



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0034368

(51)⁷ C07D 403/14; C07D 417/14; A61K 31/506; A61K 31/53; A61P 1/04; A61P 1/12; A61P 13/12; A61P 15/00; A61P 25/06; A61P 25/08; A61P 25/16; A61P 25/18; A61P 25/20; A61P 25/24; A61P 25/28; A61P 25/32; A61P 25/36; A61P 29/00; A61P 3/04; A61P 35/00; A61P 37/00; A61P 9/12; C07D 401/14; C07D 405/14; C07D 409/14; C07D 413/14; A61K 31/445; A61K 31/497

(13) B

(21) 1-2018-03927

(22) 10/02/2017

(86) PCT/US2017/017408 10/02/2017

(87) WO2017/139603 17/08/2017

(30) 62/294,940 12/02/2016 US; 62/336,102 13/05/2016 US

(45) 26/12/2022 417

(43) 25/01/2019 370A

(73) 1. ASTRAZENECA AB (SE)

SE-151 85, Södertälje, Sweden

2. EOLAS THERAPEUTICS, INC. (US)

7445 Trigo Lane, Carlsbad, CA 92009, United States of America

(72) KAMENECKA, Theodore, M. (US); HOLENZ, Jörg (DE); WESOLOWSKI, Steven (US); HE, Yuanjun (US); BÜRLI, Roland (CH).

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

(54) HỢP CHẤT PIPERIDIN ĐƯỢC THỂ HALO DÙNG LÀM CHẤT ĐIỀU BIẾN THỤ THỂ OREXIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất piperidin được thể halo và dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất piperidin được thế halo và dược phẩm chứa hợp chất này.

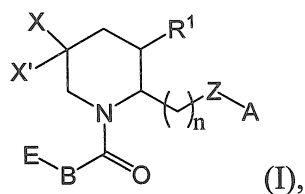
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Orexin là họ peptit tương đồng bao gồm các loại orexin A, hoặc OR-A, và orexin B, hoặc OR-B. Orexin A là peptit dài 33 axit amin và orexin B là peptit dài 28 axit amin (Sakurai T. et al., Cell (1998), 92, 573-585). Orexin được sản xuất trong các noron của vùng bên dưới đồi và liên kết với ít nhất hai thụ thể liên hợp với protein G riêng biệt, gọi là các thụ thể OX₁ và OX₂. Thụ thể OX₁ có tính chọn lọc đối với OR-A, trong khi thụ thể OX₂ có thể liên kết với cả OR-A và OR-B. Orexin được phát hiện là kích thích việc tiêu thụ thức ăn, điều hòa các trạng thái ngủ và thức, và có thể liên quan đến các cơ chế thần kinh của chứng lạm dụng và nghiện dược chất.

Các thụ thể orexin là các đích thích hợp để phát triển các dược chất tuyển chọn để điều trị các bệnh lý hoặc triệu chứng liên quan đến orexin, như, nhưng không giới hạn ở, rối loạn ngủ/thức, chứng lo âu, và bệnh béo phì. Đến nay, đã có nhiều chất điều biến OX₁, OX₂, hoặc cả hai, được phát triển [J. Med. Chem. 2016, 59(2), 504-530]. Tuy nhiên, nhiều chất điều biến thụ thể orexin đã được thông báo, như các phối tử đối kháng, có tính ổn định chuyển hóa dưới mức tối ưu. Nghĩa là có thời gian bán hủy ngắn và độ thanh thải quan sát được cao trong các thí nghiệm dược động học *in vivo* (ChemMedChem, 2012, 7, 415-424; Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters 2012, 22, 3890-3894; Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters, 2015, 25, 1884-1891; J. Med. Chem. 2015, 58, 5620-5636.). Vẫn cần có các chất điều biến phân tử nhỏ đối với các thụ thể orexin với các đặc tính được mong muốn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X là halogen, như F;

X' là H hoặc halogen, như F;

Z là NR² hoặc O;

A là aryl, aroyl, heteroaryl, hoặc heteroaroyl, trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, như C₁₋₄alkyl (ví dụ, metyl, etyl, -CHF₂, hoặc -CF₃); xycloalkyl; halo, như -F, -Cl, hoặc -Br (ví dụ, -Cl); -OH; alkoxy, như metoxy; -CN; -NR^aR^b; -N(R^a)C(O) alkyl; -N(R^a)CO₂alkyl; -N(R^a)SO₂alkyl; -C(O)alkyl; -CO₂H; -CO₂alkyl; -CONR^aR^b; -SO₂alkyl; và -SO₂NR^aR^b; trong đó R^a và R^b mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl;

B là aryl hoặc heteroaryl, trong đó B tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, như C₁₋₄alkyl (ví dụ, metyl, etyl, isopropyl, -CH₂CF₃, -CHF₂, hoặc -CF₃); xycloalkyl; halo, như -F, -Cl, hoặc -Br (ví dụ, -F hoặc -Cl); -OH; alkoxy, như metoxy hoặc isopropoxy (ví dụ, metoxy); -CN; -NR^cR^d; -N(R^c)C(O) alkyl; -N(R^c)CO₂alkyl; -N(R^c)SO₂alkyl; -C(O)alkyl; -CO₂H; -CO₂alkyl; -CONR^cR^d; -SO₂alkyl; và -SO₂NR^cR^d; trong đó R^c và R^d mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl;

E là aryl hoặc heteroaryl, trong đó E tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, như C₁₋₄alkyl (ví dụ, metyl, etyl, -CHF₂, hoặc -CF₃); xycloalkyl; halo, như -F, -Cl, hoặc -Br (ví dụ, -F hoặc -Cl); -OH; alkoxy, như metoxy; -CN; -NR^eR^f; -N(R^e)C(O) alkyl; -N(R^e)CO₂alkyl; -N(R^e)SO₂alkyl; -C(O)alkyl; -CO₂H; -CO₂alkyl; -CONR^eR^f; -SO₂alkyl; và -SO₂NR^eR^f; trong đó R^e và R^f mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl;

n là 1, 2, hoặc 3;

R¹ là alkyl, như C₁₋₄alkyl (ví dụ, metyl); và

R² là H hoặc alkyl, như C₁₋₄alkyl (ví dụ, metyl).

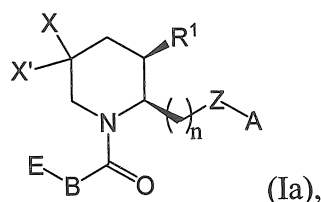
Theo các phương án xác định, A là aryl hoặc heteroaryl, trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, như

C₁₋₄alkyl (ví dụ, metyl, etyl, -CHF₂, hoặc -CF₃); xycloalkyl; halo, như -F, -Cl, hoặc -Br (ví dụ, -Cl); -OH; alkoxy, như metoxy; -CN; -NR^aR^b; -N(R^a)C(O) alkyl; -N(R^a)CO₂alkyl; -N(R^a)SO₂alkyl; -C(O)alkyl; -CO₂H; -CO₂alkyl; -CONR^aR^b; -SO₂alkyl; và -SO₂NR^aR^b; trong đó R^a và R^b mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl.

Theo các phương án xác định, n là 1.

Theo các phương án xác định, X' là halogen, như F.

Theo các phương án xác định, hợp chất có công thức (I) có thể được thể hiện bằng công thức (Ia),



hoặc muối được dụng của nó, trong đó

X là halogen, như F;

X' là H hoặc halogen, như F;

Z là NR² hoặc O;

A là aryl, aroyl, heteroaryl, hoặc heteroaroyl, trong đó A tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, như C₁₋₄alkyl (ví dụ, metyl, etyl, -CHF₂, hoặc -CF₃); xycloalkyl; halo, như -F, -Cl, hoặc -Br (ví dụ, -Cl); -OH; alkoxy, như metoxy; -CN; -NR^aR^b; -N(R^a)C(O) alkyl; -N(R^a)CO₂alkyl; -N(R^a)SO₂alkyl; -C(O)alkyl; -CO₂H; -CO₂alkyl; -CONR^aR^b; -SO₂alkyl; và -SO₂NR^aR^b; trong đó R^a và R^b mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl;

B là aryl hoặc heteroaryl, trong đó B tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, như C₁₋₄alkyl (ví dụ, metyl, etyl, isopropyl, -CH₂CF₃, -CHF₂, hoặc -CF₃); xycloalkyl; halo, như -F, -Cl, hoặc -Br (ví dụ, -F hoặc -Cl); -OH; alkoxy, như metoxy hoặc isopropoxy (ví dụ, metoxy); -CN; -NR^cR^d; -N(R^c)C(O) alkyl; -N(R^c)CO₂alkyl; -N(R^c)SO₂alkyl; -C(O)alkyl; -CO₂H; -CO₂alkyl; -CONR^cR^d; -SO₂alkyl; và -SO₂NR^cR^d; trong đó R^c và R^d mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl;

E là aryl hoặc heteroaryl, trong đó E tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, như C₁₋₄alkyl (ví dụ, metyl, etyl, -CHF₂, hoặc -CF₃); xycloalkyl; halo, như -F, -Cl, hoặc -Br (ví dụ, -F hoặc -Cl); -OH;

alkoxy, như metoxy; -CN; -NR^eR^f; -N(R^e)C(O) alkyl; -N(R^e)CO₂alkyl; -N(R^e)SO₂alkyl; -C(O)alkyl; -CO₂H; -CO₂alkyl; -CONR^eR^f; -SO₂alkyl; và -SO₂NR^eR^f; trong đó R^e và R^f mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl;

n là 1, 2, hoặc 3;

R¹ là alkyl, như C₁₋₄alkyl (ví dụ, metyl); và

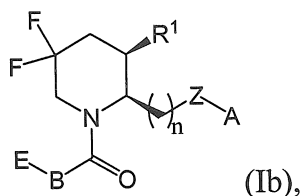
R² là H hoặc alkyl, như C₁₋₄alkyl (ví dụ, metyl).

Theo các phương án xác định, A là aryl hoặc heteroaryl, trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, như C₁₋₄alkyl (ví dụ, metyl, etyl, -CHF₂, hoặc -CF₃); xycloalkyl; halo, như -F, -Cl, hoặc -Br (ví dụ, -Cl); -OH; alkoxy, như metoxy; -CN; -NR^aR^b; -N(R^a)C(O) alkyl; -N(R^a)CO₂alkyl; -N(R^a)SO₂alkyl; -C(O)alkyl; -CO₂H; -CO₂alkyl; -CONR^aR^b; -SO₂alkyl; và -SO₂NR^aR^b; trong đó R^a và R^b mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl.

Theo các phương án xác định, n là 1.

Theo các phương án xác định, X' là halogen, như F.

Theo các phương án xác định, hợp chất có công thức (I) có thể được thể hiện bằng công thức (Ib),



hoặc muối được dụng của nó, trong đó

Z là NR² hoặc O;

A là aryl, aroyl, heteroaryl, hoặc heteroaroyl, trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, như C₁₋₄alkyl (ví dụ, metyl, etyl, -CHF₂, hoặc -CF₃); xycloalkyl; halo, như -F, -Cl, hoặc -Br (ví dụ, -Cl); -OH; alkoxy, như metoxy; -CN; -NR^aR^b; -N(R^a)C(O) alkyl; -N(R^a)CO₂alkyl; -N(R^a)SO₂alkyl; -C(O)alkyl; -CO₂H; -CO₂alkyl; -CONR^aR^b; -SO₂alkyl; và -SO₂NR^aR^b; trong đó R^a và R^b mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl;

B là aryl hoặc heteroaryl, trong đó B tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, như C₁₋₄alkyl (ví dụ, metyl, etyl, isopropyl, -CH₂CF₃, -CHF₂, hoặc -CF₃); xycloalkyl; halo, như -F, -Cl, hoặc -Br (ví dụ, -F hoặc -Cl); -OH; alkoxy, như metoxy hoặc isopropoxy (ví dụ, metoxy); -CN; -

$\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$; $-\text{N}(\text{R}^{\text{c}})\text{C}(\text{O})$ alkyl; $-\text{N}(\text{R}^{\text{c}})\text{CO}_2\text{alkyl}$; $-\text{N}(\text{R}^{\text{c}})\text{SO}_2\text{alkyl}$; $-\text{C}(\text{O})\text{alkyl}$; $-\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{CO}_2\text{alkyl}$; $-\text{CONR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$; $-\text{SO}_2\text{alkyl}$; và $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$; trong đó R^{c} và R^{d} mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl;

E là aryl hoặc heteroaryl, trong đó E tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, như $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ (ví dụ, metyl, etyl, $-\text{CHF}_2$, hoặc $-\text{CF}_3$); xycloalkyl; halo, như $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, hoặc $-\text{Br}$ (ví dụ, $-\text{F}$ hoặc $-\text{Cl}$); $-\text{OH}$; alkoxy, như metoxy; $-\text{CN}$; $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$; $-\text{N}(\text{R}^{\text{e}})\text{C}(\text{O})$ alkyl; $-\text{N}(\text{R}^{\text{e}})\text{CO}_2\text{alkyl}$; $-\text{N}(\text{R}^{\text{e}})\text{SO}_2\text{alkyl}$; $-\text{C}(\text{O})\text{alkyl}$; $-\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{CO}_2\text{alkyl}$; $-\text{CONR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$; $-\text{SO}_2\text{alkyl}$; và $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$; trong đó R^{e} và R^{f} mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl;

n là 1, 2, hoặc 3;

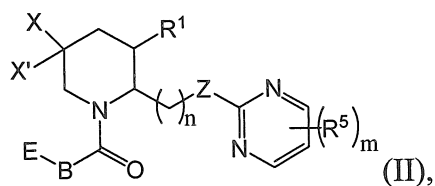
R^1 là alkyl, như $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ (ví dụ, metyl); và

R^2 là H hoặc alkyl, như $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ (ví dụ, metyl).

Theo các phương án xác định, A là aryl hoặc heteroaryl, trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, như $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ (ví dụ, metyl, etyl, $-\text{CHF}_2$, hoặc $-\text{CF}_3$); xycloalkyl; halo, như $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, hoặc $-\text{Br}$ (ví dụ, $-\text{Cl}$); $-\text{OH}$; alkoxy, như metoxy; $-\text{CN}$; $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$; $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})\text{C}(\text{O})$ alkyl; $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})\text{CO}_2\text{alkyl}$; $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})\text{SO}_2\text{alkyl}$; $-\text{C}(\text{O})\text{alkyl}$; $-\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{CO}_2\text{alkyl}$; $-\text{CONR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$; $-\text{SO}_2\text{alkyl}$; và $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$; trong đó R^{a} và R^{b} mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl.

Theo các phương án xác định, n là 1.

Theo các phương án xác định, hợp chất có công thức (I) có thể được thể hiện bằng công thức (II):



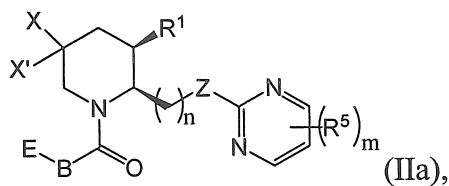
hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

$m=1, 2$ hoặc 3; và

R^5 là alkyl, xycloalkyl, halo, $-\text{OH}$, alkoxy, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^{\text{j}}\text{R}^{\text{k}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{j}})\text{C}(\text{O})$ alkyl, $-\text{N}(\text{R}^{\text{j}})\text{CO}_2\text{alkyl}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{j}})\text{SO}_2\text{alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{alkyl}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{alkyl}$, $-\text{CONR}^{\text{j}}\text{R}^{\text{k}}$, $-\text{SO}_2\text{alkyl}$, hoặc $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{j}}\text{R}^{\text{k}}$; trong đó R^{j} và R^{k} mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl; và

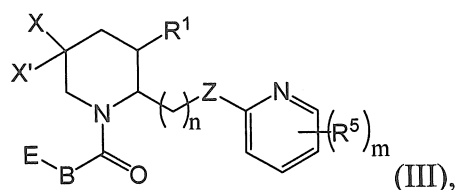
X, X', Z, B, E, n, R^1 và R^2 là như được xác định trong bản mô tả này.

Theo các phương án này, hợp chất có công thức (II) có thể được thể hiện bằng công thức (IIa),



hoặc muối được dụng của nó. Theo các phương án này, X và X' đều là F.

Theo các phương án xác định, hợp chất có công thức (I) có thể được thể hiện bằng công thức (III):



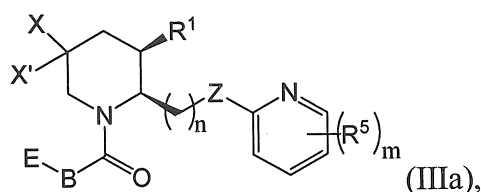
hoặc muối được dụng của nó; trong đó:

m=1, 2, 3 hoặc 4; và

R⁵ là alkyl, xycloalkyl, halo, -OH, alkoxy, -CN, -NR^jR^k, -N(R^j)C(O) alkyl, -N(R^j)CO₂alkyl, -N(R^j)SO₂alkyl, -C(O)alkyl, -CO₂H, -CO₂alkyl, -CONR^jR^k, -SO₂alkyl, hoặc -SO₂NR^jR^k; trong đó R^j và R^k mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl; và

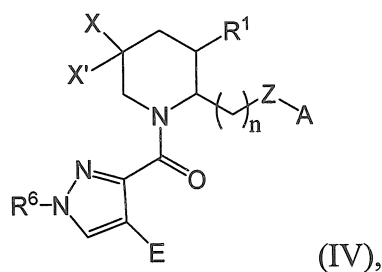
X, X', Z, B, E, n, R¹ và R² là như được xác định trong bản mô tả này.

Theo các phương án này, hợp chất có công thức (III) có thể được thể hiện bằng công thức (IIIa),



hoặc muối được dụng của nó. Theo các phương án này, X và X' đều là F.

Theo các phương án xác định, hợp chất có công thức (I) có thể được thể hiện bằng công thức (IV):

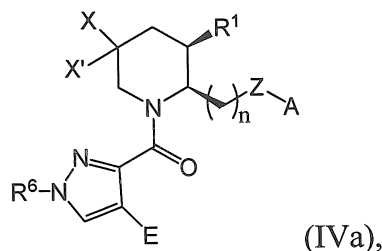


hoặc muối được dụng của nó; trong đó:

R^6 là alkyl, xycloalkyl, halo, -OH, alkoxy, -CN, $-NR^OR^P$, $-N(R^O)C(O)$ alkyl, $-N(R^P)CO_2alkyl$, $-N(R^O)SO_2alkyl$, $-C(O)alkyl$, $-CO_2H$, $-CO_2alkyl$, $-CONR^OR^P$, $-SO_2alkyl$, hoặc $-SO_2NR^OR^P$; trong đó R^O và R^P mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl; và

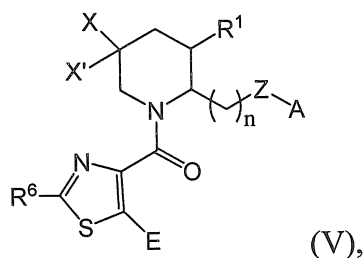
X, X', Z, A, E, n, R^1 và R^2 là như được xác định trong bản mô tả này.

Theo các phương án này, hợp chất có công thức (IV) có thể được thể hiện bằng công thức (IVa),



hoặc muối được dụng của nó. Theo các phương án này, X và X' đều là F.

Theo các phương án xác định, hợp chất có công thức (I) có thể được thể hiện bằng công thức (V):

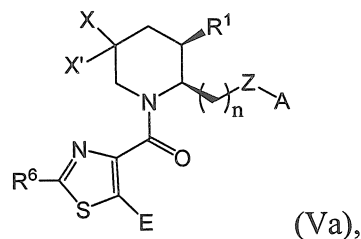


hoặc muối được dụng của nó; trong đó:

R^6 là alkyl, xycloalkyl, halo, -OH, alkoxy, -CN, $-NR^OR^P$, $-N(R^O)C(O)$ alkyl, $-N(R^P)CO_2alkyl$, $-N(R^O)SO_2alkyl$, $-C(O)alkyl$, $-CO_2H$, $-CO_2alkyl$, $-CONR^OR^P$, $-SO_2alkyl$, hoặc $-SO_2NR^OR^P$; trong đó R^O và R^P mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl; và

X, X', Z, A, E, n, R^1 và R^2 là như được xác định trong bản mô tả này.

Theo các phương án này, hợp chất có công thức (V) có thể được thể hiện bằng công thức (Va),



hoặc muối được dụng của nó. Theo các phương án này, X và X' đều là F.

Theo các phương án xác định, hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), hoặc (Va) là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các loại hợp chất được mô tả hoặc lấy làm ví dụ trong phần mô tả chi tiết sáng chế ở dưới.

Theo các phương án xác định, sáng chế đề xuất được phẩm, chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), hoặc (Va), hoặc muối được dụng của nó. Các được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này có thể còn chứa tá được dụng dụng. Theo các phương án xác định, sáng chế cũng mô tả hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) hoặc (Va) hoặc muối được dụng của nó, hoặc hợp phần chứa hợp chất bất kỳ nêu trên để sử dụng làm thuốc.

Ví dụ, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý do hoạt tính của thụ thể orexin gây ra ở đối tượng cần điều trị, như các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, bao gồm cho đối tượng, như bệnh nhân, sử dụng lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối được dụng của nó ở liều, ở tần suất, và trong khoảng thời gian tạo ra tác dụng có lợi cho đối tượng. Thụ thể orexin có thể là OX₁, OX₂, hoặc cả hai thụ thể này.

Ví dụ, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý ở đối tượng cần điều trị, như bệnh nhân, bao gồm cho đối tượng, như bệnh nhân, sử dụng lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối được dụng của nó ở liều, ở tần suất, và trong khoảng thời gian tạo ra tác dụng có lợi cho đối tượng.

Ví dụ, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, hoặc hợp phần chứa hợp chất bất kỳ nêu trên để bào chế thuốc để điều trị các bệnh, rối loạn và tình trạng bệnh lý được điều hòa bởi hoạt tính

của thụ thể orexin, và sử dụng các hợp chất và muối này để điều trị các bệnh và tình trạng bệnh lý này.

Ví dụ, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, hoặc hợp phần chứa hợp chất bất kỳ nêu trên để bào chế thuốc để điều trị các bệnh, rối loạn và tình trạng bệnh lý, và sử dụng các hợp chất và muối này để điều trị các bệnh, rối loạn và tình trạng bệnh lý này.

Ví dụ, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý ở đối tượng, như bệnh nhân, bao gồm việc điều biến thụ thể orexin, trong đó việc điều biến thụ thể orexin bao gồm cho đối tượng này sử dụng ít nhất một hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) hoặc (Va) hoặc muối được dụng của nó, hoặc hợp phần chứa hợp chất bất kỳ nêu trên, ở liều, ở tần suất, và trong khoảng thời gian tạo ra tác dụng có lợi cho đối tượng, như bệnh nhân.

Theo các phương án xác định, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý là rối loạn ăn uống, bệnh béo phì, chứng nghiện rượu hoặc rối loạn liên quan đến rượu, chứng lạm dụng hoặc nghiện thuốc (dược chất), rối loạn giấc ngủ, rối loạn chức năng nhận thức trong rối loạn tâm thần hoặc thần kinh, bệnh trầm cảm, chứng lo âu, rối loạn hoảng sợ, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, chứng múa giật Huntington, chứng đau đầu, bệnh đau nửa đầu, đau, bệnh dạ dày-ruột, bệnh động kinh, bệnh viêm, bệnh liên quan đến miễn dịch, loét, hội chứng ruột kích thích, bệnh tiêu chảy, bệnh trào ngược dạ dày-thực quản, bệnh liên quan đến nội tiết, bệnh ung thư, chứng tăng huyết áp, rối loạn hành vi, rối loạn cảm xúc, chứng hưng-trầm cảm, bệnh sa sút trí tuệ, rối loạn giới tính, rối loạn tâm lý tình dục và bệnh thận. Theo các phương án xác định, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý được chọn từ nhóm bao gồm chứng lạm dụng hoặc nghiện thuốc, rối loạn giấc ngủ, rối loạn chức năng nhận thức trong rối loạn tâm thần hoặc thần kinh, bệnh trầm cảm, chứng lo âu, rối loạn hoảng sợ, rối loạn stress sau chấn thương, rối loạn cảm xúc theo mùa, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, chứng múa giật Huntington, đau, rối loạn hành vi, rối loạn cảm xúc, chứng hưng-trầm cảm, bệnh sa sút trí tuệ, rối loạn giới tính và rối loạn tâm lý tình dục. Theo các phương án xác định, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý được chọn từ nhóm bao gồm rối loạn ăn uống, bệnh béo phì, chứng nghiện rượu hoặc rối loạn liên quan đến rượu, chứng đau đầu, bệnh đau nửa đầu, bệnh dạ dày-ruột, bệnh viêm, bệnh liên quan đến miễn dịch, loét, hội chứng ruột kích thích,

bệnh tiêu chảy, bệnh trào ngược dạ dày-thực quản, bệnh liên quan đến nội tiết, bệnh ung thư, chứng tăng huyết áp, và bệnh thận.

Theo các phương án xác định, chứng lạm dụng và nghiện được chất có thể bao gồm chứng lạm dụng hoặc nghiện cocain, opiat, amphetamin, etanol, gai mèo/cần sa hoặc nicotin.

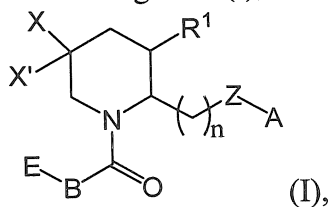
Theo các phương án xác định, sáng chế đề xuất phương pháp điều biến hoạt tính của thụ thể orexin, như một hoặc cả hai OX₁ hoặc OX₂, bao gồm cho tế bào chứa thụ thể orexin tiếp xúc với lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, hoặc hợp phần chứa hợp chất bất kỳ nêu trên.

Theo các phương án xác định, sáng chế mô tả phương pháp điều biến hoạt tính của thụ thể orexin, như một hoặc cả hai OX₁ hoặc OX₂, bao gồm cho tế bào chứa thụ thể orexin tiếp xúc với lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) hoặc (Va) hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc với ít nhất một hợp chất hoặc được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án xác định nêu trên, tiếp xúc là *in vitro*, *ex vivo* hoặc *in vivo*.

Các phương án, dấu hiệu và ưu điểm khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng từ phần mô tả chi tiết sáng chế sau và qua phần thực hiện các phương án được mô tả trong bản mô tả này.

Mô tả chi tiết sáng chế

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



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X là halogen, như F;

X' là H hoặc halogen, như F;

Z là NR² hoặc O;

A là aryl, aroyl, heteroaryl hoặc heteroaroyl tùy ý được thế;

B là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế;

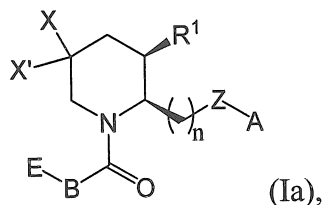
E là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế;

n là 1, 2 hoặc 3;

R¹ là alkyl, như C₁₋₄alkyl (ví dụ, metyl); và

R² là H hoặc alkyl, như C₁₋₄alkyl (ví dụ, metyl).

Theo các phương án xác định, hợp chất có công thức (I) có thể được thể hiện bằng công thức (Ia):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó

X là halogen, như F;

X' là H hoặc halogen, như F;

Z là NR² hoặc O;

A là aryl, aroyl, heteroaryl hoặc heteroaroyl tùy ý được thế;

B là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế;

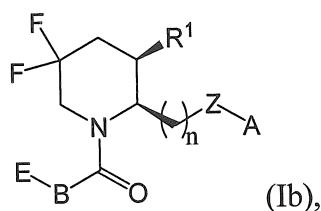
E là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế;

n = 1, 2 hoặc 3;

R¹ là alkyl, như C₁₋₄alkyl (ví dụ, metyl); và

R² là H hoặc alkyl, như C₁₋₄alkyl (ví dụ, metyl).

Theo các phương án xác định, hợp chất có công thức (I) có thể được thể hiện bằng công thức (Ib),



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

Z là NR² hoặc O;

A là aryl, aroyl, heteroaryl hoặc heteroaroyl tùy ý được thế;

B là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế;

E là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế;

n là 1, 2 hoặc 3;

R^1 là alkyl, như C_{1-4} alkyl (ví dụ, metyl); và

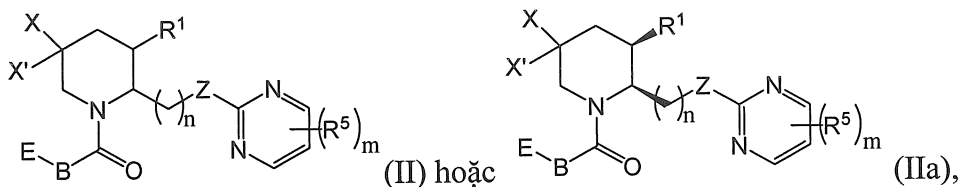
R^2 là H hoặc alkyl, như C_{1-4} alkyl (ví dụ, metyl).

Theo các phương án xác định về hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), A tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, như C_{1-4} alkyl (ví dụ, metyl, etyl, $-CHF_2$, hoặc $-CF_3$); xycloalkyl; halo, như -F, -Cl, hoặc -Br (ví dụ, -Cl); -OH; alkoxy, như metoxy; -CN; $-NR^aR^b$; $-N(R^a)C(O)$ alkyl; $-N(R^a)CO_2$ alkyl; $-N(R^a)SO_2$ alkyl; $-C(O)$ alkyl; $-CO_2H$; $-CO_2$ alkyl; $-CONR^aR^b$; $-SO_2$ alkyl; và $-SO_2NR^aR^b$; trong đó R^a và R^b mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl. Theo các phương án này, A là aryl hoặc heteroaryl.

