạng kem, hệ điều trị theo đường qua da (ví dụ, tẩm dán), sữa, bột nhão, dạng bột, dạng bột bụi, dạng cấy implant hoặc stent.

Các hợp chất của sáng chế có thể được chuyển thành các dạng sử dụng đã nêu. Bước này có thể được hoàn thành theo cách đã biết bằng trộn với tá dược trợ, không độc, dược dụng. Các tá dược này bao gồm chất mang (ví dụ, xenluloza vi tinh thể, lactoza, manitol), dung môi (ví dụ, dung dịch polyetylen glycol), chất nhũ hóa và chất phân tán hoặc tạo ẩm (ví dụ, natri dodexylsulphat, polyoxysorbitan oleat), chất dính (ví dụ, polyvinylpyrrolidon), các polyme tổng hợp và tự nhiên (ví dụ, albumin), chất ổn định (ví dụ, chất chống oxy hóa, ví dụ axit ascorbic), chất tạo màu (ví dụ, chất màu vô cơ, ví dụ sắt oxit) và các chất hiệu chỉnh hương và/hoặc mùi.

Sáng chế cũng đề cập đến thuốc chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, tốt hơn cùng với một hoặc nhiều tá dược dược dụng trợ, không độc. Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng các thuốc này cho các mục đích đã nêu ở trên.

Nói chung, đã phát hiện là có lợi trong trường hợp dùng qua đường miệng khi dùng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 250mg trong mỗi 24 giờ, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50mg trong mỗi 24 giờ để đạt được hiệu quả. Liều dùng có thể được chia thành nhiều lần dùng trong một ngày. ví dụ, dùng hai lần hoặc ba lần trong một ngày.

Tuy nhiên, trong những trường hợp thích hợp, có thể cần lượng nằm ngoài khoảng nêu trên, cụ thể là tùy thuộc vào thể trọng, đường dùng, đáp ứng cá nhân với hoạt chất, bản chất của chế phẩm và thời gian hoặc khoảng thời gian sử dụng.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) như nêu trên để dùng trong phương pháp điều trị và/hoặc điều trị dự phòng các dạng sơ cấp và thứ cấp của bệnh biến chứng mạch máu nhỏ do đái tháo đường, quá trình làm lành vết thương do đái tháo đường, bệnh loét ở đầu chi do đái tháo đường, đặc biệt là để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương của bệnh loét chân do đái tháo đường, bệnh vồng mạc do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, rối loạn cương cứng do đái tháo đường, chứng suy tim do đái tháo đường, các rối loạn tiêu động mạch vành do đái tháo đường, các rối loạn tim mạch và ngoại biên, các rối loạn huyết khối tắc mạch và chứng thiếu máu cục bộ, chứng rối loạn tuần hoàn ngoại biên, hiện tượng Raynaud, hội chứng CREST, chứng rối loạn vi tuần hoàn, chứng khập khiễng không liên tục, và bệnh lý thần kinh tự động và ngoại biên.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) như nêu trên để dùng trong phương pháp điều trị và/hoặc điều trị dự phòng dạng sơ cấp và thứ cấp của chứng suy tim, chứng rối loạn tuần hoàn tim và ngoại biên, các rối loạn huyết khối tắc mạch và chứng thiếu máu cục bộ, chứng rối loạn tuần hoàn ngoại biên, hiện tượng Raynaud, chứng rối loạn vi tuần hoàn, chứng khập khiễng không liên tục, bệnh lý thần kinh tự động và ngoại biên, bệnh biến chứng mạch máu nhỏ do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh vồng mạc do đái tháo đường, bệnh loét ở đầu chi do đái tháo đường và hội chứng CREST, và còn để làm lành vết thương do đái tháo đường, đặc biệt là để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương của bệnh loét chân do đái tháo đường.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) như nêu trên để bào chế thuốc để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng dạng sơ cấp và thứ cấp của bệnh biến chứng mạch máu nhỏ do đái tháo đường, quá trình làm lành vết thương do đái tháo đường, bệnh loét ở đầu chi do đái tháo đường, đặc biệt là để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương của bệnh loét chân do đái tháo đường, bệnh vồng mạc do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, rối loạn cương cứng do đái tháo đường, chứng suy tim do đái tháo đường, các rối loạn tiêu động mạch vành do đái tháo đường, các rối loạn tim mạch và ngoại biên, các rối loạn huyết khối tắc mạch và chứng thiếu máu cục bộ, chứng rối loạn tuần hoàn ngoại biên, hiện tượng Raynaud, hội chứng CREST, chứng rối loạn vi

tuần hoàn, chứng khập khiễng không liên tục, và bệnh lý thần kinh tự động và ngoại biên.

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức (I) được mô tả trên đây để bào chế thuốc để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng dạng sơ cấp và thứ cấp của chứng suy tim, chứng rối loạn tuần hoàn tim và ngoại biên, các rối loạn huyết khối tắc mạch và chứng thiếu máu cục bộ, chứng rối loạn tuần hoàn ngoại biên, hiện tượng Raynaud, chứng rối loạn vi tuần hoàn, chứng khập khiễng không liên tục, bệnh lý thần kinh tự động và ngoại biên, bệnh biến chứng mạch máu nhỏ do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh vồng mạc do đái tháo đường, bệnh loét ở đầu chi do đái tháo đường và hội chứng CREST, và cả để làm lành vết thương do đái tháo đường, đặc biệt là để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương của bệnh loét chân do đái tháo đường.

Sáng chế còn đề xuất thuốc chứa hợp chất có công thức (I) như được mô tả trên đây kết hợp với một hoặc nhiều chất phụ trợ được dụng, trợ, không độc.

Sáng chế còn đề xuất thuốc chứa hợp chất có công thức (I) như được mô tả trên đây kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất có hoạt tính điều hòa chuyển hóa lipit, chất chống đái tháo đường, chất làm giảm huyết áp, chất làm giảm trương lực giao cảm, chất làm tăng tưới máu và/hoặc chống huyết khối và cả chất chống oxy hóa, chất đối kháng thụ thể aldosteron và mineralocorticoid, chất đối kháng thụ thể vasopressin, nitrat hữu cơ và chất cho NO, chất chủ vận thụ thể IP, hợp chất gây co cơ dương tính, chất nhạy canxi, chất ức chế ACE, hợp chất điều biến cGMP và cAMP, peptit natri lợi tiểu, chất kích thích không phụ thuộc NO của guanylat xyclaza, chất hoạt hóa không phụ thuộc NO của guanylat adenylat, chất ức chế elastaza ưa trung tính của người, hợp chất ức chế dòng thác truyền tín hiệu, hợp chất điều chỉnh sự chuyển hóa năng lượng của tim, chất đối kháng thụ thể chemokin, chất ức chế p38 kinaza, chất chủ vận NPY, chất chủ vận orexin, chất gây chán ăn, chất ức chế PAF-AH, chất kháng viêm, chất giảm đau, chất chống trầm cảm và các dược chất điều trị bệnh thần kinh khác.

Sáng chế còn đề xuất thuốc như được mô tả trên đây để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng dạng sơ cấp và thứ cấp của bệnh biến chứng mạch máu nhỏ do đái tháo đường, quá trình làm lành vết thương do đái tháo đường, bệnh loét ở đầu chi do đái

tháo đường, đặc biệt là để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương của bệnh loét chân do đái tháo đường, bệnh vồng mạc do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, rối loạn cương cứng do đái tháo đường, chứng suy tim do đái tháo đường, các rối loạn tiểu động mạch vành do đái tháo đường, các rối loạn tim mạch và ngoại biên, các rối loạn huyết khối tắc mạch và chứng thiếu máu cục bộ, chứng rối loạn tuần hoàn ngoại biên, hiện tượng Raynaud, hội chứng CREST, chứng rối loạn vi tuần hoàn, chứng khớp khiếm không liên tục, và bệnh lý thần kinh tự động và ngoại biên.

Sáng chế cũng đề xuất thuốc như được mô tả trên đây để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng dạng sơ cấp và thứ cấp của chứng suy tim, chứng rối loạn tuần hoàn tim và ngoại biên, các rối loạn huyết khối tắc mạch và chứng thiếu máu cục bộ, chứng rối loạn tuần hoàn ngoại biên, hiện tượng Raynaud, chứng rối loạn vi tuần hoàn, chứng khớp khiếm không liên tục, bệnh lý thần kinh tự động và ngoại biên, bệnh biến chứng mạch máu nhỏ do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh vồng mạc do đái tháo đường, bệnh loét ở đầu chi do đái tháo đường và hội chứng CREST, và cả để làm lành vết thương do đái tháo đường, đặc biệt là để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương của bệnh loét chân do đái tháo đường.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị và/hoặc điều trị dự phòng dạng sơ cấp và thứ cấp của bệnh biến chứng mạch máu nhỏ do đái tháo đường, quá trình làm lành vết thương do đái tháo đường, bệnh loét ở đầu chi do đái tháo đường, đặc biệt là để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương của bệnh loét chân do đái tháo đường, bệnh vồng mạc do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, rối loạn cương cứng do đái tháo đường, chứng suy tim do đái tháo đường, các rối loạn tiểu động mạch vành do đái tháo đường, các rối loạn tim mạch và ngoại biên, các rối loạn huyết khối tắc mạch và chứng thiếu máu cục bộ, chứng rối loạn tuần hoàn ngoại biên, hiện tượng Raynaud, hội chứng CREST, chứng rối loạn vi tuần hoàn, chứng khớp khiếm không liên tục, và bệnh lý thần kinh tự động và ngoại biên ở người và động vật bằng cách cho dùng lượng hữu hiệu trị liệu của ít nhất một hợp chất có công thức (I) như được mô tả trên đây hoặc của thuốc như được mô tả trên đây.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị và/hoặc điều trị dự phòng dạng sơ cấp và thứ cấp của chứng suy tim, chứng rối loạn tuần hoàn tim và ngoại biên, các rối loạn huyết khối tắc mạch và chứng thiếu máu cục bộ, chứng rối loạn tuần hoàn ngoại

biên, hiện tượng Raynaud, chứng rối loạn vi tuần hoàn, chứng khớp khiếm không liên tục, bệnh lý thần kinh tự động và ngoại biên, bệnh biến chứng mạch máu nhỏ do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh vồng mạc do đái tháo đường, bệnh loét ở đầu chi do đái tháo đường và hội chứng CREST, và cả để làm lành vết thương do đái tháo đường, đặc biệt là để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương của bệnh loét chân do đái tháo đường, ở người và động vật bằng cách cho dùng lượng hữu hiệu trị liệu của ít nhất một hợp chất có công thức (I) như được mô tả trên đây hoặc của thuốc như được mô tả trên đây.

Trừ khi được chỉ ra theo cách khác, tỷ lệ phần trăm trong các thử nghiệm và các ví dụ dưới đây là tỷ lệ phần trăm theo khối lượng; các phần là phần theo khối lượng. Tỷ lệ dung môi, tỷ lệ pha loãng và dữ liệu nồng độ của các dung dịch lỏng/lỏng mỗi loại đều được tính theo thể tích. Ký hiệu "w/v" có nghĩa là "khối lượng/thể tích". ví dụ, "10% w/v" có nghĩa là: 100 ml dung dịch hoặc huyền phù chứa 10 g chất.

Nếu, trong các hợp chất trung gian tổng hợp và ví dụ thực hiện sáng chế được mô tả dưới đây, một hợp chất được đưa ra ở dạng muối của bazơ hoặc axit tương ứng, thành phần tỷ lệ phần trăm chính xác của muối thu được theo quy trình điều chế và/hoặc tinh chế tương ứng thường chưa biết. Trừ khi được xác định một cách chi tiết hơn, các phần bổ sung vào tên và công thức cấu trúc, như "hydroclorua", "trifloaxetat", "muối oxalat", "muối natri" hoặc " x HCl", " x CF₃COOH", " x C₂O₄²⁻", " x Na⁺" không nên được hiểu về mặt tỷ lệ phần trăm trong trường hợp các muối như vậy, mà chỉ là ký hiệu mô tả về các thành phần tạo muối chứa trong đó.

Điều này áp dụng một cách tương ứng nếu các hợp chất trung gian tổng hợp hoặc ví dụ thực hiện sáng chế hoặc các muối của chúng thu được bằng các quy trình điều chế và/hoặc tinh chế được mô tả ở dạng solvat, ví dụ hydrat, có thành phần tỷ lệ phần trăm chưa biết (nếu của loại xác định).

Vi dụ thực hiện sáng chế**Các chữ viết tắt**

ca.	khoảng
CDI	carbonyldiimidazol
d	ngày, vạch đôi (trong NMR)
TLC	Sắc ký lớp mỏng
DCI	ion hóa hóa học trực tiếp (trong MS)
dd	cặp vạch đôi (trong NMR)
DMAP	4-dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamit
DMSO	dimethyl sulphoxit
DSC	disuccinimidyl cacbonat
of th.	theo lý thuyết (hiệu suất)
eq.	(các) đương lượng
ESI	ion hóa phun điện (trong MS)
h	(nhiều) giờ
HATU	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametyluroni hexaflophosphat
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
HV	độ chân không cao
LDA	lithi diisopropylamit
m	đa vạch (trong NMR)
min	(nhiều) phút
MS	phổ khối
NMR	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
PYBOP	benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrolidino)phosphoni hexaflophosphat
q	vạch bốn (trong NMR)
RP	Pha đảo (trong HPLC)
RT	nhiệt độ trong phòng
R _t	thời gian lưu (trong HPLC)
s	vạch đơn (trong NMR)
t	vạch ba (trong NMR)
T3P	propylphosphonic anhydrit nồng độ 50% trong etyl axetat hoặc DMF
THF	tetrahydrofuran

Phương pháp LC-MS và HPLC:

Phương pháp 1 (LC-MS): Thiết bị: Hệ thống Waters ACQUITY SQD UPLC; cột: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 mm x 1 mm; pha động A: 1 L nước + 0,25 ml axit formic có nồng độ 99%, pha động B: 1 L axetonitril + 0,25ml axit formic có nồng độ 99%; gradien: 0,0 phút 90% A $\rightarrow$ 1,2 phút 5% A $\rightarrow$ 2,0 phút 5% A; lò: 50°C; lưu lượng: 0,40ml/phút; phát hiện UV: 210 – 400 nm.

Phương pháp 2 (LC-MS): Thiết bị: Hệ thống Waters ACQUITY SQD UPLC; cột: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 mm x 1 mm; pha động A: 1 L nước + 0,25 ml axit formic có nồng độ 99%, pha động B: 1 L axetonitril + 0,25ml axit formic có nồng độ 99%; gradien: 0,0 phút 90% A $\rightarrow$ 1,2 phút 5% A $\rightarrow$ 2,0 phút 5% A; lò: 50°C; lưu lượng: 0,40ml/phút; phát hiện UV: 210 – 400 nm.

Phương pháp 3 (LC-MS): Thiết bị: Hệ thống Waters ACQUITY SQD UPLC; cột: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 30 x 2 mm; pha động A: 1 L nước + 0,25 ml axit formic có nồng độ 99%, pha động B: 1 L axetonitril + 0,25ml axit formic có nồng độ 99%; gradien: 0,0 phút 90% A $\rightarrow$ 1,2 phút 5% A $\rightarrow$ 2,0 phút 5% A lò sấy: 50°C; lưu lượng: 0,60 ml/phút; phát hiện UV: 208 – 400nm.

Phương pháp 4 (LC-MS): Thiết bị: Micromass Quattro Premier với Waters Waters UPLC Acquity; cột: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 mm x 1 mm; pha động A: 1 L nước + 0,5 ml axit formic có nồng độ 50%, pha động B: 1 L axetonitril + 0,5ml axit formic có nồng độ 50%; gradien: 0,0 phút 90% A $\rightarrow$ 0,1 phút 90% A $\rightarrow$ 1,5 phút 10% A $\rightarrow$ 2,2 phút 10% A; lò: 50°C; lưu lượng: 0,33 ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

Phương pháp 5 (LC-MS): Loại thiết bị MS: Waters (Micromass) Quattro Micro; loại thiết bị HPLC: loại Agilent 1100; cột: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; pha động A: 1 L nước + 0,5 ml axit formic có nồng độ 50%, pha động B: 1 L axetonitril + 0,5ml axit formic có nồng độ 50%; gradien: 0,0 phút 100% A $\rightarrow$ 3,0 phút 10% A $\rightarrow$ 4,0 phút 10% A $\rightarrow$ 4,01 phút 100% A (lưu lượng: 2,5 ml) $\rightarrow$ 5,00 phút 100% A; lò sấy: 50°C; lưu lượng: 2 ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

Phương pháp 6 (LC-MS): Loại thiết bị MS: Waters ZQ; loại thiết bị HPLC: Agilent 1100 Series; UV DAD; cột: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; pha động A: 1 L nước + 0,5 ml axit formic có nồng độ 50%, pha động B: 1 L axetonitril +

0,5ml axit formic có nồng độ 50%; gradien: 0,0 phút 100% A → 3,0 phút 10% A → 4,0 phút 10% A → 4,1 phút 100%; lò sấy: 55°C; lưu lượng: 2 ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

Phương pháp 7 (LC-MS): Thiết bị MS: WatersWaters (Micromass) QM; thiết bị HPLC: loại Agilent 1100; cột: Agilent ZORBAX Extend-C18 3,0 x 50 mm 3,5 micron; pha động A: 1 l nước + 0,01 mol amoni cacbonat, pha động B: 1 l axetonitril; gradien: 0,0 phút 98% A → 0,2min 98% A → 3,0 phút 5% A → 4,5 phút 5% A ; lò sấy: 40°C; lưu lượng: 1,75ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

Phương pháp 8 (GC-MS): Thiết bị MS: WatersWaters (Micromass) Quattro Micro; thiết bị HPLC: loại Agilent 1100; cột: YMC-Triart C18 3 μ 50 x 3 mm; pha động A: 1 l nước + 0,01 mol amoni cacbonat, pha động B: 1 l axetonitril; gradien: 0,0 phút 100% A → 2,75 phút 5% A → 4,5 phút 5% A; lò sấy: 40°C; lưu lượng: 1,25ml/phút; phát hiện UV: 210nm

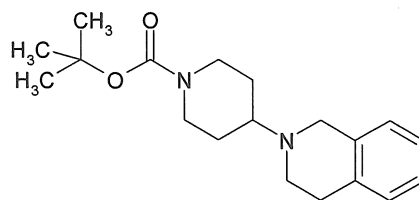
Phương pháp 9 (HPLC điều chế): Cột: Waters XBridge, 50 x 19 mm, 10 μm, pha động A: nước + 0,5% amoni hydroxit, pha động B: axetonitril, 5 phút = 95% A, 25 phút = 50% A, 38 phút = 50% A, 38,1 phút = 5% A, 43 phút = 5% A, 43,01 phút = 95% A, 48,0 phút = 5% A; lưu lượng 20 ml/phút, phát hiện UV: 210nm.

