



(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)



1-0033899

(51)⁷ C07D 403/12; C07D 413/12; A61K
31/4704; A61P 29/00

(13) B

(21) 1-2018-02874

(22) 19/12/2016

(86) PCT/US2016/067617 19/12/2016

(87) WO 2017/106871 22/06/2017

(30) 62/269,518 18/12/2015 US

(45) 25/11/2022 416

(43) 25/04/2019 373A

(73) AMGEN INC. (US)

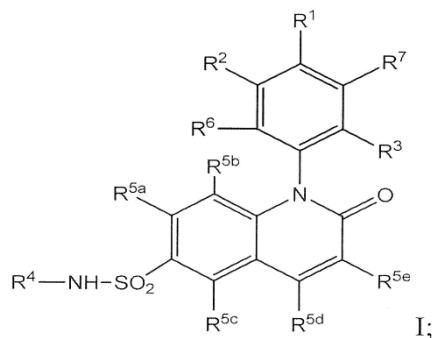
One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, United States of America

(72) WEISS, Matthew (US); MILGRAM, Benjamin C (US); MARX, Isaac E. (US);
DINEEN, Thomas (US).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT FLO ALKYL DIHYDROQUINOLIN SULFONAMIT VÀ DƯỢC
PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



và các muối dược dụng của chúng, mà là các chất ức chế các kênh natri có cổng hoạt động theo điện áp, cụ thể là Nav1,7. Các hợp chất này là hữu ích cho việc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính của các kênh natri như các rối loạn đau, ho, và ngứa. Sáng chế còn đề xuất các dược phẩm chứa các hợp chất theo sáng chế này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế này đề xuất các hợp chất là các chất ức chế các kênh natri có công hoạt động theo điện áp (Nav), đặc biệt là Nav 1,7, và hữu ích cho việc điều trị các bệnh có thể điều trị được bằng quá trình ức chế các kênh natri như các rối loạn đau. Sáng chế còn đề xuất các dược phẩm chứa các hợp chất theo sáng chế này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Một báo cáo năm 2011 của viện y học ước tính rằng 100 triệu người trưởng thành ở Mỹ, khoảng 30% dân số bị đau mạn tính (*C & E News*, Bethany Halford, "Changing the Channel", được xuất bản 3-24). Đau mạn tính theo định nghĩa liên quan đến hiện tượng tăng vọt điện năng bất thường của tế bào thần kinh trong các con đường đau: các tế bào thần kinh cảm giác ngoại vi, các tế bào thần kinh tủy sống, các tế bào thần kinh trong vùng tập trung cảm giác đau của não bộ (ví dụ như vùng vỏ não cảm giác xúc giác, vỏ não thùy đảo, vùng vỏ não trước hình vòng cung) và/hoặc các tế bào thần kinh trong cuống não. Mặc dù hiện tượng phóng điện của các tế bào thần kinh này được điều biến và chi phối bởi nhiều thụ thể, enzym và yếu tố tăng trưởng khác nhau, trong hầu hết các tế bào thần kinh, điện áp biến đổi tăng lên nhanh chóng được tạo ra bởi việc các ion natri đi vào thông qua các kênh natri có công hoạt động theo điện áp (Hille B, *Ion Channels of Excitable Membranes*. Sinauer Associates, Inc.: Sunderland MA, xuất bản lần thứ ba, 2001). Có chín dạng đồng đẳng khác nhau của kênh natri có công hoạt động theo điện áp (Nav 1,1-Nav 1,9), và chúng có mẫu hình biểu hiện riêng biệt trong mô bao gồm cả các tế bào thần kinh và cơ tim và cơ xương (Goldin, A. L, "Resurgence of sodium channel research" *Ann Rev Physiol* 63: 871-894, 2001; Wood, J. N. và, Boorman, J. "Voltage-gated sodium channel blockers; target validation and therapeutic potential" *Curr. Top Med. Chem.* 5:

529-537, 2005).

Nav1,1 và Nav1,2 được biểu hiện ở mức cao trong não (Raymond, C.K., et al., J. Biol.Chem. (2004) 279 (44) :46234-41) và là sống còn đối với chức năng não bình thường. Một số dạng mất chức năng do đột biến Nav 1,1 ở người, đã dẫn đến bệnh động kinh, có thể là vì những kênh này được biểu hiện trong các tế bào thần kinh ức chế (Yu, F.H., et al., Nat. Neuroscience (2006), 9 (9) 1142-1149). Nav1,1 cũng được biểu hiện trong hệ thần kinh ngoại vi và sự ức chế Nav1,1 ở ngoại vi có thể giúp giảm đau. Do đó, trong khi việc ức chế Nav1,1 có thể đem lại cách sử dụng để điều trị đau, thì việc ức chế này cũng có thể là không mong muốn vì nó dẫn đến chứng lo lắng và phản kích quá mức. Nav1,3 được biểu hiện chủ yếu trong hệ thống thần kinh trung ương của thai nhi, và đã phát hiện thấy mức biểu hiện được điều hòa tăng sau khi bị tổn thương thần kinh ở chuột (Hains, B.D., et al., J. Neuroscience (2030) 23(26):8881-8892). Nav1,4 chủ yếu được biểu hiện trong cơ xương. Các đột biến về gen và sản phẩm của nó có ảnh hưởng đáng kể đến chức năng cơ, bao gồm bệnh bại liệt (Tamaoka A., Internal Medicine (2003), (9):769-770). Nav1,5 được biểu hiện chủ yếu ở các tế bào cơ tim, bao gồm tâm nhĩ, tâm thất, nút xoang, nút tâm nhĩ-thất và các sợi Purkinje ở tim. Sự tăng nhanh của điện thế hoạt động ở tim và sự dẫn truyền xung nhanh qua mô tim là do việc mở kênh Nav1,5. Các đột biến của kênh Nav1,5 đã dẫn đến các hội chứng loạn nhịp, bao gồm kéo dài QTc, hội chứng Brugada (Brugada syndrome-BS), hội chứng đột tử bất ngờ ban đêm (sudden unexpected nocturnal death syndrome-SUNDS) và hội chứng đột tử ở trẻ sơ sinh (sudden infant death syndrome-SIDS) (Liu, H., et al., Am. J. Pharmacogenomics (2003), 3(3):173-179). Nav1,6 là kênh natri có công hoạt động theo điện áp được phân bố rộng rãi được biểu hiện ở khắp hệ thần kinh trung ương và ngoại vi. Nav1,8 được biểu hiện chủ yếu ở hạch cảm giác của hệ thần kinh ngoại vi, ví dụ như các hạch rễ lưng. Không có đột biến Nav1,8 được nhận diện nào mà gây ra phản ứng đau khác nhau ở người. Nav1,8 khác với hầu hết các kiểu tương đương Nav của tế bào thần kinh ở chỗ nó không nhạy cảm với sự ức chế bởi tetrodotoxin. Nav1,9, tương tự như Nav1,8, cũng là một

kênh natri không nhạy cảm với tetrodotoxin được biểu hiện chủ yếu ở các tế bào thần kinh hạch rễ lưng (Dib-Hajj, S.D., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998), 95(15):8963-8968).

Bằng chứng gần đây từ một số nghiên cứu di truyền độc lập đã chỉ ra rằng kênh ion natri có cổng hoạt động theo điện áp nhạy cảm với tetrodotoxin Nav 1,7 (SCN9A) là cần thiết để cảm nhận đau. Các dạng di truyền hiếm gặp của đau mạn tính trầm trọng, chứng Đau Sưng Đỏ Đầu Chi Nguyên phát và Rối loạn Đau Kịch phát, là kết quả của các đột biến làm tăng hoạt tính của Nav 1,7 (Fertleman C. R., Baker M. D., Parker K. A., Moffatt S., et al., “SCN9A mutations in paroxysmal extreme pain disorder: allelic variants underlie distinct channel defects and phenotypes,” *Neuron* 52:767-774, 2006; Yang Y., Wang Y., Li S, et al., “Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythralgia,” *J. Med. Genet.* 41:171-174, 2004; Drenth J. P. H., te Morsche R. H. M., Guillet G., Taieb A., et al., “SCN9A mutations define primary erythralgia as a neuropathic disorder of voltage gated sodium channels,” *J Invest Dermatol* 124:1333-1338). Ngược lại, hai nghiên cứu lâm sàng tách biệt đã xác định rằng nguyên nhân gốc rễ của rối loạn di truyền Vô cảm Bẩm sinh đối với Đau đớn (Congenital Indifference to Pain-CIP) là mất chức năng của Nav 1,7 thông qua các đột biến cắt cụt protein và phá hủy chức năng (Cox J.J., Reimann F, Nicholas A. K., et al. “An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain,” *Nature* 444:894-898, 2006; Goldberg Y. P., MacFarlane J., MacDonald M. L., Thompson J., et al. “Loss-of-function mutations in the Nav1,7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations,” *Clin Genet* 71:311-319, 2007). Rối loạn này được di truyền theo phương thức lặn theo thuyết của Mendel với độ xâm nhập 100%. Kiểu hình gắn liền với CIP là cực đoan: các cá thể bị ảnh hưởng được báo cáo là bị bỏng, sinh con, bị viêm ruột thừa và gãy xương nhưng không đau, cũng như không nhạy cảm với các số đo lâm sàng của đau như căng gân hoặc kim châm. Tuy nhiên, chức năng cảm giác, vận động, tự chủ, và các chức năng đo được khác là bình thường, mà chỉ có sự bất thường được báo cáo là chúng mất khứu

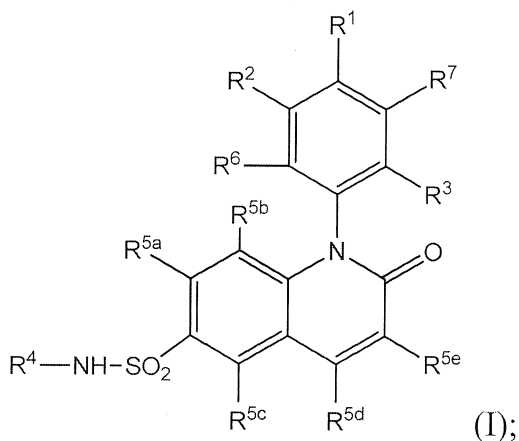
giác (không có khả năng ngửi mùi). Các nghiên cứu này chỉ ra rằng trong số nhiều mục tiêu có thể có trong con đường đau này, Nav 1,7 chỉ phối một hoặc nhiều điểm kiểm soát quan trọng đối với thụ cảm đau.

Các thuốc ức chế kênh natri không chọn lọc như lidocain, mexiletin, và carbamazepin cho thấy độ hiệu nghiệm lâm sàng đối với đau mạn tính, bao gồm đau thần kinh, nhưng chúng bị giới hạn về liều lượng và cách sử dụng, chắc chắn là do các tác động đối với các kênh natri bên ngoài con đường đau. Lidocain là một chất mà bác sĩ gây tê tại chỗ sử dụng cho tiểu phẫu. Các nha sĩ sử dụng novocain. Tuy nhiên, các hợp chất này không phân biệt giữa các kiểu phụ kênh natri khác nhau, khiến chúng không thích hợp để sử dụng làm các thuốc giảm đau toàn thân. Glenn F. King, giáo sư tại Đại học Queensland của Úc, người nghiên cứu các nọc độc có tác dụng phong bế các kênh ion, nói: "Nếu bạn cho một loại thuốc phong bế Nav1,7 nhưng cũng phong bế Nav1,5, bệnh nhân sẽ chết vì suy tim". "Đó sẽ là một cái chết hoàn toàn không đau đớn, tuy nhiên bệnh nhân sẽ chết." Do đó, điều mong muốn là có sự chọn lọc đối với Nav1,7, đặc biệt là so với Nav1,5. Các nhà nghiên cứu đã nỗ lực để tìm ra một phân tử ức chế hoặc phong bế hoạt tính của chỉ riêng Nav1,7 mà thôi. Để giải quyết vấn đề này, sự nhận diện, từng vị trí, từng chức năng và/hoặc các cấu trúc bậc ba của từng kiểu phụ của các protein kênh natri có công hoạt động theo điện áp chưa được biết hoặc chưa được hiểu hoàn toàn.

Do đó, một số nhà nghiên cứu đang cố gắng nhận diện các chất ức chế phân tử nhỏ đối với Nav1,7. Ví dụ, Chafeev et al bộc lộ hợp chất spiro-oxindol để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh qua trung gian kênh natri, chẳng hạn như đau, trong Patent Mỹ số. 8,101,647. Các Công bố đơn Quốc tế số WO 2013/134518 và WO 2014/201206 bộc lộ các dẫn xuất sulfonamid khác với các dẫn xuất sulfonamid theo sáng chế này. Do đó, có nhu cầu nhận diện các chất ức chế Nav1,7 chọn lọc so với ít nhất Nav1,5 để điều trị đau. Sáng chế này đề xuất các hợp chất là các chất ức chế chọn lọc đối với Nav 1,7. so với ít nhất Nav1,5.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo phương án 1, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I), chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cân quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng của chúng:



trong đó:

R^1 là (a) $C_{1-8}alk$ trong đó $C_{1-8}alk$ nêu trên được thế bởi 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm được chọn từ hydroxy, $-OC_{1-4}alk$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}alk$, $-OC(=O)C_{1-4}alk$, hoặc $-N(C_{1-4}alk)C_{1-4}alk$; hoặc (b) $C_{1-8}haloalk$;

R^2 là H, halo, $C_{1-6}alk$, hoặc $C_{1-6}haloalk$;

R^3 là $C_{1-6}alk$, $C_{1-6}haloalk$, $-O-C_{1-6}alk$, hoặc $-CN$;

R^4 là heteroaryl có từ 5-6 cạnh;

Mỗi nhóm trong số các nhóm R^6 và R^7 là hydro; và

Mỗi nhóm trong số các nhóm R^{5a} ; R^{5b} ; R^{5c} ; R^{5d} ; và R^{5e} độc lập là hydro hoặc halo.

Theo phương án 2, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (I), chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cân quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^1 là $C_{4-8}alk$ hoặc $C_{1-6}haloalk$, trong đó $C_{1-6}haloalk$ nêu trên là $C_{1-6}floroalkyl$.

Theo phương án 3, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (I), chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cân quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng của chúng, trong

đó R^1 được chọn từ $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{-CH}_2\text{-CF}_3$, hoặc $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CHF}_2$.

Theo phương án 4, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (I), chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^2 là H, flo, cloro, metyl, CF_3 , CHF_2 , hoặc CH_2F .

Theo phương án 5, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (I), chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^2 là H hoặc flo. Theo một phương án phụ của phương án 5, R^2 là flo.

Theo phương án 6, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (I), chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^3 là metoxy.

Theo phương án 7, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (I), chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^4 là heteroaryl có 5 cạnh.

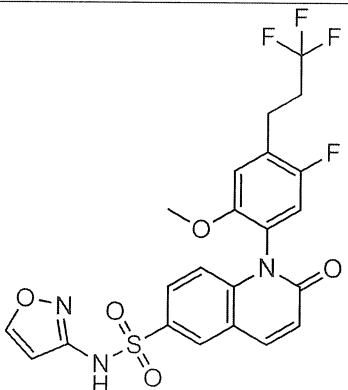
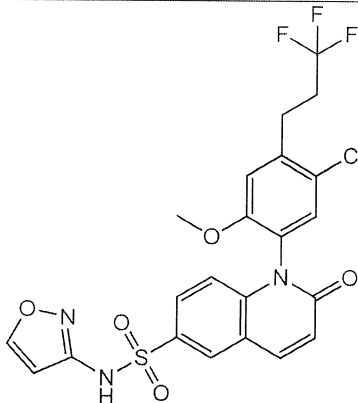
Theo phương án 8, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (I), chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^4 là heteroaryl có 6 cạnh.

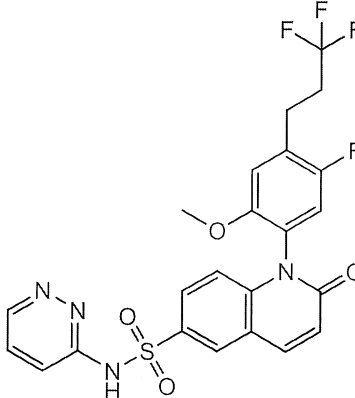
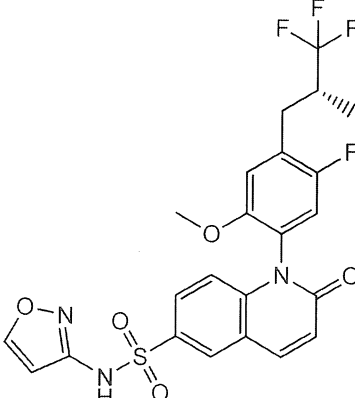
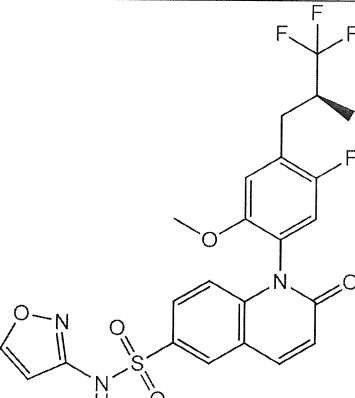
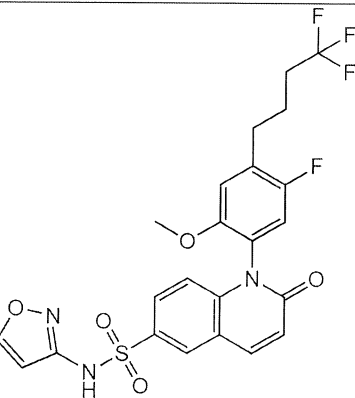
Theo phương án 9, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (I), chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^4 là isoxazolyl, pyridazinyl, thiazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, hoặc pyrimidinyl. Theo một phương án phụ của phương án 8, R^4 là isoxazolyl hoặc

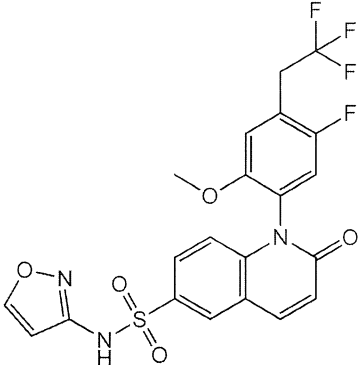
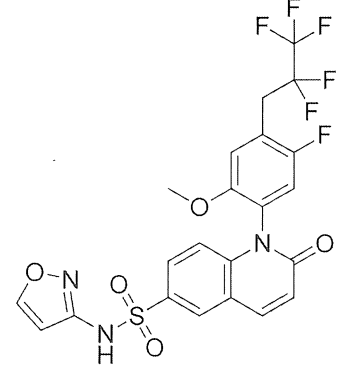
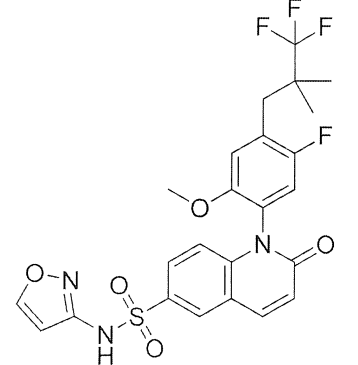
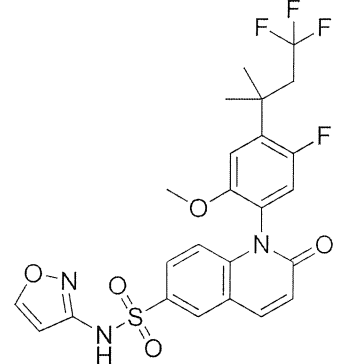
pyridazinyl. Theo một phương án phụ khác của phương án 8, R⁴ là isoxazolyl.

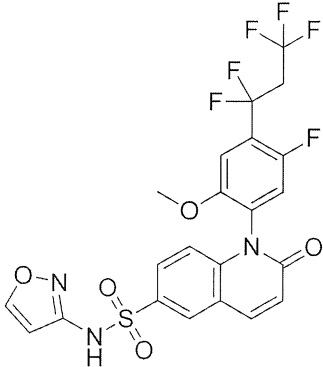
Theo phương án 10, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (I), chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cân quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm R^{5a}; R^{5b}; R^{5c}; R^{5d}; và R^{5e} là hydro.

Theo phương án 11, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (I), chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cân quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng của chúng, mà là:

Ví dụ	Cấu trúc	Tên Hóa học
1		1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifloropropyl)phenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,2-dihidro-6-quinolinsulfonamit
2		1-(5-cloro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifloropropyl)phenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,2-dihidro-6-quinolinsulfonamit

Ví dụ	Cấu trúc	Tên Hóa học
3		1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifloropropyl)phenyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,2-dihidro-6-quinolinsulfonamit
4		1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((2R)-3,3,3-trifloro-2-metylpropyl)phenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,2-dihidro-6-quinolinsulfonamit
4		1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((2S)-3,3,3-trifloro-2-metylpropyl)phenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,2-dihidro-6-quinolinsulfonamit
5		1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(4,4,4-triflorobutyl)phenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,2-dihidro-6-quinolinsulfonamit

Ví dụ	Cấu trúc	Tên Hóa học
6A		1-(5-fluoro-2-methoxy-4-(2,2,2-trifluoroethyl)phenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,2-dihydro-6-quinolinsulfonamid
7		1-(5-fluoro-2-methoxy-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamid
8		1-(5-fluoro-2-methoxy-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropyl)phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamid
9		1-(5-fluoro-2-methoxy-4-(4,4,4-trifluoro-2-methylbutan-2-yl)phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamid

Ví dụ	Cấu trúc	Tên Hóa học
10		1-(5-fluoro-2-methoxy-4-(1,1,3,3,3-pentafluoropropyl)phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamid

Theo phương án 11a, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I), mà là 1-(5-fluoro-2-methoxy-4-(3,3,3-trifloropropyl)phenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,2-dihydro-6-quinolinsulfonamit, hoặc chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án 11b, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I), mà là 1-(5-cloro-2-methoxy-4-(3,3,3-trifloropropyl)phenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,2-dihydro-6-quinolinsulfonamit, hoặc chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án 11c, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I), mà là 1-(5-fluoro-2-methoxy-4-(3,3,3-trifloropropyl)phenyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,2-dihydro-6-quinolinsulfonamit, hoặc chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án 11d, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I), mà là 1-(5-fluoro-2-methoxy-4-((2R)-3,3,3-trifloro-2-metylpropyl)phenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,2-dihydro-6-quinolinsulfonamit, hoặc chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án 11e, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I), mà là 1-(5-floro-2-metoxi-4-((2S)-3,3,3-trifloro-2-metylpropyl)phenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,2-dihydro-6-quinolinsulfonamit, hoặc chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án 11f, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I), mà là 1-(5-floro-2-metoxi-4-(2,2,2-trifloroetyl)phenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,2-dihydro-6-quinolinsulfonamit, hoặc chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án 11g, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I), mà là 1-(5-floro-2-metoxi-4-(4,4,4-triflorobutyl)phenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,2-dihydro-6-quinolinsulfonamit, hoặc chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án 11h, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I), mà là 1-(5-floro-2-metoxi-4-(2,2,2-trifloroetyl)phenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,2-dihydro-6-quinolinsulfonamit, hoặc chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án 11i, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I), mà là 1-(5-floro-2-metoxi-4-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit, hoặc chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án 11j, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I), mà là 1-(5-floro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifloro-2,2-dimetylpropyl)phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit, hoặc chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp

của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án 11k, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I), mà là 1-(5-floro-2-metoxi-4-(4,4,4-trifloro-2-metylbutan-2-yl)phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit, hoặc chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án 11l, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I), mà là 1-(5-floro-2-metoxi-4-(1,1,3,3,3-pentafloropropyl)phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit, hoặc chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án 12, sáng chế đề xuất đồng phân cản quay P của mỗi hợp chất riêng rẽ, một cách độc lập, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng như được nêu trong các phương án từ 11a đến 11l.