Theo các phương án xác định về hợp chất có công thức (I), (Ia) hoặc (Ib), B tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, như C_{1-4} alkyl, (ví dụ, metyl, etyl, isopropyl, $-CH_2CF_3$, $-CHF_2$, hoặc $-CF_3$); xycloalkyl; halo, như -F, -Cl, hoặc -Br (ví dụ, -F hoặc -Cl); -OH; alkoxy, như metoxy hoặc isopropoxy (ví dụ, metoxy); -CN; $-NR^cR^d$; $-N(R^c)C(O)$ alkyl; $-N(R^c)CO_2$ alkyl; $-N(R^c)SO_2$ alkyl; $-C(O)$ alkyl; $-CO_2H$; $-CO_2$ alkyl; $-CONR^cR^d$; $-SO_2$ alkyl; và $-SO_2NR^cR^d$; trong đó R^c và R^d mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl.

Theo các phương án xác định về hợp chất có công thức (I), (Ia) hoặc (Ib), E tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, như C_{1-4} alkyl (ví dụ, metyl, etyl, $-CHF_2$, hoặc $-CF_3$); xycloalkyl; halo, như -F, -Cl, hoặc -Br (ví dụ, -F hoặc -Cl); -OH; alkoxy, như metoxy; -CN; $-NR^eR^f$; $-N(R^e)C(O)$ alkyl; $-N(R^e)CO_2$ alkyl; $-N(R^e)SO_2$ alkyl; $-C(O)$ alkyl; $-CO_2H$; $-CO_2$ alkyl; $-CONR^eR^f$; $-SO_2$ alkyl; và $-SO_2NR^eR^f$; trong đó R^e và R^f mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl.

Theo các phương án xác định, hợp chất có công thức (I) có thể được thể hiện bằng công thức (II) hoặc (IIa):



hoặc muối được dụng của nó; trong đó:

X là halogen, như F;

X' là H hoặc halogen, như F;

Z là NR^2 hoặc O;

m là 1, 2 hoặc 3;

B là aryl hoặc heteroaryl, trong đó B tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, như C₁₋₄alkyl (ví dụ, metyl, etyl, isopropyl, -CH₂CF₃, -CHF₂, hoặc -CF₃); xycloalkyl; halo, như -F, -Cl, hoặc -Br (ví dụ, -F hoặc -Cl); -OH; alkoxy, như metoxy hoặc isopropoxy (ví dụ, metoxy); -CN; -NR^cR^d; -N(R^c)C(O) alkyl; -N(R^c)CO₂alkyl; -N(R^c)SO₂alkyl; -C(O)alkyl; -CO₂H; -CO₂alkyl; -CONR^cR^d; -SO₂alkyl; và -SO₂NR^cR^d; trong đó R^c và R^d mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl;

E là aryl hoặc heteroaryl, trong đó E tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, như C₁₋₄alkyl (ví dụ, metyl, etyl, -CHF₂, hoặc -CF₃); xycloalkyl; halo, như -F, -Cl, hoặc -Br (ví dụ, -F hoặc -Cl); -OH; alkoxy, như metoxy; -CN; -NR^eR^f; -N(R^e)C(O) alkyl; -N(R^e)CO₂alkyl; -N(R^e)SO₂alkyl; -C(O)alkyl; -CO₂H; -CO₂alkyl; -CONR^eR^f; -SO₂alkyl; và -SO₂NR^eR^f; trong đó R^e và R^f mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl;

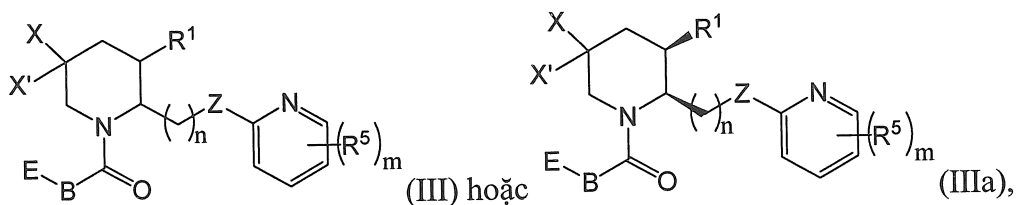
n là 1, 2 hoặc 3;

R¹ là alkyl, như C₁₋₄alkyl (ví dụ, metyl);

R² là H hoặc alkyl, như C₁₋₄alkyl (ví dụ, metyl); và

R⁵ là alkyl, xycloalkyl, halo, -OH, alkoxy, -CN, -NR^jR^k, -N(R^j)C(O) alkyl, -N(R^j)CO₂alkyl, -N(R^j)SO₂alkyl, -C(O)alkyl, -CO₂H, -CO₂alkyl, -CONR^jR^k, -SO₂alkyl hoặc -SO₂NR^jR^k; trong đó R^j và R^k mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl.

Theo các phương án xác định, hợp chất có công thức (I) có thể được thể hiện bằng công thức (III) hoặc (IIIa):



hoặc muối được dụng của nó; trong đó:

X là halogen, như F;

X' là H hoặc halogen, như F;

Z là NR² hoặc O;

m là 1, 2, 3 hoặc 4;

B là aryl hoặc heteroaryl, trong đó B tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, như C₁₋₄alkyl (ví dụ, metyl, etyl, isopropyl, -CH₂CF₃, -CHF₂, hoặc -CF₃); xycloalkyl; halo, như -F, -Cl, hoặc -Br (ví dụ, -F hoặc -Cl); -OH; alkoxy, như metoxy hoặc isopropoxy (ví dụ, metoxy); -CN; -NR^cR^d; -N(R^c)C(O) alkyl; -N(R^c)CO₂alkyl; -N(R^c)SO₂alkyl; -C(O)alkyl; -CO₂H; -CO₂alkyl; -CONR^cR^d; -SO₂alkyl; và -SO₂NR^cR^d; trong đó R^c và R^d mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl;

E là aryl hoặc heteroaryl, trong đó E tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, như C₁₋₄alkyl (ví dụ, metyl, etyl, -CHF₂, hoặc -CF₃); xycloalkyl; halo, như -F, -Cl, hoặc -Br (ví dụ, -F hoặc -Cl); -OH; alkoxy, như metoxy; -CN; -NR^eR^f; -N(R^e)C(O) alkyl; -N(R^e)CO₂alkyl; -N(R^e)SO₂alkyl; -C(O)alkyl; -CO₂H; -CO₂alkyl; -CONR^eR^f; -SO₂alkyl và -SO₂NR^eR^f; trong đó R^e và R^f mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl;

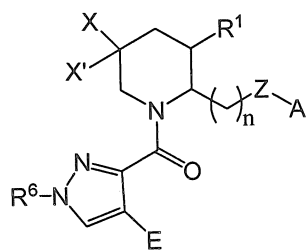
n là 1, 2 hoặc 3;

R¹ là alkyl, như C₁₋₄alkyl (ví dụ, metyl);

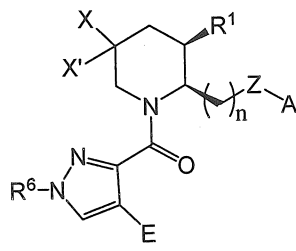
R² là H hoặc alkyl, như C₁₋₄alkyl (ví dụ, metyl); và

R⁵ là alkyl, xycloalkyl, halo, -OH, alkoxy, -CN, -NR^jR^k, -N(R^j)C(O) alkyl, -N(R^j)CO₂alkyl, -N(R^j)SO₂alkyl, -C(O)alkyl, -CO₂H, -CO₂alkyl, -CONR^jR^k, -SO₂alkyl hoặc -SO₂NR^jR^k; trong đó R^j và R^k mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl.

Theo các phương án xác định, hợp chất có công thức (I) có thể được thể hiện bằng công thức (IV) hoặc (IVa):



(IV) hoặc



(IVa),

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X là halogen, như F;

X' là H hoặc halogen, như F;

Z là NR² hoặc O;

A là aryl, aroyl, heteroaryl, hoặc heteroaroyl, trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, như C₁₋₄alkyl

(ví dụ, metyl, etyl, $-\text{CHF}_2$, hoặc $-\text{CF}_3$); xycloalkyl; halo, như $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, hoặc $-\text{Br}$ (ví dụ, $-\text{Cl}$); $-\text{OH}$; alkoxy, như metoxy; $-\text{CN}$; $-\text{NR}^a\text{R}^b$; $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})$ alkyl; $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}_2\text{alkyl}$; $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{alkyl}$; $-\text{C}(\text{O})\text{alkyl}$; $-\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{CO}_2\text{alkyl}$; $-\text{CONR}^a\text{R}^b$; $-\text{SO}_2\text{alkyl}$; và $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$; trong đó R^a và R^b mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl;

E là aryl hoặc heteroaryl, trong đó E tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, như $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ (ví dụ, metyl, etyl, $-\text{CHF}_2$, hoặc $-\text{CF}_3$); xycloalkyl; halo, như $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, hoặc $-\text{Br}$ (ví dụ, $-\text{F}$ hoặc $-\text{Cl}$); $-\text{OH}$; alkoxy, như metoxy; $-\text{CN}$; $-\text{NR}^e\text{R}^f$; $-\text{N}(\text{R}^e)\text{C}(\text{O})$ alkyl; $-\text{N}(\text{R}^e)\text{CO}_2\text{alkyl}$; $-\text{N}(\text{R}^e)\text{SO}_2\text{alkyl}$; $-\text{C}(\text{O})\text{alkyl}$; $-\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{CO}_2\text{alkyl}$; $-\text{CONR}^e\text{R}^f$; $-\text{SO}_2\text{alkyl}$; và $-\text{SO}_2\text{NR}^e\text{R}^f$; trong đó R^e và R^f mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl;

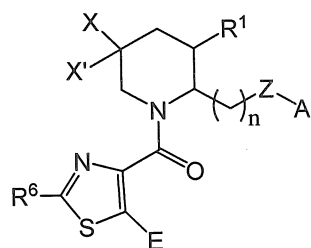
n là 1, 2 hoặc 3;

R^1 là alkyl, như $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ (ví dụ, metyl);

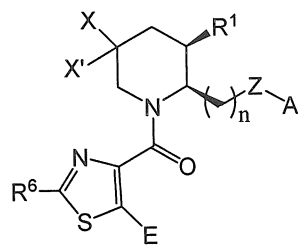
R^2 là H hoặc alkyl, như $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ (ví dụ, metyl);

R^6 là alkyl, xycloalkyl, halo, $-\text{OH}$, alkoxy, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^o\text{R}^p$, $-\text{N}(\text{R}^o)\text{C}(\text{O})$ alkyl, $-\text{N}(\text{R}^o)\text{CO}_2\text{alkyl}$, $-\text{N}(\text{R}^o)\text{SO}_2\text{alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{alkyl}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{alkyl}$, $-\text{CONR}^o\text{R}^p$, $-\text{SO}_2\text{alkyl}$ hoặc $-\text{SO}_2\text{NR}^o\text{R}^p$; trong đó R^o và R^p mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl.

Theo các phương án xác định, hợp chất có công thức (I) có thể được thể hiện bằng công thức (V) hoặc (Va):



(V) hoặc



(Va),

hoặc muối được dụng của nó; trong đó:

X là halogen, như F;

X' là H hoặc halogen, như F;

Z là NR^2 hoặc O;

A là aryl, aroyl, heteroaryl hoặc heteroaroyl, trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, như $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ (ví dụ, metyl, etyl, $-\text{CHF}_2$, hoặc $-\text{CF}_3$); xycloalkyl; halo, như $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, hoặc $-\text{Br}$ (ví dụ, $-\text{Cl}$); $-\text{OH}$; alkoxy, như metoxy; $-\text{CN}$; $-\text{NR}^a\text{R}^b$; $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})$ alkyl; $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}_2\text{alkyl}$; $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{alkyl}$; $-\text{C}(\text{O})\text{alkyl}$; $-\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{CO}_2\text{alkyl}$; $-\text{CONR}^a\text{R}^b$; $-\text{SO}_2\text{alkyl}$; và $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$;

$N(R^a)SO_2alkyl$; $-C(O)alkyl$; $-CO_2H$; $-CO_2alkyl$; $-CONR^aR^b$; $-SO_2alkyl$ và $-SO_2NR^aR^b$; trong đó R^a và R^b mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl;

E là aryl hoặc heteroaryl, trong đó E tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, như $C_{1-4}alkyl$ (ví dụ, metyl, etyl, $-CHF_2$ hoặc $-CF_3$); xycloalkyl; halo, như $-F$, $-Cl$, hoặc $-Br$ (ví dụ, $-F$ hoặc $-Cl$); $-OH$; alkoxy, như metoxy; $-CN$; $-NR^eR^f$; $-N(R^e)C(O)alkyl$; $-N(R^e)CO_2alkyl$; $-N(R^e)SO_2alkyl$; $-C(O)alkyl$; $-CO_2H$; $-CO_2alkyl$; $-CONR^eR^f$; $-SO_2alkyl$ và $-SO_2NR^eR^f$; trong đó R^e và R^f mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl;

n là 1, 2 hoặc 3;

R^1 là alkyl, như $C_{1-4}alkyl$ (ví dụ, metyl);

R^2 là H hoặc alkyl, như $C_{1-4}alkyl$ (ví dụ, metyl); và

R^6 là alkyl, xycloalkyl, halo, $-OH$, alkoxy, $-CN$, $-NR^oR^p$, $-N(R^o)C(O)alkyl$, $-N(R^p)CO_2alkyl$, $-N(R^o)SO_2alkyl$, $-C(O)alkyl$, $-CO_2H$, $-CO_2alkyl$, $-CONR^oR^p$, $-SO_2alkyl$ hoặc $-SO_2NR^oR^p$; trong đó R^o và R^p mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl.

Theo các phương án xác định, hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) hoặc (Va), hoặc muối được dụng của nó, còn được xác định như sau.

Theo các phương án xác định, A là aryl hoặc heteroaryl.

Theo các phương án xác định, n là 1.

Theo các phương án xác định, X' là halogen, như F.

Theo các phương án xác định, Z là NR^2 .

Theo các phương án xác định, R^2 là hydro.

theo các phương án xác định khác, R^2 là metyl.

Theo các phương án xác định, mỗi X khi có mặt là $-F$.

Theo các phương án xác định, R^1 là $C_{1-4}alkyl$, như metyl.

Theo các phương án xác định, A là heteroaryl một vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế. Theo các phương án này, A được chọn từ nhóm bao gồm pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl và benzoxazolyl. Theo các phương án xác định, A là pyridinyl. Theo các phương án xác định, A là pyrimidinyl. Theo các phương án xác định, A là pyrazinyl. Theo các phương án xác định, A là pyridazinyl.

Theo các phương án xác định, A là không được thế. Theo các phương án khác, A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều alkyl, như ethyl, $-\text{CHF}_2$, hoặc $-\text{CF}_3$; alkoxy, như metoxy; hoặc halo, như $-\text{Cl}$. Theo các phương án này, A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{F}$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, metyl, ethyl và metoxy. Theo các phương án khác, A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{F}$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, metyl, ethyl và metoxy.

Theo các phương án xác định, A được thế một lần. Theo các phương án này, A được thế bằng $-\text{CHF}_2$ hoặc $-\text{CF}_3$, như $-\text{CF}_3$.

Theo các phương án xác định, B là aryl, như phenyl, tùy ý được thế.

Theo các phương án xác định, B là heteroaryl một vòng hoặc heteroaryl hai vòng tùy ý được thế. Theo các phương án này, B được chọn từ nhóm bao gồm pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, triazolyl, thiazolyl, thiophenyl, pyrazolyl và benzoimidazolyl, như pyridinyl, thiophenyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, triazolyl hoặc benzoimidazolyl. Theo các phương án xác định, B là pyridinyl. Theo các phương án xác định, B là thiophenyl. Theo các phương án xác định, B là oxazolyl. Theo các phương án xác định, B là thiazolyl. Theo các phương án xác định, B là pyrazolyl. Theo các phương án xác định, B là triazolyl. Theo các phương án xác định, B là benzoimidazolyl.

Theo các phương án xác định, B tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, như metyl, ethyl, isopropyl, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, hoặc $-\text{CH}_2\text{CF}_3$; halo, như $-\text{F}$ hoặc $-\text{Cl}$; alkoxy, như metoxy; và $-\text{CN}$. Theo các phương án xác định, B tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CN}$, metyl, ethyl, isopropyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, isopropoxy và metoxy. Theo các phương án khác, B tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CN}$, metyl, ethyl, isopropyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, isopropoxy và metoxy. Theo các phương án này, B tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều alkyl, như metyl.

Theo các phương án xác định, B được thế một lần. Theo các phương án này, B được thế bằng alkyl, như metyl.

Theo các phương án xác định, E là phenyl tùy ý được thế.

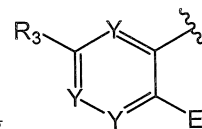
Theo các phương án xác định, E là heteroaryl một vòng tùy ý được thế, như triazolyl, tetrazolyl, pyrazolyl, pyridinyl, oxadiazolyl, pyrazinyl hoặc pyrimidinyl. Theo các phương án xác định, E là triazolyl. Theo các phương án xác định, E là tetrazolyl. Theo các phương án xác định, E là pyrazolyl. Theo các phương án xác định, E là pyridinyl. Theo các phương án xác định, E là oxadiazolyl. Theo các phương án xác định, E là pyrimidinyl. Theo các phương án xác định, E là pyrazinyl.

Theo các phương án xác định, E tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, như methyl, ethyl, $-\text{CHF}_2$ hoặc $-\text{CF}_3$, ví dụ, methyl, halo, như $-\text{F}$, $-\text{Br}$ hoặc $-\text{Cl}$, ví dụ, $-\text{F}$ hoặc $-\text{Cl}$; và alkoxy, như metoxy. Theo các phương án khác, E tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, như methyl, ethyl hoặc $-\text{CF}_3$, ví dụ, methyl, halo, như $-\text{F}$, $-\text{Br}$ hoặc $-\text{Cl}$, ví dụ, $-\text{F}$ hoặc $-\text{Cl}$; và alkoxy, như metoxy. Theo các phương án khác nữa, E tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ methyl hoặc $-\text{F}$.

Theo các phương án xác định, E được thế một lần. Theo các phương án khác, E là không được thế.

Theo các phương án xác định, đoạn -B-E trong hợp chất có công thức (I), (Ia),

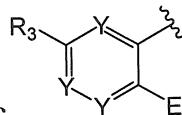
(Ib), (II), (IIa), (III) hoặc (IIIa) có thể được thể hiện bằng



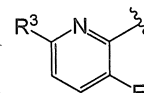
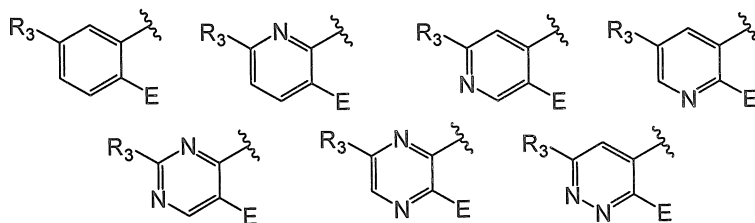
, trong đó:

Y, độc lập mỗi khi có mặt, là CH hoặc N; và

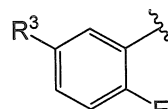
R^3 là alkyl, như C_{1-4} alkyl (ví dụ, methyl, ethyl, isopropyl, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ hoặc $-\text{CF}_3$); xycloalkyl; halo, như $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ hoặc $-\text{Br}$ (ví dụ, $-\text{F}$ hoặc $-\text{Cl}$); $-\text{OH}$; alkoxy, như metoxy hoặc isopropoxy (ví dụ, metoxy); $-\text{CN}$; $-\text{NR}^g\text{R}^h$; $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{O})$ alkyl; $-\text{N}(\text{R}^g)\text{CO}_2$ alkyl; $-\text{N}(\text{R}^g)\text{SO}_2$ alkyl; $-\text{C}(\text{O})$ alkyl; $-\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{CO}_2$ alkyl; $-\text{CONR}^g\text{R}^h$; $-\text{SO}_2$ alkyl hoặc $-\text{SO}_2\text{NR}^g\text{R}^h$; trong đó R^g và R^h độc lập mỗi khi có mặt là H hoặc alkyl.



Theo các phương án này, cấu trúc được chọn từ nhóm bao gồm:

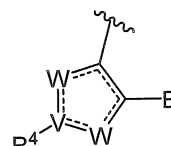


Ví dụ, theo các phương án xác định, đoạn -B-E là . Theo các phương án này, R³ là alkyl, như -CH₃ hoặc -CF₃; hoặc alkoxy, như metoxy.



Theo các phương án khác, đoạn -B-E là . Theo các phương án này, R³ là halo, như -F hoặc -Cl; hoặc alkyl, như metyl; hoặc -CN.

Theo các phương án xác định, đoạn -B-E trong hợp chất có công thức (I), (Ia),



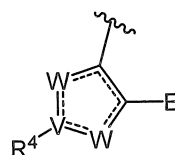
(Ib), (II), (IIa), (III) hoặc (IIIa) tạo ra cấu trúc dị vòng thơm , trong đó:

----- , độc lập mỗi khi có mặt, là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

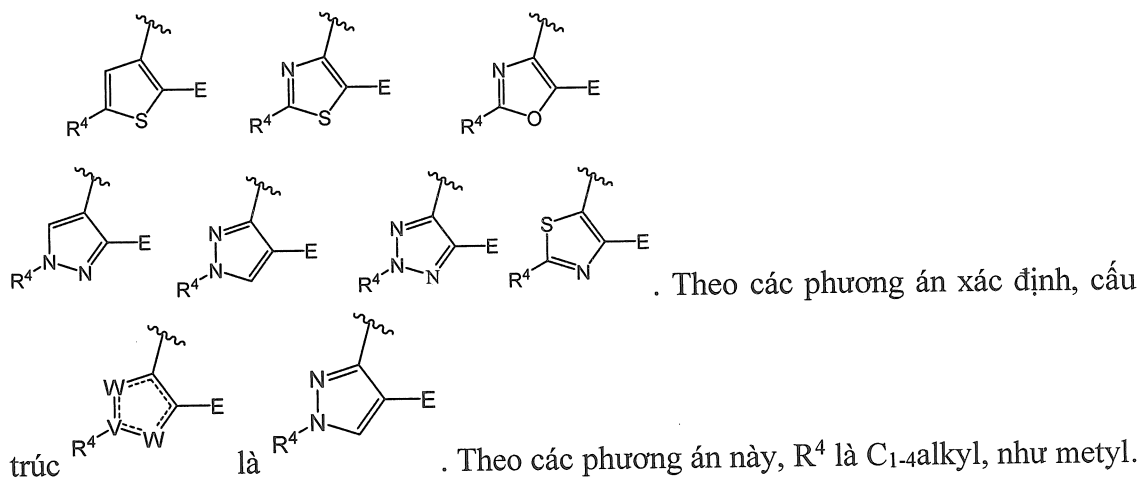
W, độc lập mỗi khi có mặt, là N, S, O hoặc CH;

V là N hoặc C; và

R⁴ là alkyl, như C₁₋₄alkyl (ví dụ, metyl, etyl, isopropyl, -CH₂CF₃ hoặc -CF₃); xycloalkyl; halo, như -F, -Cl, hoặc -Br (ví dụ, -F hoặc -Cl); -OH; alkoxy, như metoxy hoặc isopropoxy (ví dụ, metoxy); -CN; -NRⁱR^j, -N(Rⁱ)C(O) alkyl, -N(Rⁱ)CO₂alkyl, -N(Rⁱ)SO₂alkyl, -C(O)alkyl, -CO₂H, -CO₂alkyl, -CONRⁱR^j, -SO₂alkyl hoặc -SO₂NRⁱR^j; trong đó Rⁱ và R^j mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc alkyl.



Theo các phương án này, cấu trúc được chọn từ nhóm bao gồm:



Theo các phương án xác định khác, cấu trúc là . Theo các phương án này, R^4 là C_{1-4} alkyl, như metyl.

Theo các phương án xác định, Z là O. Theo các phương án khác, Z là NR^2 .

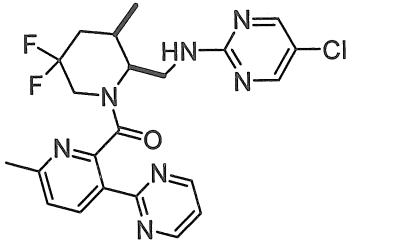
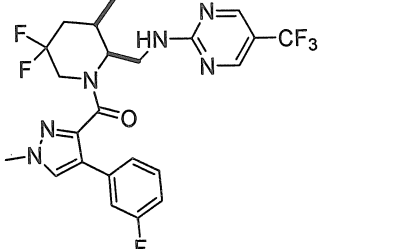
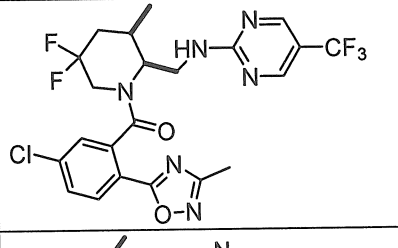
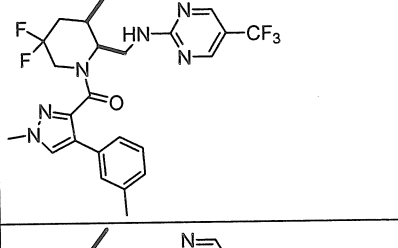
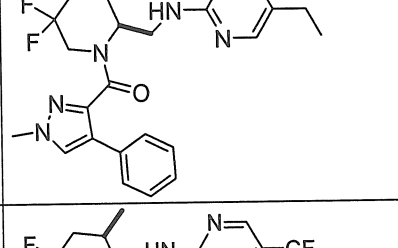
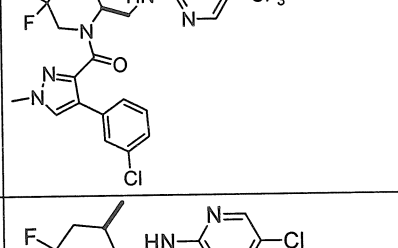
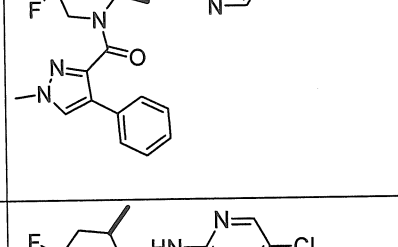
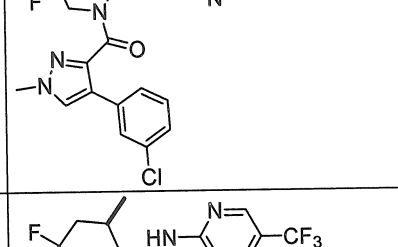
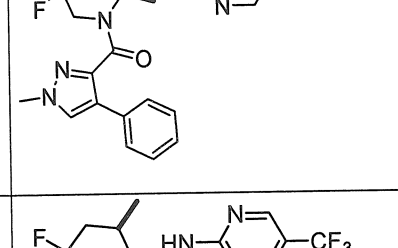
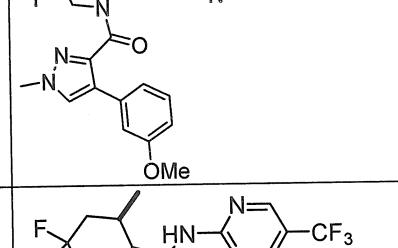
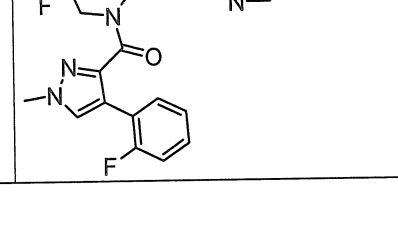
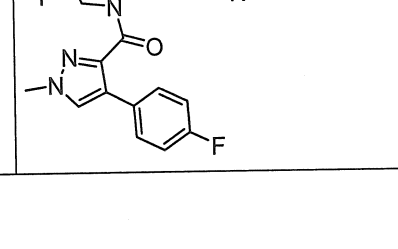
Theo các phương án xác định, $n = 1$.

Theo các phương án xác định, hợp chất có công thức (I) được chọn từ các hợp chất nêu trong Bảng 1, và các muối được dụng của chúng.