Dữ liệu NMR được chỉ định trừ khi tín hiệu bị mờ do dung môi.

Nguyên liệu ban đầu

Ví dụ 1A

tert-Butyl 4-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-carboxylat



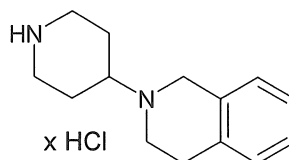
150 g (753 mmol) tert-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat và 120 g (903 mmol) 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin được hòa tan trong 1500 ml THF, và 239 g (1129 mmol) natri triaxetoxibohydrua được bổ sung vào trong khi nhiệt độ của hỗn hợp được giữ ở khoảng 30°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 1 giờ nữa, và sau đó, khoảng 1000 ml dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào. Hỗn hợp này được chiết bằng khoảng 500ml etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng 500ml dung dịch natri bicacbonat bão hòa nữa và bằng 200ml dung dịch natri clorua bão hòa. Tiếp đó, pha hữu cơ được làm khô trên natri sulphat, lọc và cô. Quy trình này tạo ra 234g (98% theo lý thuyết) sản phẩm đích mà nó được xử lý tiếp mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS [Phương pháp 1]: $R_t = 0,72$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 317 (M + H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,47 (s, 9 H) 1,48 - 1,60 (m, 2 H) 1,75 - 1,94 (m, 3 H) 2,56 - 2,66 (m, 1 H) 2,67 - 2,81 (m, 2 H) 2,81 - 2,93 (m, 4 H) 3,78 (s, 2 H) 4,08 - 4,27 (m, 1 H) 6,98 - 7,05 (m, 1 H) 7,07 - 7,14 (m, 3 H).

Ví dụ 2A

2-(Piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua



210g (664mmol) hợp chất từ ví dụ 1A được hòa tan trong 1600ml diclometan, và 830ml (3318mmol) dung dịch hydro clorua 4M trong dioxan được bổ sung vào, trong khi nhiệt độ của hỗn hợp được giữ ở 25-30°C. Sản phẩm này bắt đầu kết tinh sau khi

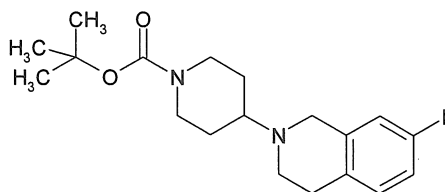
việc bổ sung hoàn thành khoảng 1/3. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 20 giờ nữa, và sau đó, khoảng 2000ml tert-butyl metyl ete được bổ sung vào. Chất kết tủa tạo ra được lọc ra bằng cách hút, rửa bằng tert-butyl metyl ete và làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Quy trình này tạo ra 185g (97% theo lý thuyết) sản phẩm đích dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC-MS [Phương pháp 7]: $R_t = 2,08$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 217$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,96 - 2,20 (m, 2H), 2,28 - 2,44 (m, 2H), 2,81 - 3,51 (m, 6H), 3,51 - 3,80 (m, 3H), 4,33 - 4,51 (m, 2H), 7,17 - 7,35 (m, 4H), 8,92 - 9,10 (m, 1H), 9,12 - 9,32 (m, 1H), 11,47 (br. s, 1H).

Ví dụ 3A

tert-Butyl 4-(7-fluoro-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-carboxylat

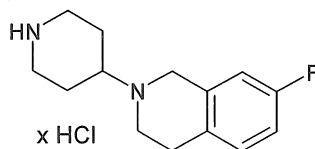


1,40 g (7,03 mmol) tert-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat, 1,58 g (8,43 mmol) 7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua và 2,45 ml (14,05 mmol) N,N-diisopropylethylamine được hòa tan trong 50 ml diclometan, và khoảng 1,5 g rây phân tử (4Å) được bổ sung vào. Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, 2,23 g (10,54mmol) natri triaxetoxybohđrua được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Để tinh sạch, hỗn hợp này được pha loãng với khoảng 50ml diclometan và rửa hai lần bằng khoảng 100ml dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Các pha nước kết hợp được chiết một lần bằng khoảng 50 ml diclometan. Hỗn hợp này được chiết bằng khoảng 500ml etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng 500ml dung dịch natri bicacbonat bão hòa nữa và bằng 200ml dung dịch natri clorua bão hòa. Tiếp theo, các pha hữu cơ hỗn hợp được làm khô trên natri sulphat, lọc và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng xyclohexan/etyl axetat 5:1 - 2:1). Quy trình này tạo ra 1,58g (67% theo lý thuyết) sản phẩm đích.

LC-MS [Phương pháp 3]: $R_t = 0,62$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 335$ ($M + H$)⁺

Ví dụ 4A

7-Flo-2-(piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua



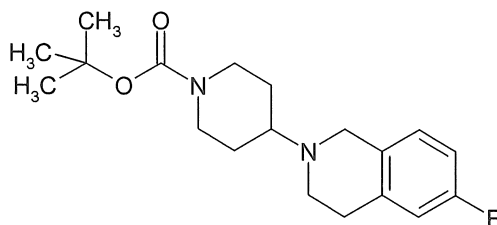
1,58 g (4,72 mmol) hợp chất từ ví dụ 3A được hòa tan trong khoảng 30 ml diclometan, và 7,1 ml (28,35 mmol) dung dịch hydroclorua 4M trong dioxan được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 20 giờ nữa, và sau đó, khoảng 100 ml dietyl ete được bổ sung vào. Chất kết tủa thu được được lọc ra bằng cách hút, rửa bằng dietyl ete và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Quy trình này tạo ra 1,17 g (81% theo lý thuyết) sản phẩm đích dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC-MS [Phương pháp 3]: $R_t = 0,18$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 235$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,96 - 2,17 (m, 2 H), 2,27 - 2,43 (m, 2 H), 2,85 - 3,08 (m, 3 H), 3,50 - 3,62 (m, 1 H), 3,20 - 3,47 (m, 3H), 3,63 - 3,78 (m, 1 H), 4,30 - 4,58 (m, 2 H), 7,07 - 7,17 (m, 2 H), 7,21 - 7,41 (m, 1 H), 8,86 - 9,26 (m, 1 H), 11,49 - 11,79 (m, 2 H).

Ví dụ 5A

tert-Butyl 4-(6-flo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-carboxylat



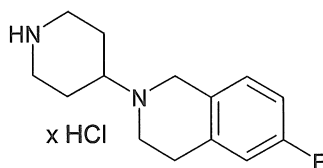
1,73g (8,66mmol) tert-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat, 1,95g (10,39mmol) 6-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua và 3,02ml (17,32mmol) N,N-diisopropyletylamin được hòa tan trong 50ml diclometan, và khoảng 10g rây phân tử (4Å) được bổ sung vào. Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó, 2,75g (12,99mmol) natri triaxetoxybohđrua được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Để tinh sạch, hỗn hợp này

được pha loãng với khoảng 50ml diclometan và rửa hai lần bằng khoảng 100ml dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Các pha nước kết hợp được chiết một lần bằng khoảng 50 ml diclometan. Hỗn hợp này được chiết bằng khoảng 500ml etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng 500ml dung dịch natri bicacbonat bão hòa nữa và bằng 200ml dung dịch natri clorua bão hòa. Tiếp theo, các pha hữu cơ hỗn hợp được làm khô trên natri sulphat, lọc và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng xyclohexan/etyl axetat 2:1 - 1:1). Quy trình này tạo ra 2,73g (94% theo lý thuyết) sản phẩm đích.

LC-MS [Phương pháp 1]: $R_t = 0,70$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 335$ ($M + H$)⁺

Ví dụ 6A

6-flo-2-(piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua



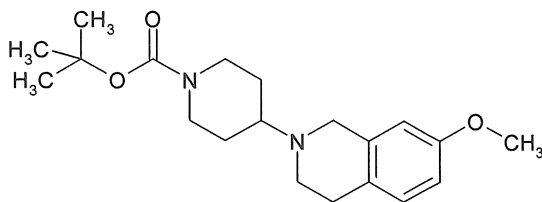
2,73g (8,16mmol) hợp chất từ ví dụ 5A được hòa tan trong khoảng 60ml diclometan, và 10,2ml (40,82mmol) dung dịch clohydric 4M trong dioxan được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 20 giờ nữa, và sau đó, khoảng 100 ml dietyl ete được bổ sung vào. Chất kết tủa thu được được lọc ra bằng cách hút, rửa bằng dietyl ete và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Quy trình này tạo ra 2,24 g (89% theo lý thuyết) sản phẩm đích dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC-MS MS [Phương pháp 8]: $R_t = 2,20$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 235$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,99 - 2,15 (m, 2 H), 2,28 - 2,42 (m, 2 H), 2,85 - 3,11 (m, 3 H), 3,50 - 3,62 (m, 1 H), 3,24 - 3,48 (m, 3H), 3,50 - 3,72 (m, 2 H), 4,30 - 4,50 (m, 2 H), 7,10 - 7,19 (m, 2 H), 7,25 - 7,34 (m, 1 H), 9,04 (s br, 1 H), 9,24 (s br, 1 H), 11,65 (s br, 1 H).

Ví dụ 7A

tert-Butyl 4-(7-metoxi-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-carboxylat

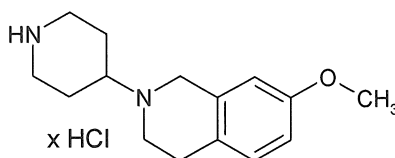


Tương tự với hợp chất từ ví dụ 5A, 3,27 g (16,42 mmol) tert-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat, 3,93 g (10,39 mmol) 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua và 5,72 ml (32,84 mmol) N,N-diisopropyletylamin được cho phản ứng với 5,22 g (24,63 mmol) natri triaxetoxibohydrua. Quy trình này tạo ra 5,33 g (92% theo lý thuyết) sản phẩm đích.

LC-MS [Phương pháp 1]: $R_t = 0,60$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 347$ ($M + H$)⁺

Ví dụ 8A

7-Metoxi-2-(piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua



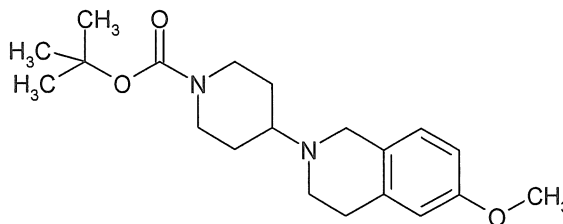
Tương tự với hợp chất từ ví dụ 6A, 5,33 g (15,17 mmol) hợp chất từ ví dụ 7A được cho phản ứng với 22,75 mg (91,01 mmol) dung dịch hydro clorua 4M trong dioxan. Quy trình này tạo ra 4,39 g (91% theo lý thuyết) sản phẩm đích dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC-MS MS [Phương pháp 8]: $R_t = 3,04$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 247$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,97 - 2,05 (m, 2 H) 2,25 - 2,42 (m, 2 H) 2,84 - 3,03 (m, 3 H) 3,11 - 3,22 (m, 1 H) 3,30 - 3,61 (m, 4 H), 3,62 - 3,71 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 4,31 - 4,47 (m, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 8,89 - 9,04 (m, 2 H), 11,21 (br. s, 1 H).

Ví dụ 9A

tert-Butyl 4-(6-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-carboxylat

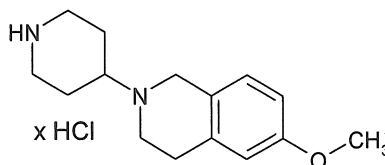


Tương tự với hợp chất từ ví dụ 5A, 2,59g (13,02mmol) tert-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat và 2,55g (15,62mmol) 6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinolin được cho phản ứng với 4,14g (19,53mmol) natri triacetoxymetana. Quy trình này tạo ra 4,28g (91% theo lý thuyết) sản phẩm đích.

LC-MS [Phương pháp 1]: $R_t = 0,65$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 347$ ($M + H$)⁺

Ví dụ 10A

6-Metoxy-2-(piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua



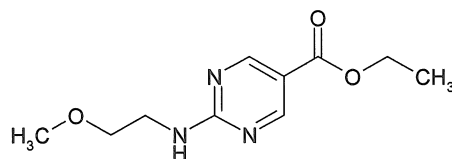
Tương tự với hợp chất từ ví dụ 6A, 4,28g (11,86mmol) hợp chất từ ví dụ 9A được cho phản ứng với 17,79 mg (71,15mmol) dung dịch hydro clorua 4M trong dioxan. Quy trình này tạo ra 3,50 g (92% theo lý thuyết) sản phẩm đích dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC-MS MS [Phương pháp 8]: $R_t = 2,62$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 247$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,97 - 2,13 (m, 2 H), 2,27 - 2,41 (m, 2 H), 2,85 - 3,06 (m, 3 H), 3,11 - 3,49 (m, 4 H), 3,49 - 3,71 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,26 - 4,43 (m, 2 H), 6,81 - 6,89 (m, 2 H), 7,15 (d, 1 H), 8,88 - 9,20 (m, 2 H), 11,31 (br. s, 1 H).

Ví dụ 11A

Etyl 2-[(2-metoxyletyl)amino]pyrimidin-5-carboxylat



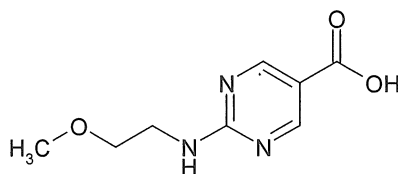
0,42 ml (4,8 mmol) 2-metoxyletylamin được bổ sung từng giọt vào huyền phù chứa 1,00 g (4,34 mmol) etyl 2-(metylsulfonyl)pyrimidin-5-carboxylat và 1,80 g (13,0 mmol) kali carbonat trong 10 ml axetonitril. Sau 4 giờ khuấy ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được hấp thụ trong diclometan và nước. Các pha được tách, pha nước được chiết bằng diclometan và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulphat, lọc và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel (giải hấp bằng xyclohexan/etyl axetat 95:5 - 70:30), tạo ra 485 mg (50% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS [Phương pháp 1]: $R_t = 0,69$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 226$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,29 (t, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,43 - 3,57 (m, 4H), 4,26 (q, 2H), 8,06 (br, s, 1H), 8,67 - 8,77 (m, 2H).

Ví dụ 12A

Axit 2-[(2-Metoxyletyl)amino]pyrimidin-5-carboxylic



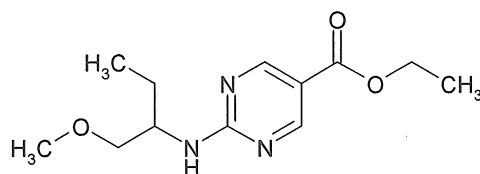
10,8 ml dung dịch natri hydroxit 1N được bổ sung vào dung dịch chứa 485 mg (2,15 mmol) etyl 2-[(2-metoxyletyl)amino]pyrimidin-5-carboxylat trong 10 ml dioxan, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Để tinh sạch, hỗn hợp phản ứng được cô và axit hóa bằng axit clohydric 1N. Chất kết tủa thu được được lọc ra, rửa hai lần bằng nước và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Quá trình này tạo ra 280 g (66% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

LC-MS [Phương pháp 8]: $R_t = 0,44$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 198$ ($M + H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,25 (s, 3H), 3,42 - 3,56 (m, 4H), 7,99 (t, 1H), 8,63 - 8,76 (m, 2H), 12,7 (br. s, 1H).

Ví dụ 13A

(*rac*)-Etyl 2-[(1-metoxibutan-2-yl)amino]pyrimidin-5-carboxylat



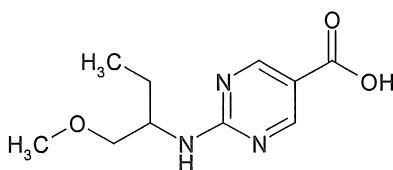
Tương tự như hợp chất từ ví dụ 11A, 493 mg (4,8 mmol) 1-metoxy-2-aminobutan, 1,00 g (4,34 mmol) etyl 2-(metylsulphonyl)pyrimidin-5-carboxylat và 1,80 g (13,0 mmol) kali cacbonat được cho phản ứng trong 10 ml axetonitril. Quá trình này tạo ra 412 g (37% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

LC-MS [Phương pháp 8]: R_t = 2,56 phút; MS (ESIpos): m/z = 254 ($M + H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,86 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,39 - 1,53 (m, 1H), 1,59 (dd, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,27 - 3,35 (m, 1H), 3,36 - 3,42 (m, 1H), 4,07 - 4,18 (m, 1H), 4,25 (q, 2H), 7,92 (d, 1H), 8,65 - 8,75 (m, 2H).

