



(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)



1-0034251

(51)⁸ C07D 401/14; A61K 31/4439; A61P
9/00

(13) B

(21) 1-2018-05390

(22) 02/05/2017

(86) PCT/EP2017/060356 02/05/2017

(87) WO2017/191102 09/11/2017

(30) 16168165.5 03/05/2016 EP

(45) 26/12/2022 417

(43) 25/01/2019 370A

(73) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

Müllerstr. 178, 13353 Berlin, Germany

(72) COLLIN-KRÖPELIN, Marie-Pierre (FR); KOLKHOF, Peter (DE); NEUBAUER, Thomas (DE); FÜRSTNER, Chantal (CH); POOK, Elisabeth (DE); WITTWER, Matthias, Beat (CH); LUSTIG, Klemens (DE); BUCHMÜLLER, Anja (DE); TINEL, Hanna (PL); DRÖBNER, Karoline (DE); MONDRITZKI, Thomas (DE); SCHIRMER, Heiko (DE); KRETSCHMER, Axel (DE); SCHMECK, Carsten (DE); WASNAIRE, Pierre (BE); CERNECKA, Hana (SK).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT PYRIDINYLTRIAZOL ĐƯỢC THỂ BẰNG AMIT, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 5-(carboxamit)-1-pyridinyl-1,2,4-triazol, phương pháp điều chế hợp chất này, và dược phẩm chứa hợp chất này. Hợp chất hoặc dược phẩm này là hữu ích để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, đặc biệt là để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh tim mạch và bệnh thận.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 5-(carboxamit)-1-pyridinyl-1,2,4-triazol mới, phương pháp điều chế hợp chất này, và dược phẩm chứa hợp chất này. Hợp chất hoặc dược phẩm này là hữu ích để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, đặc biệt là để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh tim mạch và bệnh thận.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Vasopressin là một hormon thần kinh về cơ bản điều hòa quá trình nội cân bằng nước và trương lực mạch máu. Nó được tạo ra trong các tế bào thần kinh nội tiết chuyên biệt ở nhân trên thị (*Nucleus supraopticus*) và nhân cạnh thất (*N. paraventricularis*) nằm ở vách của não thất ba (vùng dưới đồi) và được vận chuyển từ đó dọc các gai thần kinh vào các thùy sau của tuyến yên (tuyến yên thần kinh). Ở đó, hormon này được giải phóng vào trong dòng máu để đáp ứng lại các kích thích sinh lý và sinh lý bệnh học khác nhau. Bản thân sự điều hòa thần kinh nội tiết bị rối loạn chủ yếu biểu hiện ở sự tăng trương lực giao cảm và sự hoạt hóa hệ renin-angiotensin-aldosteron (renin-angiotensin-aldosterone system - RAAS) không thích hợp. Trong khi việc ức chế các thành phần này, một mặt, bằng các chất chẹn thụ thể beta, và mặt khác, bằng các chất ức chế ACE hoặc chất chẹn thụ thể angiotensin hiện là một phần sẵn có của việc điều trị các bệnh tim mạch bằng dược phẩm, sự tăng tiết vasopressin không thích hợp hiện tại vẫn không thể được điều trị một cách tương xứng.

Vasopressin chủ yếu tác động thông qua việc gắn kết với ba thụ thể, chúng được phân thành các thụ thể V1a, V1b và V2 và các thụ thể này thuộc họ thụ thể bắt cặp với protein G.

Thụ thể V2 nằm ở biểu mô ống lượn xa và biểu mô của các ống góp ở thận. Việc hoạt hóa chúng làm cho các biểu mô này có thể thấm nước. Hiện tượng này là do sự kết hợp của các kênh nước (aquaporin) (các kênh dẫn nước chuyên biệt) trong màng lòng ống của các tế bào biểu mô. Do đó, sự ức chế dược lý đối với hoạt động của vasopressin trên thụ thể V2 dẫn đến tăng bài tiết nước tiểu. Do đó, các thuốc có

hoạt tính đối kháng V2 dường như đặc biệt thích hợp để điều trị tất cả các tình trạng bệnh mà chúng được kết hợp với sự quá tải nước trong cơ thể.

Thụ thể V1b (còn được gọi là thụ thể V3) chủ yếu được phát hiện ở hệ thần kinh trung ương. Cùng với hormon giải phóng corticotropin (corticotropin-releasing hormone - CRH), vasopressin điều hòa sự bài tiết cơ bản và bài tiết cảm ứng kích thích của hormon hướng thượng thận (adrenocorticotrophic hormone - ACTH) thông qua thụ thể V1b.

Các thụ thể V1a chủ yếu có ở các tế bào cơ trơn của mạch máu (vascular smooth muscle cells-VSMC) nhưng cũng có ở các tế bào cơ tim, nguyên bào sợi và các tế bào thận chuyên biệt như các tế bào gian mao mạch cầu thận hoặc các tế bào vết đặc (macula densa) kiểm soát sự giải phóng renin [Wasilewski MA, Myers VD, Recchia FA, Feldman AM, Tilley DG, *Cell Signal.*, 28(3), 224-233, (2016)]. Sự hoạt hóa thụ thể VSMC V1a bằng vasopressin làm tăng sự giải phóng canxi nội bào và do đó gây co mạch. Do đó, việc kích thích các thụ thể VSMC V1a làm tăng sức cản của mạch máu và làm tăng hậu gánh (afterload) của tim. Cung lượng tim bị ảnh hưởng bất lợi bởi sự co mạch gián tiếp bởi V1a. Sự tăng hậu gánh và sự kích thích trực tiếp của các thụ thể V1a trên các tế bào cơ tim có thể dẫn đến chứng phì đại tim và thay đổi cấu trúc tim bao gồm chứng xơ hóa. Chuột với sự biểu hiện quá mức đặc hiệu tim của thụ thể V1a phát triển chứng phì đại tim dẫn đến sự giãn và loạn chức năng tâm thất trái, cho thấy vai trò thiết yếu của thụ thể V1a trong việc phát triển bệnh suy tim [Li X, Chan TO, Myers V, Chowdhury I, Zhang XQ, Song J, Zhang J, Andrel J, Funakoshi H, Robbins J, Koch WJ, Hyslop T, Cheung JY, Feldman AM, *Circulation.*, 124, 572-581 (2011)].

Thụ thể V1a cũng được biểu hiện ở vỏ thận và hệ mạch máu tủy, ở đó nó gián tiếp gây ra sự co mạch của mạch thận và ảnh hưởng đến toàn bộ dòng máu ở thận. Do đó, sự hoạt hóa thụ thể V1a có thể làm giảm dòng máu tủy thận gây ra các quá trình bệnh lý khác như chứng giảm oxy mô, giảm oxy và sự cung cấp năng lượng cho các quá trình vận chuyển trong ống cũng như các thương tổn trực tiếp cho các tế bào gian mao mạch và vết đặc. Đã chứng minh được rằng việc hoạt hóa thụ thể V1a gian mao mạch gián tiếp gây ra sự truyền tín hiệu TGF β và làm tăng quá trình tạo collagen IV. Trong khi sự truyền tín hiệu này góp phần vào sự tích lũy nền ngoại bào và sự thay đổi

cấu trúc ở thận, các quá trình truyền tín hiệu tương tự được cho là xảy ra ở các tế bào tim đặc biệt là sau khi nhồi máu cơ tim, nhấn mạnh vai trò trung tâm của thụ thể V1a trong sự phát triển chứng phì đại và các quá trình xơ hóa để đáp ứng lại mức vasopressin tăng do sinh lý bệnh học [Wasilewski MA, Myers VD, Recchia FA, Feldman AM, Tilley DG. *Arginine vasopressin receptor signaling and functional outcomes in heart failure. Cell Signal.*, 28(3), 224-233 (2016)].

Vì các thụ thể V1a được biểu hiện chủ yếu ở VSMC và do đó tham gia vào chức năng mạch máu, nên việc liên quan đến các bệnh về mạch máu như bệnh động mạch ngoại biên (peripheral arterial disease-PAD) bao gồm chứng thiếu máu cục bộ chi nghiêm trọng và khập khiễng cũng như loạn chức năng vi mạch động mạch vành (coronary microvascular dysfunction-CMD) là có thể hiểu được.

Ngoài vị trí nêu trên, thụ thể V1a cũng được biểu hiện ở tiểu cầu người và ở gan. Ý nghĩa của các thụ thể V1a tiểu cầu không được hiểu đầy đủ mặc dù vasopressin gây ra sự kết tụ các tiểu cầu ở người nhờ thụ thể V1a với các nồng độ cao *ex vivo*. Do đó, việc ức chế quá trình kết tụ tiểu cầu do vasopressin bằng các chất đối kháng thụ thể V1a là thử nghiệm dược lý *ex vivo* hữu hiệu giúp sử dụng mô người biểu hiện nội sinh thụ thể V1a [Thibonnier M, Roberts JM, *J Clin Invest.*; 76:1857-1864, (1985)].

Vasopressin kích thích sự tân tạo glucoza và sự phân hủy glycogen thông qua quá trình hoạt hóa thụ thể V1a ở gan. Các thử nghiệm ở động vật đã chứng minh rằng vasopressin làm suy giảm sự dung nạp glucoza mà có thể bị ức chế bởi chất đối kháng thụ thể V1a nhờ đó tạo ra sự liên kết của thụ thể V1a vasopressin với bệnh đái tháo đường. [Taveau C, Chollet C, Waeckel L, Desposito D, Bichet DG, Arthus MF, Magnan C, Philippe E, Paradis V, Foufelle F, Hainault I, Enhorning S, Velho G, Roussel R, Bankir L, Melander O, Bouby N. Vasopressin and hydration play a major role in the development of glucose intolerance and hepatic steatosis in obese rats. *Diabetologia*, 58(5), 1081-1090, (2015)]. Vasopressin được chứng minh là góp phần vào sự phát triển bệnh albumin niệu và bệnh thận do đái tháo đường ở mô hình động vật phù hợp với kết quả dịch tễ học ở người.

Gần đây đã phát hiện được rằng vasopressin dường như còn đóng vai trò nguyên nhân trong sự phát triển chứng tiền sản giật. Sự truyền vasopressin mạn tính trong quá trình mang thai ở chuột là đủ để gây ra tất cả các kiểu hình chính ở mẹ và

thai nhi liên quan đến chứng tiền sản giật ở người, bao gồm chứng tăng huyết áp đặc hiệu thai kỳ [Santillan MK, Santillan DA, Scroggins SM, Min JY, Sandgren JA, Pearson NA, Leslie KK, Hunter SK, Zamba GK, Gibson-Corley KN, Grobe JL. Vasopressin in preeclampsia: a novel very early human pregnancy biomarker and clinically relevant mouse model. *Hypertension*. 64 (4), 852-859 (2014)].

Mức vasopressin có thể tăng ở phụ nữ bị đau bụng kinh (một rối loạn phụ khoa được đặc trưng bởi đau bụng co cứng theo chu kỳ) trong kỳ kinh nguyệt, mà dường như làm tăng sự co cơ trơn tử cung. Gần đây đã phát hiện được rằng chất đối kháng thụ thể V1a vasopressin chọn lọc (relcovaptan/SR-49059) có thể làm giảm sự co trong tử cung do vasopressin gây ra.

Vì những lý do này, các chất mà ức chế sự tác động của vasopressin lên thụ thể V1a có vẻ thích hợp để điều trị một số bệnh tim mạch. Cụ thể, các chất mà ức chế chọn lọc sự tác động của vasopressin lên thụ thể V1a đem lại profin đặc biệt lý tưởng để điều trị cho các bệnh nhân có thể tích máu bình thường khác, tức là các bệnh nhân không thích hợp để tản máu bằng liều cao của thuốc lợi tiểu quai hoặc chất đối kháng V2 chẳng hạn, và trong đó gây ra sự bài tiết nước tự do thông qua sự ức chế V2 có thể là không được mong muốn.

Một số dẫn xuất 4-phenyl-1,2,4-triazol-3-yl đã được mô tả trong tài liệu WO 2005/063754-A1 và WO 2005/105779-A1 là tác động ở dạng các chất đối kháng thụ thể vasopressin V1a hữu ích để điều trị các rối loạn phụ khoa, nhất là các rối loạn kinh nguyệt như chứng đau bụng kinh.

Trong tài liệu WO 2011/104322-A1, một nhóm cụ thể gồm các 1,2,4-triazol-3-on liên kết với bis-aryl, bao gồm cả các dẫn xuất 5 phenyl-1,2,4-triazol-3-yl và 1-phenyl-1,2,3-triazol-4-yl của chúng, đã được bộc lộ làm các chất đối kháng của thụ thể vasopressin V2 và/hoặc V1a hữu ích để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh tim mạch. Tuy nhiên, các hợp chất được mô tả không thể hiện tính chọn lọc đủ đối với thụ thể V1a và gần như thể hiện hoạt tính kết hợp ở cả thụ thể vasopressin V1a và V2. Ngoài ra, như nêu trên, ái lực cũng như tính chọn lọc cao đối với thụ thể V1a là điều kiện tiên quyết mong muốn để điều trị các tình trạng bệnh trong đó sự tản máu không được mong muốn và có thể dẫn đến quá trình nội cân bằng dịch cơ thể bị rối loạn bao

gồm giảm độ thấm thấu huyết tương máu ở các đối tượng có thể tích máu bình thường khác.

Trong WO 2016/071212-A1, một vài dẫn xuất 5-(hydroxyalkyl)-1-phenyl-1,2,4-triazol đã được bộc lộ, các dẫn xuất này làm chất đối kháng hữu hiệu của cả thụ thể vasopressin V1a và V2 và, ngoài ra, thể hiện hiệu quả bài tiết nước tự do in vivo tăng đáng kể sau khi sử dụng qua đường miệng. Các hợp chất được mô tả là hữu ích để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh tim mạch và thận. Ngoài ra, như nêu trên, ái lực cũng như tính chọn lọc cao đối với thụ thể V1a là điều kiện tiên quyết mong muốn để điều trị các tình trạng bệnh trong đó sự tan máu không được mong muốn và có thể dẫn đến quá trình nội cân bằng dịch cơ thể bị rối loạn bao gồm giảm độ thấm thấu huyết tương máu ở các đối tượng có thể tích máu bình thường khác.

Profin hoạt tính với tính chọn lọc cao đối với thụ thể V1a ít có khả năng gây ra các tác dụng phụ không mong muốn do sai đích và cũng sẽ giúp làm giảm lượng chất cần thiết để đạt được và duy trì tác dụng trị liệu mong muốn, do đó làm hạn chế tiềm tàng về các tác dụng phụ không thể chấp nhận được và/hoặc các tương tác thuốc - thuốc không mong muốn trong quá trình điều trị cho bệnh nhân mà những bệnh nhân này có thể đã có nguy cơ cao, ví dụ như, bị bệnh tim hoặc thận cấp tính hoặc mạn tính.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

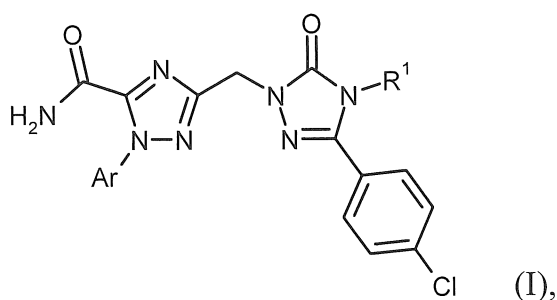
Do đó, các vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết theo sáng chế có thể được thực hiện bằng cách xác định và đề xuất các hợp chất mới mà chúng tác động ở dạng các chất đối kháng mạnh của thụ thể vasopressin V1a. Mục đích khác của sáng chế là xác định và đề xuất hợp chất mới có ái lực và tính chọn lọc cao đối với thụ thể vasopressin V1a. Hợp chất này được dự định để tránh gây ra sự bài tiết nước tự do thông qua sự ức chế V2. Hợp chất này còn được dự định là có profin điều trị tương tự hoặc được cải thiện so với hợp chất từ các giải pháp kỹ thuật đã biết, ví dụ, về các đặc tính in vivo của chúng như đặc tính dược lực học và dược động học của chúng và/hoặc profin chuyển hóa của chúng và/hoặc mối tương quan liều lượng-hoạt tính của chúng.

Đáng ngạc nhiên là, hiện đã phát hiện được rằng một số dẫn xuất 5-(carboxamit)-1-pyridinyl-1,2,4-triazol là chất đối kháng hữu hiệu và chọn lọc cao của thụ thể V1a. Profin đặc hiệu này làm cho các hợp chất theo sáng chế hữu ích để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, các bệnh này liên quan đến sự hoạt hóa thụ thể V1a. Các

hợp chất theo sáng chế là đặc biệt hữu ích để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh thận và tim mạch ở các đối tượng không bị quá tải dịch và do đó sẽ không phải tản máu.

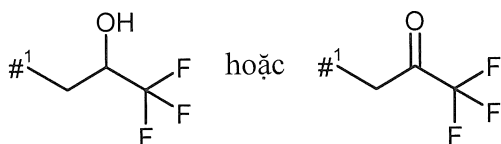
Các hợp chất theo sáng chế có các đặc tính dược lý giá trị và có thể được sử dụng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh và các tình trạng gây ra bởi các bệnh khác nhau ở người và động vật có vú khác.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất 5-(carboxamit)-1-pyridinyl-1,2,4-triazol có công thức chung (I):



trong đó

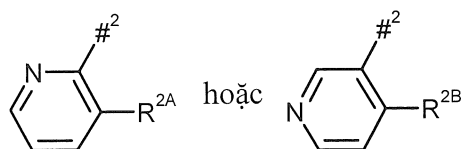
R^1 là nhóm có công thức:



trong đó

$\#^1$ là điểm gắn kết với nguyên tử nitơ,

Ar là nhóm có công thức:



trong đó

$\#^2$ là điểm gắn kết với nguyên tử nitơ,

R^{2A} là nhóm được chọn từ nguyên tử clo, nguyên tử brom, triflometyl, triflometoxy, etoxycarbonyl và $-C(=O)NH_2$,

R^{2B} là nhóm được chọn từ nguyên tử clo, triflometyl, và etoxycarbonyl.

Các hợp chất theo sáng chế này cũng có thể có mặt ở dạng các muối, các solvat của chúng và/hoặc các solvat của các muối này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “chứa” khi được sử dụng trong bản mô tả này sẽ bao gồm “gồm có”.

Nếu trong bản mô tả này, mục bất kỳ được nhắc đến là “như được đề cập ở đây”, thì nghĩa là nó có thể được đề cập ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này.

Các thuật ngữ nêu trong bản mô tả này có ý nghĩa như sau:

Thuật ngữ “C₁-C₄-alkyl” nghĩa là nhóm hydrocacbon no hóa trị một, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử cacbon, ví dụ, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, *sec*-butyl, isobutyl, *tert*-butyl, hoặc chất đồng phân của chúng. Đặc biệt, nhóm này có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon (“C₁-C₄-alkyl”), ví dụ, nhóm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, *sec*-butyl isobutyl, hoặc *tert*-butyl, đặc biệt hơn là 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon (“C₁-C₃-alkyl”), ví dụ, nhóm metyl, etyl, *n*-propyl hoặc isopropyl, thậm chí đặc biệt hơn là nhóm metyl.

Hợp chất có công thức chung (I) có thể tồn tại dưới dạng các biến thể đồng vị. Do đó, sáng chế bao gồm một hoặc nhiều biến thể đồng vị của hợp chất có công thức chung (I), đặc biệt là hợp chất có công thức chung (I) chứa đơteri.

Thuật ngữ “biến thể đồng vị” của hợp chất hoặc chất phản ứng được định nghĩa là hợp chất chứa tỷ phần không tự nhiên của một hoặc nhiều chất đồng vị cấu thành hợp chất này.

Thuật ngữ “biến thể đồng vị của hợp chất có công thức chung (I)” được định nghĩa là hợp chất có công thức chung (I) chứa tỷ phần không tự nhiên của một hoặc nhiều chất đồng vị cấu thành hợp chất này.

Thuật ngữ “tỷ phần không tự nhiên” được hiểu là tỷ phần của đồng vị này cao hơn độ phong phú tự nhiên của nó. Độ phong phú tự nhiên của chất đồng vị được áp dụng trong ngữ cảnh này được mô tả trong “Isotopic Compositions of the Elements 1997”, Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998.

Ví dụ về chất đồng vị này bao gồm các chất đồng vị phóng xạ và bền của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo, clo, brom và iot, lần lượt như ²H (đơteri),

^3H (triti), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I và ^{131}I .

Về việc điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn được nêu trong bản mô tả này, tốt hơn là (các) biến thể đồng vị của hợp chất có công thức chung (I) chứa đoteri (“hợp chất có công thức chung (I) chứa đoteri”). Biến thể đồng vị của hợp chất có công thức chung (I) trong đó một hoặc nhiều nguyên tử đồng vị phóng xạ như ^3H hoặc ^{14}C , được đưa vào, là hữu ích, ví dụ, trong các nghiên cứu về thuốc và/hoặc sự phân bố trong mô nền. Các chất đồng vị này là được đặc biệt ưu tiên do chúng dễ kết hợp và phát hiện. Chất đồng vị giải phóng positron như ^{18}F hoặc ^{11}C có thể được đưa vào hợp chất có công thức chung (I). Biến thể đồng vị này của hợp chất có công thức chung (I) là hữu ích trong các ứng dụng chụp ảnh in vivo. Hợp chất có công thức chung (I) chứa đoteri và chứa ^{13}C có thể được sử dụng trong phép phân tích phổ khối trong ngữ cảnh các thử nghiệm lâm sàng hoặc tiền lâm sàng.

Nói chung, biến thể đồng vị của hợp chất có công thức chung (I) có thể được điều chế bằng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, như các phương pháp được mô tả trong các sơ đồ và/hoặc các ví dụ trong bản mô tả này, bằng cách thay thế chất phản ứng bằng biến thể đồng vị của chất phản ứng này, tốt hơn là bằng chất phản ứng chứa đoteri. Tùy thuộc vào vị trí đoteri hóa mong muốn, trong một số trường hợp đoteri từ D_2O có thể được kết hợp trực tiếp vào hợp chất hoặc vào chất phản ứng hữu ích để tổng hợp các hợp chất này. Khí đoteri cũng là chất phản ứng hữu ích để kết hợp đoteri vào phân tử. Sự đoteri hóa có xúc tác đối với liên kết olefin và liên kết axetylen là cách trực tiếp để đưa đoteri vào. Các chất xúc tác kim loại (nghĩa là, Pd, Pt, và Rh) với sự có mặt của khí đoteri có thể được sử dụng để trao đổi đoteri trực tiếp cho hydro trong nhóm chức chứa hydrocacbon. Nhiều loại chất phản ứng đoteri hóa và khối kiến tạo tổng hợp là có bán trên thị trường từ các công ty, ví dụ như C/D/N Isotopes, Quebec, Canada; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA; và CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA.

Thuật ngữ “hợp chất có công thức chung (I) chứa đoteri” được định nghĩa là hợp chất có công thức chung (I), trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đoteri và trong đó độ phong phú của đoteri tại mỗi vị trí đoteri hóa của hợp chất có công thức chung (I) cao hơn độ phong phú tự nhiên

của đoteri, khoảng 0,015%. Đặc biệt, trong hợp chất có công thức chung (I) chứa đoteri, độ phong phú của đoteri tại mỗi vị trí đoteri hóa của hợp chất có công thức chung (I) cao hơn 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% hoặc 80%, tốt hơn là cao hơn 90%, 95%, 96% hoặc 97%, thậm chí tốt hơn nữa là cao hơn 98% hoặc 99% tại (các) vị trí đó. Cần phải hiểu rằng độ phong phú của đoteri tại mỗi vị trí đoteri hóa không phụ thuộc vào độ phong phú của đoteri tại (các) vị trí đoteri hóa khác.

Việc kết hợp chọn lọc một hoặc nhiều nguyên tử đoteri vào hợp chất có công thức chung (I) có thể làm thay đổi các đặc tính hóa lý (ví dụ như tính axit [C. L. Perrin, et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490], tính bazơ [C. L. Perrin et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641], tính ưa lipid [B. Testa et al., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) và/hoặc profin chuyển hóa của phân tử và có thể làm thay đổi tỷ lệ của hợp chất gốc với các chất chuyển hóa hoặc lượng chất chuyển hóa được tạo thành. Các thay đổi này có thể tạo ra một số ưu điểm trị liệu nhất định và do đó, có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Tỷ lệ chuyển hóa và chuyển hướng chuyển hóa giảm, trong đó tỷ lệ các chất chuyển hóa được thay đổi, đã được báo cáo (A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Sự thay đổi này trong quá trình tiếp xúc với thuốc gốc và chất chuyển hóa có thể có tác động quan trọng đến dược lực học, khả năng dung nạp và hiệu quả của hợp chất có công thức chung (I) chứa đoteri. Trong một số trường hợp, việc thay thế đoteri làm giảm hoặc loại trừ việc tạo thành chất chuyển hóa độc hoặc không mong muốn và tăng cường việc tạo thành chất chuyển hóa mong muốn (ví dụ Nevirapine: A. M. Sharma et al., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Trong các trường hợp khác, tác dụng chính của việc đoteri hóa là làm giảm tốc độ thanh thải toàn thân. Kết quả là, thời gian bán hủy sinh học của hợp chất tăng lên. Các lợi ích lâm sàng tiềm năng có thể bao gồm khả năng duy trì việc tiếp xúc toàn thân tương tự với giảm nồng độ đỉnh và tăng nồng độ đáy. Điều này có thể làm giảm các tác dụng phụ và làm tăng hiệu quả, tùy thuộc vào mối quan hệ dược động học/dược lực học của hợp chất cụ thể. ML-337 (C. J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) và Odanacatib (K. Kassahun et al., WO2012/112363) là các ví dụ về tác dụng của đoteri này. Các trường hợp khác nữa đã được báo cáo trong đó tỷ lệ chuyển hóa giảm dẫn đến tăng sự tiếp xúc của thuốc mà không làm thay đổi tốc độ thanh thải toàn thân (ví

dụ Rofecoxib: F. Schneider et al., *Arzneim. Forsch. / Drug. Res.*, 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais et al., *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 7993). Các thuốc đoteri hóa thể hiện tác dụng này có thể có yêu cầu về liều giảm (ví dụ, số liều dùng thấp hơn hoặc liều lượng thấp hơn vẫn đạt được hiệu quả mong muốn) và/hoặc có thể làm cho gánh nặng chuyển hóa thấp hơn.

Hợp chất có công thức chung (I) có thể có nhiều vị trí tấn công tiềm năng để chuyển hóa. Để tối ưu hóa các tác dụng được mô tả trên đây về đặc tính hóa lý và profin chuyển hóa, các hợp chất có công thức chung (I) chứa đoteri có một hoặc nhiều kiểu trao đổi đoteri-hydro nhất định có thể được chọn. Cụ thể, (các) nguyên tử đoteri của (các) hợp chất có công thức chung (I) chứa đoteri được gắn vào nguyên tử cacbon và/hoặc nằm ở các vị trí đó của hợp chất có công thức chung (I), là các vị trí tấn công của enzym chuyển hóa, ví dụ xytocrom P₄₅₀.

Trường hợp dạng số nhiều của thuật ngữ các hợp chất, các muối, các dạng đa hình, các hydrat, các solvat và các chất tương tự, được sử dụng ở đây, các thuật ngữ số nhiều này cũng có nghĩa là hợp chất, muối, dạng đa hình, chất đồng phân, hydrat, solvat hoặc các chất tương tự.

Thuật ngữ “hợp chất ổn định” hoặc “cấu trúc ổn định” có nghĩa là hợp chất mà nó đủ vững chắc để vượt qua quá trình tách tới mức độ tinh khiết hữu ích từ hỗn hợp phản ứng, và bào chế thành tác nhân điều trị hiệu quả.

Hợp chất theo sáng chế tùy ý chứa một tâm không đối xứng, tùy thuộc vào vị trí và bản chất của các phần tử thể khác nhau mong muốn. Có thể là một nguyên tử cacbon không đối xứng có mặt ở cấu hình (R) hoặc (S), có thể tạo ra hỗn hợp raxemic. Trong những trường hợp nhất định, tính không đối xứng cũng có thể hiện diện do sự quay hạn chế xung quanh một liên kết xác định, ví dụ, liên kết trung tâm nối hai vòng thơm được thể của các hợp chất xác định. Các hợp chất được ưu tiên là các hợp chất tạo ra hoạt tính sinh học được mong muốn hơn. Các chất đồng phân và chất đồng phân lập thể được tách, tinh khiết hoặc tinh khiết một phần hoặc các hỗn hợp raxemic của hợp chất theo sáng chế cũng được bao gồm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế. Việc tinh chế và tách các chất này có thể được hoàn thành bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực.