Bảng 1: Các dẫn xuất piperidin được thế halo dùng làm chất đối kháng Orexin

Thứ tự hợp chất	Hợp chất	Thứ tự hợp chất	Hợp chất
1		9	
2		10	

3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	
17		24	

18		25	
19		26	
20		27	
21		28	
22		29	
23		30	

31		38	
32		39	
33		40	
34		41	
35		42	
36		43	
37		44	

45		53	
46		54	
47		55	
48		56	
49		57	
50		58	
51		59	

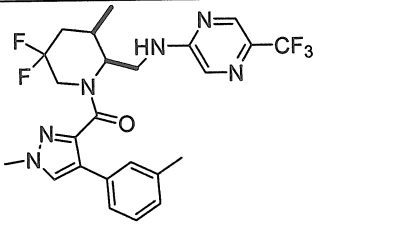
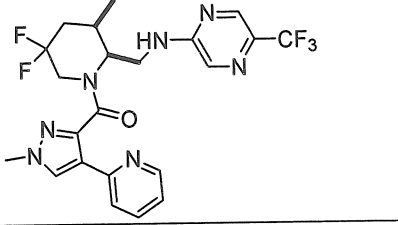
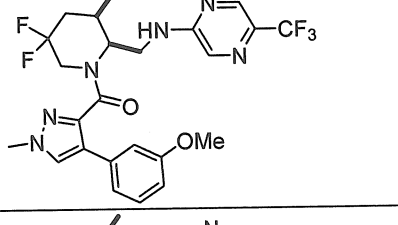
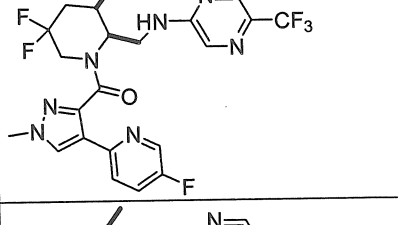
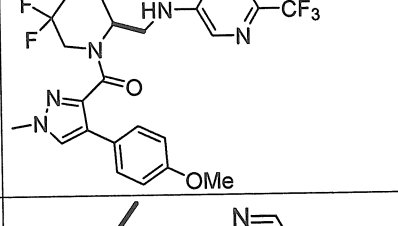
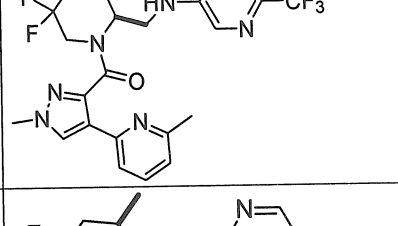
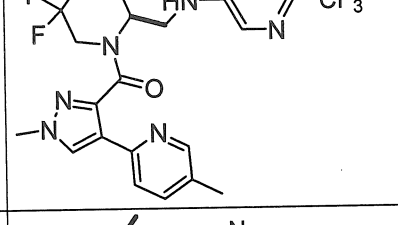
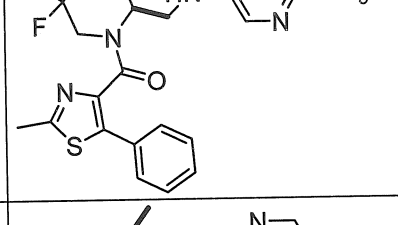
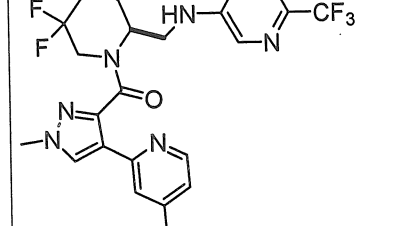
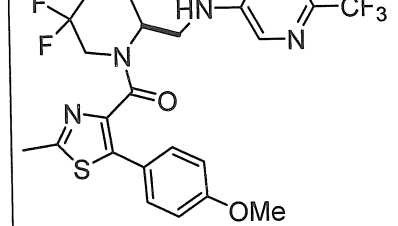
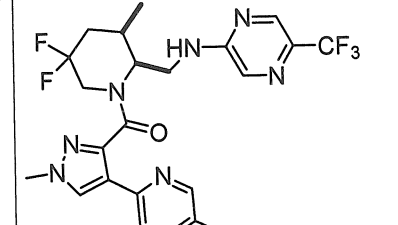
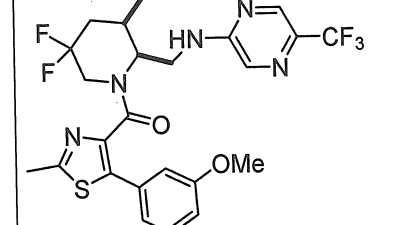
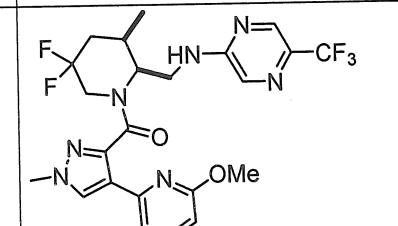
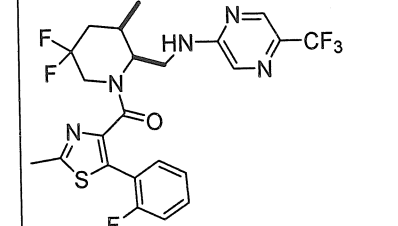
52		60	
61		68	
62		69	
63		70	
64		71	
65		72	

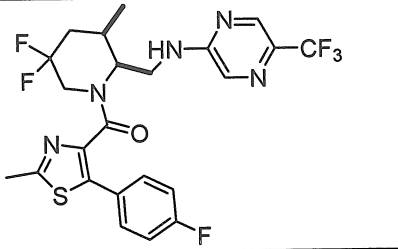
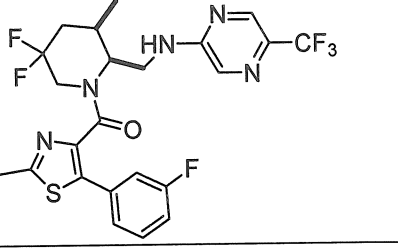
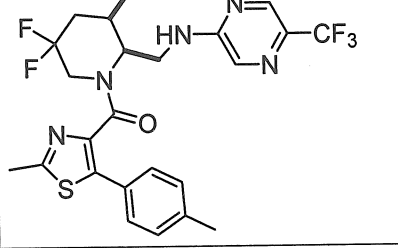
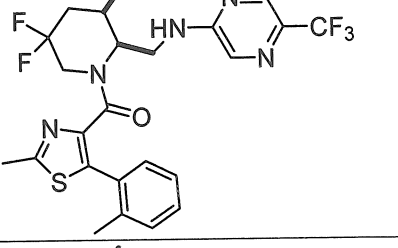
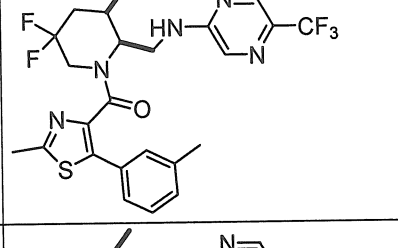
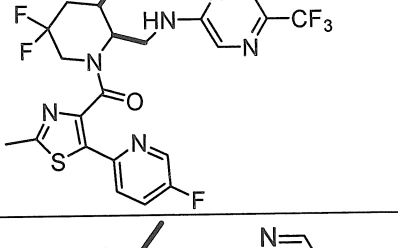
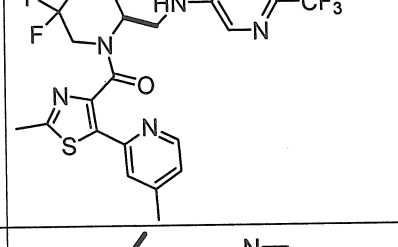
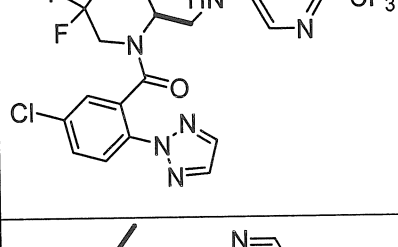
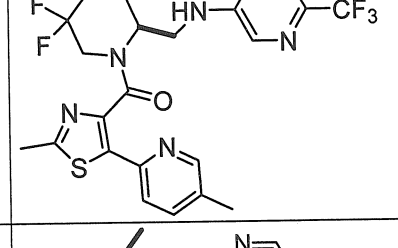
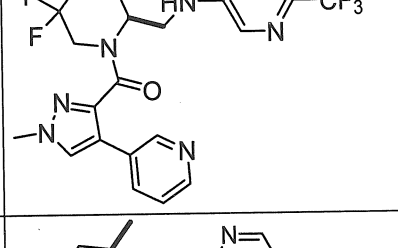
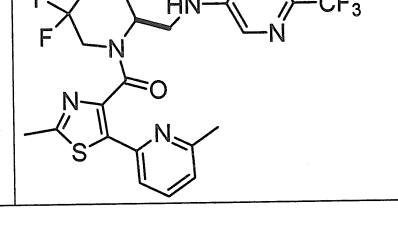
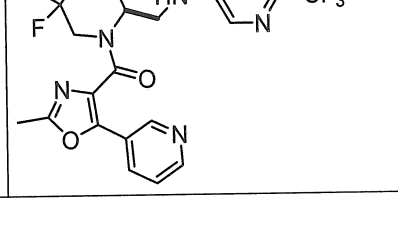
66		73	
67		74	
75		82	
76		83	
77		84	
78		85	
79		86	

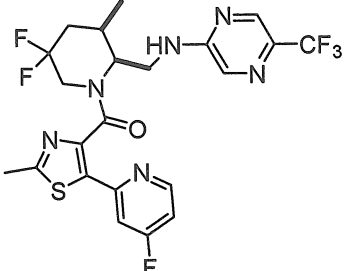
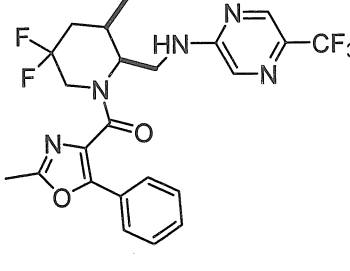
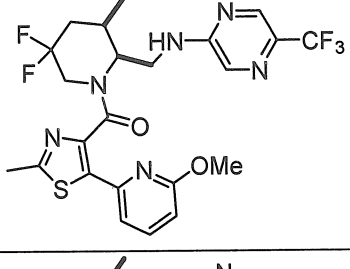
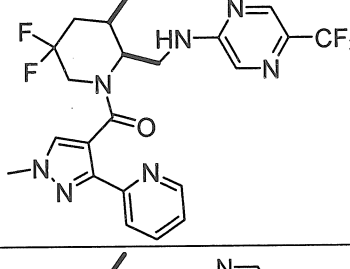
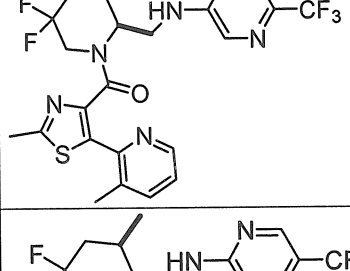
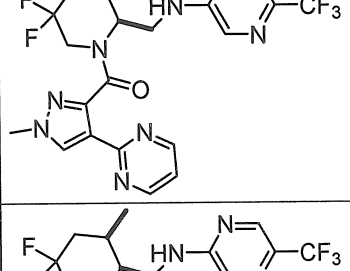
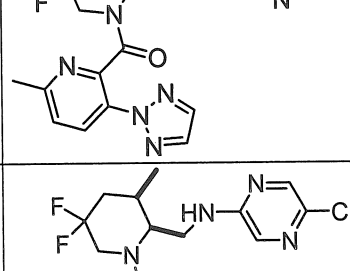
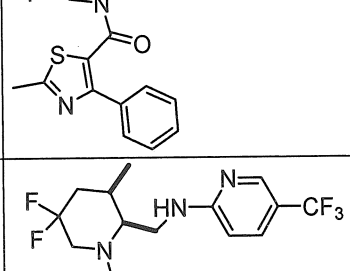
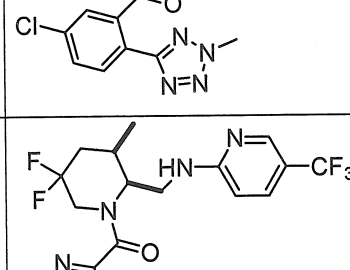
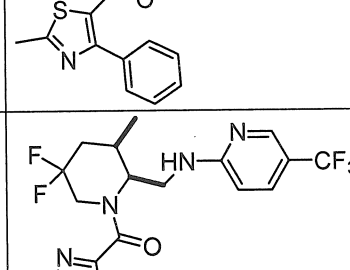
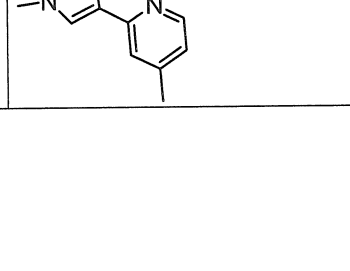
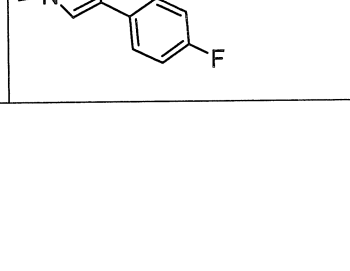
80		87	
81		88	
89		97	
90		98	
91		99	
92		93	
94		102	

95		103	
96		104	
105		112	
106		113	
107		114	
108		115	

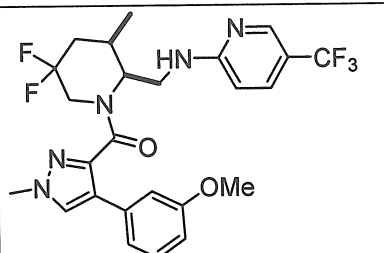
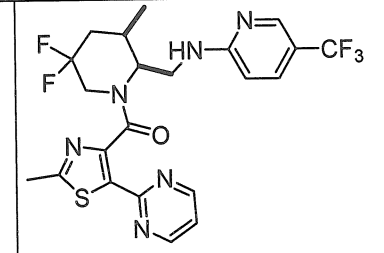
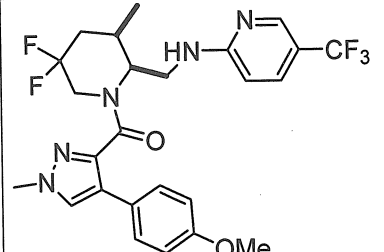
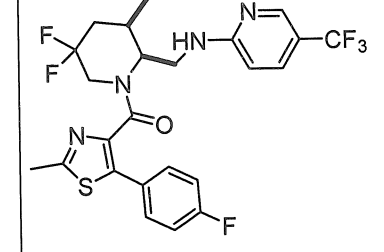
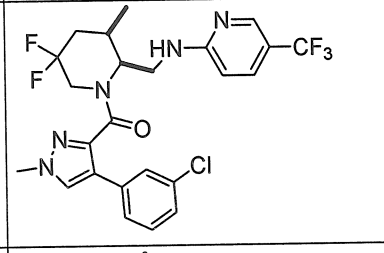
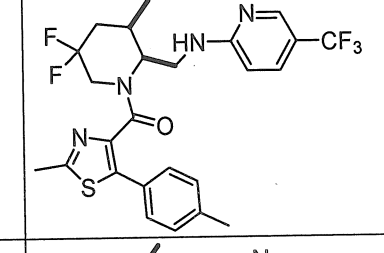
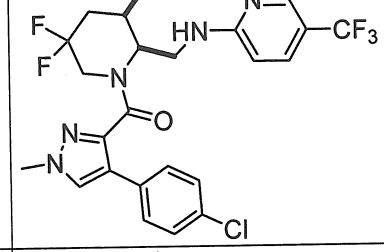
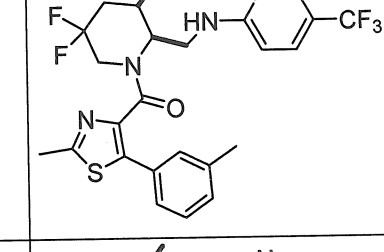
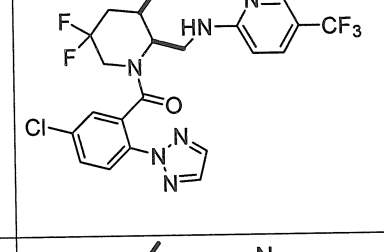
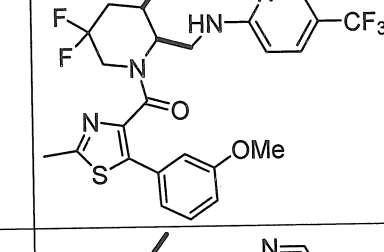
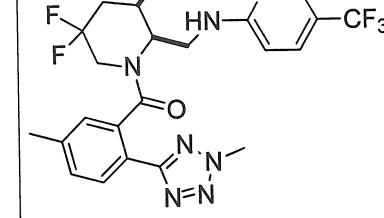
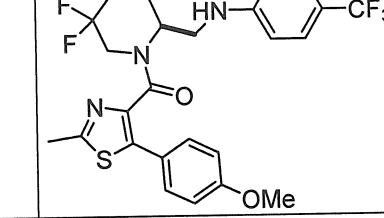
109		116	
110		117	
111		118	
119		126	
120		127	
121		128	
122		129	

123		130	
124		131	
125		132	
133		140	
134		141	
135		142	
136		143	

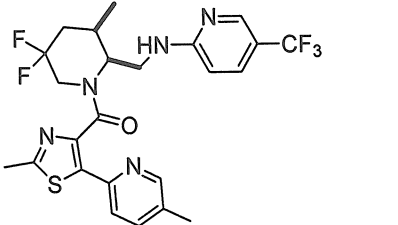
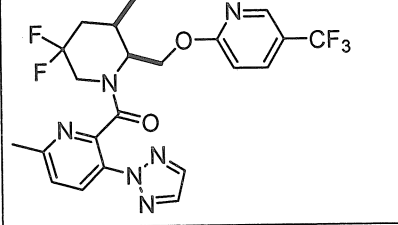
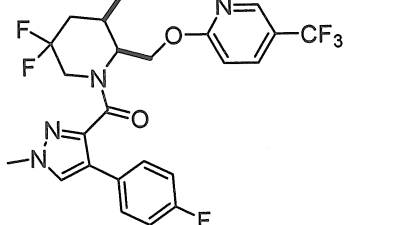
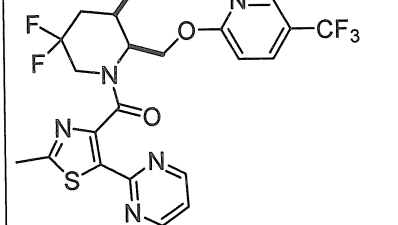
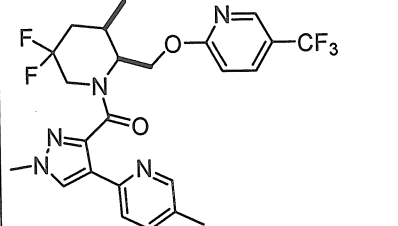
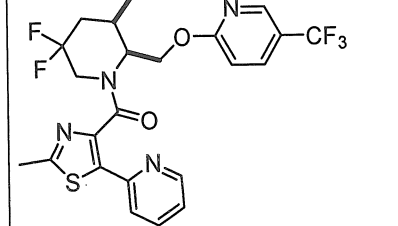
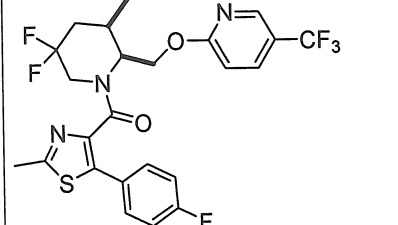
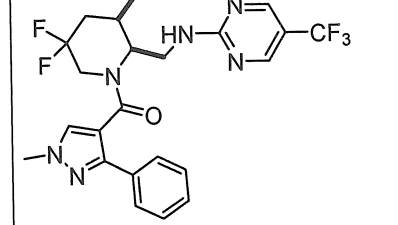
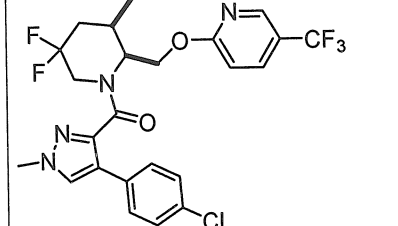
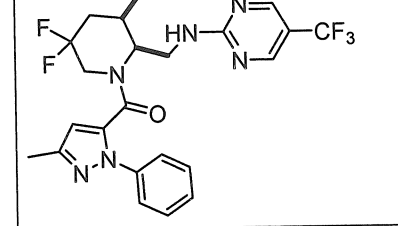
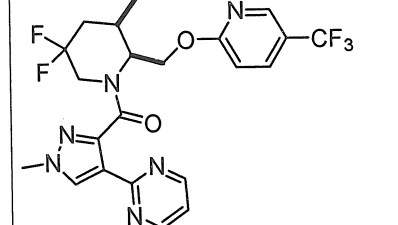
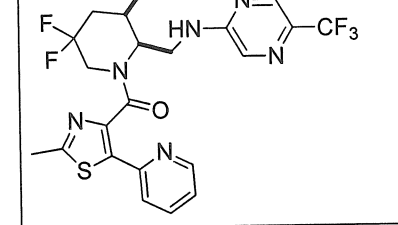
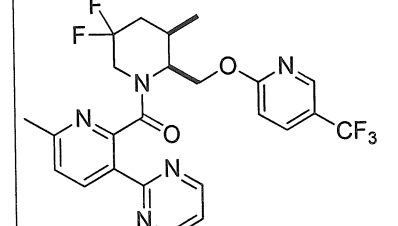
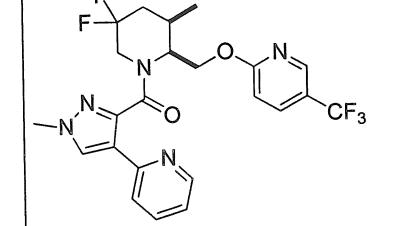
137		144	
138		145	
139		146	
147		154	
148		155	
149		156	

150		157	
151		158	
152		159	
153		160	
161		168	
162		169	

163		170	
164		171	
165		172	
166		173	
167		174	
175		183	

176		184	
177		185	
178		186	
179		187	
180		188	
181		189	

182		190	
191		198	
192		199	
193		200	
194		201	
195		202	
196		203	

197		204	
205		213	
206		214	
207		209	
208		210	
212		211	
215		220	

216		221	
217		222	
218		223	
219		224	
225		230	
226		231	

227		232	
228		233	
229		234	
235		236	
237		238	
239		240	

241		242	
243		244	
245		246	
247		248	
249		250	
251		252	

253		254	
255		256	
257		258	
259		260	
261		262	
263		264	

265		266	
267		268	
269			

Theo các phương án xác định, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa (a) hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) hoặc (Va), hoặc muối dược dụng của nó; và (b) tá dược dược dụng.

Theo các phương án xác định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), hoặc (Va), hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm chứa hợp chất bất kỳ nêu trên, để sử dụng làm thuốc.

Ví dụ, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý do hoạt tính của thụ thể orexin gây ra ở đối tượng cần điều trị, bao gồm cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) hoặc (Va), hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm chứa hợp chất bất kỳ nêu trên.

Ví dụ, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý ở đối tượng cần điều trị, bao gồm cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) hoặc (Va), hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm chứa hợp chất bất kỳ nêu trên. Ví

dụ, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý do hoạt tính của thụ thể orexin gây ra là rối loạn ăn uống, bệnh béo phì, chứng nghiện rượu hoặc rối loạn liên quan đến rượu, chứng lạm dụng hoặc nghiện thuốc, rối loạn giấc ngủ, rối loạn chức năng nhận thức trong rối loạn tâm thần hoặc thần kinh, bệnh trầm cảm, chứng lo âu, rối loạn hoảng sợ, rối loạn stress sau chấn thương, rối loạn cảm xúc theo mùa, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, chứng múa giật Huntington, chứng đau đầu, bệnh đau nửa đầu, đau, bệnh dạ dày-ruột, bệnh động kinh, bệnh viêm, bệnh liên quan đến miễn dịch, loét, hội chứng ruột kích thích, bệnh tiêu chảy, bệnh trào ngược dạ dày-thực quản, bệnh liên quan đến nội tiết, bệnh ung thư, chứng tăng huyết áp, rối loạn hành vi, rối loạn cảm xúc, chứng hưng-trầm cảm, bệnh sa sút trí tuệ, rối loạn giới tính, rối loạn tâm lý tình dục và bệnh thận. Ví dụ, chứng lạm dụng hoặc nghiện thuốc được chọn từ chứng lạm dụng hoặc nghiện cocain, opiat, amphetamin, etanol, gai mèo/cần sa hoặc nicotin.

Ví dụ, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) hoặc (Va), hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm chứa hợp chất bất kỳ nêu trên, để bào chế thuốc để điều trị các bệnh, rối loạn và tình trạng bệnh lý được điều hòa bởi hoạt tính của thụ thể orexin, và sử dụng các hợp chất nêu trên để điều trị các bệnh và tình trạng bệnh lý này.

Ví dụ, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) hoặc (Va), hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm chứa hợp chất bất kỳ nêu trên, để bào chế thuốc để điều trị các bệnh, rối loạn và tình trạng bệnh lý, và sử dụng các hợp chất nêu trên để điều trị các bệnh, rối loạn và tình trạng bệnh lý này. Ví dụ, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý là rối loạn ăn uống, bệnh béo phì, chứng nghiện rượu hoặc rối loạn liên quan đến rượu, chứng lạm dụng hoặc nghiện thuốc, rối loạn giấc ngủ, rối loạn chức năng nhận thức trong rối loạn tâm thần hoặc thần kinh, bệnh trầm cảm, chứng lo âu, rối loạn hoảng sợ, rối loạn stress sau chấn thương, rối loạn cảm xúc theo mùa, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, chứng múa giật Huntington, chứng đau đầu, bệnh đau nửa đầu, đau, bệnh dạ dày-ruột, bệnh động kinh, bệnh viêm, bệnh liên quan đến miễn dịch, loét, hội chứng ruột kích thích, bệnh tiêu chảy, bệnh trào ngược dạ dày-thực quản, bệnh liên quan đến nội tiết, bệnh ung thư, chứng tăng huyết áp, rối loạn hành vi, rối

loạn cảm xúc, chứng hưng-trầm cảm, bệnh sa sút trí tuệ, rối loạn giới tính, rối loạn tâm lý tình dục và bệnh thận. Ví dụ, chứng lạm dụng hoặc nghiện thuốc được chọn từ chứng lạm dụng hoặc nghiện cocain, opiat, amphetamin, etanol, gai mèo/cần sa hoặc nicotin. Ví dụ, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý là được chọn từ nhóm bao gồm chứng lạm dụng hoặc nghiện thuốc, rối loạn giấc ngủ, rối loạn chức năng nhận thức trong rối loạn tâm thần hoặc thần kinh, bệnh trầm cảm, chứng lo âu, rối loạn hoảng sợ, rối loạn stress sau chấn thương, rối loạn cảm xúc theo mùa, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, chứng múa giật Huntington, đau, rối loạn hành vi, rối loạn cảm xúc, chứng hưng-trầm cảm, bệnh sa sút trí tuệ, rối loạn giới tính và rối loạn tâm lý tình dục. Ví dụ, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý được chọn từ nhóm bao gồm rối loạn ăn uống, bệnh béo phì, chứng nghiện rượu hoặc rối loạn liên quan đến rượu, chứng đau đầu, bệnh đau nửa đầu, bệnh dạ dày-ruột, bệnh viêm, bệnh liên quan đến miễn dịch, loét, hội chứng ruột kích thích, tiêu chảy, bệnh trào ngược dạ dày-thực quản, bệnh liên quan đến nội tiết, bệnh ung thư, chứng tăng huyết áp và bệnh thận.

Như được bàn luận ở trên, trong lĩnh vực này cần các hợp chất có tính ổn định chuyển hóa và thời gian bán hủy hợp lý hơn. Các phương án xác định của sáng chế tạo ra các hợp chất được coi là có các ưu điểm này.

Theo các phương án xác định, sáng chế đề cập đến phương pháp điều biến hoạt tính của thụ thể orexin hoặc OX₁, OX₂, hoặc cả hai, bao gồm cho tế bào chứa thụ thể orexin tiếp xúc với lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) hoặc (Va), hoặc muối dược dụng của nó, hoặc được phẩm chứa hợp chất bất kỳ nêu trên. Theo các phương án này, tiếp xúc là *in vitro*, *ex vivo* hoặc *in vivo*.

Ví dụ, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn ở đối tượng, (ví dụ, bệnh nhân) cần điều trị, bao gồm sử dụng hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) hoặc (Va), hoặc muối dược dụng của nó, hoặc được phẩm chứa hợp chất bất kỳ nêu trên, trong đó bệnh hoặc rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm rối loạn ăn uống, bệnh béo phì, chứng nghiện rượu hoặc rối loạn liên quan đến rượu, chứng lạm dụng hoặc nghiện thuốc, rối loạn giấc ngủ, rối loạn chức năng nhận thức trong rối loạn tâm thần hoặc thần kinh, bệnh trầm cảm, chứng lo âu, rối

loạn hoảng sợ, rối loạn stress sau chấn thương, rối loạn cảm xúc theo mùa, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, chứng múa giật Huntington, chứng đau đầu, bệnh đau nửa đầu, đau, bệnh dạ dày-ruột, bệnh động kinh, bệnh viêm, bệnh liên quan đến miễn dịch, loét, hội chứng ruột kích thích, bệnh tiêu chảy, bệnh trào ngược dạ dày-thực quản, bệnh liên quan đến nội tiết, bệnh ung thư, chứng tăng huyết áp, rối loạn hành vi, rối loạn cảm xúc, chứng hưng-trầm cảm, bệnh sa sút trí tuệ, rối loạn giới tính, rối loạn tâm lý tình dục và bệnh thận. Ví dụ, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý được chọn từ nhóm bao gồm chứng lạm dụng hoặc nghiện thuốc, rối loạn giấc ngủ, rối loạn chức năng nhận thức trong rối loạn tâm thần hoặc thần kinh, bệnh trầm cảm, chứng lo âu, rối loạn hoảng sợ, rối loạn stress sau chấn thương, rối loạn cảm xúc theo mùa, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, chứng múa giật Huntington, đau, chứng hưng-trầm cảm, bệnh sa sút trí tuệ, rối loạn giới tính và rối loạn tâm lý tình dục. Ví dụ, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý được chọn từ nhóm bao gồm rối loạn ăn uống, bệnh béo phì, chứng nghiện rượu hoặc rối loạn liên quan đến rượu, chứng đau đầu, bệnh đau nửa đầu, bệnh dạ dày-ruột, bệnh viêm, bệnh liên quan đến miễn dịch, loét, hội chứng ruột kích thích, bệnh tiêu chảy, bệnh trào ngược dạ dày-thực quản, bệnh liên quan đến nội tiết, bệnh ung thư, chứng tăng huyết áp và bệnh thận.