Ví dụ 14A

Axit (*rac*)-2-[(1-Metoxibutan-2-yl)amino]pyrimidin-5-carboxylic



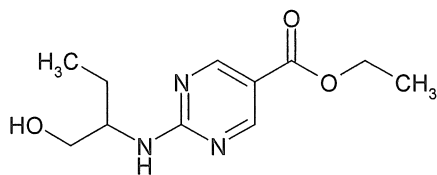
412 mg (1,63 mmol) hợp chất từ ví dụ 13A được cho phản ứng tương tự như hợp chất từ ví dụ 12A. Quá trình này tạo ra 280 g (76% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

LC-MS [Phương pháp 8]: R_t = 1,46 phút; MS (ESIpos): m/z = 226 ($M + H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,86 (t, 3H), 1,39 - 1,53 (m, 1H), 1,53 - 1,68 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,27 - 3,34 (m, 1H tín hiệu dưới nước), 3,36 - 3,42 (m, 1H), 4,06 - 4,17 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,63 - 8,74 (m, 2H), 12,66 (br. s, 1H).

Ví dụ 15A

(*rac*)-etyl 2-[(1-hydroxybutan-2-yl)amino]pyrimidin-5-carboxylat



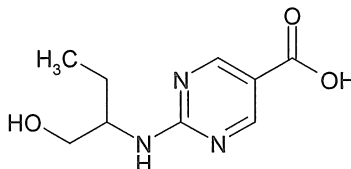
Tương tự như hợp chất từ ví dụ 11A, 0,45 ml (4,8 mmol) DL-2-amino-1-butanol, 1,00 g (4,34 mmol) etyl 2-(metylsulphonyl)pyrimidin-5-carboxylat và 1,80 g (13,0 mmol) kali cacbonat được cho phản ứng trong 10 ml axetonitril. Quy trình này tạo ra 485 mg (46% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS [Phương pháp 1]: $R_t = 0,75$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 240$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,81 – 0,90 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,37 – 1,51 (m, 1H), 1,60 – 1,73 (m, 1H), 3,34 – 3,41 (m, 1H), 3,42 – 3,50 (m, 1H), 3,89 – 3,99 (m, 1H), 4,25 (q, 2H), 4,66 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,70 (d, 2H).

Ví dụ 16A

Axit (*rac*)-2-[(1-Hydroxybutan-2-yl)amino]pyrimidin-5-carboxylic



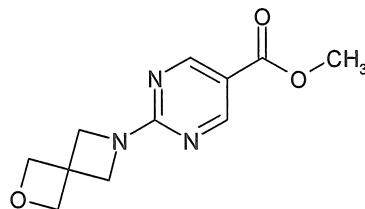
1,4 mg (4,05 mmol) dung dịch natri hydroxit 3N được bổ sung vào 485 mg (2,03 mmol) hợp chất từ ví dụ 15A trong 5,0 ml ethanol, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Để tinh sạch, hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl 1N. Chất kết tủa thu được được lọc ra, rửa hai lần bằng nước và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Sau đó, pha nước được chiết hai lần mỗi lần bằng 30 ml etyl axetat, và pha hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô đặc. Quá trình này tạo ra tổng số 250 mg (58% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS [Phương pháp 1]: $R_t = 0,44$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 212$ ($M + H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0,86 (t, 3H), 1,34 - 1,52 (m, 1H), 1,56 - 1,74 (m, 1H), 3,31 - 3,50 (m, 3H), 3,84 - 3,99 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,68 (d, 2H), 12,67 (br. s, 1H).

Ví dụ 17A

Metyl 2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)pyrimidin-5-carboxylat



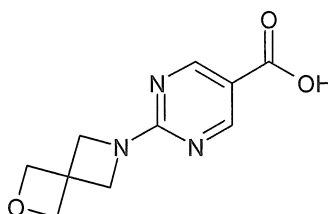
14,70 g (85,18 mmol) metyl 2-clopyrimidin-5-carboxylat được hòa tan trong 200 ml axetonitril, và 41,20 mg kali cacbonat (298,14 mmol) được bổ sung vào. 24,17 g (127,77 mmol) muối 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan oxalat, được điều chế theo Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 4512–4515, sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong khoảng 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy với nước và chiết ba lần mỗi lần bằng 200 ml etyl axetat. Sau đó, pha nước được chiết một lần bằng khoảng 200 ml diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô trên natri sulphat, lọc và cô. Phần cặn được khuấy với khoảng 200 ml dietyl ete. Chất rắn kết tủa được lọc ra bằng cách hút, rửa bằng chút ít dietyl ete và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Quy trình này tạo ra 17,70 mg (88% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC-MS [Phương pháp 1]: R_t = 0,61 phút; MS (ESIpos): m/z = 236 ($M + H$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 3,33 (s, 3H), 4,32 (s, 4H), 4,73 (s, 4H), 8,70 - 8,81 (m, 2H).

Ví dụ 18A

Axit 2-(2-Oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)pyrimidin-5-carboxylic



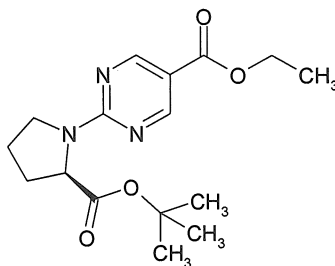
17,7 g metyl 2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)pyrimidin-5-carboxylat (75mmol) ban đầu được nạp trong 120 ml etanol, 148 ml dung dịch natri hydroxit 1M được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được cô sau đó lúc đầu được hòa tan sơ bộ trong khoảng 150 ml nước và sau đó điều chỉnh đến độ pH = 5 bằng axit clohydric 1M. Sản phẩm kết tủa được lọc ra bằng cách hút và rửa bằng nước. Quy trình này tạo ra 16,3 mg sản phẩm (49% theo lý thuyết).

LC-MS [Phương pháp 7]: $R_t = 0,53$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 222$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 4,30 (s, 4H), 4,73 (s, 4H), 8,74 (s, 2H), 12,87 (br. s, 1H).

Ví dụ 19A

Etyl 2-[(2R)-2-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-1-yl]pyrimidin-5-carboxylat



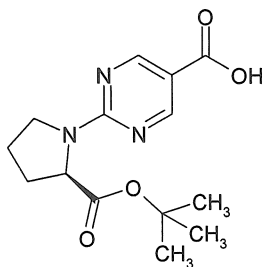
818 mg (4,78 mmol) t-butyl D-prolinat được bổ sung từng giọt vào huyền phù chứa 1,00 g (4,34 mmol) etyl 2-(metylsulfonyl)pyrimidin-5-carboxylat và 2,40 g (17,4 mmol) kali cacbonat trong 10 ml axetonitril. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và lọc ra, phần cặn được rửa bằng etyl axetat/diclometan và dịch lọc được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel (giải hấp bằng xyclohexan/etyl axetat 95:5 - 70:30), tạo ra 564 mg (40% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS [Phương pháp 1]: $R_t = 1,19$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 322$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,29 (t, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,87 - 2,04 (m, 3H), 2,26 - 2,39 (m, 1H), 3,57 - 3,75 (m, 2H), 4,27 (q, 2H), 4,44 - 4,48 (m, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,83 (d, 1H).

Ví dụ 20A

Axit 2-[(2R)-2-(tert-Butoxycarbonyl)pyrrolidin-1-yl]pyrimidin-5-carboxylic



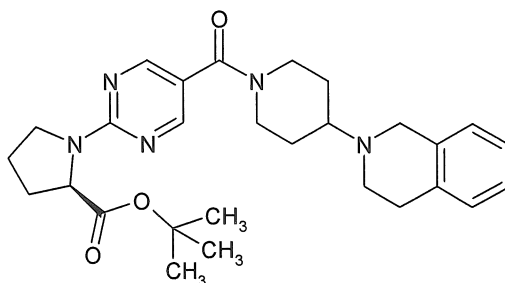
8,6 ml dung dịch lithi hydroxit 1N được bổ sung vào dung dịch chứa 564 mg (1,76 mmol) hợp chất từ ví dụ 19A trong 20 ml THF/metanol (5:1), và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Để tinh sạch, hỗn hợp phản ứng được cô, axit hóa bằng axit clohydric 6N và cô đặc. Phần cặn thu được được nghiền tinh chế bằng nước. Chất rắn kết tủa được lọc ra, rửa bằng nước, và làm khô trong buồng sấy chân không ở 50°C. Quy trình này tạo ra 400 mg (78% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS [Phương pháp 1]: $R_t = 0,90$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 294$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,37 (s, 9H), 1,87 - 2,04 (m, 3H), 2,25 - 2,37 (m, 1H), 3,56 - 3,73 (m, 2H), 4,41 - 4,49 (m, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 12,41 - 13,33 (br. s, 1H).

Ví dụ 21A

tert-Butyl 1-(5-{[4-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}pyrimidin-2-yl)-D-prolinat



Tương tự như hợp chất từ ví dụ 1, 100 mg (0,341 mmol) hợp chất từ ví dụ 20A và 99 mg (0,341 mmol) hợp chất từ ví dụ 2A được cho phản ứng với 0,42 ml (2,4 mmol) N,N-diisopropyletylamin và 0,24 ml (0,41 mmol) T3P (50% trọng lượng nồng

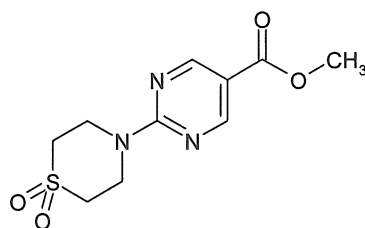
độ dung dịch trong ethyl axetat). Quy trình này tạo ra 97 mg (58% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS [Phương pháp 8]: $R_t = 2,98$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 492$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,38 (s, 9H), 1,45 - 1,62 (m, 2H), 1,76 - 1,90 (m, 2H), 1,90 - 2,04 (m, 3H), 2,26 - 2,37 (m, 1H), 2,65 - 2,74 (m, 1H), 2,77 (s, 4H), 2,80 - 3,25 (m, 2H), 3,5 - 5,0 (br m, 2H), 3,57 - 3,67 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 4,37 - 4,45 (m, 1H), 7,00 - 7,12 (m, 4H), 8,39 - 8,53 (m, 2H).

Ví dụ 22A

Metyl 2-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)pyrimidin-5-carboxylat

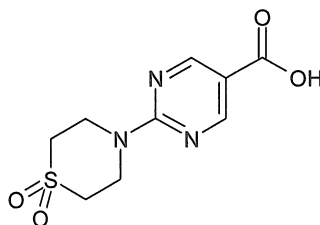


55 mg metyl 2-clopyrimidin-5-carboxylat (0,32 mmol) và 43 mg thiomorpholin 1,1-dioxid (0,32 mmol) ban đầu được nạp trong 1 ml N-metylmorpholinon, và 40 mg natri cacbonat (0,38 mmol) được bổ sung vào. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 20 giờ. Hỗn hợp này được khuấy với nước và sản phẩm kết tủa được lọc ra bằng cách hút và rửa bằng nước. Quy trình này tạo ra 62 mg (72% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC-MS [Phương pháp 1]: $R_t = 0,64$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 272$ ($M + H$)⁺

Ví dụ 23A

Axit 2-(1,1-Dioxidothiomorpholin-4-yl)pyrimidin-5-carboxylic



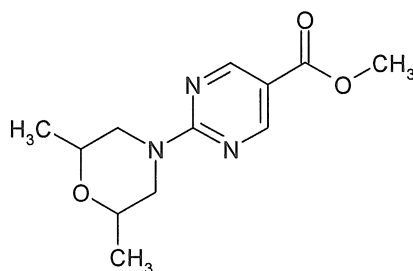
69 mg (0,25 mmol) hợp chất từ ví dụ 22A được hòa tan trong 2 ml metanol/THF 1/1, và sau đó 0,25 ml dung dịch natri hydroxit 2N (0,50 mmol) được bổ sung vào.

Hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô và hấp thụ trong nước. Tiếp đó, hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch nước axit clohydric 1M và chiết hai lần bằng khoảng 20 ml etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat, lọc và cô. Phần cặn được làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Quy trình này tạo ra 52 mg (79% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này mà được cho phản ứng tiếp không cần tinh chế thêm.

LC-MS [Phương pháp 1]: $R_t = 0,48$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 258$ ($M + H$)⁺

Ví dụ 24A

Metyl 2-[-2,6-dimetylmorpholin-4-yl]pyrimidin-5-carboxylat (chất đồng phân *cis*)

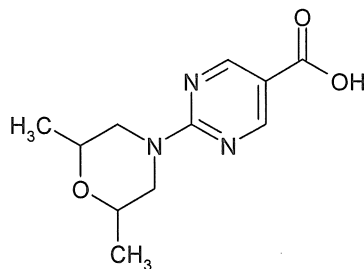


150 mg metyl 2-clopyrimidin-5-carboxylat (0,87 mmol) và 150 mg 2,6-dimetylmorpholin (1,30 mmol) ban đầu được nạp trong 3 ml axetonitril, và 420 mg kali cacbonat (3,04 mmol) được bổ sung vào. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 20 giờ. Hỗn hợp này được khuấy với nước và sau đó chiết hai lần bằng khoảng 20 ml etyl axetat. Các pha hữu cơ được làm khô trên natri sulphat, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 8:1 - 5:1). Quy trình này tạo ra 124 mg (57% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC-MS [Phương pháp 1]: $R_t = 0,97$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 252$ ($M + H$)⁺

Ví dụ 25A

Axit 2-[-2,6-Dimetylmorpholin-4-yl]pyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân *cis*)

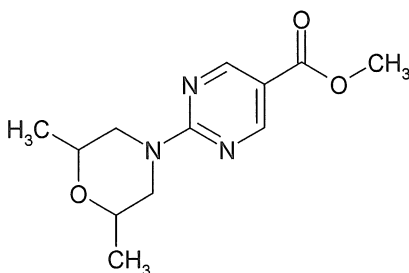


124 mg (0,49 mmol) hợp chất từ ví dụ 24A đầu tiên được nạp trong 2 ml metanol/THF 1:1, và tiếp theo, 0,49 ml dung dịch natri hydroxit 2N được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô và hấp thụ trong nước. Tiếp đó, hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch nước axit clohydric 1M và chiết hai lần bằng khoảng 20 ml etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat, lọc và cô. Phần cặn được làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Quy trình này tạo ra 106 g (91 % theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục mà được cho phản ứng tiếp không cần tinh chế thêm.

LC-MS [Phương pháp 1]: $R_t = 0,72$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 238$ ($M + H$)⁺

Ví dụ 26A

Metyl 2-[-2,6-dimetylmorpholin-4-yl]pyrimidin-5-carboxylat (chất đồng phân *trans*)



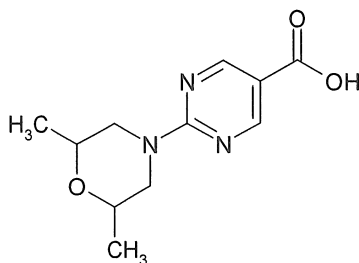
150 mg metyl 2-clopyrimidin-5-carboxylat (0,87 mmol) và 150 mg 2,6-dimetylmorpholin (1,30 mmol) ban đầu được nạp trong 3 ml axetonitril, và 420 mg kali cacbonat (3,04 mmol) được bổ sung vào. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 20 giờ. Hỗn hợp này được khuấy với nước và sau đó chiết hai lần bằng khoảng 20 ml etyl axetat. Các pha hữu cơ được làm khô trên natri sulphat, sau đó lọc và cô

đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 8:1 - 5:1). Quy trình này tạo ra 38 mg sản phẩm (17% theo lý thuyết).

LC-MS [Phương pháp 1]: $R_t = 0,91$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 252$ ($M + H$)⁺

Ví dụ 27A

Axit 2-[-2,6-Dimetylmorpholin-4-yl]pyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân *trans*)

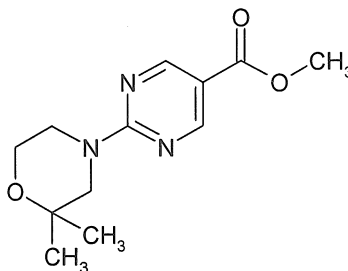


35 mg (0,14 mmol) hợp chất từ ví dụ 26A đầu tiên được nạp trong 2 ml metanol/THF 1:1, và tiếp theo, 0,14 ml (0,28 mmol) dung dịch natri hydroxit 2N được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô và hấp thụ trong nước. Tiếp đó, hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch nước axit clohydric 1M và chiết hai lần bằng khoảng 20 ml etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat, lọc và cô. Phần cặn được làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Quy trình này tạo ra 27 g (78 % theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục mà được cho phản ứng tiếp không cần tinh chế thêm.

LC-MS [Phương pháp 1]: $R_t = 0,68$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 238$ ($M + H$)⁺

Ví dụ 28A

Metyl 2-(2,2-dimetylmorpholin-4-yl)pyrimidin-5-carboxylat

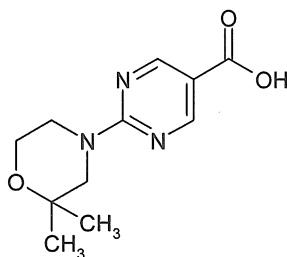


75 mg methyl 2-clopyrimidin-5-carboxylat (0,44 mmol) và 99 mg 2,2-dimethylmorpholin hydroclorua (0,65 mmol) ban đầu được nạp trong 3 ml axetonitril, và 300 mg kali cacbonat (2,17 mmol) được bổ sung vào. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 20 giờ. Hỗn hợp này được khuấy với nước và sau đó chiết hai lần bằng khoảng 20 ml etyl axetat. Các pha hữu cơ được làm khô trên natri sulphat, sau đó lọc và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 8:1 - 5:1). Quy trình này tạo ra 104 mg sản phẩm (95% theo lý thuyết).