Chất đồng phân quang học có thể thu được bằng cách tách các hỗn hợp racemic theo quy trình thông thường, ví dụ, bằng việc tạo ra các muối đồng phân không đối quang nhờ sử dụng một axit hoặc bazơ có hoạt tính quang học hoặc tạo ra các chất đồng phân không đối quang đồng hóa trị. Ví dụ về các axit thích hợp đó là axit tartaric, diasteyltartric, ditoluoyltartric và camphorsulfonic. Hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang có thể được tách thành từng chất đồng phân không đối quang riêng biệt dựa trên cơ sở về sự khác biệt vật lý và/hoặc hóa học của chúng bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực, ví dụ, bằng phương pháp sắc ký hoặc kết tinh phân đoạn. Sau đó, các bazơ hoặc axit có hoạt tính quang học được giải phóng từ các muối đồng phân không đối quang đã tách. Một quy trình tách các chất đồng phân quang học khác liên quan đến việc sử dụng phương pháp sắc ký không đối xứng (ví dụ, cột HPLC sử dụng pha không đối xứng), có hoặc không cần bước tạo dẫn xuất thông thường, được lựa chọn một cách tối ưu để tối đa hóa sự tách các chất đồng phân đối ảnh. Cột HPLC thích hợp sử dụng pha không đối xứng là có bán trên thị trường, như các cột được sản xuất bởi Daicel, ví dụ, Chiracel OD và Chiracel OJ, ví dụ, trong số nhiều loại khác, tất cả đều có thể được chọn theo cách thông thường. Quá trình tách enzym, có hoặc không có quá trình tạo dẫn xuất, cũng có thể hữu ích. Tương tự, hợp chất có hoạt tính quang học theo sáng chế có thể thu được bằng quá trình tổng hợp không đối xứng nhờ sử dụng các nguyên liệu ban đầu có hoạt tính quang học. Để phân biệt các kiểu khác của các chất đồng phân với nhau, tham khảo trong tài liệu IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể có thể của hợp chất theo sáng chế ở dạng chất đồng phân lập thể đơn, hoặc ở dạng hỗn hợp bất kỳ của các chất đồng phân lập thể này, ví dụ, các chất đồng phân (R)- hoặc (S)-, theo tỷ lệ bất kỳ. Quá trình tách một chất đồng phân lập thể đơn, ví dụ chất đồng phân đối ảnh đơn hoặc chất đồng phân không đối quang đơn, của hợp chất theo sáng chế đạt được bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực, như phương pháp sắc ký, nhất là phương pháp sắc ký không đối xứng.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng các chất hỗn biến. Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân hỗn biến có thể của hợp chất theo sáng chế ở

dạng chất đồng phân hỗn hợp đơn, hoặc ở dạng hỗn hợp bất kỳ của các chất đồng phân hỗn hợp này, theo tỷ lệ bất kỳ.

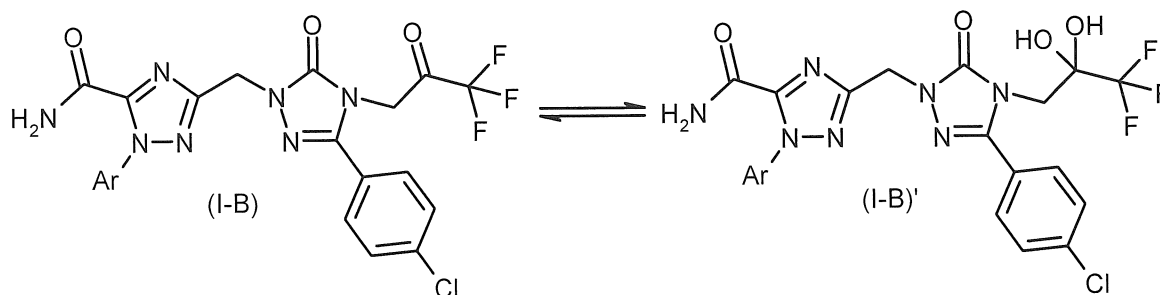
Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng các N-oxit, các dạng này được xác định ở chỗ ít nhất một nitơ của hợp chất theo sáng chế được oxy hóa. Sáng chế bao gồm tất cả các N-oxit có thể này.

Sáng chế cũng bao gồm các dạng hữu ích của hợp chất theo sáng chế, như các chất chuyển hóa, hydrat, solvat, muối, đặc biệt là các muối được dụng, và/hoặc các chất đồng kết tủa.

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng hydrat, hoặc ở dạng solvat, trong đó hợp chất theo sáng chế chứa dung môi phân cực, cụ thể là nước, metanol hoặc etanol, ví dụ, làm yếu tố cấu trúc của mạng lưới tinh thể của hợp chất. Lượng dung môi phân cực, đặc biệt là nước, có thể tồn tại theo hệ số tỷ lệ hoặc không phải hệ số tỷ lệ. Trong trường hợp solvat theo hệ số tỷ lệ, ví dụ hydrat, lần lượt các dạng hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta-, v.v., solvat hoặc hydrat là có thể. Sáng chế bao gồm tất cả các hydrat hoặc solvat như vậy. Các hydrat là các solvat được ưu tiên theo sáng chế.

Cụ thể, dẫn xuất 3,3,3-triflo-2-oxopropyl có công thức chung (I-B) theo sáng chế (*dạng keton*) cũng có thể có mặt ở dạng 3,3,3-triflo-2,2-dihydroxypropyl (I-B') (*dạng hydrat*) (xem sơ đồ 1 dưới đây); cả hai dạng đều được bao gồm trong sáng chế.

Sơ đồ 1



Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng tự do, ví dụ ở dạng bazơ tự do, hoặc axit tự do, hoặc ở dạng ion lưỡng tính, hoặc có thể tồn tại ở dạng muối. Muối này có thể là muối bất kỳ, muối cộng hữu cơ hoặc vô cơ, đặc biệt là muối cộng hữu cơ hoặc vô cơ được dụng, là muối được sử dụng thông thường trong lĩnh vực dược, hoặc được sử dụng để tách hoặc tinh chế các hợp chất theo sáng chế chẳng hạn.

Thuật ngữ “muối được dụng” dùng để chỉ muối cộng axit vô cơ hoặc hữu cơ của hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, xem trong tài liệu S. M. Berge, *et al.* “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Muối được dụng thích hợp của hợp chất theo sáng chế có thể là, ví dụ, muối cộng axit của hợp chất theo sáng chế mang nguyên tử nitơ, trong mạch hoặc trong vòng, ví dụ, muối này có tính kiềm đầy đủ, như muối cộng axit với axit vô cơ, hoặc “axit khoáng”, như axit clohydric, bromhydric, hydroiodic, sulfuric, sulfamic, bisulfuric, phosphoric, hoặc axit nitric chẳng hạn, hoặc với axit hữu cơ, như axit formic, axetic, axetoaxetic, pyruvic, trifloaxetic, propionic, butyric, hexanoic, heptanoic, undecanoic, lauric, benzoic, salixylic, 2-(4-hydroxybenzoyl)-benzoic, camphoric, xinamic, xyclopentanpropionic, digluconic, 3-hydroxy-2-naphtoic, nicotinic, pamoic, pectinic, 3-phenylpropionic, pivalic, 2-hydroxyetansulfonic, itaconic, triflometansulfonic, dodexylsulfuric, etansulfonic, benzensulfonic, para-toluensulfonic, metansulfonic, 2-naphtalensulfonic, naphtalindisulfonic, axit camphorsulfonic, axit xitric, tartaric, stearic, lactic, oxalic, malonic, succinic, malic, adipic, alginic, maleic, fumaric, D-gluconic, mandelic, ascorbic, glucoheptanoic, glyxerophosphoric, aspartic, sulfosalixylic, hoặc axit thioxyanic chẳng hạn.

Ngoài ra, muối được dụng thích hợp khác của hợp chất theo sáng chế có tính axit đầy đủ, là muối kim loại kiềm, ví dụ, muối natri hoặc kali, muối kim loại kiềm thổ, ví dụ, muối canxi, magie hoặc stronti, hoặc muối nhôm hoặc kẽm, hoặc muối amoni thu được từ amoniac hoặc từ amin hữu cơ bậc một, bậc hai hoặc bậc ba có 1 đến 20 nguyên tử cacbon, như etylamin, dietylamin, trietylamin, etyldiisopropylamin, monoetanolamin, dietanolamin, trietanolamin, dixyclohexylamin, dimetylamin, dietylamin, tri(hydroxymetyl)aminometan, procain, dibenzylamin, N-metylmorpholin, arginin, lysin, 1,2-etylendiamin, N-metylpiperidin, N-metylglucamin, N,N-dimetylglucamin, N-etylglucamin, 1,6-hexandiamin, glucosamin, sarcosin, serinol, 2-amino-1,3-propandirol, 3-amino-1,2-propandirol, 4-amino-1,2,3-butantriol, hoặc muối với ion amoni bậc bốn có 1 đến 20 nguyên tử cacbon, như tetrametylaroni, tetraetylaroni, tetra(*n*-propyl)aroni, tetra(*n*-butyl)aroni, N-benzyl-N,N,N-trimetylaroni, cholin hoặc benzalkoni.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng, các muối cộng axit của hợp chất yêu cầu bảo hộ có thể được điều chế bằng phản ứng giữa các hợp chất với axit vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp thông qua phương pháp bất kỳ trong số nhiều phương pháp đã biết. Theo cách khác, các muối của kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ của các hợp chất axit theo sáng chế được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất theo sáng chế với kiềm thích hợp thông qua nhiều phương pháp đã biết.

Sáng chế bao gồm tất cả các muối có thể có của hợp chất theo sáng chế ở dạng muối đơn, hoặc ở dạng hỗn hợp bất kỳ của các muối này, theo tỷ lệ bất kỳ.

Trong bản mô tả này, cụ thể là trong phần thực nghiệm, để tổng hợp các hợp chất trung gian và các hợp chất ví dụ theo sáng chế, khi hợp chất được nêu ở dạng muối với kiềm hoặc axit tương ứng, thành phần theo hệ số tỷ lệ chính xác của dạng muối này, khi thu được bằng quá trình điều chế và/hoặc tinh chế riêng biệt, trong mọi trường hợp đều là chưa biết.

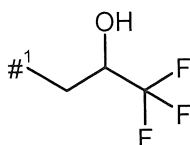
Trừ khi có quy định khác, hậu tố của tên hóa học hoặc công thức cấu trúc liên quan đến muối, như "hydroclorua", "trifloaxetat", "muối natri", hoặc " $x \text{ HCl}$ ", " $x \text{ CF}_3\text{COOH}$ ", " $x \text{ Na}^+$ ", nghĩa là dạng muối, hệ số tỷ lệ của dạng muối này không được chỉ rõ.

Cách hiểu này được áp dụng tương tự cho các trường hợp, trong đó việc tổng hợp các hợp chất trung gian hoặc hợp chất ví dụ hoặc muối của chúng đã thu được, bằng các quy trình điều chế và/hoặc tinh chế được mô tả, ở dạng solvat, như hydrat, với thành phần theo hệ số tỷ lệ chưa biết (nếu được xác định).

Ngoài ra, sáng chế bao gồm tất cả các dạng kết tinh, hoặc dạng đa hình có thể của hợp chất theo sáng chế, ở dạng đa hình đơn, hoặc ở dạng hỗn hợp của nhiều hơn một dạng đa hình, theo tỷ lệ bất kỳ.

Theo một phương án riêng biệt, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) trên đây, trong đó

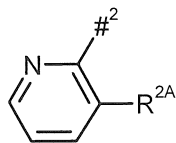
R^1 là nhóm có công thức:



trong đó

#¹ là điểm gắn kết với nguyên tử nitơ,

Ar là nhóm có công thức:



trong đó

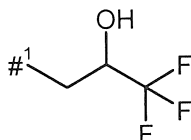
#² là điểm gắn kết với nguyên tử nitơ,

R^{2A} là nhóm được chọn từ nguyên tử clo, nguyên tử brom, triflometyl, triflometoxy, etoxycarbonyl và -C(=O)NH₂,

hoặc muối được dụng, hydrat và/hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) trên đây, trong đó

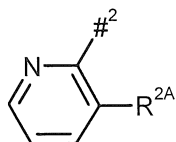
R¹ là nhóm có công thức:



trong đó

#¹ là điểm gắn kết với nguyên tử nitơ,

Ar là nhóm có công thức:



trong đó

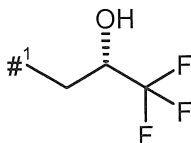
#² là điểm gắn kết với nguyên tử nitơ,

R^{2A} là nhóm được chọn từ nguyên tử clo, triflometyl và triflometoxy,

hoặc muối được dụng, hydrat và/hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) trên đây, trong đó

R^1 là nhóm (2*S*)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl có công thức

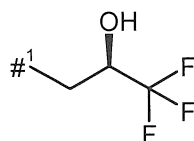


trong đó

#1 là điểm gắn kết với nguyên tử nitơ,

hoặc muối được dụng, hydrat và/hoặc solvat của chúng.

R^1 là nhóm (2*R*)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl có công thức



trong đó

#1 là điểm gắn kết với nguyên tử nitơ,

hoặc muối được dụng, hydrat và/hoặc solvat của chúng.

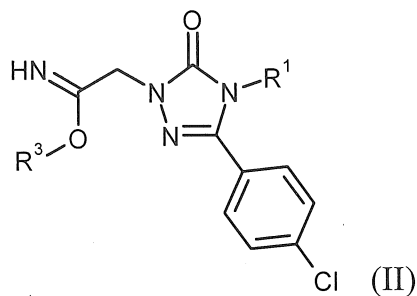
Theo một phương án cụ thể khác của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao gồm hỗn hợp hai hoặc nhiều phương án nêu trên trong đề mục “các phương án khác của khía cạnh thứ nhất của sáng chế”.

Sáng chế bao gồm kết hợp phụ của phương án hoặc khía cạnh bất kỳ của sáng chế về hợp chất có công thức chung (I) trên đây.

Sáng chế bao gồm kết hợp phụ bất kỳ của phương án hoặc khía cạnh bất kỳ của sáng chế về các hợp chất trung gian có công thức chung (II), (III), (IV), (V), (VI) và (VIII), (VIII). Sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức chung (I) được mô tả trong phần ví dụ dưới đây của sáng chế.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế bao gồm các phương pháp điều chế hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, phương pháp này bao gồm các bước:

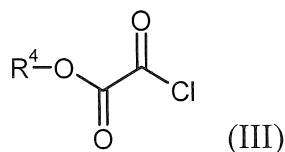
[A] cho hợp chất trung gian có công thức (II):



trong đó R^1 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) như nêu trên, và

R^3 là nhóm (C₁-C₄)-alkyl, cụ thể là nhóm metyl,

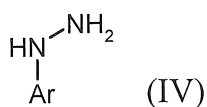
phản ứng với hợp chất có công thức chung (III) trong bước thứ nhất với sự có mặt của bazơ:



trong đó

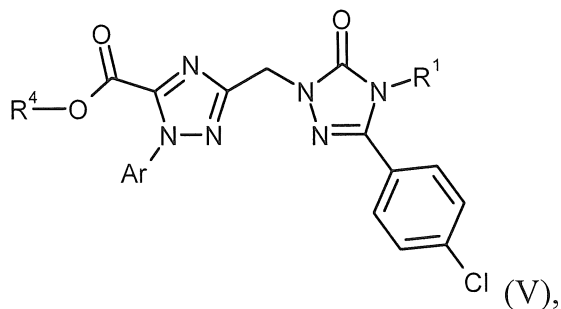
R^4 là nhóm (C₁-C₄)-alkyl, cụ thể là nhóm metyl,

để tạo thành hợp chất trung gian, sau đó hợp chất trung gian này được cho phản ứng với hợp chất hydrazin có công thức chung (IV) hoặc muối tương ứng của nó với sự có mặt của bazơ, và tùy ý là muối đồng, trong bước thứ hai



trong đó Ar là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) như nêu trên,

nhờ đó tạo thành hợp chất có công thức chung (V):

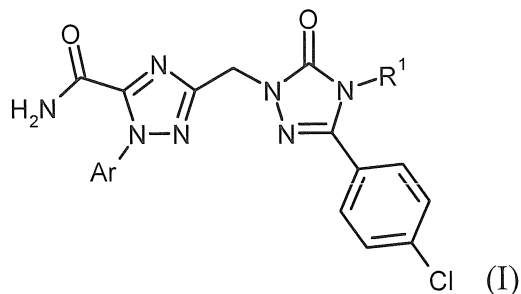


trong đó R^1 và Ar là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) như nêu trên, và

R^4 là nhóm (C₁-C₄)-alkyl, cụ thể là nhóm methyl,

tiếp theo là bước sau đây:

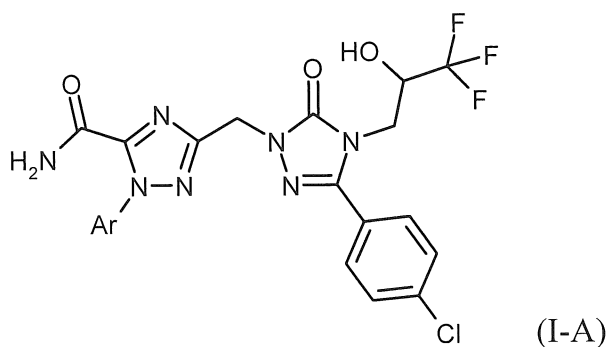
[B] cho hợp chất có công thức (V) thu được trong bước [A] phản ứng với amoniac nhờ đó tạo thành hợp chất có công thức chung (I):



trong đó R^1 và Ar là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) như nêu trên,

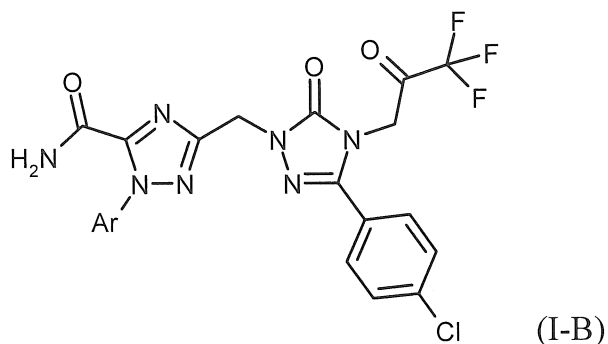
tùy ý tiếp theo là bước:

[C] chuyển hóa rượu có công thức chung (I-A):



trong đó Ar là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) như nêu trên,

thành keton có công thức chung (I-B):



trong đó Ar là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) như nêu trên,

bằng cách sử dụng các phương pháp oxy hóa đã biết,

mỗi bước [A], [B] và [C] tùy ý nếu thích hợp, được tiếp theo bằng bước (i) tách các hợp chất có công thức (I) thu được theo cách như vậy thành các chất đồng phân đối ảnh tương ứng của chúng, và/hoặc (ii) chuyển hóa các hợp chất có công thức (I) thành các hydrat, solvat của chúng, các muối và/hoặc hydrat hoặc solvat của các muối của chúng bằng cách xử lý bằng các dung môi và/hoặc axit hoặc bazơ tương ứng.

Sáng chế bao gồm các phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I), các phương pháp này bao gồm các bước như được mô tả trong phần thực nghiệm.

Sơ đồ và các quy trình được mô tả dưới đây minh họa các con đường tổng hợp cho hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế và không được dự định giới hạn sáng chế. Điều rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này là thứ tự chuyển hóa như được minh họa trên các Sơ đồ 2, 3, 4, 5, 6 và 7 có thể được cải biến theo nhiều cách khác nhau. Do đó, thứ tự chuyển hóa được minh họa trong các sơ đồ này không dự định bị giới hạn bởi thứ tự này. Ngoài ra, sự hoán chuyển của nhóm thế bất kỳ trong số các nhóm thế R^1 , R^2 , R^3 , R^4 và Ar có thể được thực hiện trước và/hoặc sau các chuyển hóa minh họa. Các cải biến này có thể là đưa vào nhóm bảo vệ, tách nhóm bảo vệ, phản ứng khử hoặc oxy hóa nhóm chức, phản ứng halogen hóa, thế nguyên tử H bằng kim loại, phản ứng thế hoặc các phản ứng khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các chuyển hóa này bao gồm chuyển hóa để đưa vào nhóm chức mà nhóm chức này cho phép hoán chuyển thêm các phần tử thế. Nhóm bảo vệ thích hợp và việc đưa vào và tách các nhóm này là đã biết với

người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (ví dụ, xem trong tài liệu T.W. Greene and P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999). Các ví dụ cụ thể được mô tả trong các đoạn tiếp sau.

Phản ứng đóng vòng đa thành phần (II) $\rightarrow$ (V) được tiến hành bằng cách đầu tiên cho imidat có công thức (II) phản ứng với clorua axit có công thức (III) với sự có mặt của bazơ để tạo thành hợp chất trung gian được cho phản ứng trong bước tiếp theo với hợp chất aryl hydrazin có công thức (IV). Thông thường, hợp chất trung gian tạo ra không được tách và phản ứng được tiến hành bằng hai bước trong một bình. Hợp chất arylhydrazin có công thức (I) cũng có thể được sử dụng ở dạng muối của nó, như muối hydroclorua hoặc muối tosylat. Trong các điều kiện phản ứng kiềm, muối hydrazin sẽ được chuyển hóa lại thành dạng bazơ tự do. Sau đó, lượng bazơ thêm vào có thể được điều chỉnh về khía cạnh này. Có thể có lợi trong bước thứ hai khi bổ sung muối đồng hoặc kẽm, như đồng(II) sulfat, đồng(II) clorua, kẽm(II) sulfat và kẽm(II) clorua thông thường và tốt hơn là đồng(II) sulfat và kẽm(II) sulfat được sử dụng.

Các bazơ thích hợp cho cả hai bước thường là các bazơ amin bậc ba, như *N,N*-diisopropyletylamin (DIPEA), trietylamin, triisopropylamin, *N*-metylimidazol, *N*-metylmorpholin, pyridin và 4-(*N,N*-dimetylamino)pyridin. Tốt hơn, nếu *N,N*-diisopropyletylamin (DIPEA) được sử dụng làm bazơ. Phản ứng này được thực hiện trong dung môi hữu cơ trơ, như diclometan, 1,2-dicloetan, methyl *tert*-butyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, toluen, pyridin, etyl axetat, axetonitril hoặc *N,N*-dimetylformamit, hoặc trong hỗn hợp các dung môi này. Tốt hơn, nếu tetrahydrofuran hoặc dioxan hoặc hỗn hợp của chúng được sử dụng làm dung môi. Bước thứ nhất thường được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến $+120^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là ở 0°C . Bước thứ hai thường được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $+20^{\circ}\text{C}$ đến $+120^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là ở nhiệt độ trong phòng. Bức xạ vi sóng đồng thời có thể có tác dụng có lợi trong phản ứng này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $+60^{\circ}\text{C}$ đến $+150^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là ở $+120^{\circ}\text{C}$.

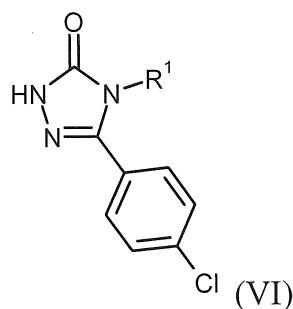
Phản ứng phân hủy amin (V) $\rightarrow$ (I) thường được tiến hành trong dung dịch amoniac. Dung dịch amoniac thích hợp cho bước này là dung dịch amoniac bão hòa, cụ thể là dung dịch amoniac trong metanol, etanol, isopropanol, tetrahydrofuran, dioxan hoặc nước hoặc hỗn hợp của chúng. Tốt hơn, nếu dung dịch amoniac trong

metanol được sử dụng. Tốt hơn, nếu phản ứng này được thực hiện trực tiếp trong dung dịch amoniac không có mặt dung môi phản ứng khác bất kỳ. Bước này thường được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $+20^{\circ}\text{C}$ đến $+120^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là ở nhiệt độ trong phòng. Bức xạ vi sóng đồng thời có thể có tác dụng có lợi trong phản ứng này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $+60^{\circ}\text{C}$ đến $+150^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là ở $+120^{\circ}\text{C}$.

Phản ứng oxy hóa (I-A) $\rightarrow$ (I-B) được tiến hành bằng cách sử dụng các phương pháp oxy hóa thông thường đã biết từ tài liệu [ví dụ, JOC, 1983, 48, 4155 (oxy hóa Dess Martin); Tet Lett, 1994, 35, 3485 (oxy hóa IBX); JOC, 1970, 35, 3589 (oxy hóa dicromat axit); Tet Lett, 1979, 399 (oxy hóa PDC); Tetrahedron, 1978, 34, 1651 (oxy hóa Swern)]. Do đó, nhóm rượu trong các hợp chất có công thức chung (I-A) tốt hơn là được oxy hóa bằng cách sử dụng Dess-Martin periodinan (DMP). Trong quy trình thông thường, phản ứng này được tiến hành trong diclometan ở nhiệt độ 0°C và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng.

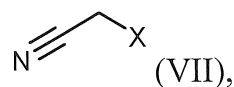
Hợp chất có công thức chung (II) như nêu trên, có thể được điều chế bằng phương pháp bao gồm bước

[a] cho hợp chất trung gian có công thức (VI):



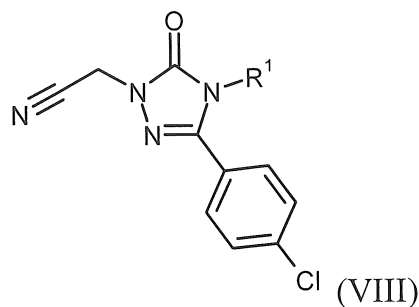
trong đó R^1 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) như nêu trên,

phản ứng với hợp chất nitril có công thức chung (VII),



trong đó X là nhóm rời chuyển, như clo, brom, iot, mesylat hoặc tosylat, cụ thể là clo hoặc brom,

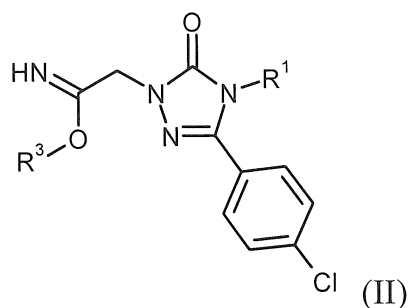
nhờ đó tạo thành hợp chất có công thức chung (VIII)



trong đó R¹ là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) như nêu trên,

tiếp theo là bước sau đây

[b] cho hợp chất có công thức (VIII) thu được trong bước [a] phản ứng với alcolat kiềm, tốt hơn là natri metanolat, nhờ đó tạo thành hợp chất có công thức chung (II),



trong đó R¹ là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) như nêu trên, và

R³ là nhóm (C₁-C₄)-alkyl, cụ thể là nhóm metyl.

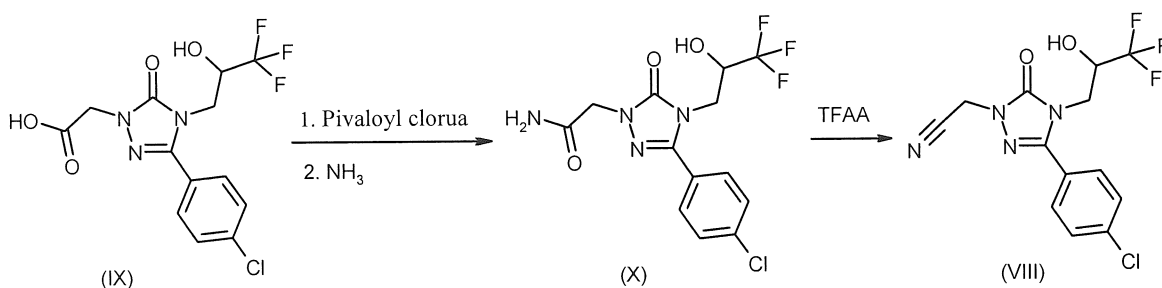
Phản ứng *N*-alkyl hóa (VI) + (VII) → (VIII) (bước [a]) thường được tiến hành với sự có mặt của bazơ. Các bazơ thông thường và làm ví dụ bao gồm natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, *N,N*-diisopropyletylamin, trietylamin, natri *tert*-butylat hoặc kali *tert*-butylat trong axetonitril, metylisobutylketon, dioxan, dimetylformamit, dimetylaxetamit, *N*-metylpyrrolidinon, dimetylsulfoxit và sulfolan, ưu tiên đối với kali cacbonat trong metylisobutylketon hoặc axetonitril. Phản ứng này có thể tùy ý được tiến hành theo cách thuận lợi với việc bổ sung chất xúc tác alkyl hóa như, ví dụ, lithi bromua, natri iodua, lithi iodua, tetra-*n*-butylamonibromua, tetra-*n*-butylamoniiiodua hoặc benzyltrietylamonichlorua. Các phản ứng thường được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ +40°C đến +120°C, tốt hơn là từ +60°C đến +80°C. Các phản ứng có

thể được tiến hành ở áp suất khí quyển, ở áp suất tăng hoặc giảm (ví dụ, ở áp suất từ 0,5 đến 5 bar); thông thường, các phản ứng được tiến hành ở áp suất khí quyển. Thuận lợi, nếu tiến hành từ từ việc bổ sung chất alkyl hóa (VII) trong khoảng thời gian kéo dài.

Việc chuyển hóa thành imidat có công thức chung (II) có thể được thực hiện bằng các quy trình phản ứng chuẩn đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này (bước [b]: (VIII) $\rightarrow$ (II)). Phản ứng này thường được tiến hành trong các điều kiện phản ứng bazơ bằng cách cho phản ứng với alcolat kiềm. Các bazơ thông thường, mà có thể được sử dụng là natri metanolat, natri etanolat, natri propanolat, natri isopropoxit, natri *tert*-butylat hoặc kali *tert*-butylat trong metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol và *tert*-butanol. Ưu tiên đối với natri metanolat trong metanol. Các phản ứng thường được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ +20 đến +80°C, tốt hơn là từ +20 đến +40 °C.