Ví dụ, bệnh hoặc rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm chứng lạm dụng hoặc nghiện thuốc, rối loạn hoảng sợ, chứng lo âu, rối loạn stress sau chấn thương, đau, bệnh trầm cảm, rối loạn cảm xúc theo mùa, rối loạn ăn uống, và chứng tăng huyết áp. Ví dụ, chứng lạm dụng hoặc nghiện thuốc được chọn từ chứng lạm dụng hoặc nghiện cocain, opiat, amphetamin, etanol, gai mèo/cần sa hoặc nicotin.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng các loại được nêu hoặc minh họa trong bản mô tả này là không giới hạn, và các loại bổ sung nằm trong phạm vi của các thuật ngữ xác định này cũng có thể được chọn.

Sáng chế cũng bao gồm tiền dược chất, muối, solvat, như hydrat, dược dụng của hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) hoặc (Va), tốt hơn là các hợp chất được mô tả ở trên và các hợp chất cụ thể được lấy làm ví dụ trong bản mô tả này, và các dược phẩm chứa tiền dược chất, muối, solvat, như hydrat, dược dụng này và phương pháp sử dụng muối hoặc hydrat này.

Sáng chế cũng đề cập đến các chất chuyển hóa có hoạt tính được của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này.

Các định nghĩa

Các định nghĩa nêu trong bản mô tả này được dùng để làm rõ các thuật ngữ được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả này.

Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ khoa học kỹ thuật được sử dụng trong bản mô tả này đều có nghĩa giống như nghĩa được hiểu biết chung bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà sáng chế đề cập đến. Tất cả các patent, đơn yêu cầu cấp patent, đơn đã được công bố và các công bố khác được đưa vào trong bản mô tả này theo cách viện dẫn để bộc lộ và mô tả các phương pháp và/hoặc vật liệu có liên quan đến các công bố này. Nếu một định nghĩa nêu trong phần này là trái ngược với hoặc mâu thuẫn với định nghĩa nêu trong patent, đơn yêu cầu cấp patent hoặc công bố khác được đưa vào trong bản mô tả này theo cách viện dẫn thì định nghĩa nêu trong phần này sẽ được sử dụng thay vì định nghĩa được đưa vào trong bản mô tả này theo cách viện dẫn. Mặc dù phương pháp và vật liệu bất kỳ giống hoặc tương đương với phương pháp và vật liệu được mô tả trong bản mô tả này có thể cũng được sử dụng để thực hiện hoặc thử nghiệm các phương án của sáng chế, các phương pháp và vật liệu được ưu tiên sẽ được mô tả.

Để mô tả ngắn gọn hơn, một số cách thể hiện định lượng đã cho trong bản mô tả này là không được định tính bằng thuật ngữ “khoảng.” Lưu ý rằng, bất kể thuật ngữ “khoảng” có được sử dụng để giải thích hay không, mỗi lượng đã cho trong bản mô tả này được dùng để chỉ giá trị đã cho thực tế, và nó cũng được dùng để chỉ xấp xỉ giá trị đã cho sao cho có thể được suy ra một cách hợp lý trên cơ sở hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, bao gồm các đương lượng và các giá trị xấp xỉ theo các điều kiện thực nghiệm và/hoặc điều kiện đo đối với giá trị đã cho này. Bất cứ khi nào hiệu suất được cho dưới dạng tỷ lệ phần trăm, hiệu suất này được dùng để chỉ khối lượng của thực thể mà hiệu suất được xác định với lượng cực đại của thực thể có thể thu được trong các điều kiện tỷ lệ lượng cụ thể. Các nồng độ đã cho dưới dạng tỷ lệ phần trăm là tỷ lệ khối lượng, trừ khi có quy định khác.

Trừ khi có quy định khác, các phương pháp và kỹ thuật theo các phương án của sáng chế thường được thực hiện theo các phương pháp thông thường đã biết rõ trong

lĩnh vực này và như được mô tả trong các tài liệu tham khảo chung và cụ thể được viện dẫn và bàn luận khắp bản mô tả này. Xem, ví dụ, Loudon, *Organic Chemistry, Fourth Edition*, New York: Oxford University Press, 2002, pp. 360-361, 1084-1085; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Fifth Edition*, Wiley-Interscience, 2001.

Danh pháp được sử dụng trong bản mô tả này để gọi tên các hợp chất đối tượng được minh họa trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế. Nói chung, danh pháp này được suy ra bằng cách sử dụng phần mềm ChemBioDraw Ultra có bán trên thị trường (Cambridgesoft/Perkin Elmer), phiên bản 12.0.

Lưu ý rằng sáng chế không bị giới hạn ở các phương án cụ thể được mô tả, tất nhiên là do chúng có thể thay đổi. Cũng cần lưu ý rằng thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhằm mô tả các phương án cụ thể, và không dự tính giới hạn sáng chế, do phạm vi của sáng chế sẽ chỉ được giới hạn bởi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Lưu ý rằng các dấu hiệu xác định của sáng chế, mà, nhằm làm rõ, được mô tả trong trường hợp của các phương án riêng, cũng có thể được đề xuất kết hợp trong một phương án duy nhất. Ngược lại, các dấu hiệu khác nhau của sáng chế, mà, nói vắn tắt, được mô tả trong phương án duy nhất, cũng có thể được đề xuất riêng hoặc trong tổ hợp nhỏ thích hợp bất kỳ. Tất cả các tổ hợp của các phương án liên quan đến các nhóm hóa học được đại diện bởi các biến được sáng chế bao gồm một cách cụ thể và được bộc lộ trong bản mô tả này chỉ như thể mỗi và mọi tổ hợp được bộc lộ một cách cụ thể và rõ ràng, tới mức các tổ hợp này bao gồm các hợp chất là các hợp chất ổn định (tức là, các hợp chất có thể được tách, xác định đặc điểm và thử nghiệm hoạt tính sinh học). Ngoài ra, tất cả các tổ hợp nhỏ của các nhóm hóa học nêu trong các phương án mô tả các biến này cũng được sáng chế bao gồm một cách cụ thể và được bộc lộ trong bản mô tả này chỉ như thể mỗi và mọi tổ hợp nhỏ của các nhóm hóa học này được bộc lộ một cách cụ thể và rõ ràng.

Công thức bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này được dự tính đại diện cho hợp chất có công thức cấu trúc đó cũng như các biến thể hoặc các dạng xác định. Ví dụ, công thức đã cho trong bản mô tả này được dự tính bao gồm dạng triệt quang, hoặc một hoặc nhiều chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc

chất đồng phân hình học, hoặc dạng tautome, hoặc hỗn hợp của chúng. Ngoài ra, công thức đã cho bất kỳ trong bản mô tả này còn được dùng để chỉ solvat, như hydrat, solvat, hoặc dạng đa hình của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng. Công thức đã cho bất kỳ trong bản mô tả này được dùng để chỉ các dạng vật lý vô định hình và/hoặc tinh thể của hợp chất. Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể là tinh khiết theo phép phân tích, hoặc hỗn hợp trong đó hợp chất chiếm ít nhất 50%, ít nhất 70%, ít nhất 80%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, hoặc ít nhất 98% trọng lượng của hỗn hợp.

Ngoài ra, khi các dấu hiệu hoặc khía cạnh của các phương án theo sáng chế được mô tả theo các nhóm Markush, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng các phương án được mô tả trong bản mô tả này còn được mô tả theo thành phần hoặc phân nhóm cụ thể bất kỳ của nhóm Markush. Ví dụ, nếu X được mô tả là được chọn từ nhóm bao gồm brom, clo và iot, yêu cầu bảo hộ đối với X là brom và yêu cầu bảo hộ đối với X là brom và clo sẽ được mô tả đầy đủ.

Thuật ngữ "ở đây" được dùng để chỉ toàn bộ bản mô tả này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các dạng số ít nói chung bao gồm số nhiều, trừ khi được chỉ rõ. Cũng lưu ý rằng các điểm yêu cầu bảo hộ có thể được phác thảo để loại trừ phần tử tùy ý bất kỳ. Như vậy, tuyên bố này được dự tính đóng vai trò cơ sở tiền đề để sử dụng thuật ngữ loại trừ như "một mình" "duy nhất" và thuật ngữ tương tự liên quan đến việc viện dẫn các phần tử yêu cầu bảo hộ, hoặc sử dụng giới hạn "phủ định".

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "bao gồm" và "chứa" được sử dụng theo nghĩa mở, không giới hạn.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "đối tượng" (như ở đối tượng điều trị) được dùng để chỉ động vật có vú lẫn động vật không phải động vật có vú. Động vật có vú bao gồm, ví dụ, người; linh trưởng không phải người, ví dụ, khỉ không đuôi và khỉ; và động vật không phải linh trưởng, ví dụ, chuột nhắt, chuột cống, thỏ, chó, mèo, gia súc, ngựa, cừu và dê. Động vật không phải động vật có vú bao gồm, ví dụ, giun, cá và chim. Theo một số phương án, đối tượng là người.

Thuật ngữ "về thực chất" khi được sử dụng trong bản mô tả này chỉ hoàn toàn hoặc hầu như hoàn toàn; ví dụ, hợp phần "về thực chất không chứa" thành phần hoặc

không có thành phần này hoặc chứa lượng vết sao cho đặc tính chức năng liên quan bất kỳ của hợp phần không bị ảnh hưởng bởi sự có mặt của lượng vết, hoặc hợp chất "về thực chất tinh khiết" là có mặt các tạp chất chỉ với lượng vết không đáng kể.

Thuật ngữ "axyl" đã được biết đến trong lĩnh vực này và chỉ nhóm được thể hiện bằng công thức chung hydrocarbylC(O)-, tốt hơn là alkylC(O)-.

Thuật ngữ "axylamino" đã được biết đến trong lĩnh vực này và chỉ nhóm amino được thể bằng nhóm axyl và có thể được thể hiện, ví dụ, bằng công thức hydrocarbylC(O)NH-.

Thuật ngữ "axyloxy" đã được biết đến trong lĩnh vực này và chỉ nhóm được thể hiện bằng công thức chung hydrocarbylC(O)O-, tốt hơn là alkylC(O)O-.

Thuật ngữ "alkoxy" chỉ nhóm alkyl, tốt hơn là nhóm alkyl thấp, có oxy được gắn với nó. Các nhóm alkoxy đại diện bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, tert-butoxy và nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkoxyalkyl" chỉ nhóm alkyl được thể bằng nhóm alkoxy và có thể được thể hiện bằng công thức chung alkyl-O-alkyl.

Thuật ngữ "alkenyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm béo chứa ít nhất một liên kết đôi và được dự tính bao gồm cả "alkenyl không được thể" và "alkenyl được thể", alkenyl được thể chỉ các nhóm alkenyl có các phần tử thể thay thế hydro trên một hoặc nhiều cacbon của nhóm alkenyl. Các phần tử thể này có thể xảy ra trên một hoặc nhiều cacbon được bao gồm hoặc không được bao gồm trong một hoặc nhiều liên kết đôi. Hơn nữa, các phần tử thể này bao gồm tất cả các phần tử thể được dự tính đối với các nhóm alkyl, như được bàn luận ở dưới, ngoại trừ khi tính ổn định bị ngăn cản. Ví dụ, việc thể các nhóm alkenyl bằng một hoặc nhiều nhóm alkyl, carboxycyl, aryl, heteroxycyl hoặc heteroaryl là được dự tính.

Thuật ngữ "alkynyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm béo chứa ít nhất một liên kết ba và được dự tính bao gồm cả "alkynyl không được thể" và "alkynyl được thể", alkynyl được thể chỉ các nhóm alkynyl có các phần tử thể thay thế một hoặc nhiều hydro trên một hoặc nhiều cacbon của nhóm alkynyl. Các phần tử thể này có thể xảy ra trên một hoặc nhiều cacbon được bao gồm hoặc không được bao gồm trong một hoặc nhiều liên kết ba. Hơn nữa, các phần tử thể này bao gồm tất cả các phần tử thể được dự tính đối với các nhóm alkyl, như được bàn luận ở trên, ngoại

trừ khi tính ổn định bị ngăn cản. Ví dụ, việc thế các nhóm alkynyl bằng một hoặc nhiều nhóm alkyl, carboxycyl, aryl, heteroxycyl hoặc heteroaryl là được dự tính.

Nhóm "alkyl" hoặc "alkan" là hydrocacbon không thơm mạch thẳng hoặc mạch nhánh mà no hoàn toàn. Thông thường, các nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến khoảng 20 nguyên tử cacbon, như từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 1 đến khoảng 10, tốt hơn là từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, trừ khi có quy định khác. Ví dụ về các nhóm alkyl mạch thẳng và mạch nhánh bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, tert-pentyl, hexyl, isohexyl, pentyl và octyl. Các nhóm alkyl C₁-C₆ mạch thẳng hoặc mạch nhánh còn được gọi là nhóm "alkyl thấp".

Hơn nữa, thuật ngữ "alkyl" (hoặc "alkyl thấp") như được sử dụng trong khắp bản mô tả, ví dụ thực hiện sáng chế và yêu cầu bảo hộ bao gồm cả "alkyl không được thế" và "alkyl được thế", alkyl được thế chỉ các nhóm alkyl có các phần tử thế thay thế một hoặc nhiều hydro trên một hoặc nhiều cacbon của khung chính hydrocacbon. Các phần tử thế này, trừ khi có quy định khác, có thể bao gồm, ví dụ, halogen (như F, Cl, Br hoặc I), hydroxyl, cacbonyl (như carboxyl, alkoxyacabonyl, formyl hoặc axyl), thiocacabonyl (như thioeste, thioaxetat hoặc thioformat), alkoxy, phosphoryl, phosphat, phosphonat, phosphinat, amino, amido, amidin, imin, xyano, nitro, azido, sulfhydryl, alkylthio, sulfat, sulfonat, sulfamoyl, sulfonamido, sulfonyl, heteroxycyl, aralkyl, hoặc nhóm thơm hoặc thơm dị vòng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng chính các nhóm được thế trên mạch hydrocacbon có thể được thế, nếu thích hợp. Ví dụ, các phần tử thế của alkyl được thế có thể bao gồm các dạng được thế và không được thế của các nhóm amino, azido, imino, amido, phosphoryl (bao gồm phosphonat và phosphinat), sulfonyl (bao gồm sulfat, sulfonamido, sulfamoyl và sulfonat), và silyl, cũng như ete, alkylthio, cacbonyl (bao gồm keton, aldehyt, carboxylat và este), haloalkyl (như -CF₃, -CHF₂, -CH₂F), -CN, và nhóm tương tự. Các alkyl được thế được lấy làm ví dụ được mô tả ở dưới. Các xycloalkyl có thể còn được thế bằng alkyl, alkenyl, alkoxy, alkylthio, aminoalkyl, alkyl được thế cacbonyl, haloalkyl (như -CF₃, -CHF₂, -CH₂F), -CN, và nhóm tương tự.

Thuật ngữ "(ATOM)_{i-j}" với $j > i$, khi được sử dụng kết hợp với nhóm hóa học, như axyl, axyloxy, alkyl, alkenyl, alkynyl hoặc alkoxy có nghĩa là bao gồm các nhóm

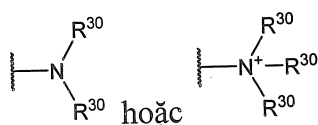
chứa từ i đến j (bao gồm i và j) nguyên tử. Ví dụ, thuật ngữ “C_{x-y}alkyl” chỉ các nhóm hydrocacbon no được thế hoặc không được thế, bao gồm các nhóm alkyl mạch thẳng và alkyl mạch nhánh chứa từ x đến y cacbon trong mạch, bao gồm các nhóm haloalkyl như -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, hoặc 2,2,2-trifluoethyl, v.v.. C₀ alkyl chỉ nguyên tử hydro trong đó nhóm này ở vị trí đầu tận cùng, liên kết nếu ở bên trong. Tương tự, ví dụ, C₃₋₆cycloalkyl chỉ cycloalkyl như được xác định trong bản mô tả này có 3 đến 6 nguyên tử vòng cacbon. Các thuật ngữ “C_{2-y}alkenyl” và “C_{2-y}alkynyl” được dùng để chỉ các nhóm béo không no được thế hoặc không được thế có độ dài tương tự và có thể được thế bằng các alkyl được mô tả ở trên, song chúng lần lượt chứa ít nhất một liên kết đôi hoặc liên kết ba.

Thuật ngữ “alkylamino”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm amino được thế bằng ít nhất một nhóm alkyl.

Thuật ngữ “alkylthio”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm thiol được thế bằng nhóm alkyl và có thể được thể hiện bằng công thức chung alkylS-.

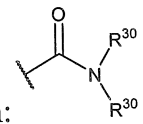
Thuật ngữ “hydrocarbyl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm được liên kết thông qua nguyên tử cacbon không có phần tử thế =O hoặc =S, và thường có ít nhất một liên kết cacbon-hydro và khung chính cacbon sơ cấp, nhưng có thể tùy ý bao gồm các nguyên tử khác loại. Do đó, các nhóm như metyl, etoxyetyl, 2-pyridyl và triflometyl có thể được coi là hydrocarbyl đối với các mục đích của sáng chế, nhưng các phần tử thế như axetyl (có phần tử thế =O trên cacbon liên kết) và etoxy (được liên kết thông qua oxy, không phải cacbon) không được coi là hydrocarbyl đối với các mục đích này. Các nhóm hydrocarbyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, aryl, heteroaryl, vòng cacbon, heterocyclyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, và dạng kết hợp của chúng.

Các thuật ngữ “amin” và “amino” là đã được biết đến trong lĩnh vực này và chỉ cả amin không được thế và amin được thế và các muối của chúng, ví dụ, nhóm có thể được thể hiện bằng



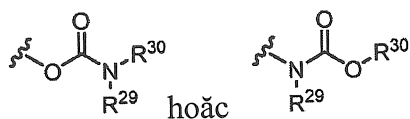
, trong đó mỗi R³⁰ độc lập là hydro hoặc nhóm hydrocarbyl, hoặc hai R³⁰ được kết hợp cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử trong cấu trúc vòng.

Thuật ngữ “aminoalkyl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm amino.



Thuật ngữ “amit”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm: trong đó mỗi R^{30} độc lập là hydro hoặc nhóm hydrocarbyl, hoặc hai R^{30} được kết hợp cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử trong cấu trúc vòng.

Thuật ngữ “carbamat” đã được biết đến trong lĩnh vực này và chỉ nhóm



trong đó R^{29} và R^{30} độc lập là hydro hoặc nhóm hydrocarbyl, như nhóm alkyl, hoặc R^{29} và R^{30} kết hợp cùng với (các) nguyên tử xen tạo ra dị vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử trong cấu trúc vòng.

Thuật ngữ “halogen,” hoặc “halogenua” đại diện cho clo, flo, brom hoặc iot. Thuật ngữ “halo” đại diện cho flo, clo, bromo hoặc iodo.

Thuật ngữ “haloalkyl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều phần tử thế halo, hoặc một, hai hoặc ba phần tử thế halo. Ví dụ về nhóm haloalkyl bao gồm $-CF_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_2Br$, $-CH_2CF_3$ và $-CH_2CH_2F$.

Thuật ngữ “nguyên tử khác loại”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nguyên tử của nguyên tố bất kỳ không phải cacbon hoặc hydro. Các nguyên tử khác loại được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nitơ, oxy và lưu huỳnh.

Thuật ngữ “heteroalkyl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ mạch no hoặc không no gồm các nguyên tử cacbon và ít nhất một nguyên tử khác loại, trong đó không có hai nguyên tử khác loại liền kề.

Thuật ngữ “aryl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm các vòng thơm một vòng no hoặc không no trong đó mỗi nguyên tử của vòng là cacbon. Tốt hơn nếu vòng này là vòng có 5 đến 7 cạnh, tốt hơn nếu là vòng có 6 cạnh. Thuật ngữ “aryl” còn bao gồm các hệ vòng nhiều vòng có hai hoặc nhiều vòng trong đó hai hoặc nhiều cacbon là chung cho hai vòng liền kề trong đó ít nhất một vòng là thơm, ví dụ, vòng còn lại có thể là xycloalkyl xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl và/hoặc

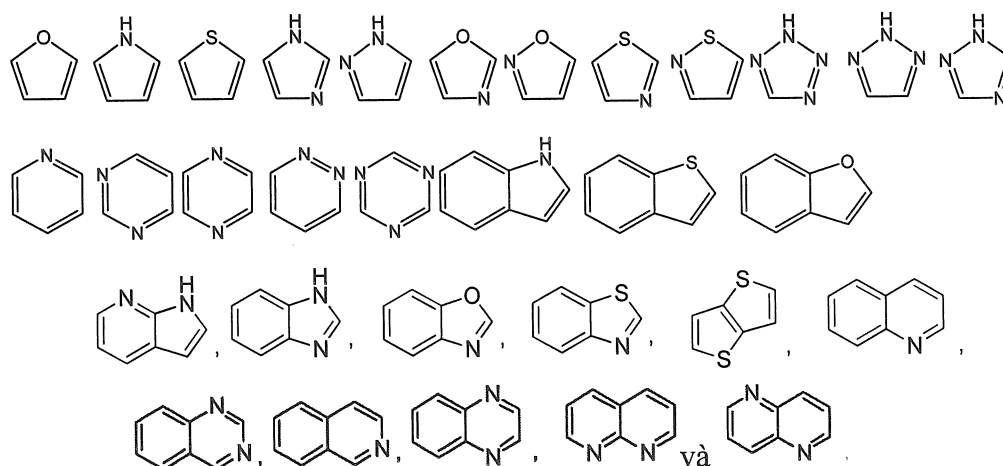
heteroxyclyl. Các nhóm aryl bao gồm benzen, naphtalen, phenantren, phenol, anilin, và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “aralkyl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm aryl.

Nhóm “aroyl”, khi thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm aryl được liên kết thông qua nhóm cacbonyl ngoài vòng, như nhóm benzoyl.

Thuật ngữ “heteroaryl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm hệ vòng thơm một vòng được thế hoặc không được thế, tốt hơn là vòng thơm có 5 đến 7 cạnh, tốt hơn là vòng có 5 đến 6 cạnh, cấu trúc vòng của nó bao gồm ít nhất một nguyên tử khác loại, tốt hơn là một đến bốn nguyên tử khác loại, tốt hơn là một đến hai nguyên tử khác loại. Ví dụ, heteroaryl có 5 cạnh là furan, thiophen, pyrrol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, pyrazol, imidazol, oxadiazol, thiadiazol, triazol, hoặc tetrazol. Theo ví dụ khác, heteroaryl có 6 cạnh là pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin hoặc triazin. Thuật ngữ “heteroaryl” còn bao gồm các hệ vòng “nhiều vòng” được thế hoặc không được thế có hai hoặc nhiều vòng trong đó hai hoặc nhiều cacbon là chung cho hai vòng liền kề trong đó ít nhất một vòng là dị vòng thơm, ví dụ, các vòng còn lại có thể là xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl và/hoặc heteroxyclyl.

Ví dụ minh họa về nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các thực thể sau, ở dạng các nhóm được liên kết hợp lệ:



Thuật ngữ “heteroaralkyl” hoặc “heteralkyl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm heteroaryl.

Nhóm “heteroaroyl”, khi thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm heteroaryl được liên kết thông qua nhóm cacbonyl ngoài vòng, tương tự với nhóm benzoyl nhưng trong đó vòng phenyl của nhóm benzoyl được thay bằng nhóm heteroaryl.

Các thuật ngữ “heteroxyclyl” và “dị vòng”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ các cấu trúc vòng không thơm được thế hoặc không được thế, tốt hơn là các vòng có 3 đến 10 cạnh, tốt hơn là các vòng có 3 đến 7 cạnh, cấu trúc vòng của chúng bao gồm ít nhất một nguyên tử khác loại, tốt hơn là một đến bốn nguyên tử khác loại, tốt hơn là một hoặc hai nguyên tử khác loại. Các thuật ngữ “heteroxyclyl” và “dị vòng” còn bao gồm các hệ vòng nhiều vòng được thế hoặc không được thế có hai hoặc nhiều vòng trong đó hai hoặc nhiều cacbon là chung cho hai vòng liền kề trong đó ít nhất một vòng là dị vòng, ví dụ, các vòng còn lại có thể là xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl và/hoặc heteroxyclyl. Các nhóm heteroxyclyl bao gồm, ví dụ, piperidin, piperazin, pyrrolidin, morpholin, lacton, lactam, và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “heteroxyclylalkyl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm dị vòng tùy ý được thế.

Thuật ngữ “vòng cacbon”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ vòng no hoặc không no trong đó mỗi nguyên tử của vòng là cacbon. Thuật ngữ vòng cacbon bao gồm cả vòng cacbon thơm và vòng cacbon không thơm. Các vòng cacbon không thơm bao gồm cả vòng xycloalkan, trong đó tất cả các nguyên tử cacbon đều no, và vòng xycloalken, vòng này chứa ít nhất một liên kết đôi. “Vòng cacbon” bao gồm vòng một vòng có 5 đến 7 cạnh và vòng hai vòng có 8 đến 12 cạnh. Mỗi vòng của vòng cacbon hai vòng có thể được chọn từ vòng no, vòng không no và vòng thơm. Vòng cacbon bao gồm các phân tử cacbon hai vòng trong đó một, hai, ba nguyên tử hoặc nhiều hơn là chung giữa hai vòng. Thuật ngữ “vòng cacbon ngưng tụ” chỉ vòng cacbon hai vòng trong đó mỗi vòng có chung hai nguyên tử liền kề với vòng còn lại. Mỗi vòng của vòng cacbon ngưng tụ có thể được chọn từ vòng no, vòng không no và vòng thơm. Theo một phương án được lấy làm ví dụ, vòng thơm, ví dụ, phenyl, có thể được ngưng tụ với vòng no hoặc không no, ví dụ, xyclohexan, xyclopentan hoặc xyclohexen. Tổ hợp bất kỳ của các vòng hai vòng no, không no và thơm, khi hóa trị

cho phép, đều được bao gồm trong định nghĩa vòng cacbon. Các “vòng cacbon” được lấy làm ví dụ bao gồm xyclopentan, xyclohexan, bixyclo[2.2.1]heptan, 1,5-xyclooctadien, 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen, bixyclo[4.2.0]oct-3-en, naphtalen và adamantan. Các vòng cacbon ngưng tụ được lấy làm ví dụ bao gồm decalin, naphtalen, 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen, bixyclo[4.2.0]octan, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-inden và bixyclo[4.1.0]hept-3-en. “Vòng cacbon” có thể được thể ở một hoặc nhiều vị trí bất kỳ có khả năng mang nguyên tử hydro.

Nhóm “xycloalkyl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ hydrocacbon vòng no hoàn toàn. “Xycloalkyl” bao gồm các vòng một vòng và hai vòng. Thông thường, nhóm xycloalkyl một vòng có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon, tốt hơn là có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, trừ khi có quy định khác. Vòng thứ hai của xycloalkyl hai vòng có thể được chọn từ các vòng no, không no và thơm. Xycloalkyl bao gồm các phân tử hai vòng trong đó một, hai, ba nguyên tử hoặc nhiều hơn là chung giữa hai vòng. Thuật ngữ “xycloalkyl ngưng tụ” chỉ xycloalkyl hai vòng trong đó mỗi vòng có chung hai nguyên tử liền kề với vòng còn lại. Vòng thứ hai của xycloalkyl hai vòng ngưng tụ có thể được chọn từ các vòng no, không no và thơm.

Thuật ngữ “carboxyclylalkyl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm alkyl được thể bằng nhóm vòng cacbon.

Nhóm “xycloalkenyl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ hydrocacbon vòng chứa một hoặc nhiều liên kết đôi. Nhóm “xycloalkynyl” là hydrocacbon vòng chứa một hoặc nhiều liên kết ba.

Các thuật ngữ “polyxyclyl”, “đa vòng” và “nhiều vòng”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ hai hoặc nhiều vòng (ví dụ, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl và/hoặc heteroxyclyl) trong đó hai hoặc nhiều nguyên tử là chung cho hai vòng liền kề, ví dụ, các vòng này là “các vòng ngưng tụ”. Mỗi vòng của hệ nhiều vòng có thể được thể hoặc không được thể. Theo các phương án xác định, mỗi vòng của hệ nhiều vòng chứa từ 3 đến 10 nguyên tử trong vòng, tốt hơn là từ 5 đến 7 nguyên tử trong vòng.

Thuật ngữ “cacbonat” đã được biết đến trong lĩnh vực này và chỉ nhóm $-\text{OCO}_2-\text{R}^{30}$, trong đó R^{30} là nhóm hydrocarbyl.

Thuật ngữ “carboxy”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm có công thức $\text{-CO}_2\text{H}$.

Thuật ngữ “este”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm -C(O)OR^{30} trong đó R^{30} là nhóm hydrocarbyl.

Thuật ngữ “ete,” như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm hydrocarbyl được liên kết thông qua oxy với nhóm hydrocarbyl khác. Do đó, phần tử thế ete của nhóm hydrocarbyl có thể là hydrocarbyl-O-. Ete có thể đối xứng hoặc không đối xứng. Ví dụ về ete bao gồm, nhưng không giới hạn ở, di vòng-O-di vòng và aryl-O-di vòng. Ete bao gồm các nhóm “alkoxyalkyl”, các nhóm này có thể được thể hiện bằng công thức chung alkyl-O-alkyl.

Thuật ngữ “sulfat” đã được biết đến trong lĩnh vực này và chỉ nhóm $\text{-OSO}_3\text{H}$, hoặc muối được dụng của nó.