LC-MS [Phương pháp 1]: $R_t = 0,91$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 252$ ($M + H$)⁺

Ví dụ 29A

Axit methyl 2-(2,2-dimethylmorpholin-4-yl)pyrimidin-5-carboxylic

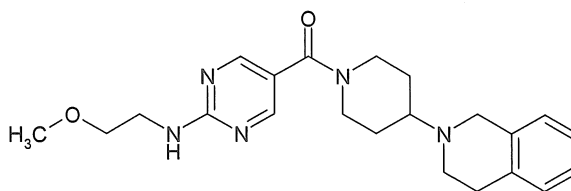


104 mg (0,41 mmol) hợp chất từ ví dụ 28A ban đầu được nạp trong 2 ml metanol/THF 1/1, và sau đó 0,41 ml (0,82 mmol) dung dịch natri hydroxit 2N được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô và hấp thụ trong nước. Tiếp đó, hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch nước axit clohydric 1M và chiết hai lần bằng khoảng 20 ml etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat, lọc và cô. Phần cặn được làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Quy trình này tạo ra 86 g (88 % theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục mà được cho phản ứng tiếp không cần tinh chế thêm.

LC-MS [Phương pháp 1]: $R_t = 0,67$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 238$ ($M + H$)⁺

Ví dụ 1

[4-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-yl]{2-[(2-metoxyletyl)amino]pyrimidin-5-yl}metanon



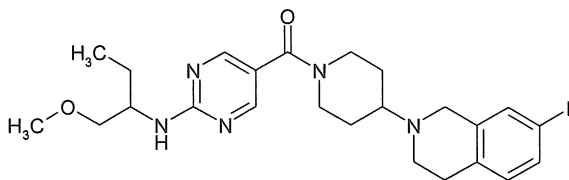
0,35 ml (2,0 mmol) N,N-diisopropyletylamin và 0,20 ml (0,34 mmol) T3P (nồng độ dung dịch trong ethyl axetat 50% trọng lượng) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 56 mg (0,28 mmol) hợp chất từ ví dụ 12A và 72 mg (0,29 mmol) hợp chất từ ví dụ 2A trong 2,4 ml axetonitril, và hỗn hợp này sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Để tinh sạch, 1 ml dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào, hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút, lọc qua cột Extrelut và giải hấp bằng diclometan và dịch lọc được cô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế [Phương pháp 9], tạo ra 47 mg (41% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS [Phương pháp 8]: $R_t = 2,34$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 396$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,45 - 1,62 (m, 2H), 1,79 - 1,92 (m, 2H), 2,63 - 2,74 (m, 1H), 2,77 (s, 4H), 2,81 - 3,19 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,41 - 3,52 (m, 4H), 3,70 (s, 2H), 3,78 - 4,64 (m, 2H), 7,00 - 7,21 (m, 4H), 7,57 - 7,65 (m, 1H), 8,29 - 8,44 (m, 2H).

Ví dụ 2

(rac)-[4-(7-Flo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-yl]{2-[(1-metoxibutan-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}metanon



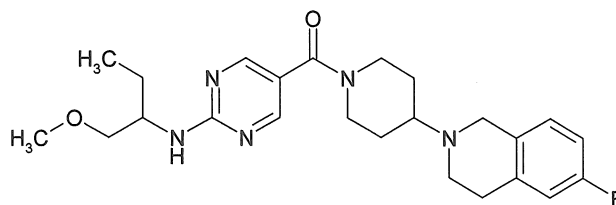
Tương tự như hợp chất từ ví dụ 1, 56 mg (0,249 mmol) hợp chất từ ví dụ 13A và 76,4 mg (0,294 mmol) hợp chất từ ví dụ 4A được cho phản ứng với 0,30 ml (1,7 mmol) N,N-diisopropyletylamin và 0,17 ml (0,30 mmol) T3P (nồng độ dung dịch trong ethyl axetat 50% trọng lượng). Quy trình này tạo ra 56,0 mg (51% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS [Phương pháp 8]: $R_t = 2,63$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 442$ ($M + H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0,87 (t, 3H), 1,39 - 1,70 (m, 4H), 1,77 - 1,91 (m, 2H), 2,63 - 2,80 (m, 5H), 2,81 - 3,16 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,27 - 3,34 (m, 1H tín hiệu dưới nước), 3,36 - 3,43 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,79 - 4,47 (m, 3H), 6,85 - 6,97 (m, 2H), 7,06 - 7,15 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,36 (s, 2H).

Ví dụ 3

(*rac*)-[4-(6-Flo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-yl]{2-[(1-metoxybutan-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}metanon



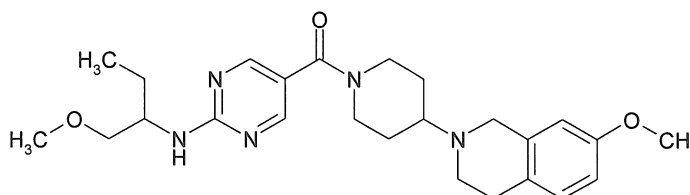
Tương tự như hợp chất từ ví dụ 1, 56 mg (0,249 mmol) hợp chất từ ví dụ 13A và 76,4 mg (0,294 mmol) hợp chất từ ví dụ 6A được cho phản ứng với 0,30 ml (1,7 mmol) N,N-diisopropyletylamin và 0,17 ml (0,30 mmol) T3P (nồng độ dung dịch trong etyl axetat 50% trọng lượng). Quy trình này tạo ra 61 mg (55% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS [Phương pháp 8]: R_t = 2,62 phút; MS (ESIpos): m/z = 442 ($M + H$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0,87 (t, 3H), 1,40 - 1,67 (m, 4H), 1,78 - 1,92 (m, 2H), 2,64 - 2,83 (m, 5H), 2,83 - 3,14 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,27 - 3,35 (m, 1H tín hiệu dưới nước), 3,35 - 3,42 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,72 - 4,55 (m, 3H), 6,88 - 6,96 (m, 2H), 7,04 - 7,12 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,36 (s, 2H).

Ví dụ 4

(*rac*)-{2-[(1-Metoxybutan-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}[4-(7-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-yl]metanon



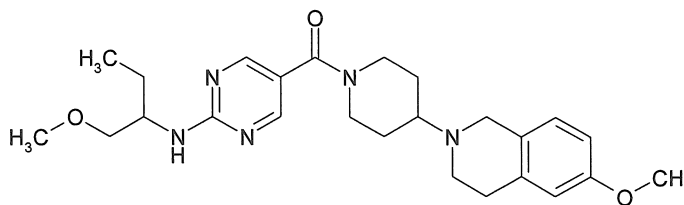
Tương tự như hợp chất từ ví dụ 1, 56 mg (0,25 mmol) hợp chất từ ví dụ 13A và 79 mg (0,29 mmol) hợp chất từ ví dụ 8A được cho phản ứng với 0,30 ml (1,7 mmol) N,N-diisopropyletylamin và 0,17 ml (0,30 mmol) T3P (nồng độ dung dịch trong etyl axetat 50% trọng lượng). Quy trình này tạo ra 67 mg (59% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS [Phương pháp 8]: $R_t = 2,57$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 454$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,87 (t, 3H), 1,39 - 1,70 (m, 4H), 1,78 - 1,90 (m, 2H), 2,63 - 2,78 (m, 5H), 2,81 - 3,13 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,31 (m, 1H tín hiệu dưới nước), 3,35 - 3,42 (m, 1H), 3,63 - 3,73 (m, 5H), 3,74 - 4,51 (m, 3H), 6,61 (d, 1H), 6,65 - 6,71 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,36 (s, 2H).

Ví dụ 5

(*rac*)-{2-[(1-Metoxibutan-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}[4-(6-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-yl]metanon



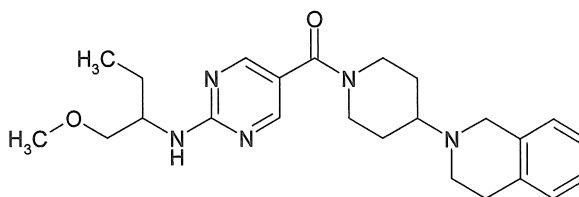
Tương tự như hợp chất từ ví dụ 1, 56 mg (0,25 mmol) hợp chất từ ví dụ 13A và 79 mg (0,29 mmol) hợp chất từ ví dụ 10A được cho phản ứng với 0,30 ml (1,7 mmol) N,N-diisopropyletylamin và 0,17 ml (0,30 mmol) T3P (nồng độ dung dịch trong etyl axetat 50% trọng lượng). Quy trình này tạo ra 52 mg (46% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS [Phương pháp 8]: $R_t = 2,55$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 454$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,87 (t, 3H), 1,39 - 1,67 (m, 4H), 1,77 - 1,90 (m, 2H), 2,62 - 2,79 (m, 5H), 2,81 - 3,13 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,27 - 3,34 (m, 1H tín hiệu dưới nước), 3,35 - 3,43 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,82 - 4,43 (m, 3H), 6,64 (d, 1H), 6,65 - 6,71 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,36 (s, 2H).

Ví dụ 6

(*rac*)-[4-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-yl]{2-[(1-metoxybutan-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}metanon



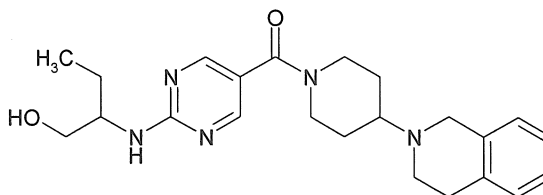
Tương tự như hợp chất từ ví dụ 1, 56 mg (0,25 mmol) hợp chất từ ví dụ 13A và 63 mg (0,29 mmol) hợp chất từ ví dụ 2A được cho phản ứng với 0,30 ml (1,7 mmol) N,N-diisopropyletylamin và 0,17 ml (0,30 mmol) T3P (nồng độ dung dịch trong etyl axetat 50% trọng lượng). Quy trình này tạo ra 52 mg (46% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS [Phương pháp 8]: $R_t = 2,60$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 424$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,87 (t, 3H), 1,38 - 1,68 (m, 4H), 1,79 - 1,92 (m, 2H), 2,64 - 2,74 (m, 1H), 2,77 (s, 4H), 2,81 - 3,12 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,27 - 3,33 (m, 1H tín hiệu dưới nước), 3,35 - 3,42 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,75 - 4,40 (m, 3H), 6,99 - 7,14 (m, 4H), 7,43 (d, 1H), 8,36 (s, 2H).

Ví dụ 7

(*rac*)-[4-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-yl]{2-[(1-hydroxybutan-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}metanon



0,29 ml (1,7 mmol) N,N-diisopropyletylamin và 0,17 ml (0,28 mmol) T3P (nồng độ dung dịch trong etyl axetat 50% trọng lượng) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 50 mg (0,24 mmol) hợp chất từ ví dụ 16A và 60 mg (0,24 mmol) hợp chất từ ví dụ 2A trong 2,0 ml axetonitril, và hỗn hợp này sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Để tinh sạch, 1 ml dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào, hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút, lọc qua cột Extrelut và giải hấp bằng diclometan

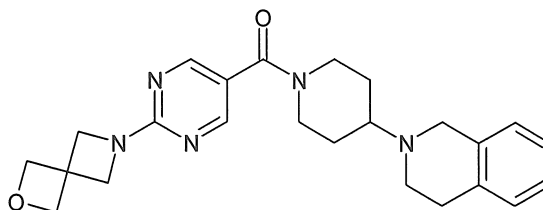
và dịch lọc được cô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế [Phương pháp 9], tạo ra 53 mg (54% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS [Phương pháp 8]: $R_t = 2,29$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 410$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,87 (t, 3H), 1,38 - 1,60 (m, 3H), 1,60 - 1,74 (m, 1H), 1,80 - 1,91 (m, 2H), 2,65 - 2,74 (m, 1H), 2,77 (s, 4H), 2,80 - 3,15 (m, 2H), 3,33 - 3,40 (m, 1H), 3,42 - 3,50 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,82 - 4,56 (m, 3H), 4,62 (t, 1H), 7,01 - 7,12 (m, 4H), 7,23 - 7,31 (m, 1H), 8,35 (s, 2H).

Ví dụ 8

[4-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-yl][2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)pyrimidin-5-yl]metanon



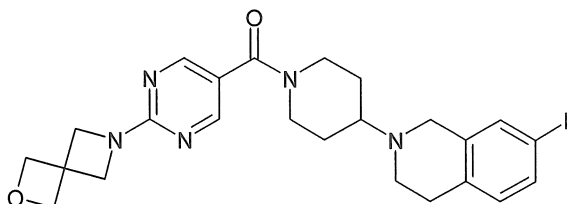
61,0 ml (350,3 mmol) N,N-diisopropyletylamin và 50,05 ml (84,1 mmol) T3P (nồng độ dung dịch trong etyl axetat 50% trọng lượng) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 15,5 mg (70,1 mmol) hợp chất từ ví dụ 18A và 20,27 mg (70,1 mmol) hợp chất từ ví dụ 2A trong 320 ml axetonitril, và hỗn hợp này sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Để tinh sạch, 100 ml dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó thêm 200 ml dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào, và hỗn hợp này được chiết bằng 500 ml etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa mỗi trường hợp một lần bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và dung dịch natri clorua, làm khô qua natri sulphat, lọc và cô đặc. 100 ml metanol được bổ sung vào sản phẩm thô thu được và hỗn hợp này được đun nóng đến 55°C, mà không tạo ra dung dịch trong. Hỗn hợp này được làm mát có khuấy đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó 250 ml dietyl ete được bổ sung vào. Sau 30 phút, chất rắn kết tủa được lọc ra bằng cách hút, rửa bằng chút ít dietyl ete và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 17,2 g (59% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC-MS [Phương pháp 1]: $R_t = 0,50$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 420$ ($M + H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,43 - 1,60 (m, 2H), 1,77 - 1,93 (m, 2H), 2,63 - 2,73 (m, 1H), 2,77 (s, 4H), 2,81 - 3,15 (m, 2H), 3,5 - 4,7 (br. M, 2H), 3,70 (s, 2H), 4,26 (s, 4H), 4,73 (s, 4H), 6,99 - 7,13 (m, 4H), 8,43 (s, 2H).

Ví dụ 9

[4-(7-Flo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-yl][2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)pyrimidin-5-yl]metanon



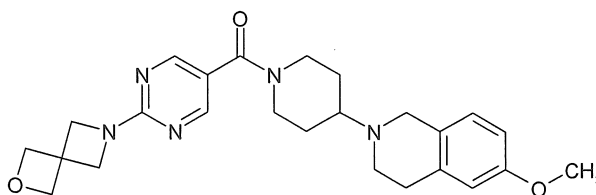
0,28 ml (1,6 mmol) N,N-diisopropyletylamin và 0,16 ml (0,27 mmol) T3P (nồng độ dung dịch trong etyl axetat 50% trọng lượng) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 58 mg (0,23 mmol) hợp chất từ ví dụ 18A và 69 mg (0,23 mmol) hợp chất từ ví dụ 4A trong 1,9 ml axetonitril, và hỗn hợp này sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Để tinh sạch, 1 ml dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào, hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút, lọc qua cột Extrelut và giải hấp bằng diclometan và dịch lọc được cô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế [Phương pháp 9], tạo ra 30 mg (29% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS [Phương pháp 8]: $R_t = 2,29$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 438$ ($M + H$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,43 - 1,57 (m, 2H), 1,77 - 1,89 (m, 2H), 2,75 (s, 5H), 2,79 - 3,24 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,00 - 5,00 (br m, 2H tín hiệu dưới nước), 4,26 (s, 4H), 4,73 (s, 4H), 6,86 - 6,96 (m, 2H), 7,11 (dd, 1H), 8,43 (s, 2H).

Ví dụ 10

[4-(6-Metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-yl][2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)pyrimidin-5-yl]metanon



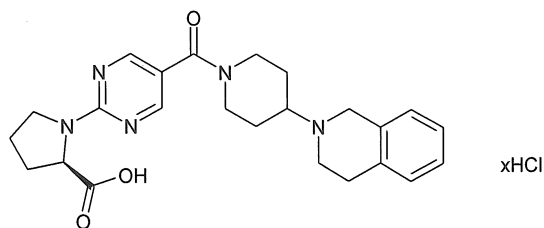
0,28 ml (1,6 mmol) N,N-diisopropyletylamin và 0,16 ml (0,27 mmol) T3P (nồng độ dung dịch trong ethyl axetat 50% trọng lượng) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 58 mg (0,23 mmol) hợp chất từ ví dụ 18A và 72 mg (0,23 mmol) hợp chất từ ví dụ 10A trong 1,9 ml axetonitril, và hỗn hợp này sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Để tinh sạch, 1 ml dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào, hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút, lọc qua cột Extrelut và giải hấp bằng diclometan và dịch lọc được cô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế [Phương pháp 9], tạo ra 30 mg (29% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS [Phương pháp 8]: $R_t = 2,21$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 450$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,44 - 1,58 (m, 2H), 1,79 - 1,89 (m, 2H), 2,60 - 2,78 (m, 5H), 2,79 - 3,21 (m, 2H), 3,00 - 5,00 (br m, 2H tín hiệu dưới nước), 3,62 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,26 (s, 4H), 4,72 (s, 4H), 6,62 - 6,70 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 8,43 (s, 2H).

Ví dụ 11

1-(5-{[4-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}pyrimidin-2-yl)-D-proline hydrochlorua



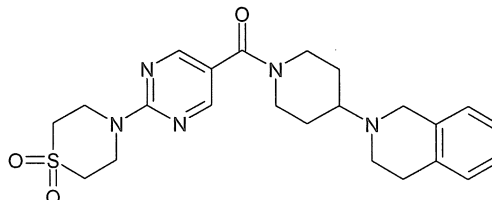
0,46 ml dung dịch hydro clorua 4N trong dioxan được bổ sung vào dung dịch chứa 90 mg (0,183 mmol) hợp chất từ ví dụ 21A trong 3,5 ml diclometan, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, thêm 0,46 ml dung dịch hydro clorua 4N trong dioxan được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy đến khi tất cả nguyên liệu ban đầu được chuyển hóa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô, và phần cặn thu được được nghiền tinh chế bằng dietyl ete. Chất rắn được lọc ra và làm khô trong điều kiện độ chân không cao, tạo ra 82 mg (94% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS [Phương pháp 1]: $R_t = 0,53$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 436$ ($M + H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,71 - 1,89 (m, 2H), 1,89 - 2,09 (m, 3H), 2,09 - 2,25 (m, 2H), 2,29 - 2,38 (m, 1H), 2,80 - 3,42 (m, 6H), 3,00 - 5,00 (br m, 3H tín hiệu dưới nước), 3,86 - 4,38 (m, 2H), 4,39 - 4,51 (m, 3H), 7,17 - 7,34 (m, 4H), 8,41 - 8,56 (m, 2H), 10,51 - 10,65 (m, 1H), 11,54 - 13,23 (m, 1H).