Theo cách khác, hợp chất nitril có công thức chung (VIII) cũng có thể tùy ý được điều chế như được thể hiện trong sơ đồ tổng hợp 2 dưới đây:

Sơ đồ 2



TFAA = anhydrit của axit trifloaxetic

Phản ứng nối amit (IX) $\rightarrow$ (X) có thể được tiến hành trực tiếp với sự hỗ trợ của chất ngưng tụ hoặc chất hoạt hóa với sự có mặt của bazơ hoặc qua hai bước bằng axyl clorua hoặc imidazolid của axit carboxylic. Chất ngưng tụ và hoạt hóa thông thường cho phản ứng tạo amit trong các bước xử lý (IX) $\rightarrow$ (X) bao gồm, ví dụ, carbodiimit như N,N'-diethyl-, N,N'-dipropyl-, N,N'-diisopropyl-, N,N'-dicyclohexylcarbodiimit (DCC) hoặc N-(3-dimethylaminoisopropyl)-N'-etylcarbodiimit hydroclorua (EDC), dẫn xuất phosgen như N,N'-carbonyldiimidazol (CDI), hợp chất 1,2-oxazoli như 2-etyl-5-phenyl-1,2-oxazoli-3-sulphat hoặc 2-*tert*-butyl-5-metyl-isoxazoli perclorat, hợp chất

axylamino như 2-etoxy-1-etoxycarbonyl-1,2-dihydroquinolin, hoặc isobutyl cloroformat, anhydrit propanphosphonic, dietyl xyanophosphonat, bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphoryl clorua, benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat, benzotriazol-1-yloxytris(pyrolidino)phosphoni hexaflophosphat (PyBOP), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetrafloborat (TBTU), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HBTU), 2-(2-oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetrametyluroni tetrafloborat (TPTU), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU) hoặc O-(1H-6-clo-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni tetrafloborat (TCTU), tùy ý kết hợp với các chất phụ gia khác như 1-hydroxybenzotriazol (HOBt) hoặc N-hydroxysuccinimit (HOSu). Axyl clorua thường được điều chế bằng thionyl clorua hoặc oxalyl clorua trong dung môi trơ như diclometan hoặc N,N-dimetylformamit. Cũng có thể sử dụng hỗn hợp các dung môi được nêu.

Các bazơ thông thường và làm ví dụ bao gồm natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, N,N-diisopropyletylamin, trietylamin, natri tert-butylat hoặc kali tert-butylat trong axetonitril, metylisobutylketon, dioxan, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon, dimetylsulfoxit và sulfolan. Ưu tiên đối với kali cacbonat trong metylisobutylketon hoặc axetonitril. Phản ứng này có thể tùy ý được tiến hành theo cách thuận lợi có bổ sung chất xúc tác alkyl hóa như, ví dụ, lithi bromua, natri iodua, lithi iodua, tetra-n-butylamonibromua, tetra-n-butylamoniiodua hoặc benzyl-trietylamonichlorua. Việc chuyển hóa thành nitril (X) $\rightarrow$ (XI) có thể được tiến hành với sự hỗ trợ của chất khử nước. Các chất khử nước thông thường bao gồm, ví dụ, anhydrit của axit trifloaxetic, phospho pentoxit (P₄O₁₀), phosphoryl clorua (POCl₃), phospho pentaclorua (PCl₅), CCl₄-PPh₃ (chất phản ứng Appel), hexametylphosphoramit (HMPA); metyl N-(trietylamonisulfonyl)carbamit (chất phản ứng Burgess), (Clometylen)dimetylimini clorua (chất phản ứng Vilsmeier), oxalyl clorua/DMSO và thionylclorua (SOCl₂).

Các dung môi thông thường và làm ví dụ cho cả hai bước (IX) $\rightarrow$ (X) và (X) $\rightarrow$ (XI) bao gồm ví dụ, ete như dietyl ete, dioxan, tetrahydrofuran, glycol dimetyl ete hoặc dietylen glycol dimetyl ete, hydrocacbon như benzen, toluen, xylen, hexan, xyclohexan hoặc dầu khoáng, các phân đoạn, hydrocacbon được halogen hóa như

diclometan, triclometan, cacbon tetraclorea, 1,2-dicloetan, tricloetylen hoặc clobenzen, hoặc các dung môi khác như axeton, etyl axetat, axetonitril, pyridin, dimetyl sulphoxit, N,N-dimetylformamit, N,N'-dimetylpropylenure (DMPU) hoặc N-metylpyrrolidon (NMP). Cũng có thể sử dụng hỗn hợp các dung môi được nêu.

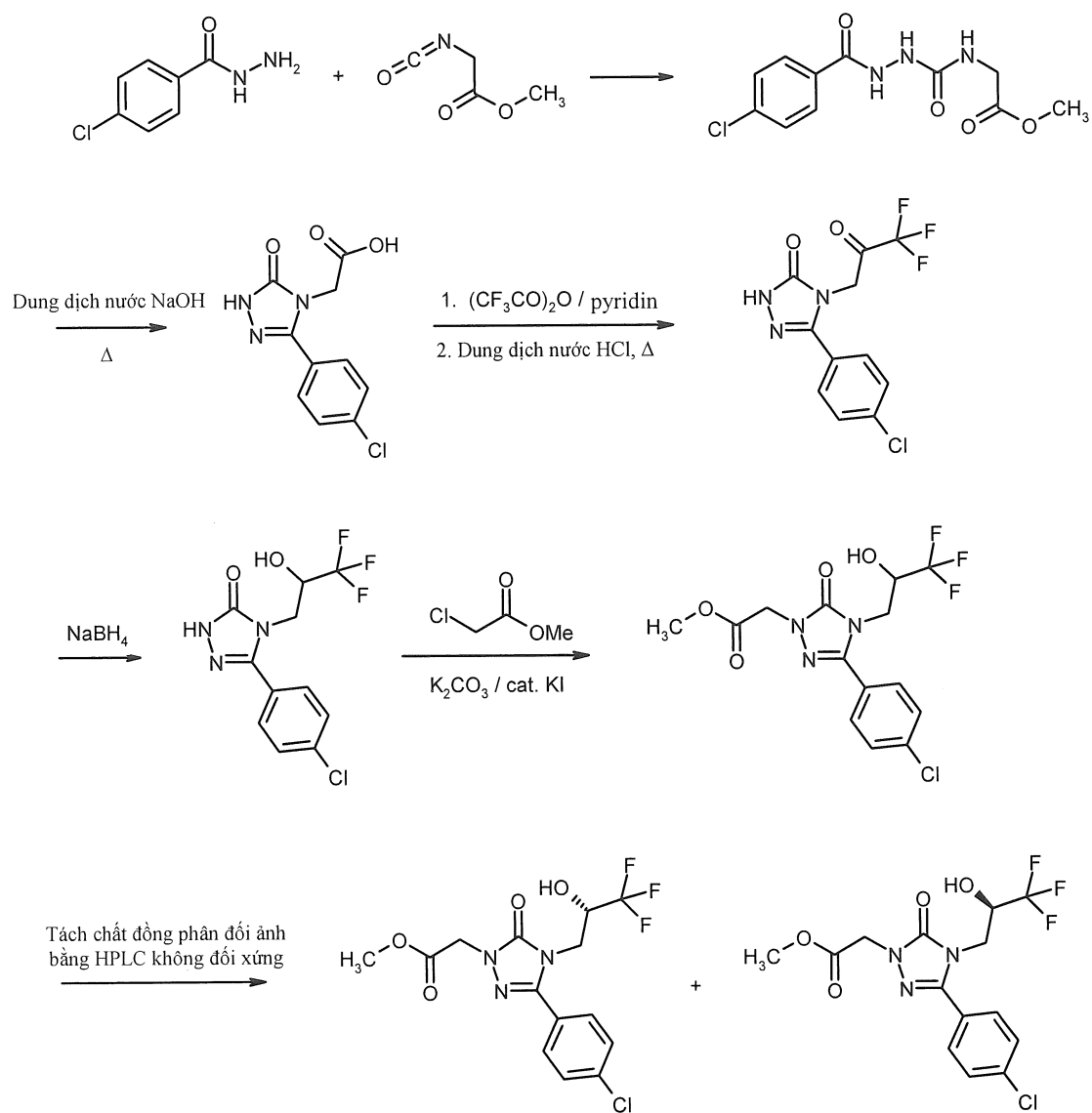
Theo quy trình thông thường và được ưu tiên, đầu tiên axit carboxylic (IX) được cho phản ứng với pivaloyl clorua với sự có mặt của pyridin để tạo thành hợp chất trung gian mà được phản ứng với amoniac trong bước tiếp theo. Thông thường, hợp chất trung gian được tạo ra không được tách và phản ứng qua hai bước được thực hiện trong một bình. Thích hợp làm bazơ cho bước thứ nhất tốt hơn là pyridin, 4-(N,N-dimetylamino)pyridin hoặc N,N-diisopropyletylamin (DIPEA). Sau đó, việc chuyển hóa carboxamit (X) thành nitril (VIII) thường được thực hiện bằng phản ứng với anhydrit trifloaxetic. Cả hai phản ứng đều được thực hiện trong dung môi hữu cơ trơ, tốt hơn là tetrahydrofuran.

Các hợp chất có công thức (VI) và (IX) có thể được tổng hợp bằng các quy trình được mô tả trong WO 2010/105770 và WO 2011/104322 (cũng xem sơ đồ tổng hợp 3 và 4 dưới đây).

Các hợp chất có công thức (III), (IV) và (VII) có bán trên thị trường, là đã biết trong tài liệu, hoặc có thể được điều chế dễ dàng từ các nguyên liệu ban đầu có sẵn bằng cách làm theo các phương pháp chuẩn được mô tả trong tài liệu. Quy trình chi tiết và tài liệu tham khảo để điều chế các nguyên liệu ban đầu cũng có thể được tìm thấy trong phần thực nghiệm ở phần điều chế các nguyên liệu ban đầu và các hợp chất trung gian.

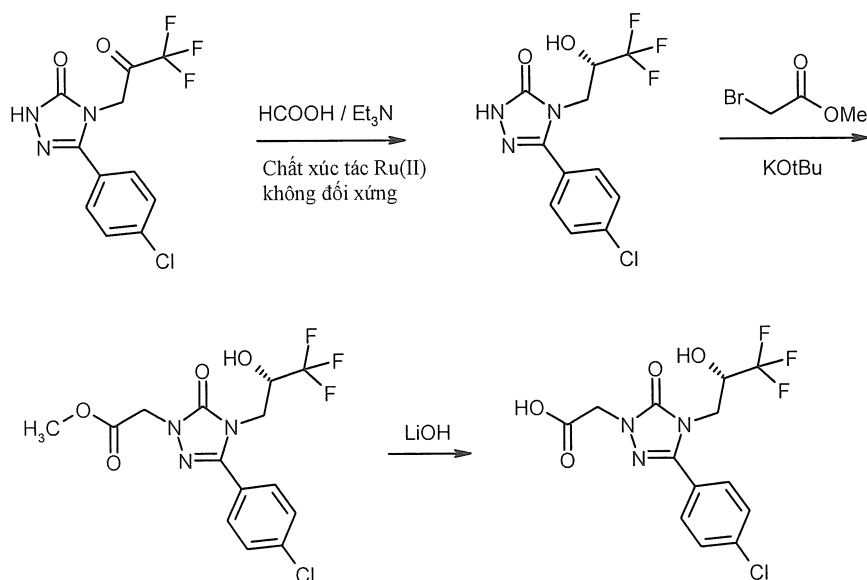
Việc điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể được minh họa bằng các sơ đồ tổng hợp sau:

Sơ đồ 3



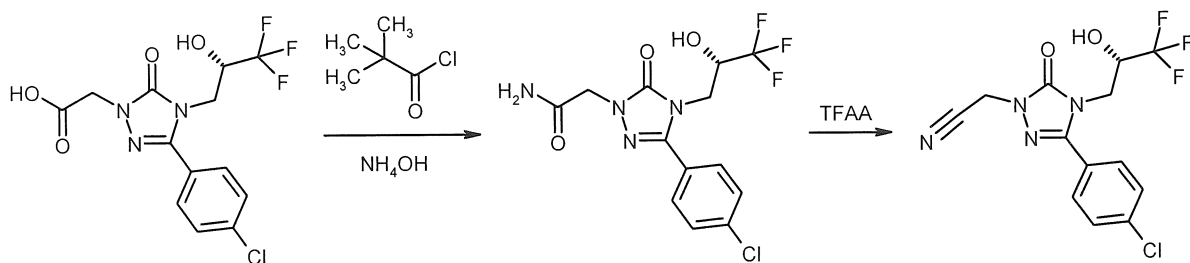
[tham khảo WO 2011/104322-A1].

Sơ đồ 4



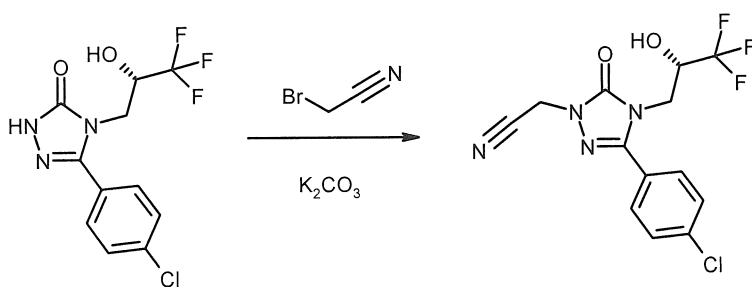
[tham khảo WO 2011/104322-A1].

Sơ đồ 5

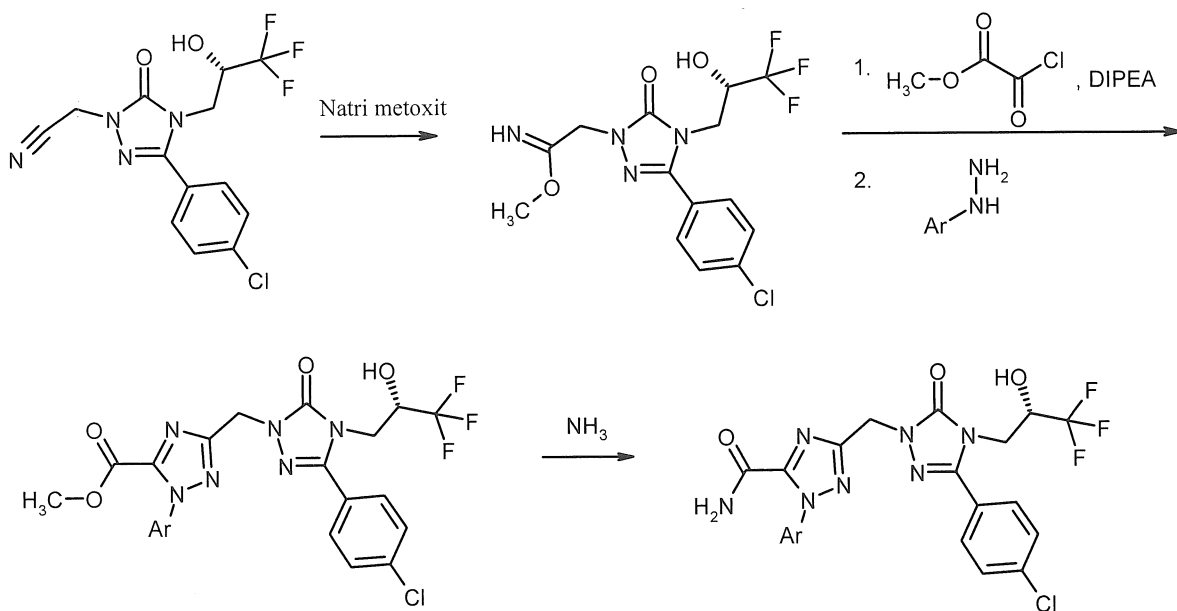


TFAA: anhydrit của axit trifloaxetic

Sơ đồ 6



Sơ đồ 7



Hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế có thể được chuyển hóa thành muối bất kỳ, tốt hơn là muối được dụng, như được mô tả ở đây, bằng phương pháp bất kỳ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Tương tự, muối bất kỳ của hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế có thể được chuyển hóa thành hợp chất tự do, bằng phương pháp bất kỳ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các hợp chất theo sáng chế có các đặc tính dược lý giá trị và có thể được sử dụng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh và các tình trạng gây ra bởi các bệnh khác nhau ở người và động vật có vú khác. Các hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế cho thấy phổ dược lý giá trị về profin tác dụng và dược động học, cả hai điều này đều không thể được dự đoán. Đã ngạc nhiên phát hiện được rằng các hợp chất theo sáng chế ức chế hữu hiệu thụ thể vasopressin V1a và do đó các hợp chất này có thể được sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh, tốt hơn là các bệnh thận và tim mạch ở người và động vật có vú khác.

Trong bối cảnh theo sáng chế, thuật ngữ "việc điều trị" hoặc "điều trị" bao gồm ức chế, làm chậm, làm nhẹ, làm dịu bớt, làm dừng, làm giảm hoặc gây ra sự thoái lui bệnh, rối loạn, tình trạng, hoặc trạng thái, sự phát triển và/hoặc sự tiến triển của chúng và/hoặc các triệu chứng của chúng. Thuật ngữ "việc phòng ngừa" hoặc "phòng ngừa" bao gồm làm giảm nguy cơ mắc, bị nhiễm, hoặc mắc phải bệnh, rối loạn, tình trạng,

hoặc trạng thái, sự phát triển và/hoặc tiến triển của chúng, và/hoặc các triệu chứng của chúng. Thuật ngữ phòng ngừa gồm cả việc điều trị dự phòng. Điều trị hoặc phòng ngừa rối loạn, bệnh, tình trạng, hoặc trạng thái có thể là điều trị hoặc phòng ngừa một phần hoặc hoàn toàn.

Trong toàn bộ bản mô tả, với mục đích làm đơn giản hóa, việc sử dụng ngôn ngữ số ít cũng tham chiếu đến số nhiều, nhưng thường dự định bao gồm ngôn ngữ số nhiều nếu không được nêu rõ theo cách khác. Ví dụ, cách diễn đạt "Phương pháp điều trị bệnh ở bệnh nhân, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng một lượng hiệu quả của hợp chất có công thức (I)" được dự định bao gồm việc điều trị đồng thời cho nhiều hơn một bệnh cũng như dùng nhiều hơn một hợp chất có công thức (I).

Các hợp chất theo sáng chế là các chất đối kháng hiệu lực cao và đặc biệt là chọn lọc của thụ thể vasopressin V1a. Do đó, các hợp chất theo sáng chế được kỳ vọng có giá trị cao làm các tác nhân trị liệu để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, đặc biệt là để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh thận và bệnh tim mạch.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất đối kháng thụ thể vasopressin V1a" dùng để chỉ hợp chất có chức năng ức chế (một phần hoặc hoàn toàn) hoặc chặn thụ thể vasopressin V1a, nhờ đó ngăn sự hoạt hóa thụ thể bởi vasopressin.

Theo một phương án, các hợp chất được mô tả ở đây có hoạt tính ở thụ thể V1a. Theo một phương án khác, các hợp chất được mô tả ở đây biểu hiện mức độ ức chế thụ thể V1a theo thử nghiệm nêu trong B-1 với $IC_{50} < 100$ nM. Theo một phương án khác, các hợp chất được mô tả ở đây biểu hiện mức độ ức chế thụ thể V1a theo thử nghiệm nêu trong B-1 với $IC_{50} < 20$ nM. Theo một phương án khác, các hợp chất được mô tả ở đây biểu hiện mức độ ức chế thụ thể V1a theo thử nghiệm nêu trong B-1 với $IC_{50} < 10$ nM. Theo một phương án khác, các hợp chất được mô tả ở đây biểu hiện mức độ ức chế thụ thể V1a theo thử nghiệm nêu trong B-1 với $IC_{50} < 5$ nM. Theo một phương án khác, các hợp chất được mô tả ở đây biểu hiện mức độ ức chế thụ thể V1a theo thử nghiệm nêu trong B-1 với $IC_{50} < 2$ nM.

Theo một phương án khác, các hợp chất được mô tả ở đây có hoạt tính chọn lọc ở thụ thể V1a, và có hoạt tính ít hơn, hoạt tính gần như ít hơn, và/hoặc không có hoạt tính ở các thụ thể vasopressin khác, như kiểu phụ V1b và/hoặc V2. Theo một phương án khác, các hợp chất được mô tả ở đây là chọn lọc ít nhất gấp 10 lần đối với thụ thể

V1a so với thụ thể V2 như được xác định theo thử nghiệm nêu trong B-1. Theo một phương án khác, các hợp chất được mô tả ở đây là chọn lọc ít nhất gấp 15 lần đối với thụ thể V1a so với thụ thể V2 như được xác định theo thử nghiệm nêu trong B-1. Theo một phương án khác, các hợp chất được mô tả ở đây là chọn lọc ít nhất gấp 20 lần đối với thụ thể V1a so với thụ thể V2 như được xác định theo thử nghiệm nêu trong B-1. Theo một phương án khác, các hợp chất được mô tả ở đây là chọn lọc ít nhất gấp 30 lần đối với thụ thể V1a so với thụ thể V2 như được xác định theo thử nghiệm nêu trong B-1.

Các hợp chất theo sáng chế là thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh về thận, nhất là bệnh thận cấp tính và mạn tính, bệnh thận do đái tháo đường, và suy thận cấp tính và mạn tính. Các thuật ngữ chung “bệnh thận” mô tả nhóm các tình trạng trong đó thận không thể lọc và loại bỏ các chất thải ra khỏi máu. Có hai dạng chính của bệnh thận: bệnh thận cấp tính (tổn thương thận cấp tính (acute kidney injury-AKI)) và bệnh thận mạn tính (chronic kidney disease-CKD). Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các di chứng của tổn thương thận cấp tính xuất phát từ nhiều chấn thương như tổn thương tái tưới máu-thiếu máu cục bộ, sử dụng chất cản quang, phẫu thuật tạo đường tắt tim phổi, đột quỵ và nhiễm trùng. Theo sáng chế, thuật ngữ suy thận hoặc thiếu năng thận bao hàm cả các triệu chứng cấp tính và mạn tính của thiếu năng thận, cũng như các bệnh thận cơ bản hoặc liên quan đến như chứng giảm tưới máu thận, chứng tụt huyết áp trong lọc máu, bệnh nghẽn đường niệu, bệnh tiểu cầu thận, bệnh thận IgA, bệnh viêm thận-tiểu-cầu, bệnh viêm thận-tiểu-cầu cấp, chứng xơ cứng tiểu cầu thận, bệnh ống thận - kẽ thận, các bệnh thận như bệnh thận bẩm sinh và nguyên phát, chứng viêm thận, hội chứng Alport, bệnh viêm thận, bệnh thận miễn dịch như đào thải ghép thận, bệnh thận do phức hợp miễn dịch gây ra, bệnh thận do chất độc gây ra, bệnh thận do tác nhân tương phản gây ra, bệnh viêm thận tiểu cầu thay đổi tối thiểu (lipoid); bệnh viêm thận tiểu cầu màng; chứng xơ cứng tiểu cầu thận khu trú từng phần (focal segmental glomerulosclerosis-FSGS); hội chứng huyết tán tăng ure máu (hemolytic uremic syndrome-HUS), chứng thoái hóa dạng tinh bột, hội chứng Goodpasture, bệnh u hạt Wegener, ban xuất huyết Schönlein-Henoch, bệnh thận do đái tháo đường và không do đái tháo đường, chứng viêm thận - bể thận, u nang thận, chứng xơ hóa thận, chứng xơ

hóa thận tăng huyết áp và hội chứng hư thận, có thể được đặc trưng hóa nhờ chẩn đoán sự bài tiết nước và/hoặc mức creatinin giảm bất thường, nồng độ ure, nitơ, kali và/hoặc creatinin trong máu cao bất bình thường, hoạt tính của các enzym thận thay đổi như, ví dụ, glutamyl synthetaza, nồng độ mol của nước tiểu hoặc thể tích nước tiểu thay đổi, lượng albumin vi niệu tăng, mất protein nhiều theo đường tiểu, các tổn thương ở cầu thận và tiểu động mạch, giãn tiểu quản, tăng phosphat huyết và/hoặc cần thẩm tách. Phần mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa di chứng của thiếu năng thận, ví dụ chứng phù phổi, chứng suy tim, chứng tăng ure huyết, chứng thiếu máu, rối loạn điện giải (ví dụ, chứng tăng kali huyết, chứng giảm natri huyết) và rối loạn về xương và chuyển hóa hydrat cacbon. Các hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh thận đa nang (polycystic kidney disease-PCKD) và hội chứng bài tiết ADH không phù hợp (SIADH).

Các bệnh tim mạch trong ngữ cảnh này mà có thể được điều trị và/hoặc phòng ngừa bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, các bệnh sau: suy tim cấp tính và mạn tính bao gồm suy tim mạn tính tiến triển xấu đi (hoặc phải nhập viện đối với suy tim) và bao gồm suy tim xung huyết, tăng huyết áp động mạch, tăng huyết áp kháng trị, tăng huyết áp động mạch phổi, bệnh tim mạch vành, cơn đau thắt ngực ổn định và không ổn định, các loạn nhịp nhĩ và thất, các rối loạn nhịp nhĩ và thất và các rối loạn dẫn truyền, ví dụ các bloc nhĩ thất độ I-III (AVB I-III), loạn nhịp nhanh trên thất, rung nhĩ, cuồng động nhĩ, rung thất, cuồng động thất, loạn nhịp nhanh thất, nhịp nhanh xoắn đỉnh, ngoại tâm thu nhĩ và thất, ngoại tâm thu nút nhĩ thất, hội chứng nút xoang bệnh lý, ngắt, nhịp nhanh vào lại nút nhĩ thất và hội chứng Wolff-Parkinson-White, hội chứng mạch vành cấp (ACS), bệnh tim tự miễn (viêm ngoại tâm mạc, viêm nội tâm mạc, viêm van tim, viêm động mạch chủ, bệnh cơ tim), sốc như sốc tim, sốc nhiễm trùng và sốc phản vệ, phình mạch, bệnh cơ tim giãn (co bóp thất sớm), ngoài ra các bệnh huyết khối tắc mạch và thiếu máu cục bộ như rối loạn tưới máu ngoại vi, tổn thương tái tưới máu, huyết khối động mạch và tĩnh mạch, suy cơ tim, rối loạn chức năng nội mô, tổn thương mạch máu nhỏ và mạch máu lớn (viêm mạch máu) và trong phòng ngừa tái phát hẹp như sau các liệu pháp tiêu huyết khối, nong tạo hình trong lòng mạch qua da (PTA), nong tạo hình mạch vành trong

lòng mạch qua da (PTCA), ghép tim và các phẫu thuật nối tắt, xơ cứng động mạch, các rối loạn chuyển hóa lipid, giảm lipoprotein huyết, rối loạn lipid huyết, tăng triglycerit huyết, tăng lipid huyết và tăng lipid huyết kết hợp, tăng cholesterol huyết, bệnh không có betalipoprotein huyết, rối loạn chuyển hóa lipid liên quan di truyền trên nhiễm sắc thể thường, bệnh u vàng, bệnh Tangier, bệnh cực béo phì, bệnh béo phì, hội chứng chuyển hóa, cơn thiếu máu tạm thời và thiếu máu cục bộ, đột quy, các bệnh viêm tim mạch, các bệnh ngoại vi và tim mạch, rối loạn tuần hoàn ngoại vi, co thắt động mạch vành và động mạch ngoại biên và phù ví dụ như phù phổi, phù não, phù thận và phù do suy tim.

Theo sáng chế, thuật ngữ suy tim cũng bao gồm các dạng bệnh cụ thể hơn hoặc có liên quan như suy tim phải, suy tim trái, suy tổng thể, bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ, bệnh cơ tim giãn, các dị tật tim bẩm sinh, các dị tật van tim, suy tim kèm dị tật van tim, hẹp van hai lá, suy van hai lá, hẹp van động mạch chủ, suy van động mạch chủ, hẹp van ba lá, suy van ba lá, hẹp van động mạch phổi, suy van động mạch phổi, các dị tật van tim kết hợp, viêm cơ tim (bệnh viêm cơ tim), viêm cơ tim mạn, viêm cơ tim cấp, viêm cơ tim do virus, suy tim tiểu đường, bệnh cơ tim do rượu, các bệnh về lưu trữ của tim, suy tim với phân suất tống máu bảo tồn (HFpEF hoặc suy tim tâm trương), và suy tim với phân suất tống máu giảm (HFrEF hoặc suy tim tâm thu).

Các hợp chất theo sáng chế có thể đặc biệt hữu ích để điều trị và/hoặc phòng ngừa hội chứng tim thận (CRS) và các kiểu phụ khác nhau của hội chứng này. Thuật ngữ này bao hàm cả một số rối loạn về tim và thận, do đó rối loạn chức năng cấp hoặc mạn tính ở một cơ quan có thể gây ra rối loạn chức năng cấp hoặc mạn tính đối với cơ quan khác.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh động mạch ngoại biên (PAD) bao gồm chứng thiếu máu cục bộ chi nghiêm trọng và khắp khiếm, loạn chức năng tiểu động mạch vành (CMD) bao gồm CMD typ 1-4, hiện tượng Raynaud tiên phát và thứ phát, rối loạn vi tuần hoàn, bệnh thần kinh ngoại biên và tự động, bệnh vi mạch do tiểu đường, bệnh vớng mạc do tiểu đường, loét chi do tiểu đường, chứng hoại thư, hội chứng CREST, rối loạn ban đỏ, bệnh thấp khớp và để thúc đẩy sự chữa lành vết thương.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế thích hợp để điều trị các bệnh về tiết niệu và các bệnh của hệ tiết niệu - sinh dục nam và nữ, ví dụ như hội chứng tiền liệt tuyến lành tính (BPS), phì đại tiền liệt tuyến lành tính (BPH), tiền liệt tuyến lớn lành tính (BPE), tắc nghẽn cổ bàng quang (BOO), các hội chứng đường tiết niệu dưới (LUTS), bàng quang thần kinh tăng hoạt (OAB), viêm bàng quang kẽ (IC), bệnh són tiểu (UI), ví dụ như són tiểu hỗn hợp, cấp, tăng áp lực trong ổ bụng và són tiểu khi đầy bàng quang (MUI, UII, SUI, OUI), đau khung chậu, rối loạn chức năng cương cứng, chứng đau bụng kinh và bệnh lạc nội mạc tử cung.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh viêm, các bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS), tổn thương phổi cấp (ALI), bệnh thiếu alpha-1-antitrypsin (AATD), bệnh xơ phổi, bệnh khí phế thũng (ví dụ, bệnh khí phế thũng do hút thuốc lá) và xơ nang (CF). Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa tăng huyết áp động mạch phổi (PAH) và các dạng khác của tăng áp phổi (PH), bao gồm tăng áp phổi kết hợp với bệnh thất trái, nhiễm trùng HIV, thiếu máu tế bào hình liềm, huyết khối tắc mạch (CTEPH), bệnh sarcoit, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) hoặc bệnh xơ phổi.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh xơ gan, cổ chướng, bệnh đái tháo đường và các biến chứng của đái tháo đường ví dụ như bệnh thần kinh và bệnh thận.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn thần kinh trung ương như trạng thái lo âu, trầm cảm, tăng nhãn áp, bệnh ung thư như đặc biệt là khối u phổi, và hiện tượng sai lệch nhịp ngày đêm như hiện tượng rối loạn nhịp sinh học sau chuyến bay dài (jet lag) và công việc theo ca.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích để điều trị và/hoặc phòng ngừa các tình trạng đau, các bệnh về thượng thận ví dụ như u tế bào ưa crôm và ngập máu tuyến thượng thận, các bệnh về đường ruột ví dụ như bệnh Crohn và tiêu chảy, các rối loạn kinh nguyệt ví dụ như chứng đau bụng kinh, bệnh lạc nội mạc tử cung, sinh non và chống co thắt tử cung.