Thuật ngữ “sulfonamit” đã được biết đến trong lĩnh vực này và chỉ nhóm có

công thức chung $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{-N} \begin{array}{l} \text{R}^{30} \\ \text{R}^{29} \end{array}$ hoặc $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{-N} \begin{array}{l} \text{R}^{30} \\ \text{R}^{29} \end{array}$, trong đó R^{29} và R^{30} độc lập là hydro hoặc hydrocarbyl, như alkyl, hoặc R^{29} và R^{30} được kết hợp cùng với (các) nguyên tử xen tạo ra di vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử trong cấu trúc vòng.

Thuật ngữ “sulfoxit” đã được biết đến trong lĩnh vực này và chỉ nhóm -S(O)-R^{30} , trong đó R^{30} là hydrocarbyl.

Thuật ngữ “sulfonat” đã được biết đến trong lĩnh vực này và chỉ nhóm SO_3H , hoặc muối được dụng của nó.

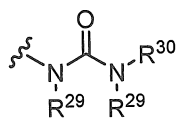
Thuật ngữ “sulfon” đã được biết đến trong lĩnh vực này và chỉ nhóm $\text{-S(O)}_2\text{-R}^{30}$, trong đó R^{30} là hydrocarbyl.

Thuật ngữ “thioalkyl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm thiol.

Thuật ngữ “thioeste”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm -C(O)SR^{30} hoặc -SC(O)R^{30} trong đó R^{30} là hydrocarbyl.

Thuật ngữ “thioete”, như được sử dụng trong bản mô tả này, tương đương với ete, trong đó oxy được thay bằng lưu huỳnh.

Thuật ngữ “ure” là đã được biết đến trong lĩnh vực này và có thể được thể hiện bằng công thức chung



, trong đó R^{29} và R^{30} độc lập là hydro hoặc hydrocarbyl, như alkyl, hoặc khi có mặt R^{29} được kết hợp cùng với R^{30} và (các) nguyên tử xen tạo ra dị vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử trong cấu trúc vòng.

Thuật ngữ “được thế”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ các nhóm có các phần tử thế bằng cách thay thế một hoặc nhiều hydro trên một hoặc nhiều cacbon của khung chính. Lưu ý rằng “sự thế” hoặc “được thế bằng” bao gồm điều kiện mặc định rằng sự thế này là theo hóa trị cho phép của nguyên tử được thế và phần tử thế, và sự thế này tạo ra hợp chất ổn định, ví dụ, hợp chất này không tự phát trải qua sự biến đổi như bằng cách sắp xếp lại, vòng hóa, loại bỏ, v.v.. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “được thế” được dự tính bao gồm tất cả các phần tử thế cho phép của các hợp chất hữu cơ. Theo khía cạnh rộng, các phần tử thế cho phép bao gồm các phần tử thế vòng và không vòng, mạch nhánh và không mạch nhánh, vòng cacbon và dị vòng, thơm và không thơm của các hợp chất hữu cơ. Các phần tử thế cho phép có thể là một hoặc nhiều và giống hoặc khác với các hợp chất hữu cơ thích hợp. Nhằm mục đích của sáng chế, nguyên tử khác loại như nitơ có thể có các phần tử thế hydro và/hoặc các phần tử thế cho phép bất kỳ của các hợp chất hữu cơ được mô tả trong bản mô tả này mà đáp ứng các hóa trị của nguyên tử khác loại. Theo một số phương án, “được thế” có nghĩa là nhóm cụ thể mang một, hai hoặc ba phần tử thế. Theo các phương án khác, “được thế” có nghĩa là nhóm cụ thể mang một hoặc hai phần tử thế. Theo các phương án khác nữa, “được thế” chỉ nhóm cụ thể mang một phần tử thế.

Các phần tử thế có thể bao gồm các phần tử thế bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, halogen, hydroxyl, cacbonyl (như carboxyl, alkoxycarbonyl, formyl hoặc axyl), thiocarbonyl (như thioeste, thioaxetat hoặc thioformat), alkoxyl, phosphoryl, phosphat, phosphonat, phosphinat, amino, amido, amidin, imin, xyano, nitro, azido, sulfhydryl, alkylthio, sulfat, sulfonat, sulfamoyl, sulfonamido, sulfonyl, heterocyclyl, aralkyl, hoặc nhóm thơm hoặc thơm dị vòng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng chính các phần tử thế có thể được thế, nếu thích hợp.

Trừ khi có quy định khác là “không được thế”, các tham chiếu đến các nhóm hóa học trong bản mô tả này được hiểu là bao gồm các biến thể được thế. Ví dụ, tham chiếu đến nhóm “aryl” được dự tính bao gồm cả biến thể được thế và biến thể không được thế. Thuật ngữ “không được thế” chỉ nhóm cụ thể không mang các phần tử thế.

Thuật ngữ “tùy ý được thế”, như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là sự thế là tùy ý và do đó có thể nguyên tử hoặc nhóm được chỉ rõ là không được thế.

Phần tử thế hai lần bất kỳ tham chiếu tới trong bản mô tả này bao gồm các khả năng gắn khi nhiều hơn một khả năng này được phép. Ví dụ, tham chiếu tới phần tử thế hai lần -A-B-, trong đó $A \neq B$, chỉ phần tử thế hai lần này với A gắn với thành phần được thế thứ nhất và B gắn với thành phần được thế thứ hai, và nó cũng chỉ phần tử thế hai lần này với A gắn với thành phần được thế thứ hai và B gắn với thành phần được thế thứ nhất.

“Nhóm bảo vệ”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm nguyên tử, khi được gắn với nhóm chức phản ứng trong phân tử, che giấu, làm giảm hoặc ngăn ngừa khả năng phản ứng của nhóm chức. Thông thường, nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ một cách chọn lọc nếu cần trong quá trình tổng hợp. Ví dụ về nhóm bảo vệ có thể được tìm thấy trong Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY và Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Các nhóm bảo vệ nitơ đại diện bao gồm, nhưng không giới hạn ở, formyl, axetyl, trifloaxetyl, benzyl, benzyloxycarbonyl (“CBZ”), tert-butoxycarbonyl (“Boc”), trimetylsilyl (“TMS”), 2-trimetylsilyl-etansulfonyl (“TES”), trityl và các nhóm trityl được thế, alyloxycarbonyl, 9-fluorenylmetyloxycarbonyl (“Fmoc”), nitro-veratryloxycarbonyl (“NVOC”) và nhóm tương tự. Các nhóm bảo vệ hydroxyl đại diện bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm bảo vệ trong đó nhóm hydroxyl được axyl hóa (este hóa) hoặc được alkyl hóa như benzyl và trityl ete, cũng như alkyl ete, tetrahydropyranyl ete, trialkylsilyl ete (ví dụ, các nhóm TMS hoặc TIPS), glycol ete, như các dẫn xuất etylen glycol và propylen glycol và alyl ete.

Thuật ngữ “được dụng” được sử dụng trong bản mô tả này chỉ các hợp chất, vật liệu, hợp phần, và/hoặc dạng liều, trong phạm vi đánh giá y khoa tốt, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô của người và động vật mà không gây độc, kích ứng, đáp ứng dị

ứng quá mức, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

“Muối được dụng” được dùng để chỉ muối của axit hoặc bazơ tự do của hợp chất được trình bày trong bản mô tả này mà không độc, dung nạp sinh học, hoặc thích hợp sinh học để dùng cho đối tượng. Nói chung, xem S.M. Berge, et al., “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Các muối được dụng được ưu tiên là các muối có tác dụng dược lý và thích hợp để tiếp xúc với mô của đối tượng mà không gây độc, kích ứng hoặc đáp ứng dị ứng quá mức. Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể có nhóm axit hoàn toàn, nhóm bazơ hoàn toàn, cả hai loại nhóm chức, hoặc nhiều hơn một nhóm mỗi loại, và do đó phản ứng với nhiều bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, và các axit vô cơ và hữu cơ, tạo ra muối được dụng.

Đối với hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa nhóm bazơ, như amin, muối được dụng có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ có thể sử dụng trong lĩnh vực này, ví dụ, xử lý bazơ tự do bằng axit vô cơ, như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit sulfamic, axit nitric, axit boric, axit phosphoric, và axit tương tự, hoặc bằng axit hữu cơ, như axit axetic, axit phenylaxetic, axit propionic, axit stearic, axit lactic, axit ascorbic, axit maleic, axit hydroxymaleic, axit isethionic, axit suxinic, axit valeric, axit fumaric, axit malonic, axit pyruvic, axit oxalic, axit glycolic, axit salixylic, axit oleic, axit palmitic, axit lauric, axit pyranosidyl, như axit glucuronic hoặc axit galacturonic, axit alpha-hydroxy, như axit mandelic, axit xitric, hoặc axit tartaric, axit amin, như axit aspartic hoặc axit glutamic, axit aromatic, như axit benzoic, axit 2-axetoxybenzoic, axit naphtoic, hoặc axit xinamic, axit sulfonic, như axit laurylsulfonic, axit p-toluensulfonic, axit metansulfonic, hoặc axit etansulfonic, hoặc hỗn hợp tương thích bất kỳ của các axit như các axit được lấy làm ví dụ trong bản mô tả này, và axit khác bất kỳ và hỗn hợp của chúng mà được coi là tương đương hoặc các thay thế chấp nhận được bằng kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Đối với hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa nhóm axit, như nhóm axit carboxylic, các muối cộng bazơ có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ có thể sử dụng trong lĩnh vực này, ví dụ, xử lý hợp chất này bằng lượng đủ bazơ mong muốn, nguyên chất hoặc trong dung môi trơ thích hợp. Ví dụ về muối

cộng bazơ được dùng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối lithi, natri, kali, canxi, amoni, kẽm hoặc magie, hoặc các muối kim loại khác; các muối amino hữu cơ, như, các muối alkyl, dialkyl, trialkyl hoặc tetra-alkyl amoni.

Các ví dụ khác về muối được dùng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, camsylat, sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfit, bisulfit, phosphat, monohydro-phosphat, dihydrophosphat, metaphosphat, pyrophosphat, clorua, bromua, iodua, axetat, propionat, decanoat, caprylat, acrylat, format, isobutyrat, caproat, heptanoat, propiolat, oxalat, malonat, suxinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, butyn-1,4-dioat, hexyn-1,6-dioat, benzoat, clobenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroxybenzoat, metoxybenzoat, phtalat, sulfonat, metylsulfonat, propylsulfonat, besylat, xylensulfonat, naphtalen-1-sulfonat, naphtalen-2-sulfonat, phenylaxetat, phenylpropionat, phenylbutyrat, xitrat, lactat, γ -hydroxybutyrat, glycolat, tartrat và mandelat. Danh mục các muối được dùng thích hợp khác được tìm thấy trong Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

Các dạng trung tính của hợp chất tốt hơn là được tái tạo bằng cách cho muối tiếp xúc với bazơ hoặc axit và tách hợp chất gốc theo cách thông thường. Dạng gốc của hợp chất khác với các dạng muối ở một số đặc tính vật lý xác định, như độ hòa tan trong các dung môi phân cực, song các muối này là tương đương với dạng gốc của hợp chất đối với các mục đích của sáng chế.

Thuật ngữ “tiền dược chất” được dùng để chỉ các hợp chất, trong các điều kiện sinh lý, được chuyển hóa thành các chất có tác dụng điều trị của sáng chế, ví dụ, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Phương pháp chung để tạo ra tiền dược chất là bao gồm một hoặc nhiều nhóm được chọn được thủy phân trong các điều kiện sinh lý thu được phân tử mong muốn. Theo các phương án xác định, tiền dược chất được chuyển hóa bằng hoạt tính enzym của động vật chủ. Ví dụ, tiền chất có nhóm nitro trên vòng thơm có thể được khử bằng reductaza để tạo ra nhóm amino mong muốn của hoạt chất tương ứng in vivo. Theo ví dụ khác, các nhóm chức như hydroxyl, cacbonat, hoặc axit carboxylic trong hợp chất gốc được thể hiện dưới dạng este, este này có thể được cắt bằng esteraza. Ngoài ra, các nhóm amin trong hợp chất gốc có thể được thể hiện dưới dạng, nhưng không giới hạn ở, carbamat, N-alkyl hóa hoặc N-axyl

hóa (Simplício *et al*, “Prodrugs for Amines,” *Molecules*, (2008), 13:519-547). Theo các phương án xác định, một số hoặc toàn bộ hợp chất được mô tả trong bản mô tả này trong chế phẩm nêu trên có thể được thay bằng tiền dược chất thích hợp tương ứng.

"Tiền dược chất được dụng" là tiền dược chất không độc, dung nạp sinh học, hoặc thích hợp sinh học để dùng cho đối tượng. Các quy trình minh họa để chọn và điều chế các dẫn xuất tiền dược chất thích hợp được mô tả, ví dụ, trong “Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

“Chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý” hoặc “chất chuyển hóa” chỉ sản phẩm có hoạt tính dược lý của quá trình chuyển hóa/cải biến sinh hóa của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), (Ia) hoặc (Ib) hoặc muối của nó, trong các điều kiện sinh lý, ví dụ, thông qua con đường enzym xác định. Ví dụ, chất chuyển hóa oxy hóa được tạo ra bằng cách oxy hóa hợp chất gốc trong quá trình chuyển hóa, như oxy hóa vòng pyridin thành pyridin-N-oxit. Theo ví dụ khác, chất chuyển hóa oxy hóa được tạo ra bằng cách khử methyl của nhóm metoxy tạo ra nhóm hydroxyl.

Tiền dược chất và chất chuyển hóa có hoạt tính của hợp chất có thể được xác định bằng các kỹ thuật thông thường đã biết hoặc có thể sử dụng trong lĩnh vực này. Ví dụ, xem Bertolini *et al.*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.* 1995, 34, 220-230; Bodor, *Adv. Drug Res.* 1984, 13, 255-331; Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985); và Larsen, *Design and Application of Prodrugs*, *Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen *et al.*, eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Các hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) và (Va), như được bộc lộ trong bản mô tả này, cũng có thể tồn tại dưới các dạng “solvat” hoặc “hydrat”. “Hydrat” là hợp chất tồn tại trong hợp phần với các phân tử nước. Hợp phần này bao gồm nước theo hệ số tỷ lệ lượng, như monohydrat hoặc dihydrat, hoặc có thể bao gồm nước với lượng ngẫu nhiên. “Solvat” là hợp phần tương tự ngoại trừ ở chỗ dung môi không phải là nước, như với metanol, etanol, dimetylformamit, dietyl ete và loại tương tự thay cho nước. Ví dụ, metanol hoặc etanol có thể tạo ra “alcoholat”, các dung môi này có thể theo hệ số tỷ lệ lượng hoặc

không theo hệ số tỷ lượng. Hỗn hợp của các solvat hoặc hydrat này cũng có thể được điều chế. Nguồn solvat hoặc hydrat này có thể là từ dung môi dùng cho việc kết tinh, có sẵn trong dung môi dùng cho việc điều chế hoặc kết tinh, hoặc ngẫu nhiên có dung môi này.

Các hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối được dụng và tiền được chất của chúng, có thể tồn tại ở dạng đa hình, dạng đa hình giả, hoặc ở trạng thái vô định hình. Thuật ngữ “dạng đa hình”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ các dạng kết tinh khác nhau của cùng hợp chất và các dạng phân tử trạng thái rắn khác bao gồm dạng đa hình giả, như hydrat, solvat, hoặc muối của cùng hợp chất. Các dạng đa hình kết tinh khác nhau có các cấu trúc tinh thể khác nhau do mức độ lèn chặt khác nhau của các phân tử trong mạng, bởi các thay đổi về nhiệt độ, áp suất, hoặc các biến đổi trong quá trình kết tinh. Các dạng đa hình khác nhau về các đặc tính vật lý của chúng, như các đặc tính nhiễu xạ tia X, độ ổn định, điểm nóng chảy, độ hòa tan, hoặc tỷ lệ hòa tan trong các dung môi xác định. Do đó, các dạng đa hình kết tinh là các khía cạnh quan trọng trong việc phát triển các dạng liều thích hợp trong ngành dược.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất được phân lập có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) hoặc (Va). Thuật ngữ “hợp chất được phân lập” chỉ chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), hoặc (Va), hoặc hỗn hợp của hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) hoặc (Va), trong đó hợp chất được phân lập đã được tách ra khỏi các chất phản ứng được sử dụng, và/hoặc các sản phẩm phụ được tạo ra, trong quá trình tổng hợp hợp chất hoặc các hợp chất. “Được phân lập” không có nghĩa là chế phẩm tinh khiết về mặt kỹ thuật (đồng nhất), song đủ tinh khiết để hợp chất ở dạng trong đó nó có thể được sử dụng để điều trị. Tốt hơn nếu “hợp chất được phân lập” chỉ chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) hoặc (Va) hoặc hỗn hợp của hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) hoặc (Va), chứa hợp chất được chỉ rõ hoặc hỗn hợp của hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) hoặc (Va) với lượng ít nhất 10 phần trăm trọng lượng theo tổng trọng lượng. Tốt hơn nếu chế phẩm chứa hợp chất được chỉ rõ hoặc hỗn hợp của các hợp chất với lượng ít nhất 50% trọng lượng theo tổng trọng lượng; tốt hơn là ít nhất 80% trọng lượng theo tổng

trọng lượng; và tốt hơn nhất là ít nhất 90%, ít nhất 95% hoặc ít nhất 98% trọng lượng theo tổng trọng lượng của chế phẩm.

Các hợp chất theo sáng chế và các chất trung gian có thể được phân lập từ các hỗn hợp phản ứng và được tinh chế bằng các kỹ thuật chuẩn như lọc, chiết chất lỏng-chất lỏng, chiết pha rắn, chưng cất, kết tinh lại hoặc sắc ký, bao gồm sắc ký cột nhanh, hoặc HPLC.

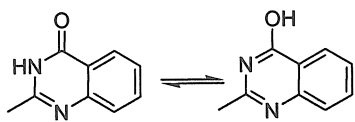
Hiện tượng đồng phân và hiện tượng tautome trong các hợp chất được mô tả

Hiện tượng tautome

Theo sáng chế, lưu ý rằng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối của nó có thể có hiện tượng tautome theo đó hai hợp chất hóa học có khả năng chuyển đổi qua lại dễ dàng bằng cách trao đổi nguyên tử hydro giữa hai nguyên tử, mà mỗi nguyên tử tạo ra liên kết cộng hóa trị. Do các hợp chất tautome tồn tại cân bằng động với nhau nên chúng có thể được coi là các dạng đồng phân khác nhau của cùng hợp chất. Lưu ý rằng hình vẽ công thức trong bản mô tả này có thể chỉ đại diện cho một trong số các dạng tautome có thể có. Tuy nhiên, cũng lưu ý rằng sáng chế bao hàm dạng tautome bất kỳ, và không được giới hạn ở một dạng tautome bất kỳ được sử dụng trong hình vẽ công thức. Hình vẽ công thức trong bản mô tả này có thể chỉ đại diện cho một trong số các dạng tautome có thể có và lưu ý rằng sáng chế bao hàm tất cả các dạng tautome của các hợp chất được vẽ không chỉ các dạng thích hợp để thể hiện bằng hình vẽ trong bản mô tả này. Ví dụ, hiện tượng tautome có thể được thể hiện bằng nhóm pyrazolyl được liên kết như được biểu thị bằng đường lượn sóng. Mặc dù cả hai phần tử thế đều được gọi là nhóm 4-pyrazolyl, rõ ràng rằng nguyên tử nitơ mang nguyên tử hydro trong mỗi cấu trúc là khác biệt.



Hiện tượng tautome này có thể cũng xảy ra với các pyrazol được thế như 3-metyl, 5-metyl, hoặc 3,5-dimetylpyrazol, và loại tương tự. Ví dụ khác về hiện tượng tautome là hiện tượng tautome amido-imido (lactam-lactim khi tạo vòng), như được thấy trong các hợp chất dị vòng mang nguyên tử oxy trên vòng liền kề nguyên tử nitơ trên vòng. Ví dụ, cân bằng:

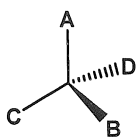


là ví dụ về hiện tượng tautome. Do đó, cấu trúc được vẽ trong bản mô tả này dưới dạng một tautome còn dự tính bao gồm tautome còn lại.

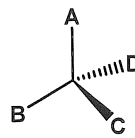
Hiện tượng đồng phân quang học

Lưu ý rằng khi các hợp chất theo sáng chế chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng, các hợp chất này có thể tồn tại ở, và có thể được phân lập dưới, các dạng đồng phân đối ảnh hoặc không đối quang tinh khiết hoặc dưới dạng hỗn hợp triệt quang. Do đó, sáng chế bao gồm các chất đồng phân đối ảnh (đồng phân đối quang), chất đồng phân không đối quang, chất triệt quang (racemat) có thể có bất kỳ ở dạng tinh khiết của chúng hoặc các hỗn hợp của chúng, và các muối của chúng, của các hợp chất theo sáng chế.

Các chất đồng phân tạo thành do sự có mặt của tâm không đối xứng bao gồm cặp chất đồng phân không chồng chập được gọi là “các chất đồng phân đối ảnh”. Các chất đồng phân đối ảnh đơn lẻ của hợp chất tinh khiết có tính quang hoạt, *tức là*, chúng có khả năng làm quay mặt phẳng ánh sáng phân cực. Các chất đồng phân đối ảnh đơn lẻ được ký hiệu theo hệ thống *Cahn-Ingold-Prelog*. Thứ tự ưu tiên của các phân tử thế được phân hạng trên cơ sở trọng lượng nguyên tử, trọng lượng nguyên tử cao hơn, như được xác định bằng quy trình hệ thống, có thứ hạng ưu tiên cao hơn. Khi thứ hạng ưu tiên của bốn nhóm được xác định, phân tử có hướng sao cho nhóm có thứ hạng thấp nhất hướng ra xa người quan sát. Tiếp theo, nếu thứ hạng giảm của các nhóm còn lại quay theo chiều kim đồng hồ, phân tử được ký hiệu là (*R*) và nếu thứ hạng giảm của các nhóm còn lại quay ngược chiều kim đồng hồ, phân tử được ký hiệu là (*S*). Trong ví dụ trong Sơ đồ 14, thứ hạng *Cahn-Ingold-Prelog* là $A > B > C > D$. Nguyên tử có thứ hạng thấp nhất D hướng ra xa người quan sát.



Cấu hình (*R*)



Cấu hình (*S*)

Theo các phương án xác định, được phẩm có thể được làm giàu để chứa một chất đồng phân đối ảnh chiếm ưu thế của hợp chất (ví dụ, hợp chất có công thức (I), (Ia) hoặc (Ib)). Hỗn hợp được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh có thể bao gồm một

chất đồng phân đối ảnh với lượng, ví dụ, ít nhất 60 phần trăm mol, hoặc tốt hơn là ít nhất 75, 90, 95, hoặc thậm chí 99 phần trăm mol. Theo các phương án xác định, hợp chất theo sáng chế có thể có nhiều hơn 30% ee (ee: lượng dư đồng phân đối ảnh, độ giàu đồng phân đối ảnh), 40% ee, 50% ee, 60% ee, 70% ee, 80% ee, 90% ee, hoặc thậm chí 95% ee hoặc lớn hơn. Theo các phương án xác định, hợp chất được làm giàu một chất đồng phân đối ảnh về bản chất không chứa chất đồng phân đối ảnh còn lại, trong đó về bản chất không chứa (hầu như không chứa) có nghĩa là chất nghiên cứu có mặt với lượng nhỏ hơn 10%, hoặc nhỏ hơn 5%, hoặc nhỏ hơn 4%, hoặc nhỏ hơn 3%, hoặc nhỏ hơn 2%, hoặc nhỏ hơn 1% so với lượng chất đồng phân đối ảnh còn lại, ví dụ, trong hợp phần hoặc hỗn hợp hợp chất. Ví dụ, hợp phần hoặc hỗn hợp hợp chất chứa 98 gam chất đồng phân đối ảnh thứ nhất và 2 gam chất đồng phân đối ảnh thứ hai, nó có thể được coi là chứa 98 phần trăm mol chất đồng phân đối ảnh thứ nhất và chỉ chứa 2% chất đồng phân đối ảnh thứ hai.

Theo các phương án xác định, các hợp chất theo sáng chế có thể có nhiều hơn một tâm lập thể. Theo các phương án này, các hợp chất theo sáng chế có thể được làm giàu một hoặc nhiều chất đồng phân không đối quang. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể có lớn hơn 30% de (de: lượng dư đồng phân không đối quang, độ giàu đồng phân không đối quang), 40% de, 50% de, 60% de, 70% de, 80% de, 90% de, hoặc thậm chí 95% de hoặc lớn hơn.

Các chất đồng phân quang học được phân lập có thể được tinh chế từ các hỗn hợp triệt quang bằng các kỹ thuật tách không đối xứng đã được biết rõ, như nhưng không giới hạn ở, sắc ký thông thường và sắc ký đảo pha, và kết tinh. Theo một trong số các phương pháp này, hỗn hợp triệt quang của hợp chất theo sáng chế, hoặc chất trung gian không đối xứng của nó, được tách ra bằng cách sử dụng muối không đối xứng hoặc được thực hiện trên cột Chiralcell OD. Cột này được hoạt động theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

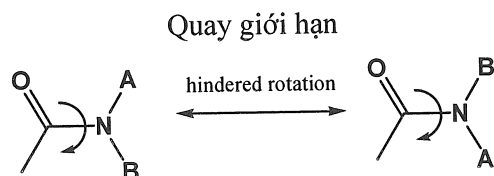
Các chất đồng phân quang học được phân lập (các hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh) cũng có thể được điều chế bằng cách sử dụng các chất trung gian hoặc chất xúc tác không đối xứng trong quá trình tổng hợp. Khi chất trung gian tổng hợp không đối xứng được sử dụng, tâm quang học (tâm không đối xứng) có thể được bảo toàn mà không triệt quang hóa qua phần còn lại của quy trình điều chế, như được

biết rõ trong lĩnh vực này. Chất xúc tác không đối xứng có thể được sử dụng ít nhất là tạo ra mức độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh xác định cho các sản phẩm của các phản ứng được xúc tác bởi chất xúc tác không đối xứng này. Và, trong một số trường hợp, các hợp chất mà ít nhất là có mức độ làm giàu đồng phân đối ảnh xác định có thể được thu bằng các quy trình vật lý như kết tinh chọn lọc các muối hoặc các phức chất được tạo ra với các chất phụ trợ không đối xứng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở các dạng đồng phân hình học hoặc đồng phân lập thể cụ thể. Sáng chế đề cập đến tất cả các hợp chất này, bao gồm các tautome, các chất đồng phân cis và trans, các chất đồng phân đối ảnh R và S, các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân (D), các chất đồng phân (L), các hỗn hợp triệt quang của chúng, và các hỗn hợp khác của chúng, như được bao trùm trong phạm vi của sáng chế. Tất cả các dạng tautome đều được bao gồm trong sáng chế. Các nguyên tử cacbon không đối xứng khác có thể có mặt trong phần tử thể như nhóm alkyl. Tất cả các chất đồng phân này, cũng như các hỗn hợp của chúng, dự tính được bao gồm trong sáng chế, trừ khi hóa học lập thể hoặc dạng đồng phân được chỉ rõ.

Hiện tượng đồng phân quay

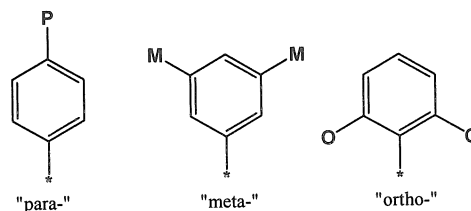
Lưu ý rằng do các đặc tính hóa học (*tức là*, cộng hưởng thêm đặc tính liên kết đôi xác định cho liên kết C-N) quay giới hạn quanh liên kết amit (như được minh họa ở dưới) có thể quan sát thấy các loại chất đồng phân quay riêng biệt, trong các trường hợp xác định, tách được các loại này (xem ở dưới). Cũng lưu ý rằng các yếu tố cấu trúc xác định, bao gồm khối không gian hoặc các phần tử thể trên nitơ của amit, có thể tăng cường độ ổn định của chất đồng phân quay tới mức hợp chất có thể được tách ra dưới dạng, và tồn tại không đứt khoát, dưới dạng chất đồng phân quay ổn định duy nhất. Do đó, sáng chế bao gồm các chất đồng phân quay ổn định bất kỳ có công thức (I) mà có hoạt tính sinh học trong điều trị bệnh ung thư hoặc các tình trạng bệnh tăng sinh khác.



Hiện tượng đồng phân vị trí

Các hợp chất được ưu tiên theo sáng chế có sự sắp xếp không gian cụ thể của các phần tử thể trên các vòng thơm, điều này liên quan đến mối quan hệ hoạt tính cấu

trúc được biểu lộ bởi lớp hợp chất này. Thông thường, sự sắp xếp thay thế này được ký hiệu bằng hệ thống đánh số; tuy nhiên, các hệ thống đánh số thường không nhất quán giữa các hệ vòng khác nhau. Trong các hệ thơm có 6 cạnh, các sắp xếp không gian được chỉ rõ bằng danh pháp chung “para” đối với thế ở vị trí 1,4, “meta” đối với thế ở vị trí 1,3 và “ortho” đối với thế ở vị trí 1,2 như được thể hiện ở dưới.