Theo phương án 13, sáng chế đề xuất đồng phân cản quay M của mỗi hợp chất riêng rẽ, một cách độc lập, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng như được nêu trong các phương án từ 11a đến 11l.

Theo phương án 14, sáng chế đề xuất các dược phẩm bao gồm hợp chất, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 11a-11l, 12, và 13, và tá dược dược dụng.

Theo phương án 15, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị chúng đau, ho, hoặc ngứa, các phương pháp này bao gồm việc cấp cho bệnh nhân cần điều trị lượng hữu hiệu trong điều trị một hợp chất, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 11a-11l, 12, và 13.

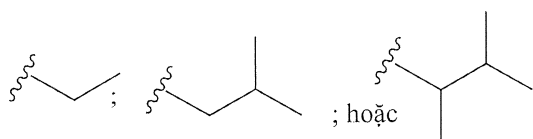
Theo phương án 16, sáng chế mô tả các phương pháp theo phương án 15 trong đó chứng đau được chọn từ đau mạn tính, đau cấp tính, đau thần kinh, đau liên quan đến viêm khớp dạng thấp, đau liên quan đến viêm xương khớp, đau liên quan đến ung thư, ung thư, hoặc đau liên quan đến bệnh tiểu đường.

Theo phương án 17, sáng chế mô tả các phương pháp theo phương án 15 trong đó chứng ho được chọn từ từ ho sau nhiễm virus, ho do nhiễm virus, hoặc ho do nhiễm virus cấp tính. Xem tài liệu của Dib-Hajj. et. al., “The Nav1.7 natri channel: from molecule to man”, *Nature Reviews Neuroscience* (2013), 14, 49-62.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (I), như được xác định trên đây, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối được dụng của chúng. Sáng chế cũng đề xuất các dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I), hợp chất, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối được dụng của chúng, và các phương pháp điều trị bệnh và/hoặc tình trạng bệnh, như chứng đau, sử dụng các hợp chất có công thức (I), hợp chất, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối được dụng của chúng.

Thuật ngữ “C_{α-β}alk” dùng để chỉ nhóm alkyl bao gồm số tối thiểu các nguyên tử cacbon α và số tối đa các nguyên tử cacbon β ở dạng mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc kết hợp bất kỳ giữa hai dạng này, trong đó α và β là các số nguyên. Công thức của C₀alk cho thấy liên kết trực tiếp. Các ví dụ về C₁₋₆alk bao gồm, nhưng không giới hạn ở các công thức dưới đây:



Thuật ngữ “halo” hoặc “halogen” dùng để chỉ các nguyên tử halogen

được chọn từ F, Cl, Br hoặc I.

Thuật ngữ " $C_{\alpha-\beta}$ haloalk" dùng để chỉ nhóm alk, như được xác định ở đây, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro đã được thế bằng nguyên tử halo, như được xác định ở đây. Các nhóm $C_{\alpha-\beta}$ haloalk thông thường là C_1 - $_3$ floroalk. Ví dụ về nhóm C_1 - $_3$ floroalk thông thường là $-CF_3$.

Thuật ngữ "nguyên tử khác loại" được sử dụng ở đây để chỉ nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh.

Thuật ngữ "aryl" dùng để chỉ dùng để chỉ hydrocacbon mạch vòng, thơm. Các ví dụ về các nhóm aryl gồm có phenyl và naphtyl. Các nhóm aryl thông thường là các vòng có sáu đến mười ba cạnh.

Thuật ngữ "heteroaryl" dùng để chỉ hydrocacbon mạch vòng, thơm trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của nhóm aryl đã được thay thế bởi một nguyên tử khác loại. Nếu nhóm heteroaryl chứa nhiều hơn một nguyên tử khác loại, các nguyên tử khác loại này có thể giống hoặc khác nhau. Các ví dụ về các nhóm heteroaryl gồm có pyridyl, pyrimidinyl, imidazolyl, thienyl, furyl, pyrazinyl, pyrrolyl, indolyl, triazolyl, pyridazinyl, indazolyl, purinyl, quinolizinyl, isoquinolyl, quinolyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, isothiazolyl và benzo[b]thienyl. Các nhóm heteroaryl thông thường là các vòng có từ năm đến mười ba cạnh mà chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại. Các nhóm heteroaryl là các vòng có từ năm đến sáu cạnh mà chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại là đặc biệt phổ biến.

Thuật ngữ "muối được dụng" dùng để chỉ muối được điều chế theo các phương pháp thông thường, và được các chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ. "Các muối chấp nhận được về mặt dược lý học" bao gồm các muối bazơ của các axit vô cơ và hữu cơ, bao gồm nhưng không giới hạn ở axit clohydric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit phosphoric, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit malic, axit axetic, axit oxalic, axit tartaric, axit xitric, axit lactic, axit fumaric, axit succinic, axit maleic, axit salixylic, axit benzoic, axit phenylaxetic, axit mandelic và các axit tương tự. Các ví dụ khác nữa về "các

muối chấp nhận được về mặt dược lý học,"xem tài liệu: Berge et al., J. Pharm. Sci. 66:1 (1977).

Thuật ngữ “được thế” dùng để chỉ nguyên tử hydro đó trên một phân tử hoặc nhóm được thay bằng một nhóm hoặc nguyên tử. Phần tử thế tiêu biểu bao gồm: halogen, C_{1-8} alkyl, hydroxyl, C_{1-8} alkoxy, $-NR^xR^x$, nitro, xyano, halo hoặc perhalo C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, $-SR^x$, $-S(=O)_2R^x$, $-C(=O)OR^x$, $-C(=O)R^x$, trong đó mỗi nhóm R^x độc lập là hydro hoặc C_1-C_8 alkyl. Cần lưu ý là khi phần tử thế là $-NR^xR^x$, nhóm R^x có thể cùng với nguyên tử nitơ để tạo thành một vòng.

Nhóm hoặc nguyên tử mà thay thế nguyên tử hydro cũng được gọi là phần tử thế.

Bất kỳ phân tử hoặc nhóm đặc biệt nào có thể có một hoặc nhiều phần tử thế phụ thuộc vào số nguyên tử hydro có thể được thay thế.

Thuật ngữ “không được thế” dùng để chỉ nguyên tử hydro trên một phân tử hoặc nhóm. Thuật ngữ “được thế” dùng để chỉ nguyên tử hydro trên một phân tử hoặc nhóm được thay bằng một nhóm hoặc nguyên tử. Phần tử thế tiêu biểu bao gồm: halogen, C_{1-8} alkyl, hydroxyl, C_{1-8} alkoxy, $-NR^xR^x$, nitro, xyano, halo hoặc perhalo C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, $-SR^x$, $-S(=O)_2R^x$, $-C(=O)OR^x$, $-C(=O)R^x$, trong đó mỗi nhóm R^x độc lập là hydro hoặc C_1-C_8 alkyl. Cần lưu ý là khi phần tử thế là $-NR^xR^x$, nhóm R^x có thể cùng với nguyên tử nitơ để tạo thành một vòng.

Ký hiệu “-” đại diện cho liên kết cộng hóa trị và cũng có thể được sử dụng trong một gốc để chỉ ra điểm gắn với một nhóm khác. Trong các cấu trúc hóa học, ký hiệu này thường được sử dụng để đại diện cho nhóm methyl trong phân tử.

Thuật ngữ "nhóm dôi chuyển" nói chung đề cập đến các nhóm có thể thay thế dễ dàng bằng nhóm ái nhân, như amin, thiol hoặc nhóm ái nhân rượu, hoặc bằng tác nhân kim loại như các axit boronic hoặc các boronat dưới các điều kiện kết hợp được xúc tác bằng kim loại chuyển tiếp. Các nhóm dôi chuyển như vậy

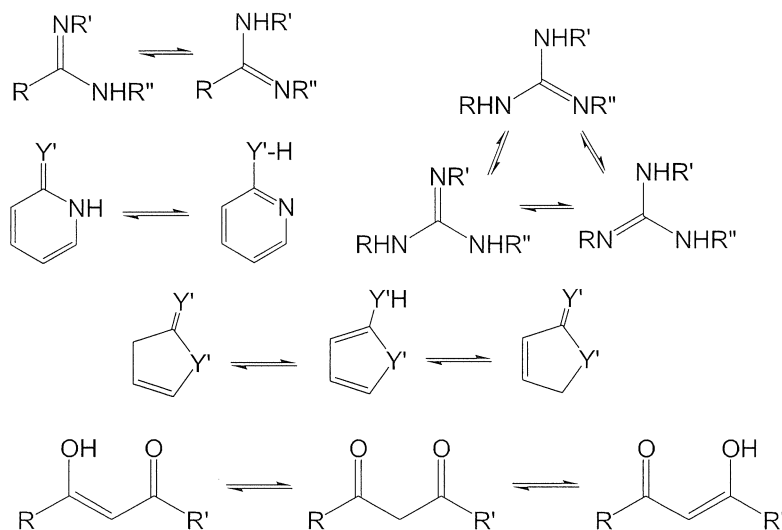
được biết rõ trong lĩnh vực này. Các ví dụ về các nhóm rời chuyển như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, N-hydroxysuccinimide, N-hydroxybenzotriazole, các halogenua, các triflat, các tosylat và nhóm tương tự. Các nhóm rời chuyển được ưu tiên được chỉ ra trong bản mô tả này nếu thích hợp.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ" nói chung đề cập đến các nhóm được biết rõ trong lĩnh vực này mà được sử dụng để ngăn các nhóm phản ứng được chọn, như carboxy, amino, hydroxy, mercapto và các nhóm phản ứng tương tự, không phản ứng dưới các điều kiện không mong muốn, như các điều kiện phản ứng ái nhân, ái điện tử, oxy hóa, khử và các điều kiện tương tự. Các nhóm bảo vệ được ưu tiên được chỉ ra ở đây nếu thích hợp. Các ví dụ về các nhóm bảo vệ amino bao gồm, nhưng không giới hạn ở, aralkyl, aralkyl được thế, xycloalkenylalkyl và xycloalkenyl alkyl được thế, allyl, allyl được thế, axyl, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, silyl và các nhóm tương tự. Các ví dụ về aralkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, benzyl, ortho-methylbenzyl, trityl và benzhydryl, mà tùy ý có thể được thế bằng halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, nitro, axylamino, axyl và các nhóm tương tự, và các muối, như các muối phosphoni và amoni. Các ví dụ về các nhóm aryl bao gồm phenyl, naphthyl, indanyl, anthracenyl, 9-(9-phenylfluorenyl), phenanthrenyl, durenyl và các nhóm tương tự. Các ví dụ về xycloalkenylalkyl hoặc các gốc xycloalkylenylalkyl được thế, tốt hơn nếu có từ 6-10 nguyên tử cacbon, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclohexenyl methyl và các nhóm tương tự. Các nhóm axyl, alkoxycarbonyl và aralkoxycarbonyl thích hợp bao gồm benzyloxycarbonyl, t-butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, benzoyl, benzoyl được thế được thế, butyryl, axetyl, trifloroaxetyl, trichloro axetyl, phthaloyl và các nhóm tương tự. Hỗn hợp các nhóm bảo vệ có thể được sử dụng để bảo vệ cùng một nhóm amino, như nhóm amino bậc một có thể được bảo vệ bằng cả nhóm aralkyl và nhóm aralkoxycarbonyl. Các nhóm bảo vệ amino cũng có thể tạo thành nhân dị vòng với ni tơ mà chúng gắn vào, ví dụ, 1,2-bis(metylen)benzen, phthalimidyl, succinimidyl, maleimidyl và các nhóm tương tự và trong đó các nhóm dị vòng này có thể còn bao gồm các nhân aryl và xycloalkyl liền kề nhau. Hơn nữa, các

nhóm dị vòng có thể được thế một, hai, hoặc ba lần, như nitrophthalimidyl. Các nhóm amino cũng có thể được bảo vệ khỏi các phản ứng không mong muốn, như phản ứng oxy hóa, nhờ sự tạo thành muối cộng, như hydroclorua, axit toluensulfonic, axit trifloroaxetic và các muối tương tự. Nhiều nhóm bảo vệ amino cũng thích hợp để bảo vệ các nhóm carboxy, hydroxy và mercapto. Ví dụ, các nhóm aralkyl. Các nhóm alkyl cũng là các nhóm thích hợp để bảo vệ các nhóm hydroxy và mercapto, như *tert*-butyl.

Các nhóm bảo vệ được loại bỏ dưới các điều kiện mà các điều kiện này sẽ không ảnh hưởng đến phần còn lại của phân tử này. Các phương pháp như vậy được biết rõ trong lĩnh vực này và bao gồm thủy phân axit, hydro phân và các phương pháp tương tự. Phương pháp được ưu tiên để loại bỏ nhóm bảo vệ, như loại bỏ nhóm benzyloxycarbonyl nhờ phản ứng hydro phân sử dụng paladi trên cacbon trong hệ dung môi thích hợp như rượu, axit axetic, và các dung môi tương tự hoặc hỗn hợp của chúng. Nhóm bảo vệ *tert*-butoxycarbonyl có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng axit vô cơ hoặc hữu cơ, như HCl hoặc axit trifloroaxetic, trong hệ dung môi thích hợp, như dioxan hoặc metylen clorua. Muối amino tạo thành có thể dễ dàng được trung hòa để tạo ra amin tự do. Nhóm bảo vệ carboxy, như metyl, etyl, benzyl, *tert*-butyl, 4-metoxypheylmetyl và các nhóm tương tự, có thể được loại bỏ dưới các điều kiện thủy phân và hydro phân được các chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ.

Cần lưu ý rằng các hợp chất theo sáng chế có thể chứa các nhóm mà có thể tồn tại dưới các dạng chất hỗn biến, như các nhóm amidin và guanidin vòng hoặc mạch hở, các nhóm heterocyclyl thơm được thế bởi nguyên tử khác loại ($Y' = O, S, NR$), và các nhóm tương tự, được minh họa trong các ví dụ dưới đây:



và mặc dù một dạng được nêu tên, mô tả, thể hiện và/hoặc yêu cầu được bảo hộ ở đây, tất cả các dạng chất hỗn biến khác được dự định là đương nhiên bao gồm trong dạng được nêu tên, mô tả, thể hiện và/hoặc yêu cầu được bảo hộ.

Các tiền dược chất của các hợp chất theo sáng chế cũng được dự định bởi sáng chế. Tiền dược chất là hợp chất hoạt tính hoặc bất hoạt mà được biến đổi hóa học qua tác động sinh lí *in vivo*, như thủy phân, chuyển hóa và các tác động tương tự, thành hợp chất theo sáng chế sau khi cấp tiền dược chất cho đối tượng bệnh. Tính thích hợp và các kỹ thuật liên quan đến việc bào chế và sử dụng các tiền dược chất này được các chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ. Thảo luận chung về các tiền dược chất bao gồm các este được đưa ra trong tài liệu: Svensson and Tunek Drug Metabolism Reviews 165 (1988) and Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985). Các ví dụ về anion được che bằng carboxylat bao gồm các este khác nhau, như alkyl (ví dụ, metyl, etyl), xycloalkyl (ví dụ, xyclohexyl), aralkyl (ví dụ, benzyl, p-metoxymethyl), và alkylcarbonyloxyalkyl (ví dụ, pivaloyloxymethyl). Các amin được che như các dẫn xuất được che bằng arylcarbonyloxymethyl mà được cắt bởi các esterase *in vivo* giải phóng dược chất tự do formaldehyt (Bundgaard J. Med. Chem. 2503 (1989)). Cũng vậy, các dược chất chứa nhóm NH axit, như imidazol, imit, indol và các nhóm tương tự, đã được che bằng các nhóm N-axyloxymethyl (Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Các nhóm hydroxy đã được che dưới dạng

các este và ete. EP 039,051 (Sloan and Little, 4/11/81) bộc lộ các tiền dược chất là axit hydroxamic bazo Mannich, phương pháp điều chế và sử dụng chúng.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu điều trị" dùng để chỉ lượng hợp chất mà cải thiện, làm suy yếu hoặc loại bỏ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh cụ thể, hoặc ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự khởi phát của một trong số nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh cụ thể.

Thuật ngữ "bệnh nhân" dùng để chỉ các động vật như chó, mèo, bò, ngựa, cừu và người. Các bệnh nhân đặc biệt là động vật có vú. Thuật ngữ bệnh nhân bao gồm giống đực và giống cái.

Thuật ngữ "dược dụng" dùng để chỉ các hợp chất tham chiếu, như hợp chất có Công thức I, hoặc muối của hợp chất có Công thức I, hoặc công thức chế phẩm chứa hợp chất có Công thức I, hoặc tá dược cụ thể, thích hợp để cấp cho bệnh nhân.

Các thuật ngữ "trị bệnh", "điều trị" hoặc "sự điều trị" và các thuật ngữ tương tự bao gồm việc điều trị phòng ngừa (chẳng hạn, dự phòng) và giảm nhẹ bệnh.

Thuật ngữ "tá dược" dùng để chỉ chất phụ gia, chất mang, chất pha loãng, chất phụ trợ dược dụng bất kỳ, hoặc thành phần khác, mà không phải là thành phần dược hoạt tính (API), mà thường được bao gồm trong công thức chế phẩm và/hoặc cấp cho bệnh nhân.

Các hợp chất theo sáng chế được sử dụng cho bệnh nhân với lượng hữu hiệu điều trị. Các hợp chất này có thể được sử dụng một mình hoặc là một phần của chế phẩm hoặc dạng chế phẩm dược dụng. Ngoài ra, các hợp chất hoặc chế phẩm có thể được sử dụng cùng một lúc, ví dụ như bằng cách tiêm bolus (tiêm truyền tĩnh mạch nhanh), nhiều lần, chẳng hạn như bằng một loạt viên nén, hoặc được cấp về cơ bản là đồng nhất trong một khoảng thời gian, ví dụ như bằng cách sử dụng phương pháp phân phối qua da. Cũng lưu ý rằng liều của hợp chất này có thể thay đổi theo thời gian.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế này có thể được dùng một mình, kết hợp với các hợp chất khác theo sáng chế này, hoặc với các hợp chất có được tính khác. Các hợp chất được tính khác có thể được dự định để điều trị cùng một bệnh hoặc tình trạng như các hợp chất theo sáng chế hoặc bệnh hoặc tình trạng khác. Nếu bệnh nhân sẽ tiếp nhận hoặc đang tiếp nhận nhiều hợp chất được tính, thì các hợp chất này có thể được dùng một cách đồng thời hoặc liên tiếp. Ví dụ, trong trường hợp các viên nén, các hợp chất hoạt tính này có thể được tìm thấy trong một viên nén hoặc các viên nén tách biệt, mà có thể được dùng cùng lúc hoặc liên tiếp theo thứ tự bất kỳ. Ngoài ra, cần phải thấy rằng các chế phẩm này có thể ở các dạng khác nhau. Ví dụ, một hoặc nhiều hợp chất có thể được phân phối bằng viên nén, trong khi hợp chất khác được cho dùng bằng cách tiêm hoặc bằng cách uống như xi-rô. Tất cả các dạng kết hợp, phương pháp phân phối và trình tự cho dùng được dự liệu bởi sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế này có thể được sử dụng để sản xuất thuốc để điều trị bệnh và/hoặc tình trạng do Nav 1,7 làm trung gian, ví dụ như đau, ho hoặc ngứa mạn tính.

Đau thường được chia thành các loại chính: đau mạn tính và đau cấp tính dựa trên khoảng thời gian đau. Thông thường, đau mạn tính kéo dài hơn 3 tháng. Các ví dụ về chứng đau mạn tính bao gồm đau gắn liền với viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, bệnh rễ tủy thắt lưng xương cùng (lumbosacral radiculopathy) hoặc ung thư. Đau mạn tính cũng bao gồm đau tự phát, là đau mà không nhận diện được nguyên nhân. Một ví dụ về chứng đau tự phát là đau do xơ cơ.

Một loại đau khác là đau thụ cảm. Đau thụ cảm là do sự kích thích các sợi thần kinh ngoại vi để đáp ứng với các sự biến có hại cao như kích thích nhiệt, cơ học hoặc kích thích hóa học.

Một loại đau khác nữa là đau thần kinh. Đau thần kinh là đau gây ra bởi tổn thương hoặc bệnh ảnh hưởng đến một phần của hệ thần kinh. Đau ảo chi là một loại đau thần kinh. Trong đau ảo chi, cơ thể phát hiện ra đau từ một bộ phận

cơ thể không còn tồn tại. Ví dụ, một người đã bị cắt cụt chân có thể cảm thấy đau chân ngay cả khi không còn chân nữa.

Theo một phương án, sáng chế mô tả rằng các hợp chất có công thức (I), hoặc các muối được dụng có thể hữu dụng để điều trị đau mạn tính. Theo một khía cạnh khác, đau mạn tính gắn liền với, nhưng không chỉ giới hạn ở, đau dây thần kinh sau khi bị bệnh ecpet (bệnh zona), viêm khớp dạng thấp, viêm khớp, bệnh thần kinh do đái tháo đường, hội chứng đau theo vùng phức tạp (complex regional pain syndrome-CRPS), ung thư hoặc đau do hóa trị liệu, đau lưng mạn tính, đau ảo chi, đau dây thần kinh sinh ba, bệnh thần kinh do HIV, rối loạn nhức đầu từng đợt, đau nửa đầu, đau sung đỏ đầu chi nguyên phát, và rối loạn đau kịch phát. Các chỉ định khác đối với các chất ức chế Nav 1,7 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, trầm cảm (Morinville et al., *J Comp Neurol.*, 504:680-689 (2007)), rối loạn lưỡng cực và các rối loạn CNS khác (Ettinger và Argoff, *Neurotherapeutics*, 4:75-83 (2007)), bệnh động kinh: cùng tài liệu, và Gonzalez, Termin, Wilson, *Methods and Principles in Medicinal Chemistry*, 29:168-192 (2006), đa xơ cứng (Waxman, *Nature Neurosci.* 7 :932-941 (2006)), bệnh Parkinson (Do và Bean, *Neuron* 39 : 109-120 (2003); Puopolo et al., *J. Neurosci.* 27: 645-656 (2007), hội chứng chân không yên, mất điều hòa, run, yếu cơ, rối loạn trương lực, bệnh uốn ván (Hamann M., et. al., *Exp. Neurol.* 184 (2):830-838, 2003), lo lắng, trầm cảm: McKinney B. C, et. al., *Genes Brain Behav.* 7 (6): 629-638, 2008), học tập và ghi nhớ, nhận thức (Woodruff-Pak D.S., et. al., *Behav. Neurosci.* 120 (2): 229-240, 2006), rối loạn nhịp và rung tim, co tim, suy tim sung huyết, hội chứng nút xoang bệnh lý (Haufe V., et. al., *J Mol. Cell Cardiol.* 42(3):469-477, 2007), tâm thần phân liệt, bảo vệ dây thần kinh sau đột quy, lạm dụng thuốc gây nghiện và rượu (Johannessen L. C., *CNS Drugs* 22 (1) 27-47, 2008), bệnh Alzheimer (Kim D. Y., et. al., *Nat. Cell. Biol.* 9(7): 755-764, 2007), và ung thư (Gillet L., et. al., *J Biol Chem* 2009, Jan 28 (epub)).