Ví dụ 12

[4-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-yl][2-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]metanon



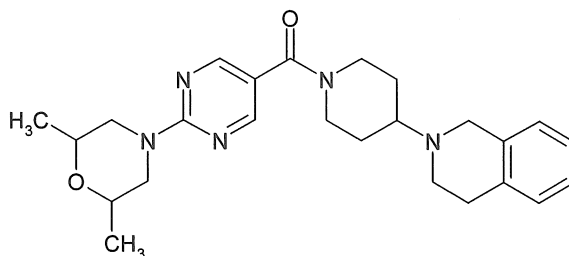
51 mg (0,20 mmol) hợp chất theo ví dụ 23A và 57 mg (0,20 mmol) hợp chất từ ví dụ 2A ban đầu được nạp trong 2 ml axetonitril, và 0,17 ml N,N-diisopropyletylamin (0,99 mmol) được bổ sung vào. Sau đó, 0,14 ml (0,24 mmol) T3P (nồng độ dung dịch trong etyl axetat 50% trọng lượng) được bổ sung vào từng giọt, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi cô đặc, phần cặn được pha loãng bằng 20 ml etyl axetat, và khoảng 10 ml dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa được bổ sung vào. Sau 10 phút, hỗn hợp này được pha loãng với nước và chiết hai lần mỗi lần bằng 20 ml etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và tiếp theo lọc, và dịch lọc được cô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế [Phương pháp 9]. Quy trình này tạo ra 62 mg (68% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC-MS [Phương pháp 1]: R_t = 0,54 phút; MS (ESIpos): m/z = 456 ($M + H$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,37 - 1,68 (m, 2H), 1,75 - 1,99 (m, 2H), 2,44 - 2,52 (m, 4H), 2,78 (br, s, 4H), 3,13 - 3,27 (m, 4H), 3,50 - 4,07 (m, 3H), 4,25 (br, s, 4H), 7,00 - 7,17 (m, 4H), 8,54 (s, 2H).

Ví dụ 13

[4-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-yl][2-(2,6-dimetylmorpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]metanon (*chất đồng phân cis*)



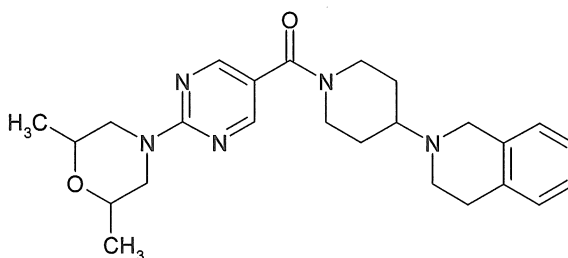
106 mg (0,45 mmol) hợp chất trong ví dụ 25A và 130 mg (0,45 mmol) hợp chất từ ví dụ 2A ban đầu được nạp trong 2 ml axetonitril, và 0,39 ml N,N-diisopropyletylamin (2,23 mmol) được bổ sung vào. Sau đó, 0,32 ml (0,54 mmol) T3P (nồng độ dung dịch trong etyl axetat 50% trọng lượng) được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi cô đặc, phần cặn được pha loãng bằng 20 ml etyl axetat, và khoảng 10 ml dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào. Sau 10 phút, hỗn hợp này được pha loãng với nước và chiết hai lần mỗi lần bằng 20 ml etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và tiếp theo lọc, và dịch lọc được cô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế [Phương pháp 9]. Quy trình này tạo ra 125 mg (58% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC-MS [Phương pháp 1]: $R_t = 0,63$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 436$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,15 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,46 - 1,58 (m, 2H), 1,79 - 1,93 (m, 2H), 2,54 - 2,63 (m, 2H), 2,65 - 2,73 (m, 1H), 2,77 (s, 4H), 2,80 - 3,20 (br, m, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,50 - 3,61 (m, 2H), 3,80 - 4,50 (br, m, 2H), 4,51 - 4,60 (m, 2H), 7,00 - 7,12 (m, 4H), 8,46 (s, 2H).

Ví dụ 14

[4-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-yl][2-(2,6-dimetylmorpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]metanon (*chất đồng phân trans*)



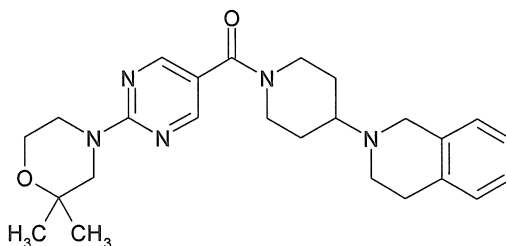
27 mg (0,11 mmol) hợp chất trong ví dụ 27A và 33 mg (0,11 mmol) hợp chất từ ví dụ 2A ban đầu được nạp trong 2 ml axetonitril, và 0,10 ml N,N-diisopropyletylamin (0,57 mmol) được bổ sung vào. Sau đó 0,08 ml (0,14 mmol) T3P (nồng độ dung dịch trong etyl axetat 50% trọng lượng) được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi cô đặc, phần cặn được pha loãng bằng 20 ml etyl axetat, và khoảng 10 ml dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào. Sau 10 phút, hỗn hợp này được pha loãng với nước và chiết hai lần mỗi lần bằng 20 ml etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và tiếp theo lọc, và dịch lọc được cô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế [Phương pháp 9]. Quy trình này tạo ra 32 mg (65% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC-MS [Phương pháp 1]: $R_t = 0,61$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 436$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,12 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,44 - 1,61 (m, 2H), 1,79 - 1,91 (m, 2H), 2,64 - 2,80 (m, 5H), 2,80 - 3,20 (br, m, 2H), 3,45 - 3,56 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,80 - 4,50 (br, m, 2H), 3,83 - 3,93 (m, 2H), 3,94 - 4,06 (m, 2H), 6,99 - 7,12 (m, 4H), 8,45 (s, 2H).

Ví dụ 15

[4-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-yl][2-(2,2-dimethylmorpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]metanon



86 mg (0,36 mmol) hợp chất trong ví dụ 29A và 105 mg (0,36 mmol) hợp chất từ ví dụ 2A ban đầu được nạp trong 2 ml axetonitril, và 0,32 ml N,N-diisopropyletylamin (1,81 mmol) được bổ sung vào. Sau đó, 0,26 ml (0,44 mmol) T3P (nồng độ dung dịch trong etyl axetat 50% trọng lượng) được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi cô đặc, phần cặn được pha loãng bằng 20 ml etyl axetat, và khoảng 10 ml dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào. Sau 10 phút, hỗn hợp này được pha loãng với nước và chiết hai lần mỗi lần bằng 20 ml etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và tiếp

theo lọc, và dịch lọc được cô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế [Phương pháp 9]. Quy trình này tạo ra 116 mg (73% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC-MS [Phương pháp 1]: $R_t = 0,70$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 436 (M + H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,17 (s, 6H), 1,45 - 1,60 (m, 2H), 1,80 - 1,91 (m, 2H), 2,65 - 2,80 (m, 6H), 2,80 - 3,20 (br, m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,67 - 3,72 (m, 3H), 3,73 - 3,79 (m, 2H), 3,80 - 4,50 (br, m, 2H), 7,00 - 7,13 (m, 4H), 8,46 (s, 2H).

B) Đánh giá về hiệu quả sinh lý

Độ thích hợp của hợp chất theo sáng chế để điều trị các rối loạn tim mạch có thể được chứng minh trong các hệ thử nghiệm sau đây:

B-1) Thử nghiệm *in vitro*

B-1a) Cơ chế đối kháng chống lại các thụ thể gây tiết adrenalin

Cơ chế đối kháng chống lại thụ thể gây tiết adrenalin α_{1A} được thử nghiệm bằng cách sử dụng dòng tế bào CHO biểu hiện thụ thể α_{1A} người tái tổ hợp mà cũng biểu hiện thêm theo cách tái tổ hợp mtAeq (aequorin ty thể). Cơ chế đối kháng chống lại thụ thể gây tiết adrenalin α_{2A} được thử nghiệm bằng cách sử dụng dòng tế bào CHO biểu hiện protein dung hợp thụ thể α_{2A} -G α 16 người tái tổ hợp (PerkinElmer Life Sciences) mà cũng biểu hiện thêm theo cách tái tổ hợp mtAeq. Cơ chế đối kháng chống lại thụ thể gây tiết adrenalin α_{2B} được thử nghiệm bằng cách sử dụng dòng tế bào CHO biểu hiện thụ thể α_{2B} người tái tổ hợp (PerkinElmer Life Sciences) mà cũng biểu hiện thêm tái tổ hợp mtAeq. Cơ chế đối kháng chống lại thụ thể gây tiết adrenalin α_{2C} được thử nghiệm bằng cách sử dụng dòng tế bào CHO biểu hiện thụ thể α_{2C} tái tổ hợp người mà cũng biểu hiện thêm theo cách tái tổ hợp protein G khảm (G α q13) và mtOb (obelin ty thể).

Các tế bào được nuôi cấy ở 37°C và 5% CO₂ trong môi trường Eagle biến tính Dulbecco/hỗn hợp dinh dưỡng F12 với L-glutamin mà chứa thêm 10% (thể tích/thể tích) huyết thanh bào thai bê đã bất hoạt, 1mM natri pyruvat, 0,9mM natri bicacbonat, 50U/ml penixilin, 50 μ g/ml streptomycin, 2,5 μ g/ml amphotericin B và 1mg/ml Geneticin. Các tế bào được cấy chuyển với đệm phân ly tế bào trên cơ sở Hank không chứa enzym. Toàn bộ các chất phản ứng nuôi cấy tế bào được sử dụng do hãng Invitrogen (Carlsbad, USA) cung cấp.

Phép đo huỳnh quang được tiến hành trên đĩa vi chuẩn độ 384 lỗ màu trắng. 2000 tế bào/lỗ được trải với thể tích 25 μ l và nuôi cấy trong một ngày ở nhiệt độ 30°C và 5% CO₂ trong môi trường nuôi cấy tế bào chứa coelenterazin (α_{2A} và α_{2B} : 5 μ g/ml; $\alpha_{1a/c}$ và α_{2C} : 2,5 μ g/ml). Các dung dịch pha loãng hàng loạt chứa các hợp chất thử nghiệm (10 μ l) được bổ sung vào các tế bào. Sau 5 phút, noradrenalin được bổ sung vào các tế bào (35 μ l; nồng độ cuối: 20nM ($\alpha_{1a/c}$ và α_{2C}) hoặc 200nM (α_{2A} và α_{2B})), và ánh sáng phát ra được đo trong 50 giây bằng cách sử dụng máy ảnh CCD (charge-coupled device-thiết bị tích điện kép) (Hamamatsu Corporation, Shizuoka, Japan) trong hộp ngăn ánh sáng. Các hợp chất thử nghiệm được thử nghiệm ở không quá nồng độ tối đa 10 μ M. Các trị số IC₅₀ được tính toán từ đường cong đáp ứng liều phù hợp. Các kết quả thử nghiệm cơ chế đối kháng chống lại thụ thể gây tiết adrenalin α_{2C} được thể hiện trong Bảng 1:

Bảng 1:

Ví dụ số	IC ₅₀ [nM]	Ví dụ số	IC ₅₀ [nM]	Ví dụ số	IC ₅₀ [nM]
1	82	2	26	3	24
4	5	5	20	6	31
7	68	8	23	9	16
10	30	11	96	12	26
13	47	14	24	15	68

B-1b) Nghiên cứu liên kết trên các thụ thể gây tiết adrenalin α_1 - và α_2 - của người

Để chuẩn bị màng tế bào mang các thụ thể gây tiết adrenalin α_1 - và α_2 - của người, các tế bào CHO được biểu hiện quá mức một cách ổn định các thụ thể gây tiết adrenalin α_1 - và α_2 - được dung giải và tiếp theo, được ly tâm vi sai. Sau khi dung giải trong dung dịch đệm gắn kết (50mM tris(hydroxymetyl)aminometan/axit clohydric 1N, 5mM magie clorua, độ pH=7,4) bằng cách sử dụng Ultra Turrax (Jahnke&Kunkel, Ika-Werk), dung dịch đồng nhất được ly tâm với tốc độ 1000g và ở 4°C trong 10 phút. Cặn tạo ra được bỏ đi và dịch nổi được ly tâm với tốc độ 20000g và ở 4°C trong 30 phút. Dịch nổi được bỏ đi và cặn được tạo huyền phù lại trong dung dịch đệm gắn kết và được bảo quản ở -70°C cho đến khi thử nghiệm gắn kết. Để thử nghiệm gắn kết, các phối tử phóng xạ ³H-MK-912 (2,2 – 3,2 TBq/mmol, PerkinElmer) (0,4nM đối với

α_{2C} -adrRez và 1nM đối với α_{2A} -adrRez), 0,25 nM ^3H -prazosin (α_{1AC} -adrRez; 2,6 – 3,3 TBq/mmol, PerkinElmer), 0,25nM ^3H -rauwolscine (α_{2B} -adrRez, 2,6 – 3,2 TBq/mmol, PerkinElmer) được ủ trong thời gian 60 phút với 5 - 20 μg màng tế bào trong dung dịch đệm gắn kết (tổng thể tích thử nghiệm 0,2ml) với sự có mặt của các hợp chất thử nghiệm ở 30°C trong đĩa lọc 96 lỗ (sợi thủy tinh FC/B, Multiscreen Millipore). Việc ủ được kết thúc bằng cách hút bỏ hoạt tính phóng xạ không gắn kết và tiếp theo, các đĩa được rửa bằng dung dịch đệm gắn kết và tiếp đó, làm khô ở 40°C trong 1 giờ. Tiếp theo, bổ sung chất phát sáng nhấp nháy dạng lỏng (Ultima Gold, PerkinElmer) vào và hoạt tính phóng xạ còn lại trên đĩa được đo bằng máy đếm nhấp nháy chất lỏng (Microbeta, Wallac). Sự gắn kết không đặc hiệu được xác định là hoạt tính phóng xạ với sự có mặt của 1-10 μM WB-4101 (α_{2C} -adrRez và α_{2A} -adrRez), prazosin (α_{2B} -adrRez và α_{1AC} -adrRez) (tất cả được mua từ hãng Sigma) và thường <25% của tổng hoạt tính phóng xạ gắn kết. Dữ liệu gắn kết (IC_{50} và hằng số phân ly K_i) được xác định bằng cách sử dụng chương trình GraphPad Prism phiên bản 4.0.

B-2) Thử nghiệm in vivo

B-2a) Đo độ giãn trên động mạch đuôi chuột được tách riêng

Chuột Wistar đực (200-250g) được giết bằng cacbon dioxit. Động mạch đuôi được chuẩn bị và ủ trong dung dịch đệm Krebs-Henseleit ở 4°C trong 17 giờ (thành phần theo mmol/l: NaCl 112, KCl 5,9, CaCl_2 2,0 MgCl_2 1,2, NaH_2PO_4 1,2, NaHCO_3 25, glucoza 11,5). Động mạch được cắt thành các vòng có chiều dài 2 mm, chuyển vào bình đựng cơ quan được nạp 5 ml dung dịch đệm Krebs-Henseleit và được nối với cơ ký đo bằng dây (DMT, Denmark). Dung dịch đệm được làm ấm đến 27°C và được sục 95% O_2 , 5% CO_2 . Trước mỗi thử nghiệm, đáp ứng của chế phẩm được thử nghiệm bằng cách bổ sung dung dịch Krebs-Henseleit chứa kali (50mmol/l KCl). Sau pha cân bằng 60 phút, gây co vòng mạch bằng 30 nmol/l UK 14.304. Tiếp theo, hợp chất thử nghiệm được bổ sung theo cách tích lũy với nồng độ tăng dần. Sự giãn được thể hiện ở dạng giảm co do UK 14.304 gây ra.

B-2b) Huyết động của chuột mắc suy tim sung huyết (congestive heart failure-CHF)

Các chuột Wistar đực già, ZDF/Crl-Lepr fa/fa, SHR-SP hoặc Sprague Dawley (Charles River; 250 - 300 g) được gây mê bằng 5% isofluran trong lồng gây mê, luân ống và tiếp theo, hô hấp nhân tạo (tốc độ: 60 lần thở/phút; tỷ lệ hít vào so với thở ra:

50:50; áp lực dương cuối thì thở ra: 1cm H₂O; thể tích khí lưu thông: 10 ml/kg thể trọng; FIO₂: 0,5; 2% isofluran). Nhiệt độ cơ thể được duy trì ở 37-38°C bằng thảm nhiệt. 0,05 mg/kg Temgesic được dùng dưới da làm thuốc giảm đau. Để đo huyết động, các con chuột được mở khí quản và hô hấp nhân tạo (tốc độ: 60 lần thở/phút; tỷ lệ hít vào so với thở ra: 50:50; áp lực dương cuối thì thở ra: 1cm H₂O; thể tích khí lưu thông: 10 ml/kg thể trọng; FIO₂: 0,5). Việc gây mê được duy trì bằng thuốc gây mê isofluran đường hít. Áp lực tâm thất trái được xác định qua động mạch cảnh trái bằng cách sử dụng ống thông Millar microtip (Millar SPR-320 2F). Áp lực tâm thất trái tâm thu (Systolic left-ventricular pressure-sLVP), áp lực tâm thất tâm trương cuối thì (end-diastolic ventricular pressure-LVEDP), lực co (+dPdt) và giãn (-dPdt) được xác định bằng các thông số thu được. Sau khi đo huyết động, tim được lấy ra và tỷ lệ giữa tâm thất phải so với tâm thất trái gồm cả vách ngăn được xác định. Hơn nữa, tiến hành lấy mẫu huyết tương để xác định dấu chuẩn sinh học trong huyết tương và nồng độ các chất trong huyết tương.