Đánh dấu đồng vị trong các hợp chất được mô tả

Sáng chế cũng bao gồm tất cả các hợp chất được đánh dấu đồng vị được dụng [ví dụ, hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) hoặc (Va)]. Hợp chất "được đánh dấu đồng vị" hoặc "được đánh dấu phóng xạ" là hợp chất trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường được tìm thấy trong tự nhiên (tức là, có mặt tự nhiên). Ví dụ, theo các phương án xác định, trong các hợp chất [ví dụ, hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) hoặc (Va)], nguyên tử hydro được thay thế bằng một hoặc nhiều đơteri hoặc triti (ví dụ, nguyên tử hydro trên C₁₋₆ alkyl hoặc C₁₋₆ alkoxy được thay bằng đơteri, như *d*₃-metoxy hoặc 1,1,2,2-*d*₄-3-metylbutyl).

Các hợp chất được đánh dấu đồng vị xác định [ví dụ, hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) hoặc (Va)], ví dụ, các hợp chất hợp nhất chất đồng vị phóng xạ, là hữu ích trong các nghiên cứu phân phối dược chất và/hoặc cơ chất tới mô. Chất đồng vị phóng xạ triti, tức là, ³H, và cacbon 14, tức là, ¹⁴C, là đặc biệt hữu ích cho mục đích này do dễ dàng hợp nhất chúng và dễ dàng phát hiện bằng nhiều cách.

Các hợp chất được đánh dấu đồng vị này là hữu ích trong các nghiên cứu chuyển hóa (tốt hơn là với ¹⁴C), các nghiên cứu động học phản ứng (ví dụ, với ²H hoặc ³H), các kỹ thuật phát hiện hoặc tạo ảnh [như chụp cắt lớp phát xạ positron (positron emission tomography: PET) hoặc chụp cắt lớp vi tính phát xạ đơn photon (single-photon emission computed tomography: SPECT)] bao gồm các thử nghiệm

phân phối dược chất hoặc cơ chất tới mô, hoặc trong xạ trị cho bệnh nhân. Ngoài ra, việc thế bằng các chất đồng vị nặng hơn như đơteri (tức là, ^2H) có thể tạo ra các thuận lợi điều trị xác định do tính chịu chuyển hóa (độ bền chuyển hóa) cao hơn, ví dụ, thời gian bán hủy *in vivo* gia tăng hoặc yêu cầu liều lượng giảm.

Việc thế bằng các chất đồng vị phát xạ positron, như ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O và ^{13}N , có thể là hữu ích trong các nghiên cứu chụp cắt lớp phát xạ positron (PET) để kiểm tra sự chuyển chất nền của thụ thể.

Nói chung, các hợp chất được đánh dấu đồng vị [ví dụ, hợp chất có công thức (I), (Ia) hoặc (Ib)] hoặc các tiền dược chất tương ứng của chúng có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ hoặc bằng các quy trình tương tự như các quy trình được mô tả trong các ví dụ kèm theo bằng cách sử dụng chất phản ứng được đánh dấu phóng xạ thích hợp thay cho chất phản ứng không được đánh dấu được sử dụng trước đó. Các chất đồng vị thích hợp có thể được hợp nhất vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất đồng vị hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, clo, và iot, như ^2H (còn được ký hiệu là D đối với đơteri), ^3H (còn được ký hiệu là T đối với triti), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{31}P và ^{32}P .

Nói chung, các hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế và các tiền dược chất của chúng có thể được điều chế bằng cách thực hiện các quy trình được bộc lộ trong các sơ đồ hoặc trong các ví dụ và các phương pháp điều chế được mô tả ở dưới bằng cách thay thế chất phản ứng được đánh dấu đồng vị sẵn có cho chất phản ứng không được đánh dấu đồng vị.

Các điều kiện có thể áp dụng cho loại hoặc phương án được bộc lộ bất kỳ sao cho các phương án hoặc loại cụ thể có thể được loại ra khỏi loại hoặc phương án này.

Theo các phương án khác nhau, hợp chất hoặc nhóm hợp chất, như được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế, có thể là tổ hợp hoặc tổ hợp nhỏ bất kỳ của các phương án nêu trên.

Các dược phẩm

Các hợp phân và phương pháp theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị đối tượng, như động vật có vú, ví dụ, người, hoặc động vật có vú không phải người,

cần điều trị. Khi được dùng cho động vật, như người, hợp phần hoặc hợp chất tốt hơn là được dùng dưới dạng dược phẩm chứa, ví dụ, hợp chất theo sáng chế và chất mang dược dụng. Theo các phương án xác định, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa dưới dạng hoạt chất hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) hoặc (Va), hoặc muối dược dụng, solvat, hoặc tiền dược chất của nó với lượng có tác dụng điều trị, kết hợp với ít nhất một chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng dược dụng.

Thuật ngữ "chất mang dược dụng", như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ chất, hợp phần hoặc chất dẫn thuốc dược dụng, như chất độn lỏng hoặc rắn, chất pha loãng, tá dược, dung môi hoặc chất bao nang, nó có thể đóng vai trò, ví dụ, làm ổn định, gia tăng độ hòa tan hoặc gia tăng độ hấp thụ của hợp chất như hợp chất theo sáng chế. Mỗi chất mang phải là "chấp nhận được" theo nghĩa tương thích với các thành phần khác của chế phẩm hoặc không làm tổn thương bệnh nhân.

Các chất mang dược dụng được biết rõ trong lĩnh vực này. Ví dụ, một số ví dụ về các chất có thể đóng vai trò chất mang dược dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở: (1) đường, như lactoza, glucoza, sucroza hoặc dextran; (2) tinh bột, như tinh bột ngô và tinh bột khoai tây; (3) xenluloza, và dẫn xuất của nó, như natri carboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza và xenluloza axetat; (4) bột tragacanth; (5) mạch nha; (6) gelatin; (7) bột talc; (8) tá dược, như bơ cacao và sáp thuốc đạn; (9) dầu, như dầu lạc, dầu hạt bông, dầu rum, dầu vừng, dầu ôliu, dầu ngô và dầu đậu tương; (10) glycol, như glyxerol hoặc propylen glycol; (11) polyol, như glyxerin, sorbitol, manitol và polyetylen glycol; (12) este, như etyl oleat và etyl laurat; (13) aga; (14) chất đệm, như magie hydroxit và nhôm hydroxit; (15) axit alginic; (16) nước không chứa pyrogen; (17) nước muối đẳng trương; (18) dung dịch Ringer; (19) rượu etylic; (20) dung dịch đệm phosphat; (21) chất chống oxy hóa, như axit ascorbic hoặc glutathion; và (22) các chất tương thích không độc khác được sử dụng trong dược phẩm, như chất tạo chelat, protein phân tử lượng thấp hoặc các chất ổn định hoặc tá dược khác.

Việc chọn chất mang dược dụng, bao gồm chất chấp nhận được về mặt sinh lý, phụ thuộc vào, ví dụ, đường dùng dược phẩm. Dược phẩm có thể là hệ phân phối dược chất tự nhũ hóa hoặc tự vi nhũ hóa. Dược phẩm cũng có thể là liposom hoặc chất nền polyme khác, có thể đã hợp nhất trong đó. Liposom, ví dụ, chứa phospholipit hoặc

lipit khác, là chất mang không độc, chấp nhận được về mặt sinh lý và chuyển hóa được mà rất dễ điều chế và sử dụng.

Chất làm ướt, chất nhũ hóa và chất làm trơn, như natri lauryl sulfat và magie stearat, cũng như chất màu, chất giải phóng, chất bao, chất ngọt, chất điều vị và chất thơm, chất bảo quản và chất chống oxy hóa cũng có thể có mặt trong dược phẩm. Các dược phẩm lỏng này có thể tùy ý chứa: tá dược được dùng như chất tạo huyền phù (ví dụ, sorbitol, metyl xenluloza, natri alginat, gelatin, hydroxyetyl xenluloza, carboxymetyl xenluloza, gel nhôm stearat và loại tương tự); chất dẫn thuốc không phải nước, ví dụ, dầu (ví dụ, dầu hạnh nhân hoặc dầu dừa cắt phân đoạn), propylen glycol, rượu etylic, hoặc nước; chất bảo quản (ví dụ, metyl hoặc propyl p-hydroxybenzoat hoặc axit sorbic); chất làm ướt như lexitin; và, nếu cần, chất điều vị hoặc chất màu.

Ví dụ về chất chống oxy hóa được dùng bao gồm: (1) chất chống oxy hóa tan trong nước, như axit ascorbic, xystein hydroclorua, natri bisulfat, natri metabisulfít, natri sulfít và chất tương tự; (2) chất chống oxy hóa tan trong dầu, như ascorbyl palmitat, hydroxylanisol butyl hóa (BHA), hydroxytoluen butyl hóa (BHT), lexitin, propyl gallat, alpha-tocopherol, và chất tương tự; và (3) chất tạo chelat với kim loại, như axit xitric, axit etylendiamin tetra axetic (EDTA), sorbitol, axit tartaric, axit phosphoric, và chất tương tự.

Dược phẩm có thể được cho đối tượng dùng qua đường dùng bất kỳ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ví dụ, qua đường miệng [ví dụ, thuốc uống dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù chứa nước hoặc không chứa nước, viên nén, viên tròn, viên nang (bao gồm viên nang rắc và viên nang gelatin), viên thuốc to, thuốc bột, hạt cốm, bột nhão để đặt vào lưỡi]; hấp thụ qua niêm mạc miệng (ví dụ, qua đường dưới lưỡi); qua đường hậu môn, qua đường trực tràng hoặc qua đường âm đạo (ví dụ, dưới dạng thuốc đặt, kem hoặc bột); ngoài đường tiêu hóa (bao gồm qua đường trong bắp, qua đường trong tĩnh mạch, qua đường dưới da hoặc qua đường trong vò, ví dụ, dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù vô trùng); qua đường mũi; qua đường trong màng bụng; qua đường dưới da; qua da (ví dụ, dưới dạng cao dán áp vào da); và tại chỗ (ví dụ, dưới dạng kem, thuốc mỡ hoặc thuốc xịt đặt lên da, hoặc thuốc nhỏ mắt). Dược phẩm hoặc hợp chất cũng có thể được điều chế dùng để xông. Theo các phương án xác định, dược phẩm hoặc hợp chất có thể đơn giản là được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong nước

vô trùng. Chi tiết về các đường dùng thích hợp và các dược phẩm thích hợp với các đường dùng này có thể được tìm thấy, ví dụ, trong patent Mỹ các số 6,110,973, 5,763,493, 5,731,000, 5,541,231, 5,427,798, 5,358,970 và 4,172,896, cũng như trong các patent được trích dẫn trong đó. Các dược phẩm vô trùng cũng được bao hàm bởi sáng chế, bao gồm các dược phẩm theo các quy định quốc gia và địa phương chi phối các dược phẩm này. Tốt hơn nếu các dược phẩm được bào chế để dùng qua đường trong tĩnh mạch hoặc qua đường miệng.

Để dùng qua đường miệng, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế ở dạng chất rắn, như viên nén, viên tròn, viên bao đường, thuốc bột, hạt cốm hoặc viên nang, hoặc dưới dạng dung dịch, nhũ tương hoặc huyền phù. Để bào chế dược phẩm dùng qua đường miệng, hoạt chất được trộn với một hoặc nhiều chất mang dược dụng, như natri xitrat hoặc dicanxi phosphat, và/hoặc thành phần bất kỳ sau: (1) chất độn, như tinh bột, lactoza, sucroza, glucoza, manitol, và/hoặc axit silixic; (2) chất liên kết, như, ví dụ, carboxymetylxenluloza, alginat, gelatin, polyvinyl pyrrolidon, sucroza và/hoặc acacia; (3) chất giữ ẩm, như glyxerol; (4) chất gây rã, như aga, canxi cacbonat, tinh bột khoai tây hoặc tinh bột sắn, axit alginic, các silicat xác định, và natri cacbonat; (5) chất làm chậm hòa tan, như parafin; (6) chất làm tăng hấp thụ, như hợp chất amoni bậc bốn; (7) chất làm ướt, như, ví dụ, rượu etylic và glyxerol monostearat; (8) chất hấp thụ, như caolan và đất sét bentonit; (9) chất làm trơn, như bột talc, canxi stearat, magie stearat, polyetylen glycol rắn, natri lauryl sulfat, và hỗn hợp của chúng; (10) chất tạo phức, như, xyclodextrin được cải biến và không được cải biến; (11) chất màu; (12) chất nhũ hóa và tạo huyền phù, như, rượu isostearylic được etoxyl hóa, polyoxyetylen sorbitol, sorbitan este, xenluloza vi tinh thể, nhôm metahydroxit, bentonit, aga và tragacanth; và (13) các chất tương thích không độc khác được sử dụng trong dược phẩm, như, nhưng không giới hạn ở, chất đệm, chất thơm và chất bảo quản, chất ngọt, chất điều vị.

Các viên nén dùng qua đường miệng có thể được tạo ra bằng cách nén hoặc đúc, tùy ý với một hoặc nhiều thành phần phụ trợ, như chất pha loãng, chất gây rã, chất liên kết, chất làm trơn, chất ngọt, chất điều vị, chất màu và chất bảo quản. Các chất độn thích hợp bao gồm natri và canxi cacbonat, natri và canxi phosphat, lactoza, tinh bột, đường, glucoza, metyl xenluloza, magie stearat, manitol, sorbitol, và

chất tương tự. Các tá dược lỏng dùng qua đường miệng được lấy làm ví dụ bao gồm etanol, glyxerol, nước, và chất tương tự. Tinh bột, polyvinyl-pyrrolidon (PVP), natri tinh bột glycolat, xenluloza vi tinh thể, và axit alginic là các chất gây rã được lấy làm ví dụ. Các chất liên kết có thể bao gồm hydroxypropylmetyl xenluloza, tinh bột và gelatin. Chất làm trơn, nếu có mặt, có thể là magie stearat, axit stearic hoặc bột talc. Nếu cần, các viên nén có thể được bao bằng chất như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat để làm chậm quá trình hấp thụ trong đường dạ dày-ruột, hoặc có thể được bao bằng lớp bao tan trong ruột.

Các dạng liều rắn khác của dược phẩm, như viên bao đường, viên nang (bao gồm viên nang rỗng và viên nang gelatin), viên tròn và hạt cốm, có thể tùy ý được khía hoặc bào chế với lớp bao hoặc vỏ, như lớp bao tan trong ruột và các lớp bao khác được biết rõ trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Ví dụ, để bào chế viên nang gelatin cứng, (các) hoạt chất có thể được trộn với chất pha loãng rắn, bán rắn hoặc lỏng. Các viên nang gelatin mềm có thể được bào chế bằng cách trộn hoạt chất với nước, dầu như dầu lạc hoặc dầu ôliu, parafin lỏng, hỗn hợp của mono và di-glyxerit của các axit béo mạch ngắn, polyetylen glycol 400, hoặc propylen glycol.

Các dược phẩm cũng có thể được bào chế để tạo ra sự giải phóng chậm hoặc có kiểm soát của hoạt chất chứa trong đó bằng cách sử dụng, ví dụ, hydroxypropylmetyl xenluloza theo các tỷ lệ khác nhau để tạo ra profin giải phóng mong muốn, các chất nền polyme khác, liposom và/hoặc vi cầu. Chúng có thể được khử trùng, ví dụ, bằng cách lọc qua bộ lọc giữ vi khuẩn, hoặc bằng cách đưa vào các chất khử trùng ở dạng dược phẩm rắn vô trùng mà có thể được hòa tan trong nước vô trùng, hoặc môi trường tiêm vô trùng khác xác định ngay trước khi sử dụng. Các dược phẩm này cũng có thể tùy ý chứa chất cản quang và có thể thuộc loại dược phẩm mà chúng chỉ giải phóng (các) hoạt chất, hoặc ưu tiên, trong phần xác định của đường dạ dày-ruột, tùy ý, theo cách giải phóng chậm. Ví dụ về thành phần gắn có thể được sử dụng bao gồm chất polyme và sáp. Hoạt chất cũng có thể ở dạng vi nang, nếu thích hợp, với một hoặc nhiều tá dược được mô tả ở trên.

Các dạng liều lỏng hữu ích để dùng qua đường miệng bao gồm nhũ tương dược dụng, chất đông khô để hoàn nguyên, vi nhũ tương, dung dịch, huyền phù, xi rô và cồn ngọt, hoặc có thể được làm đông khô nhanh hoặc trình bày dưới dạng sản phẩm

khô để hoàn nguyên với nước hoặc chất dẫn thuốc thích hợp khác trước khi sử dụng. Ngoài hoạt chất, các dạng liều lỏng có thể chứa các chất pha loãng trợ được sử dụng phổ biến trong lĩnh vực này, như, ví dụ, nước hoặc các dung môi khác, xyclodextrin và dẫn xuất của nó, chất hòa tan và chất nhũ hóa, như rượu etylic, rượu isopropylic, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzylic, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylene glycol, dầu (cụ thể, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu ngô, dầu mầm, dầu ôliu, dầu thầu dầu và dầu vừng), glyxerol, rượu tetrahydrofurylic, polyetylen glycol và este của axit béo với sorbitan, và hỗn hợp của chúng.

Ngoài ra, các chế phẩm của các dược phẩm để dùng qua đường miệng có thể được trình bày dưới dạng nước súc miệng, hoặc thuốc xịt dùng qua đường miệng, hoặc thuốc mỡ dùng qua đường miệng.

Các cụm từ “dùng ngoài đường tiêu hóa” và “dược dùng ngoài đường tiêu hóa”, như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là các cách dùng không phải dùng nội hấp và tại chỗ, thường bằng cách tiêm, và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tiêm và truyền qua đường trong tĩnh mạch, qua đường trong bắp (trong cơ), qua đường trong động mạch, qua đường nội tủy mạc, qua đường trong bao, qua đường trong ổ mắt, qua đường trong tim, qua đường trong da, qua đường trong mũi, qua đường trong màng bụng, qua khí quản, qua đường dưới da, qua đường dưới biểu bì, qua đường trong khớp, qua đường dưới bao, qua đường dưới nhện, qua đường trong tủy sống, qua đường trong xương ức.

Để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, các chất theo sáng chế có thể ở dạng dung dịch hoặc huyền phù nước vô trùng, được đệm đến độ pH và độ đẳng trương thích hợp hoặc trong dầu chấp nhận được để sử dụng ngoài đường tiêu hóa. Các chất dẫn thuốc nước thích hợp bao gồm dung dịch Ringer và natri clorua đẳng trương. Các dạng này có thể được trình bày dưới dạng liều đơn vị như ampun hoặc dụng cụ tiêm dùng một lần, dưới dạng đa liều như các lọ nhỏ mà liều thích hợp có thể được hút ra, hoặc dưới dạng liều rắn hoặc thể cô sơ bộ có thể được hoàn nguyên thành chế phẩm tiêm vô trùng, như dung dịch hoặc hệ phân tán (thể phân tán) ngay trước khi sử dụng, dạng này có thể chứa chất chống oxy hóa, chất đệm, chất ức chế vi khuẩn, chất hòa tan tạo cho chế phẩm đẳng trương với máu của đối tượng nhận dự tính hoặc các chất tạo huyền phù hoặc làm đặc. Các liều truyền được lấy làm ví dụ nằm trong khoảng từ 1

đến 1000 $\mu\text{g/kg/phút}$ chất trộn với chất mang được dụng trong khoảng thời gian từ vài phút đến vài ngày.

Ví dụ về chất mang chứa nước hoặc không chứa nước thích hợp có thể được sử dụng trong các dược phẩm theo sáng chế bao gồm nước, etanol, polyol (như glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol, và chất tương tự), và các hỗn hợp thích hợp của chúng, dầu thực vật, như dầu ôliu, este hữu cơ dùng để tiêm, như etyl oleat. Độ lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng vật liệu bao, như lexitin, bằng cách duy trì cỡ hạt yêu cầu trong trường hợp của hệ phân tán, và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt.

Các dược phẩm này cũng có thể chứa chất phụ trợ như chất bảo quản, chất làm ướt, chất nhũ hóa và chất phân tán. Việc ngăn ngừa hoạt động của vi sinh vật có thể được đảm bảo bằng cách đưa vào các chất kháng khuẩn và kháng nấm, ví dụ, paraben, clobutanol, axit phenol sorbic, và chất tương tự. Cũng có thể mong muốn bao gồm chất đẳng trương, như đường, natri clorua, và chất tương tự trong dược phẩm.

Trong một số trường hợp, để kéo dài tác dụng của dược chất, mong muốn làm chậm quá trình hấp thụ dược chất từ thuốc tiêm dưới da hoặc trong bắp. Điều này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng huyền phù lỏng của chất kết tinh hoặc vô định hình có độ hòa tan trong nước thấp. Tiếp theo, tỷ lệ hấp thụ dược chất phụ thuộc vào tỷ lệ phân ly của nó, mà tỷ lệ phân ly có thể lại phụ thuộc vào kích thước tinh thể và dạng tinh thể. Theo cách khác, sự hấp thụ chậm dạng dược chất dùng ngoài đường tiêu hóa đạt được bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù dược chất trong chất dẫn thuốc dầu.

Các dạng tiêm lưu được tạo ra bằng cách tạo ra các chất nền bao vi nang gồm hợp chất đối tượng trong polyme có thể được vi sinh vật phân hủy như polylactit-polyglycolit. Tùy theo tỷ lệ của dược chất với polyme, và tính chất của polyme cụ thể được sử dụng, tỷ lệ giải phóng dược chất có thể được kiểm soát. Ví dụ về các polyme có thể được vi sinh vật phân hủy khác bao gồm poly(orthoeste) và poly(anhydrit). Các chế phẩm tiêm lưu cũng được bào chế bằng cách bẫy dược chất trong các liposom hoặc vi nhũ tương tương thích với mô cơ thể.

Theo phương án ưu tiên, khi các dược phẩm này là để dùng cho người, cụ thể là cho các đường dùng xâm lấn (tức là, các đường, như tiêm hoặc cấy, tránh sự vận

chuyển hoặc khuếch tán qua lớp ngăn biểu mô), dung dịch nước không chứa pyrogen, hoặc về bản chất không chứa pyrogen. Các tá dược có thể được chọn, ví dụ, để tác động đến sự giải phóng chậm của chất hoặc để hướng đích một cách chọn lọc một hoặc nhiều tế bào, mô hoặc cơ quan.

Để dùng qua đường trực tràng, âm đạo hoặc niệu đạo, các chế phẩm của các dược phẩm có thể được trình bày dưới dạng thuốc đạn, thuốc này có thể được bào chế bằng cách trộn một hoặc nhiều hoạt chất với một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang không kích ứng thích hợp bao gồm, ví dụ, bơ cacao, polyetylen glycol, sáp thuốc đạn hoặc salixylat, và thuốc này là chất rắn ở nhiệt độ trong phòng, song là chất lỏng ở nhiệt độ cơ thể, do đó, sẽ nóng chảy trong trực tràng hoặc khoang âm đạo và giải phóng hoạt chất. Các chế phẩm thích hợp để dùng qua đường âm đạo còn bao gồm viên đặt, băng vệ sinh, kem, gel, bột nhào, bột hoặc chế phẩm xịt chứa các chất mang như được biết trong lĩnh vực này là thích hợp.

Để dùng tại chỗ hoặc qua da, các hoạt chất theo sáng chế có thể được trộn trong điều kiện vô trùng với chất mang dược dụng, và với chất bảo quản, chất đệm, tá dược hoặc chất đẩy bất kỳ, như chất béo động vật hoặc thực vật, dầu, sáp, parafin, tinh bột, tragacanth, dẫn xuất xenluloza, polyetylen glycol, silicon, bentonit, axit silixic, bột talc và kẽm oxit, hoặc hỗn hợp của chúng. Các dạng liều để dùng tại chỗ bao gồm thuốc bột, thuốc xịt, thuốc mỡ, bột nhào, kem, thuốc rửa, gel, dung dịch, cao dán và thuốc xông.

Hoạt chất có thể được trộn với chất mang dược dụng với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% dược chất so với chất dẫn thuốc.

Thuốc bột và thuốc xịt chứa, ngoài hoạt chất, các tá dược như lactoza, bột talc, axit silixic, nhôm hydroxit, canxi silicat và bột polyamit, hoặc hỗn hợp của các chất này. Thuốc xịt có thể còn chứa chất đẩy thông thường, như cloflohydrocacbon và các hydrocacbon không được thể dễ bay hơi, như butan và propan.

Cao dán qua da còn có ưu điểm là phân phối có kiểm soát hợp chất theo sáng chế tới cơ thể. Các dạng liều này có thể được tạo ra bằng cách hòa toan hoặc phân tán hoạt chất trong môi trường thích hợp. Các chất tăng cường hấp thụ cũng có thể được sử dụng để gia tăng dòng hợp chất đi qua da. Tốc độ của dòng này có thể được kiểm

soát bằng cách bố trí màng kiểm soát tốc độ hoặc phân tán hợp chất trong chất nền polyme hoặc gel.

Chế phẩm dùng cho mắt, thuốc mỡ tra mắt, thuốc bột, dung dịch và chế phẩm tương tự, cũng được bao hàm trong phạm vi của sáng chế. Các chế phẩm dùng cho mắt được lấy làm ví dụ được mô tả trong Công bố đơn Mỹ các số 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 và 2005/004074 và patent Mỹ số 6,583,124, được đưa vào trong bản mô tả này theo cách viện dẫn. Nếu cần, chế phẩm dùng cho mắt dạng lỏng có các đặc tính tương tự như đặc tính của dịch tuyến lệ, thể dịch nước hoặc dịch thủy tinh, hoặc là tương thích với các dịch này. Đường dùng ưu tiên là dùng khu trú (ví dụ, dùng tại chỗ, như thuốc nhỏ mắt, hoặc dùng qua thể cây).

Theo cách khác hoặc ngoài ra, dược phẩm có thể được bào chế để dùng qua ống thông, stent, dây, hoặc dụng cụ trong khoang khác. Việc phân phối qua các dụng cụ này có thể là đặc biệt hữu ích để phân phối tới bàng quang, niệu đạo, niệu quản, trực tràng hoặc ruột.

Các phương pháp đưa vào cũng có thể được thực hiện bằng các dụng cụ có thể nạp lại hoặc dễ được vi sinh vật phân hủy. Các dụng cụ polyme giải phóng chậm đã được phát triển và thử nghiệm *in vivo* trong những năm gần đây để phân phối có kiểm soát dược chất, bao gồm dược phẩm sinh học có bản chất protein. Nhiều polyme tương thích sinh học (bao gồm hydrogel), bao gồm cả polyme dễ được vi sinh vật phân hủy và polyme không dễ được vi sinh vật phân hủy, có thể được sử dụng để tạo ra thể cây để giải phóng ổn định hợp chất ở vị trí đích cụ thể.

Bác sỹ hoặc bác sỹ thú y có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể dễ dàng xác định và pha chế dược phẩm yêu cầu với lượng có tác dụng điều trị. Thuật ngữ “lượng có tác dụng điều trị” hoặc “liều”, hoặc “liều lượng”, như được sử dụng trong bản mô tả này, nói chung chỉ lượng hoặc liều đủ để mang lại lợi ích điều trị mong muốn hoặc hoặc lượng đủ để điều biến hoạt tính sinh học của thụ thể đích ở các đối tượng cần điều trị này.

Lượng hoặc liều lượng hữu hiệu của các hợp chất theo sáng chế có thể được xác định bằng các phương pháp thông thường, như lập mô hình, tăng dần liều, hoặc các thử nghiệm lâm sàng, có xét đến các nhân tố thông thường. Mức liều lượng thực tế của các hoạt chất trong dược phẩm có thể thay đổi. Nói chung, liều hằng ngày thích

hợp của hoạt chất được sử dụng trong dược phẩm và phương pháp theo sáng chế sẽ là lượng hợp chất mà ở liều thấp nhất tạo ra tác dụng điều trị.

Mức liều lượng được chọn sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể hoặc tổ hợp các hợp chất được sử dụng, hoặc các muối, solvat, và tiền dược chất của chúng, đường dùng, thời gian dùng, tỷ lệ bài tiết của (các) hợp chất cụ thể được sử dụng, thời gian điều trị, các dược chất, hợp chất và/hoặc chất khác được sử dụng kết hợp với (các) hợp chất cụ thể được sử dụng, độ tuổi, giới tính, thể trọng, tình trạng bệnh lý, sức khỏe chung, bệnh sử trước đó của bệnh nhân được điều trị, và sự ưu tiên và kinh nghiệm của bác sĩ hoặc bác sĩ thú y phụ trách, và các nhân tố tương tự được biết rõ trong lĩnh vực y khoa.

Ví dụ, trong quá trình chọn chế độ cho đối tượng, như bệnh nhân, thường cần bắt đầu với liều lượng cao hơn và khi tình trạng bệnh lý trong tầm kiểm soát thì giảm liều lượng. Theo ví dụ khác, cũng có thể bắt đầu ở liều lượng dược phẩm đối với hợp chất ở các mức thấp hơn so với các mức cần để đạt được tác dụng điều trị mong muốn và tăng dần liều lượng cho đến khi đạt được tác dụng mong muốn.

Các hợp chất theo sáng chế có tác dụng trong giới hạn liều lượng rộng. Ví dụ, trong điều trị cho người trưởng thành, liều lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5000 mg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 2000 mg, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2 đến 2000 mg/ngày có thể được sử dụng. Liều lượng thông thường nằm trong khoảng từ 10 mg đến 1000 mg/ngày, hoặc nằm trong khoảng từ 25 đến 200 mg/ngày, hoặc nằm trong khoảng từ 50 đến 100 mg/ngày, hoặc nhỏ hơn 100 mg/ngày.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế được phân tán dưới dạng liều đơn vị bao gồm hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến 1000 mg cùng với chất mang dược dụng cho mỗi liều đơn vị. Theo các phương án khác, dạng liều đơn vị bao gồm hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 200 mg. Theo các phương án khác, các dạng liều thích hợp để dùng qua đường miệng, qua đường mũi, qua đường phổi hoặc qua da bao gồm hợp chất với lượng nằm trong khoảng từ 125 µg đến 1250 mg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 250 µg đến 500 mg, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2,5 mg đến 250 mg, trộn với chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng. Các phương pháp xác định tác dụng và liều lượng được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of

Internal Medicine 13^{ed.}, 1814-1882, được đưa vào trong bản mô tả này theo cách viện dẫn).