Do profin hoạt tính và tính chọn lọc của chúng, các hợp chất theo sáng chế được cho là đặc biệt thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh thận cấp tính

và mạn tính bao gồm bệnh thận do đái tháo đường, suy tim cấp tính và mạn tính, chứng tiền sản giật, bệnh động mạch ngoại biên (PAD), loạn chức năng tiểu động mạch vành (CMD), hội chứng Raynaud và chứng đau bụng kinh.

Các bệnh nêu trên đã được mô tả rõ ràng ở người, nhưng cũng tồn tại với căn bệnh học có thể so sánh được ở các động vật có vú khác, và có thể được điều trị ở những động vật này bằng các hợp chất và phương pháp theo sáng chế.

Do đó, phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, nhất là đối với các bệnh nêu trên.

Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế để bào chế được phẩm để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, nhất là các bệnh nêu trên.

Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, nhất là các bệnh nêu trên.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, nhất là các bệnh nêu trên, bằng cách sử dụng lượng hiệu quả của ít nhất một trong các hợp chất theo sáng chế.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế bao gồm các tổ hợp dược phẩm, đặc biệt là các thuốc, chứa ít nhất một hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế và ít nhất một hoặc nhiều hoạt chất khác, đặc biệt là để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, nhất là các bệnh nêu trên.

Đặc biệt, sáng chế bao gồm tổ hợp dược phẩm gồm:

- một hoặc nhiều hoạt chất thứ nhất, cụ thể là hợp chất có công thức chung (I) như nêu trên đây, và
- một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, nhất là các bệnh nêu trên.

Thuật ngữ “tổ hợp” theo sáng chế được sử dụng như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, tổ hợp này có thể là ở dạng tổ hợp cố định, tổ hợp không cố định hoặc kit gồm nhiều phần.

“Tổ hợp cố định” theo sáng chế được sử dụng như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và được xác định là sự kết hợp, trong đó, chẳng hạn,

hoạt chất thứ nhất, như một hoặc nhiều hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế, và hoạt chất khác cùng có mặt trong một dạng liều đơn vị hoặc trong một thực thể duy nhất. Một ví dụ về “tổ hợp cố định” là dược phẩm, trong đó hoạt chất thứ nhất và hoạt chất khác có mặt trong hỗn hợp để dùng đồng thời, như trong chế phẩm phối chế. Một ví dụ khác về “tổ hợp cố định” là dược phẩm, trong đó hoạt chất thứ nhất và hoạt chất khác có mặt trong một đơn vị mà không ở dạng hỗn hợp.

Tổ hợp không cố định hoặc “kit gồm nhiều phần” theo sáng chế được sử dụng như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này và được xác định là tổ hợp, trong đó hoạt chất thứ nhất và hoạt chất khác có mặt trong nhiều hơn một đơn vị. Một ví dụ về tổ hợp không cố định hoặc kit nhiều phần là tổ hợp, trong đó hoạt chất thứ nhất và hoạt chất khác tồn tại riêng biệt. Các thành phần của tổ hợp không cố định hoặc kit gồm nhiều phần có thể được dùng theo cách riêng biệt, tuần tự, cùng lúc, đồng thời hoặc được bố trí theo thứ tự thời gian.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng dược chất duy nhất hoặc kết hợp với một hoặc nhiều thành phần dược tính khác, trong đó việc kết hợp không gây ra các tác dụng phụ không mong muốn. Sáng chế cũng bao gồm những dược phẩm phối hợp như vậy. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các chất đã biết để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, nhất là các bệnh nêu trên.

Cụ thể, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng tổ hợp cố định hoặc riêng biệt với

- các tác nhân chống huyết khối, ví dụ và tốt hơn là từ nhóm gồm các chất ức chế kết tập tiểu cầu, các chất chống đông và các chất tiêu sợi huyết;
- các tác nhân làm giảm huyết áp, ví dụ và tốt hơn là từ nhóm gồm các chất đối kháng canxi, chất đối kháng angiotensin AII, các chất ức chế ACE, các chất ức chế NEP, các chất ức chế men vasopeptidaza, các chất đối kháng endothelin, các chất ức chế renin, các chất chẹn alpha, các chất chẹn beta, các chất đối kháng thụ thể mineralocorticoid và các chất lợi tiểu;
- các chất chống đái tháo đường (các chất hạ đường huyết hoặc chống tăng đường huyết), ví dụ như và tốt hơn là insulin và các dẫn xuất, sulfonylurea, biguanide,

thiazolidindion, acarbose, các chất ức chế DPP4, các chất tương tự GLP-1, hoặc các chất ức chế SGLT (gliflozin).

- các nitrat hữu cơ và các chất cho NO, ví dụ natri nitroprusside, nitroglycerin, isosorbide mononitrat, isosorbide dinitrat, molsidomin hoặc SIN-1, và NO để hít;
- các hợp chất ức chế sự thoái biến của guanosin monophosphat vòng (cGMP), ví dụ, các chất ức chế men phosphodiesteraza (PDE) 1, 2, 5 và/hoặc 9, đặc biệt là các chất ức chế PDE-5 như sildenafil, vardenafil, tadalafil, udenafil, dasantafil, avanafil, mirodenafil, lodenafil, CTP-499 hoặc PF-00489791;
- các peptit lợi tiểu natri, ví dụ như peptit lợi tiểu natri tâm nhĩ (ANP, anaritide), peptit lợi tiểu natri typ B hoặc peptit lợi tiểu natri não (BNP, nesiritide), peptit lợi tiểu natri typ C (CNP) hoặc urodilatin;
- các chất tăng nhạy canxi, ví dụ như và tốt hơn là levosimendan;
- các chất hoạt hóa không phụ thuộc NO và heme của guanylat xyclaza hòa tan (soluble guanylate cyclase - sGC), ví dụ và ưu tiên các hợp chất được mô tả trong WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 và WO 02/070510;
- các chất kích thích không phụ thuộc NO, nhưng phụ thuộc heme của guanylat xyclaza (sGC), ví dụ và ưu tiên các hợp chất được mô tả trong WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 và WO 2012/059549;
- các chất kích thích quá trình tổng hợp cGMP, ví dụ và tốt hơn là các chất điều biến sGC như, ví dụ và tốt hơn là riociguat, cinaciguat, vericiguat hoặc BAY 1101042;
- các chất ức chế men elastaza bạch cầu trung tính người (HNE), ví dụ như sivelestat hoặc DX-890 (reltran);
- các hợp chất ức chế lộ trình truyền tín hiệu, đặc biệt là tyrosin và/hoặc chất ức chế serin/threonin kinaza, ví dụ như nintedanib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, cediranib, axitinib, telatinib, imatinib, brivanib,

pazopanib, vatalanib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, canertinib, lestaurtinib, pelitinib, semaxanib hoặc tandutinib;

- các hợp chất tác động lên sự chuyển hóa năng lượng của tim, ví dụ như và tốt hơn là etomoxir, dicloaxetat, ranolazin hoặc trimetazidin, hoặc các chất chủ vận thụ thể adenosin A1 hoàn toàn hoặc một phần ở dạng GS-9667 (trước đây được biết là CVT-3619), capadenoson và neladenoson bialanat (BAY 1067197);
- các hợp chất tác động lên nhịp tim, ví dụ như và tốt hơn là ivabradin;
- chất hoạt hóa myosin tim, ví dụ như và tốt hơn là omecamtiv mecarbil (CK-1827452);
- các thuốc chống viêm như thuốc chống viêm không steroid (non-steroidal anti-inflammatory drug - NSAID) bao gồm axit axetylsalixylic (aspirin), ibuprofen và naproxen, glucocorticoid, ví dụ như và tốt hơn là prednison, prednisolon, metylprednisolon, triamcinolon, dexamethason, beclomethason, betamethason, flunisolid, budesonid hoặc fluticason, các dẫn xuất axit 5-aminosalixylic, chất đối kháng leukotrien, chất ức chế TNF-alpha và chất đối kháng thụ thể chemokin như chất ức chế CCR1, 2 và/hoặc 5;
- các chất làm thay đổi chuyển hóa chất béo, ví dụ và tốt hơn là từ nhóm gồm các chất chủ vận thụ thể tuyến giáp, các chất ức chế tổng hợp cholesterol, ví dụ như và tốt hơn là các chất ức chế men HMG-CoA-reductaza hoặc ức chế tổng hợp squalen, các chất ức chế ACAT, các chất ức chế CETP, các chất ức chế MTP, các chất chủ vận PPAR-alpha, PPAR-gama và/hoặc PPAR-delta, các chất ức chế hấp thu cholesterol, các chất ức chế lipaza, các chất hấp phụ axit mật dạng polyme, các chất ức chế tái hấp thu axit mật và các chất đối kháng lipoprotein(a).

Các tác nhân chống huyết khối tốt hơn được hiểu là các hợp chất từ nhóm của các chất ức chế kết tụ tiểu cầu, các chất chống đông và các chất tiền tiêu sợi huyết.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất ức chế kết tụ tiểu cầu, ví dụ và tốt hơn là aspirin, clopidogrel, ticlopidine hoặc dipyridamole.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất ức chế thrombin, ví dụ và tốt hơn là ximelagatran, dabigatran, melagatran, bivalirudin hoặc enoxaparin.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất đối kháng GPIIb/IIIa, ví dụ và tốt hơn là tirofiban hoặc abciximab.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất ức chế yếu tố Xa, ví dụ và tốt hơn là rivaroxaban, apixaban, otamixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 hoặc SSR-128428.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với heparin hoặc dẫn xuất phân tử lượng thấp (low molecular weight - LMW) của heparin.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất đối kháng vitamin K, ví dụ và tốt hơn là coumarin.

Các tác nhân làm giảm huyết áp tốt hơn là các hợp chất từ nhóm gồm các chất đối kháng canxi, chất đối kháng angiotensin AII, các chất ức chế ACE, các chất ức chế NEP, các chất ức chế men vasopeptidaza, các chất đối kháng endothelin, các chất ức chế renin, các chất chẹn alpha, các chất chẹn beta, các chất đối kháng thụ thể mineralocorticoid và các chất lợi tiểu;

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất đối kháng canxi, ví dụ và tốt hơn là nifedipine, amlodipine, verapamil hoặc diltiazem.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất chẹn thụ thể alpha-1, ví dụ và tốt hơn là prazosin hoặc tamsulosin.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất chẹn beta, ví dụ và tốt hơn là propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol,

nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol hoặc bucindolol.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất đối kháng thụ thể angiotensin AII, ví dụ và tốt hơn là losartan, candesartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, olmesartan, eprosartan, embursartan hoặc azilsartan.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất ức chế men vasopectidaza hoặc chất ức chế men endopeptidaza trung tính (NEP), ví dụ như và tốt hơn là sacubitril, omapatrilat hoặc AVE-7688.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất đối kháng thụ thể angiotensin AII/chất ức chế NEP kép (ARNI), ví dụ và tốt hơn là LCZ696.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế ACE, ví dụ và tốt hơn là enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril, benazepril hoặctrandopril.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất đối kháng endothelin, ví dụ và tốt hơn là bosentan, darusentan, ambrisentan, tezosentan, sitaxsentan, avosentan, macitentan hoặc atrasentan.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế renin, ví dụ và tốt hơn là aliskiren, SPP-600 hoặc SPP-800.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng thụ thể mineralocorticoit, ví dụ và tốt hơn là finerenone, spironolactone, canrenone, kali canrenoate, eplerenone, esaxerenone (CS-3150), hoặc apararenone (MT-3995).

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với tác nhân lợi tiểu, ví dụ như và tốt hơn là furosemide, bumetanide, piretanide, torsemide, bendroflumethiazide, clothiazide, hydrochlorothiazide, xipamide, indapamide, hydroflumethiazide, methyclothiazide, polythiazide, trichloromethiazide, clothalidone, metolazone, quinethazone, acetazolamide, diclophenamide, methazolamide, glyxerine, isosorbide, manitol, amiloride hoặc triamterene.

Các chất làm thay đổi chuyển hóa chất béo tốt hơn được hiểu là các hợp chất từ nhóm của các chất ức chế CETP, các chất chủ vận thụ thể tuyến giáp, các chất ức chế tổng hợp cholesterol như các chất ức chế men HMG-CoA-reductaza hoặc ức chế tổng hợp squalen, các chất ức chế ACAT, các chất ức chế MTP, các chất chủ vận PPAR-alpha, PPAR-gama và/hoặc PPAR-delta, các chất ức chế hấp thu cholesterol, các chất hấp phụ axit mật dạng polyme, các chất ức chế tái hấp thu axit mật, các chất ức chế lipaza và các chất đối kháng lipoprotein(a).

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế CETP, ví dụ và tốt hơn là dalcetrapib, anacetrapib, BAY 60-5521 hoặc vacxin CETP (Avant).

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất chủ vận thụ thể tuyến giáp, ví dụ và tốt hơn là D-thyroxin, 3,5,3'-triiodothyronin (T3), CGS 23425 hoặc axitirome (CGS 26214).

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất ức chế HMG-CoA-reductaza thuộc họ statin, ví dụ và tốt hơn là lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin hoặc pitavastatin.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế tổng hợp squalen, ví dụ và tốt hơn là BMS-188494 hoặc TAK-475.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế ACAT, ví dụ và tốt hơn là avasimibe, melinamide, pactimibe, eflucimibe hoặc SMP-797.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế MTP, ví dụ và tốt hơn là implitapide, R-103757, BMS-201038 hoặc JTT-130.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất chủ vận PPAR-gama, ví dụ và tốt hơn là pioglitazone hoặc rosiglitazone.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất chủ vận PPAR-delta, ví dụ và tốt hơn là GW 501516 hoặc BAY 68-5042.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế hấp thu cholesterol, ví dụ và tốt hơn là ezetimibe, tiqueside hoặc pamaqueside.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế men lipaza, ví dụ và tốt hơn là orlistat.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất hấp phụ axit mật dạng polyme, ví dụ và tốt hơn là cholestyramin, colestipol, colesolvam, CholestaGel hoặc colestimide.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế tái hấp thu axit mật, ví dụ và tốt hơn là các chất ức chế ASBT (= IBAT) như AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 hoặc SC-635.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng lipoprotein(a), ví dụ và ưu tiên là gemcabene canxi (CI-1027) hoặc axit nicotinic.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất đối kháng TGFbeta, ví dụ và tốt hơn là pirfenidone hoặc fresolimumab.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế HIF-PH, ví dụ và ưu tiên là molidustat hoặc roxadustat.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất đối kháng CCR2, ví dụ và ưu tiên là CCX-140.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất đối kháng TNFalpha, ví dụ và ưu tiên là adalimumab.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất ức chế galectin-3, ví dụ và ưu tiên là GCS-100.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất chủ vận BMP-7, ví dụ và ưu tiên là THR-184.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất ức chế NOX1/4, ví dụ và ưu tiên là GKT-137831.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với thuốc ảnh hưởng đến sự chuyển hóa vitamin D, ví dụ và ưu tiên là cholecalciferol hoặc paracalcitol.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất kìm tế bào, ví dụ và ưu tiên là xyclophosphamit.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất ức chế miễn dịch, ví dụ và ưu tiên là ciclosporin.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất liên kết phosphat, ví dụ và ưu tiên là sevelamer hoặc lantan cacbonat.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất bắt chước canxi (calcimimetic) để điều trị chứng tăng năng tuyến cận giáp.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với các chất để điều trị thiếu hụt sắt, ví dụ và ưu tiên là các sản phẩm sắt.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với các chất để điều trị chứng tăng axit uric máu, ví dụ và ưu tiên là allopurinol hoặc rasburicase.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với hormon glycoprotein để điều trị bệnh thiếu máu, ví dụ và ưu tiên là erythropoietin.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với các sản phẩm sinh học dùng cho liệu pháp miễn dịch, ví dụ và ưu tiên là abatacept, rituximab, eculizumab hoặc belimumab.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất ức chế Jak, ví dụ và ưu tiên là ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib, CYT387, GSK2586184, lestauritinib, pacritinib (SB1518) hoặc TG101348.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với các chất tương tự prostacyclin để điều trị những vi huyết khối.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với liệu pháp kiềm, ví dụ và ưu tiên là natri bicarbonat.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất ức chế mTOR, ví dụ và ưu tiên là everolimus hoặc rapamycin.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất ức chế NHE3, ví dụ và ưu tiên là AZD1722.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất điều biến eNOS, ví dụ và ưu tiên là sapropterin.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất ức chế CTGF, ví dụ và ưu tiên là FG-3019.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất chống đái tháo đường (chất hạ đường huyết hoặc chống tăng đường huyết), ví dụ như và tốt hơn là insulin và các dẫn xuất, sulfonylure như tolbutamide, carbutamide, axetohexamide, clorpropamide, glipizide, gliclazide, glibenclamide, glyburide, glibornuride, gliquidone, glisoxepide, glycopyramide, glimepiride, JB253 và JB558, meglitinide như repaglinide và nateglinide, biguanide như metformin và buformin, thiazolidinedion như rosiglitazon và pioglitazon, chất ức chế alpha-glucosidaza như miglitol, acarboza và vogliboza, chất ức chế DPP4 như vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin, septagliptin và teneligliptin,

các chất tương tự GLP-1 như exenatide (cả exendin-4, liraglutide, lixisenatide và tasoglutide, hoặc SGLT chất ức chế (gliflozin) như canagliflozin, dapagliflozin và empagliflozin.

Theo phương án đặc biệt ưu tiên, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các chất lợi tiểu, chất đối kháng angiotensin AII, các chất ức chế ACE, các chất chặn thụ thể beta, các chất đối kháng thụ thể mineralocorticoid, các chất chống đái tháo đường, các nitrat hữu cơ và các chất cho NO, các chất hoạt hóa và kích thích guanylat xyclaza hòa tan (sGC), và các tác nhân co cơ dương tính.

Theo phương án đặc biệt ưu tiên khác, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các chất lợi tiểu, chất đối kháng angiotensin AII, các chất ức chế ACE, các chất chặn thụ thể beta, các chất đối kháng thụ thể mineralocorticoid, các chất chống đái tháo đường, các nitrat hữu cơ và các chất cho NO, các chất hoạt hóa và kích thích guanylat xyclaza hòa tan (sGC), chất chống viêm, chất ức chế miễn dịch, chất liên kết phosphat và/hoặc hợp chất điều hòa sự chuyển hóa vitamin D. Do đó, theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa ít nhất một trong các hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều tác nhân điều trị khác để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, nhất là các bệnh nêu trên.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng, ở dạng như vậy hoặc trong các chế phẩm, trong nghiên cứu và chẩn đoán, hoặc ở dạng làm tiêu chuẩn tham chiếu phân tích và tương tự, những dạng này cũng đã biết trong lĩnh vực này.

Khi các hợp chất theo sáng chế được dùng làm dược phẩm, cho người hoặc các động vật có vú khác, bản thân các hợp chất này có thể được dùng hoặc ở dạng dược phẩm chứa, ví dụ, từ 0,1% đến 99,5% (tốt hơn nữa từ 0,5% đến 90%) hoạt chất kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dùng.

Do đó, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế, thông thường cùng với một hoặc nhiều tá dược trợ, không độc. Dược phẩm này là hữu ích để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, nhất là các bệnh nêu trên.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có hoạt tính trên toàn thân và/hoặc tại chỗ. Đối với mục đích này, các dược phẩm có thể được dùng theo cách thích hợp, ví dụ như theo đường uống, đường ngoài tiêu hóa, đường phổi, đường mũi, đường dưới lưỡi, đường lưỡi, đường miệng má, đường trực tràng, đường âm đạo, đường da, đường qua da, đường kết mạc, đường tai hoặc đường cấy dưới da hoặc đặt stent.

Đối với các đường dùng này, có thể dùng các hợp chất theo sáng chế dưới các dạng dùng thích hợp.

Để dùng theo đường uống, có thể phối chế các hợp chất theo sáng chế thành các dạng liều bào chế đã biết trong lĩnh vực để phân phối hợp chất theo sáng chế một cách nhanh chóng và/hoặc theo cách được cải biến, ví dụ như viên nén (viên nén không bọc hoặc có bọc, ví dụ với nguyên liệu bọc tan trong ruột hoặc để giải phóng có kiểm soát mà các nguyên liệu phủ này hòa tan chậm hoặc không hòa tan), viên nén phân hủy theo đường uống, dạng bao màng/viên nhện, bao màng/đông khô, viên nang (ví dụ, viên nang gelatin cứng hoặc mềm), viên nén bọc đường, dạng hạt, hạt nhỏ, bột, nhũ tương, huyền phù, sol khí hoặc dung dịch. Có thể kết hợp các hợp chất theo sáng chế ở dạng tinh thể và/hoặc vô định hình và/hoặc dạng hòa tan vào trong các dạng liều bào chế.

Việc dùng theo đường ngoài tiêu hóa có thể được thực hiện để tránh bước hấp thu (ví dụ, theo đường tĩnh mạch, đường trong động mạch, đường trong tim, đường trong ống sống hoặc ống sống vùng thắt lưng) hoặc bao gồm bước hấp thu (ví dụ, theo đường trong cơ, đường dưới da, đường trong da, đường qua da hoặc đường trong phúc mạc). Các dạng dùng mà thích hợp để dùng theo đường ngoài tiêu hóa là, ngoài những dạng khác, các chế phẩm để tiêm và để truyền ở dạng dung dịch, huyền phù, nhũ tương, đông khô hoặc bột vô khuẩn.

Các ví dụ thích hợp để dùng theo các đường dùng khác là các dạng dược phẩm để dùng theo đường xông hít [ngoài những dạng khác, dạng bột xông hít, khí dung], nhỏ giọt ở mũi, dung dịch nhỏ mũi, phun xịt mũi; viên nén/bao màng/viên nhện/viên nang để dùng theo đường lưỡi, dưới lưỡi hoặc miệng má; dạng đạn đặt; nhỏ mắt, mỡ bôi mắt, rửa mắt, đặt trong ổ mắt, nhỏ tai, phun xịt ở tai, bột dùng ở tai, rửa tai, tắm bông ngoáy tai; viên nang âm đạo, huyền phù nước (nước xức, hỗn hợp lắc khi dùng),

huyền phù ưa béo, nhũ tương, mỡ bôi, kem bôi, các hệ trị liệu qua da (ví dụ như tấm dán), sữa, bột nhão, bột, bột tạo bụi, mô cấy hoặc stent.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được hợp nhất vào các dạng sử dụng nêu trên. Thao tác này có thể được thực hiện theo cách đã biết bằng cách trộn với các tá dược được dụng. Các tá dược được dụng bao gồm, ngoài những tá dược khác,

- chất độn và chất mang (ví dụ, xenluloza, xenluloza vi tinh thể (ví dụ như Avicel®), lactoza, manitol, tinh bột, canxi phosphat (ví dụ như Di-Cafos®)),
- nền mỡ (ví dụ mỡ bôi trơn, parafin, triglyxerit, sáp, sáp lông cừu, rượu từ sáp lông cừu, mỡ lông cừu, mỡ ưa nước, polyetylen glycol),
- nền cho dạng đạn đặt (ví dụ polyetylen glycol, bơ cacao, chất béo ở dạng rắn),
- dung môi (ví dụ nước, etanol, isopropanol, glyxerol, propylen glycol, dầu béo triglyxerit có chiều dài mạch trung bình, polyetylen glycol ở dạng lỏng, parafin),
- các chất hoạt diện, chất nhũ hóa, chất phân tán hoặc chất thấm ướt (ví dụ, natri dodexyl sulfat, lexithin, phospholipit, rượu béo (ví dụ như Lanette®), các este của axit béo với sorbitan (ví dụ như Span®), các este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan (ví dụ như Tween®), các glyxerit của axit béo với polyoxyetylen (ví dụ như Cremophor®), các este của axit béo với polyoxetylen, các ete của rượu béo với polyoxyetylen, các este của axit béo với glyxerol, các poloxamer (ví dụ như Pluronic®),
- các chất đệm, axit và bazơ (ví dụ phosphat, cacbonat, axit xitric, axit axetic, axit clohydric, dung dịch natri hydroxit, amoni cacbonat, trometamol, trietanolamin),
- các chất đẳng trương (ví dụ glucoza, natri clorua),
- các chất hấp phụ (ví dụ, silic oxit có độ phân tán cao),
- chất làm tăng độ nhớt, chất tạo gel, chất làm đặc và/hoặc chất kết dính (ví dụ, polyvinylpyrrolidon, metylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, natri-carboxymetylxenluloza, tinh bột, carbomer, axit polyacrylic, ví dụ như Carbopol®, alginat, gelatin),

- chất phân hủy (ví dụ, tinh bột biến tính, carboxymetylxenluloza-natri, tinh bột natri glycolat (ví dụ như Explotab®), polyvinylpyrrolidon liên kết ngang, croscarmeloza-natri (ví dụ như AcDiSol®)),
- chất điều chỉnh tốc độ chảy, chất làm trơn, chất trượt và chất tách khuôn (ví dụ, magie stearat, axit stearic, bột talc, silic oxit có độ phân tán cao (ví dụ như Aerosil®)),
- nguyên liệu bọc (ví dụ, đường, senlac) và các chất tạo màng dùng cho các các màng hoặc màng khuếch tán mà chúng hòa tan nhanh chóng hoặc theo cách được cải biến (ví dụ, polyvinylpyrrolidon (ví dụ như Kollidon®), rượu polyvinyl, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, etylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza phtalat, xenluloza axetat, xenluloza axetat phtalat, polyacrylat, polymethacrylat, ví dụ như Eudragit®)),
- nguyên liệu bao nang (ví dụ gelatin, hydroxypropylmetylxenluloza),
- các polyme tổng hợp (ví dụ, polylactit, polyglycolit, polyacrylat, polymetacrylat (ví dụ như Eudragit®), polyvinylpyrrolidon (ví dụ như Kollidon®), rượu polyvinyl, polyvinyl axetat, polyetylen oxit, polyetylen glycol và các copolyme và copolyme khối của chúng),
- các chất dẻo hóa (ví dụ polyetylen glycol, propylen glycol, glyxerol, triaxetin, triaxetyl xitrat, dibutyl phtalat),
- các chất tăng cường tính thấm,
- các chất làm ổn định (ví dụ các chất chống oxy hóa như, ví dụ, axit ascorbic, ascorbyl palmitat, natri ascorbat, butylhydroxyanisol, butylhydroxytoluen, propyl galat),
- các chất bảo quản (ví dụ paraben, axit sorbic, thiomersal, benzalkonium clorua, clohexidin axetat, natri benzoat),
- các chất tạo màu (ví dụ các chất màu vô cơ như, ví dụ, các oxit sắt, titan dioxit),
- chất tạo hương, chất tạo ngọt, chất che giấu mùi và/hoặc vị.

Sáng chế còn đề cập đến được phẩm chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, thông thường cùng với một hoặc nhiều tá dược được dụng. Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng được phẩm theo sáng chế.

Dựa vào các kỹ thuật xét nghiệm chuẩn đã biết để đánh giá hợp chất hữu ích trong điều trị các rối loạn tim mạch và thận, bằng các xét nghiệm độc tính chuẩn và bằng các thử nghiệm phân tích dược lý chuẩn để quyết định việc điều trị tình trạng bệnh xác định ở trên ở động vật có vú, và bằng cách so sánh các kết quả này với kết quả của các thành phần hoạt tính hoặc thuốc đã biết được sử dụng để điều trị các tình trạng bệnh này, liều lượng hiệu quả của hợp chất theo sáng chế có thể được xác định một cách dễ dàng để điều trị cho mỗi một chỉ định mong muốn. Lượng hoạt chất cần sử dụng trong điều trị cho một trong số các tình trạng bệnh này có thể thay đổi nhiều theo các đánh giá như hợp chất cụ thể và đơn vị liều lượng sử dụng, phương thức dùng, thời gian điều trị, tuổi và giới tính của bệnh nhân được điều trị và bản chất và mức độ tình trạng bệnh lý cần điều trị.