Một khía cạnh khác của sáng chế mô tả phương pháp điều trị đau thần

kinh và viêm cấp và/hoặc mạn tính, đau răng, nhức đầu nói chung, đau nửa đầu, nhức đầu từng đợt, hội chứng không mạch máu và mạch hỗn hợp, đau đầu căng thẳng, viêm nói chung, viêm khớp, bệnh thấp khớp, viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, các rối loạn viêm ruột, các rối loạn viêm mắt, các rối loạn bàng quang không ổn định hoặc viêm, bệnh vẩy nến, bệnh về da với các bộ phận bị viêm, các tình trạng viêm mạn tính, đau do viêm và tăng cảm đau và dị cảm đau đi kèm, đau thần kinh và tăng cảm đau và dị cảm đau đi kèm, đau thần kinh do đái tháo đường, chứng hỏa thống, đau duy trì do sự phân bố dây thần kinh ly tâm giao cảm, hội chứng đau khử hướng tâm, suyễn, suy hoặc rối loạn biểu mô, bệnh mụn rộp do virus herpes simplex gây ra, rối loạn nhu động của tạng ở đường hô hấp, bộ phận sinh dục, dạ dày-ruột hoặc mạch máu, vết thương, bỏng, phản ứng dị ứng da, ngứa, bệnh bạch biến, các rối loạn đường dạ dày-ruột nói chung, loét dạ dày, loét tá tràng, tiêu chảy, các tổn thương ở dạ dày do các tác nhân hoại tử gây ra, tăng trưởng của lông, viêm mũi vận mạch hoặc viêm mũi dị ứng, rối loạn phế quản hoặc rối loạn bàng quang, bao gồm bước cho dùng hợp chất theo sáng chế này. Một dạng đau được ưu tiên điều trị là đau thần kinh mạn tính. Một loại đau khác được ưu tiên điều trị là đau do viêm mạn tính.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất khác được sử dụng để điều trị đau. Các ví dụ về các hợp chất như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở aspirin, celecoxib, hydrocodon, oxycodon, codein, fentanyl, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, acetaminophen, gabapentin và pregabalin. Các ví dụ về các loại thuốc có chứa các hợp chất có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất chống viêm không steroid (NSAIDS), các hợp chất steroid, các chất ức chế xyclooxygenaza và thuốc giảm đau opioid.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị bệnh đái tháo đường, béo phì và/hoặc để tạo thuận lợi cho quá trình giảm cân.

Các hợp chất theo sáng chế này có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất có được tính khác. Cần lưu ý rằng thuật ngữ "các hợp chất có được tính" có

thể bao gồm các thuốc sinh học, như các protein, kháng thể và thể peptit (peptibody).

Bởi vì một khía cạnh của sáng chế này dự liệu tính hữu dụng của các hợp chất được yêu cầu bảo hộ để điều trị bệnh/tình trạng bằng dạng kết hợp của các hợp chất có được tính mà có thể được cho dùng một cách riêng biệt, nên sáng chế còn đề cập đến việc kết hợp các dược phẩm riêng biệt dưới dạng bộ kit. Bộ kit này bao gồm hai thành phần dược phẩm riêng biệt: hợp chất theo sáng chế, và hợp chất dược chất thứ hai. Bộ kit bao gồm một vật chứa để chứa các chế phẩm tách biệt như chai được chia ngăn hoặc gói bằng lá kim loại được chia ngăn. Các ví dụ bổ sung về vật chứa bao gồm bơm tiêm, hộp và túi. Thông thường, bộ kit bao gồm hướng dẫn sử dụng các hợp phần tách biệt. Dạng bộ kit đặc biệt có lợi khi tốt hơn, nếu các hợp phần tách biệt được cấp dưới các dạng liều lượng khác nhau (ví dụ, qua đường miệng và ngoài đường tiêu hóa), được cấp ở các khoảng thời gian gián cách khác nhau, hoặc khi bác sĩ kê đơn hoặc bác sĩ thú y mong muốn chuẩn hóa các hợp phần riêng biệt của dạng kết hợp này.

Một ví dụ về bộ kit như vậy là cái được gọi là gói dạng vỉ. Gói dạng vỉ đã được biết rõ trong công nghiệp đóng gói và đã được sử dụng rộng rãi trong việc đóng gói dạng liều đơn vị của thuốc (viên nén, viên nang, và các dạng tương tự). Gói dạng vỉ thường gồm tám mỏng làm từ nguyên liệu tương đối cứng được phủ bởi một tấm lá, tốt hơn là làm từ nguyên liệu nhựa trong suốt. Trong quá trình đóng gói, tạo ra các hốc trong tấm lá nhựa. Các hốc này có kích cỡ và hình dạng của viên nén hoặc viên nang sẽ được đóng gói. Sau đó, viên nén hoặc viên nang được đặt trong các hốc này và tám mỏng làm từ nguyên liệu tương đối cứng được gắn kín với tấm lá nhựa ở mặt của tấm lá phía đối bên với phía tạo ra các hốc. Kết quả là, viên nén hoặc viên nang được đóng kín trong các hốc giữa tám lá nhựa và tám mỏng. Tốt hơn là tám mỏng có độ bền sao cho viên nén hoặc viên nang có thể được lấy ra khỏi vỉ bằng cách tác động áp lực bằng tay lên các hốc tại đó sẽ tạo ra một chỗ hở trong tám mỏng ở chỗ hốc. Viên nén hoặc viên nang sau đó có thể lấy ra từ chỗ hở này.

Có thể là thích hợp khi bố trí phần trợ giúp ghi nhớ trên bộ kit, ví dụ, dưới dạng các số bên cạnh viên nén hoặc viên nang đó là số tương ứng với ngày trong phác đồ mà viên nén hoặc viên nang nên được sử dụng. Một ví dụ khác về phần trợ giúp ghi nhớ là một lịch được in trên thẻ, ví dụ, như sau: "Tuần đầu tiên, Thứ Hai, Thứ Ba,... Tuần thứ hai, Thứ Hai, Thứ Ba,...", v.v. Các biến thể của các phần trợ giúp ghi nhớ khác cũng khá rõ ràng. "Liều hằng ngày" có thể là một viên nén hoặc viên nang hoặc nhiều viên nén hoặc viên nang được uống vào ngày được chỉ ra. Đồng thời, liều hằng ngày của hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm một viên nén hoặc viên nang, trong khi một liều hằng ngày của hợp chất thứ hai có thể bao gồm một số viên nén hoặc viên nang và ngược lại. Phần trợ giúp ghi nhớ nên phản ánh điều này và giúp cấp đúng các chất hoạt tính.

Theo một phương án cụ thể khác của sáng chế, dụng cụ phân phối được thiết kế để phân phối các liều hằng ngày một lần theo thứ tự sử dụng được dự định của chúng được đề xuất. Tốt hơn là, dụng cụ phân phối được trang bị phần trợ giúp ghi nhớ, để tạo điều kiện thuận lợi hơn cho việc tuân thủ phác đồ điều trị. Một ví dụ về phần trợ giúp ghi nhớ là bộ đếm cơ học chỉ ra số lượng liều hằng ngày đã được phân phối. Một ví dụ khác về phần trợ giúp ghi nhớ như vậy là bộ nhớ micro-chip chạy bằng pin gắn với màn hình tinh thể lỏng, hoặc tín hiệu nhắc bằng âm thanh, ví dụ như đọc ngày dùng liều cuối cùng hằng ngày và/hoặc nhắc nhở khi nào thì dùng liều tiếp theo.

Các hợp chất theo sáng chế này và các hợp chất có được tính khác, nếu muốn, có thể được cấp cho bệnh nhân theo đường miệng, trực tràng, ngoài đường tiêu hóa, (ví dụ tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, hoặc dưới da), trong bề dưới màng nhện, trong âm đạo, trong màng bụng, trong bàng quang, tại chỗ (ví dụ, thuốc bột, thuốc mỡ hoặc thuốc nhỏ), hoặc như xịt khoang miệng hoặc mũi. Tất cả các phương pháp được sử dụng bởi các chuyên gia trong lĩnh vực này để cấp chất có được tính được dự liệu.

Các chế phẩm phù hợp cho phương pháp tiêm ngoài đường tiêu hóa có thể bao gồm các dung dịch nước hoặc không nước vô trùng chấp nhận được về mặt

sinh lý, và các dạng phân tán, các dạng hỗn dịch, hoặc các dạng nhũ dịch, và các dạng bột vô trùng để hoàn nguyên thành dạng phân tán hoặc các dung dịch để tiêm vô trùng. Các ví dụ về các chất mang, chất pha loãng, dung môi, hoặc các chất dẫn nước hoặc không nước thích hợp, bao gồm nước, etanol, các polyol (propylen glycol, polyetylen glycol, glyxcerol và các chất tương tự), các hỗn hợp thích hợp của chúng, dầu thực vật (như dầu ô liu) và este hữu cơ để tiêm như etyl oleat. Độ chảy thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng nguyên liệu bao, như lexitin, bằng cách duy trì cỡ hạt yêu cầu trong trường hợp các hệ phân tán, và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt.

Các chế phẩm này cũng có thể chứa các chất phụ trợ như chất bảo quản, chất làm ướt, chất tạo nhũ dịch và các tác nhân gây phân tán. Có thể ngăn ngừa sự ô nhiễm bởi vi sinh vật bằng cách thêm các chất kháng khuẩn và chống nấm khác nhau, ví dụ như paraben, clobutanol, phenol, axit sorbic, và các chất tương tự. Cũng có thể là thích hợp khi lấy vào các tác nhân đắng trưng, ví dụ, đường, natri clorua, và các chất tương tự. Có thể đem lại hiện tượng hấp thu kéo dài các dược phẩm có thể tiêm được bằng cách sử dụng các tác nhân trì hoãn sự hấp thụ, ví dụ như nhôm monostearat và gelatin.

Các dạng liều rắn để sử dụng theo đường miệng bao gồm viên nang, viên nén, bột, và hạt. Trong các dạng liều rắn này, hợp chất hoạt tính được trộn với ít nhất một tá dược (hoặc chất mang) thông thường như natri xitrat hoặc dicanxi phosphat hoặc (a) chất độn hoặc chất gia trọng, như tinh bột, lactoza, sucroza, manitol và axit silixic; (b) chất kết dính, ví dụ như carboxymetylxenluloza, alginat, gelatin, polyvinylpyrrolidon, sucroza và gôm cây keo; (c) chất làm ẩm, ví dụ như glyxerol; (d) các chất gây phân rã, ví dụ như thạch aga, canxi cacbonat, bột khoai tây hoặc tinh bột sắn, axit alginic, các silicat phức hợp nhất định, và natri cacbonat; (e) chất làm chậm tạo dung dịch, ví dụ như parafin; (f) các chất tăng tốc hấp thụ, ví dụ như, các hợp chất amoni bậc bốn; các chất làm ướt, ví dụ như rượu xetyl và glyxerol monostearat; (h) chất hấp phụ, ví dụ như cao lanh và bentonit; và (i) chất bôi trơn, ví dụ như đá

talc, stearat canxi, stearat magiê, polyetylen glycol rắn, natri lauryl sulfat, hoặc hỗn hợp của chúng. Trong trường hợp viên nang, viên nén và viên tròn, các dạng liều này cũng có thể bao gồm chất đệm.

Các chế phẩm rắn cũng có thể được sử dụng làm chất độn trong viên nang gelatin cứng và mềm bằng cách sử dụng các tá dược như lactoza hoặc đường sữa cũng như các polyetylen glycol khối lượng phân tử lớn và các chất tương tự.

Các dạng liều rắn của viên nén, viên bao đường, viên nang, viên tròn, và hạt nhỏ có thể được bào chế với các lớp bao và vỏ như lớp bao tan trong ruột và các lớp bao khác đã được biết rõ trong lĩnh vực bào chế dược. Chúng cũng có thể chứa các chất làm đục và cũng có thể có thành phần sao cho chúng giải phóng hợp chất hoặc các hợp chất có hoạt tính trong một đoạn đường ruột nhất định theo phương thức giải phóng chậm. Các ví dụ về các chế phẩm thể vùi có thể được sử dụng bao gồm các chất dạng polyme và sáp. Các hợp chất hoạt tính cũng có thể ở dạng bao gói cỡ micro, nếu thích hợp, với một hoặc nhiều tá dược nêu trên.

Các dạng liều lỏng để uống bao gồm các nhũ dịch, dung dịch, hỗn dịch, dạng xi-rô, và cồn ngọt dược dụng. Ngoài các hợp chất hoạt tính, dạng liều lỏng có thể chứa các chất pha loãng trợ thường được sử dụng trong lĩnh vực này, như nước hoặc các dung môi khác, các chất hòa tan và chất nhũ hoá, ví dụ như rượu etyl, rượu isopropyl, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzyl, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dimetylformamit, dầu, cụ thể là dầu hạt bông, dầu lạc, dầu mầm ngô, dầu ô liu, dầu thầu dầu và dầu hạt vừng, glyxerol, rượu tetrahydrofurfuryl, các polyetylen glycol và este axit béo của sorbitan, hoặc các hỗn hợp của các chất này, và các chất tương tự.

Ngoài các chất pha loãng trợ như vậy, chế phẩm này cũng có thể bao gồm các chất phụ trợ như các chất làm ẩm, các chất tạo nhũ dịch và hỗn dịch, các chất làm ngọt, tạo hương vị, tạo mùi. Các hỗn dịch, ngoài hợp chất hoạt tính, có thể chứa các chất tạo hỗn dịch, ví dụ như các rượu isostearyl được etoxy hóa, polyoxyetylen sorbitol và este sorbitan, xenluloza vi tinh thể, metahydroxit

nhôm, bentonit, thạch trắng, và nhựa tragacan, hoặc các hỗn hợp của các chất này, và các chất tương tự.

Các chế phẩm dùng để cấp theo đường trực tràng là các viên thuốc đạn được ưu tiên, có thể được điều chế bằng cách trộn các hợp chất theo sáng chế này với các tá dược hoặc các chất mang không gây kích ứng thích hợp như bo ca-ca, polyetylen glycol hoặc sáp dùng cho viên thuốc đạn, rắn ở nhiệt độ trong phòng bình thường, nhưng lỏng ở nhiệt độ cơ thể, và do đó, tan chảy trong trực tràng hoặc khoang âm đạo và giải phóng thành phần hoạt tính.

Các dạng liều để cấp tại chỗ hợp chất theo sáng chế này bao gồm thuốc mỡ, bột, thuốc xịt và thuốc hít. Hợp chất hoạt tính hoặc các hợp chất phù hợp được trộn trong điều kiện vô trùng với chất mang có thể chấp nhận được về mặt sinh lý, và chất bảo quản, chất đệm hoặc chất đẩy bất kỳ có thể được yêu cầu. Các dạng chế phẩm dùng cho mắt, thuốc mỡ tra mắt, bột, và dung dịch cũng được dự liệu là nằm trong phạm vi của sáng chế này.

Các hợp chất theo sáng chế này có thể được cấp cho bệnh nhân ở các mức liều nằm trong khoảng từ 0,1 đến khoảng 3.000 mg mỗi ngày. Đối với người trưởng thành bình thường có trọng lượng cơ thể khoảng 70 kg, liều nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 100 mg/kg trọng lượng cơ thể thường là đủ. Khoảng liều và liều cụ thể mà có thể được sử dụng phụ thuộc vào một số yếu tố, bao gồm yêu cầu của bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng bệnh đang được điều trị, và hoạt tính dược lý của hợp chất được cấp. Việc xác định phạm vi liều và các liều tối ưu cho bệnh nhân cụ thể là thuộc trình độ thông thường trong lĩnh vực này.

Các hợp chất theo sáng chế này có thể được cấp dưới dạng muối, các dạng đồng tinh thể, các este, các amit hoặc tiền dược chất được dụng. Thuật ngữ "muối" dùng để chỉ các muối vô cơ và hữu cơ của các hợp chất theo sáng chế này. Muối có thể được điều chế tại chỗ trong quá trình tách cuối cùng và tinh chế hợp chất, hoặc bằng cách cho một hợp chất tinh khiết dưới dạng axit hoặc bazơ tự do của nó phản ứng một cách tách biệt với một bazơ hoặc axit hữu cơ

hoặc vô cơ thích hợp và tách muối tạo thành như vậy. Các muối tiêu biểu bao gồm muối hydrobromua, hydroclorua, sulfat, bisulfat, nitrat, axetat, oxalat, palmitat, stearat, laurat, borat, benzoat, lactat, phosphat, tosylat, xitrat, maleat, fumarat, succinat, tartrat, naphtylat, mesylat, glucoheptonat, lactobionat, và các laurylsulphonat, và các muối tương tự. Muối có thể bao gồm các cation trên cơ sở các kim loại kiềm và kiềm thổ, chẳng hạn như natri, lithi, kali, canxi, magiê, và các chất tương tự, cũng như amoni không độc, phân tử amoni bậc bốn, và các cation amin, bao gồm, nhưng không giới hạn ở amoni, tetrametylamoni, tetraetylamoni, metylamin, dimetylamini, trimetylamini, trietylamini, etylamin, và các muối tương tự. Ví dụ, xem S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J Pharm Sci, 66: 1-19 (1977).

Các ví dụ về các este được dùng của các hợp chất theo sáng chế bao gồm các C₁-C₈ alkyl este. Các este được chấp nhận còn bao gồm các C₅-C₇ xycloalkyl este, cũng như là các arylalkyl este như benzyl. C₁-C₄ alkyl este thường được sử dụng. Các este của các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo các phương pháp được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các ví dụ về các amit được dùng của các hợp chất theo sáng chế bao gồm các amit được dẫn xuất từ amoniac, các C₁-C₈ alkyl amin bậc 1, và các C₁-C₈ dialkyl amin bậc hai. Trong trường hợp của các amin bậc hai, amin này cũng có thể ở dạng nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ. Các amit được dẫn xuất từ amoniac, C₁-C₃ alkyl amin bậc một và C₁-C₂ dialkyl amin bậc hai thường được sử dụng. Các amit của các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo các phương pháp đã được biết rõ bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ "tiền dược chất" dùng để chỉ các hợp chất mà được biến đổi *in vivo* để tạo ra hợp chất theo sáng chế. Sự biến đổi có thể xảy ra theo các cơ chế khác nhau, như thông qua sự thủy phân máu. Thảo luận về việc sử dụng các tiền dược chất này được cung cấp trong tài liệu của T. Higuchi và W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Tập 14 của the A.C.S. Symposium Series, và

trong *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association và Pergamon Press, 1987.

Nhằm mục đích minh họa, nếu hợp chất theo sáng chế chứa nhóm chức axit carboxylic, tiền dược chất có thể bao gồm một este được tạo ra bằng cách thay nguyên tử hydro của nhóm axit này bằng một nhóm như (C₁-C₈ alkyl, (C₂-C₁₂)alkanoyloxymethyl, 1-(alkanoyloxy)ethyl có từ 4 đến 9 nguyên tử cacbon, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)ethyl có từ 5 đến 10 nguyên tử cacbon, alkoxycarbonyloxymethyl có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, 1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl có từ 4 đến 7 nguyên tử cacbon, 1-methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl có từ 5 đến 8 nguyên tử cacbon, N-(alkoxycarbonyl)aminomethyl có từ 3 đến 9 nguyên tử cacbon, 1-(N-(alkoxycarbonyl)aminomethyl có từ 4 đến 10 nguyên tử cacbon, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gama-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C₁-C₂)alkylamino(C₂-C₃)alkyl (như β -dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C₁-C₂)alkyl, N,N-di(C₁-C₂)alkylcarbamoyl-(C₁-C₂)alkyl và piperidino-, pyrrolidino- hoặc morpholino(C₂₋₃)alkyl.

Tương tự, nếu hợp chất theo sáng chế chứa nhóm chức rượu, tiền dược chất có thể được tạo ra bằng cách thay thế nguyên tử hydro của nhóm chức rượu bằng một nhóm như (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl, 1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)ethyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyloxymethyl, N-(C₁-C₆)alkoxycarbonylaminomethyl, succinoyl, (C₁-C₆)alkanoyl, α -amino(C₁-C₄)alkanoyl, arylaxyl và α -aminoaxyl, hoặc α -aminoaxyl- α -aminoaxyl, trong đó mỗi nhóm α -aminoaxyl độc lập được chọn từ các L axit amin có trong tự nhiên, -P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)alkyl)₂ hoặc glycosyl (gốc thu được từ việc loại bỏ nhóm hydroxyl của dạng hemiacetal của cacbohydrat).

Ngoài ra, nếu hợp chất theo sáng chế chứa gốc sulfonamit, tiền dược chất có thể được tạo ra bằng cách thay thế sulfonamit N(H) bằng nhóm như -CH₂P(O)(O(C₁-C₆)alkyl)₂ hoặc -CH₂OC(O)(C₁-C₆)alkyl.

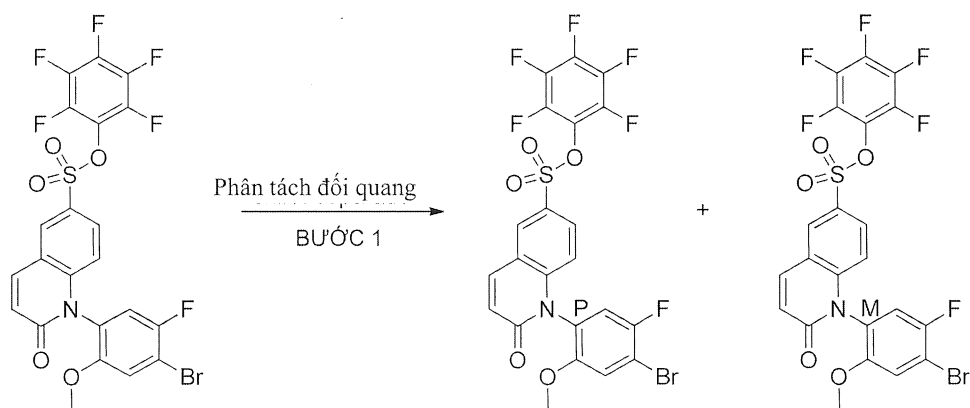
Các hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm các dạng chất hỗn biến của các

tiền được chất.

Các hợp chất theo sáng chế có thể chứa các trung tâm bất đối hoặc không đối xứng, và do đó, tồn tại ở các dạng đồng phân lập thể khác nhau. Dự định rằng tất cả các dạng đồng phân lập thể của các hợp chất này cũng như là các hỗn hợp của chúng, bao gồm các hỗn hợp raxemic, tạo thành một phần của sáng chế. Ngoài ra, sáng chế dự định tất cả các đồng phân hình học và đồng phân vị trí. Ví dụ, nếu hợp chất này chứa một liên kết đôi, cả ở dạng cis và trans (tương ứng được ký hiệu là S và E), cũng như là các hỗn hợp, được dự định.