B-2c) Đo lưu lượng máu và huyết áp của chuột

Các chuột Wistar (Hsd Cpb:Wu) có trọng lượng 250 - 350 g hoặc chuột ZDF (ZDF/Crl-Lepr fa/fa) có trọng lượng 330 - 520 g được gây mê bằng cách sử dụng isofluran 2,5% trong hỗn hợp oxy/khí cười (40:60). Để xác định lưu lượng máu trong động mạch cảnh và động mạch đùi, chuột đã gây mê được cho nằm ngửa, và tiếp theo, động mạch cảnh trái và động mạch đùi phải được cẩn thận bóc lộ ra. Lưu lượng máu được đo bằng cách đặt đầu dò lưu lượng (Transonic Flowprobe) vào mạch. Bằng cách đưa ống thông động mạch PE50 vào động mạch đùi trái, huyết áp và nhịp tim được xác định (Transducer Ref. 5203660: được mua từ Braun CH). Các hợp chất được dùng dưới dạng thuốc tiêm liều cao hoặc truyền liên tục qua ống thông tĩnh mạch trong tĩnh mạch đùi trái.

Sau khi chuẩn bị các con chuột, sẽ có khoảng thời gian 5 phút đường cơ bản. Tiếp theo, bắt đầu truyền chất đối kháng thụ thể AR alpha2C. Ở trạng thái ổn định (32 phút sau khi bắt đầu thử nghiệm), lưu lượng ở đùi được xác định so với lưu lượng ban đầu (% khác biệt).

Hợp chất theo ví dụ 8 thể hiện sự gia tăng phụ thuộc liều về lưu lượng ở đùi ở các chuột ZDF fa/fa mắc bệnh đái tháo đường với liều 0,1, 0,3 và 1 µg/kg. Ở chuột

Wistar, không quan sát thấy sự gia tăng lưu lượng ở đuôi cho tới liều 1 $\mu\text{g/kg/phút}$. Đồng thời, không đo được sự thay đổi nào về huyết áp và nhịp tim. Giả dược: 10% etanol / 40% PEG400 / 50% NaCl. Dữ liệu (giá trị trung bình) được thể hiện trong Bảng 2:

Bảng 2:

	Mức độ thay đổi về lưu lượng ở đuôi theo %	
	Chuột ZDF (n=3)	Chuột Wistar
Giả dược	6,3	-1,2 (n=4)
Ví dụ 8; 0,1 $\mu\text{g/kg/phút}$	12,3	không được đo
Ví dụ 8; 0,3 $\mu\text{g/kg/phút}$	65,0	không được đo
Ví dụ 8; 1 $\mu\text{g/kg/phút}$	131,3	-6,7 (n=7)

B-2d) Thử nghiệm các hợp chất làm tăng khả năng tưới máu (huyết động)

Để làm giảm sự tưới máu, động mạch xương chậu ngoài bên phải của chuột (ví dụ, ZDF/Crl-Lepr fa/fa) được gây mê (ví dụ, gây mê bằng cách hít isofluran, enfluran) được thắt trong điều kiện vô trùng. Tùy thuộc vào mức độ tương quan của các con chuột, có thể cần phải tiến hành thêm việc thắt động mạch đuôi để làm giảm sự tưới máu. Sau khi mổ hoặc để phòng ngừa, các con chuột thử nghiệm được điều trị bằng cách dùng các hợp chất thử nghiệm qua đường miệng, trong dạ dày (hấp thu bằng ống dạ dày hoặc qua thức ăn hoặc nước uống), trong màng bụng, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong cơ, bằng cách hít hoặc dưới da. Các hợp chất thử nghiệm được dùng theo đường tiêu hóa hoặc ngoài đường tiêu hóa, một lần hoặc nhiều hơn một lần trong một ngày trong khoảng thời gian không quá 50 tuần, hoặc dùng liên tục bằng bơm thẩm thấu nhỏ được cấy dưới da (ví dụ, bơm Alzet). Trong quá trình thử nghiệm, mức độ vi tưới máu và nhiệt độ của các chi dưới được ghi lại. Trong bản mô tả này, trong điều kiện gây mê, đầu dò doppler laze nhạy nhiệt độ (Periflux) được gắn chặt bằng chất kết dính vào chân của chuột, cho phép đo việc vi tưới máu và nhiệt độ da. Tùy thuộc vào quy trình thử nghiệm, mẫu như máu (chẩn đoán tạm thời) và các dịch thể khác, nước tiểu hoặc các cơ quan được lấy ra để thực hiện các thử nghiệm in vitro khác, hoặc, để ghi lại huyết động, huyết áp và nhịp tim được đo qua ống thông trong động mạch cảnh. Khi kết thúc thử nghiệm, các con chuột được giết một cách êm dịu.

B-2e) Thử nghiệm các hợp chất làm tăng tưới máu (vi tuần hoàn)

Trên chuột bị đái tháo đường (ZDFfa/fa) và chuột khỏe mạnh (Wistar), đầu dò doppler laze được gắn chặt trong điều kiện gây mê (gây mê bằng isofluran) vào lòng bàn chân để đo vi tuần hoàn của da. Các con chuột thử nghiệm được điều trị một lần bằng cách dùng các hợp chất thử nghiệm qua đường miệng. Trong quá trình thử nghiệm, mức độ vi tưới máu và nhiệt độ của các chi dưới được ghi lại liên tục. Trong bản mô tả này, đầu dò doppler laze nhạy nhiệt độ (Periflux, O2C) được gắn chặt bằng chất kết dính vào chân của các con chuột, cho phép đo mức độ vi tưới máu và nhiệt độ da. Các trị số đo vi tuần hoàn được đo trên cả hai chân 30 phút sau khi dùng hợp chất thử nghiệm qua đường miệng. Từ các dữ liệu này, giá trị trung bình được tính toán và so sánh với giá trị của các con chuột được điều trị bằng giả dược. Liều hữu hiệu tối thiểu (minimum effective doses-MED) trong đó các hợp chất thử nghiệm thể hiện vi tuần hoàn cải thiện một cách đáng kể so với giả dược (chất dẫn = 10% EtOH + 30% PEG400 + 60% nước để tiêm; 1 ml/kg) và số lần mà vi tuần hoàn được cải thiện ở liều này so với giả dược được thể hiện. MED của sự gia tăng đáng kể của nhiệt độ da (ttest) cũng được thể hiện.

Dữ liệu vi tuần hoàn về khả năng đối kháng thụ thể gây tiết adrenalin α_{2C} của hợp chất theo ví dụ 8 và của hợp chất so sánh ORM12741, chất đối kháng thụ thể AR α_{2C} được mua từ hãng Orion, được thể hiện trong Bảng 3:

Bảng 3:

Ví dụ số	MED [mg/kg] vi tuần hoàn	MED [mg/kg] nhiệt độ da
8	0,03 (1,8x)	0,01
ORM-12741 (Orion)	0,1 (1,9x)	0,01

B-2f) Thử nghiệm các hợp chất làm tăng tưới máu (chức năng vận động) trong thử nghiệm trên máy chạy

Để xác định chức năng vận động, hoạt động chạy của chuột (ví dụ, chuột bất hoạt gen eNOS, chuột kiểu hoang dại C-57 Bl6 hoặc chuột bất hoạt gen ApoE) được kiểm tra trên máy chạy. Để làm cho chuột quen với việc sử dụng máy chạy một cách tự nguyện, 4-5 tuần trước khi bắt đầu thử nghiệm các con chuột được nhốt riêng vào

chuồng với máy chạy và được huấn luyện. 2 tuần trước khi bắt đầu thử nghiệm, các vận động của chuột trên máy chạy được ghi lại bằng tế bào quang điện được nối với máy vi tính, và nhiều thông số chạy như, ví dụ, khoảng cách chạy hằng ngày, khoảng cách chạy cá nhân, và cả sự phân bố theo thời gian trong ngày của chúng được xác định. Theo hoạt động chạy tự nhiên của chúng, các con chuột được chia ngẫu nhiên thành các nhóm (8-12 chuột) (nhóm đối chứng, nhóm vờ và một hoặc nhiều nhóm dùng hợp chất). Sau pha điều chỉnh khoảng 2 tuần, để làm giảm mức độ tưới máu chân sau, động mạch đùi ở cả hai bên được thắt trong điều kiện gây mê và vô trùng (ví dụ, gây mê bằng cách cho hít isofluran). Sau khi mổ hoặc để phòng ngừa, các con chuột thử nghiệm được điều trị bằng cách dùng các hợp chất thử nghiệm qua đường miệng, trong dạ dày (hấp thu bằng ống dạ dày hoặc qua thức ăn hoặc nước uống), trong màng bụng, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong cơ, bằng cách hít hoặc dưới da. Các hợp chất thử nghiệm được dùng đường tiêu hóa hoặc ngoài đường tiêu hóa, một lần hoặc nhiều hơn một lần mỗi ngày trong thời gian không quá 5 tuần, hoặc dùng liên tục bằng bơm thẩm thấu nhỏ được cấy dưới da. Hoạt động chạy của các con chuột được theo dõi và ghi lại trong khoảng thời gian vài tuần sau khi mổ. Khi kết thúc thử nghiệm, các con chuột được giết một cách êm dịu. Tùy thuộc vào quy trình thử nghiệm, mẫu như máu và các dịch thể khác hoặc các cơ quan được lấy ra để thực hiện thêm các thử nghiệm in vitro (S. Vogelsberger Neue Tiermodelle für die Indikation Claudicatio Intermittens [Novel animal models for the indication intermittent claudication] (pocket book), publisher: VVB Laufersweiler Verlag (March 2006), ISBN-10: 383595007X, ISBN-13: 978-3835950078).

B-2g) Thử nghiệm các hợp chất làm tăng tưới máu (đo áp suất bít)

Để làm giảm mức độ tưới máu, động mạch xương chậu ngoài bên phải của chuột (ví dụ, chuột ZDF) được gây mê (ví dụ, gây mê bằng cách cho hít isofluran) được thắt trong điều kiện vô trùng. Tùy thuộc vào mức độ tương quan của các con chuột, có thể cần phải tiến hành thêm việc thắt động mạch đùi để làm giảm sự tưới máu. Sau khi mổ hoặc để phòng ngừa, các con chuột thử nghiệm được điều trị bằng cách dùng các hợp chất thử nghiệm qua đường miệng, trong dạ dày (hấp thu bằng ống dạ dày hoặc qua thức ăn hoặc nước uống), trong màng bụng, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong cơ, bằng cách hít hoặc dưới da. Các hợp chất thử nghiệm được dùng theo đường tiêu

hóa hoặc ngoài đường tiêu hóa, một lần hoặc nhiều hơn một lần trong một ngày trong khoảng thời gian không quá 5 tuần, hoặc dùng liên tục bằng bơm thẩm thấu nhỏ được cấy dưới da (ví dụ, bơm Alzet). Áp suất bít của các con chuột được đo trước khi mổ (sau khi chia nhóm ngẫu nhiên) và một lần mỗi tuần trong thời gian đến 2 tháng sau khi mổ. Trong bản mô tả này, trong điều kiện gây mê, băng quần bơm hơi được đặt quanh chân sau của chuột, và đầu dò doppler laze điều chỉnh được nhiệt độ (Periflux) được gắn chặt bằng chất kết dính vào các chân. Băng quần được bơm hơi đến khi các đầu dò doppler laze không còn đo lưu lượng máu nữa. Tiếp theo, giảm liên tục áp suất trong băng quần và áp suất tại đó dòng lại được lưu lượng máu được xác định. Tùy thuộc vào quy trình thử nghiệm, các mẫu như máu (chẩn đoán tạm thời) và các dịch thể khác hoặc các cơ quan được lấy ra cho các thử nghiệm in vitro khác. Khi kết thúc thử nghiệm, các con chuột được giết một cách êm dịu (S. Vogelsberger Neue Tiermodelle für die Indikation Claudicatio Intermittens [New Animal Models for the Indication Intermittent Claudication] (pocket book), publisher: VVB Laufersweiler Verlag (March 2006), ISBN-10: 383595007X, ISBN-13: 978-3835950078.)

B-2h) Kiểm tra các hợp chất ảnh hưởng đến quá trình làm lành vết thương (mô hình loét)

Để tạo ra vết thương nông, chuột mắc đái tháo đường (db/db, nghĩa là chuột BKS.Cg-m Dock7m +/- Leprdb /J) được gây mê bằng isofluran. Vết thương liên tục (10mm x 10mm) được tạo ra ở bên trái của vùng da tại đó đã được cạo lông và sát trùng. Tiếp theo, chia ngẫu nhiên các con chuột vào các nhóm điều trị khác nhau. Ở tất cả các nhóm, các vết thương được che bằng băng (Systagenix Wound Management, UK). Hằng ngày (từ ngày 1 sau khi tạo vết thương) các con chuột được điều trị qua ống thông (200 μ l, chất dẫn = 10% EtOH + 30% PEG400 + 60% nước để tiêm) bằng các hợp chất với liều đã nêu. Vào các ngày 4, 8, 12, 16 và 20, các con chuột được gây mê, băng được bỏ đi và kích thước vết thương được đo bằng cách sử dụng ảnh kỹ thuật số. Các bức ảnh được đánh giá bằng quy trình đo diện tích được hiệu chuẩn tự động.

Kết quả được thể hiện trên Fig. 1 dưới dạng kích thước vết thương còn lại sau khóa thử nghiệm. Kết quả là, tất cả các trị số riêng rẽ được thể hiện ở dạng phần trăm

so với từng con chuột riêng rẽ vào ngày được tạo vết thương. Các trị số được thể hiện là trị số trung bình $\pm$ SEM.

B-2i) Kiểm tra các hợp chất ảnh hưởng đến chức năng của thận

Ở các con chuột bị tổn thương thận cấp hoặc liên quan đến bệnh (ví dụ, chuột STZ, chuột ZDF, chuột ZDF được cấy DOCA, mô hình tổn thương thận UUO, mô hình viêm thận tiểu cầu, đái tháo đường, xơ vữa động mạch), việc bài niệu được tiến hành vào các khoảng thời gian đều đặn trước hoặc trong khi điều trị liên tục bằng các hợp chất thử nghiệm. Các con chuột thử nghiệm được điều trị bằng các hợp chất thử nghiệm qua đường miệng, trong dạ dày (hấp thu bằng ống dạ dày hoặc qua thức ăn hoặc nước uống), trong màng bụng, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong cơ, bằng cách hít hoặc dưới da. Các hợp chất thử nghiệm được dùng đường tiêu hóa hoặc ngoài đường tiêu hóa, một lần hoặc nhiều hơn một lần mỗi ngày, hoặc dùng liên tục bằng bơm thẩm thấu nhỏ được cấy dưới da (ví dụ, bơm Alzet). Trong toàn bộ thời gian của thử nghiệm, các thông số của huyết tương và nước tiểu được xác định.

B-2j) Huyết động ở chó được gây mê

Chó Mongrel® khỏe mạnh (Marshall BioResources, Marshall Farms Inc; Clyde NY; USA) hoặc chó Mongrel® mắc chứng suy tim cả đực và cái và có trọng lượng nằm trong khoảng từ 25-35 kg được sử dụng. Việc gây mê được bắt đầu bằng cách truyền tĩnh mạch chậm natri thiopental với liều 25mg/kg (Trapanal®) và alcuroni clorua (Alloferin®) với liều 0,15 mg/kg và duy trì trong quá trình thử nghiệm bằng cách truyền liên tục 0,04 mg/kg*giờ fentanyl (Fentanyl®), 0,25mg/kg*giờ droperidol (Dihydrobenzperidol®) và 15µg/kg/giờ alcuroni clorua (Alloferin®). Sau khi đặt ống khí quản, các con chuột được hô hấp bằng thiết bị hô hấp nhân tạo với thể tích hô hấp không đổi sao cho đạt được nồng độ CO₂ cuối kỳ là khoảng 5%. Việc hô hấp được tiến hành bằng không khí trong phòng, được làm giàu khoảng 30% oxy (mức oxy bình thường). Để đo các thông số huyết động, ống thông nạp chất lỏng được cấy vào động mạch đùi để đo huyết áp. Ống thông Swan-Ganz® hai nòng được đưa vào theo kiểu luồn qua tĩnh mạch cảnh vào động mạch phổi (nòng xa để đo áp suất trong động mạch phổi, nòng gần để đo áp suất tĩnh mạch trung tâm). Sử dụng thiết bị cảm biến nhiệt độ ở đầu của ống thông, cung lượng tim liên tục (continuous cardiac output-CCO) được xác định. Lưu lượng máu được đo trong nhiều vài mạng mạch như động mạch mạch

vành, động mạch cảnh hoặc động mạch đùi bằng cách đặt đầu dò lưu lượng (Transonic Flowprobe) vào mạch cần nghiên cứu. Áp suất trong tâm thất trái được đo sau khi đưa ống thông đầu nhỏ (Millar® Instruments) qua động mạch cảnh vào tâm thất trái, và tỷ lệ dP/dt là số đo độ co thu được từ đó. Các hợp chất được dùng trong tĩnh mạch qua tĩnh mạch đùi hoặc trong tá tràng ở dạng liều tích lũy/đường cong hoạt tính (liều cao hoặc truyền liên tục). Các tín hiệu huyết động được ghi lại và được đánh giá bằng bộ chuyển đổi/bộ khuếch đại áp suất và PONEMAH® ở dạng phần mềm thu thập dữ liệu.