Tổng lượng hoạt chất cần được sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 0,001mg/kg đến 200mg/kg thể trọng mỗi ngày và tốt hơn từ 0,01mg/kg đến 20mg/kg thể trọng mỗi ngày. Phác đồ liều lượng hữu ích trên lâm sàng nằm trong khoảng từ một đến ba lần một ngày đến một lần mỗi 4 tuần. Ngoài ra, có thể có "những ngày nghỉ thuốc" trong đó, bệnh nhân không được dùng thuốc trong một thời gian nhất định, có thể có lợi đối với sự cân bằng chung giữa tác dụng dược lý và khả năng dung nạp. Liều lượng đơn vị có thể chứa từ 0,5mg đến 1500mg hoạt chất, và có thể được sử dụng một hoặc nhiều lần mỗi ngày hoặc dưới một lần mỗi ngày. Liều lượng trung bình hàng ngày để dùng theo đường tiêm, bao gồm tiêm tĩnh mạch, trong bắp, dưới da và ngoài đường tiêu hóa, và sử dụng các kỹ thuật truyền tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,01 đến 200mg/kg tổng thể trọng. Theo cách minh họa, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng theo đường ngoài tiêu hóa ở mức liều lượng từ khoảng 0,001mg/kg đến khoảng 10 mg/kg, tốt hơn từ khoảng 0,01mg/kg đến khoảng 1mg/kg thể trọng. Trong trường hợp dùng theo đường uống, khoảng liều lượng minh họa từ khoảng 0,01 đến 100mg/kg, tốt hơn từ khoảng 0,01 đến 20mg/kg, và tốt hơn nữa từ khoảng 0,1 đến 10mg/kg thể trọng. Các khoảng nằm giữa các giá trị nêu trên cũng được dự tính là một phần của sáng chế.

Đương nhiên, phác đồ liều lượng ban đầu và tiếp tục cụ thể cho mỗi một bệnh nhân sẽ thay đổi tùy theo bản chất và mức độ nặng của tình trạng bệnh được xác định bởi bác sỹ chẩn đoán, hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, tuổi và tình trạng toàn thân của bệnh nhân, thời gian dùng, đường dùng, tốc độ bài tiết thuốc, sự kết hợp thuốc và yếu tố tương tự. Phương thức điều trị mong muốn và số lượng liều lượng của hợp chất theo sáng chế hoặc muối hoặc este được dùng hoặc chế phẩm của chúng có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này bằng cách sử dụng các xét nghiệm điều trị thông thường.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phương án minh họa sau đây để minh họa cho sáng chế. Sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Trừ khi được xác định theo cách khác, tỷ lệ % trong các thử nghiệm và ví dụ sau là theo khối lượng; các phần là theo khối lượng. Tỷ lệ dung môi, tỷ lệ pha loãng và nồng độ được nêu đối với dịch lỏng/dung dịch lỏng mỗi loại được tính theo thể tích.

Phần thực nghiệm

Các dạng đỉnh NMR được chỉ ra khi chúng xuất hiện trong các phổ, hiệu ứng thứ bậc cao hơn khả dĩ không được xem xét. Các tên hóa học được tạo ra bằng cách sử dụng phần mềm ACD/Name từ ACD/Labs. Trong một số trường hợp, tên gọi được chấp nhận thông thường của các chất phản ứng sẵn có trên thị trường được sử dụng thay cho tên gọi được tạo ra bởi ACD/Name.

Bảng 1 sau liệt kê các chữ viết tắt được sử dụng trong phần này và trong phần Ví dụ miễn là chúng không được giải thích trong bản mô tả. Các chữ viết tắt khác có nghĩa thông thường của chúng mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết.

Bảng 1: Các chữ viết tắt

Bảng sau đây liệt kê các chữ viết tắt được sử dụng ở đây.

Chữ viết tắt

Ý nghĩa

br

vạch rộng (tín hiệu ^1H - NMR)

Chữ viết tắt	Ý nghĩa
CI	ion hóa hóa học
d	vạch đôi (tín hiệu ^1H - NMR)
dd	bộ kép vạch đôi (tín hiệu ^1H - NMR)
DMSO	dimethylsulfoxit
ESI	ion hóa phun điện (ES)
h	giờ
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
LC-MS	sắc ký lỏng - phổ khối
m	đa vạch (tín hiệu ^1H - NMR)
min	phút
MS	phổ khối
NMR	phổ cộng hưởng từ hạt nhân: dịch chuyển hóa học (δ) được tính theo ppm. Độ dịch chuyển hóa học được hiệu chỉnh bằng cách đặt tín hiệu DMSO đến 2,50 ppm trừ khi có quy định khác.
Rt	thời gian lưu (như được đo bằng HPLC hoặc UPLC) tính theo phút
s	vạch đơn (tín hiệu ^1H - NMR)
SQD	bộ dò tứ cực đơn
t	vạch ba (tín hiệu ^1H - NMR)
THF	tetrahydrofuran
UPLC	phương pháp sắc ký lỏng siêu hiệu năng

Các khía cạnh của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này được minh họa bằng các ví dụ sau, là các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ.

Các thử nghiệm kiểm tra ví dụ được mô tả ở đây dùng để minh họa sáng chế và sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ xác định này.

Phần thực nghiệm-Phần chung

Toàn bộ các chất phản ứng, mà việc tổng hợp chúng không được mô tả trong phần thực nghiệm, là sẵn có trên thị trường, hoặc là hợp chất đã biết hoặc có thể được tạo thành từ hợp chất đã biết bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Hợp chất và hợp chất trung gian được tạo ra bằng phương pháp theo sáng chế có thể cần phải tinh chế. Phương pháp tinh chế các hợp chất hữu cơ là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này kỹ thuật này và có thể có nhiều cách tinh chế hợp chất này. Trong một số trường hợp, có thể không cần thiết phải tinh chế. Trong một số trường hợp, hợp chất có thể được tinh chế bằng phương pháp kết tinh. Trong một số trường hợp, tạp chất có thể được khuấy lên nhờ sử dụng dung môi thích hợp. Trong một số trường hợp, hợp chất này có thể được tinh chế bằng phương pháp sắc ký, đặc biệt là sắc ký cột nhanh, ví dụ bằng cách sử dụng ống silicagel đã được nhồi trước, ví dụ, ống Biotage SNAP KP-Sil[®] hoặc KP-NH[®] kết hợp với hệ tự động tinh chế Biotage (SP4[®] hoặc Isolera One[®]) và chất rửa giải như gradien gồm hexan/ethyl axetat hoặc diclometan/metanol. Trong một số trường hợp, hợp chất có thể được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế nhờ sử dụng, ví dụ, hệ tinh chế tự động Waters được trang bị đầu dò mảng diot và/hoặc khối phổ kế ion hóa phun điện trực tuyến kết hợp với cột pha đảo nạp sẵn thích hợp và dung môi rửa giải, ví dụ như gradien gồm nước và axetonitril mà hỗn hợp này có thể chứa các chất phụ gia như axit trifloaxetic, axit formic hoặc dung dịch amoniac.

Trong một số trường hợp, các phương pháp tinh chế như được mô tả trên đây có thể cung cấp cho hợp chất theo sáng chế có đủ nhóm chức bazơ hoặc axit ở dạng muối, như trong trường hợp hợp chất theo sáng chế đủ nhóm chức bazơ, ví dụ là muối trifloaxetat hoặc format, hoặc trong trường hợp hợp chất theo sáng chế đủ nhóm chức axit, ví dụ là muối amoni. Muối thuộc loại này có thể được biến đổi lần lượt thành

dạng bazơ tự do hoặc axit tự do của nó, bằng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, hoặc được sử dụng dưới dạng muối trong các thử nghiệm sinh học tiếp theo. Cần phải hiểu rằng dạng cụ thể (ví dụ, muối, bazơ tự do, v.v.) của hợp chất theo sáng chế như được tách và như được mô tả trong bản mô tả này là không nhất thiết chỉ ở dạng trong đó hợp chất này có thể áp dụng cho thử nghiệm sinh học để định lượng hoạt tính sinh học đặc hiệu.

Quy trình UPLC-MS chuẩn

Phương pháp 1 (LC/MS):

Thiết bị: Agilent MS Quad 6150; HPLC: Agilent 1290; cột: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 x 2,1 mm; Dung môi rửa giải A: 1 l nước + 0,25 ml axit formic 99%, dung môi rửa giải B: 1 l axetonitril + 0,25 ml axit formic 99%; Gradient: 0,0 phút 90% A $\rightarrow$ 0,3 phút 90% A $\rightarrow$ 1,7 phút 5% A $\rightarrow$ 3,0 phút 5% A Lò: 50°C; Dòng: 1,20 ml/phút; phát hiện UV: 205 – 305 nm.

Phương pháp 2 (LC/MS):

Thiết bị: Hệ Waters ACQUITY SQD UPLC System; cột: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 x 1mm; Dung môi rửa giải A: 1 l nước + 0,25 ml axit formic 99%, dung môi rửa giải B: 1 l axetonitril + 0,25 ml axit formic 99%; Gradient: 0,0 phút 90% A $\rightarrow$ 1,2 phút 5% A $\rightarrow$ 2,0 phút 5% A Lò: 50°C; Dòng: 0,40 ml/phút; phát hiện UV: 208 – 400 nm.

Phương pháp 3 (LC/MS):

Thiết bị MS: Thermo Scientific FT-MS; Gerätetyp UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000; cột: Waters, HSST3, 2,1 x 75 mm, C18 1,8 μ m; dung môi rửa giải A: 1 l nước + axit formic 0,01%; dung môi rửa giải B: 1 l axetonitril + axit formic 0,01%; gradient: 0,0 phút 10% B $\rightarrow$ 2,5 phút 95% B $\rightarrow$ 3,5 phút 95% B; Lò: 50°C; Dòng: 0,90 ml/phút; phát hiện UV: 210 nm/ khoảng tích hợp tối ưu 210-300 nm.

Phương pháp 4 (LC/MS):

Thiết bị: Hệ Waters ACQUITY SQD UPLC System; cột: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 x 1mm; Dung môi rửa giải A: 1 l nước + 0,25ml axit formic 99%, dung môi rửa giải B: 1 l axetonitril + 0,25 ml axit formic 99%; Gradient: 0,0 phút

95% A $\rightarrow$ 6,0 phút 5% A $\rightarrow$ 7,5 phút 5% A Lò: 50°C; Dòng: 0,35 ml/phút; phát hiện UV: 210 – 400 nm.

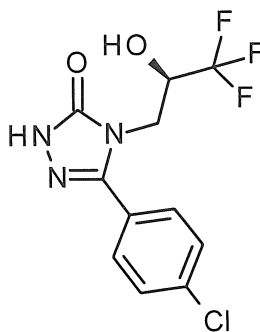
Phương pháp 5 (HPLC điều chế):

Cột: Chromatorex hoặc Reprosil C18 10 μ m; 125 x 30 mm, dòng: 75 ml/phút, thời gian chạy: 20 phút, phát hiện ở 210 nm, dung môi rửa giải A: nước + 0,1% axit formic, dung môi rửa giải B: axetonitril + 0,1% axit formic; Gradient: 3 phút 10% B; 17,5 phút : 95% B; 19,5 phút 100% B, 20 phút 10% B.

Phần thực nghiệm – Nguyên liệu ban đầu và các hợp chất trung gian

Ví dụ 1A

5-(4-Clophenyl)-4-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



Dung dịch chứa 5-(4-clophenyl)-4-(3,3,3-triflo-2,2-dihydroxypropyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on (quy trình điều chế được mô tả như Ví dụ 4A trong WO 2010/105770-A1) (10,0 g, 30,9 mmol), N-[(1R,2R)-2-amino-1,2-diphenyletyl]-4-metylbenzensulfonamit (56,6 mg, 154 μ mol) và 1-metyl-4-(propan-2-yl)benzen – dicloruteni (47,3 mg, 77,2 μ mol) trong etyl axetat được xử lý bằng trietylamin (8,6 ml, 62 mmol) tiếp đó bổ sung axit formic (5,8 ml, 150 mmol). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 3 h và sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với axit clohydric (70 ml, 1N). Pha hữu cơ được rửa hai lần bằng axit clohydric (1N). Pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm bay hơi. Cặn được cho lại vào metanol (22,5 ml) và huyền phù thu được được gia nhiệt đến 60°C cho đến khi chất rắn được hòa tan hoàn toàn. Axit clohydric (22,5 ml, 1N) được bổ sung vào và huyền phù thu được

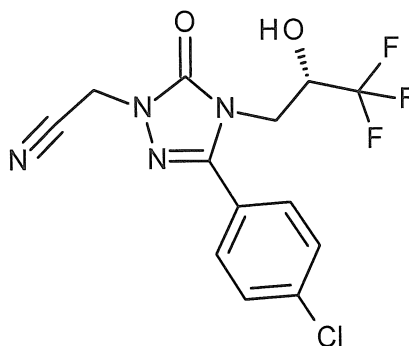
được gia nhiệt ở 78°C trong 10 phút và làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra và làm khô trong điều kiện chân không. Chất rắn được cho lại vào axit clohydric (30 ml, 1N), gia nhiệt ở 35°C. Huyền phù thu được được xử lý bằng metanol (30 ml), gia nhiệt 4 h ở 35°C và lọc ra ở 35°C. Dịch lọc được làm bay hơi tạo ra 4,9 g (lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) = 99,6%, 51% theo lý thuyết) 5-(4-clophenyl)-4-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,40$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 308$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO): δ [ppm] = 12,10 (s, 1H), 7,52 - 7,79 (m, 4H), 6,84 (d, 1H), 3,54 - 4,52 (m, 3H).

Ví dụ 2A

{3-(4-Clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}axetonitril



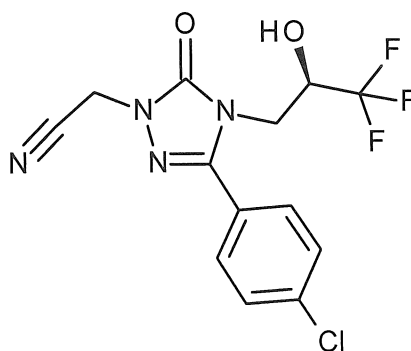
Trong bình phản ứng 2 L, 100 g (273 mmol) axit {3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}axetic (quy trình điều chế được mô tả như Ví dụ 8A trong WO 2010/105770-A1), 43,3 g (547 mmol) pyridin và 33 mg (0,3 mmol) 4-dimetylaminopyridin được hòa tan trong 300 ml THF. Dung dịch thu được được xử lý ở 5°C bằng 52,8 g (438 mmol) 2,2-dimetylpropanoylclorua trong 15 phút và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Sau khi làm lạnh xuống 0°C, 183 mL dung dịch amoniac 28% được bổ sung vào trong 1 h trong khi nhiệt độ dung dịch được giữ trong khoảng từ 10°C đến 20°C và sau đó hỗn hợp thu được được khuấy ở 5°C trong một khoảng thời gian nữa là 1 h. Sau đó, 500 ml metyl tert-butylete và 300 ml dung dịch nước axit xitric 20% được bổ sung vào trong khi giữ nhiệt độ bên trong nằm trong khoảng từ 10°C đến 20°C. Các pha được phân tách và pha hữu cơ được rửa bằng 300 mL dung

dịch nước axit xitric 20%, tiếp đó bằng 300 ml dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa và cuối cùng bằng 300 mL dung dịch nước natri clorua 10%. Pha hữu cơ được làm bay hơi ở 60°C trong điều kiện áp suất giảm cho đến khi thu được cặn có dầu. Sau đó, 300 ml THF được bổ sung vào và dung dịch được làm bay hơi lần nữa cho đến khi thu được dung dịch có dầu. Thao tác này được lặp lại lần thứ hai. Cặn có dầu được cho lại vào 360 ml THF và xử lý bằng 172 g (820 mmol) anhydrit của axit trifloaxetic trong 20 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 20°C. Sau đó, dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. 720 ml 4-metyl-2-pentanone và 650 ml dung dịch nước natri hydroxit 7,5% được bổ sung vào ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 20°C. Cuối cùng, giá trị pH được điều chỉnh đến pH = 9,5 bằng cách sử dụng dung dịch nước natri hydroxit 7,5%. Sau khi tách pha, pha hữu cơ được rửa hai lần bằng 450 ml dung dịch nước natri clorua 10%. Pha hữu cơ được làm bay hơi ở nhiệt độ 80°C trong điều kiện áp suất giảm trong khi 1200 ml n-heptan được bổ sung vào. Huyền phù thu được được làm lạnh xuống 20°C và chất rắn thu được được lọc ra và rửa bằng 200 ml n-heptan và sau đó làm khô trong điều kiện áp suất giảm (50°C, 30 mbar) tạo ra 88 g (93% theo lý thuyết) {3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl}axetonitril ở dạng chất rắn.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,78 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,17 (s, 2 H), 4,34-4,23 (m, 1 H), 3,98 (dd, 1H), 3,81 (dd, 1H).

Ví dụ 3A

{3-(4-Clophenyl)-5-oxo-4-[(2*R*)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl}axetonitril



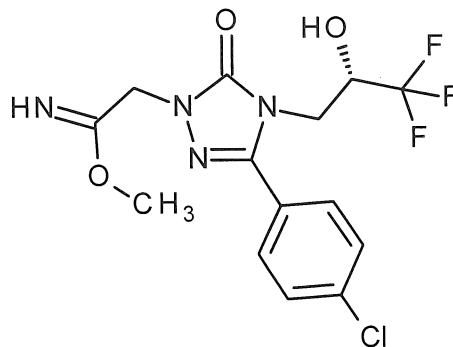
Dung dịch chứa 40 g (130 mmol) 5-(4-Clophenyl)-4-[(2*R*)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (Ví dụ 1A) trong 400 ml

methylisobutyl keton được xử lý bằng 17,9 g (143 mmol) bromoaxetonitril và 53,9 g (390 mmol) kali cacbonat và khuấy trong 4 giờ ở 60°C. Sau khi làm lạnh xuống 20°C, 200 ml nước được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Sau khi tách pha, pha hữu cơ được rửa bằng 200 ml nước. Pha hữu cơ được làm bay hơi ở 80°C trong điều kiện áp suất giảm trong khi 300 ml n-heptan được bổ sung vào. Huyền phù thu được được làm lạnh xuống 20°C và chất rắn thu được được lọc ra và rửa bằng 50 ml n-heptan và sau đó làm khô trong điều kiện áp suất giảm (50°C, 30 mbar) tạo ra 25,2 g (56% theo lý thuyết) {3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}axetonitril.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,78 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,17 (s, 2 H), 4,34-4,23 (m, 1 H), 3,98 (dd, 1H), 3,81 (dd, 1H).

Ví dụ 4A

Metyl-2-{3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}etanimidat



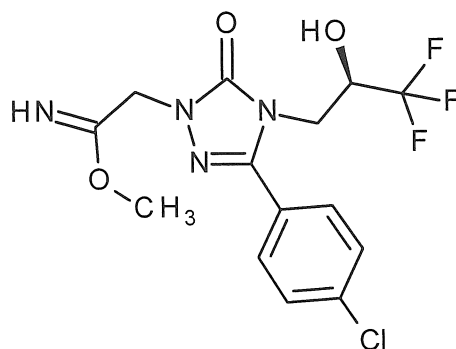
Trong bình phản ứng 4 L, 200 g (576,9 mmol) {3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}axetonitril (Ví dụ 2A) trong 1600 ml metanol được xử lý bằng 5,2 g (28 mmol) natri metanolat (30% trong metanol) và hỗn hợp thu được được khuấy ở 50°C trong 2,5 giờ. Sau đó, dung dịch được làm bay hơi ở 50°C trong điều kiện áp suất giảm cho đến khi thu được dung dịch có dầu. 2000 ml metyl tert-butylete được bổ sung vào và dung dịch được cô cho đến khi đạt được thể tích 800 ml. Sau đó, 3000 ml n-heptan được bổ sung vào và huyền phù được tạo ra. Sau khi làm mát ở 20°C, chất rắn được lọc và rửa bằng 500 ml n-heptan và sau đó làm khô trong điều kiện áp suất giảm (50°C, 30 mbar) tạo ra 175 g

(80% theo lý thuyết) methyl 2-{3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}etanimidat ở dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8,01 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 6,93 (br. s, 1H), 4,50 (s, 2 H), 4,35-4,23 (m, 1 H), 3,96 (dd, 1H), 3,81 (dd, 1H), 3,67 (s, 3 H).

Ví dụ 5A

Metyl-2-{3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}etanimidat

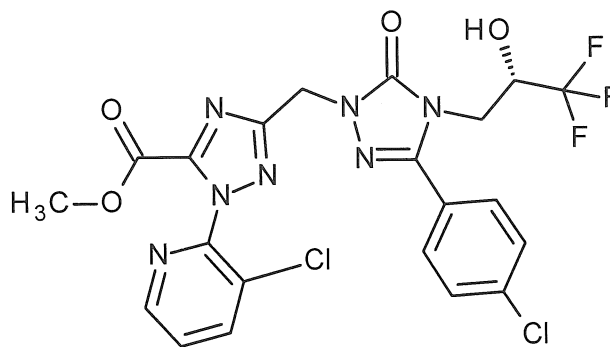


Dung dịch chứa 8,58 g (24,7 mmol) {3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}axetonitril (Ví dụ 3A) trong metanol (43 ml) được xử lý bằng 229 μl (1,24 mmol) dung dịch natri metoxit (30% trong metanol). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó làm bay hơi tạo ra 9,31 g (99% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 8,01 (s, 1H), 7,81-7,58 (m, 4H), 7,00-6,84 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,40-4,23 (m, 1H), 4,04-3,74 (m, 2H), 3,66 (s, 3H).

Ví dụ 6A

Metyl 3-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1-(3-clopyridin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxylat



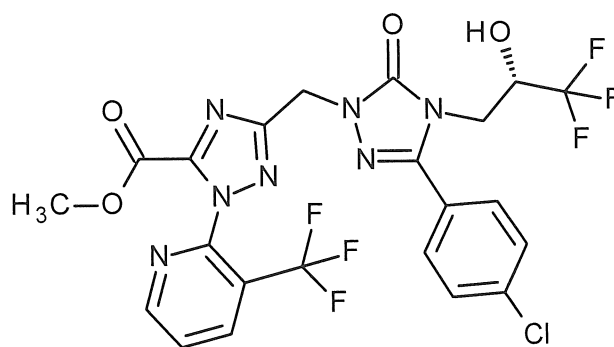
Dung dịch chứa 150 mg metyl-2-{3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}etanimidat (Ví dụ 4A) (26,4 mmol) trong 3 ml THF được làm lạnh xuống 0°C và sau đó xử lý bằng 58,2 mg (0,48 mmol) metyl clooxoaxetat và 275 μ L (1,58 mmol) N,N-diisopropyletylamin. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 h và làm lạnh lần nữa xuống 0°C. 62,6 mg (0,436 mmol) 3-clo-2-hydrazinopyridin sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và sau đó khuấy trong 1 h, tiếp đó là 1 h ở 120°C trong lọ bịt kín trong điều kiện bức xạ vi sóng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 5). Làm đông khô nhanh sản phẩm chứa các phân đoạn tạo ra 25,3 mg (11% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,82$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 558,1[M+H]^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 8,70\text{-}8,24$ (m, 2H), 7,89-7,56 (m, 5H), 6,92 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,46-4,20 (m, 1H), 3,79 (s, 5H).

Ví dụ 7A

Metyl 3-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1-[3-(triflometyl)pyridin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxylat



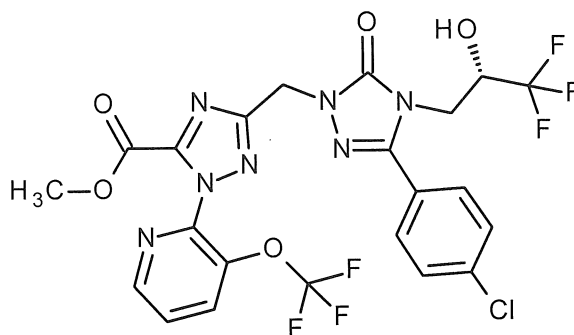
Dung dịch chứa 1,0 g metyl-2-{3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}etanimidat (Ví dụ 4A) (2,64 mmol) trong 20 ml 1,4-dioxan được làm lạnh xuống 10°C và sau đó xử lý bằng 388 mg (3,17 mmol) metyl clooxoaxetat và 0,55 mL (3,18 mmol) N,N-diisopropyletylamin. Sau đó, hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút. Dung dịch được khuấy sơ bộ chứa 1,10 g (3,17 mmol) 2-hydrazino-3-(triflometyl)pyridin (muối 4-metylbensensulfonat 1:1), 0,65 mL (3,72 mmol) N,N-diisopropyletylamin và 506 mg (3,19 mmol) đồng(II) sulfat khan trong 10 mL 1,4-dioxan được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và sau đó hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, nước được bổ sung vào và pha nước được chiết bằng etyl axetat, các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng dung dịch nước natri clorua, làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi trong chân không tạo ra 777 mg (50% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,00$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 592,6$ $[M+H]^+$

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 8,93$ (d, 1H), 8,60 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,67-7,57 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,37-4,22 (m, 1H), 4,10-3,97 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H).

Ví dụ 8A

Metyl 3-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1-[3-(triflometoxy)pyridin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxylat



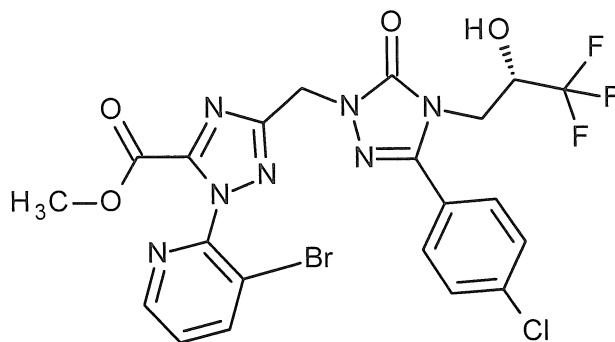
Dung dịch chứa 150 mg metyl-2-{3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}etanimidat (Ví dụ 4A) (0,40 mmol) trong 3 ml THF được làm lạnh xuống 0°C và được xử lý bằng 58 mg (0,48 mmol) metyl clooxoaxetat và 275 μ L (1,58 mmol) N,N-diisopropyletylamin. Hỗn hợp thu

được được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và sau đó khuấy trong 1 h và sau đó làm lạnh lần nữa xuống 0°C. Sau đó, 159 mg (0,44 mmol) 2-hydrazino-3-(triflometoxy)pyridin (muối 4-metylbenzensulfonat 1:1) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 h, tiếp đó là 1 h ở 120°C trong lọ bịt kín trong điều kiện bức xạ vi sóng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 5). Làm đông khô nhanh sản phẩm chứa các phân đoạn tạo ra 51,5 mg (21% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn.

LC-MS (Phương pháp 2): R_t = 1,02 phút; MS (ESIpos): m/z = 608,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 9A

Metyl 1-(3-bromopyridin-2-yl)-3-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxylat



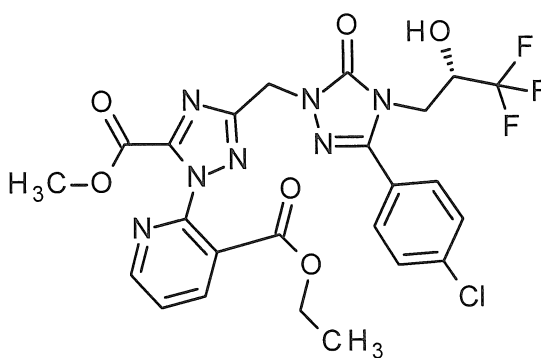
Dung dịch chứa 1,0 g metyl-2-{3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}etanimidat (Ví dụ 4A) (2,64 mmol) trong 20 ml 1,4-dioxan được làm lạnh xuống 10°C và sau đó xử lý bằng 388 mg (3,17 mmol) metyl clooxoaxetat và 0,55 mL (3,18 mmol) N,N-diisopropyletylamin. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút. Dung dịch được khuấy sơ bộ chứa 595 mg (3,17 mmol) 3-bromo-2-hydrazinopyridin và 506 mg (3,19 mmol) đồng(II) sulfat khan trong 10 mL 1,4-dioxan được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, nước được bổ sung vào và pha nước được chiết bằng etyl axetat, các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng dung dịch nước natri clorua, làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, xyclohexan/EtOAc 12% → 100%), tạo ra 696 mg (44% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,82$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 602,0$ $[M+H]^+$.

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 8,63$ (dd, 1H), $8,45$ (dd, 1H), $7,76$ (d, 2H), $7,66$ (dd, 1H), $7,62$ (d, 2H), $6,92$ (d, 1H), $5,22$ (s, 2H), $4,38-4,25$ (m, 1H), $4,09-3,96$ (m, 1H), $3,85$ (dd, 1H), $3,79$ (s, 3H).

Ví dụ 10A

Etyl 2-[3-($\{3-(4\text{-clophenyl})-5\text{-oxo-4-}[(2S)\text{-}3,3,3\text{-triflo-2-hydroxypropyl}]-4,5\text{-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}\}$ metyl)-5-(metoxycarbonyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]nicotinat



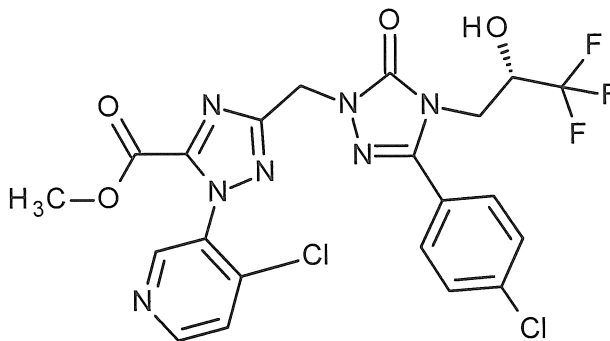
Dung dịch chứa 2,35 g metyl-2-{3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}etanimidat (Ví dụ 4A) (26,19 mmol) trong 47 ml 1,4-dioxan được làm lạnh xuống $10^\circ C$ và sau đó xử lý bằng 910 mg (7,41 mmol) metyl clooxoaxetat và 1,20 mL (7,41 mmol) N,N-diisopropyletylamin. Sau đó, hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút. Dung dịch được khuấy sơ bộ chứa 1,87 g (7,41 mmol) etyl 2-hydrazinonicotinat và 1,45 mg (9,10 mmol) đồng(II) sulfat khan trong 23 mL 1,4-dioxan được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp thu được được khuấy trong 96 h ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, diclometan/metanol, 92/8), tạo ra 833 mg (23% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 0,98$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 596,1$ $[M+H]^+$

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 8,82$ (dd, 1H), $8,51$ (dd, 1H), $7,85$ (dd, 1H), $7,75$ (d, 2H), $7,65-7,57$ (m, 2H), $6,91$ (d, 1H), $5,17$ (s, 2H), $4,38-4,24$ (m, 1H), $4,13-3,96$ (m, 3H), $3,85$ (dd, 1H), $3,77$ (s, 3H), $0,97$ (t, 3H).