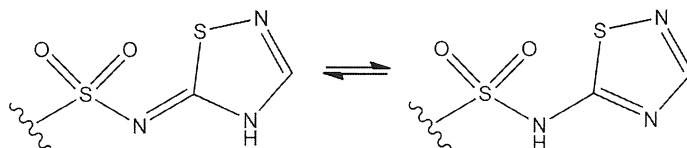
Hỗn hợp các đồng phân lập thể, như các hỗn hợp đồng phân không đối quang, có thể được phân tách thành các thành phần hóa học lập thể riêng lẻ của chúng trên cơ sở các khác biệt hóa lý của chúng bằng các phương pháp đã biết như sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn. Các đồng phân đối quang cũng có thể được phân tách bằng cách biến đổi hỗn hợp đồng phân đối quang thành hỗn hợp đồng phân không đối quang bằng phản ứng với hợp chất hoạt động quang học thích hợp (ví dụ, rượu), phân tách các đồng phân không đối quang và biến đổi (ví dụ, thủy phân) các đồng phân không đối quang riêng lẻ thành các đồng phân đối quang tinh khiết tương ứng.

Các hợp chất có công thức tổng quát (I) cũng có thể tồn tại ở dạng các chất đồng phân cản quay. Các chất đồng phân cản quay là các hợp chất có công thức cấu tạo giống nhau, nhưng có cấu hình không gian riêng biệt là kết quả của sự quay bị giới hạn quanh một liên kết đơn, do chướng ngại không gian chính ở hai bên của liên kết đơn này. Hiện tượng đồng phân cản quay không phụ thuộc vào sự có mặt của các phân tử tạo kết cấu lập thể, như cacbon bất đối xứng. Các thuật ngữ “chất đồng phân cản quay P” hoặc “chất đồng phân cản quay M” được sử dụng ở đây để có thể gọi tên một cách rõ ràng hai đồng phân cản quay của cùng cặp. Ví dụ, hợp chất sau của Chất trung gian B1, Bước 1 có cấu trúc dưới đây có thể được phân tách thành cặp các đồng phân cản quay P và M thông qua cột sắc ký bất đối:



Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở các dạng được solvat hóa cũng như là không được solvat hóa với các dung môi được dụng như nước (hydrat), etanol, và các dung môi tương tự. Sáng chế dự định và bao gồm cả các dạng được solvat hóa và không được solvat hóa.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể tồn tại ở các dạng chất hỗn biến khác nhau. Tất cả các chất hỗn biến của các hợp chất theo sáng chế được dự định. Ví dụ, tất cả các dạng chất hỗn biến của gốc tetrazol được bao gồm trong sáng chế này. Cũng như, ví dụ, tất cả các dạng keto-enol hoặc imin-enamin của các hợp chất này được bao gồm trong sáng chế này. Các ví dụ khác về hiện tượng hỗn biến như sau:



Các chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng tên và cấu trúc của hợp chất được bao gồm ở đây có thể trên cơ sở chất hỗn biến cụ thể của một hợp chất. Mặc dù có thể sử dụng tên hoặc cấu trúc cho chỉ một chất hỗn biến cụ thể, thì sáng chế vẫn dự định là bao gồm tất cả các chất hỗn biến, trừ khi có quy định khác.

Sáng chế cũng dự định là bao gồm các hợp chất được tổng hợp *in vitro* bằng cách sử dụng các kỹ thuật trong phòng thí nghiệm, như các kỹ thuật được biết rõ bởi các nhà hóa học tổng hợp; hoặc được tổng hợp bằng cách sử dụng các kỹ thuật *in vivo*, như thông qua các quá trình trao đổi chất, lên men, tiêu hóa, và

các quá trình tương tự. Cũng dự định rằng các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng sử dụng kết hợp các kỹ thuật *in vitro* và *in vivo*.

Sáng chế cũng bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị, mà giống với các đồng vị được liệt kê trong tài liệu này, nhưng vì thực tế là một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác so với khối lượng nguyên tử hoặc số khối có trong tự nhiên. Các ví dụ về các chất đồng vị mà có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo và clo, như ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , và ^{36}Cl . Theo một khía cạnh khác, các hợp chất theo sáng chế chứa một hoặc nhiều nguyên tử đơteri (2H) thay cho một hoặc nhiều nguyên tử hydro.

Các hợp chất theo sáng chế mà chứa các chất đồng vị nêu trên và/hoặc các chất đồng vị khác của các nguyên tử khác là thuộc phạm vi của sáng chế này. Các hợp chất đánh dấu đồng vị nhất định theo sáng chế, ví dụ các hợp chất trong đó các đồng vị phóng xạ như ^3H và ^{14}C được đưa vào, là hữu ích trong được phẩm và/hoặc các thử nghiệm phân bố chất nền trong mô. Các đồng vị triti hóa, tức là, ^3H , và cacbon-14, tức là, ^{14}C , đặc biệt được ưu tiên do chúng dễ dàng điều chế và phát hiện. Hơn nữa, sự thế bằng các đồng vị nặng như đơteri, tức là, ^2H , có thể mang lại các lợi ích điều trị do độ ổn định trong trao đổi chất lớn, ví dụ chu kỳ bán rã *in vivo* tăng hoặc yêu cầu về liều lượng giảm và, do đó, có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế thường có thể được điều chế bằng cách thay chất đánh dấu đồng vị có sẵn cho chất không được đánh dấu đồng vị.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở các trạng thái rắn khác nhau bao gồm trạng thái tinh thể và trạng thái vô định hình. Các trạng thái tinh thể khác nhau, còn được gọi là trạng thái đa hình, và các trạng thái vô định hình của hợp chất theo sáng chế được dự định là một phần của sáng chế này.

Tất cả các patent và các công bố khác được nêu ở đây được đưa vào đây toàn bộ bằng cách viện dẫn.

Các ví dụ được trình bày dưới đây minh họa các phương án cụ thể của sáng chế. Các ví dụ này chỉ có nghĩa làm đại diện và không nhằm làm giới hạn phạm vi của các yêu cầu bảo hộ theo bất kỳ cách nào.

Cần lưu ý rằng khi phần trăm (%) được sử dụng cho chất lỏng, thì phần trăm đó là phần trăm theo thể tích dung dịch. Khi sử dụng cho chất rắn, phần trăm này là tỷ lệ phần trăm đối với chế phẩm rắn. Các vật liệu mua từ các nhà cung cấp thương mại thường được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Các phản ứng chứa các chất phản ứng nhạy cảm với không khí hoặc độ ẩm thường được thực hiện trong môi trường khí nitơ hoặc argon. Độ tinh khiết có thể được đo bằng cách sử dụng hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) có đầu dò UV ở bước sóng 254 nm và 215 nm (hệ thống A: Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 4,6 x 150 mm, 5 μ m, CH₃CN 5 đến 100% trong H₂O có TFA 0,1% trong 15 phút với vận tốc dòng 1,5 mL/phút; hệ thống B: Zorbax SB-C8, 4,6 x 75 mm, CH₃CN 10 đến 90% trong H₂O với axit formic 0,1% trong 12 phút ở vận tốc dòng 1,0 mL/phút) (Agilent Technologies, Santa Clara, CA). Sắc ký silica gel thường được thực hiện với hộp sắc ký (cartridge) silica gel nhồi sẵn (Biotage, Uppsala, Thụy Điển hoặc Teledyne-Isco, Lincoln, NE). Quang phổ ¹H NMR được ghi trên quang phổ kế Bruker AV-400 (400 MHz) (hãng Bruker Corporation, Madison, WI) hoặc quang phổ kế Varian (hãng Agilent Technologies, Santa Clara, CA) 400 MHz tại nhiệt độ môi trường xung quanh. Tất cả các proton quan sát được được ghi nhận ở đơn vị phần triệu (ppm) từ tetrametylsilan (TMS) hoặc chất chuẩn nội khác trong dung môi thích hợp được chỉ rõ. Dữ liệu được báo cáo như sau: độ dịch chuyển hóa học, độ bội (s = vạch đơn, d = vạch đôi, t = vạch ba, q = vạch bốn, br = vạch rộng, m = đa vạch), các hằng số kép, và số proton. Dữ liệu khối phổ (MS) phân giải thấp được xác định trên hệ thống sắc ký lỏng ghép khối phổ LC/MS Agilent 1100 Series (hãng Agilent Technologies, Santa Clara, CA) có bộ dò UV ở bước sóng 254 nm và 215 nm và chế độ phun điện tử cộng hưởng thấp (ESI).

CÁC VÍ DỤ TỔNG HỢP

Danh sách ký hiệu viết tắt dưới đây được sử dụng hoặc thường được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả này được trình bày dưới đây và sẽ giúp hiểu sáng chế:

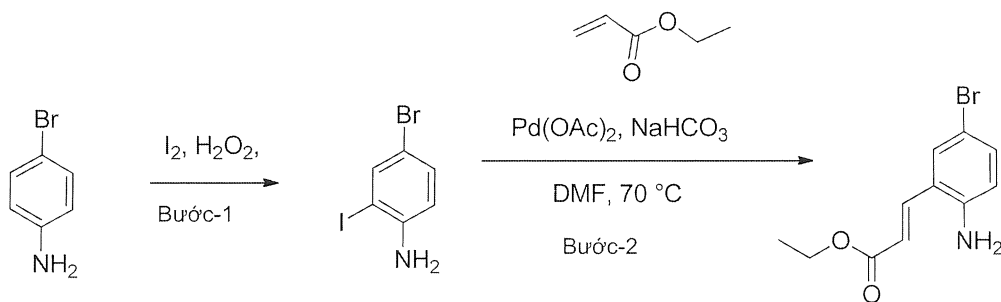
ACN, MeCN	axetonitril
Aq., aq.	trong nước
Ar	agon (khí)
BOP	benzotriazol-1-yl-oxy Hexaflorophosphat
BuLi	ButylLithi
CS ₂ CO ₃	xesi cacbonat
CHCl ₃	cloroform
CH ₂ Cl ₂ , DCM	diclorometan, metylen clorua
Cu(1)I	đồng(1) iodua
DCC	dixyclohexylcarbodiimit
DIC	1,3-diisopropylcarbodiimit
DIEA, DIPEA	diisopropyletylamin
DME	dimetoxyetan
DMF	dimetylformamit
DMAP	4-dimetylaminopyridin
DMS	dimetylsulfua
DMSO	dimetylsulfoxit
EDC, EDCI	1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit
Et ₂ O	dietyl ete
EtOAc	etyl axetat
FBS	huyết thanh bào thai bò
G, gm	gam

h, hr	giờ
H ₂	hydrogen
H ₂ O	nước
HCl	axit clohydric
HOAc	axit axetic
HPLC	sắc ký lỏng cao áp
IPA, IpOH	rượu isopropyl
K ₂ CO ₃	kali cacbonat
KI	kali iodua
LG	nhóm dời chuyển
LDA	Lithi diisopropylamit
LiOH	Lithi hydroxit
MgSO ₄	magie sulfat
MS hoặc <i>m/z</i>	phổ khối
MeOH	metanol
N ₂	nitơ
NaCNBH ₃	natri xyanoborohydrit
Na ₂ CO ₃	natri cacbonat
NaHCO ₃	natri bicacbonat
NaH	natri hydrua
NaI	natri iodua
NaBH ₄	natri borohydrit
NaOH	natri hydroxit
Na ₂ SO ₄	natri sulfat

NH ₄ Cl	amoni clorua
NH ₄ OH	amoni hydroxit
P(<i>t</i> -bu) ₃	tri(tert-butyl)phosphin
PBS	Nước muối được đệm phosphat
Pd/C	paladi trên cacbon
Pd(PPh ₃) ₄	paladi(0)triphenylphosphin tetrakis
Pd(dppf)Cl ₂	paladi(1,1-bisdiphenylphosphinoferroxen)(II)clorua
Pd(PhCN) ₂ Cl ₂	paladi di-xyanophenyl diclorua
Pd(OAc) ₂	paladi axetat
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi
RT, rt	nhiệt độ trong phòng
RBF, rbf	bình cầu đáy tròn
TLC, tlc	sắc ký lớp mỏng
TEA, Et ₃ N	trietylamin
TFA	axit trifloroaxetic
THF	tetrahydrofuran

Các phương pháp điều chế các hợp chất có Công thức (I) và các hợp chất trung gian dưới đây được đưa ra để giúp cho các chuyên gia trong lĩnh vực này hiểu rõ hơn và để thực hiện sáng chế. Các phương pháp và các hợp chất như vậy sẽ không được coi là giới hạn phạm vi của sáng chế, mà chỉ để minh họa và đại diện cho sáng chế.

CHẤT TRUNG GIAN A1: PERFLOROPHENYL 1-(4-BROMO-5-FLORO-2-METOXYPHENYL)-2-OXO-1,2-DIHYDRO QUINOLIN-6-SULFONAT RAXEMIC



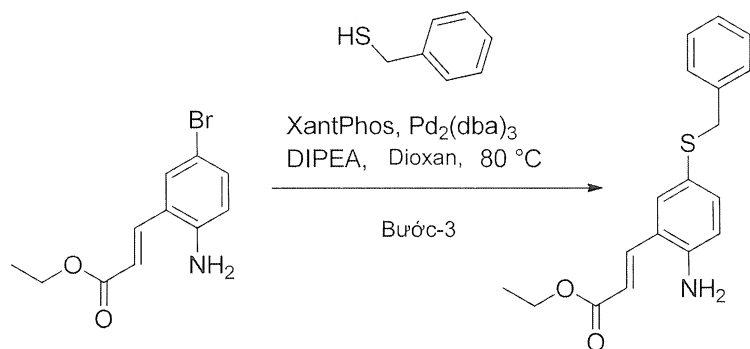
BƯỚC-1: 4-BROMO-2-iodoANILIN

Thêm iot (368 g, 1,45 mol, 1,0 đương lượng, Qualigens) vào dung dịch chứa 4-bromo-anilin (500 g, 2,90 mol, 2,0 đương lượng, Saibain Chem) trong xyclohexan (2,5 L) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở $50^\circ C$. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng trở nên đồng nhất. Thêm dung dịch hydro peroxit 30% trong nước (250 mL, Spectrochem) vào hỗn hợp phản ứng. Gia nhiệt phản ứng trong 4 giờ ở $50^\circ C$. Làm nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng với etyl axetat (5,0 L) và rửa bằng dung dịch natri-sulphit (2,5 Kg trong 4,0 L) trong nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước (3,0 L) và nước muối (3,0 L) làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được vật liệu thô, vật liệu này được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel; cỡ rây 60-120, rửa giải etyl axetat 0-20% và các hexan) thu được 4-bromo-2-iodoanilin (650 g, 75,0 %), ở dạng chất rắn màu trắng nhò. Hệ dung môi TLC: các hexan 100 %. R_f của sản phẩm: 0,6. MS (ESI, ion dương) m/z : 297,0 (M+1). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,09 (s, 2H).

BƯỚC-2: ETYL (E)-3-(2-AMINO-5-BROMOPHENYL)ACRYLAT

Thêm etyl acrylat (277 g, 2,76 mol, 1,1 đương lượng, Avra) và natri bicacbonat (680 g, 6,29 mol, 2,5 đương lượng) vào dung dịch chứa 4-bromo-2-iodoanilin (750 g, 2,51 mol, 1,0 đương lượng) trong DMF (5,0 L). Sục khí nitơ vào hỗn hợp phản ứng trong 20 phút rồi thêm hợp chất paladi axetat (28,8 g, 128,27 mmol, 0,05 đương lượng, Hindustan Platinum) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở $70^\circ C$ trong 3 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm CELITE® và rửa đệm CELITE® bằng etyl axetat (2 x 500 mL). Cô dịch lọc dưới áp suất giảm thu được phần cặn thô, cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel; cỡ rây

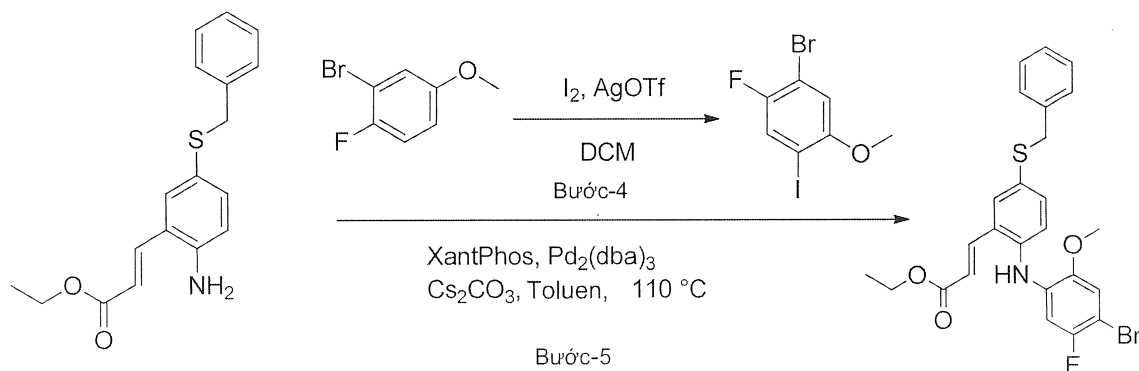
60-120, rửa giải etyl axetat 0-20% trong các hexan) thu được (E)-etyl 3-(2-amino-5-bromophenyl)acrylat (620 g, 77,0 %), ở dạng chất rắn màu vàng. Hệ dung môi TLC: etyl axetat 20% trong các hexan. R_f của sản phẩm: 0,4. MS (ESI, ion dương) m/z : 270,2 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,75 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 9,1, 2,4$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,20 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).



BƯỚC-3: ETYL (E)-3-(2-AMINO-5-(BENZYLTHIO)PHENYL) ACRYLAT (SƠ ĐỒ TRÊN ĐÂY CẦN ĐƯỢC VẼ LẠI)

Thêm DIPEA (1,26 L, 8,88 mol, 3,9 đương lượng, GLR) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(2-amino-5-bromophenyl)acrylat (620 g, 2,29 mol, 1,0 đương lượng) trong 1,4-dioxan (4,0 L) và sục khí nitơ trong 20 phút. Thêm XantPhos (92,9 g, 106 mmol, 0,05 đương lượng, GLR), và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (84 g, 91,0 mmol, 0,04 đương lượng, Hindustan Platinum) vào hỗn hợp phản ứng. Sục khí nitơ vào hỗn hợp này và gia nhiệt đến 80°C trong 30 phút. Làm nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và thêm benzyl mercaptan (455,5 g, 3,67 mol, 1,6 đương lượng, Alfa Aesar) vào và gia nhiệt phản ứng ở 80°C trong 4 giờ nữa. Làm nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat (4,0 L). Lọc hỗn hợp này qua đệm CELITE® và rửa đệm CELITE® bằng etyl axetat (2 x 1,0 L). Cô dịch lọc dưới áp suất giảm thu được vật liệu thô, vật liệu này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silica gel; cỡ rây 60-120, rửa giải etyl axetat 0-40% và ete dầu mỏ) thu được (E)-etyl 3-(2-amino-5-(benzylthio)phenyl)acrylat (520 g, 72,0%), ở

dạng chất rắn màu vàng. Hệ dung môi TLC: etyl axetat 30 % trong các hexan. R_f của sản phẩm: 0,4. MS (ESI, ion dương) m/z : 314,1 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,79 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 5H) 7,10 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,20 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

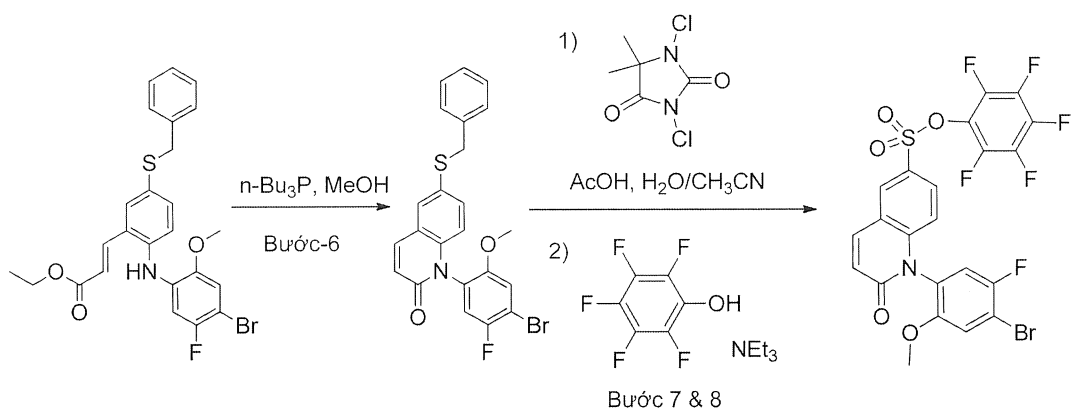


BƯỚC-4: 1-BROMO-2-FLORO-4-iodo-5-METOXYBENZEN

Thêm bạc triflorometan sulfonat (686,0 g, 2,68 mol, 1,1 đương lượng, Angene) vào dung dịch chứa 2-bromo-1-floro-4-metoxibenzen (500,0 g, 2,44 mol, 1,0 đương lượng) trong DCM (5,0 L) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 phút. Thêm iot (678,0 g, 2,68 mol, 1,1 đương lượng) vào phản ứng và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp này với DCM (3,0 L) và lọc qua CELITE®. Rửa đệm CELITE bằng DCM (2 x 1,0 L) và rửa dịch lọc bằng dung dịch natri thiosulfat 20% (3,0 L) trong nước và dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa (3,0 L). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được vật liệu thô, vật liệu này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silica gel; cỡ rây 60-120, rửa giải etyl axetat 0-5% và ete dầu mỏ) thu được 1-bromo-2-floro-4-iodo-5-metoxibenzen (720 g, 87 %), ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. Hệ dung môi TLC: các hexan 100 %. R_f của sản phẩm: 0,6. MS (ESI, ion dương) m/z : 331,0 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H).

BƯỚC-5: ETYL (E)-3-(5-(BENZYLTHIO)-2-((4-BROMO-5-FLORO-2-METOXYPHENYL)AMINO)PHENYL) ACRYLAT

Thêm Cs_2CO_3 (468 g, 1436,3 mmol, 1,5 đương lượng, Spectrochem) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(2-amino-5-(benzylthio)phenyl)acrylat (300 g, 958,1 mmol, 1,0 đương lượng) và 1-bromo-2-floro-4-iodo-5-metoxibenzen (348,0 g, 1051,6 mmol, 1,1 đương lượng) trong toluen (2,5 L) và sục khí nitơ vào hỗn hợp này trong 20 phút. Thêm $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (35 g, 38,2 mmol, 0,04 đương lượng, Hindustan Platinum) và XantPhos (44,6 g, 76,4 mmol, 0,08 đương lượng, GLR) vào hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 5 giờ. Để hỗn hợp phản ứng này nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng với diclorometan (2,0 L) và lọc qua CELITE®. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm thu được vật liệu thô, vật liệu này được tinh chế bằng cách khuấy với etyl axetat 5% trong các hexan (3,0 L) trong 30 phút và lọc thu được (E)-etyl 3-(5-(benzylthio)-2-((4-bromo-5-floro-2-metoxiphenyl)amino)phenyl)acrylat (350 g, 71 %) ở dạng chất rắn màu vàng. Hệ dung môi TLC: etyl axetat 30% trong các hexan. R_f của sản phẩm: 0,5. MS (ESI, ion dương) m/z ; 516,2 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,73 – 7,61 (m, 3H), 7,34 – 7,15 (m, 6H), 7,02 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 21,2$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,16 – 4,09 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). Lưu ý: Proton NH không được quan sát thấy.