Các dạng liều lượng có thể được dùng hằng ngày hoặc nhiều hơn một lần/ngày, như hai lần hoặc ba lần/ngày. Theo cách khác, các dạng liều lượng có thể được dùng không thường xuyên bằng hằng ngày, như cách nhật, hoặc hằng tuần, nếu được bác sỹ kê đơn coi là thích hợp. Liều lượng lớn hơn có thể được phân phối bằng nhiều lần dùng. Theo một số phương án, các dạng liều lượng được dùng một lần, hai lần hoặc ba lần/ngày. Theo các phương án ưu tiên, hoạt chất sẽ được dùng một lần/ngày. Khi có sự cải thiện bệnh ở bệnh nhân, liều có thể được điều chỉnh để duy trì điều trị. Ví dụ, liều lượng hoặc tần suất dùng, hoặc cả hai, có thể được làm giảm theo hàm của triệu chứng, tới mức mà tại đó tác dụng điều trị hoặc phòng bệnh mong muốn được duy trì. Tất nhiên, nếu các triệu chứng đã dịu bớt đến mức thích hợp, việc điều trị có thể dừng lại. Tuy nhiên, bệnh nhân có thể cần điều trị theo đợt kéo dài khi có triệu chứng tái phát bất kỳ. Bệnh nhân cũng có thể cần điều trị liên tục kéo dài.

Phương pháp và sử dụng

Theo các phương án khác nhau, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều biến, như hoạt hóa (chủ vận), hoặc phong bế hoạt hóa (đối kháng), thụ thể orexin. Do đó, theo các phương án khác nhau, sáng chế mô tả phương pháp điều biến thụ thể orexin bao gồm cho thụ thể này tiếp xúc với lượng hoặc nồng độ có tác dụng của hợp chất theo sáng chế. Thụ thể orexin có thể là OX₁ hoặc OX₂. Theo các phương án khác nhau, hợp chất theo sáng chế là chất đối kháng thụ thể orexin như OX₁ hoặc OX₂, hoặc cả hai thụ thể này, và có thể là chất ức chế chọn lọc một trong hai thụ thể này. Theo các phương án khác nhau, tiếp xúc có thể xảy ra in vivo trong mô bệnh nhân, như người. Theo các phương án khác nhau, sự điều biến thụ thể orexin, ví dụ, sự đối kháng orexin-1, bởi hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý ở bệnh nhân, như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các phương án khác nhau, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý ở bệnh nhân, như điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý trong đó sự điều biến thụ thể orexin là chỉ định y khoa, bao gồm cho đối tượng, như bệnh nhân, dùng hợp chất theo sáng chế với liều, ở tần suất, và trong thời

gian tạo ra tác dụng có lợi cho đối tượng. Sự điều biến, như sự chủ vận hoặc sự đối kháng, thụ thể orexin có thể là chỉ định y khoa trong điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý trong đó thụ thể orexin đóng vai trò chuyển hóa hoặc điều hòa. Các tình trạng bệnh lý xác định này có thể được điều trị bằng cách điều biến chọn lọc lớp duy nhất của thụ thể orexin, như sự điều biến OX_1 trong khi OX_2 không bị ảnh hưởng bởi việc dùng hợp chất theo sáng chế ở liều được đề xuất. Theo các phương án khác nhau, các hợp chất theo sáng chế có thể là các chất đối kháng orexin-1, và một số chất này là các chất đối kháng orexin-1 chọn lọc so với orexin-2. Thuật ngữ “chọn lọc” có nghĩa là một thụ thể được điều biến ở các nồng độ của hợp chất thấp hơn ít nhất 10 lần nồng độ mà tại đó thụ thể so sánh được điều biến bởi hợp chất đó. Do đó, theo các phương án khác nhau, hợp chất theo sáng chế có thể là chất điều biến chọn lọc, ví dụ, chất đối kháng, thụ thể orexin OX_1 . Theo các phương án khác, hợp chất theo sáng chế có thể là chất điều biến chọn lọc (ví dụ, chất đối kháng) thụ thể orexin OX_2 . Theo các phương án khác, hợp chất theo sáng chế có thể còn điều biến các loại hoặc lớp thụ thể khác có ái lực đối với một trong số các dạng khác của lớp orexin là các phối tử peptit tự nhiên.

Theo các phương án khác nhau, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý ở bệnh nhân. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để bào chế thuốc để dùng cho bệnh nhân bị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý. Cụ thể hơn, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý này có thể bao gồm rối loạn ăn uống, bệnh béo phì, chứng nghiện rượu hoặc rối loạn liên quan đến rượu, chứng lạm dụng hoặc nghiện thuốc, rối loạn giấc ngủ, rối loạn chức năng nhận thức trong rối loạn tâm thần hoặc thần kinh, bệnh trầm cảm, chứng lo âu, rối loạn hoảng sợ, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh Alzheimer, cơn gây hấn liên quan đến rối loạn thần kinh như bệnh Alzheimer, và cơn gây hấn liên quan đến rối loạn phát triển thần kinh như bệnh tự kỷ, bệnh Parkinson, chứng múa giật Huntington, chứng đau đầu, bệnh đau nửa đầu, đau, bệnh dạ dày-ruột, bệnh động kinh, bệnh viêm, bệnh liên quan đến miễn dịch, bệnh liên quan đến nội tiết, bệnh ung thư, chứng tăng huyết áp, rối loạn hành vi, rối loạn cảm xúc, bệnh hưng-trầm cảm, bệnh sa sút trí tuệ, rối loạn giới tính, rối loạn tâm lý tình dục, và bệnh thận. Chứng lạm dụng hoặc nghiện được chất hoặc chất bao gồm tái phát. Các chứng này có thể bao gồm

chứng lạm dụng hoặc nghiện cocain, opiat, amphetamin, nicotin, rượu, gai mèo (cần sa), heroin, và/hoặc lạm dụng dược chất khác bất kỳ.

Theo các phương án khác, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý là cơn ngủ thoáng qua, chứng mất ngủ, rối loạn học tập, rối loạn trí nhớ, bệnh trầm cảm, chứng lo âu, chứng nghiện, rối loạn ám ảnh cưỡng bức, loạn thần kinh cảm xúc, loạn thần kinh trầm cảm, loạn thần kinh lo âu, loạn khí sắc, rối loạn hành vi, rối loạn cảm xúc, loạn chức năng tình dục, loạn chức năng tâm lý tình dục, rối loạn giới tính, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh hưng-trầm cảm, mê sảng, bệnh sa sút trí tuệ, chậm phát triển tâm thần nặng hoặc rối loạn vận động (như bệnh Huntington hoặc hội chứng Tourette), rối loạn ăn uống (như chứng chán ăn, chứng cuồng ăn, chứng suy mòn, hoặc bệnh béo phì), hành vi nghiện ăn uống, hành vi chè chén say sưa/tây ruợ, bệnh tim mạch, bệnh tiểu đường, rối loạn thèm ăn/ném, nôn, mửa, buồn nôn, bệnh hen, bệnh ung thư, bệnh Parkinson, hội chứng/bệnh Cushing, u tuyến ưa bazơ, u tuyến yên lạnh tính, chứng tăng prolactin huyết, u tuyến yên/u tuyến, bệnh dưới đồi, bệnh viêm ruột, rối loạn vận động dạ dày, loét dạ dày, hội chứng Froehlich, bệnh thùy trước tuyến yên, bệnh tuyến yên, nhược năng thùy trước tuyến yên, cường năng thùy trước tuyến yên, thiếu năng sinh dục do dưới đồi, hội chứng Kallman (chứng mất khứ giác, giảm khứ giác), mất kinh chức năng hoặc do tâm lý, giảm năng tuyến yên, giảm năng tuyến giáp dưới đồi, loạn chức năng dưới đồi-thượng thận, tăng prolactin huyết tự phát, rối loạn dưới đồi của suy giảm hormon tăng trưởng, suy giảm tăng trưởng tự phát, còi cọc, khổng lồ, bệnh to cục, rối loạn nhịp sinh học và nhịp tim, rối loạn giấc ngủ liên quan đến bệnh như rối loạn thần kinh, đau do bệnh thần kinh, bệnh thần kinh do đái tháo đường, và hội chứng chân không nghỉ, các bệnh tim và phổi, suy tim cấp tính và sung huyết, huyết áp thấp, tăng huyết áp, bí tiểu, loãng xương, cơn đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, đột quỵ thiếu máu cục bộ hoặc xuất huyết, xuất huyết dưới nhện, loét, dị ứng, phì đại tuyến tiền liệt lạnh tính, suy thận mạn tính, bệnh thận, giảm dung nạp glucoza, bệnh đau nửa đầu, bệnh đau nửa đầu từng hồi, rối loạn đau đầu (như đau đầu kiểu căng thẳng, đau đầu chuỗi, các chứng đau đầu tự động vùng dây thần kinh tam thoa (trigeminal autonomic cephalalgias) khác, đau đầu tiên phát khác như đau nửa đầu kéo dài, đau đầu thứ phát, đau dây thần kinh sọ, hoặc đau mặt trung tâm hoặc tiên phát), tăng cảm đau, đau, nhạy cảm đau tăng cường hoặc quá mức như tăng cảm đau, chứng

hỏa thổng (bỏng buốt), hoặc loạn cảm đau, đau cấp tính, đau phồng, đau mặt không điển hình, đau do bệnh thần kinh, đau lưng, hội chứng đau vùng phức hợp I hoặc II, đau khớp, đau do chấn thương thể thao, đau liên quan đến bệnh nhiễm (ví dụ, HIV), đau sau hóa trị, đau sau đột quỵ, đau sau phẫu thuật, đau dây thần kinh, nôn, buồn nôn, mửa, các tình trạng bệnh lý liên quan đến đau tạng (như hội chứng ruột kích thích hoặc bệnh viêm họng), bàng quang mất tự chủ (ví dụ, mất tự chủ thôi thúc), dung nạp thuốc ngủ hoặc cai thuốc ngủ, rối loạn giấc ngủ, ngưng thở khi ngủ, mất ngủ giả, hội chứng mệt mỏi sau chuyến bay dài, rối loạn thoái hóa thần kinh, phức hợp mất phản xạ có điều kiện-sa sút trí tuệ-hội chứng parkinson-teo cơ, thoái hóa cầu nhát-cầu não-chất xám, bệnh động kinh, rối loạn co giật, hoặc các bệnh khác liên quan đến loạn chức năng hệ thống orexin chung.

Theo các phương án khác, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này là hữu ích trong phương pháp điều trị các rối loạn bao gồm, nhưng không giới hạn ở, rối loạn giấc ngủ, xáo trộn giấc ngủ, bao gồm tăng cường chất lượng giấc ngủ, cải thiện chất lượng giấc ngủ, gia tăng hiệu quả giấc ngủ, gia tăng sự duy trì giấc ngủ; gia tăng tỷ lệ thời gian mà đối tượng ngủ so với thời gian mà đối tượng nỗ lực để ngủ; cải thiện sự khởi đầu giấc ngủ; làm giảm thời gian âm i hoặc khởi phát giấc ngủ (thời gian cần để ngủ thiếp đi); làm giảm các khó khăn để ngủ thiếp đi; gia tăng tính liên tục của giấc ngủ; làm giảm số lần thức giấc trong khi ngủ; làm giảm các cơn thức giấc trong khi ngủ; làm giảm các cơn thức tỉnh ban đêm; làm giảm thời gian thức sau khi khởi phát giấc ngủ; gia tăng tổng thời lượng ngủ; làm giảm sự phân tán giấc ngủ; biến đổi định thời, tần số hoặc khoảng thời gian của các cơn ngủ REM; biến đổi định thời, tần số hoặc khoảng thời gian của các cơn ngủ sóng chậm (như các giai đoạn 3 hoặc 4); gia tăng thời lượng và tỷ lệ phần trăm giấc ngủ giai đoạn 2; thúc đẩy giấc ngủ sóng chậm; tăng cường hoạt động EEG-delta trong khi ngủ; làm giảm các cơn thức tỉnh ban đêm, đặc biệt là các cơn thức tỉnh vào sáng sớm; gia tăng sự tỉnh táo ban ngày; làm giảm sự buồn ngủ ban ngày; điều trị hoặc làm giảm sự buồn ngủ ban ngày quá mức; gia tăng sự thỏa mãn cường độ ngủ; gia tăng sự duy trì giấc ngủ; chứng mất ngủ tự phát; các vấn đề về giấc ngủ; chứng mất ngủ, ngủ quá nhiều, ngủ quá nhiều tự phát, ngủ quá nhiều lặp lại, ngủ quá nhiều nội tại, cơn ngủ thoáng qua, giấc ngủ ngắt quãng, ngưng thở khi ngủ, sự thao thức, cơn cơ ban đêm, ngắt quãng giấc ngủ REM, mệt mỏi sau

chuyến bay dài, xáo trộn giấc ngủ của người làm việc theo ca, loạn miên, hoảng sợ ban đêm, chứng mất ngủ liên quan đến bệnh trầm cảm, rối loạn cảm xúc/khí sắc, bệnh Alzheimer, hoặc chứng suy giảm nhận thức, cũng như mộng du và chứng đái dầm, và rối loạn giấc ngủ kèm theo lão hóa; bệnh Alzheimer hoàng hôn; các tình trạng bệnh lý liên quan đến nhịp ngày đêm cũng như các rối loạn tâm thần và thể chất liên quan đến việc đi qua các múi giờ và có các chế độ làm việc theo giờ thay đổi, các tình trạng bệnh lý do được chất làm giảm giấc ngủ REM dưới dạng tác dụng phụ; đau xơ cơ; các hội chứng được biểu hiện bởi giấc ngủ không phục hồi và đau cơ; ngưng thở khi ngủ liên quan đến các xáo trộn hô hấp trong khi ngủ; các tình trạng bệnh lý do giảm chất lượng giấc ngủ; gia tăng sự học tập; gia tăng trí nhớ; gia tăng ghi nhớ; rối loạn ăn uống liên quan đến hấp thu thức ăn quá mức và các biến chứng liên quan, rối loạn ăn uống cưỡng bức, bệnh béo phì (do nguyên nhân bất kỳ, bất kể do di truyền hay môi trường), các rối loạn liên quan đến bệnh béo phì bao gồm ăn quá mức và ăn vô độ tâm thần, tăng huyết áp, bệnh đái tháo đường, nồng độ insulin huyết tương cao và tính kháng insulin, rối loạn lipit máu, tăng lipit máu, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tiền liệt và bệnh ung thư đại tràng, bệnh viêm xương khớp, ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn, bệnh sỏi mật, sỏi mật, bệnh tim, nhịp tim bất thường và chứng loạn nhịp tim, bệnh nhồi máu cơ tim, suy tim sung huyết, bệnh tim mạch vành, đột tử, đột quỵ, bệnh buồng trứng đa nang, u sọ hầu, hội chứng Prader-Willi, hội chứng Frohlich, các đối tượng suy giảm GH, vóc dáng lùn biến thể bình thường, hội chứng Turner, và các tình trạng bệnh lý khác có hoạt động chuyển hóa giảm hoặc sự giảm tiêu dùng năng lượng nghỉ dưới dạng tỷ lệ phần trăm của tổng khối lượng không có chất béo, ví dụ, trẻ em bị bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, hội chứng chuyển hóa, còn gọi là hội chứng X, hội chứng kháng insulin, các bất thường về hormon sinh dục, loạn chức năng sinh dục và sinh sản, như khả năng thụ tinh giảm, vô sinh, thiếu năng sinh dục ở nam giới và chứng rụng lông ở phụ nữ, các bệnh béo phì, các rối loạn vận động dạ dày-ruột, như trào ngược dạ dày-thực quản liên quan đến bệnh béo phì, các rối loạn hô hấp, như hội chứng bệnh béo phì-thở quá chậm (hội chứng Pickwickian), chứng khó thở, các rối loạn tim mạch, bệnh viêm, như bệnh viêm toàn thân của hệ mạch, bệnh xơ vữa động mạch, tăng cholesterol máu, tăng axit uric máu, đau lưng dưới, bệnh túi mật, bệnh gút, bệnh ung thư thận, nguy cơ gây mê

gia tăng, làm giảm nguy cơ tác động thứ phát của bệnh béo phì, như làm giảm nguy cơ phì đại tâm thất trái; các bệnh hoặc rối loạn trong đó hoạt động dao động bất thường xảy ra trong não, bao gồm bệnh trầm cảm, bệnh đau nửa đầu, đau do bệnh thần kinh, bệnh Parkinson, rối loạn tâm thần, hoặc bệnh tâm thần phân liệt, cũng như các bệnh hoặc rối loạn trong đó có sự liên kết hoạt động bất thường, cụ thể là qua đồi thị; tăng cường chức năng nhận thức; tăng cường trí nhớ; gia tăng ghi nhớ; gia tăng đáp ứng miễn dịch; gia tăng chức năng miễn dịch; trào huyết; ra mồ hôi ban đêm; kéo dài tuổi thọ tối đa; bệnh tâm thần phân liệt; các rối loạn liên quan đến cơ được kiểm soát bởi các nhịp kích thích/giãn do hệ thần kinh điều khiển như nhịp tim và các rối loạn khác của hệ tim mạch; các tình trạng bệnh lý liên quan đến tăng sinh tế bào như giãn mạch hoặc co mạch và huyết áp; bệnh ung thư; chứng loạn nhịp tim; tăng huyết áp; suy tim sung huyết; các tình trạng bệnh lý của hệ sinh dục/niệu; các rối loạn về chức năng sinh dục và thụ tinh; sự đầy đủ chức năng thận; tính đáp ứng với thuốc mê; rối loạn khí sắc, như bệnh trầm cảm hoặc cụ thể hơn là các rối loạn trầm cảm, ví dụ, các rối loạn trầm cảm chính theo hồi duy nhất hoặc tái phát và các rối loạn khí sắc dai dẳng, hoặc các rối loạn lưỡng cực, ví dụ, rối loạn lưỡng cực I, rối loạn lưỡng cực II, và rối loạn khí sắc chu kỳ, rối loạn khí sắc do bệnh lý chung, rối loạn khí sắc được cảm ứng bởi chất; các rối loạn lo âu bao gồm rối loạn stress cấp tính, chứng sợ khoảng rộng, rối loạn lo âu lan tỏa, rối loạn ám ảnh-cưỡng bức, cơn hoảng sợ, rối loạn hoảng sợ, rối loạn stress sau chấn thương, rối loạn lo âu chia ly, ám ảnh sợ xã hội, ám ảnh sợ đặc hiệu, rối loạn khí sắc được cảm ứng bởi chất; các rối loạn lo âu bao gồm rối loạn stress cấp tính, chứng sợ khoảng rộng, rối loạn lo âu lan tỏa, rối loạn ám ảnh-cưỡng bức, cơn hoảng sợ, rối loạn hoảng sợ, rối loạn stress sau chấn thương, rối loạn lo âu chia ly, ám ảnh sợ xã hội, ám ảnh sợ đặc hiệu, rối loạn lo âu được cảm ứng bởi chất và chứng lo âu do bệnh lý chung; các rối loạn thần kinh và tâm thần cấp tính như khiếm khuyết não sau phẫu thuật nối tắt và ghép tim, đột quỵ, đột quỵ do thiếu máu cục bộ, chứng thiếu máu cục bộ não, chấn thương cột sống, chấn thương đầu, chứng giảm oxy huyết chu sinh, ngừng tim, tổn thương neuron do thiếu glucoza huyết; chứng múa giật Huntington; bệnh xơ cứng bên teo cơ; bệnh xơ cứng rải rác; tổn thương mắt; bệnh võng mạc; rối loạn nhận thức; bệnh Parkinson tự phát và do được chất; co cứng cơ và các rối loạn liên quan đến liệt cứng cơ bao gồm run, bệnh động kinh, co giật; các rối loạn nhận

thức bao gồm bệnh sa sút trí tuệ (liên quan đến bệnh Alzheimer, chứng thiếu máu cục bộ, chấn thương, các vấn đề mạch hoặc đột quỵ, bệnh HIV, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh Pick, bệnh Creutzfeldt-Jacob, chứng giảm oxy huyết chu sinh, các bệnh lý chung khác hoặc chứng lạm dụng chất); mê sảng, các rối loạn quên hoặc suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi; bệnh tâm thần phân liệt hoặc loạn thần bao gồm bệnh tâm thần phân liệt (hoang tưởng, vô tổ chức, căng trương lực hoặc không biệt định), rối loạn dạng tâm thần phân liệt, rối loạn phân liệt cảm xúc, rối loạn hoang tưởng, rối loạn tâm thần ngẩn, rối loạn tâm thần chia sẻ, rối loạn tâm thần do bệnh lý chung và rối loạn tâm thần do chất; các rối loạn liên quan đến chất và các hành vi nghiện (bao gồm mê sảng do chất, bệnh sa sút trí tuệ trường diễn, rối loạn quên trường diễn, rối loạn tâm thần hoặc rối loạn lo âu; sự dung nạp, chứng nghiện ăn, sự lệ thuộc hoặc cai các chất bao gồm rượu, amphetamin, gai mèo, cocain, haluxinogen, chất xông, nicotin, opioit, phenxycloidin, thuốc giảm đau, thuốc ngủ, hoặc thuốc chống lo âu); các rối loạn vận động, bao gồm mất vận động và các hội chứng mất vận động-cứng nhắc (bao gồm bệnh Parkinson, hội chứng parkinson do dược chất, hội chứng parkinson sau viêm não, liệt trên nhân tiến triển, teo đa hệ, thoái hóa vỏ não-hạch nền, phức hợp hội chứng parkinson-ALS sa sút trí tuệ và vô hóa hạch nền), hội chứng mệt mỏi mạn tính, mệt mỏi, bao gồm mệt mỏi do Parkinson, mệt mỏi do xơ cứng rải rác, mệt mỏi do rối loạn giấc ngủ hoặc rối loạn nhịp ngày đêm, hội chứng parkinson do thuốc (như hội chứng parkinson do thuốc an thần, hội chứng ác tính do thuốc an thần, loạn trương lực cơ do thuốc an thần, chứng ngồi không yên cấp tính do thuốc an thần, loạn vận động muộn do thuốc an thần và run thể đứng do thuốc an thần), hội chứng Gilles de la Tourette, bệnh động kinh, và rối loạn vận động bao gồm run (như run khi nghỉ, run vô căn, run thể đứng và run khi vận động hữu ý), chứng múa giật (như chứng múa giật Sydenham, chứng múa giật Huntington, chứng múa giật di truyền lành tính, bệnh thần kinh hồng cầu gai, múa giật có triệu chứng, chứng múa giật do dược chất và chứng múa vung nửa người), co cơ (bao gồm co cơ toàn thể và co cơ cục bộ), tic (bao gồm tic đơn giản, tic phức tạp và tic có triệu chứng), hội chứng chân không nghỉ và loạn trương lực cơ (bao gồm loạn trương lực cơ toàn thể như loạn trương lực cơ tự phát, loạn trương lực cơ do dược chất, loạn trương lực cơ có triệu chứng và loạn trương lực cơ, và loạn trương lực cơ cục bộ như co thắt mi, loạn trương lực cơ hàm-

miệng, loạn trương lực cơ co cứng, vẹo cổ, loạn trương lực cơ trực, loạn trương lực cơ tay của nhà văn và loạn trương lực cơ liệt nửa người); rối loạn tăng động thiếu chú ý (attention deficit/hyperactivity disorder: ADHD); rối loạn cư xử; bệnh đau nửa đầu (bao gồm bệnh đau nửa đầu do đau đầu); chứng đái dầm; sự dung nạp chất, sự cai chất (bao gồm, các chất như opiat, nicotin, các sản phẩm thuốc lá, rượu, benzodiazepin, cocain, thuốc an thần, thuốc ngủ, v.v.); loạn thần; bệnh tâm thần phân liệt; chứng lo âu (bao gồm rối loạn lo âu toàn thể, rối loạn hoảng sợ, và rối loạn ám ảnh cưỡng bức); rối loạn khí sắc (bao gồm bệnh trầm cảm, bệnh hưng cảm, các rối loạn lưỡng cực); bệnh viêm dây thần kinh tam thoa; mất thính giác; ù tai; tổn thương noron bao gồm tổn thương mắt; bệnh võng mạc; thoái hóa hoàng điểm của mắt; nôn; phù não; đau, bao gồm các tình trạng đau cấp và mạn tính, đau nặng, đau khó chữa, đau do viêm, đau do bệnh thần kinh, đau sau chấn thương, đau xương và khớp (bệnh viêm xương khớp), đau do vận động lặp lại, đau răng, đau do bệnh ung thư, đau cơ-cân (tổn thương cơ, đau xơ cơ), đau trong khi phẫu thuật (phẫu thuật toàn thân, phụ khoa), đau mạn tính, đau do bệnh thần kinh, đau sau chấn thương, bệnh viêm dây thần kinh tam thoa, bệnh đau nửa đầu và bệnh đau đầu do đau nửa đầu.

Theo các phương án khác, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý là rối loạn ăn uống, bệnh béo phì, chứng nghiện rượu hoặc rối loạn liên quan đến rượu, chứng lạm dụng hoặc nghiện thuốc, rối loạn giấc ngủ, rối loạn chức năng nhận thức trong rối loạn tâm thần hoặc thần kinh, bệnh trầm cảm, chứng lo âu, rối loạn hoảng sợ, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, chứng múa giật Huntington, chứng đau đầu, bệnh đau nửa đầu, đau, bệnh dạ dày-ruột, bệnh động kinh, bệnh viêm, bệnh liên quan đến miễn dịch, loét, hội chứng ruột kích thích, bệnh tiêu chảy, bệnh trào ngược dạ dày-thực quản, bệnh liên quan đến nội tiết, bệnh ung thư, chứng tăng huyết áp, rối loạn hành vi, rối loạn khí sắc, bệnh hưng-trầm cảm, bệnh sa sút trí tuệ, rối loạn giới tính, rối loạn tâm lý tình dục, và bệnh thận.

Theo các phương án khác, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý là chứng nghiện chất (bao gồm tái phát), rối loạn hoảng sợ, chứng lo âu, rối loạn stress sau chấn thương, đau, bệnh trầm cảm, rối loạn cảm xúc theo mùa, rối loạn ăn uống, hoặc tăng huyết áp.

Do đó, theo các phương án cụ thể, sáng chế mô tả phương pháp để: tăng cường chất lượng giấc ngủ; gia tăng sự duy trì giấc ngủ; gia tăng giấc ngủ REM; gia tăng giấc ngủ giai đoạn 2; làm giảm phân đoạn giấc ngủ; điều trị chứng mất ngủ; gia tăng nhận thức; gia tăng ghi nhớ; điều trị hoặc kiểm soát bệnh béo phì; điều trị hoặc kiểm soát bệnh trầm cảm; điều trị, kiểm soát, cải thiện hoặc làm giảm nguy cơ của bệnh động kinh, bao gồm ngăn ngừa bệnh động kinh; điều trị hoặc kiểm soát đau, bao gồm đau do bệnh thần kinh; điều trị hoặc kiểm soát bệnh Parkinson; điều trị hoặc kiểm soát loạn thần; hoặc điều trị, kiểm soát, cải thiện hoặc làm giảm nguy cơ của bệnh tâm thần phân liệt, ở đối tượng có nhu cầu này, bao gồm cho bệnh nhân dùng hợp chất theo sáng chế với lượng có tác dụng điều trị.

Tin rằng sự đối kháng orexin-1 được chỉ định để điều trị các tình trạng bệnh lý nêu trên. Sự đối kháng có nghĩa là sự phong bế thụ thể, trong trường hợp này là thụ thể orexin, mà không làm cho nó truyền tín hiệu. Tức là, sự đối kháng dẫn đến việc phong bế phối tử nội sinh hoặc ngoại sinh khỏi hoạt hóa, hoặc gây đối kháng, thụ thể.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể đánh giá được hợp chất bất kỳ được bộc lộ và yêu cầu bảo hộ trong bản mô tả này về tác dụng điều biến thụ thể orexin và bằng các thử nghiệm tế bào khác nhau bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả ở trên hoặc được tìm thấy trong tài liệu chuyên ngành khoa học. Do đó, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể điều chế và đánh giá hợp chất bất kỳ được yêu cầu bảo hộ mà không cần thử nghiệm nhiều. Hợp chất bất kỳ được coi là chất điều biến, chất chủ vận hoặc chất đối kháng hữu hiệu, cũng có thể được thử nghiệm trong các mô hình động vật và trong các nghiên cứu lâm sàng trên người bằng cách sử dụng kỹ năng và kinh nghiệm của nhà nghiên cứu để hướng dẫn chọn các liều lượng và chế độ điều trị.

Theo các phương án xác định, sáng chế mô tả phương pháp tiến hành kinh doanh dược phẩm, bằng cách xác định chế phẩm và liều lượng thích hợp của hợp chất theo sáng chế để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh lý bất kỳ như được mô tả trong bản mô tả này, tiến hành tạo profin điều trị cho các chế phẩm đã được xác nhận về tác dụng và độc tính ở động vật, và cung cấp mạng lưới phân phối để bán chế phẩm đã được xác nhận là có profin điều trị chấp nhận được. Theo các

phương án xác định, phương pháp này còn bao gồm cung cấp nhóm bán hàng để marketing chế phẩm cho các nhà cung cấp y tế.