Để gây suy tim, máy điều hòa nhịp tim được cấy vào các con chó trong điều kiện vô trùng. Sau khi gây mê bằng pentobarbital-Na (15 đến 30 mg kg⁻¹, trong tĩnh mạch) tiếp theo là đặt ống thông khí quản và tiếp theo cho hô hấp nhân tạo (không khí trong phòng; Sulla 808, Dräger®, Germany), việc gây mê được duy trì bằng cách truyền liên tục pentobarbital (1-5mg kg⁻¹ giờ⁻¹) và fentanyl (10-40 µg kg⁻¹ giờ⁻¹). Dây cáp của máy điều hòa nhịp tim (Setrox S60®, Biotronik, Germany) được cấy qua vết rạch tĩnh mạch cảnh trái và đặt vào tâm thất phải. Dây cáp này được nối với máy điều hòa nhịp tim (Logos®, Biotronik, Germany), được đặt trong túi dưới da nhỏ giữa các xương bả vai. Việc điều hòa nhịp tâm thất chỉ được bắt đầu 7 ngày sau khi can thiệp bằng phẫu thuật, để gây suy tim với tần số 220 nhịp/phút trong thời gian 10-28 ngày.

B-2k) Xác định tác dụng chống trầm cảm trong thử nghiệm bơi cưỡng bức ở chuột

Các con chuột bị bắt phải bơi trong buồng hẹp không có lối thoát sau pha gia tăng hoạt động ban đầu bằng cách chấp nhận tư thế cố định đặc trưng và chỉ thực hiện các vận động tuyệt đối cần thiết để giữ đầu trên mặt nước. Sự bất động này có thể được giảm bằng một số thuốc chống trầm cảm có hoạt tính về mặt lâm sàng (ví dụ, Cryan JF, Markou A, Lucki I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends Pharmacol. Sci.* 2002; 23:238-245). Phương pháp được sử dụng ở đây dựa trên quy trình của Porsolt và các đồng tác giả. (Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur. J. Pharmacol.* 1978; 47:379-91; và Porsolt RD, Brossard G, Hautbois C, Roux S. Rodent models of depression: forced swimming and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. *Curr. Protoc. Neurosci.* 2001; Chapter 8:Unit 8,10A, 1-10) và De Vry et al. (De Vry J, Maurel S, Schreiber R, de Beun R, Jentsch KR. Comparison of hypericum extracts with imipramine and

fluoxetine in animal models of depression and alcoholism. Eur. Neuropsychopharmacology 1999; 9:461–468). Trong hai buổi (huấn luyện và thử nghiệm) cách nhau 24 giờ, các con chuột bị bắt phải bơi trong ống hình trụ hẹp được đổ đầy nước và không có lối thoát. Buổi huấn luyện (thời gian 15 phút) được tiến hành trước khi điều trị bằng hợp chất mà không cần ghi lại hiệu hiện để các con chuột quen với buổi thử nghiệm kéo dài 5 phút sau đó 24 giờ. Trong cả hai buổi này, các con chuột được đặt riêng rẽ vào các ống hình trụ đổ đầy nước, mà được tách riêng nhau về mặt quang học. Sau buổi này, các con chuột được lấy ra khỏi nước và làm khô. Khoảng 24, 5 và 1 giờ trước buổi thử nghiệm, các con chuột được điều trị bằng hợp chất thử nghiệm hoặc dung dịch chất dẫn; lần dùng đầu tiên được tiến hành ngay sau buổi huấn luyện. 3 lần dùng hợp chất trước buổi thử nghiệm sẽ tạo ra kết quả được lý ổn định hơn so với việc dùng một lần. Buổi thử nghiệm được ghi lại theo cách điện tử bằng cách sử dụng máy quay video giám sát và, sau khi lưu, được phân tích ngoại tuyến bằng cách sử dụng máy vi tính. Đối với mỗi con chuột, biểu hiện được phân tích bởi 3-4 người quan sát độc lập, họ ghi điểm tổng thời gian bất động theo giây trong buổi thử nghiệm kéo dài 5 phút.

Biểu hiện bị động hoặc bất động được xác định là chuột trôi trong nước ở vị trí thẳng đứng và chỉ vận động chút ít để giữ đầu ở trên mặt nước hoặc để giữ cho người của nó ở vị trí ổn định cân bằng. Trái lại, biểu hiện chủ động được đặc trưng bởi các vận động bơi chủ động, ví dụ, các vận động mạnh của chân trước hoặc sau và/hoặc đuôi, trèo hoặc lặn.

Đối với mỗi con chuột và nhóm điều trị, giá trị trung bình của thời gian bất động được xác định bởi những người quan sát được tính toán. Sự sai lệch về khoảng thời gian bất động giữa các nhóm được kiểm tra về mặt thống kê bằng phương pháp ANOVA hoặc thử nghiệm không thông số thích hợp với $p < 0,05$ là mức có ý nghĩa.

B-21) Phép đo từ xa bằng vô tuyến huyết áp và nhịp tim của chuột tỉnh táo

Sử dụng hệ thống đo đặc từ xa có bán trên thị trường của hãng Data Sciences International DSI, USA, để đo trên chuột tỉnh táo được mô tả dưới đây. Hệ này gồm có 3 thành phần chính: (1) bộ truyền cấy ghép được (vật truyền đo đặc từ xa Physiotel®), (2) thiết bị nhận (thiết bị nhận Physiotel®), được nối qua bộ chuyển mạch nhiều kênh (DSI Data Exchange Matrix) với (3) máy vi tính thu thập dữ liệu. Hệ đo đặc từ xa giúp

có thể ghi nhận liên tục huyết áp, nhịp tim và vận động cơ thể của động vật tỉnh táo trong môi trường sống thường ngày của chúng.

Nghiên cứu này được tiến hành trên chuột Wistar cái trưởng thành có thể trọng >200 g. Sau khi cấy ghép bộ truyền, các con chuột thử nghiệm được nhốt riêng rẽ vào chuồng Makrolon® loại III. Chúng được tự do tiếp cận thức ăn theo tiêu chuẩn và nước. Nhịp độ ngày/đêm trong phòng thí nghiệm được thiết lập bằng cách thay đổi việc chiếu sáng của phòng.

Cấy ghép bộ truyền:

Các bộ truyền cho xác định từ xa (PA-C40, DSI) được sử dụng được cấy ghép bằng cách phẫu thuật trong điều kiện vô trùng vào các động vật thử nghiệm ít nhất 14 ngày trước khi thực hiện thử nghiệm lần đầu.

Để cấy ghép, các con chuột đã bỏ đói được gây mê bằng isofluran (IsoFlo®, Abbott, ban đầu 5%, duy trì 2%) và cạo lông và khử trùng một vùng diện tích rộng trên bụng của chúng. Sau khi mở khoang bụng dọc theo đường trắng, chèn ống thông để đo đã nạp chất lỏng của hệ thống vào động mạch chủ xuống theo hướng sọ phía trên ngã ba và cố định bằng keo dính mô (VetBond™, 3M). Cố định vỏ bộ truyền trong màng bụng vào cơ thành bụng, và đóng vết thương theo lớp. Sau khi phẫu thuật, các con chuột được cho dùng thuốc kháng sinh (Ursocyclin® 10%, 60 mg/kg dưới da, 0,06 ml/100 g thể trọng, Serumwerk Bernburg AG, Germany) để dự phòng nhiễm trùng và thuốc giảm đau (Rimadyl®, 4 mg/mg/kg dưới da, Pfizer, Germany).

Các chất và dung dịch

Trừ khi được chỉ định khác, các chất thử nghiệm được dùng qua đường miệng cho một nhóm động vật trong mỗi trường hợp ($n = 6$). Ứng với thể tích dùng là 2 ml/kg trọng lượng cơ thể, các chất thử nghiệm được hòa tan trong các hỗn hợp dung môi thích hợp. Nhóm các con vật được điều trị bằng dung môi (giả dược/chất dẫn = dietylen glycol monoethyl ete, Transcutol®, 2 ml/kg qua đường miệng) được sử dụng làm đối chứng.

Quy trình thử nghiệm:

Hệ thống xác định từ xa được tạo cấu hình cho 24 con chuột.

Mỗi con chuột đã được chuẩn bị, sống trong hệ thống, được gắn một anten nhận riêng rẽ (Thiết bị nhận RPC-1, DSI). Bộ truyền đã cấy ghép được kích hoạt từ bên ngoài bằng công tắc từ đã được cài đặt và được chuyển sang trạng thái truyền trong quá trình chạy thử của thử nghiệm. Các tín hiệu phát ra được nhận biết trực tuyến bằng hệ thống tiếp nhận dữ liệu (Dataquest™ A.R.T. cho WINDOWS, DSI) và theo đó được xử lý.

Trong quy trình chuẩn, các trị số sau đây được đo trong mỗi khoảng thời gian 10 giây cho mỗi trường hợp: (1) huyết áp tâm thu (systolic blood pressure-SBP), (2) huyết áp tâm trương (diastolic blood pressure-DBP), (3) áp suất động mạch trung bình (mean arterial pressure-MAP) và (4) nhịp tim (heart rate-HR) và (5) hoạt động (activity-ACT). Các thông số này được đo trong thời gian 24 giờ sau khi dùng thuốc.

Việc thu thập các giá trị đo được lặp lại có điều khiển bằng máy tính 5 phút một lần. Dữ liệu nguồn thu được, ở dạng trị số tuyệt đối, được hiệu chỉnh trong biểu đồ bằng áp suất khí quyển đo được hiện thời (Ambient Pressure Reference Monitor; APR-1, DSI).

Đánh giá:

Sau khi kết thúc thử nghiệm, dữ liệu cá nhân thu được được lưu trữ bằng cách sử dụng phần mềm phân tích (Dataquest™ A.R.T. 4,1 Analysis). Trị số trắng được coi là giá trị trung bình của quá trình chạy thử (nghĩa là trước khi dùng hợp chất) (4 trị số tuyệt đối) và trị số này được so sánh với trị số tuyệt đối của phép đo, tạo ra độ lệch theo %. Dữ liệu được làm đồng đều trong giai đoạn điều chỉnh sơ bộ bằng cách xác định các giá trị trung bình (trung bình 15 phút).

Tài liệu chuyên ngành:

K. Witte, K. Hu, J. Swiatek, C. Müssig, G. Ertl and B. Lemmer, Experimental heart failure in rats: effects on cardiovascular circadian rhythms and on myocardial β -adrenergic signaling, *Cardiovasc. Res.* 47 (2): 203-405, 2000.

Kết quả:

Kết quả được thể hiện trên các Fig. từ Fig. 2 đến Fig. 5 đối với hợp chất theo ví dụ 8 so với chất đối kháng thụ thể gây tiết adrenalin α_{2C} của hãng Orion (ORM-12741) đã được thử nghiệm để điều trị bệnh Alzheimer và hội chứng Raynaud.

Hợp chất theo ví dụ 8 không thể hiện tác dụng huyết động (huyết áp, nhịp tim) cho tới liều 1 mg/kg theo đường miệng; quan sát được sự gia tăng nhất thời nhẹ nhịp tim với liều 3 và 10 mg/kg. Trái lại, hợp chất so sánh ORM-12741, chất đối kháng thụ thể AR α_2c của hãng Orion, thể hiện sự giảm thêm huyết áp với liều 10mg/kg.

C) Các ví dụ thực hiện đối với dược phẩm

Các hợp chất theo sáng chế có thể được chuyển thành dạng dược phẩm như sau:

Viên nén:

Thành phần:

100 mg hợp chất theo ví dụ 1, 50 mg lactoza (monohydrat), 50 mg tinh bột ngô, 10 mg polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (từ BASF, Germany) và 2 mg magie stearat.

Trọng lượng viên nén 212 mg. Đường kính 8 mm, bán kính cong 12 mm.

Sản xuất:

Hỗn hợp gồm hợp chất theo ví dụ 1, lactoza và tinh bột được nghiền hạt với dung dịch PVP trong nước nồng độ 5% (khối lượng/khối lượng). Sau khi làm khô, hạt nghiền được trộn với magie stearat trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp này được ép bằng phương pháp ép viên thông thường (về hình thức viên nén, xem ở trên).

Hỗn dịch uống:

Thành phần:

1000 mg hợp chất theo ví dụ 1, 1000 mg etanol (96%), 400 mg Rhodigel (gồm xanthan) (của hãng FMC, USA) và 99 g nước.

10 ml hỗn dịch uống tương ứng với liều đơn 100 mg hợp chất theo sáng chế.

Sản xuất:

Rhodigel được tạo hỗn dịch trong etanol và hợp chất theo ví dụ 1 được bổ sung vào hỗn dịch này. Nước được bổ sung trong khi khuấy. Hỗn hợp được khuấy trong khoảng 6 giờ cho tới khi Rhodigel kết thúc trương nở.

Dung dịch dùng trong tĩnh mạch:

Thành phần:

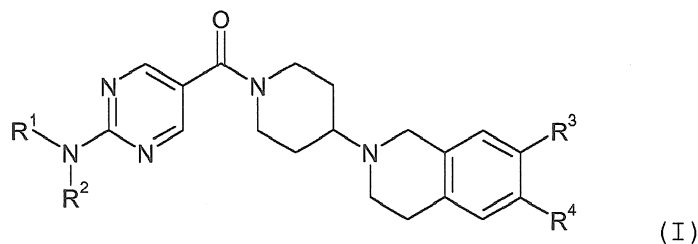
1 mg hợp chất theo ví dụ 1, 15 g polyetylen glycol 400 và 250 g nước dùng để tiêm.

Sản xuất:

Hợp chất theo ví dụ 1 được hòa tan cùng với polyetylen glycol 400 bằng cách khuấy trong nước. Dung dịch này được khử trùng bằng cách lọc (đường kính lỗ 0,22 μm) và phân phối trong điều kiện vô trùng vào các chai truyền được khử trùng bằng nhiệt. Các chai này được đậy kín bằng nút truyền và nắp uốn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I)



trong đó:

R^1 là C_1 - C_6 -alkyl hoặc C_3 - C_5 -xycloalkyl,

trong đó alkyl được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm gồm hydroxy, C_1 - C_4 -alkoxy và haloalkoxy

và

R^2 là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl,

hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng N có 4 đến 7 cạnh, trong đó dị vòng N này có thể được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm gồm oxo, hydroxy, monoflometyl, diflometyl, triflometyl, hydroxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, aminocarbonyl, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, halogen và hydroxyalkyl,

hoặc

trong đó dị vòng N này có thể có hai phần tử thế, mà cùng với nguyên tử cacbon của dị vòng N mà chúng gắn vào, tạo thành dị vòng có 4 đến 6 cạnh,

trong đó từng phần của dị vòng này có thể được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm gồm oxo, metyl và etyl,

R^3 là hydro, flo, metoxy hoặc etoxy

và

R^4 là hydro, flo, metoxy hoặc etoxy,

và muối của nó, solvat của nó và solvat của muối của nó.

2. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó:

R^1 là C_1 - C_6 -alkyl hoặc C_3 - C_5 -xycloalkyl,

trong đó alkyl được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy và C₁-C₄-alkoxy

và

R² là hydro hoặc C₁-C₄-alkyl,

hoặc

R¹ và R² cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng N có 4 đến 7 cạnh, trong đó dị vòng N này có thể được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm gồm oxo, hydroxy, monoflometyl, diflometyl, triflometyl, hydroxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, aminocarbonyl, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy và halogen,

hoặc

trong đó dị vòng N này có thể có hai phần tử thế, mà cùng với nguyên tử cacbon của dị vòng N mà chúng gắn vào, tạo thành dị vòng có 4 đến 6 cạnh,

trong đó từng phần của dị vòng này có thể được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm gồm oxo, metyl và etyl,

R³ là hydro, flo, metoxy hoặc etoxy,

và

R⁴ là hydro, flo, metoxy hoặc etoxy,

và muối của nó, solvat của nó và solvat của muối của nó.

3. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó:

R¹ là C₂-C₆-alkyl,

trong đó alkyl được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm gồm hydroxy, metoxy và etoxy,

và

R² là hydro,

hoặc

R¹ và R² cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành azetidin, pyrrolidin, piperidin, azepan, piperazin, morpholin, thiomorpholin, 1-oxidothiomorpholin hoặc 1,1-dioxidothiomorpholin,

trong đó azetidin, pyrrolidin, piperidin, azepan, piperazin, morpholin, thiomorpholin, 1-oxidothiomorpholin và 1,1-dioxidothiomorpholin có thể được thế bằng từ 1 đến 2 phần

tử thay thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, triflometyl, hydroxycarbonyl, C₁-C₃-alkyl, metoxy và metoxymetyl,

hoặc

trong đó azetidin, pyrolidin, piperidin, azepan, piperazin và morpholin có thể có hai phần tử thế, mà cùng với nguyên tử cacbon của azetidin, pyrolidin, piperidin, azepan, piperazin hoặc morpholin mà chúng gắn vào, tạo thành azetidin, oxetan hoặc 1,1-dioxidothietan,

trong đó một phần của azetidin, oxetan hoặc 1,1-dioxidothietan này có thể được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm metyl và etyl,

R³ là hydro

và

R⁴ là hydro, flo hoặc metoxy,

hoặc

R³ là hydro, flo hoặc metoxy

và

R⁴ là hydro,

và muối của nó, solvat của nó và solvat của muối của nó.

4. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1 hoặc 3, trong đó:

R¹ là C₂-C₄-alkyl,

trong đó alkyl được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy và metoxy,

và

R² là hydro,

hoặc

R¹ và R² cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành azetidin, pyrolidin, morpholin hoặc 1,1-dioxidothiomorpholin,

trong đó azetidin, pyrolidin, morpholin hoặc 1,1-dioxidothiomorpholin có thể được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydroxycarbonyl, metyl, triflometyl, metoxy và metoxymetyl,

hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành azetidin, trong đó azetidin này có thể có hai phần tử thế, mà cùng với nguyên tử cacbon của azetidin mà chúng gắn vào, tạo thành oxetan hoặc 1,1-dioxidothietan,

R^3 là hydro, flo hoặc metoxy

và

R^4 là hydro,

hoặc

R^3 là hydro,

và

R^4 là hydro, flo hoặc metoxy,

và muối của nó, solvat của nó và solvat của muối của nó.

5. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó:

R^1 là C₂-C₄-alkyl,

trong đó alkyl được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy và metoxy,

và

R^2 là hydro,

hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành azetidin, pyrrolidin, morpholin hoặc 1,1-dioxidothiomorpholin,

trong đó azetidin, pyrrolidin, morpholin hoặc 1,1-dioxidothiomorpholin có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm hydroxycarbonyl và metyl, hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành azetidin,

trong đó azetidin này có thể có hai phần tử thế, mà cùng với nguyên tử cacbon của azetidin mà chúng gắn vào, tạo thành oxetan,

R^3 là hydro, flo hoặc metoxy

và

R^4 là hydro,

hoặc

R^3 là hydro,

và

R^4 là hydro, flo hoặc metoxy,

và muối của nó, solvat của nó và solvat của muối của nó.

6. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó:

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành azetidin,

trong đó azetidin này có hai phần tử thế, mà cùng với nguyên tử cacbon của azetidin mà chúng gắn vào, tạo thành oxetan,

R^3 là hydro,

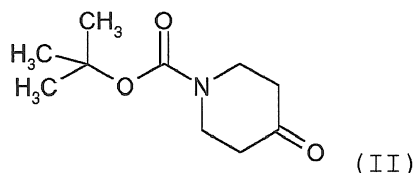
và

R^4 là hydro,

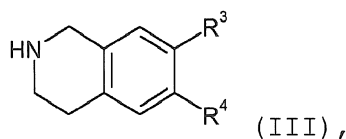
và muối của nó, solvat của nó và solvat của muối của nó.

7. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc một trong số các muối của nó, solvat của nó hoặc solvat của muối của nó theo điểm 1, trong đó:

[A] hợp chất có công thức (II)

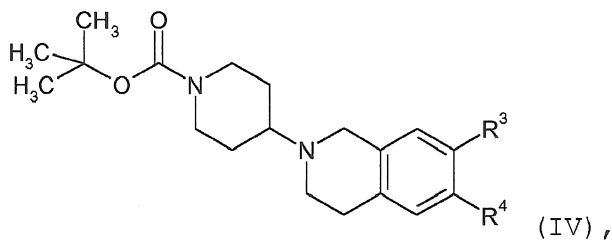


được cho phản ứng với hợp chất có công thức (III)



trong đó R^3 và R^4 có nghĩa được nêu trong điểm 1,

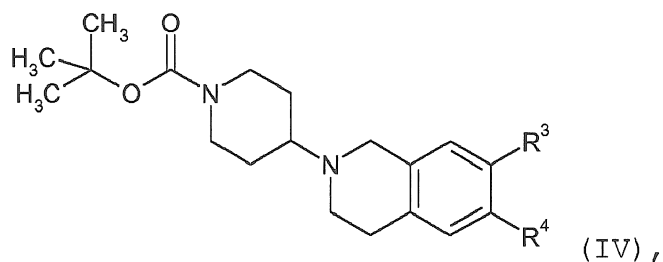
với sự có mặt của tác nhân khử để tạo ra hợp chất có công thức (IV)



trong đó R^3 và R^4 có nghĩa được nêu trong điểm 1,

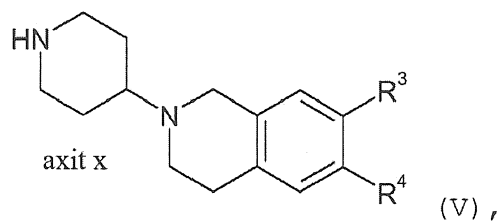
hoặc

[B] hợp chất có công thức (IV)



trong đó R³ và R⁴ có nghĩa được nêu trong điểm 1,

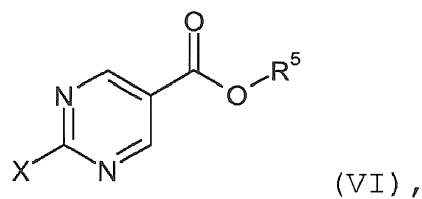
được cho phản ứng với sự có mặt của axit để tạo ra hợp chất có công thức (V)



trong đó R³ và R⁴ có nghĩa được nêu trong điểm 1,

hoặc

[C] hợp chất có công thức (VI)

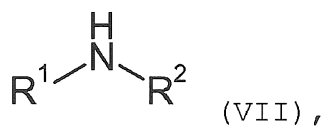


trong đó:

X là halogen, tốt hơn là flo, clo hoặc brom, hoặc sulphonylmetan và

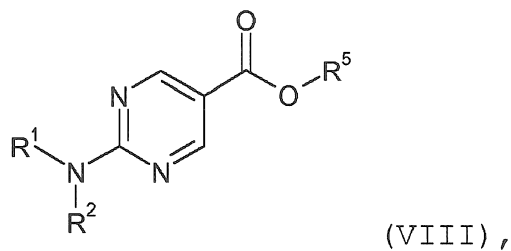
R⁵ là C₁-C₄-alkyl, tốt hơn là methyl hoặc etyl,

được cho phản ứng với hợp chất có công thức (VII) với sự có mặt của bazơ



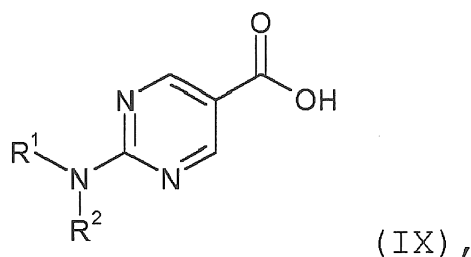
trong đó R¹ và R² có nghĩa đã nêu trong điểm 1,

để tạo ra hợp chất có công thức (VIII)

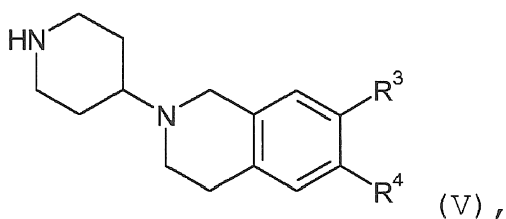


trong đó R^1 và R^2 có nghĩa đã nêu trong điểm 1 và R^5 là như được xác định trên đây,
hoặc

[D] hợp chất có công thức (IX)

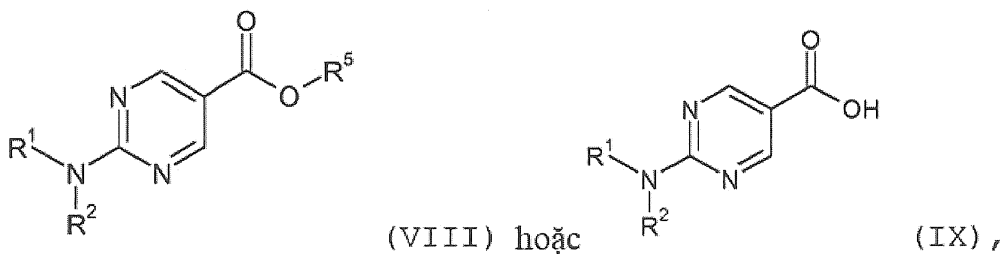


trong đó R^1 và R^2 có nghĩa đã nêu trong điểm 1,
được cho phản ứng với hợp chất có công thức (V)



trong đó R^3 và R^4 có nghĩa được nêu trong điểm 1,
với sự có mặt của tác nhân loại nước
để tạo ra các hợp chất có công thức (I).

8. Hợp chất có công thức (VIII) hoặc (IX):



trong đó:

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành azetidin,

trong đó azetidin này có hai phần tử thế, mà cùng với nguyên tử cacbon của azetidin mà chúng gắn vào, tạo thành oxetan, và

R⁵ là C₁-C₄-alkyl, tốt hơn là metyl hoặc etyl, và muối của nó, solvat của nó và solvat của muối của nó.

9. Thuốc chứa hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 kết hợp với một hoặc nhiều chất phụ trợ dược dụng, trợ, không độc.

10. Thuốc chứa hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất hoạt tính điều hòa chuyển hóa lipid, chất chống đái tháo đường, chất làm giảm huyết áp, chất làm giảm trương lực giao cảm, chất làm tăng tưới máu và/hoặc chống huyết khối, cụ thể là rivaroxaban, và cả chất chống oxy hóa, chất đối kháng thụ thể aldosteron và mineralocorticoid, chất đối kháng thụ thể vasopressin, nitrat hữu cơ và chất cho NO, chất chủ vận thụ thể IP, cụ thể là iloprost hợp chất gây co cơ dương tính, chất nhạy canxi, chất ức chế ACE, hợp chất điều biến cGMP và cAMP, cụ thể là các chất ức chế phosphodiesteraza (PDE) 1, 2, 3, 4 và/hoặc 5, peptit natri lợi tiểu, chất kích thích không phụ thuộc NO của guanylat xyclaza, chất hoạt hóa không phụ thuộc NO của guanylat xyclaza, chất ức chế elastaza ưa trung tính của người, hợp chất ức chế dòng thác truyền tín hiệu, hợp chất điều chỉnh sự chuyển hóa năng lượng của tim, chất đối kháng thụ thể chemokin, chất ức chế p38 kinaza, chất chủ vận NPY, chất chủ vận orexin, chất gây chán ăn, chất ức chế PAF-AH, chất kháng viêm, chất giảm đau, chất chống trầm cảm và các dược chất điều trị bệnh thần kinh khác.

Fig.1: B-2h) Thử nghiệm các hợp chất ảnh hưởng đến quá trình làm lành vết thương (mô hình loét), hợp chất theo ví dụ 8. Diện tích vết thương còn lại theo % so với các chuột được điều trị bằng giả dược ở chuột dbdb. Giá trị trung bình $\pm$ SEM (n=10).

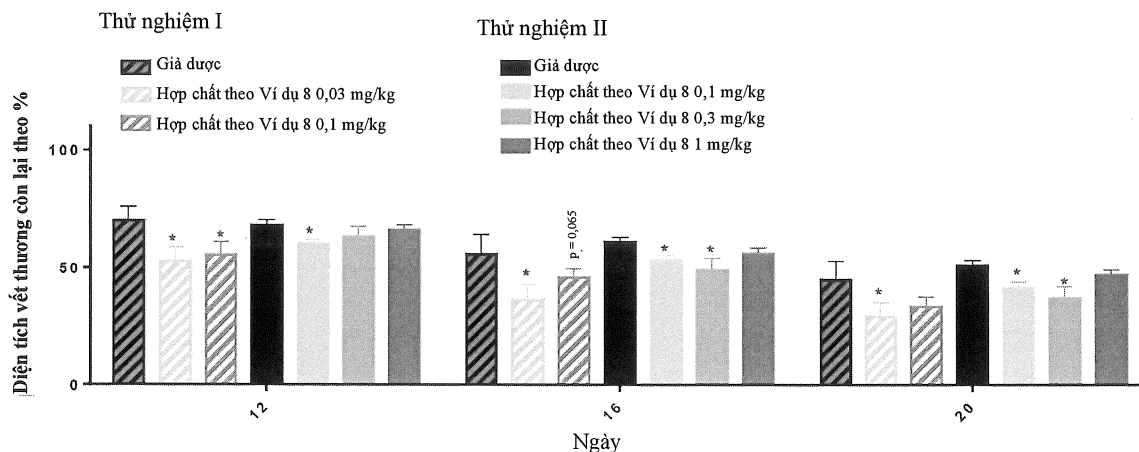


Fig. 2: B-2l) Nhịp tim theo % độ lệch ở dạng hàm thời gian [giờ] sau khi dùng hợp chất, hợp chất theo ví dụ 8

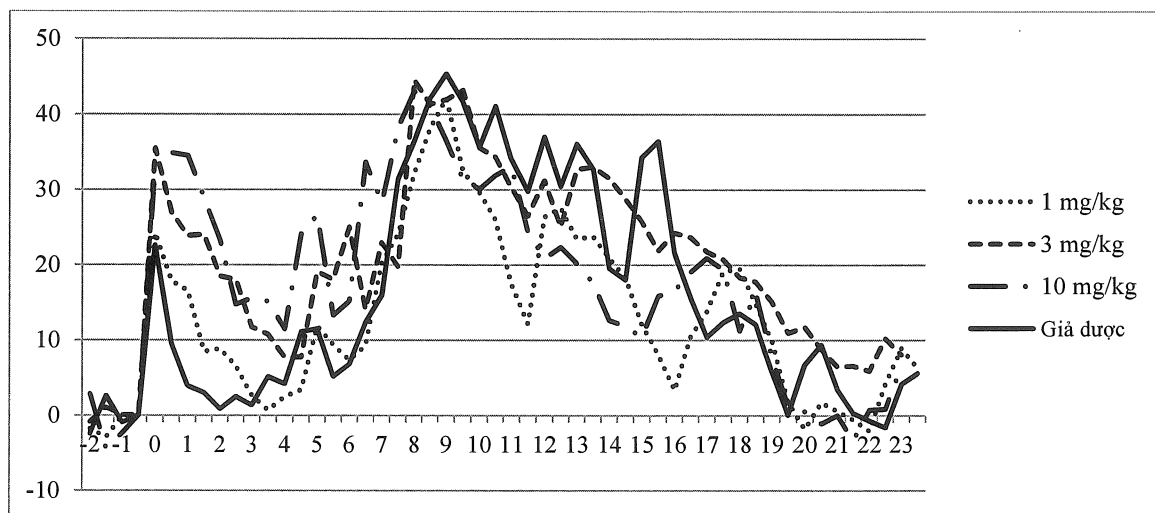


Fig. 3: B-2l) Huyết áp động mạch trung bình theo % độ lệch ở dạng hàm thời gian [giờ] sau khi dùng hợp chất, hợp chất theo ví dụ 8

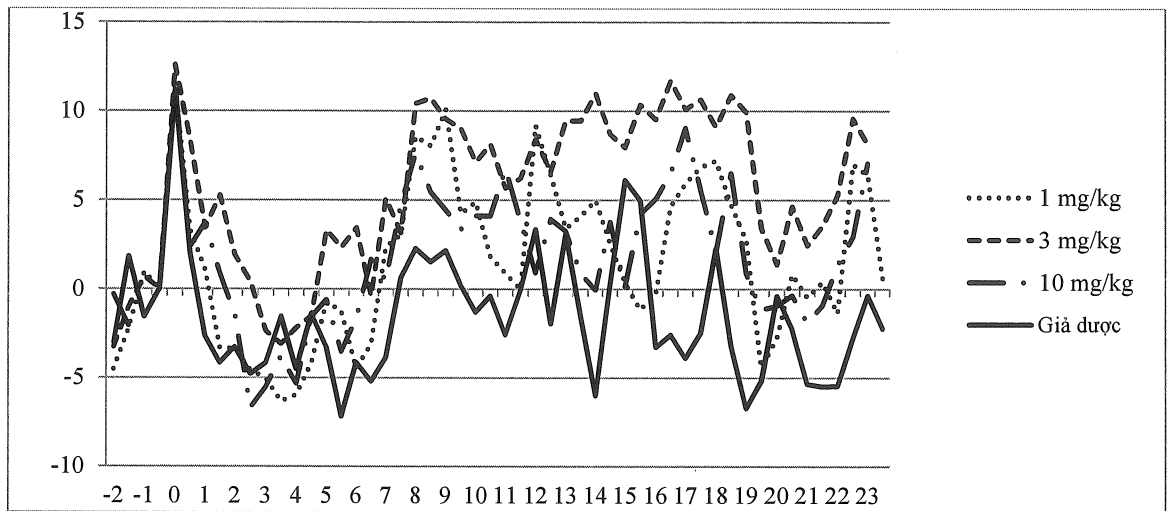


Fig. 4: B-2l) Nhịp tim theo % độ lệch ở dạng hàm thời gian [giờ] sau khi dùng hợp chất, ví dụ so sánh ORM12741

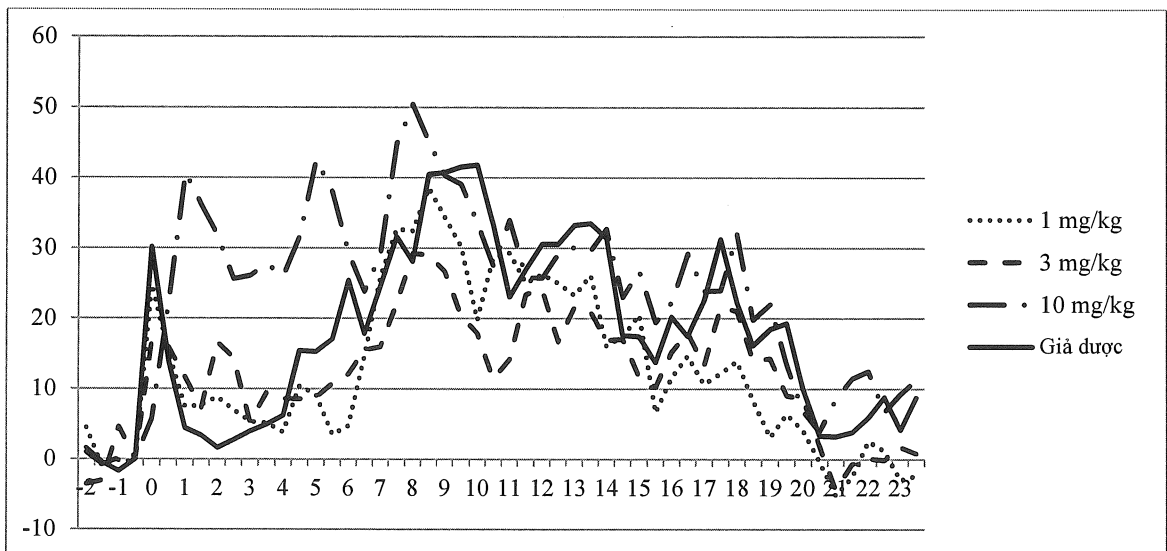


Fig. 5: B-2l) Huyết áp động mạch trung bình theo % độ lệch ở dạng hàm thời gian [giờ] sau khi dùng hợp chất, ví dụ so sánh ORM12741