BƯỚC-6: 6-(BENZYLTHIO)-1-(4-BROMO-5-FLORO-2-METOXYPHENYL) QUINOLIN-2(1H)-ON

Thêm tri(n-butyl)phosphin (dung dịch 50% trong etyl axetat, 48,9 mL, 96,8 mmol, 0,2 đương lượng, Spectrochem) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(5-(benzylthio)-2-((4-bromo-5-floro-2-metoxiphenyl)amino)phenyl)acrylat (250,0

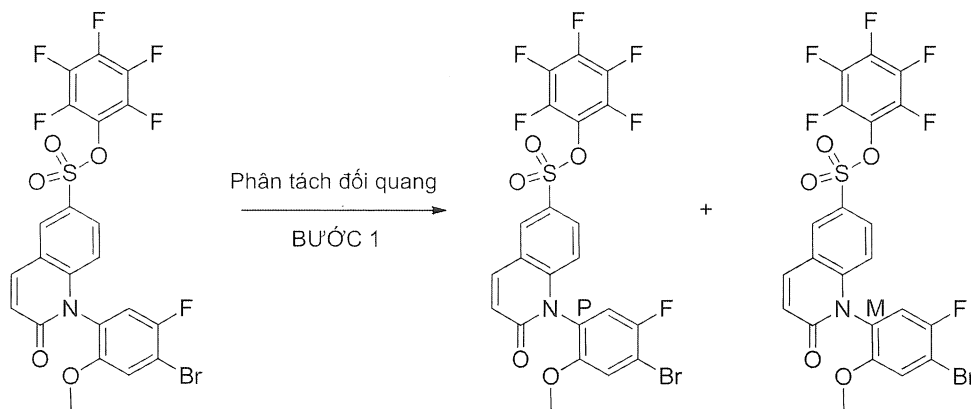
g, 484,0 mmol, 1,0 đương lượng) trong metanol (2,5 L) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 70°C trong 5 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, cô dưới áp suất giảm thu được vật liệu thô, vật liệu này được tinh chế bằng cách khuấy với etyl axetat 5% trong các hexan (1,0 mL) và lọc thu được 6-(benzylthio)-1-(4-bromo-5-floro-2-metoxypheyl)quinolin-2(1H)-on (201,0 g, 88%) ở dạng chất rắn màu trắng nhò. Hệ dung môi TLC: etyl axetat 30% trong các hexan. R_f của sản phẩm: 0,3. MS (ESI, ion dương) m/z ; 470,0 ($M+1$). 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,92 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,40 – 7,22 (m, 6H), 6,68 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,69 (s, 3H).

BƯỚC 7 & 8: PERFLOROPHENYL 1-(4-BROMO-5-FLORO-2-METOXYPHENYL)-2-OXO-1,2-DIHYDRO QUINOLIN-6-SULFONAT

Thêm axit axetic (200 mL) và nước (130 mL) vào dung dịch chứa 6-(benzylthio)-1-(4-bromo-5-floro-2-metoxypheyl)quinolin-2(1H)-on (250,0 g, 531,5 mmol, 1,0 đương lượng) trong axetonitril (2,5 L). Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 0°C và thêm từng phần nhỏ 1,3-dicloro-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (188,5 g, 956,7 mmol, 1,8 đương lượng, Aldrich) vào trong 20 phút trong khi vẫn giữ nhiệt độ bên trong dưới 5°C. Khuấy thể huyền phù thu được ở 0-5°C trong môi trường khí nitơ trong 45 phút. Sau đó thêm dung dịch chứa pentaflorophenol (127,2 g, 690,95 mmol, 1,3 đương lượng, Apollo) trong axetonitril (200 mL) vào trong 5 phút tiếp theo là thêm NEt_3 (307,7 mL, 2,12 mol, 4,0 đương lượng) trong 20 phút trong khi vẫn giữ nhiệt độ bên trong dưới 5°C. Tiếp tục khuấy thể hỗn hợp này ở 0-5°C trong 30 phút. Thêm nước (4,0 L) vào và chiết bằng etyl axetat (2 x 2,0 L). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (1,0 L), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách khuấy với rượu isopropyl: các hexan (1:1, 1,0 L) và lọc thu được perflorophenyl 1-(4-bromo-5-floro-2-metoxypheyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonat raxemic (190 g, 60%) ở dạng chất rắn màu trắng. Hệ dung môi TLC: etyl axetat 30% trong ete dầu mỏ,

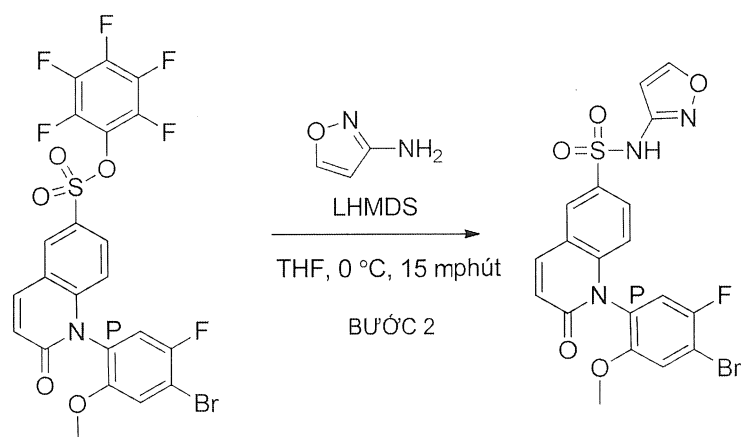
R_f của sản phẩm: 0,4. MS (ESI, ion dương) m/z ; 594,2 (M+1). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8,60 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J = 2,2, 9,1$ Hz, 1H), 7,70 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,95 - 6,88 (m, 2H), 3,72 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN B1: (P)-1-(4-BROMO-5-FLORO-2-METOXYPHENYL)-N-(ISOXAZOL-3-YL)-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLIN-6-SULFONAMIT



BƯỚC 1: (P)-PERFLOROPHENYL 1-(4-BROMO-5-FLORO-2-METOXYPHENYL)-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLIN-6-SULFONAT

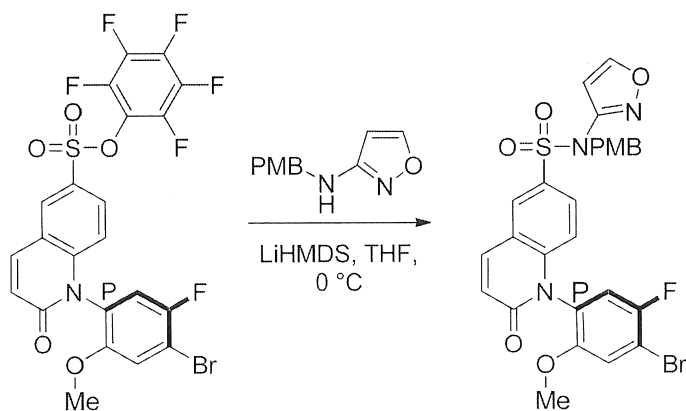
Tách perflorophenyl 1-(4-bromo-5-floro-2-metoxypheyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonat raxemic (Xem Chất trung gian A1 trên đây, 76,90 g) bằng Cột Chiralcel OJ (MeOH 40% /CO₂ 60%) thu được (P)-perflorophenyl 1-(4-bromo-5-floro-2-metoxypheyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonat và (M)-perflorophenyl 1-(4-bromo-5-floro-2-metoxypheyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonat ở dạng chất rắn dạng bông màu vàng nhạt. Dữ liệu cho pic 1: m/z (ESI) 594,0 (M+H)⁺. Dữ liệu cho pic 2: m/z (ESI) 594,0 (M+H)⁺.



BƯỚC 2: (P)-1-(4-BROMO-5-FLORO-2-METOXYPHENYL)-N-(ISOXAZOL-3-YL)-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLIN-6-SULFONAMIT

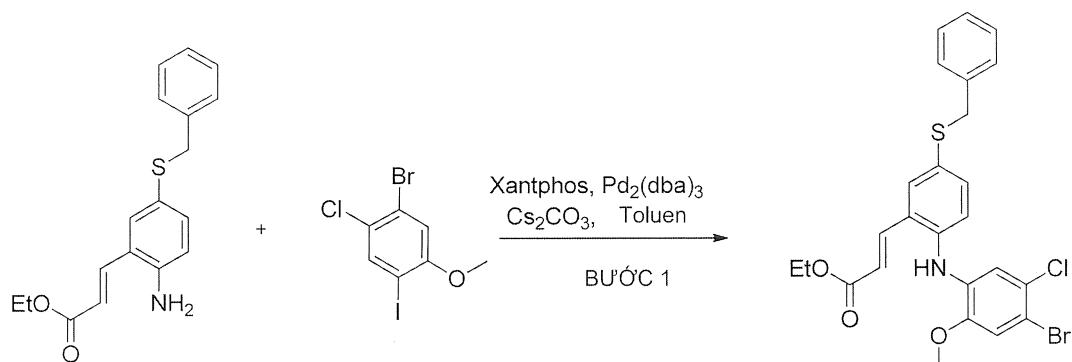
Làm nguội dung dịch THF (200 mL) chứa (P)-perflorophenyl 1-(4-bromo-5-floro-2-metoxypheyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonat (6,00 g, 10,10 mmol) và 3-aminoisoxazol (0,821 ml, 11,11 mmol) trong bình cầu đáy tròn dung tích 250-mL đến 0 °C, và thêm từng giọt dung dịch lithi bis(trimetylsilyl)amit, 1,0 M trong THF (21,20 ml, 21,20 mmol) vào. Sau khi khuấy dung dịch màu vàng này ở 0°C trong 15 phút, dập tắt phản ứng ở 0°C bằng cách bổ sung HCl 1 N và chiết ba lần bằng EtOAc. Gộp các dịch chiết hữu cơ lại, làm khô trên MgSO₄, lọc, và cô thành cặn màu nâu vàng nâu nhạt. Thêm Et₂O vào, và nghiền thành bột huyền phù đặc và tác động âm thanh vào. Lọc thu được chất rắn màu trắng nhò, rửa chất rắn này hai lần bằng Et₂O và làm khô trong chân không thu được 3,88 g sản phẩm là chất rắn màu trắng nhò. Cô dịch lọc trong chân không thu được và tinh chế bằng sắc ký cột (12 g silica gel, gradient EtOAc 35% đến 100% /hept) thu được 1,36 g sản phẩm bổ sung ở dạng chất rắn dạng bông màu vàng nhò. Thu được tổng lượng 5,24 g (P)-1-(4-bromo-5-floro-2-metoxypheyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit. m/z (ESI) 494,1 (M+H)⁺.

CHẤT TRUNG GIAN C1: (P)-1-(4-BROMO-5-FLORO-2-METOXYPHENYL)-N-(ISOXAZOL-3-YL)-N-(4-METOXYBENZYL)-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLIN-6-SULFONAMIT



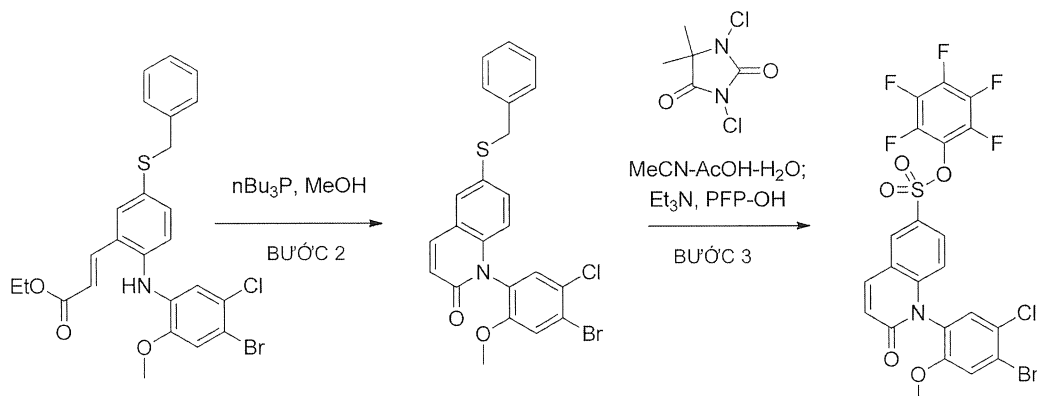
Nạp (P)-perflorophenyl 1-(4-bromo-5-floro-2-metoxypheyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonat (Xem Bước 1 của Chất trung gian B1 trên đây, 11,34 g, 19,08 mmol), và N-(4-metoxypheyl)isoxazol-3-amin (4,09 g, 20,04 mmol) vào bình cầu đáy tròn dung tích 250-mL, sau đó sục khí nitơ vào. Bổ sung tetrahydrofuran (191 mL) vào, và làm nguội dung dịch màu nâu thu được đến 0°C. Thêm từng giọt dung dịch lithi bis(trimetylsilyl)amit trong THF (1,0 M, 21,0 mL, 21,0 mmol) qua bơm tiêm vào hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút. Sau 15 phút, bổ sung HCl 1,0 N (100 mL) vào và để dung dịch phản ứng thu được ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp này với và EtOAc (100 mL) và tách các lớp này ra, và chiết tiếp lớp nước bằng EtOAc (2 × 100 mL). Sau đó rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (100 mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Sau đó tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh (cột Biotage 100-g, dung dịch rửa giải: gradient, EtOAc 0 đến 100% trong heptan với CH₂Cl₂ 10 % làm chất phụ gia) thu được (P)-1-(4-bromo-5-floro-2-metoxypheyl)-N-(isoxazol-3-yl)-N-(4-metoxypheyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit (9,54 g, 15,53 mmol, hiệu suất 81%) ở dạng chất rắn vô định hình màu trắng. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8,82 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,17 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,76 (t, J=5,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J=7,9 Hz, 2H), 6,91 - 6,78 (m, 4H), 6,74 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,73 - 3,69 (m, 6H), 3,32 (s, 1H). m/z (ESI) 615,1 (M+H)⁺.

CHẤT TRUNG GIAN D1: (P)- 1-(4-BROMO-5-CLORO-2-METOXYPHENYL)-N-(ISOXAZOL-3-YL)-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLIN-6-SULFONAMIT



BUỐC 1: ETYL (E)-3-(5-(BENZYLTHIO)-2-((4-BROMO-5-CLORO-2-METOXYPHENYL)AMINO)PHENYL) ACRYLAT

Thêm xesi cacbonat (357,5 g, 1100 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa etyl (E)-3-(2-amino-5-(benzylthio)phenyl)acrylat (175 g, 555,0 mmol, 1,0 đương lượng) và 1-bromo-2-chloro-4-iodo-5-methoxybenzen (231,3 g, 666,2 mmol, 1,1 đương lượng) trong toluen (1,5 L) và sục khí nitơ vào hỗn hợp này trong 20 phút. Thêm Pd₂(dba)₃ (12,5 g, 13,0 mmol, 0,025 đương lượng,) và xantphos (15,8 g, 27,2 mmol, 0,05 đương lượng) vào hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 5 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng với diclorometan (1,0 L) và lọc qua xelit. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm thu được vật liệu thô, vật liệu này được tinh chế bằng cách khuấy với etyl axetat 5% trong hexan (1,5 L) trong 30 phút và lọc thu được etyl (E)-3-(5-(benzylthio)-2-((4-bromo-5-chloro-2-methoxyphenyl)amino)phenyl)acrylat (290 g, 85 %) ở dạng chất rắn màu vàng. m/z (ESI) 532,2 (M+H)⁺.



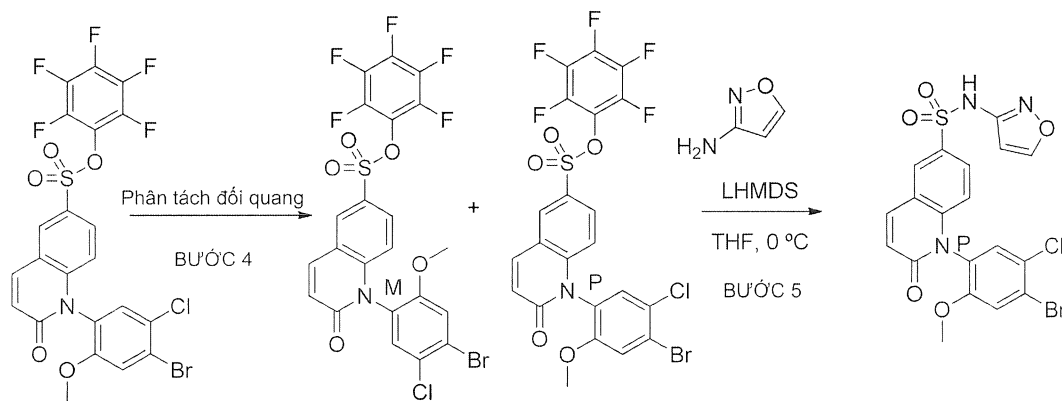
BƯỚC 2: 6-(BENZYLTHIO)-1-(4-BROMO-5-CLORO-2-METOXY PHENYL)QUINOLIN-2(1H)-ON

Thêm tri(n-butyl)phosphin (dung dịch 50% trong etyl axetat, 56,2 mL, 1126 mmol, 0,2 đương lượng) vào dung dịch chứa etyl (E)-3-(5-(benzylthio)-2-((4-bromo-5-cloro-2-metoxypheyl)amino)phenyl)acrylat (300,0 g, 5630,0 mmol, 1,0 đương lượng) trong metanol (3,0 L) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 70 °C trong 5 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô dưới áp suất giảm thu được vật liệu thô, vật liệu này được tinh chế bằng cách khuấy với etyl axetat 5% trong hexan (1,0 mL) và lọc thu được 6-(benzylthio)-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxypheyl)quinolin-2(1H)-on (210,0 g, 76,6 %) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. m/z (ESI) 486,0 (M+H)⁺.

BƯỚC 3: PERFLOROPHENYL 1-(4-BROMO-5-CLORO-2-METOXYPHENYL)-2-OXO-1,2-DIHYDRO QUINOLIN-6-SULFONAT

Thêm axit axetic (1,0 L) và nước (700 mL) vào dung dịch chứa 6-(benzylthio)-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxypheyl)quinolin-2(1H)-on (400,0 g, 824,9 mmol, 1,0 đương lượng) trong axetonitril (2,5 L) và THF (2,5 L). Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 0°C và thêm từng phần nhỏ 1,3-dicloro-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (292 g, 1484,8 mmol, 1,8 đương lượng) trong 30 phút trong khi vẫn giữ nhiệt độ bên trong dưới 5°C. Khuấy thể huyền phù thu được ở 0°C trong môi trường khí nitơ trong 45 phút. Sau đó thêm dung dịch chứa pentaflorophenol (197,4 g, 1072,3 mmol, 1,3 đương lượng) trong axetonitril (500 mL) vào trong 5 phút tiếp theo là thêm trietylamin (477 mL, 3299 mmol, 4,0 đương lượng) trong 30 phút trong khi vẫn giữ nhiệt độ bên

trong dưới 5°C. Tiếp tục khuấy thể hỗn hợp này ở 0°C trong 50 phút. Thêm nước (4,0 L) vào và chiết bằng etyl axetat (3 x 2,0 L). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (2,0 L), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách khuấy với rượu isopropyl:hexan (1:1, 2,0 L) và lọc thu được perflorophenyl 1-(4-bromo-5-floro-2-metoxyphe-nyl)-2-oxo-1,2-dihydro quinolin-6-sulfonat (360 g, 72%) ở dạng chất rắn màu trắng. m/z (ESI) 610,6 (M+H)⁺.



BƯỚC 4: (P)- PERFLOROPHENYL 1-(4-BROMO-5-FLORO-2-METOXYPHENYL)-2-OXO-1,2-DIHYDRO QUINOLIN-6-SULFONAT & (M)- PERFLOROPHENYL 1-(4-BROMO-5-FLORO-2-METOXYPHENYL)-2-OXO-1,2-DIHYDRO QUINOLIN-6-SULFONAT

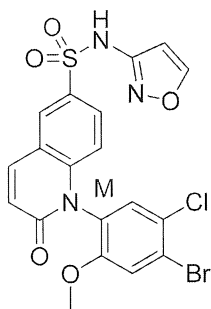
Tinh chế 1-(4-bromo-5-floro-2-metoxyphe-nyl)-2-oxo-1,2-dihydro quinolin-6-sulfonat (156 g, 255 mmol) bằng sắc ký SFC để tách các chất đồng phân đối quang ((S,S) Welk-O, isopropanol 45%) thu được (P)- perflorophenyl 1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxyphe-nyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonat (72,66 g, hiệu suất 93%) và (M)- perflorophenyl 1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxyphe-nyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonat (76,13 g, hiệu suất 98%) ở dạng các chất rắn màu trắng. m/z (ESI) 610,6 (M+H)⁺.

BƯỚC 5: (P)-1-(4-BROMO-5-COLORO-2-METOXYPHENYL)-N-(ISOXAZOL-3-YL)-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLIN-6-SULFONAMIT

Thêm (P)-perflorophenyl 1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxyphe-nyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonat (2,56 g, 4,19 mmol) vào bình cầu đáy tròn dung

tích 100 mL. Đặt bình cầu này trong môi trường khí nitơ, sau đó thêm THF (41,9 ml) và isoxazol-3-amin (0,423 g, 5,03 mmol) vào. Làm nguội hỗn hợp này đến 0°C trong 10 phút, sau đó thêm từng giọt LHMDs 1,0 M trong THF (8,80 ml, 8,80 mmol) vào trong 5 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong hai giờ. Trong khi vẫn còn lạnh, thêm HCl 1N (50 mL) và EtOAc (50 mL) vào. Tách các lớp, và rửa lại lớp hữu cơ bằng HCl 1N. Gộp các lớp nước lại và chiết bằng EtOAc (2x50 mL). Làm khô tất cả các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng natri sulfat, lọc và cô. Tinh chế vật liệu này bằng phương pháp sắc ký trên silica gel (EtOAc 40-100% /heptan) thu được (P)-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxyphe-nyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit (2,03 g, 3,97 mmol, hiệu suất 95 %) ở dạng chất rắn màu trắng nhò. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,66 (br. s., 1 H), 8,69 (d, *J*=1,47 Hz, 1 H), 8,35 (d, *J*=2,15 Hz, 1 H), 8,22 (d, *J*=9,59 Hz, 1 H), 7,83 (dd, *J*=8,95, 2,20 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H) 7,70 - 7,74 (m, 1 H), 6,85 (d, *J*=8,90 Hz, 1 H), 6,79 (d, *J*=9,59 Hz, 1 H), 6,42 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H). *m/z* (ESI) 511,0 (M+H)⁺.