Ví dụ 11A

Metyl 3-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1-(4-clopyridin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxylat



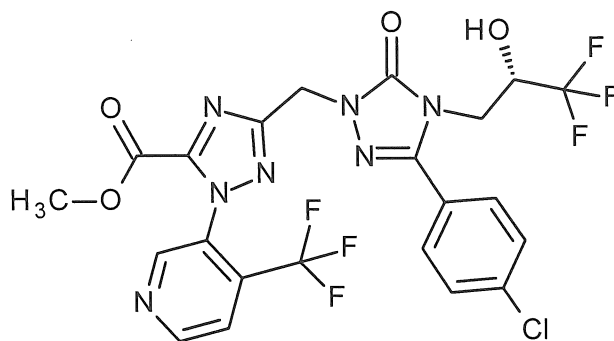
Dung dịch chứa 1,0 g metyl-2-{3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}etanimidat (Ví dụ 4A) (2,64 mmol) trong 18 ml THF được làm lạnh xuống 0°C và được xử lý bằng 388 mg (3,17 mmol) metyl clooxoaxetat và 1,06 mL (6,07 mmol) N,N-diisopropyletylamin. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và sau đó khuấy trong 1 h và làm lạnh lần nữa xuống 0°C. 523 mg (2,90 mmol) 4-clo-3-hydrazinopyridin (muối hydroclorua 1:1) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và sau đó khuấy trong 1 h, tiếp đó là 1 h ở 120°C trong lọ bịt kín trong điều kiện bức xạ vi sóng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, xyclohexan/EtOAc, gradient), tạo ra 1,03 g (66% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,00$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 558,2$ $[M+H]^+$

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 9,00-8,62$ (m, 2H), 7,96-7,55 (m, 5H), 6,91 (d, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,42-4,21 (m, 1H), 4,11-3,66 (m, 5H).

Ví dụ 12A

Metyl 3-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1-[4-(triflometyl)pyridin-3-yl]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxylat



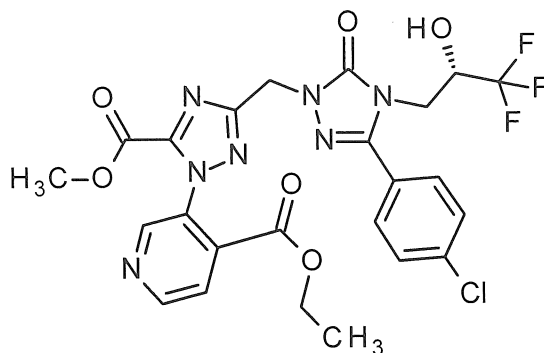
Dung dịch chứa 150 mg methyl-2-{3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}etanimidat (Ví dụ 4A) (0,40 mmol) trong 3 ml THF được làm lạnh xuống 0°C và được xử lý bằng 53 mg (0,44 mmol) methyl clooxoaxetat và 75 µL (0,44 mmol) N,N-diisopropyletylamin. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút ở 0°C. 77 mg (0,44 mmol) 3-hydrazino-4-(triflometyl)pyridin được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 h, tiếp đó là 1 h ở 100°C trong lọ bịt kín trong điều kiện bức xạ vi sóng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 5). Làm đông khô nhanh sản phẩm chứa các phân đoạn tạo ra 104 mg (41% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,84$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 592,1$ $[M+H]^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 9,12-9,04$ (m, 2H), 8,07 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,20 (d, 2H), 4,39 – 4,20 (br m, 1H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H).

Ví dụ 13A

Etyl 3-[3-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-5-(metoxycarbonyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]isonicotinat



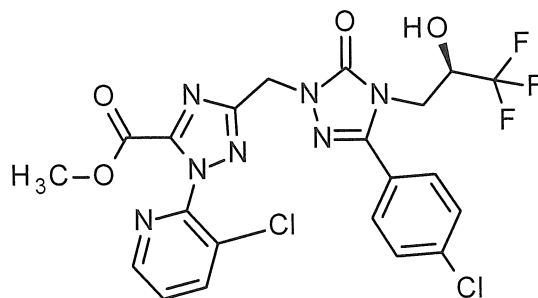
Dung dịch chứa 500 mg metyl-2-{3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}etanimidat (Ví dụ 4A) (1,32 mmol) trong 10 ml THF được làm lạnh xuống 0°C và được xử lý bằng 178 mg (1,45 mmol) metyl clooxoaxetat và 252 μ L (1,45 mmol) N,N-diisopropyletylamin. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút ở 0°C. 309 mg (1,45 mmol) etyl 3-hydrazinoisonicotinat sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và sau đó khuấy trong 16 h, tiếp đó là gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 16 h. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 5). Làm đông khô nhanh sản phẩm chứa các phân đoạn tạo ra 416 mg (26% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,83 phút; MS (ESIpos): m/z = 596,1 $[M+H]^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 9,00-8,90 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,67-7,60 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,37-4,22 (m, 1H), 4,09-3,97 (m, 3H), 3,86 (dd, 1H), 3,76 (s, 3H), 0,93 (t, 3H).

Ví dụ 14A

Metyl 3-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1-(3-clopyridin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxylat



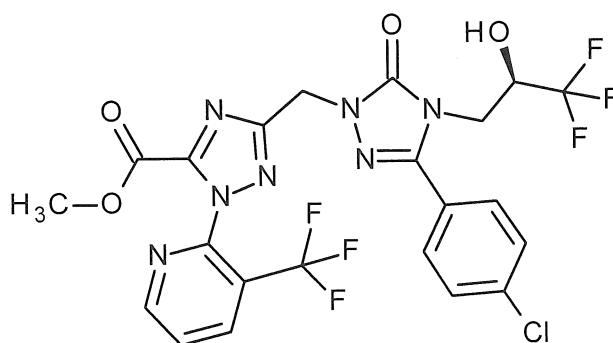
Dung dịch chứa 546 mg methyl-2-{3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}etanimidat (Ví dụ 5A) (1,44 mmol) trong 10 ml THF được làm lạnh xuống 0°C và được xử lý bằng 194 mg (1,59 mmol) methyl clooxoaxetat và 277 μ L (1,59 mmol) N,N-diisopropyletylamin. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút ở 0°C. 227 mg (1,59 mmol) 3-clo-2-hydrazinopyridin sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và sau đó khuấy trong 1 h, tiếp đó là 1 h ở 120°C trong lọ bịt kín trong điều kiện bức xạ vi sóng và 36 h nữa ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng metanol/nước và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 5). Làm đông khô nhanh sản phẩm chứa các phân đoạn tạo ra 121 mg (14% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,85 phút; MS (ESIpos): m/z = 558,1 $[M+H]^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 8,81-8,18 (m, 2H), 7,92-7,48 (m, 5H), 6,91 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,44-4,16 (m, 1H), 3,79 (s, 5H).

Ví dụ 15A

Methyl 3-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1-[3-(triflometyl)pyridin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxylat



Dung dịch chứa 340 mg methyl-2-{3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}etanimidat (Ví dụ 5A) (898 μ mol) trong 8 ml 1,4-dioxan được làm lạnh xuống 10°C và được xử lý bằng 132 mg (1,08 mmol) methyl clooxoaxetat và 305 μ L (2,33 mmol) N,N-diisopropyletylamin. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút. Dung dịch được khuấy sơ bộ chứa 376 mg (1,08 mmol) 2-hydrazino-3-(triflometyl)pyridin (muối 4-metylbenzensulfonat 1:1) và 172

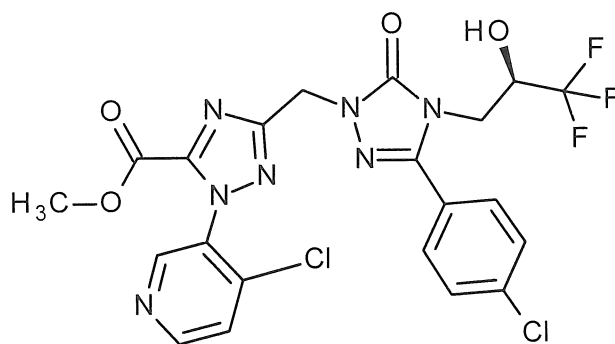
mg (1,08 mmol) đồng(II) sulfat khan trong 4 mL 1,4-dioxan được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp thu được được khuấy trong 16 h ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được hòa tan trong EtOAc và rửa bằng dung dịch chứa 10% EDTA trong nước (lặp lại bốn lần) tiếp đó là nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Sau khi làm khô bằng magie sulfat, các chất dễ bay hơi được loại bỏ và sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 5). Làm đông khô nhanh sản phẩm chứa các phân đoạn tạo ra 167 mg (31% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,88$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 592,1$ $[M+H]^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 8,93$ (d, 1H), 8,60 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,80-7,67 (m, 2H), 7,67-7,58 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,28-5,13 (m, 2H), 4,37-4,24 (m, 1H), 4,06-3,95 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H).

Ví dụ 16A

Metyl 3-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1-(4-clopyridin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxylat



Dung dịch chứa 330 mg metyl-2-{3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}etanimidat (Ví dụ 5A) (871 μmol) trong 6,6 ml THF được làm lạnh xuống 0°C và được xử lý bằng 117 mg (958 μmol) metyl clooxoaxetat và 166 μL (958 μmol) N,N-diisopropyletylamin. Sau đó, hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút ở 0°C . 166 μL (958 μmol) N,N-diisopropyletylamin và 172 mg (958 μmol) 4-clo-3-hydrazinopyridin (muối hydroclorua 1:1) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng thu được được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và sau đó khuấy trong 16 h, tiếp đó là 1 h nữa ở 100°C trong lọ

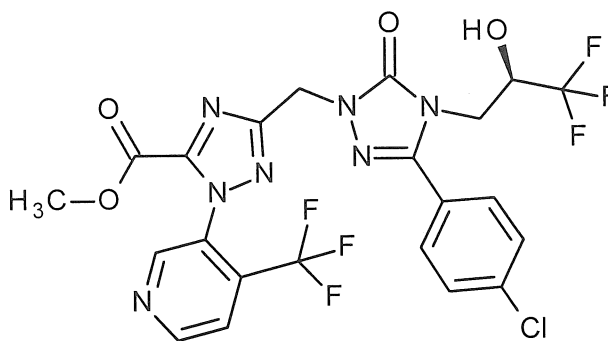
bịt kín trong điều kiện bức xạ vi sóng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 5). Làm đông khô nhanh sản phẩm chứa các phân đoạn tạo ra 126 mg (26% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,75$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 558,1$ $[M+H]^+$

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 8,86$ (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,80-7,73 (m, 2H), 7,65-7,60 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,36-4,24 (m, 1H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H).

Ví dụ 17A

Metyl 3-(3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl)-1-[4-(triflometyl)pyridin-3-yl]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxylat



Dung dịch chứa 350 mg metyl-2-{3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}etanimidat (Ví dụ 5A) (0,924 mmol) trong 7,0 ml THF được làm lạnh xuống 0°C và được xử lý bằng 124 mg (1,02 mmol) metyl clooxoaxetat và 177 μ L (1,102 mmol) N,N-diisopropyletylamin. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút ở 0°C. 180 mg (1,02 mmol) 3-hydrazino-4-(triflometyl)pyridin được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 h, tiếp đó là 1 h ở 100°C trong lọ bịt kín trong điều kiện bức xạ vi sóng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 5). Làm đông khô nhanh sản phẩm chứa các phân đoạn tạo ra 125 mg (23% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn

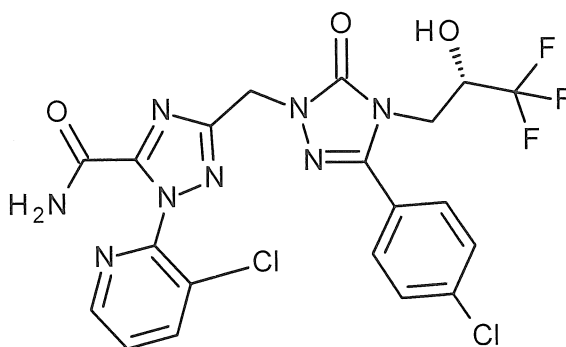
LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,85$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 592,1$ $[M+H]^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 9,09 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,65-7,61 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,20 (d, 2H), 4,39 – 4,20 (br m, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H).

Phản thực nghiệm – Các ví dụ

Ví dụ 1

3-({3-(4-Clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1-(3-clopyridin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamit



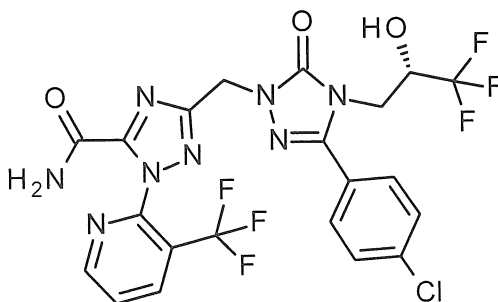
5,1 g metyl 3-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1-(3-clopyridin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxylat (Ví dụ 6A, 9,134 mmol) được hòa tan trong 42,5 mL dung dịch amoniac (7N trong metanol, 297 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 h ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung dịch được rót vào nước đá và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Kết tủa được lọc ra và rửa bằng nước, tạo thành 3,5 g sản phẩm thô. Pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel, diclometan/metanol, 97/3), tạo ra 4,00 g (81% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,62 phút; MS (ESIpos): m/z = 543,1 $[M+H]^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 8,55 (dd, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,62 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 5,18 (d, 2H), 4,36-4,23 (m, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H).

Ví dụ 2

3-({3-(4-Clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1-[3-(triflometyl)pyridin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamit



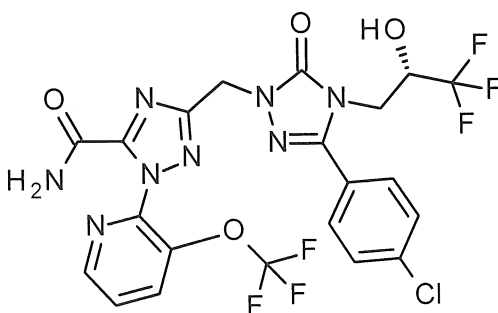
1,80 g metyl 3-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1-[3-(triflometyl)pyridin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxylat (Ví dụ 7A, 3,04 mmol) được hòa tan trong 10,0 mL dung dịch amoniac (7N trong metanol, 70,0 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 5). Làm đông khô nhanh sản phẩm chứa các phân đoạn tạo ra 1,49 g (85% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,20$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 577$ $[M+H]^+$

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 8,87$ (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,82-7,68 (m, 2H), 7,63 (d, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,22-5,07 (m, 2H), 4,39 – 4,20 (br m, 1H), 4,16-3,94 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H).

Ví dụ 3

3-({3-(4-Clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1-[3-(triflometoxy)pyridin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamit



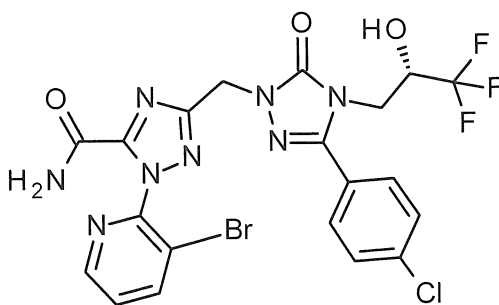
51,0 mg methyl 3-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1-[3-(triflometoxy)pyridin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxylat (Ví dụ 8A, 84 μmol) được hòa tan trong 5,0 mL dung dịch amoniac (7N trong metanol, 35,0 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 5). Làm đông khô nhanh sản phẩm chứa các phân đoạn tạo ra 44,2 mg (89% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,69$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 593,1$ $[M+H]^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 8,71$ -7,53 (m, 9H), 6,90 (d, 1H), 5,17 (d, 2H), 4,42-4,17 (m, 1H), 4,08-3,73 (m, 2H).

Ví dụ 4

1-(3-Bromopyridin-2-yl)-3-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamit



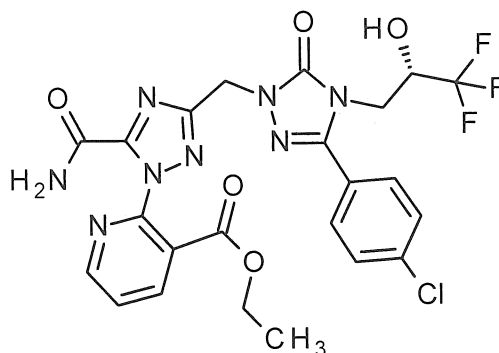
100 mg methyl 1-(3-bromopyridin-2-yl)-3-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxylat (Ví dụ 9A, 0,166 mmol) được hòa tan trong 10,0 mL dung dịch amoniac (7N trong metanol, 70,0 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 5). Làm đông khô nhanh sản phẩm chứa các phân đoạn tạo ra 83,1 mg (85% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 0,91$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 587,0$ $[M+H]^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 8,57 (dd, 1H), 8,36 (dd, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,80-7,73 (m, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,60-7,56 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,17 (d, 2H), 4,41-4,19 (m, 1H), 4,11-3,95 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H).

Ví dụ 5

Etyl 2-[5-carbamoyl-3-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]nicotinat



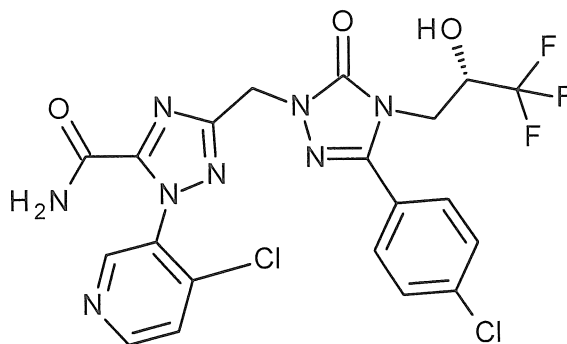
50,0 mg hợp chất trong ví dụ 10A (84 μmol) được hòa tan trong 1,25 mL dung dịch amoniac (7N trong metanol, 0,175 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 5). Làm đông khô nhanh sản phẩm chứa các phân đoạn tạo ra 27,8 mg (57% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,16 phút; MS (ESIpos): m/z = 581,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 8,76 (dd, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,68-7,57 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,35-4,23 (m, 1H), 4,06-3,97 (m, 3H), 3,85 (dd, 1H), 0,97 (t, 3H).

Ví dụ 6

3-({3-(4-Clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1-(4-clopyridin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamit



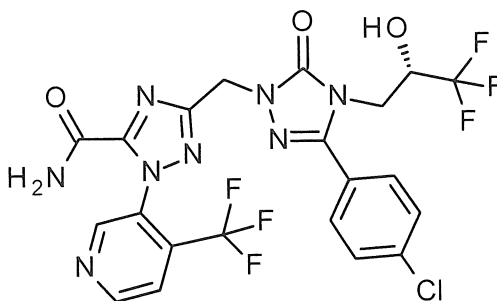
100 mg hợp chất trong ví dụ 11A (0,179 mmol) được hòa tan trong 1,0 mL dung dịch amoniac (7N trong metanol, 7,09 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 16 h ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 5). Làm đông khô nhanh sản phẩm chứa các phân đoạn tạo ra 76,7 mg (79% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,55$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 543,1$ $[M+H]^+$

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 8,91$ -7,52 (m, 9H), 6,90 (d, 1H), 5,17 (d, 2H), 4,40-4,18 (m, 1H), 4,07-3,72 (m, 2H).

Ví dụ 7

3-(3-(4-chlorophenyl)-5-oxo-4-((2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl-1-[4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamidit



78,5 mg hợp chất trong ví dụ 12A (0,133mmol) được hòa tan trong 8,0 mL dung dịch amoniac (7N trong metanol, 1,14 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 5). Làm đông khô nhanh

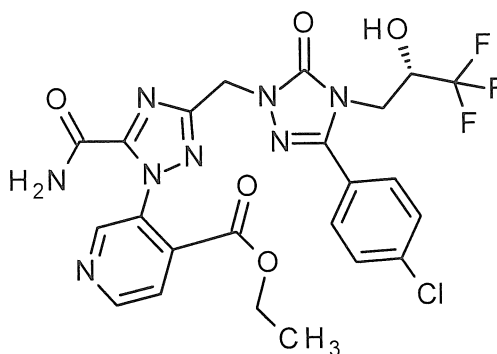
sản phẩm chứa các phân đoạn tạo ra 49,7 mg (77% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 0,93$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 577,1$ $[M+H]^+$

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 9,03$ (d, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,86-7,70 (m, 2H), 7,69-7,58 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 5,17 (d, 2H), 4,39 – 4,20 (br m, 1H), 4,06-3,94 (m, 1H), 3,86 (dd, 1H).

Ví dụ 8

Etyl 3-[5-carbamoyl-3-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]isonicotinat



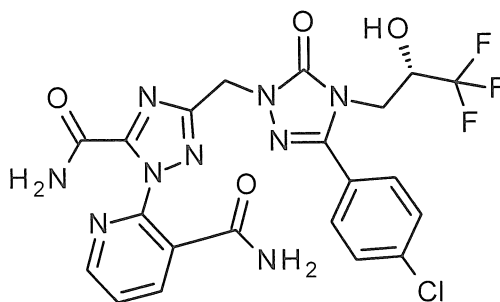
100 mg hợp chất trong ví dụ 13A (151 μ mol) được hòa tan trong 1,0 mL NH_3 trong EtOH (2,00 mmol, 2N). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 16 h ở nhiệt độ trong phòng và thêm 1,0 mL dung dịch amoniac (7N trong metanol, 2,00 mmol) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục trong 16 h ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 5). Làm đông khô nhanh sản phẩm chứa các phân đoạn tạo ra 46,0 mg (49% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,63$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 581,1$ $[M+H]^+$

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 8,89$ (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,69-7,58 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 5,14 (d, 2H), 4,40-4,24 (m, 1H), 4,10-3,96 (m, 3H), 3,86 (dd, 1H), 0,95 (t, 3H).

Ví dụ 9

2-[5-carbamoyl-3-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]nicotinamit



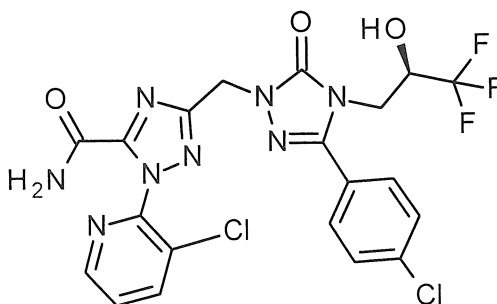
80 mg hợp chất trong ví dụ 10A (134 μmol) được hòa tan trong 10 mL dung dịch amoniac (7N trong metanol, 70,0 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 10 phút ở 70°C, dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được hòa tan trong 10 mL dung dịch amoniac (7N trong metanol, 70,0 mmol) khuấy trong 3 h ở 120°C trong lò vi sóng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 5). Làm đông khô nhanh sản phẩm chứa các phân đoạn tạo ra 22,0 mg (28% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,31$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 552,1$ $[M+H]^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 8,61$ (dd, 1H), 8,24-8,14 (m, 2H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,86 (br d, 1H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,10 (d, 2H), 4,39 – 4,21 (br m, 1H), 4,06-3,93 (m, 1H), 3,84 (dd, 1H).

Ví dụ 10

3-({3-(4-Clophenyl)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1-(3-clopyridin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamit



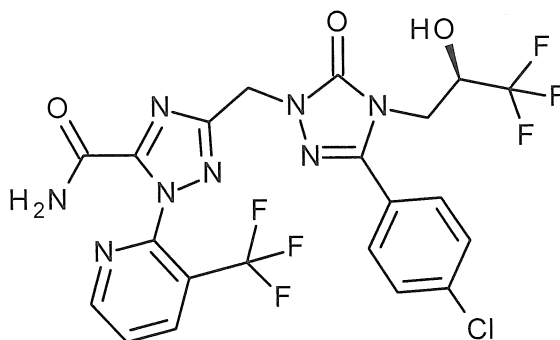
110 mg hợp chất trong ví dụ 14A (0,197 mmol) được hòa tan trong 1,0 mL dung dịch amoniac (7N trong metanol, 7,09 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 5). Làm đông khô nhanh sản phẩm chứa các phân đoạn tạo ra 92,0 mg (86% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,60$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 543,1$ $[M+H]^+$

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 8,69-7,48$ (m, 9H), 6,90 (d, 1H), 5,18 (d, 2H), 4,47-4,16 (m, 1H), 4,08-3,71 (m, 2H).

Ví dụ 11

3-({3-(4-Clophenyl)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1-[3-(triflometyl)pyridin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamit



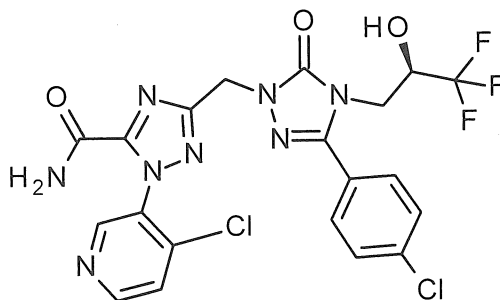
160 mg hợp chất trong ví dụ 15A (270 μ mol) được hòa tan trong 5,0 mL dung dịch amoniac (7N trong metanol, 2,00 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1,5 h ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 5). Làm đông khô nhanh sản phẩm chứa các phân đoạn tạo ra 162,1 mg (định lượng) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn.

LC-MS (Phương pháp 4): $R_t = 2,73$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 577,3$ $[M+H]^+$

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 8,90-8,81$ (m, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,66-7,59 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 5,25-5,12 (m, 2H), 4,40 – 4,20 (br m, 1H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H).

Ví dụ 12

3-({3-(4-Clophenyl)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1-(4-clopyridin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamit



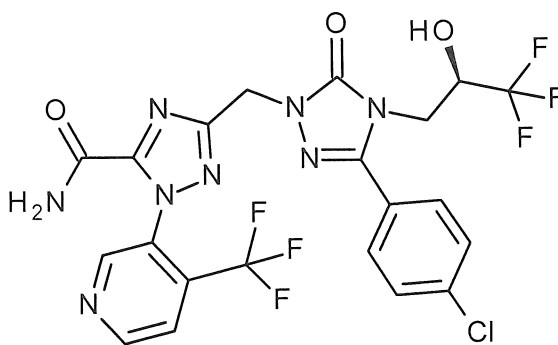
118 mg hợp chất trong ví dụ 16A (211 μmol) được hòa tan trong 5,0 mL dung dịch amoniac (7N trong metanol, 35,0 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 5). Làm đông khô nhanh sản phẩm chứa các phân đoạn tạo ra 111 mg (97% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,53$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 543,1$ $[M+H]^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 8,78$ (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,79-7,73 (m, 2H), 7,66-7,58 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 5,17 (d, 2H), 4,39 – 4,20 (br m, 1H), 4,07-3,95 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H).

Ví dụ 13

3-({3-(4-Clophenyl)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1-[4-(triflometyl)pyridin-3-yl]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamit



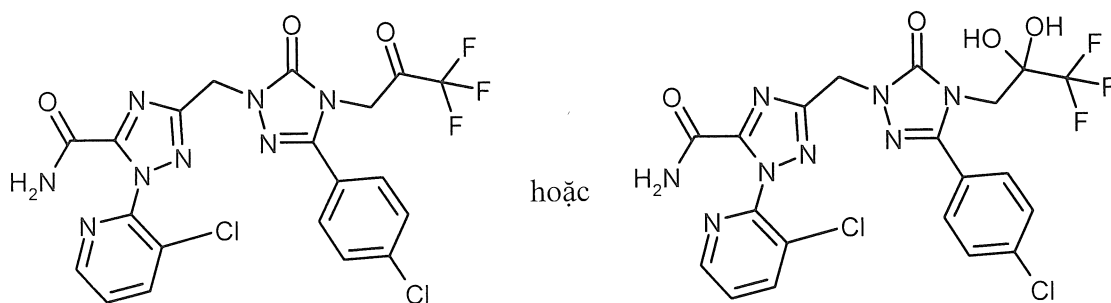
118 mg hợp chất trong ví dụ 17A (199 μmol) được hòa tan trong 5,0 mL dung dịch amoniac (7N trong metanol, 2,00 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 5). Làm đông khô nhanh sản phẩm chứa các phân đoạn tạo ra 99,5 mg (87% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,63$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 577,1$ $[M+H]^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 9,03$ (d, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,68-7,59 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 5,28-5,05 (m, 2H), 4,39 – 4,20 (br m, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H).

Ví dụ 14

3- $\{[3-(4\text{-Clophenyl})-5\text{-oxo-}4-(3,3,3\text{-triflo-}2\text{-oxopropyl})-4,5\text{-dihydro-}1\text{H-}1,2,4\text{-triazol-}1\text{-yl}]metyl\}-1-(3\text{-clopyridin-}2\text{-yl})-1\text{H-}1,2,4\text{-triazol-}5\text{-carboxamit}$ (dạng keton)
hoặc 3- $\{[3-(4\text{-clophenyl})-5\text{-oxo-}4-(3,3,3\text{-triflo-}2,2\text{-dihydroxypropyl})-4,5\text{-dihydro-}1\text{H-}1,2,4\text{-triazol-}1\text{-yl}]metyl\}-1-[2\text{-(triflometyl)phenyl}]-1\text{H-}1,2,4\text{-triazol-}5\text{-carboxamit}$ (dạng hydrat)



Dung dịch chứa 250 mg hợp chất trong ví dụ 1 (460 μmol) trong 5,0 mL diclometan được làm lạnh xuống 0°C và 780 mg (1,84 mmol) Dess-Martin periodinan và 9,0 μL (506 mmol) nước được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung 5 mL dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa và 5 mL dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và hỗn hợp thu được được khuấy trong 10 phút. Các pha được phân tách và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (10 mL, lặp lại ba lần), các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp

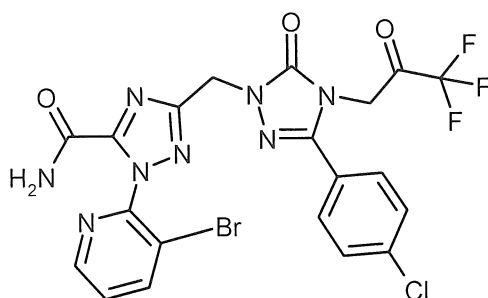
5). Làm đông khô nhanh sản phẩm chứa các phân đoạn tạo ra 230 mg (87% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,57$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 541,0$ $[M+H]^+$ (dạng keton).