CHẤT TRUNG GIAN E1: (M)- 1-(4-BROMO-5-COLORO-2-METOXYPHENYL)-N-(ISOXAZOL-3-YL)-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLIN-6-SULFONAMIT

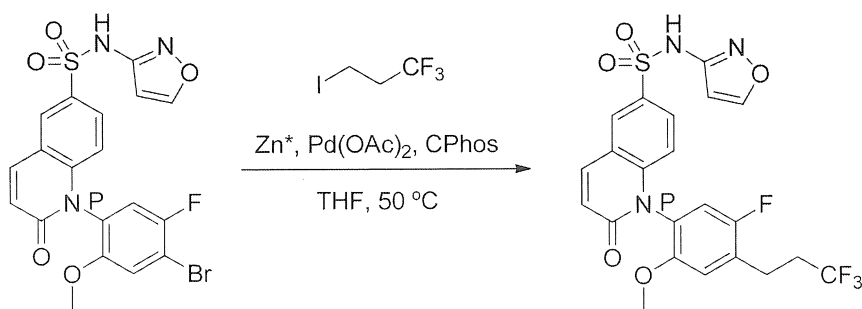


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo phương pháp điều chế Chất trung gian D1, ngoại trừ việc (M)-perflorophenyl 1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxyphe-nyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonat được sử dụng thay cho (P)-perflorophenyl 1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxyphe-nyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonat thu được (M)-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxyphe-nyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit ở dạng chất rắn màu

trắng nhờ. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11,66 (br. s., 1 H), 8,69 (d, $J=1,47$ Hz, 1 H), 8,35 (d, $J=2,15$ Hz, 1 H), 8,22 (d, $J=9,59$ Hz, 1 H), 7,83 (dd, $J=8,95$, 2,20 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H) 7,70 - 7,74 (m, 1 H), 6,85 (d, $J=8,90$ Hz, 1 H), 6,79 (d, $J=9,59$ Hz, 1 H), 6,42 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H). m/z (ESI) 511,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ thực hiện sáng chế

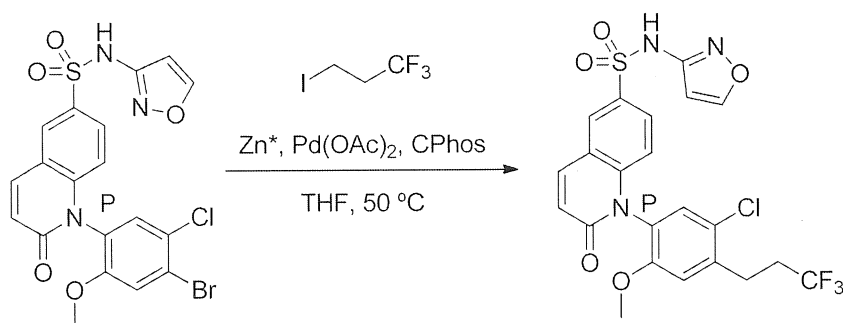
VÍ DỤ 1: (P)-1-(5-FLORO-2-METOXY-4-(3,3,3-TRIFLOROPROPYL) PHENYL)-N-(ISOXAZOL-3-YL)-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLIN-6-SULFONAMIT



Nạp kẽm hoạt tính (Rieke Kẽm) (4,38 ml, 3,35 mmol) vào lọ nhỏ và làm lạnh đến 0°C . Thêm từ từ từng giọt 1,1,1-trifloro-3-iodopropan (0,268 ml, 2,233 mmol) và làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong một giờ. Thêm Paladi(II) axetat (2,73 mg, 0,012 mmol), 2'-(dixyclohexylphosphino)-N2,N2,N6,N6-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-2,6-diamin (CPhos) (10,60 mg, 0,024 mmol), và 1-(4-bromo-5-floro-2-metoxi phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit (Xem Chất trung gian B1 ở trên, 0,100 g, 0,202 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong hai giờ ở 50°C . Pha loãng hỗn hợp phản ứng này với etyl axetat và rửa hai lần bằng dung dịch HCl 1N. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế vật liệu này bằng sắc ký cột (RediSep Gold 40g, rửa giải gradient EtOAc 0-100%:Heptan) thu được (P)-1-(5-floro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifloropropyl) phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit (0,067 g, 0,131 mmol, hiệu suất 64,8 %) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz,

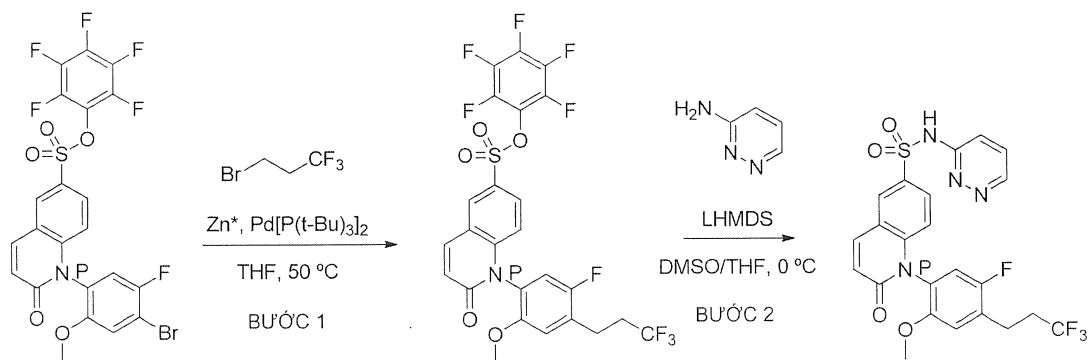
DMSO- d_6) δ = 2,64 - 2,78 (m, 2 H) 2,87 - 3,03 (m, 2 H) 3,66 (s, 3 H) 6,44 (d, J =1,81 Hz, 1 H) 6,77 (dd, J =15,32, 9,30 Hz, 2 H) 7,30 - 7,41 (m, 2 H) 7,84 (dd, J =8,97, 2,23 Hz, 1 H) 8,21 (d, J =9,69 Hz, 1 H) 8,36 (d, J =2,18 Hz, 1 H) 8,73 (d, J =1,76 Hz, 1 H) 11,65 (s, 1 H). m/z (ESI) 512,2 ($M+H$)⁺.

VÍ DỤ 2: (P)-1-(5-CLORO-2-METOXY-4-(3,3,3-TRIFLOROPROPYL)PHENYL)-N-(ISOXAZOL-3-YL)-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLIN-6-SULFONAMIT



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo phương pháp điều chế hợp chất trong Ví dụ 1, ngoại trừ việc (P)- 1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxypheyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit (xem trên đây Chất trung gian D1) được sử dụng thay cho Chất trung gian B1 thu được (P)-1-(5-cloro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifloropropyl)phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit (0,025 g, 0,047 mmol, hiệu suất 24,19 %) ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2,62 - 2,78 (m, 2 H) 2,97 - 3,09 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 6,44 (d, J =1,71 Hz, 1 H) 6,77 (dd, J =14,25, 9,33 Hz, 2 H) 7,43 (s, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,84 (dd, J =8,97, 2,12 Hz, 1 H) 8,21 (d, J =9,69 Hz, 1 H) 8,36 (d, J =2,02 Hz, 1 H) 8,73 (d, J =1,71 Hz, 1 H) 11,66 (s, 1 H). m/z (ESI) 528,0 ($M+H$)⁺.

VÍ DỤ 3: (P)-1-(5-FLORO-2-METOXY-4-(3,3,3-TRIFLOROPROPYL)PHENYL)-2-OXO-N-(PYRIDAZIN-3-YL)-1,2-DIHYDROQUINOLIN-6-SULFONAMIT



BƯỚC 1: (P)-PERFLOROPHENYL 1-(5-FLORO-2-METOXY-4-(3,3,3-TRIFLOROPROPYL)PHENYL)-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLIN-6-SULFONAT

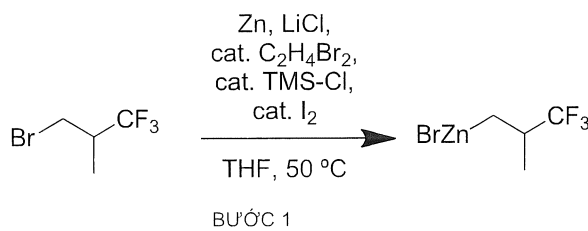
Nạp kẽm hoạt tính (Rieke kẽm) (6,61 ml, 5,05 mmol) vào lọ nhỏ và làm lạnh đến 0°C. Thêm từ từ từng giọt 3-bromo-1,1,1-trifloropropan (0,358 ml, 3,37 mmol). Làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong một giờ. Thêm (P)-perflorophenyl 1-(4-bromo-5-floro-2-metoxypheyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonat (Xem Bước 1 của Chất trung gian Chất trung gian B1 trên đây, 0,500 g, 0,841 mmol) và bis(tri-t-butylphosphin)paladi(0) (0,043 g, 0,084 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong một giờ ở 50°C. Lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm CELITE®, rửa đệm này bằng etyl axetat. Rửa dịch lọc bằng nước. Chiết lớp nước bằng etyl axetat, và rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế vật liệu này bằng sắc ký cột (RediSep Gold 40g, rửa giải gradient EtOAc 0-50%:Heptan) thu được (P)-perflorophenyl 1-(5-floro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifloropropyl)phenyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonat (0,104, 0,170 mmol, hiệu suất 20,22 %) ở dạng chất rắn màu trắng. m/z (ESI) 612,0 ($M+H$)⁺.

BƯỚC 2: (P)-1-(5-FLORO-2-METOXY-4-(3,3,3-TRIFLOROPROPYL)PHENYL)-2-OXO-N-(PYRIDAZIN-3-YL)-1,2-DIHYDROQUINOLIN-6-SULFONAMIT

Nạp pyridazin-3-amin (10,11 mg, 0,106 mmol) và DMSO (0,204 ml) vào bình cầu đáy tròn thu được một dung dịch. Thêm (P)-perflorophenyl 1-(5-floro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifloropropyl)phenyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonat

(0,050 g, 0,082 mmol) và THF (0,613 ml) vào. Làm nguội bình cầu này trong bể nước đá trong 5 phút, sau đó thêm từng giọt LHMDs (1M trong THF) (0,188 ml, 0,188 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này với etyl axetat và rửa hai lần bằng dung dịch HCl 1N. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế vật liệu này bằng sắc ký cột (RediSep Gold 40g, rửa giải gradient 10-75% [EtOAc/EtOH tỷ lệ 3:1]:Heptan) thu được (P)-1-(5-floro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifloropropyl)phenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit (0,036 g, 0,069 mmol, hiệu suất 84 %) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2,62 - 2,79 (m, 2 H) 2,89 - 3,04 (m, 2 H) 3,66 (s, 3 H) 6,67 (d, J =8,86 Hz, 1 H) 6,76 (d, J =9,59 Hz, 1 H) 7,30 - 7,40 (m, 2 H) 7,68 (dd, J =9,43, 3,73 Hz, 1 H) 7,84 (d, J =7,98 Hz, 1 H) 7,93 (d, J =9,23 Hz, 1 H) 8,18 (d, J =9,64 Hz, 1 H) 8,25 - 8,38 (m, 2 H) 14,49 (br. s., 1 H). m/z (ESI) 523,0 ($M+H$) $^+$.

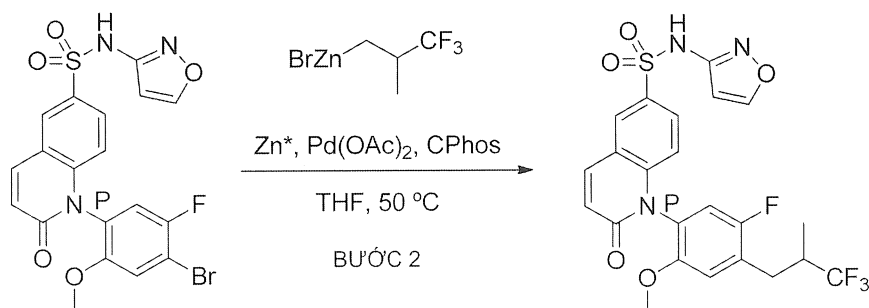
VÍ DỤ 4: (P)-1-(5-FLORO-2-METOXY-4-(3,3,3-TRIFLORO-2-METYLPROPYL)PHENYL)-N-(ISOXAZOL-3-YL)-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLIN-6-SULFONAMIT



BƯỚC 1: (3,3,3-TRIFLORO-2-METYLPROPYL)KẼM(II) BROMUA (0,033 M)

Nạp lithi clorua (0,888 g, 20,94 mmol) vào bình cầu đáy tròn được làm khô trong tủ sấy được trang bị thanh khuấy từ và màng ngăn cao su. Gia nhiệt bình bằng máy quạt gió nóng trong 10 phút trong môi trường có độ chân không cao và nạp lại bằng nitơ sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Thêm kẽm (1,369 g, 20,94 mmol) vào. Gia nhiệt lại bình bằng máy quạt gió nóng trong 10 phút trong môi trường có độ chân không cao và nạp lại bằng nitơ sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. THF (13,96 ml) và thêm 1,2-dibromoetan

(0,045 ml, 0,524 mmol) qua bơm tiêm và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C cho đến khi xuất hiện bong bóng. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, TMS-Cl (0,040 ml, 0,314 mmol) và thêm dung dịch iot (0,027 g, 0,105 mmol) trong THF (0,2 mL) vào qua bơm tiêm. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 20 phút và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Thêm 3-bromo-1,1,1-trifloro-2-metylpropan (1,361 ml, 10,47 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 48 giờ. Để yên hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và hút dung dịch vào bơm tiêm và chuyển vào lọ nhỏ có nắp ren được làm khô trong tủ sấy có vách ngăn teflon. Nghiền nhỏ dung dịch này bằng cách thêm từng giọt vào dung dịch iot ở 0°C (0,0067 g, 0,026 mmol) trong lithi clorua, 0,5 M trong tetrahydrofuran khan (1,0 ml, 0,500 mmol) cho đến khi màu cam biến mất. 0,8 mL dung dịch được sử dụng, tương ứng với nồng độ là 0,033 M.

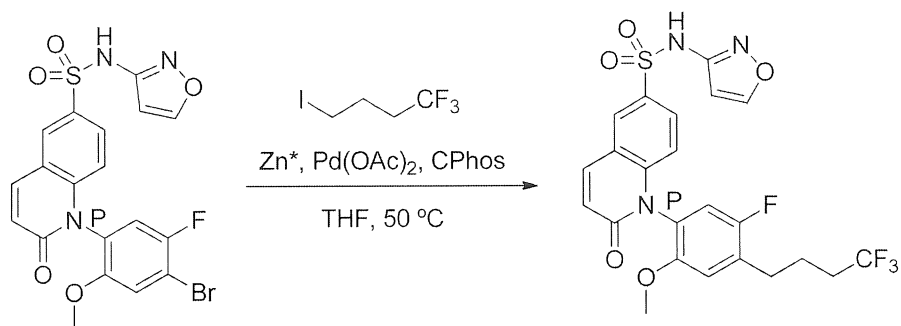


BƯỚC 2: (P)-1-(5-FLORO-2-METOXY-4-(3,3,3-TRIFLORO-2-METYLPROPYL)PHENYL)-N-(ISOXAZOL-3-YL)-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLIN-6-SULFONAMIT

Nạp paladi(ii) axetat (3,27 mg, 0,015 mmol), 2'-(dicyclohexylphosphino)-N2,N2,N6,N6-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-2,6-diamin (CPhos) (0,013 g, 0,029 mmol), và (P)-1-(4-bromo-5-floro-2-metoxypheyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit (Xem Chất trung gian B1 ở trên, 0,120 g, 0,243 mmol) vào bình nhỏ. Thêm (3,3,3-trifloro-2-metylpropyl)kẽm(II) BROMUA (0,033 M trong THF) (18,39 ml, 0,607 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong một giờ ở 50°C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này với etyl axetat và rửa bằng dung dịch HCl 1N trong nước. Rửa lớp hữu

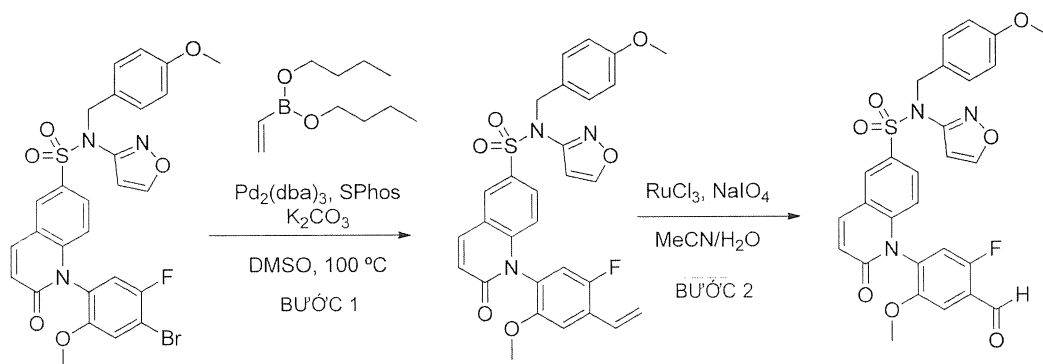
cơ bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế vật liệu này bằng sắc ký cột (RediSep Gold 40g, rửa giải gradient [EtOAc/EtOH tỷ lệ 3:1]:Heptan) 0-50% thu được (P)-1-(5-floro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifloro-2-metylpropyl)phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit (0,103 g, 0,196 mmol, hiệu suất 81 %) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1,09 (dd, J =6,79, 2,54 Hz, 3 H) 2,69 - 2,77 (m, 1 H) 2,85 (br. s., 1 H) 3,08 (dd, J =12,96, 3,84 Hz, 1 H) 3,66 (s, 3 H) 6,44 (d, J =1,76 Hz, 1 H) 6,74 - 6,81 (m, 2 H) 7,29 - 7,41 (m, 2 H) 7,84 (dd, J =9,17, 2,23 Hz, 1 H) 8,21 (d, J =9,64 Hz, 1 H) 8,36 (d, J =2,18 Hz, 1 H) 8,72 (d, J =1,76 Hz, 1 H) 11,65 (s, 1 H). m/z (ESI) 526,0 ($M+H$) $^+$.

VÍ DỤ 5: (P)-1-(5-FLORO-2-METOXY-4-(4,4,4-TRIFLOROBUTYL)PHENYL)-N-(ISOXAZOL-3-YL)-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLIN-6-SULFONAMIT



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo phương pháp điều chế Ví dụ 1, ngoại trừ việc 1,1,1-trifloro-4-iodobutan được sử dụng thay cho 1,1,1-trifloro-3-iodopropan thu được (P)-1-(5-floro-2-metoxi-4-(4,4,4-triflorobutyl)phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit (43,4 mg, 0,083 mmol, hiệu suất 100 %) thu được ở dạng chất rắn màu nâu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 11,65 (s, 1 H), 8,71 (d, J =1,66 Hz, 1 H), 8,35 (d, J =2,18 Hz, 1 H), 8,20 (d, J =9,64 Hz, 1 H), 7,83 (dd, J =9,02, 2,18 Hz, 1 H), 7,31 (d, J =9,74 Hz, 1 H), 7,25 (d, J =6,84 Hz, 1 H), 6,76 - 6,80 (m, 2 H), 6,43 (s, 1 H), 2,80 (t, J =7,88 Hz, 2 H), 2,32 - 2,45 (m, 2 H), 1,84 - 1,92 (m, 2 H). m/z (ESI) 526,0 ($M+H$) $^+$.

CÁC VÍ DỤ 6A AND 6B: (P)-1-(5-FLORO-2-METOXY-4-(2,2,2-TRIFLOROETHYL)PHENYL)-N-(ISOXAZOL-3-YL)-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLIN-6-SULFONAMIT VÀ DẠNG RAXEMIC, TƯƠNG ỨNG.

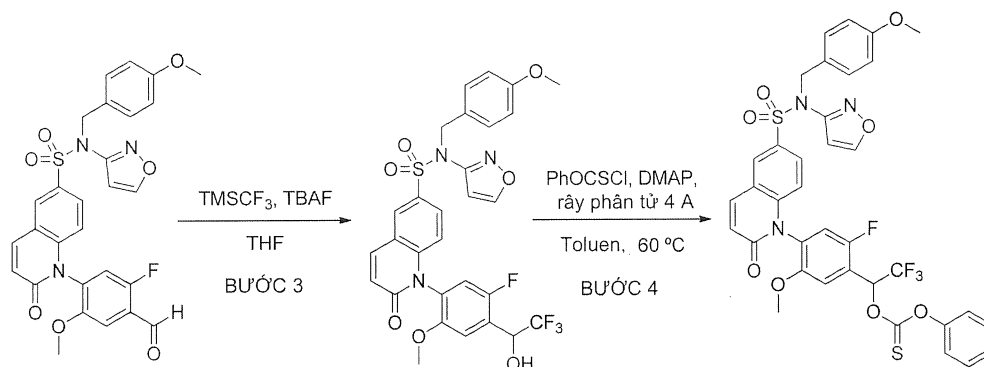


BƯỚC 1: 1-(5-FLORO-2-METOXY-4-VINYLPHENYL)-N-(ISOXAZOL-3-YL)-N-(4-METOXYBENZYL)-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLIN-6-SULFONAMIT

Nạp 1-(4-bromo-5-floro-2-metoxypheyl)-N-(isoxazol-3-yl)-N-(4-metoxi benzyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit (Xem Chất trung gian C1 ở trên, 0,750 g, 1,221 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,112 g, 0,122 mmol), dicyclohexyl(2',6'-dimetoxi-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (SPhos) (0,100 g, 0,244 mmol), và kali cacbonat (0,843 g, 6,10 mmol) vào lọ nhỏ. Thêm DMSO (6,10 ml) và dibutyl este của axit vinylboronic (0,812 ml, 3,66 mmol) vào. Gia nhiệt phản ứng đến 100°C và khuấy trong hai giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này với etyl axetat và rửa bằng nước. Chiết lớp nước bằng etyl axetat, và làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế vật liệu này bằng sắc ký cột (RediSep Gold 40g, rửa giải gradient EtOAc 0-100%:Heptan) thu được 1-(5-floro-2-metoxi-4-vinylphenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-N-(4-metoxibenzyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit (0,652 g, 1,161 mmol, hiệu suất 95 %) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. m/z (ESI) 562,0 (M+H)⁺.

BƯỚC 2: 1-(5-FLORO-4-FORMYL-2-METOXYPHENYL)-N-(ISOXAZOL-3-YL)-N-(4-METOXYBENZYL)-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLIN-6-SULFONAMIT

Hòa tan 1-(5-floro-2-metoxi-4-vinylphenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-N-(4-metoxibenzyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit (0,652 g, 1,161 mmol) trong axetonitril (9,95 ml) và nước (1,659 ml). Thêm ruteni(III) clorua dihydrat (dung dịch 0,05 M trong nước) (1,161 ml, 0,058 mmol), tiếp theo là thêm từng phần nhỏ natri periodat (0,129 ml, 2,322 mmol) bổ sung vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong một giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch natri thiosulfat trong nước vào và chiết ba lần bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế vật liệu này bằng sắc ký cột (RediSep Gold 40g, rửa giải gradient EtOAc 0-100%:Heptan) thu được 1-(5-floro-4-formyl-2-metoxiphenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-N-(4-metoxibenzyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit (0,251 g, 0,445 mmol, hiệu suất 38,4 %) ở dạng chất rắn thể dầu màu trắng. m/z (ESI) 564,0 ($M+H$)⁺.



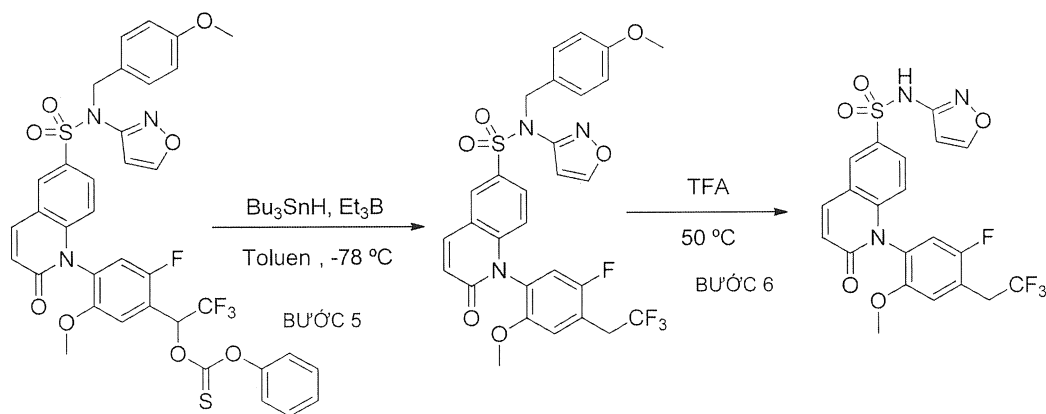
BƯỚC 3: 1-(5-FLORO-2-METOXY-4-(2,2,2-TRIFLORO-1-HYDROXYETYL)PHENYL)-N-(ISOXAZOL-3-YL)-N-(4-METOXYBENZYL)-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLIN-6-SULFONAMIT

Nạp 1-(5-floro-4-formyl-2-metoxiphenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-N-(4-metoxibenzyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit (0,100 g, 0,177 mmol) và THF (0,887 ml) vào bình cầu đáy tròn. Thêm lần lượt (triflorometyl)trimetylsilan (0,045 ml, 0,302 mmol) và TBAF (1,0 M trong

THF) (0,018 ml, 0,018 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong ba giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm HCl 1N (1,242 ml, 1,242 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong một giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này với etyl axetat và rửa bằng nước. Chiết lớp nước bằng etyl axetat, và rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế vật liệu này bằng sắc ký cột (cột Biotage SNAP 25g, rửa giải gradient EtOAc 0-75%:Heptan) thu được 1-(5-floro-2-metoxi-4-(2,2,2-trifloro-1-hydroxyetyl)phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-N-(4-metoxibenzyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit (0,098 g, 0,155 mmol, hiệu suất 87 %) ở dạng chất rắn màu trắng. m/z (ESI) 634,0 ($M+H$)⁺.

**BUỚC 4: O-PHENYL O-(2,2,2-TRIFLORO-1-(2-FLORO-4-(6-(N-(ISOXAZOL-3-YL)-N-(4-METOXYBENZYL)SULFAMOYL)-2-
OXOQUINOLIN-1(2H)-YL)-5-METOXYPHENYL)ETYL)
CARBONOTHIOAT**

Hòa tan 1-(5-floro-2-metoxi-4-(2,2,2-trifloro-1-hydroxyetyl)phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-N-(4-metoxibenzyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit (0,098 g, 0,155 mmol) trong toluen (2,210 ml). Thêm rây phân tử 4 A (0,100 g, 0,155 mmol) và DMAP (0,038 g, 0,309 mmol) vào, và khuấy mạnh hỗn hợp này. Thêm từ từ phenyl clorothionoformat (0,043 ml, 0,309 mmol) vào, thu được thể bùn sệt đặc. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong hai giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm CELITE®, rửa đệm này bằng DCM. Cô dịch lọc và tinh chế bằng sắc ký cột (RediSep Gold 12g, rửa giải gradient EtOAc 0-100%:Heptan) thu được O-phenyl O-(2,2,2-trifloro-1-(2-floro-4-(6-(N-(isoxazol-3-yl)-N-(4-metoxibenzyl)sulfamoyl)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)-5-metoxyphenyl)etyl) carbonothioat (0,106 g, 0,138 mmol, hiệu suất 89 %) ở dạng chất rắn màu trắng. m/z (ESI) 770,0 ($M+H$)⁺.



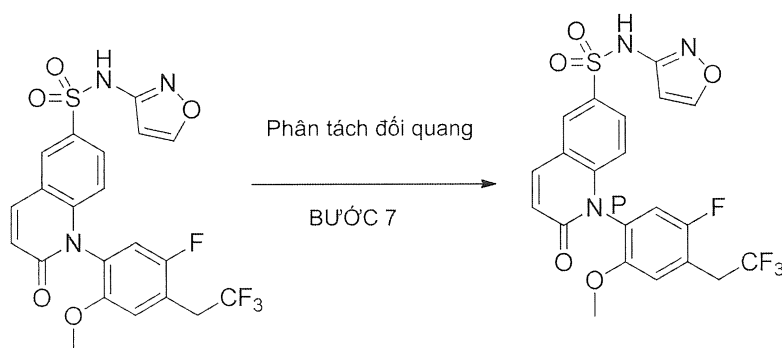
BUỐC 5: 1-(5-FLORO-2-METOXY-4-(2,2,2-TRIFLOROETHYL) PHENYL)-N-(ISOXAZOL-3-YL)-N-(4-METOXYBENZYL)-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLIN-6-SULFONAMIT

Hòa tan O-phenyl O-(2,2,2-trifloro-1-(2-floro-4-(6-(N-(isoxazol-3-yl)-N-(4-metoxibenzyl)sulfamoyl)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)-5-metoxyphenyl)etyl) carbonothioat (0,106 g, 0,138 mmol) trong toluen (2,75 ml) và làm lạnh đến -78°C. Thêm tri-n-butyl thiếc hydrua (0,182 ml, 0,689 mmol) và trietylboran, dung dịch 1,0M trong các hexan (0,138 ml, 0,138 mmol) vào, sau đó sục ống bơm đầy không khí qua dung dịch này, thu được dung dịch màu hồng sáng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở -78 °C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước và chiết bằng etyl axetat. Chiết lớp nước bằng etyl axetat, và rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế vật liệu này bằng sắc ký cột (RediSep Gold 12g, rửa giải gradient EtOAc 0-100%:Heptan) thu được 1-(5-floro-2-metoxi-4-(2,2,2-trifloroetyl)phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-N-(4-metoxibenzyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit (0,076 g, 0,123 mmol, hiệu suất 89 %) ở dạng chất rắn màu trắng. m/z (ESI) 618,0 (M+H)⁺.

BUỐC 6: 1-(5-FLORO-2-METOXY-4-(2,2,2-TRIFLOROETHYL) PHENYL)-N-(ISOXAZOL-3-YL)-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLIN-6-SULFONAMIT (VÍ DỤ 6A)

Hòa tan 1-(5-floro-2-metoxi-4-(2,2,2-trifloroetyl)phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-N-(4-metoxibenzyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit (0,076 g,

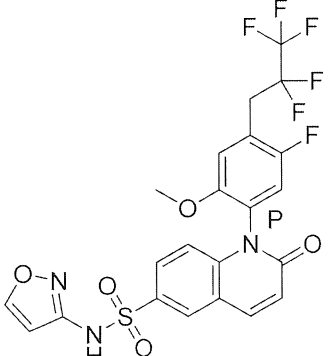
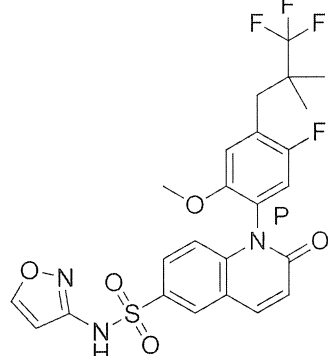
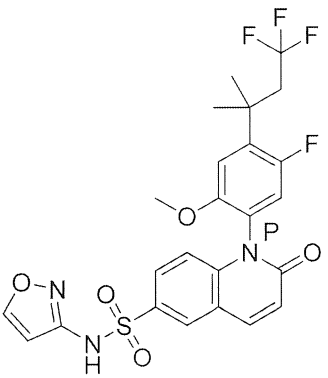
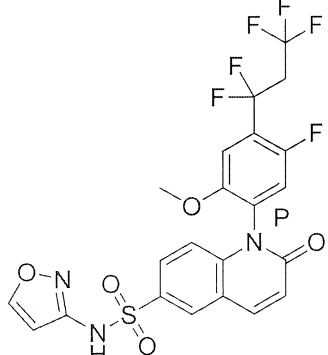
0,123 mmol) trong TFA (1,0 ml, 12,98 mmol) và gia nhiệt đến 50°C trong hai giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng sắc ký cột (RediSep Gold 40g, rửa giải gradient 0-75% [EtOAc/EtOH tỷ lệ 3:1]:Heptan) thu được 1-(5-floro-2-metoxi-4-(2,2,2-trifloroetyl)phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit (0,061 g, 0,123 mmol, hiệu suất 100 %) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. m/z (ESI) 498,0 ($M+H$)⁺.



BƯỚC 7: (P)-1-(5-FLORO-2-METOXY-4-(2,2,2-TRIFLOROETYL) PHENYL)-N-(ISOXAZOL-3-YL)-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLIN-6-SULFONAMIT (VÍ DỤ 6B)

Tinh chế 1-(5-floro-2-metoxi-4-(2,2,2-trifloroetyl)phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit raxemic (0,061 g, 0,123 mmol) bằng SFC dùng để tách các chất đồng phân đối quang (Regis Whelk-O s,s, metanol 25%) thu được (P)-1-(5-floro-2-metoxi-4-(2,2,2-trifloroetyl)phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit (0,027 g, 0,054 mmol, hiệu suất 44,1 %) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,66 (s, 3 H) 3,82 (d, $J=11,42$ Hz, 2 H) 6,35 (br. s., 1 H) 6,71 (d, $J=8,50$ Hz, 1 H) 6,77 (d, $J=9,28$ Hz, 1 H) 7,41 (d, $J=5,84$ Hz, 1 H) 7,46 (d, $J=9,28$ Hz, 1 H) 7,82 (d, $J=8,69$ Hz, 1 H) 8,19 (d, $J=9,60$ Hz, 1 H) 8,30 (br. s., 1 H) 8,59 (br. s., 1 H). m/z (ESI) 498,0 ($M+H$)⁺.

Các hợp chất dưới đây có thể được điều chế từ các vật liệu ban đầu thích hợp theo các phương pháp tương tự với các phương pháp để điều chế các hợp chất được lấy làm ví dụ ở trên.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên Hóa học
7		P-1-(5-floro-2-metoxi-4-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit
8		P-1-(5-floro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifloro-2,2-dimetylpropyl)phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit
9		P-1-(5-floro-2-metoxi-4-(4,4,4-trifloro-2-metylbutan-2-yl)phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit
10		P-1-(5-floro-2-metoxi-4-(1,1,3,3,3-pentafloropropyl)phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonamit

CÁC VÍ DỤ SINH HỌC

Các thử nghiệm sau đây được sử dụng trong việc kiểm tra các hợp chất làm ví dụ của sáng chế. Dữ liệu của các ví dụ được kiểm tra theo các quy trình được mô tả dưới đây được trình bày trong Bảng 1 dưới đây.

Thử nghiệm *in vitro* đối với Nav 1,7 hoặc Nav 1,5 IWQ

Các tế bào HEK 293 được chuyển nhiễm một cách ổn định bằng Nav 1,7 hoặc Nav 1,5 đã được ghi lại theo chế độ kẹp vá dùng cho quần thể với hệ điện sinh lý tự động Quattro IonWorks® theo các mô tả của nhà sản xuất (Molecular Devices, LLC, Sunnyvale, CA). Các dòng kênh natri được đo đáp ứng lại chuỗi khử cực mà đã gây ra trạng thái bất hoạt tăng lên liên tiếp.

Các tế bào được giữ ở điện áp -110 mV trong ba giây (Nav 1,7) hoặc nửa giây (Nav 1,5) từ điện áp giữ -15 mV, sau đó cho trải qua các dãy 26 xung trong khoảng thời gian 150 ms đến -20 mV với tần số 5 Hz. Sau đó, các tế bào được để không kẹp trong thời gian 3-8 phút trong khi một mức nồng độ duy nhất của hợp chất thử nghiệm được thêm vào. Sau đó các tế bào được kẹp lại và được cho trải qua quy trình điện áp tương tự. Để hiệu chỉnh dòng bị thất thoát, lấy dòng đỉnh được tạo ra bởi xung thứ 26 đến -20 mV trừ đi dòng ở cuối xung thứ 26 đến -20 mV. Phần trăm ức chế được tính cho mỗi nồng độ với hai mẫu lặp, và các đường cong IC₅₀ được chỉnh hợp với phần trăm ức chế theo một hàm nồng độ.

Thử nghiệm Nav 1,7 *in vitro* PX

Các tế bào HEK 293 được chuyển nhiễm một cách ổn định với Nav1,7 của người được ghi lại theo chế độ kẹp điện thế tế bào toàn bộ với hệ thống điện sinh lý tự động PatchXpress (Molecular Devices, LLC, Sunnyvale, CA). Các tác động của hợp chất được đo ở trạng thái bất hoạt một phần của kênh natri. Các tế bào được kẹp đến điện thế giữ đem lại mức bất hoạt từ 20 đến 50%. Để tạo ra dòng natri, các kênh được kích hoạt bằng xung đến -10 mV trong 20 ms. Giao thức điện áp này được lặp lại với tốc độ là 0,1 Hz trong suốt thí nghiệm. Một mức nồng độ duy nhất của hợp chất thử nghiệm được áp dụng cho các tế bào

trong thời gian 3 phút. Dòng natri đạt đỉnh được đo khi kết thúc khoảng thời gian bổ sung hợp chất để xác định phần trăm ức chế. Ba đến năm tế bào được kiểm tra đối với mỗi nồng độ, và các đường cong IC_{50} được vẽ theo điểm theo phần trăm ức chế dưới dạng hàm số của nồng độ. Dữ liệu về các hợp chất tiêu biểu của sáng chế được trình bày trong các Bảng ở đây.

Thử nghiệm PX Nav 1,5 *in vitro*

Các tế bào 293 được chuyển nhiễm một cách ổn định với Nav 1,5 đã được ghi lại theo chế độ kẹp điện áp tế bào toàn bộ bằng hệ thống điện sinh lý tự động PatchXpress theo các thông số kỹ thuật của nhà sản xuất (Molecular Devices, LLC, Sunnyvale, CA). Các tế bào được giữ ở điện áp giữ -50 mV để làm bất hoạt các kênh natri. Để tạo ra dòng natri, điện áp được đổi thành -120 mV để phục hồi một phần của các kênh này, tiếp theo là truyền các xung thử nghiệm với thời gian 20 ms đến 0 mV, với tần số 0,1 Hz. Một mức nồng độ duy nhất của hợp chất thử nghiệm được áp dụng cho các tế bào trong thời gian 5 phút. Dòng natri đạt đỉnh được đo khi kết thúc khoảng thời gian bổ sung hợp chất để xác định phần trăm ức chế. Tối thiểu hai tế bào được kiểm tra đối với mỗi nồng độ. Các đường cong IC_{50} được vẽ theo điểm theo phần trăm ức chế như dưới dạng hàm số của nồng độ. Dữ liệu về các hợp chất tiêu biểu của sáng chế được trình bày trong các Bảng ở đây.

Các hợp chất theo sáng chế này cũng có thể được thử nghiệm trong các thử nghiệm *in vivo* dưới đây.

Mô hình chuột Formalin về đau dai dẳng

Vào ngày thử nghiệm, có thể thu được các con chuột (chuột Sprague Dawley đực, Nguyên sơ) có trọng lượng từ 260-300g vào lúc bắt đầu thử nghiệm từ Harlan (Indianapolis, IN). Tất cả các con vật có thể được nuôi theo chu kỳ sáng/tối 12/12 giờ với các đèn chiếu sáng vào lúc 06:00. Các động vật gặm nhấm có thể được nhốt hai con trong một lồng đáy kín được rải lõi ngô ở trên và có thể tiếp cận với thức ăn và nước một cách tự do theo ý thích. Nên cho phép các con vật làm quen với khu nuôi ít nhất là năm ngày trước khi bắt đầu

thử nghiệm và phải được đưa vào phòng xét nghiệm ít nhất 30 phút trước khi cho dùng liều. Các con vật được điều trị trước bằng các hợp chất kiểm tra thích hợp hoặc bằng cách đưa qua miệng vào dạ dày bằng ống thông hoặc tiêm trong màng bụng ở thời điểm mong muốn trước khi điều trị (thường là hai giờ trước khi bắt đầu thử nghiệm) và sau đó đưa trở lại lồng nuôi của chúng. Sau khi cho dùng liều và ít nhất 30 phút trước khi bắt đầu thử nghiệm, có thể cho các con vật làm quen với các buồng xét nghiệm riêng biệt. Vào thời điểm thử nghiệm, mỗi con vật có thể được bọc nhẹ nhàng trong một chiếc khăn để thò chân sau bên trái ra. Dung dịch pha loãng formalin (2,5%) trong dung dịch muối đệm phosphat có thể được tiêm dưới da vào bề mặt lưng của chân sau bên trái với thể tích 50 μ l bằng kim tiêm 30 g. Ngay sau khi tiêm, một dải kim loại nhỏ có thể được gắn vào phía bên của bàn chân sau bên trái bằng một giọt LOCTITE (keo dán). Sau đó, các con vật có thể được đưa vào buồng xét nghiệm và số lần rung chân có thể được ghi lại từ 10 đến 40 phút sau khi tiêm formalin. Sự rung được định nghĩa là sự chuyển động nhanh chóng và tự phát của chân sau sau tiêm không liên quan đến việc đi lại. Sự rung có thể định lượng được với sự trợ giúp của Máy phân tích Đau Thụ cảm Tự động do Đại học California, Khoa Gây mê San Diego (University of California, San Diego Department of Anesthesiology - Đại học California, Khoa Gây mê San Diego). Dữ liệu cá nhân có thể được biểu diễn dưới dạng % hiệu quả tiềm tàng tối đa (% MPE) được tính theo công thức sau: $(\text{Điểm cá thể} - \text{Điểm trung bình của chất dẫn thuốc} / \text{Điểm trung bình của chất dẫn thuốc}) * 100 = \% \text{ MPE}$

Phép phân tích thống kê có thể được thực hiện bằng cách phân tích phương sai (ANOVA), với phân tích hậu kiểm bằng cách sử dụng Bonferroni so với nhóm chất dẫn về tác dụng chính đáng kể. Dữ liệu có thể được biểu diễn dưới dạng % MPE trung bình $\pm$ sai số chuẩn cho mỗi nhóm.

Thử nghiệm trường mở đối với chuột

Vào ngày thử nghiệm, có thể thu được các con vật (các con chuột Sprague Dawley đực, Nguyên sơ) có trọng lượng từ 260-300g vào lúc bắt đầu thử

nghiệm từ Harlan (Indianapolis, IN). Tất cả các con vật có thể nuôi trong lồng theo chu kỳ sáng/tối 12/12 giờ bằng đèn chiếu sáng bật vào lúc 06:00. Các động vật gặm nhấm có thể nhốt hai con trong một lồng đáy kín được rải lõi ngô ở trên và có thể tiếp cận với thức ăn và nước một cách tự do theo ý thích. Nên cho phép các con vật làm quen với khu nuôi ít nhất là năm ngày trước khi bắt đầu thử nghiệm và phải được đưa vào phòng xét nghiệm ít nhất 30 phút trước khi cho dùng liều. Trong phòng tách biệt với phòng thử nghiệm, các con vật có thể được điều trị trước bằng hợp chất thử nghiệm thích hợp bằng cách qua miệng vào dạ dày bằng ống thông hoặc tiêm trong khoang bụng vào thời gian mong muốn trước khi xử lý (thường là hai giờ trước khi bắt đầu thử nghiệm) và sau đó có thể được đưa trở lại lồng nuôi của chúng cho đến bước xử lý trước xong. Vào thời điểm thử nghiệm, có thể chuyển động vật sang phòng xét nghiệm trường mở trong lồng nuôi của chúng. Mỗi con vật có thể được đặt trong phòng xét nghiệm tách biệt và hệ thống theo dõi chuyển động được bật. Nên tắt các đèn chiếu sáng lồng nuôi trong phòng xét nghiệm và có thể cho phép các con vật tiếp xúc với trường mở mới trong 30 phút. Máy theo dõi chuyển động tự động, do San Diego Instruments, San Diego, CA, sản xuất có thể được sử dụng để chụp hoạt động khám phá của động vật với sự trợ giúp của các chùm tia hồng ngoại để phát hiện chuyển động của động vật. Những hành vi này bao gồm chuyển động cơ bản và chồm lên theo chiều thẳng đứng, có thể được sử dụng làm các chỉ tiêu chính cho thử nghiệm này. Vào lúc kết thúc thử nghiệm, có thể bật các đèn chiếu sáng lồng nuôi và nên đưa các con vật ra khỏi các thiết bị kiểm tra. Dữ liệu có thể được thể hiện ở dạng mức thay đổi tính theo phần trăm so với đối chứng chất dẫn bằng cách sử dụng phương trình sau đây.

$$(1 - (\text{trung bình thử nghiệm} / \text{trung bình chất dẫn})) * 100 = \text{Mức Thay đổi tính theo \%}$$

Phép phân tích thống kê có thể được thực hiện bằng cách phân tích phương sai (ANOVA), với phân tích hậu kiểm bằng cách sử dụng phần mềm Dunnett để theo dõi các tác dụng chính đáng kể.

Mô hình Formalin chuột về đau dai dẳng

Chuột (C57Bl/6 đực, Nguyên sơ) nặng từ 22-30g vào lúc bắt đầu thử nghiệm thu được từ Harlan (Indianapolis, IN). Tất cả các con vật được nuôi theo chu kỳ sáng/tối 12/12 giờ bằng đèn chiếu sáng bật vào lúc 06:30. Các động vật gặm nhấm được nuôi riêng trên các lồng đáy kín được lót bằng lõi ngô và tiếp cận được với thức ăn và nước một cách tự do theo ý thích. Cho phép các con vật làm quen với khu nuôi ít nhất là năm ngày trước khi bắt đầu thử nghiệm và được đưa vào phòng xét nghiệm ít nhất 30 phút trước khi cho dùng liều. Các con vật được điều trị trước bằng các hợp chất thử nghiệm thích hợp hoặc bằng cách đưa bằng ống thông vào dạ dày qua miệng hoặc tiêm trong màng bụng ở thời điểm mong muốn trước khi điều trị (thường là hai giờ trước khi bắt đầu thử nghiệm) và sau đó đưa trở lại lồng nuôi của chúng. Sau khi cho dùng liều và ít nhất 5 phút trước khi bắt đầu thử nghiệm, cho các con vật làm quen với các buồng thử nghiệm riêng biệt. Vào thời điểm thử nghiệm, mỗi con vật có thể được bọc nhẹ nhàng trong găng tay bằng vải để thò chân sau bên trái ra. Dung dịch pha loãng formalin (2%) trong dung dịch muối đệm phosphat có thể được tiêm dưới da vào bề mặt lưng của chân sau bên trái với thể tích 20 μ l bằng kim tiêm 30 g. Sau đó, các con vật được đưa vào các buồng quan sát và các hành vi được ghi lại trong 60 phút sau khi tiêm formalin. Hành vi giống như đau được định nghĩa là liếm và/hoặc hiện tượng nhấc chân không mang trọng lượng của chân sau bị tiêm không gắn liền với sự đi lại.