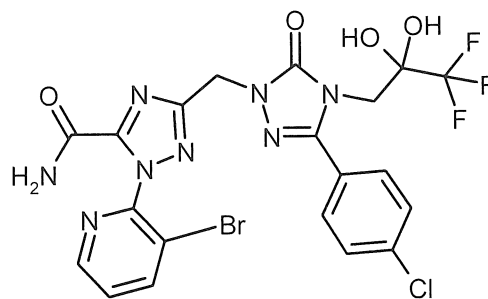
1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 8,54$ (dd, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,76-7,63 (m, 3H), 7,62-7,53 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,05 (s, 2H)) (dạng hydrat).

Ví dụ 15

1-(3-Bromopyridin-2-yl)-3-{[3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-(3,3,3-triflo-2-oxopropyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]metyl}-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamit (dạng keton) hoặc 1-(3-Bromopyridin-2-yl)-3-{[3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-(3,3,3-triflo-2,2-dihydroxypropyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]metyl}-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamit (dạng hydrat)



hoặc



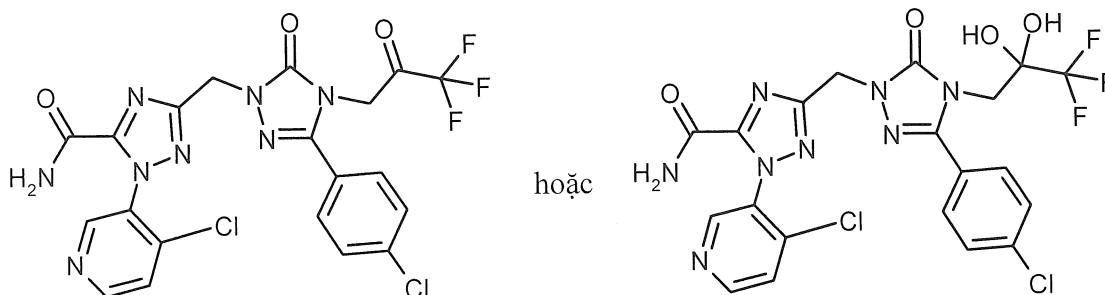
Dung dịch chứa 68,0 mg hợp chất trong ví dụ 4 (116 μ mol) trong 1,3 ml diclometan được làm lạnh xuống $0^\circ C$ và 196 mg (463 mmol) Dess-Martin periodinan và 2,3 μ L (127 mmol) nước được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và sau đó khuấy trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung 1,3 mL dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa và 1,3 mL dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Các pha được phân tách và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 10 mL), các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 5). Làm đông khô nhanh sản phẩm chứa các phân đoạn tạo ra 30,1 mg (42% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,58$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 585,0$ $[M+H]^+$ (dạng keton).

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 8,57$ (dd, 1H), 8,40-8,34 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 3H), 7,44 (s, 2H), 5,20-5,16 (m, 2H), 4,05 (s, 2H) (dạng hydrat).

Ví dụ 16

3-{[3-(4-Clophenyl)-5-oxo-4-(3,3,3-triflo-2-oxopropyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]metyl}-1-(4-clopyridin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamit (dạng keton)
hoặc 3-{[3-(4-Clophenyl)-5-oxo-4-(3,3,3-triflo-2,2-dihydroxypropyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]metyl}-1-(4-clopyridin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamit (dạng hydrat)



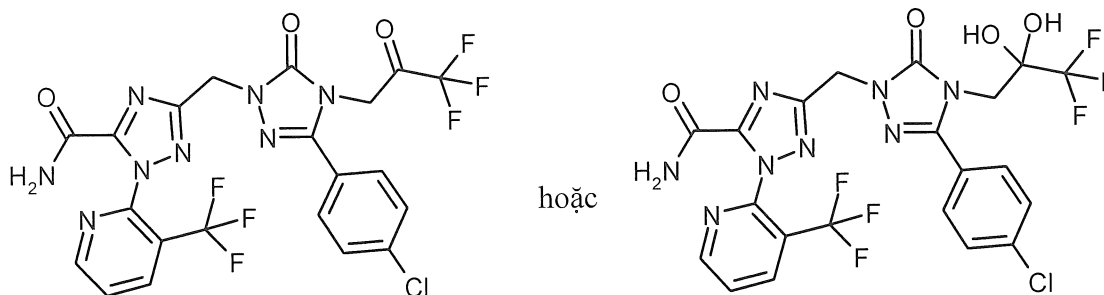
Dung dịch chứa 120 mg hợp chất trong ví dụ 6 (221 μ mol) và 4,3 μ L (243 mmol) nước trong 2,4 ml diclometan được làm lạnh xuống $0^\circ C$ và sau đó 140,5 mg (331 mmol) Dess-Martin periodinan được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và sau đó khuấy trong 2 h. Huyền phù 5 mL THF được bổ sung vào và việc khuấy được kéo dài trong 72 h ở $4^\circ C$ tiếp đó là 3 h nữa ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung 2 mL dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa và 2 mL dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và sau đó hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Các pha được phân tách và lớp nước được chiết bằng diclometan (10 mL, lặp lại bốn lần), các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel, xyclohexan/etyl axetat 1:1 $\rightarrow$ etyl axetat). Làm bay hơi sản phẩm chứa các phân đoạn tạo ra 8,0 mg (7% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn

LC-MS (Phương pháp 4): $R_t = 2,43$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 541,2$ $[M+H]^+$ (dạng keton).

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 8,78$ (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,43 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,06 (s, 2H) (dạng hydrat).

Ví dụ 17

3-{[3-(4-Clophenyl)-5-oxo-4-(3,3,3-triflo-2-oxopropyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]metyl}-1-[3-(triflometyl)pyridin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamit (dạng keton) hoặc 3-{[3-(4-Clophenyl)-5-oxo-4-(3,3,3-triflo-2,2-dihydroxypropyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]metyl}-1-[3-(triflometyl)pyridin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamit (dạng hydrat)



Dung dịch chứa 100 mg hợp chất trong ví dụ 2 (173 μ mol) trong 1,9 ml diclometan được làm lạnh xuống $0^\circ C$ và sau đó 294 mg (693 mmol) Dess-Martin periodinan và 3,5 μ L (191 mmol) nước được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và sau đó khuấy trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung 2 mL dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa và 2 mL dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và sau đó hỗn hợp thu được được khuấy trong 10 phút. Lóp nước được chiết bằng diclometan (10 mL, lặp lại bốn lần), các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp 5). Làm đông khô nhanh sản phẩm chứa các phân đoạn tạo ra 18,4 mg (19% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,64$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 575,0$ $[M+H]^+$ (dạng keton).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 8,88-8,85 (m, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,73-7,67 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,43 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,05 (s, 2H) (dạng hydrat).

Phần thực nghiệm – Các thử nghiệm sinh học

Các chữ và cụm chữ viết tắt:

Acc. No.	mã số truy cập
AVP	arginin vasopressin
B _{max}	khả năng liên kết phối tử cực đại
BSA	albumin huyết thanh bò
cAMP	adenosin monophosphat vòng
Cat. No.	số danh mục
cDNA	axit deoxyribonucleic bổ trợ
CHO	buồng trứng chuột đồng Trung Quốc (chinese hamster ovary)
CRE	yếu tố đáp ứng cAMP (cAMP response element)
Ct	ngưỡng chu kỳ (cycle threshold)
DMEM/F12	môi trường Eagle được cải biến Dulbecco / môi trường Ham F12 (tỷ lệ 1:1)
DNA	axit deoxyribonucleic
DMSO	dimethylsulfoxit
DTT	dithiothreitol
EC ₅₀	nồng độ hữu hiệu bán tối đa
EDTA	axit etylenđiamin-tetraaxetic
FAM	este carboxyflorescein succinimidyl
f.c.	nồng độ cuối
FCS	huyết thanh thai bò (fetal calf serum)

HEPES	axit 4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-etansulfonic
IC ₅₀	nồng độ ức chế bán tối đa
K _d	hệ số phân ly
K _i	hệ số phân ly của một chất ức chế
mRNA	axit ribonucleic thông tin
PBS	muối đệm phosphat
PEG	polyetylen glycol
p.o.	theo đường uống
RNA	axit ribonucleic
RTPCR	phản ứng chuỗi polymeraza thời gian thực
SPA	thử nghiệm độ lân cận nhấp nháy
TAMRA	carboxytetrametylrodamin
TRIS; Tris	2-amino-2-hydroxymetylpropan-1,3-diol

Các ví dụ được thử nghiệm một hoặc nhiều lần trong các thử nghiệm sinh học chọn lọc. Khi được thử nghiệm nhiều hơn một lần, số liệu được báo cáo ở dạng các trị số trung bình hoặc trị số trung vị, trong đó

- trị số trung bình, còn được gọi là trị số trung bình số học, là tổng các trị số thu được chia cho số lần thử nghiệm, và
- trị số trung vị là số nhóm ở giữa của các trị số khi được sắp xếp theo thứ tự tăng dần hoặc giảm dần. Nếu như số trị số trong tập hợp dữ liệu là lẻ, thì trị số trung vị là trị số ở giữa. Nếu số trị số trong tập hợp dữ liệu là chẵn, thì trị số trung vị là trị số trung bình số học của hai trị số ở giữa.

Các hợp chất theo các ví dụ được tổng hợp một hoặc nhiều lần. Khi được tổng hợp nhiều hơn một lần, số liệu từ các thử nghiệm sinh học là các trị số trung bình hoặc trị số trung vị được tính toán nhờ sử dụng các tập hợp số liệu thu được từ thử nghiệm của một hoặc nhiều lô tổng hợp.

Việc chứng minh hoạt tính của các hợp chất theo sáng chế có thể được hoàn thành thông qua các thử nghiệm *in vitro*, *ex vivo*, và *in vivo* mà các thử nghiệm này đã được biết rõ trong lĩnh vực. Ví dụ, để chứng minh hoạt tính của các hợp chất theo sáng chế, các thử nghiệm sau có thể được sử dụng.

B-1. Thử nghiệm tế bào *in vitro* để xác định hoạt tính của thụ thể vasopressin

Việc nhận diện chất chủ vận và chất đối kháng của các thụ thể V1a và V2 từ người, chuột và chó cũng như việc định lượng hoạt tính của các hợp chất theo sáng chế được tiến hành bằng cách sử dụng các dòng tế bào tái tổ hợp. Các dòng tế bào này nguồn gốc xuất phát từ tế bào biểu mô buồng trứng chuột đồng Trung Quốc (Chinese Hamster Ovary, CHO K1, ATCC: American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, USA). Các dòng tế bào thử nghiệm biểu hiện cơ định các thụ thể V1a hoặc V2 người, chuột hoặc chó. Trong trường hợp các thụ thể V1a được liên kết với $G_{\alpha q}$, các tế bào còn được chuyển nhiễm ổn định với dạng cải biến của aequorin photoprotein nhạy canxi (V1a người và chuột) hoặc obelin (V1a chó), mà sau khi hoàn nguyên với đồng yếu tố coelenterazin, phát sáng khi có hiện tượng tăng nồng độ canxi tự do [Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T, *Nature* **358**, 325-327 (1992); Illarionov BA, Bondar VS, Illarionova VA, Vysotski ES, *Gene* **153** (2), 273-274 (1995)]. Các tế bào thụ thể vasopressin thu được phản ứng với sự kích thích của các thụ thể V1a được biểu hiện tái tổ hợp bằng sự giải phóng nội bào các ion canxi, mà có thể được định lượng bằng sự phát quang photoprotein thu được. Các thụ thể V2 được liên kết với G_s được chuyển nhiễm ổn định thành các dòng tế bào biểu hiện gen đối với luciferaza đom đóm dưới sự kiểm soát của chất xúc tác đáp ứng với CRE. Việc hoạt hóa các thụ thể V2 gây ra sự hoạt hóa chất xúc tác đáp ứng với CRE thông qua sự tăng cAMP, nhờ đó dẫn đến sự biểu hiện luciferaza đom đóm. Ánh sáng phát ra bởi photoprotein của các dòng tế bào V1a cũng như ánh sáng phát ra bởi luciferaza đom đóm của các dòng tế bào V2 tương ứng với sự hoạt hóa hoặc sự ức chế thụ thể vasopressin tương ứng. Sự phát quang sinh học của các dòng tế bào này được phát hiện bằng cách sử dụng quang kế thích hợp [Milligan G, Marshall F, Rees S, *Trends in Pharmacological Sciences* **17**, 235-237 (1996)].

Quy trình thử nghiệm:

Các dòng tế bào thụ thể vasopressin V1a:

Vào ngày trước khi thử nghiệm, các tế bào được cấy vào trong môi trường nuôi cấy (DMEM/F12, 2% FCS, 2 mM glutamin, 10 mM HEPES, 5 µg/ml coelenterazin) trong các đĩa vi chuẩn độ 384 lỗ và được giữ trong tủ ủ tế bào (độ ẩm 96%, 5% thể tích/thể tích CO₂, nhiệt độ 37°C). Vào ngày thử nghiệm, các hợp chất thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau được đặt trong các lỗ của đĩa vi chuẩn độ trong thời gian 10 phút trước khi chất chủ vận [Arg⁸]-vasopressin ở nồng độ EC₅₀ được bổ sung vào đó. Tín hiệu ánh sáng thu được được đo ngay bằng quang kế.

Các dòng tế bào thụ thể vasopressin V2:

Vào ngày trước khi thử nghiệm, các tế bào được cấy vào trong môi trường nuôi cấy (DMEM/F12, 2% FCS, 2 mM glutamin, 10 mM HEPES) trong các đĩa vi chuẩn độ 384 lỗ và được giữ trong tủ ủ tế bào (độ ẩm 96%, 5% thể tích/thể tích CO₂, nhiệt độ 37°C). Vào ngày thử nghiệm, các hợp chất thử nghiệm với các nồng độ khác nhau và chất chủ vận [Arg⁸]-vasopressin ở nồng độ EC₅₀ được cùng bổ sung vào các lỗ, và các đĩa được ủ trong 3 giờ trong máy ủ tế bào. Khi bổ sung chất phản ứng phân giải tế bào Triton[™] và chất nền luciferin, sự phát quang của gen phát sáng luciferaza đom đóm được xác định bằng quang kế.

Bảng 1A dưới đây liệt kê các trị số IC₅₀ riêng lẻ của các hợp chất theo sáng chế (bao gồm các hỗn hợp raxemic cũng như các chất đồng phân đối ảnh đã tách) thu được từ các dòng tế bào được chuyển nhiễm với thụ thể V1a hoặc V2 người:

Bảng 1A

Ví dụ số	IC ₅₀ hV1a [µM]	IC ₅₀ hV2 [µM]	Tỷ lệ IC ₅₀ hV2/hV1a
1	0,00102	0,03900	38,2
2	0,00120	0,16966	141,0
3	0,01600	0,87500	54,7

4	0,00123	0,08933	72,6
5	0,01450	1,24500	85,9
6	0,00057	0,02500	43,9
7	0,00250	0,29333	117,3
8	0,02550	0,89250	35,0
9	0,07500	2,25000	30,0
10	0,00680	0,79000	116,2
11	0,00310	0,61000	196,8
12	0,00345	0,86000	249,3
13	0,00160	0,69000	431,3
14	0,00520	0,10375	20,0
15	0,01350	0,63667	47,2
16	0,00140	0,07500	53,6
17	0,00530	0,35000	66,0

Số liệu IC_{50} được liệt kê trong bảng 1A chứng minh rằng các hợp chất theo sáng chế đang tác động ở dạng chất đối kháng thụ thể vasopressin V1a hữu hiệu và chọn lọc.

Với mục đích so sánh, các dẫn xuất phenyl-triazol được chọn khác được coi là đại diện cho giải pháp kỹ thuật gần nhất (xem WO 2011/104322-A1 và các hợp chất ví dụ được mô tả trong đó) cũng được thử nghiệm trong thử nghiệm tế bào V1a và V2 nêu trên. Các trị số IC_{50} của các hợp chất này thu được từ các dòng tế bào được chuyển nhiễm với thụ thể V1a hoặc V2 người được liệt kê trong bảng 1B dưới đây:

Bảng 1B

Ví dụ số WO 2011/104322	IC ₅₀ hV1a [μM]	IC ₅₀ hV2 [μM]	Tỷ lệ IC ₅₀ hV2/hV1a
54	0,0114	0,0402	3,51
63	0,0068	0,0042	0,622
64	0,0329	0,0345	1,049
66	1,8265	0,0950	0,052
67	2,4650	1,1400	0,462
68	0,0071	0,0096	1,353
69	1,3160	0,0699	0,053
101	0,0678	0,0342	0,503
105	0,3238	0,0551	0,170
135	0,2500	0,0098	0,04
143	0,4590	0,9090	1,98
144	0,2800	0,2410	0,86
148	2,2200	0,0707	0,03

Với mục đích so sánh, các dẫn xuất phenyl-triazol được chọn khác được coi là đại diện cho giải pháp kỹ thuật gần nhất (xem WO 2016/071212-A1 và các hợp chất ví dụ được mô tả trong đó) cũng được thử nghiệm trong thử nghiệm tế bào V1a và V2 nêu trên. Các trị số IC₅₀ của các hợp chất này thu được từ các dòng tế bào được chuyển nhiễm với thụ thể V1a hoặc V2 người được liệt kê trong bảng 1C dưới đây:

Bảng 1C

Ví dụ số WO 2016/071212	IC₅₀ hV1a [μM]	IC₅₀ hV2 [μM]	Tỷ lệ IC₅₀ hV2/hV1a
4	0,0012	0,0086	6,94
8	0,0012	0,0107	8,78
73	0,0011	0,0070	6,48
74	0,0022	0,0247	11,44
82	0,0006	0,0022	3,43
83	0,0010	0,0067	6,48

B-2. Thử nghiệm về liên kết phóng xạ

Các giá trị IC₅₀ và K_i có thể được xác định trong thử nghiệm liên kết phóng xạ bằng cách sử dụng các phân đoạn màng của dòng tế bào thận phôi người tái tổ hợp 293 (HEK293) hoặc dòng tế bào CHO-K1 biểu hiện các thụ thể vasopressin V1a và V2 người tương ứng.

Các thụ thể vasopressin V1a tái tổ hợp người trong dòng HEK293 được sử dụng trong 50 mM đệm Tris-HCl, pH=7,4, 5 mM MgCl₂, 0,1% BSA sử dụng các kỹ thuật chuẩn. Các phân phân ước của màng được tạo ra được ủ với hợp chất thử nghiệm với các nồng độ khác nhau theo hai bản lặp lại và 0,03nM [¹²⁵I]Phenylaxetyl-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Tyr-NH₂ trong 120 phút ở 25°C. Sự gắn kết không đặc hiệu được đánh giá với sự có mặt của 1 μM [Arg⁸]Vasopressin. Các thụ thể được lọc và rửa, sau đó sản phẩm lọc được đếm để xác định [¹²⁵I]Phenylaxetyl-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Tyr-NH₂ gắn kết đặc hiệu.

Các tế bào CHO-K1 chuyển nhiễm ổn định với plasmid mã hóa thụ thể vasopressin V2 người được sử dụng để tạo ra màng trong 50 mM đệm Tris-HCl, pH=7,4, 10 mM MgCl₂, 0,1% BSA sử dụng các kỹ thuật chuẩn. Các phân phân ước của màng tạo ra được ủ với các hợp chất thử nghiệm với các nồng độ khác nhau theo

hai bản lặp lại và 4 nM [^3H](Arg⁸)-Vasopressin trong 120 phút ở 25°C. Sự gắn kết không đặc hiệu được đánh giá với sự có mặt của 1 mM (Arg⁸)-vasopressin. Màng được lọc và rửa 3 lần và sản phẩm lọc được đếm để xác định [^3H](Arg⁸)-Vasopressin gắn kết đặc hiệu.

Các giá trị IC₅₀ được xác định bằng cách phân tích hồi quy bình phương nhỏ nhất, phi tuyến tính sử dụng MathIQTTM (ID Business Solutions Ltd., UK). Hằng số ức chế K_i được tính toán bằng cách sử dụng phương trình của Cheng và Prusoff (Cheng, Y., Prusoff, W.H., Biochem. Pharmacol. 22:3099-3108, 1973).

B-3. Thử nghiệm tế bào *in vitro* để phát hiện tác động của chất đối kháng thụ thể vasopressin V1a đối với sự điều hòa các gen thúc đẩy quá trình xơ hóa

Dòng tế bào H9C2 (American Type Culture Collection ATCC No. CRL-1446), được mô tả là kiểu tế bào cơ tim được tách từ mô tim chuột, biểu hiện nội sinh thụ thể vasopressin V1a AVPR1A với số lượng bản sao lớn, trong khi sự biểu hiện AVPR2 không thể phát hiện được. Tương tự, dòng tế bào NRK49F (ATCC No. CRL1570) được tách từ mô thận chuột, thể hiện kiểu biểu hiện tương tự của sự biểu hiện ARN thông tin AVPR1A cao và sự biểu hiện AVPR2 giảm. Đối với các thử nghiệm tế bào phát hiện mức độ ức chế quá trình điều hòa phụ thuộc thụ thể AVPR1A của sự biểu hiện gen bằng các chất đối kháng thụ thể, quy trình này là như sau:

Các tế bào H9C2 hoặc NRK49F được cấy trong đĩa vi chuẩn độ 6 lỗ với mật độ tế bào là 50 000 tế bào/lỗ trong 2,0 ml môi trường Opti-MEM (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, USA, Cat. No. 11058-021) và được giữ trong thiết bị ủ tế bào (độ ẩm 96%, 8% thể tích/thể tích CO₂, 37°C). Sau 24 giờ, các bộ ba lỗ (lặp lại ba bản) được nạp dung dịch chất dẫn (đối chứng âm) và dung dịch vasopressin ([Arg⁸]-vasopressin axetat, Sigma, Cat. No. V9879), hoặc hợp chất thử nghiệm (được hòa tan trong chất dẫn: nước với 20% thể tích/thể tích etanol) và dung dịch vasopressin. Trong môi trường nuôi cấy tế bào, nồng độ vasopressin cuối cùng là 1 nM. Dung dịch hợp chất thử nghiệm được bổ sung vào môi trường nuôi cấy tế bào với các thể tích nhỏ, sao cho không vượt quá nồng độ cuối 0,03% của etanol trong thử nghiệm tế bào. Sau thời gian ủ 5 giờ, lớp nổi trên bề mặt nuôi cấy được rút ra bằng cách hút, các tế bào dính kết được phân giải trong 350 µl đệm RLT (Qiagen, Cat. No. 79216), và ARN được tách ra khỏi dịch phân giải bằng cách sử dụng kit RNeasy (Qiagen, Cat. No. 74104). Tiếp theo

là phân giải bằng men DNAza (Invitrogen, Cat. No. 18068-015), tổng hợp ADN bổ trợ (Promaga, ImProm-II Reverse Transcription System, Cat. No. A3800) và phản ứng chuỗi polymeraza sao chép ngược (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction-RTPCR) (pPCR MasterMix RT-QP2X-03-075, Eurogentec, Seraing, Belgium). Tất cả các quy trình diễn ra phù hợp với các bước thao tác của các nhà sản xuất chất phản ứng thử nghiệm. Các tập hợp mẫu của RTPCR được lựa chọn trên cơ sở các trình tự gen ARN thông tin (NCBI GenBank Entrez Nucleotide Data Base) sử dụng chương trình Primer3Plus với các đoạn dò đánh dấu bằng 6-FAM TAMRA. RTPCR để xác định sự biểu hiện ARN thông tin tương đối trong các tế bào của các lô thử nghiệm khác nhau được thực hiện bằng cách sử dụng bộ phát hiện trình tự Applied Biosystems ABI Prism 7700 Sequence Detector trong khuôn khổ đĩa vi chuẩn độ 384 lỗ theo các hướng dẫn thao tác dụng cụ. Sự biểu hiện gen tương đối được biểu diễn bằng giá trị delta-delta Ct [Applied Biosystems, User Bulletin No. 2 ABI Prism 7700 SDS, December 11, 1997 (cập nhật 10/2001)] với việc tham chiếu mức biểu hiện của gen protein L-32 ribosom (GenBank Acc. No. NM_013226) và giá trị Ct ngưỡng là Ct = 35.

B-4. Ước chế sự kết tụ tiểu cầu người do vasopressin gây ra

Tiểu cầu người biểu hiện nội sinh thụ thể V1a. Đã phát hiện được rằng nồng độ vasopressin tương đối cao (khoảng 50-100 nM) kích thích sự kết tụ tiểu cầu ex vivo. Do đó, tiểu cầu được làm giàu từ máu người có thể làm mô biểu hiện V1a cho các thử nghiệm được lý với các nồng độ cao tương ứng của các chất đối kháng vasopressin.

Máu người được tập hợp trong dung dịch trinitrat 10 mM bằng cách chọc tĩnh mạch từ những người tình nguyện khỏe mạnh không hút thuốc (n=4-8) những người này không dùng thuốc trong ít nhất 1 tuần. Huyết tương giàu tiểu cầu (platelet-rich plasma-PRP) thu được bằng cách ly tâm mẫu máu ở 140 g trong 20 phút ở 4°C. Viên kết thu được được ly tâm tiếp (15.000 vòng/phút, 2 phút) để tạo thành huyết tương nghèo tiểu cầu (platelet-poor plasma-PPP). Sự kết tụ tiểu cầu được xác định bằng cách đo độ đục sử dụng máy đo độ kết tụ (APACT 4). Tiếp theo phản ứng này là việc kiểm tra sự thay đổi mức độ truyền ánh sáng ở 178 μ L phần phân ước PRP, trong khi tiếp tục khuấy ở 37°C, đối với đối chứng PPP. Các nồng độ khác nhau của chất đối kháng vasopressin (trong 2 μ L) được bổ sung vào PRP 5 phút trước khi bổ sung 20 μ L

Arg-vasopressin (nồng độ cuối 100 nM). Hiệu quả ức chế của các hợp chất được xác định bằng cách đo độ cao sóng kết tụ từ đáy của sự thay đổi hình dạng so với đáp ứng đối chứng. Các giá trị IC₅₀ được tính toán từ đường cong ức chế đáp ứng liều bằng chương trình hồi quy phi tuyến tính lặp.

B-5. Tác động đến sự co vòng mạch ở chuột đã được phân lập

Động mạch chủ đã phân lập

Các hợp chất thử nghiệm có thể được nghiên cứu đối với vòng động mạch chủ đã phân lập từ chuột Wistar đực biểu hiện nội sinh thụ thể V1a. Chuột Wistar đực được làm chết nhẹ nhàng bằng cách sử dụng cacbon dioxit. Động mạch chủ được lấy ra và đặt trong đệm Krebs-Henseleit làm lạnh bằng nước đá gồm thành phần sau (tính theo mmol/l): NaCl 112, KCl 5,9, CaCl₂ 2,0, MgCl₂ 1,2, NaH₂PO₄ 1,2, NaHCO₃ 25, glucoza 11,5. Động mạch chủ được cắt thành các vòng 3 mm và được chuyển vào bình đựng cơ quan 20 ml chứa dung dịch Krebs-Henseleit được làm cân bằng với 95% O₂, 5% CO₂ ở 37°C. Để ghi lại độ căng đẳng cự, các vòng được đặt vào giữa hai móc. Độ căng khi nghỉ được điều chỉnh đến 3 g. Sau giai đoạn cân bằng, mỗi thử nghiệm được bắt đầu bằng cách cho chế phẩm tiếp xúc với dung dịch K⁺ (50 mM) Krebs-Henseleit. Các vòng động mạch chủ được co sơ bộ bằng cách sử dụng 1 nmol/l Arg-vasopressin. Sau khi thiết lập sự co ổn định, đường cong đáp ứng liều lũy tích của hợp chất thử nghiệm được tạo ra. Sự co ổn định do Arg-vasopressin gây ra được xác định là độ căng 100%. Sự giãn ra được biểu thị ở dạng phần trăm độ căng.

Động mạch thận phân lập

Chuột Wistar đực (200-250 g) được làm chết nhẹ nhàng bằng cách sử dụng cacbon dioxit. Động mạch thận được lấy ra và đặt trong đệm Krebs-Henseleit được làm lạnh bằng nước đá gồm thành phần sau (tính theo mmol/l): NaCl 112, KCl 5,9, CaCl₂ 2,0, MgCl₂ 1,2, NaH₂PO₄ 1,2, NaHCO₃ 25, glucoza 11,5. Để xác định độ căng đẳng cự, các đoạn vòng dài 2 mm được đặt vào cơ ký buồng mạch nhỏ (Danish Myo Technology A/S, Denmark) sử dụng hai sợi vonfram được cố định với mỏ cặp. Một mỏ cặp được gắn với trục vi kế, cho phép kiểm soát chu vi mạch. Một mỏ cặp khác được gắn với bộ cảm biến lực để xác định sự mở rộng độ căng. Toàn bộ chế phẩm được giữ trong buồng với dung dịch nước muối sinh lý ở 37°C, được sục khí oxy. Sau

giai đoạn cân bằng 30 phút, các mạch bị căng đến đường kính lumen tối ưu của chúng để phát triển độ căng chủ động mà được xác định dựa vào tỷ lệ độ căng thành-chu vi bên trong. Chu vi bên trong được thiết lập đến 90% chu vi mà mạch có thể có nếu chúng được cho tiếp xúc với độ căng bị động tương đương với độ căng được tạo ra bởi áp suất xuyên màng 100 mmHg.

Sau đó, mạch được rửa ba lần bằng đệm Krebs-Henseleit và để cân bằng trong 30 phút. Sau đó, tính co được thử nghiệm bằng cách cho tiếp xúc với dung dịch K^+ cao gấp hai lần (50 mmol/l KCl). Sau khi rửa bằng đệm Krebs-Henseleit, các mạch được co sơ bộ bằng cách sử dụng 1 nmol/l Arg-vasopressin. Sau khi thiết lập sự co ổn định, đường cong đáp ứng liều lũy tích của hợp chất thử nghiệm được tạo ra. Sự co ổn định do Arg-vasopressin gây ra được xác định là mức độ căng 100%. Sự giãn ra được biểu thị ở dạng phần trăm độ căng.

B-6. Thử nghiệm *in vivo* để phát hiện các tác dụng trên tim mạch: đo huyết áp ở chuột được gây mê (mô hình 'thách thức' vasopressin)

Chuột Sprague-Dawley đực (cân nặng 250-350 g) được sử dụng trong điều kiện gây mê bằng cách tiêm ketamin/ xylazin/ pentobarbital. Các ống polyetylen (PE-50, Intramedic®), được nạp trước dung dịch natri clorua đẳng trương chứa heparin (500 IU/ml), được đưa vào tĩnh mạch cổ và tĩnh mạch đùi và sau đó buộc lại. Arg-vasopressin (SIGMA) được tiêm qua một cửa tiếp cận tĩnh mạch, với sự hỗ trợ của ống tiêm; chất thử nghiệm được sử dụng qua cửa tiếp cận tĩnh mạch thứ hai. Để xác định huyết áp tâm thu, ống thông áp lực (Millar SPR-320 2F) được gắn vào trong động mạch cảnh. Ống thông động mạch được gắn với cảm biến đo áp lực mà bộ cảm biến này cung cấp các tín hiệu của nó tới máy vi tính ghi có trang bị phần mềm ghi thích hợp. Trong một thực nghiệm điển hình, động vật thực nghiệm được dùng 3-4 đợt tiêm nhanh (bolus) liên tục với khoảng giãn cách 10-15 phút bằng lượng Arg-vasopressin xác định (30 ng/kg) trong dung dịch natri clorua đẳng trương. Khi huyết áp đạt tới các mức khởi đầu, chất thử nghiệm được dùng ở dạng tiêm nhanh (bolus), cùng với việc truyền liên tục sau đó, trong dung môi thích hợp. Sau đó, tại các khoảng giãn cách xác định (10-15 phút), lượng Arg-vasopressin tương tự như lúc khởi đầu lại được dùng. Trên cơ sở các giá trị huyết áp, việc xác định được thực hiện trong phạm vi chất thử

nghiệm làm mất tác dụng gây cao huyết áp của Arg-vasopressin. Các động vật đối chứng chỉ tiếp nhận dung môi thay cho chất thử nghiệm.

Sau khi dùng theo đường tĩnh mạch, các hợp chất theo sáng chế, so với các đối chứng dung môi, gây ra ức chế sự gia tăng huyết áp do Arg-vasopressin gây ra.

B-7. Thử nghiệm *in vivo* để phát hiện tác dụng bảo vệ thận: mô hình tổn thương tái tưới máu/thiếu máu cục bộ cấp tính ở loài gặm nhấm

Chuột nhắt C57Bl/6J đực 6-8 tuần tuổi được nuôi trong phòng thí nghiệm thu được từ Taconic Biosciences, chuột Sprague Dawley® đực 6-8 tuần tuổi thu được từ Charles River. Cả chuột cống và chuột nhắt đều được giữ trong điều kiện phòng thí nghiệm chuẩn, các chu kỳ sáng-tối 12 giờ với việc cho ăn và uống nước bình thường tùy thích. Đối với mô hình tổn thương tái tưới máu thiếu máu cục bộ, tổng cộng 10-12 con chuột cống hoặc chuột nhắt được sử dụng trong mỗi nhóm đối chứng và nhóm thử nghiệm.

Các con vật được gây mê bằng cách cho xông hít isofluran liên tục. Thủ thuật cắt bỏ thận phải được thực hiện thông qua việc rạch sườn phải 7 ngày trước quy trình thiếu máu cục bộ ở thận đối bên. Đối với thử nghiệm thiếu máu cục bộ thận, việc rạch sườn trái được thực hiện. Các mạch thận được lộ ra nhờ sự cắt cuống nhỏ thận trái. Các kẹp mạch không gây tổn thương được sử dụng để làm ngừng sự chảy máu (động mạch và tĩnh mạch) trong 45 phút (chuột cống) hoặc 25 phút (chuột nhắt) trong thử nghiệm thiếu máu cục bộ. Sự tái tưới máu được thiết lập bằng cách loại bỏ kẹp. Thành bụng (lớp cơ và da) được đóng bằng chỉ khâu polypropylen 5,0. Temgesic® (Buprenorphin, liều dùng dưới da 0,025 mg/kg) được sử dụng làm thuốc giảm đau.

Nước tiểu của mỗi con vật được thu gom trong các lồng chuyển hóa qua đêm tại thời điểm 24 giờ sau thử nghiệm thiếu máu cục bộ. Khi giết, các mẫu máu thu được trong điều kiện gây mê cuối cùng. Sau khi ly tâm các mẫu máu, huyết thanh được tách. Cả creatinin huyết thanh và ure huyết thanh được đo bằng máy phân tích hóa sinh lâm sàng (Pentra 400). Để đánh giá chất đánh dấu sinh học tổn thương thận trong huyết thanh và nước tiểu (lipocalin kết hợp với gelatinaza bạch cầu trung tính [NGAL], phân tử tổn thương thận-1 [KIM-1] và Osteopontin), ELISA được thực hiện theo quy trình

của nhà sản xuất. Cả creatinin và albumin nước tiểu được đo để xác định tỷ lệ albumin/creatinin.

ARN tổng được tách từ thận. Thận trái được làm đông lạnh nhanh trong nitơ lỏng khi giết. Sau đó, mô thận được làm đông nhất và thu được ARN. ARN tổng được sao chép thành ADN bổ trợ. Bằng cách sử dụng NGAL thận PCR thời gian thực TaqMan, Osteopontin, KIM-1, Nephron và Podocin, sự biểu hiện ARN thông tin được phân tích trong toàn bộ mô thận.

Chênh lệch giữa các nhóm được phân tích bằng ANOVA một chiều với hiệu chỉnh Dunnett để kiểm định nhiều giả thuyết. Ý nghĩa thống kê được xác định là $p < 0,05$. Tất cả các phân tích thống kê được thực hiện bằng cách sử dụng GraphPad Prism 6.

B-8. Thử nghiệm *in vivo* để phát hiện các tác dụng trên tim mạch: các khảo sát về huyết động học ở chó được gây mê

Chó săn đực (Beagle, Marshall BioResources, Mỹ) có trọng lượng nằm trong khoảng 10 đến 15 kg được gây mê bằng pentobarbital (30mg/kg theo đường tĩnh mạch, Narcoren®, Merial, Đức) cho các can thiệp ngoại khoa và các mục đích nghiên cứu huyết động học và chức năng. Pancuronibromua (Pancuronium Inresa, Inresa, Đức, 2-4 mg/con vật theo đường tĩnh mạch) làm thuốc giãn cơ. Chó được đặt nội khí quản và thông khí bằng hỗn hợp oxy/không khí môi trường (tỷ lệ 30/70%), khoảng 2,5-4 L/phút Sự thông khí diễn ra bằng cách sử dụng dụng cụ thông khí từ GE Healthcare (Avance, Đức) và được kiểm tra bằng cách sử dụng máy phân tích cacbon dioxid (-Datex Ohmeda). Việc gây mê được duy trì bằng cách truyền liên tục pentobarbital (50 µg/kg/phút); fentanyl được sử dụng làm thuốc giảm đau (10 µg/kg/giờ).

Trong các can thiệp chuẩn bị, chó được làm thích nghi với thiết bị tạo nhịp tim. Tại thời điểm thử nghiệm, thiết bị tạo nhịp tim từ Biotronik (Logos®, Đức) được cấy vào túi dưới da và được tiếp xúc với tim thông qua điện cực của thiết bị tạo nhịp (Siello S60®, Biotronik, Đức) mà điện cực này được đặt trước thông qua tĩnh mạch cảnh ngoài, với sự chiếu sáng, vào trong tâm thất phải.

Sau đó, các đường tiếp cận được loại bỏ và chó tỉnh tự nhiên sau khi hết thuốc mê. Sau thời gian 7 ngày nữa, thiết bị tạo nhịp mô tả ở trên được kích hoạt và tim được kích thích với tần số 220 nhịp trên phút.

Các thử nghiệm thuốc hiện tại diễn ra 28 ngày sau khi bắt đầu kích thích thiết bị tạo nhịp, sử dụng các trang bị dụng cụ sau:

- Đặt ống thông bàng quang để làm giảm áp suất bàng quang và để đo dòng nước tiểu

- Gắn chì ghi điện tim (ECG) đến các đầu để đo ECG

- Đưa ống dẫn đã được nạp dung dịch natri clorua vào động mạch đùi. Ống này được liên kết với cảm biến áp lực (Braun Melsungen, Melsungen, Đức) để đo huyết áp hệ thống

- Đưa ống thông Millar Tip (kiểu 350 PC, Millar Instruments, Houston, Mỹ) qua một cửa được cố định tại động mạch cảnh, để đo huyết động học tim.

- Đưa ống thông Swan-Ganz (CCOmbo 7.5F, Edwards, Irvine, Mỹ) thông qua tĩnh mạch cảnh vào trong động mạch phổi, để đo cung lượng tim, độ bão hòa oxy, áp lực động mạch phổi và áp lực tĩnh mạch trung tâm

- Đặt ống thông tĩnh mạch vào tĩnh mạch đầu, để truyền pentobarbital, để thay thế dịch và để lấy mẫu máu (xác định các mức huyết tương của chất hoặc các giá trị huyết học lâm sàng khác);

- Đặt ống thông tĩnh mạch vào trong tĩnh mạch hiển, để truyền fentanyl và để sử dụng chất

- Truyền vasopressin (Sigma) với liều tăng dần, tới liều 4 mU/kg/phút. Sau đó, các chất được lý được kiểm tra với liều này.

Các tín hiệu cơ bản được khuếch đại nếu cần thiết (ACQ 7700, Data Sciences International, Mỹ hoặc Edwards-Vigilance-Monitor, Edwards, Irvine, Mỹ) và sau đó được cấp vào hệ Ponemah (Data Sciences International, Mỹ) để đánh giá. Các tín hiệu được ghi liên tục trong suốt toàn bộ thời gian thử nghiệm, và được xử lý tiếp bằng kỹ thuật số nhờ phần mềm vi tính, và lấy giá trị trung bình trong thời gian 30 giây.

B-9. Xác định các trị số dược động sau khi cho dùng qua đường miệng và trong tĩnh mạch

Các trị số dược động của các hợp chất theo sáng chế được xác định bằng cách sử dụng chuột nhắt đực C57bl6, chuột đực Wistar, chó săn thỏ cái và khỉ *Cynomolgus* cái. Đối với chuột nhắt và chuột cống, cho dùng trong tĩnh mạch chế phẩm huyết tương/DMSO đặc hiệu loài và đối với chó và khỉ, cho dùng trong tĩnh mạch chế phẩm nước/PEG400/etanol. Ở tất cả các loài, cho dùng hoạt chất được hòa tan bằng ống qua đường miệng, trên cơ sở chế phẩm nước/PEG400/etanol. Lấy máu ra từ chuột một cách đơn giản bằng cách nhét ống thông silicon vào tĩnh mạch cảnh ngoài bên phải trước khi cho dùng chất. Thực hiện phẫu thuật này ít nhất một ngày trước thử nghiệm có gây tê bằng isofluran và cho dùng thuốc giảm đau (atropin/rimadyl (3/1) 0,1 ml, dưới da). Máu được lấy (thường ít nhất là 10 thời điểm) trong một khoảng thời gian, kể cả những thời điểm đầu cuối, từ ít nhất 24 giờ đến nhiều nhất là 72 giờ sau khi dùng chất. Khi máu được lấy, nó được cho vào các ống đã được heparin hóa. Sau đó, thu được huyết tương máu bằng cách quay ly tâm và tùy ý bảo quản ở 20°C cho đến khi xử lý thêm.

Cho chất chuẩn nội (cũng có thể chất này là chất không có liên quan về mặt hóa học) vào các mẫu chứa các hợp chất của sáng chế, các mẫu chuẩn hóa và các mẫu định tính, và sau đó, tạo kết tủa protein bằng axetonitril với lượng dư. Sau khi bổ sung dung dịch đệm phù hợp với điều kiện LC, và tạo dòng xoáy, thì quay ly tâm ở 1000 g. Phân tích phần dịch nổi bằng LC-MS/MS) sử dụng các cột pha đảo C18 hoặc biphenyl và các hỗn hợp pha động biến thiên. Các chất được định lượng nhờ điện tích hoặc chiều cao đỉnh từ phổ sắc ký ion được trích ra của các thử nghiệm theo dõi ion chọn lọc đặc hiệu.

Dùng biểu đồ nồng độ huyết tương/thời gian xác định được để tính toán các trị số dược động như AUC (diện tích dưới đường cong), C_{max} (nồng độ tối đa), $t_{1/2}$ (thời gian bán thải cuối cùng), F (độ sinh khả dụng), MRT (thời gian giữ trung bình) và CL (độ thanh thải), sử dụng chương trình tính toán dược động được phê chuẩn.

Vì việc định lượng chất được thực hiện trong huyết tương, nên cần xác định sự phân bố của chất trong máu/huyết tương để có thể điều chỉnh các trị số dược động theo đó. Với mục đích này, lượng chất xác định được ủ trong máu toàn phần đã được

heparin hóa của các loài đang nghiên cứu trong máy trộn trục quay lắc trong 20 phút. Sau khi ly tâm ở 1000 g, nồng độ huyết tương được đo (bằng LC-MS/MS; xem ở trên) và được xác định bằng cách tính toán tỷ lệ của nồng độ máu toàn phần so với nồng độ huyết tương (trị số $C_{\text{máu}}/C_{\text{huyết tương}}$).

B-10. Thử nghiệm chuyển hóa

Để xác định đặc tính chuyển hóa của các hợp chất của sáng chế, chúng được ủ với các enzym cytochrome P450 (CYP) tái tổ hợp của người, tiểu thể gan hoặc tế bào nhu mô gan mới từ các loài vật khác nhau (ví dụ chuột, chó, khỉ), và cả có nguồn gốc từ người, để thu được và so sánh thông tin về quá trình chuyển hóa giai đoạn I và giai đoạn II gần như hoàn toàn ở gan, và về các enzym liên quan đến quá trình chuyển hóa.

Các hợp chất của sáng chế được ủ với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 μM . Theo đó, các dung dịch gốc chứa các hợp chất của sáng chế với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1 mM trong axetonitril được chuẩn bị, và sau đó hút bằng pipet vào hỗn hợp ủ với tỷ lệ pha loãng 1:100. Các tiểu thể gan và các enzym tái tổ hợp được ủ ở 37°C trong 50 mM dung dịch đệm kali phosphat độ pH=7,4 có và không có hệ tạo nicotinamid adenin dinucleotit phosphat (NADPH) chứa 1 mM NADP^+ , 10 mM glucoza 6-phosphat và 1 đơn vị glucoza 6-phosphat dehydrogenaza. Tương tự, các tế bào nhu mô gan được ủ ở dạng huyền phù trong môi trường Williams E ở 37°C. Sau thời gian ủ 0 – 4 giờ, dừng ủ bằng cách bổ sung axetonitril (nồng độ cuối khoảng 30%), và protein được quay ly tâm ra ở khoảng 15 000 x g. Sau đó, các mẫu được phân tích ngay hoặc được bảo quản ở -20°C cho đến khi đem phân tích.

Thực hiện phân tích bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao có nhận biết bằng tia tử ngoại và phổ khối (HPLC-UV-MS/MS). Theo đó, các phân dịch nổi bên trên của các mẫu ủ được chạy sắc ký với các cột pha đảo C18 và các hỗn hợp pha động biến thiên chứa axetonitril và dung dịch amoni format 10 mM trong nước hoặc axit formic 0,05%. Các phổ sắc ký UV cùng với dữ liệu phổ khối dùng để nhận dạng, giải thích cấu trúc và ước tính định lượng cho các sản phẩm chuyển hóa, và cho đánh giá định lượng chuyển hóa của các hợp chất của sáng chế trong hỗn hợp ủ.

B-11. Thử nghiệm tính thấm Caco-2

Tính thấm của chất thử nghiệm có thể được xác định với sự trợ giúp của dòng tế bào Caco-2, mô hình *in vitro* được thiết lập để dự đoán tính thấm ở hàng rào dạ dày ruột (Artursson, P. and Karlsson, J. (1991). Sự tương quan giữa độ hấp thu thuốc qua đường miệng ở người và hệ số thấm được chất biểu kiến ở các tế bào biểu mô ruột người (Caco-2). Biochem. Biophys. 175 (3), 880-885). Các tế bào CaCo-2 (ACC No. 169, DSMZ, Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Braunschweig, Germany) được cấy vào đĩa 24 lỗ có tâm lót và được ủ trong 14 đến 16 ngày. Đối với thử nghiệm tính thấm, chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO và được pha loãng với dung dịch đệm chuyển (dung dịch nước muối đệm Hanks, Gibco/Invitrogen, với 19,9 mM glucoza và 9,8 mM HEPES) thành nồng độ thử nghiệm cuối cùng. Để xác định tính thấm từ đỉnh đến phía đáy bên (P_{appA-B}) của chất thử nghiệm, dung dịch chứa chất thử nghiệm được đặt vào phía đỉnh của lớp đơn tế bào Caco-2, và dung dịch đệm chuyển ở phía đáy. Để xác định tính thấm từ đáy đến đỉnh (P_{appB-A}) của chất thử nghiệm, dung dịch chứa chất thử nghiệm được đặt ở phía đáy của lớp đơn tế bào Caco-2, và dung dịch đệm chuyển ở phía đỉnh. Khi bắt đầu thử nghiệm, các mẫu được lấy ra khỏi ngăn cho tương ứng để tính toán sự cân bằng khối lượng sau đó. Sau khi ủ hai giờ ở 37°C, các mẫu được lấy ra khỏi hai ngăn. Các mẫu được phân tích bằng LC-MS/MS, và hệ số thấm biểu kiến (P_{app}) được tính toán. Đối với mỗi lớp đơn tế bào, tính thấm màu vàng Lucifer được xác định để đảm bảo tính nguyên vẹn của lớp tế bào. Trong mỗi lần chạy thử nghiệm, tính thấm của atenolol (chất đánh dấu cho tính thấm thấp) và sulfasalazin (chất đánh dấu cho sự bài tiết tích cực) cũng được xác định làm đối chứng chất lượng.

C) Các ví dụ thực hiện đối với dược phẩm

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

Viên nén:

Thành phần:

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

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

Sản xuất:

Hỗn hợp gồm hợp chất theo Ví dụ 1, lactoza và tinh bột được tạo hạt với dung dịch PVP nồng độ 5% (khối lượng/khối lượng) trong nước. Sau khi làm khô, hạt được trộn kết hợp với magie stearat trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp này được ép trong thiết bị ép viên nén thông thường (xem ở trên đối với định dạng viên nén).

Hỗn dịch uống:

Thành phần:

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

10 ml hỗn dịch dùng qua đường miệng tương ứng với liều đơn 100 mg hợp chất theo sáng chế.

Sản xuất:

Rhodigel được tạo huyền phù trong etanol và hợp chất của ví dụ 1 được bổ sung vào huyền phù này. Nước được bổ sung trong khi khuấy. Hỗn hợp được khuấy trong khoảng 6 giờ cho tới khi Rhodigel không còn trương phồng.

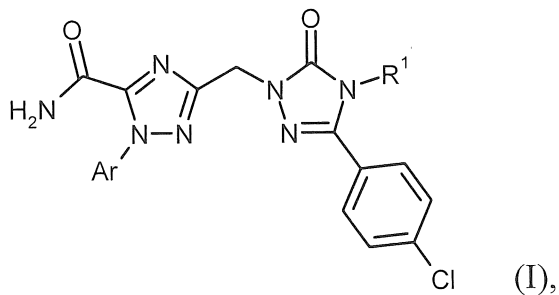
Dung dịch vô trùng dùng theo đường tĩnh mạch:

Hợp chất theo sáng chế được hòa tan với nồng độ dưới độ hòa tan bão hòa trong dung môi được chấp nhận về mặt sinh lý (ví dụ, dung dịch natri clorua đẳng trương, dung dịch glucoza 5% và/hoặc dung dịch PEG 400 nồng độ 30%). Dung dịch thu được được tiệt trùng bằng cách lọc và được nạp vào dụng cụ chứa thuốc tiêm vô trùng và không có tác nhân gây sốt.

Mặc dù sáng chế đã được bộc lộ với việc tham chiếu các phương án cụ thể, nhưng rõ ràng là, các phương án và các cải biến khác của sáng chế có thể được nghĩ ra bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này mà không nằm ngoài nội dung và phạm vi thực của sáng chế. Phần yêu cầu bảo hộ dự định được hiểu là bao gồm tất cả các phương án và các cải biến tương đương này.

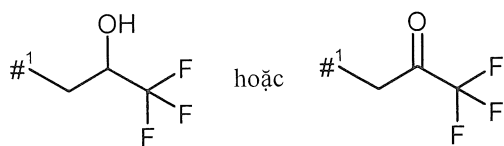
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức chung (I):



trong đó:

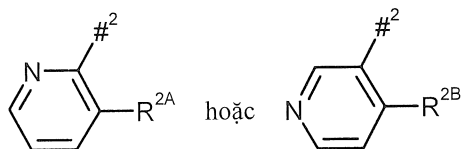
R^1 là nhóm có công thức:



trong đó:

$\#^1$ là điểm gắn kết với nguyên tử nitơ,

Ar là nhóm có công thức:



trong đó:

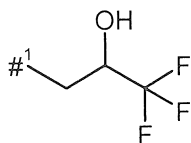
$\#^2$ là điểm gắn kết với nguyên tử nitơ,

R^{2A} là nhóm được chọn từ nguyên tử clo, nguyên tử brom, triflometyl, triflometoxy, etoxycarbonyl và $-C(=O)NH_2$,

R^{2B} là nhóm được chọn từ nguyên tử clo, triflometyl, và etoxycarbonyl, hoặc muối được dùng, hydrat và/hoặc solvat của chúng.

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

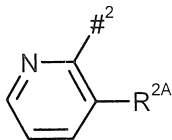
R^1 là nhóm có công thức:



trong đó:

#¹ là điểm gắn kết với nguyên tử nitơ,

Ar là nhóm có công thức:



trong đó:

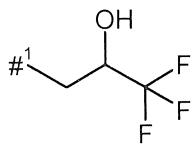
#² là điểm gắn kết với nguyên tử nitơ,

R^{2A} là nhóm được chọn từ nguyên tử clo, nguyên tử brom, triflometyl, triflometoxy, etoxycarbonyl và -C(=O)NH₂,

hoặc muối được dụng, hydrat và/hoặc solvat của chúng.

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

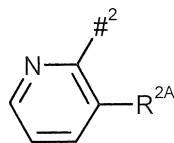
R¹ là nhóm có công thức:



trong đó:

#¹ là điểm gắn kết với nguyên tử nitơ,

Ar là nhóm có công thức:



trong đó:

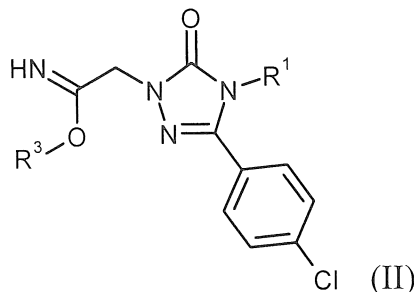
#² là điểm gắn kết với nguyên tử nitơ,

R^{2A} là nhóm được chọn từ nguyên tử clo, triflometyl và triflometoxy,

hoặc muối được dụng, hydrat và/hoặc solvat của chúng.

4. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 bao gồm các bước:

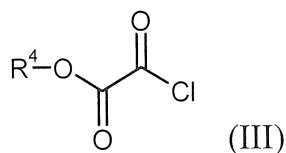
[A] cho hợp chất trung gian có công thức (II):



trong đó R¹ là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3,

R³ là nhóm (C₁-C₄)-alkyl, cụ thể là nhóm methyl,

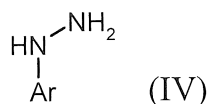
phản ứng với hợp chất có công thức chung (III) trong bước thứ nhất với sự có mặt của bazơ, và tùy ý là muối đồng:



trong đó:

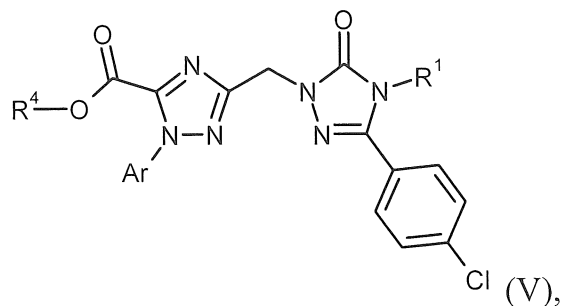
R⁴ là nhóm (C₁-C₄)-alkyl, cụ thể là nhóm methyl,

để tạo thành hợp chất trung gian, hợp chất này sau đó được cho phản ứng với hợp chất hydrazin có công thức chung (IV) hoặc muối tương ứng của nó với sự có mặt của bazơ trong bước thứ hai:



trong đó Ar là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3,

nhờ đó tạo thành hợp chất có công thức chung (V):

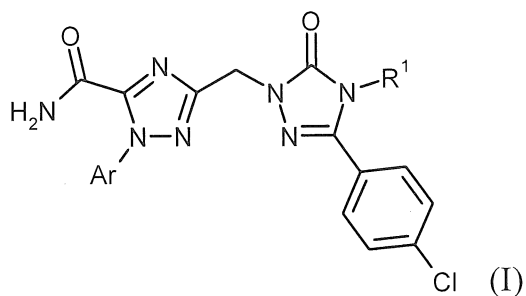


trong đó R^1 và Ar là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, và

R^4 là nhóm (C₁-C₄)-alkyl, cụ thể là nhóm methyl,

tiếp theo là bước sau đây:

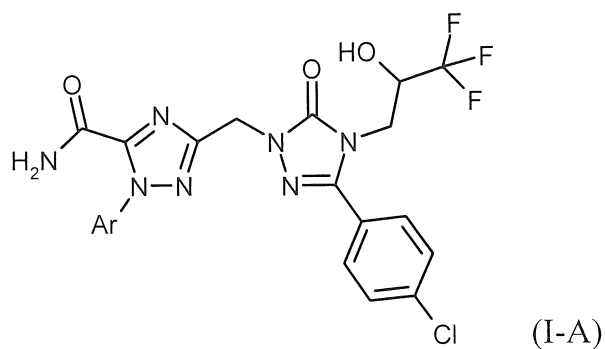
[B] cho hợp chất có công thức (V) thu được trong bước [A] phản ứng với amoniac nhờ đó tạo thành hợp chất có công thức chung (I):



trong đó R^1 và Ar là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3,

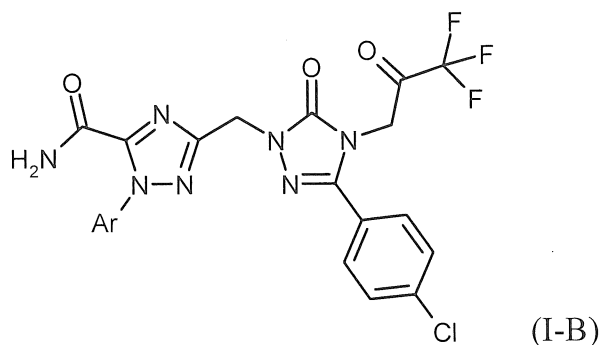
tùy ý tiếp theo là bước:

[C] chuyển hóa rượu có công thức chung (I-A):



trong đó Ar là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3,

thành keton có công thức chung (I-B):



trong đó Ar là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3,

bằng cách sử dụng các phương pháp oxy hóa đã biết,

mỗi bước [A], [B] và [C] tùy ý được tiếp theo, nếu thích hợp, bởi bước (i) tách hợp chất có công thức (I) thu được thành các chất đồng phân đối ảnh tương ứng của chúng, và/hoặc (ii) chuyển hóa hợp chất có công thức (I) thành hydrat, solvat, muối tương ứng của chúng và/hoặc hydrat hoặc solvat của các muối này bằng cách xử lý bằng các dung môi và/hoặc axit hoặc bazơ tương ứng.

5. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

6. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó dược phẩm này chứa một hoặc nhiều hoạt chất thứ nhất, cụ thể là hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, và một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là một hoặc nhiều tác nhân điều trị khác được chọn từ nhóm gồm chất lợi tiểu, chất đối kháng angiotensin AII, chất ức chế ACE, chất chẹn thụ thể beta, chất đối kháng thụ thể mineralocorticoid, chất chống đái tháo đường, nitrat hữu cơ và chất cho NO, chất hoạt hóa và chất kích thích guanylat xyclaza hòa tan (soluble guanylate cyclase-sGC), chất chống viêm, chất ức chế miễn dịch, chất liên kết phosphat và/hoặc hợp chất điều hòa sự chuyển hóa vitamin D.