Phép phân tích thống kê có thể được thực hiện bằng cách phân tích phương sai (ANOVA), với phân tích hậu kiểm bằng cách sử dụng thử nghiệm Dunnett hậu kiểm so với nhóm chất dẫn về tác dụng chính đáng kể bất kỳ. Dữ liệu có thể được biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn cho mỗi nhóm.

Thử nghiệm trường mở với chuột

Chuột (C57Bl/6 đực, Nguyên sơ) nặng từ 22-30g vào lúc bắt đầu thử nghiệm thu được từ Harlan (Indianapolis, IN). Tất cả các con vật được nuôi theo

chu kỳ sáng/tối 12/12 giờ bằng đèn chiếu sáng bật vào lúc 06:30. Các động vật gặm nhấm được nuôi riêng trên các lồng đáy kín được lót bằng lõi ngô và tiếp cận được với thức ăn và nước một cách tự do theo ý thích. Các con vật được cho phép làm quen với khu nuôi ít nhất là năm ngày trước khi bắt đầu thử nghiệm và được đưa vào phòng xét nghiệm ít nhất 30 phút trước khi cho dùng liều. Trong một phòng tách biệt với phòng xét nghiệm, các con vật có thể được điều trị trước bằng hợp chất thử nghiệm thích hợp bằng cách đưa hợp chất qua ống thông vào dạ dày qua miệng hoặc tiêm trong khoang bụng vào thời gian mong muốn trước khi điều trị (thường là hai giờ trước khi bắt đầu thử nghiệm) và sau đó có thể được đưa trở lại lồng nuôi của chúng cho đến khi xong bước điều trị trước. Vào thời điểm thử nghiệm, có thể chuyển động vật sang phòng xét nghiệm trường mở trong lồng nuôi của chúng. Mỗi con vật có thể được đặt trong phòng xét nghiệm tách biệt và hệ thống theo dõi chuyển động được bật. Các đèn chiếu sáng lồng nuôi trong phòng xét nghiệm được tắt và các con vật được phép khám phá trường mở mới trong 30 phút. Máy theo dõi chuyển động tự động, do San Diego Instruments, San Diego, CA, sản xuất có thể được sử dụng để chụp hoạt động khám phá của động vật với sự trợ giúp của các chùm tia ảnh hồng ngoại để phát hiện chuyển động của động vật. Những hành vi này bao gồm chuyển động cơ bản và chồm lên theo chiều thẳng đứng, có thể được sử dụng làm các chỉ tiêu chính cho thử nghiệm này. Vào lúc kết thúc thử nghiệm, các đèn chiếu sáng lồng nuôi có thể được bật và các động vật được đưa ra khỏi các thiết bị kiểm tra.

Phép phân tích thống kê có thể được thực hiện bằng cách phân tích phương sai (ANOVA), với phân tích hậu kiểm bằng cách sử dụng thử nghiệm Dunnett hậu kiểm so với nhóm chất dẫn về tác dụng chính đáng kể bất kỳ. Dữ liệu có thể được biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn cho mỗi nhóm. Dữ liệu có thể được thể hiện ở dạng mức thay đổi tính theo phần trăm so với đối chứng chất dẫn bằng cách sử dụng phương trình sau đây:

$$(1 - (\text{trung bình thử nghiệm} / \text{trung bình chất dẫn})) * 100 = \text{mức thay đổi}$$

tính theo %.

Thử nghiệm Nhiệt CFA

Các con vật (chuột Sprague Dawley đực, Nguyên sơ) có trọng lượng từ 260-300g vào lúc bắt đầu thử nghiệm có thể thu được từ Harlan (Indianapolis, IN). Tất cả các con vật có thể được nuôi trong lồng theo chu kỳ sáng/tối 12/12 giờ bằng đèn chiếu sáng bật vào lúc 06:00. Các động vật gặm nhấm có thể được nhốt hai con trong một lồng đáy kín được trải lõi ngô ở trên và có thể tiếp cận với thức ăn và nước một cách tự do theo ý thích. Các con vật có thể được cho phép làm quen với khu nuôi ít nhất là năm ngày trước khi bắt đầu thử nghiệm và được đưa vào phòng xét nghiệm ít nhất 30 phút trước khi cho dùng liều. Thử nghiệm nhiệt tá chất Freund hoàn chỉnh (Complete Freund's Adjuvant-CFA) có thể sử dụng lịch biểu thử nghiệm ba ngày liên tục gồm ngày làm quen, ngày đường chuẩn, và ngày thử nghiệm. Vào ngày 1, các con vật có thể được đưa vào phòng xét nghiệm, được đánh dấu, và đặt trong các hộp thử nghiệm riêng biệt trên thiết bị xét nghiệm. Có thể cho phép các con vật khám phá môi trường này trong ít nhất một giờ mà không thực sự được kiểm tra. Sau khi quen, động vật có thể được đưa trở lại các lồng nuôi của chúng và trở lại khu nuôi. Vào ngày thứ 2, các con vật có thể được mang trở lại phòng xét nghiệm và đặt trên thiết bị xét nghiệm và để chúng bình tĩnh lại (thường là 30-45 phút). Sau đó áp dụng ngưỡng nhiệt đáy theo quy trình sau: khi động vật bình tĩnh, thiết bị thử nghiệm lòng bàn chân Ugo Basile được đặt dưới chân sau bên trái của các con vật này; nút khởi động được ấn xuống làm bật nguồn nhiệt tăng một cách ổn định và đồng hồ đếm giờ; khi đạt đến ngưỡng nhiệt của mình, động vật sẽ làm co chân sau của nó, làm tắt đồng hồ đếm giờ và kích thích nhiệt. Thời gian chờ co chân này có thể được ghi lại ba lần đối với mỗi con vật, với ít nhất 5 phút giữa các lần thử nghiệm và điểm trung bình có thể được sử dụng làm ngưỡng đường chuẩn của động vật. Sau khi thử nghiệm, có thể tiêm các con vật trong gan bàn chân với mức 25 μ g / 50 μ l tá chất Freund hoàn chỉnh vào chân sau bên trái. Sau đó, các con vật được đưa trở lại các lồng nuôi và đưa trở lại khu nuôi. Vào ngày thử

nghiệm, các con vật có thể được đặt trở lại thiết bị xét nghiệm nhiệt và các đường chuẩn sau thử nghiệm CFA thu được theo quy trình được tóm lược trên đây. Các con vật có thể được điều trị trước bằng hợp chất thử nghiệm thích hợp hoặc bằng cách đưa qua miệng vào dạ dày bằng ống hoặc tiêm trong màng bụng vào thời điểm điều trị trước mong muốn (thường là hai giờ trước khi bắt đầu thử nghiệm) và sau đó, có thể được đưa trở lại lồng nuôi. Ba mươi phút trước khi thử nghiệm, các con vật có thể được đặt trên thiết bị này lần nữa. Ngay khi kết thúc thời gian điều trị trước, các con vật có thể được kiểm tra lần nữa theo quy trình trên đây. Dữ liệu có thể được biểu diễn dưới dạng hiệu quả tiềm tàng tối đa tính theo phần trăm theo công thức sau:

$$\frac{(\text{Trung bình sau khi dùng thuốc} - \text{trung bình trước khi dùng thuốc})}{(\text{trung bình đường chuẩn} - \text{trung bình trước khi dùng thuốc})} * 100 = \% \text{ MPE}$$

Phép phân tích thống kê có thể được thực hiện bằng cách phân tích phương sai (ANOVA), với phân tích hậu kiểm bằng cách sử dụng Bonferroni so với nhóm chất dẫn về tác dụng chính đáng kể. Dữ liệu có thể được biểu diễn dưới dạng % MPE trung bình +/- sai số chuẩn cho mỗi nhóm.

Thắt buộc dây thần kinh cột sống (Chung)

Các con vật (chuột Sprague Dawley đực, Nguyên sơ) có trọng lượng từ 150-200g vào lúc bắt đầu thử nghiệm có thể thu được từ Harlan (Indianapolis, IN). Tất cả các con vật có thể được nuôi theo chu kỳ sáng/tối 12/12 giờ với các đèn chiếu sáng vào lúc 06:00. Các động vật gặm nhấm có thể được nhốt hai con một lồng trong các lồng đáy kín được rải lõi ngô và có thể tiếp cận thức ăn và nước một cách tự do theo ý thích. Các con vật có thể được cho phép làm quen với khu nuôi ít nhất năm ngày trước khi bắt đầu thử nghiệm. Sau đó, có thể thực hiện việc phẫu thuật dựa trên phương pháp được Kim và Chung (1992) mô tả. Nói một cách vắn gọn, các con vật có thể được gây mê bằng isofluran và trong phẫu trường vô trùng. Vùng cột sống thắt lưng được cắt bỏ và làm lộ ra các dây thần kinh cột sống ở L4-L5. Các dây thần kinh cột sống L5 được nhận diện và buộc chặt bằng chỉ khâu 5-0. Cơ có thể được đóng lại bằng chỉ khâu tiêu được

và da bằng kẹp vết thương. Các con vật có thể được đưa trở lại khu nuôi trong 7-14 ngày và được theo dõi hằng ngày. Vào ngày thử nghiệm, các con vật có thể được đưa vào phòng xét nghiệm và đặt trên sàn lưới kim loại trong các buồng xét nghiệm riêng biệt. Có thể cho phép chúng thích nghi với các buồng này cho đến khi chúng bình tĩnh lại. Một loạt các sợi đơn Semmes-Weinstein (sợi tóc von Frey) với lực uốn được hiệu chỉnh sau đó được áp dụng để xác định đường chuẩn tăng cảm đau theo phương pháp được Chaplan et al. 1994) thiết lập. Nói một cách vắn gọn, các sợi được áp dụng với lực gia tăng (nếu không có phản ứng với kích thích trước đó) hoặc lực giảm (nếu có phản ứng với kích thích trước đó) cho đến khi đạt được trị số đường chuẩn. Sau đó, các con vật được điều trị trước bằng các hợp chất thử nghiệm thích hợp hoặc bằng cách đưa qua miệng vào dạ dày bằng ống hoặc tiêm trong màng bụng vào thời điểm điều trị trước mong muốn (thường là hai giờ trước khi bắt đầu thử nghiệm) và sau đó, đưa trở lại lồng nuôi. Ba mươi phút trước khi thử nghiệm, các con vật có thể được đặt trên thiết bị này lần nữa. Sau khi kết thúc thời gian điều trị trước, quy trình trên được lặp lại để xác định độ hiệu nghiệm của thuốc. Dữ liệu có thể được thể hiện ở dạng lực tính theo gam trung bình để tạo ra hành vi cảm thụ đau. Phép phân tích thống kê có thể được thực hiện bằng cách phân tích phương sai (ANOVA), với phân tích hậu kiểm bằng cách sử dụng Bonferroni so với nhóm chất dẫn về tác dụng chính đáng kể.

Bảng 1 cung cấp dữ liệu về các hợp chất được lấy làm ví dụ trong đơn sáng chế này và tài liệu ưu tiên của đơn, trong vai trò là các hợp chất tiêu biểu của sáng chế này, như sau: tên hợp chất (được đặt tên theo phần mềm ACD, phiên bản 12, trong khi các tên hợp chất trong các ví dụ đã được viết được trình bày ở đây được đặt tên bằng cách sử dụng phần mềm ChemDraw Ultra phiên bản 12); và dữ liệu sinh học bao gồm dữ liệu PX Nav 1,7 *in-vitro*. (IC_{50} tính theo μM), dữ liệu IWQ Nav 1,7 (IC_{50} tính theo μM), dữ liệu HLM *in vitro* ($\mu L/(ph\acute{u}t \cdot mg)$), và PXR người @ 2 μM POC S (%), trong đó Ex. # có sẵn dùng để chỉ Ví dụ số., các hợp chất của theo sáng chế thể hiện các hoạt tính chống lại hNav1,7 cũng như HLM và dữ liệu PXR người.

BẢNG 1: DỮ LIỆU SINH HỌC

Ví dụ số	TÊN HỢP CHẤT	hNav1, 7 PX IC ₅₀ (μ M)	hNav1, 7 IWQ IC ₅₀ (μ M)	HLM <i>in vitro</i> (μ L/(phút·mg))	PXR người @ 2 μ M POC S (%)
1	1-(5-floro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifloropropyl)phenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,2-dihydro-6-quinolinsulfonamit	0,32	0,002	<14,0 [2]	0,22
2	1-(5-cloro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifloropropyl)phenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,2-dihydro-6-quinolinsulfonamit	0,08	0,005	<14,0	2,38
3	1-(5-floro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifloropropyl)phenyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,2-dihydro-6-quinolinsulfonamit	0,98	0,002	<14,0	3,20
4	Mixture of 1-(5-floro-2-metoxi-4-((2R)-3,3,3-trifloro-2-metylpropyl)phenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,2-dihydro-6-quinolinsulfonamit và 1-(5-floro-2-metoxi-4-((2S)-3,3,3-trifloro-2-metylpropyl)phenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,2-dihydro-6-quinolinsulfonamit	0,72	0,012	<14,0	-0,04
5	1-(5-floro-2-metoxi-4-(4,4,4-triflorobutyl)phenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,2-dihydro-6-quinolinsulfonamit	0,87	0,002	<14,0	1,87

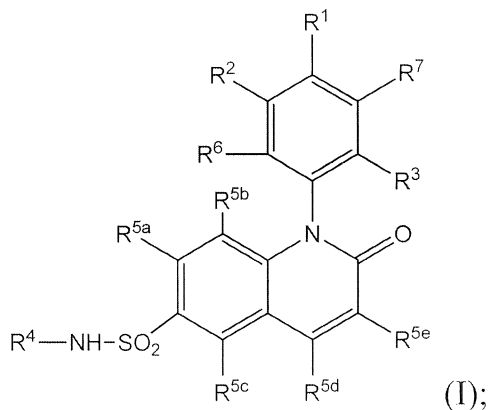
Ví dụ số	TÊN HỢP CHẤT	hNav1, 7 PX IC ₅₀ (μ M)	hNav1, 7 IWQ IC ₅₀ (μ M)	HLM <i>in vitro</i> (μ L/(phút·mg))	PXR người @ 2 μ M POC S (%)
6 A	1-(5-floro-2-metoxi-4-(2,2,2-trifloroetyl)phenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,2-dihydro-6-quinolinsulfonamit	0,3195 5	0,00177 95	<14,0	-1,12
6 B	1-(5-floro-2-metoxi-4-(2,2,2-trifloroetyl)phenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,2-dihydro-6-quinolinsulfonamit	0,0844 2	0,0053	<14,0	-2,42

Sáng chế trên đây được mô tả tương đối chi tiết bằng cách minh họa và bằng ví dụ nhằm mục đích giải thích rõ ràng và dễ hiểu. Các chuyên gia trong lĩnh vực này hiểu rằng các thay đổi hoặc cải biến có thể được thực hiện nằm trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ đi kèm. Do đó, cần phải hiểu rằng phần mô tả nêu trên là nhằm mục đích minh họa và không hạn chế phạm vi sáng chế. Do đó, phạm vi của sáng chế nên được xác định mà không tham chiếu đến phần mô tả nêu trên, thay vào đó phạm vi này được xác định tham chiếu đến các yêu cầu bảo hộ kèm theo, cùng với phạm vi đầy đủ về các dạng tương đương mà các yêu cầu bảo hộ này được chỉ định đến.

Tất cả các patent, đơn yêu cầu cấp patent và các công bố được trích dẫn ở đây được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn phục vụ cho tất cả các mục đích trong cùng phạm vi như thể từng patent, đơn yêu cầu cấp patent hoặc công bố riêng lẻ cũng được bộc lộ riêng lẻ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của chúng:



trong đó:

R^1 được chọn từ $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{-CH}_2\text{-CF}_3$, hoặc $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CHF}_2$;

R^2 là H, halo, C_{1-6}alk , hoặc $\text{C}_{1-6}\text{haloalk}$;

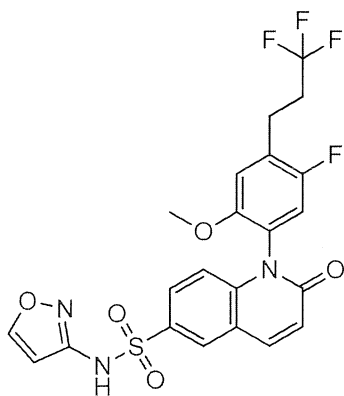
R^3 là C_{1-6}alk , $\text{C}_{1-6}\text{haloalk}$, $-\text{O-C}_{1-6}\text{alk}$, hoặc $-\text{CN}$;

R^4 là heteroaryl có từ 5-6 cạnh;

Mỗi nhóm trong số các nhóm R^6 và R^7 là hydro; và

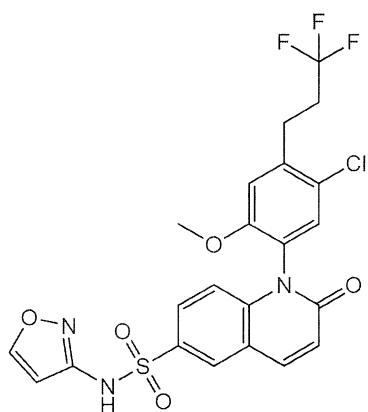
Mỗi nhóm trong số các nhóm R^{5a} ; R^{5b} ; R^{5c} ; R^{5d} ; và R^{5e} độc lập là hydro hoặc halo.

2. Hợp chất theo điểm 1 có công thức:



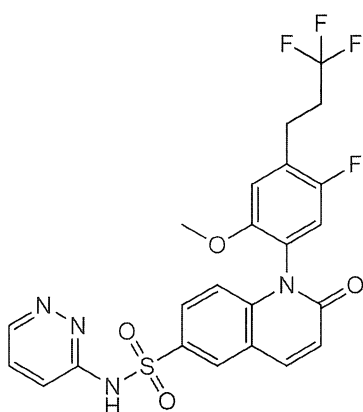
; hoặc muối được dụng của chúng.

3. Hợp chất theo điểm 1 có công thức:



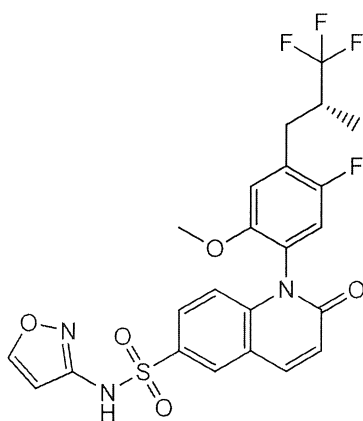
; hoặc muối được dụng của chúng.

4. Hợp chất theo điểm 1 có công thức:



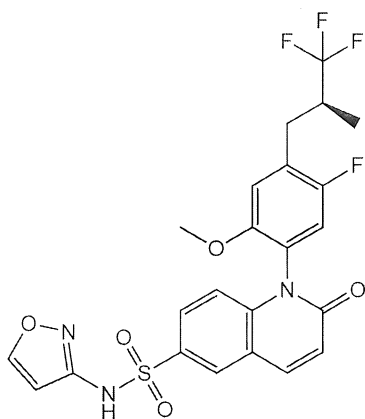
; hoặc muối được dụng của chúng.

5. Hợp chất theo điểm 1 có công thức:



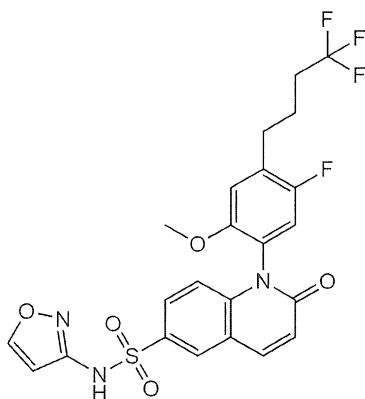
; hoặc muối được dụng của chúng.

6. Hợp chất theo điểm 1 có công thức:



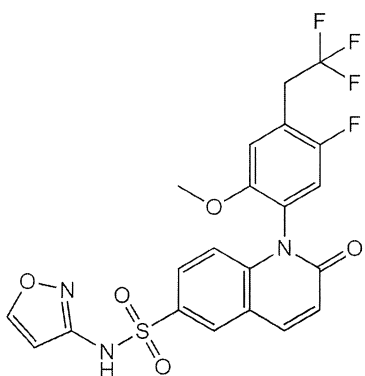
; hoặc muối được dụng của chúng.

7. Hợp chất theo điểm 1 có công thức:



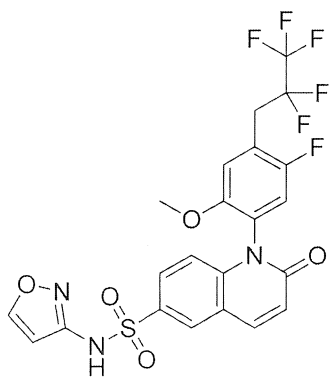
; hoặc muối được dụng của chúng.

8. Hợp chất theo điểm 1 có công thức:



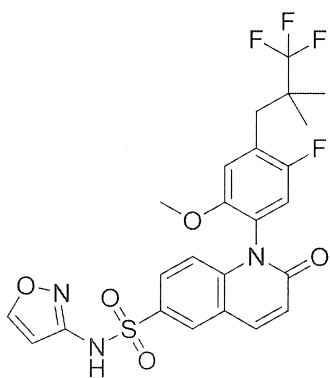
; hoặc muối được dụng của chúng.

9. Hợp chất theo điểm 1 có công thức:



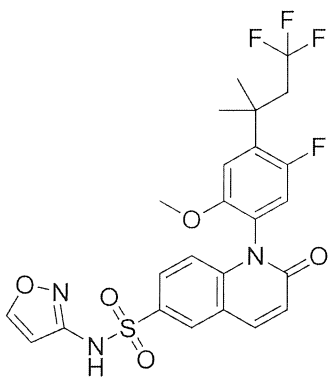
; hoặc muối được dụng của chúng.

10. Hợp chất theo điểm 1 có công thức:



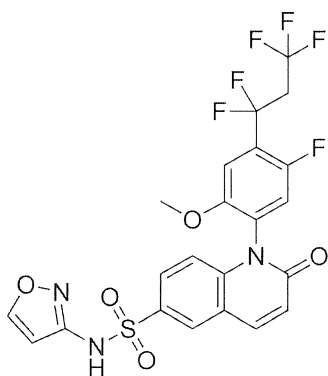
; hoặc muối được dụng của chúng.

11. Hợp chất theo điểm 1 có công thức:



; hoặc muối được dụng của chúng.

12. Hợp chất theo điểm 1 có công thức:



; hoặc muối dược dụng của chúng.

13. Muối dược dụng của hợp chất theo điểm 2.
14. Muối dược dụng của hợp chất theo điểm 3.
15. Muối dược dụng của hợp chất theo điểm 4.
16. Muối dược dụng của hợp chất theo điểm 5.
17. Muối dược dụng của hợp chất theo điểm 6.
18. Muối dược dụng của hợp chất theo điểm 7.
19. Muối dược dụng của hợp chất theo điểm 8.
20. Muối dược dụng của hợp chất theo điểm 9.
21. Muối dược dụng của hợp chất theo điểm 10.
22. Muối dược dụng của hợp chất theo điểm 11.
23. Muối dược dụng của hợp chất theo điểm 12.
24. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 12 và chất mang dược dụng.