Theo các phương án xác định, sáng chế mô tả phương pháp tiến hành kinh doanh dược phẩm bằng cách xác định chế phẩm và liều lượng thích hợp của hợp chất theo sáng chế để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh lý bất kỳ như được mô tả trong bản mô tả này, và cấp li-xăng, cho bên thứ ba, các quyền tiếp tục phát triển và bán chế phẩm này.

Thuật ngữ "nhà cung cấp y tế" chỉ các cá nhân hoặc tổ chức cung cấp các dịch vụ y tế cho cá nhân, cộng đồng, v.v.. Ví dụ về "nhà cung cấp y tế" bao gồm bác sỹ, bệnh viện, các cộng đồng về hưu được chăm sóc liên tục, khoa điều dưỡng lành nghề, khoa chăm sóc hơi cấp, bệnh viện lâm sàng, bệnh viện lâm sàng đa khoa, trung tâm cứu thương lưu động, đại lý y tế tại nhà, và HMO.

Kết hợp dược chất

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong các dược phẩm hoặc phương pháp kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất khác để điều trị các bệnh và rối loạn được mô tả trong bản mô tả này. Các hoạt chất khác bao gồm các thuốc hoặc chất khác làm giảm nhẹ các tác dụng phụ của các liệu pháp đối với các bệnh đích dự tính. Các kết hợp này có thể đóng vai trò gia tăng tác dụng, cải thiện các triệu chứng bệnh khác, làm giảm một hoặc nhiều tác dụng phụ, hoặc làm giảm liều yêu cầu của hợp chất theo sáng chế. Theo các phương án xác định, kết hợp này tạo ra tác dụng cộng gộp, trong đó tác dụng cộng gộp chỉ tổng của mỗi tác dụng của việc dùng riêng rẽ hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung. Theo các phương án khác, kết hợp này tạo ra tác dụng hiệp đồng, trong đó tác dụng điều trị vượt quá tổng của mỗi tác dụng của việc dùng riêng rẽ hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung.

Các hoạt chất bổ sung có thể được dùng trong dược phẩm riêng biệt so với hợp chất theo sáng chế hoặc có thể được bao gồm cùng với hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm duy nhất. Các hoạt chất bổ sung có thể được dùng đồng thời với, trước hoặc sau khi dùng, hợp chất theo sáng chế. Các mức liều lượng thực tế của hoạt chất trong các dược phẩm có thể được thay đổi để thu được lượng hoạt chất có tác dụng đạt

được đáp ứng điều trị mong muốn đối với đối tượng cụ thể, như bệnh nhân, được phẩm, và kiểu dùng, mà không gây độc cho đối tượng.

Các chất kết hợp bao gồm các hoạt chất bổ sung là các chất được biết hoặc được phát hiện là có tác dụng điều trị các bệnh và các rối loạn được mô tả trong bản mô tả này, bao gồm các chất chống lại đích khác liên quan đến bệnh này. Ví dụ, các được phẩm và chế phẩm theo sáng chế, cũng như các phương pháp điều trị, có thể còn bao gồm các được chất hoặc thuốc khác, ví dụ, các hoạt chất khác hữu ích để điều trị hoặc làm giảm nhẹ các bệnh đích hoặc các triệu chứng hoặc tình trạng bệnh lý liên quan. Ví dụ, các hoạt chất bổ sung bao gồm các chất được biết là hữu ích để tăng cường chất lượng giấc ngủ và ngăn ngừa và điều trị rối loạn giấc ngủ và các xáo trộn giấc ngủ, chất trị đái tháo đường, liệu pháp tim mạch, chất trị bệnh béo phì, các chất đối kháng thụ thể orexin khác, thuốc trị đau, thuốc chống trầm cảm, thuốc chống lo âu, thuốc tăng cường nhận thức, liệu pháp trị bệnh Alzheimer, và các hoạt chất khác. Các hoạt chất được lấy làm ví dụ và các liệu pháp khác thích hợp để kết hợp với các hợp chất được mô tả theo sáng chế là các chất được nêu trong Công bố đơn PCT số WO2008/147518 ở các trang 23-29, tài liệu này được đưa vào trong bản mô tả này theo cách viện dẫn. Các được phẩm chứa hợp chất bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này có thể còn bao gồm một hoặc nhiều hoạt chất này, và các phương pháp điều trị có thể còn bao gồm việc dùng một hoặc nhiều hoạt chất này với lượng hữu hiệu.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau chỉ nhằm mục đích minh họa mà không làm giới hạn sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng các phản ứng và sơ đồ tổng hợp sau có thể được biến đổi bằng cách chọn các nguyên liệu và chất phản ứng thích hợp để tạo ra các hợp chất khác có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) hoặc (Va), hoặc muối được dùng của nó.

Ví dụ 1: Các quy trình tổng hợp

Các thực thể hóa học được lấy làm ví dụ hữu ích trong các phương pháp theo sáng chế sẽ được mô tả bằng cách viện dẫn đến các sơ đồ tổng hợp minh họa cho phương pháp điều chế chung dưới đây và các ví dụ cụ thể kèm theo. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng, để thu được các hợp chất khác

nhau trong bản mô tả này, các nguyên liệu có thể được chọn một cách thích hợp để các phần tử thể mong muốn cuối cùng sẽ hoàn thành sơ đồ phản ứng có hoặc không có bảo vệ nếu thích hợp để thu được sản phẩm mong muốn. Theo cách khác, có thể cần thiết hoặc mong muốn sử dụng, tại vị trí của phần tử thể mong muốn cuối cùng, nhóm thích hợp mà có thể hoàn thành sơ đồ phản ứng và được thay thế nếu thích hợp bằng phần tử thể mong muốn. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng các biến đổi được thể hiện trong các sơ đồ ở dưới có thể được thực hiện theo thứ tự bất kỳ mà tương thích với nhóm chức của các nhóm treo cụ thể. Mỗi phản ứng được mô tả trong sơ đồ chung tốt hơn là diễn ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi hữu cơ được sử dụng. Trừ khi có quy định khác, các biến là như được xác định trên đây liên quan đến các công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), hoặc (Va). Các hợp chất được đánh dấu đồng vị như được mô tả trong bản mô tả này được điều chế theo các phương pháp được mô tả ở dưới, bằng cách sử dụng các nguyên liệu được đánh dấu thích hợp. Nói chung, các nguyên liệu này là có thể sử dụng từ các nhà cung cấp thương mại các chất phản ứng hóa học được đánh dấu phóng xạ.

Các thuật ngữ và chữ viết tắt:

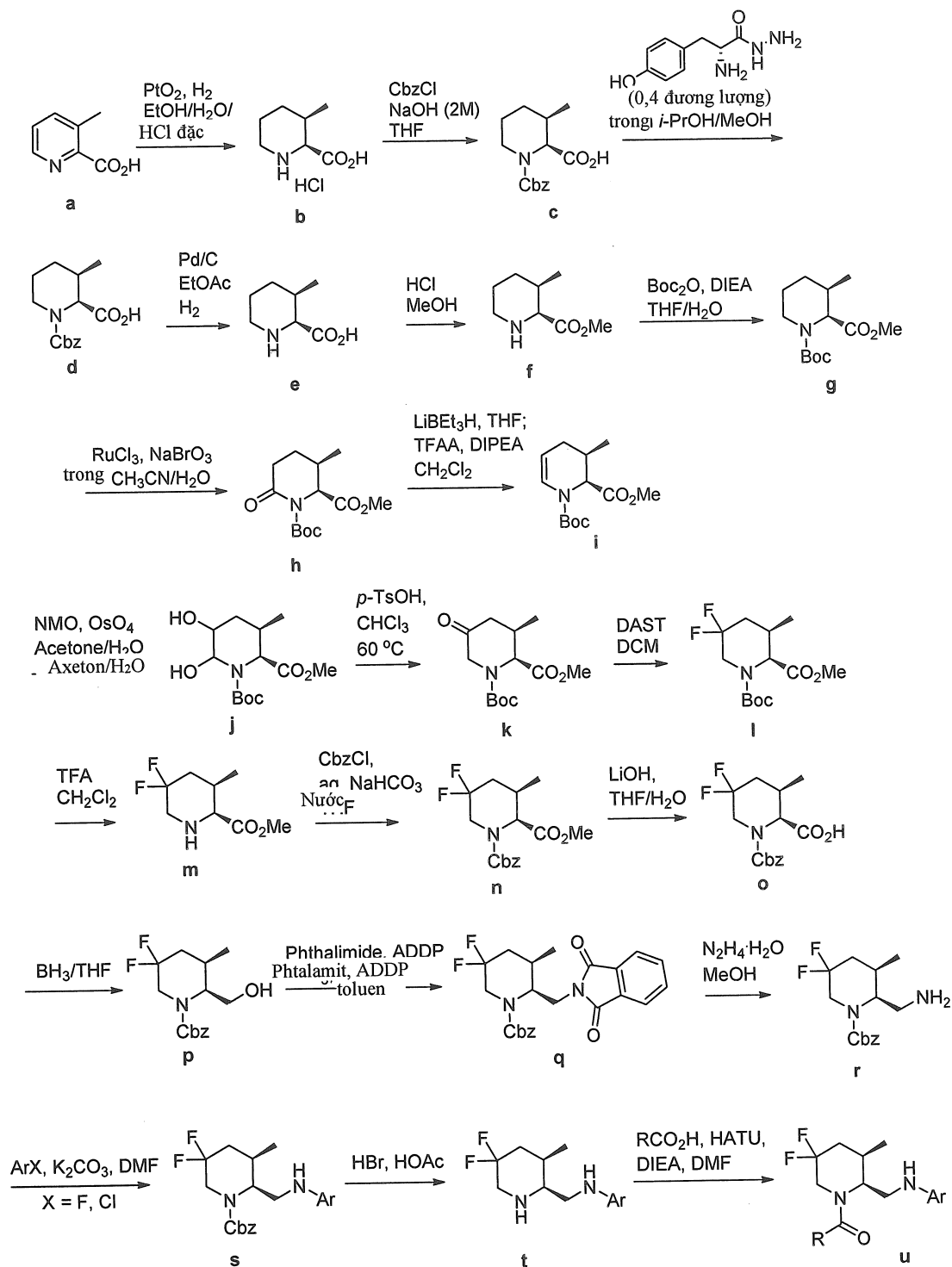
ACN	axetonitril;
aq	nước;
Atm	áp suất khí quyển;
Boc	<i>t</i> -butoxycacbonyl;
Borax	di-natri tetraborat hoặc natri borat hoặc natri tetraborat;
Cbz	benzyloxycacbonyl;
CDI	1,1'-cacbonyldiimidazol;
DAST	Diethylamino lưu huỳnh triflorua
dba	dibenzylidenaxeton;
DCM	diclometan;
DEA	dietylamin;
DIBAL-H	diisobutyl nhôm hydrua;
DIPEA	diisopropyletylamin;
DME	1,2-dimetoxyetan;

DMF	N,N-dimetyl formamit;
DMSO	dimetyl sulfoxit;
Et ₂ O	dietyl ete;
EtOAc	etyl axetat;
EtOH	etanol;
eq. hoặc equiv.	đương lượng;
h	giờ;
HATU	2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat;
HBTU	O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao (high performance liquid chromatography);
LCMS	phép đo khối phổ sắc ký lỏng (liquid chromatography mass spectrometry);
LDA	lithi diisopropylamit;
LiHMDS	lithi bis(trimetylsilyl)amit;
MeOH	metanol;
min	phút;
MS	phép đo khối phổ (mass spectrometry);
MW	vi sóng;
NH ₄ OAc	amoni axetat;
NMR	cộng hưởng từ hạt nhân (nuclear magnetic resonance);
ox	oxy hóa;
Psi	pao/inơ vuông;
quant.	định lượng;
RCM	trao đổi đóng vòng (ring closing metathesis);
r.t.	nhiệt độ trong phòng;
sat.	bão hòa;
SFC	sắc ký lỏng tới hạn (supercritical fluid chromatography);
T3P	propylphosphonic anhydrua;
TFA	axit trifloaxetic;
THF	tetrahydrofuran;
TLC	sắc ký lớp mỏng (thin layer chromatography);

TMEDA	tetrametyletylendiamin;
UPLC	sắc ký lỏng siêu hiệu năng (ultra performance liquid chromatography).
O/N	qua đêm

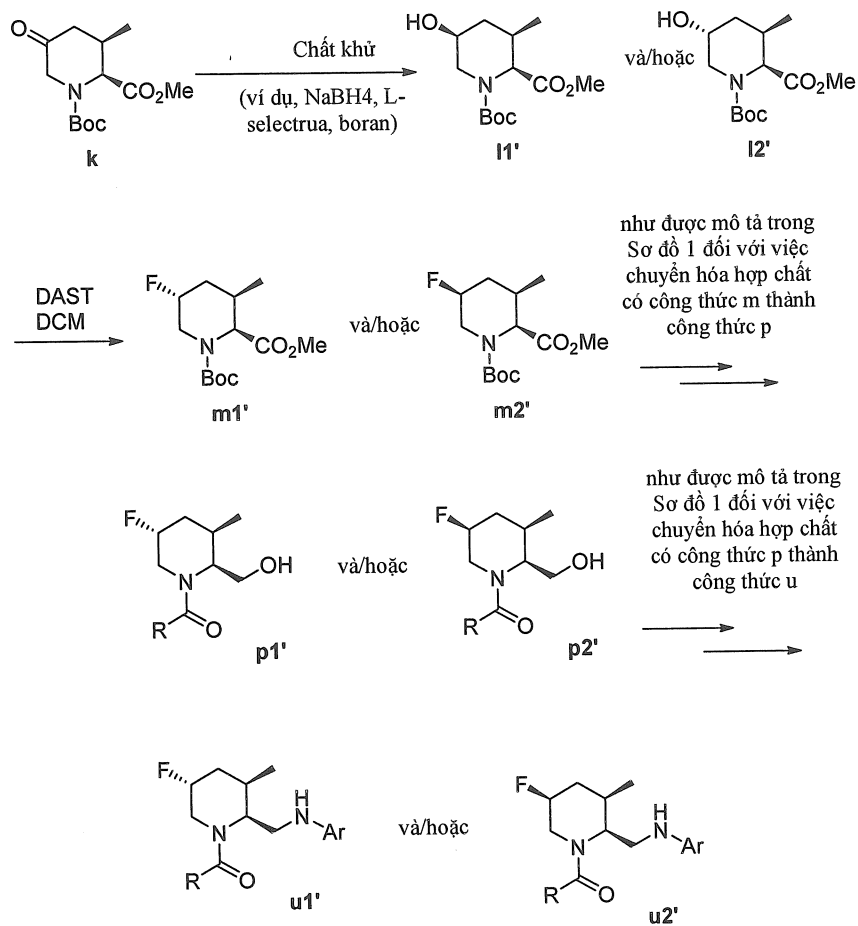
Sơ đồ tổng hợp chung

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) hoặc (Va) theo sáng chế, trong đó cả X và X' đều là F và Z là NR^2 , có thể được điều chế theo sơ đồ tổng hợp chung được thể hiện trong Sơ đồ 1.



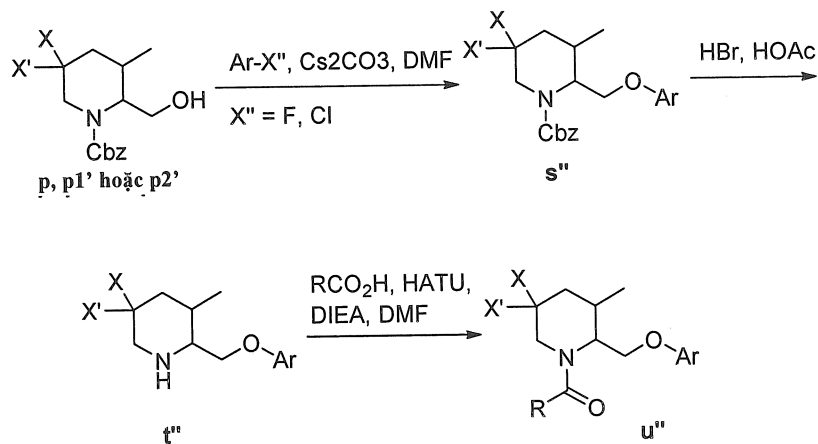
Sơ đồ 1

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) hoặc (Va) theo sáng chế, trong đó X là F, X' là H và Z là NR², có thể được điều chế theo sơ đồ tổng hợp chung được thể hiện trong Sơ đồ 2.



Sơ đồ 2

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) hoặc (Va) theo sáng chế, trong đó X là F, X' là H hoặc halogen, như F, và Z là O, có thể được điều chế theo sơ đồ tổng hợp chung được thể hiện trong Sơ đồ 3.



Sơ đồ 3

*Tổng hợp các hợp chất (b)-(u)**Axit 3-methylpiperidin-2-carboxylic hydroclorua (b)*

PtO₂ (10 g, 44,0 mol) được bổ sung vào hỗn hợp của axit 3-methylpicolinic (100 g, 730 mmol) trong 2 L EtOH/ H₂O (1/1) với 200 mL HCl đặc (36% trọng lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí hydro ở 3MPa trong 25 giờ, ¹H-NMR chỉ ra phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đất diatomit (khoảng 1 cm) và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (131 g, 730 mmol, 100%), chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 4,13-4,11 (m, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,05-2,99 (m, 1H), 2,61-2,58 (m, 1H), 1,92-1,72 (m, 4H), 1,09 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Axit 1-(benzyloxycarbonyl)-3-methylpiperidin-2-carboxylic (c)

Hợp chất b (79 g, 0,44 mol) được hòa tan trong 2M NaOH/THF (1/1 v/v, 1500 mL) và được làm lạnh đến 0°C. Tiếp theo, benzyl cloformat (113 g, 0,67 mol) được bổ sung bằng cách nhỏ giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng thu được được cô để loại bỏ THF, và tiếp theo được chiết bằng toluen (3x100 mL) để loại bỏ lượng dư CbzCl và rượu benzylic. Lớp hữu cơ được loại bỏ. Lớp nước được axit hóa (pH ~ 2) bằng HCl đặc và sản phẩm này được chiết bằng EtOAc (150 mL x 4), làm khô trên MgSO₄, lọc, và cô trong chân không. Dầu không màu thu được từ từ hóa rắn (103 g, 84%) và được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,40–7,37 (m, 5H), 5,19 (m, 2H), 4,95-4,72 (m, 1H), 4,14-4,03 (m, 1H), 3,36-3,25 (m, 1H), 1,93-1,53 (m, 5H), 1,20-1,05 (m, 3H). ESI-MS (*m/z*): 263,93 [M+1]⁺.

*Axit (2*S*,3*R*)-1-(benzyloxycarbonyl)-3-methylpiperidin-2-carboxylic (d)*

Hợp chất c (55 g, 0,20 mmol) được hòa tan trong *i*-PrOH (400 mL). D-Tyrosin Hydrazit (23 g, 0,12 mol) được bổ sung vào tạo ra hỗn hợp không đồng nhất, hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu. MeOH được bổ sung theo các phần 100 mL cho đến khi tạo ra dung dịch đồng nhất. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ này

làm bay hơi lượng xác định MeOH trong quy trình. Khi hỗn hợp phản ứng vừa trở nên đục, kết thúc gia nhiệt, và hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng có khuấy mạnh để thu được huyền phù đặc. Huyền phù này được lọc và được rửa bằng *i*-PrOH (100 mL) thu được chất rắn không màu (~40 g, ee ~94%). Kết tinh lại từ IPA/MeOH thu được chất rắn không màu (36g, >99% ee, 38%).

Chất rắn không màu được hòa tan trong EtOAc (400 mL) và được rửa bằng HCl 1M (100mL x 3), nước muối (100 mL) và làm khô trên MgSO₄. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được dầu không màu dưới dạng hợp chất d (>99% ee, 21g), chất này từ từ hóa rắn.

Axit (2S,3R)-3-methylpiperidin-2-carboxylic (e)

Dung dịch chứa hợp chất d (51 g, 0,18 mol) trong EtOAc trong môi trường khí argon được bổ sung chất xúc tác 10% Pd/C. Hỗn hợp phản ứng được bay hơi và sục khí hydro (2x) từ bình cầu, và tiếp theo được khuấy trong môi trường H₂ cho đến khi nguyên liệu được tiêu thụ như được chỉ ra bởi HPLC phân tích đảo pha (~30 giờ). Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit. Đệm xelit này được rửa kỹ bằng MeOH nóng. Các phần chiết đã thu gom được cô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục này e dưới dạng chất rắn hầu như không màu (25,5g, 99%) và được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 3,58 (d, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 1,91-1,62 (m, 4H), 1,16 (d, 3H).

(2S,3R)-methyl 3-methylpiperidin-2-carboxylat, muối clorua (f)

Lượng dư HCl trong MeOH (từ AcCl và MeOH) được bổ sung vào hợp chất axit amin thô e (25,5 g) từ bước trước đó và dung dịch này được gia nhiệt hồi lưu cho đến khi nguyên liệu được tiêu thụ. Phần mẫu được lấy ra sau 12 giờ và cô trong chân không- ¹H-NMR chất thô chỉ ra sự chuyển hóa hoàn toàn. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (34 g, hiệu suất 100%) và được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 4,22 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,10-3,0 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 1,97-1,70 (m, 4H), 1,03 (d,

3H).

(2*S*,3*R*)-1-*tert*-butyl 2-metyl 3-metyl piperidin-1,2-dicarboxylat (g)

Dung dịch chứa hợp chất muối thô f (34 g, 0,176mol) từ bước trước đó trong THF (350 mL) / H₂O (250 mL) ở 0°C được bổ sung DIEA (92 mL, 3 đương lượng) tiếp theo là BOC₂O (76 g, 2 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng O/N và khuấy trong ~24 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng này được cô để loại bỏ THF, và tiếp theo được pha loãng bằng EtOAc, và được rửa bằng HCl 1M (3x), NaHCO₃ (1x), nước muối, làm khô (MgSO₄) và cô. Dầu thô không màu thu được bị lẫn BOC₂O, song được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,65 (br s, 1,0H), 4,0-3,9 (m, 1,0H), 3,69 (s, 3,0H), 3,3-3,15 (m, 1,0H), 1,9-1,8 (m, 1,0H), 1,8-1,65 (m, 1,0H), 1,65-1,5 (m, 3,0H), 1,44 (s, 9,0H), 1,01 (d, 3,0H) ppm; ESI-MS (m/z): 280,89 [M+Na]⁺.

(2*S*,3*R*)-1-*tert*-butyl 2-metyl 3-metyl-6-oxopiperidin-1,2-dicarboxylat (h)

Dung dịch ở 0°C chứa hợp chất carbamat thô g từ bước trước đó và RuCl₃ (400 mg, 1% mol) trong CH₃CN (150 mL) được bổ sung bằng cách nhỏ giọt dung dịch chứa NaBrO₃ (42 g, 0,28 mol) trong nước (250mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ, và tiếp theo được pha loãng bằng EtOAc và nước. Các lớp được tách ra và pha nước được chiết bằng EtOAc (2x). Các pha hữu cơ đã thu gom được rửa bằng dung dịch nước NaHSO₃ bão hòa, nước muối, làm khô (MgSO₄), và cô trong chân không. Dầu thô thu được được tinh chế bằng sắc ký trên SiO₂ (EtOAc/hex) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (39,2g, ~79% từ e). ¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 4,45 (d, 1H), 3,7 (s, 3H), 2,6-2,5 (m, 1H), 2,41-2,23 (m, 2H), 1,7-1,62 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 0,96 (d, 3H).

(2*S*,3*R*)-1-*tert*-butyl 2-metyl 3-metyl-3,4-dihydropyridin-1,2(2H)-dicarboxylat (i)

Dung dịch chứa hợp chất h (39,2 g, 0,145 mol) trong THF (400 mL) ở -78°C được bổ sung LiBEt₃H (1,0 M trong THF, 1,1 đương lượng) bằng cách nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 2 giờ, và tiếp theo được dập tắt bằng dung

dịch nước NH_4Cl bão hòa và được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng EtOAc. Các lớp được tách ra, và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x). Các pha hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO_4), và cô.

Dung dịch chứa dầu không màu thô thu được trong CH_2Cl_2 (1 L) ở -78°C được bổ sung DIEA (101 mL, 4 đương lượng) tiếp theo là bổ sung bằng cách nhỏ giọt TFAA (41 mL, 2 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 3 giờ, và tiếp theo được gia nhiệt dần đến nhiệt độ trong phòng và theo dõi sự biến mất nguyên liệu bằng phân tích tlc. Khi phản ứng được chỉ ra là đã kết thúc, nó được làm lạnh đến 0°C và được dập tắt bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa. Các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng NaHCO_3 , nước muối, làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế trên SiO_2 (EtOAc/hex) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu gần như không màu hóa rắn (33g, 89%). ^1H NMR (D_6 -DMSO, 400 MHz) δ 6,7 (br dd, 1H), 4,85 (dt, 1H), 4,52 (dd, 1H), 3,67 (s, 1,6H), 3,63 (s, 1,4H), 2,15-2,06 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,7-1,6 (m, 1H), 1,45 (s, 4,5H), 1,4 (s, 4,5H), 1,05 (dd, 3H).

(2*S*, 3*R*)-1-*tert*-butyl 2-methyl 5,6-dihydroxy-3-methylpiperidin-1,2-dicarboxylat (j)

Dung dịch ở 0°C chứa hợp chất enamit i (33 g, 0,13 mol) và NMO (23g, 0,19 mol) trong axeton (300 mL) và H_2O (200 mL) được bổ sung OsO_4 (4% trọng lượng trong H_2O , 1% mol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng O/N khi phản ứng được chỉ ra là đã kết thúc bằng phân tích tlc. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước NaHSO_3 bão hòa và được pha loãng bằng EtOAc. Các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x). Các pha hữu cơ đã thu gom được rửa bằng dung dịch nước NaHSO_3 bão hòa, nước muối, làm khô (MgSO_4), và cô thu được diol thô dưới dạng chất rắn hầu như không màu và được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (35,9 g). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 5,86 (br s, 1,0H), 5,37 (br s, 1,0H), 4,67 (d, 1,0H), 4,05 (d, 1,0H), 3,90-3,83 (m, 1,0H), 3,62 (s, 3,0H), 2,67 (br s, 1,0H), 1,58-1,51 (m, 1,0H), 1,41-1,36 (m, 1,0H), 1,35 (s, 9,0H), 0,88 (d, 3,0H) ppm; ESI-MS (m/z): 312,90 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

(2*S*, 3*R*)-1-*tert*-Butyl 2-methyl 3-methyl-5-oxopiperidin-1,2 -dicarboxylat (k)

Dung dịch chứa hợp chất diol thô j trong CHCl_3 (0,8 L) được bổ sung *p*-TsOH (200 mg). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 60°C và theo dõi sự biến mất nguyên liệu bằng phân tích tlc (1-3 giờ). Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (2x), làm khô (MgSO_4), và cô trong chân không. Keton thô thu được được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (EtOAc/hex) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt (31,1g, 88% trong 2 bước). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4,8 (br s, 0,6H), 4,6 (br s, 0,4H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,60-2,3 (m, 3H), 1,48 (br s, 9H), 1,12 (br s, 3H).

(2*S*, 3*R*)-1-*tert*-butyl 2-metyl 5,5-diflo-3-metylpiperidin-1,2 –dicarboxylat (l)

DAST (64 g, 0,4 mol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất k (31,1 g, 0,11 mol) trong CH_2Cl_2 (110 mL) ở 0°C . Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được dập tắt cẩn thận trong hỗn hợp ở 0°C của CH_2Cl_2 /nước NaHCO_3 bão hòa và tiếp theo được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng. Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, làm khô (MgSO_4), và cô. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (EtOAc/hex) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu gần như không màu (26,8 g, 79%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4,9 (br s, 0,6H), 4,65 (br s, 0,4H), 4,33-4,18 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,7-3,55 (m, 1H), 2,283 (br s, 1H), 2,1-1,86 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,2 (d, 3H).

(2*S*, 3*R*)-metyl 5,5-diflo-3-metylpiperidin-2-carboxylat (m)

Dung dịch chứa hợp chất l (10g, 0,034 mol) trong CH_2Cl_2 (150 mL) ở 0°C được bổ sung TFA (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng và theo dõi sự biến mất nguyên liệu bằng phân tích tlc (3-4 giờ). Khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không thu được dầu và dầu này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 4,22 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,10-3,0 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 1,97-1,70 (m, 4H), 1,03 (d, 3H).

(2*S*, 3*R*)-1-benzyl 2-metyl 5,5-diflo-3-metylpiperidin-1,2-dicarboxylat (n)

Dung dịch ở 0°C chứa hợp chất thô m trong THF/nước NaHCO₃ bão hòa (400 mL, 1:1 v/v) được bổ sung CbzCl (14,6 g, 0,085 mol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng O/N, và tiếp theo được pha loãng bằng EtOAc. Các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x). Các pha hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄) và cô. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký trên SiO₂ (EtOAc/hex) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu gần như không màu (10,7 g, 96% trong 2 bước). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,5-7,3 (m, 5H), 5,3-5,1 (m, 2H), 5,0-4,9 (m, 0,6H), 4,85-4,75 (m, 0,4H), 4,5-4,35 (m, 1H), 3,8-3,8 (m, 3H), 3,7-3,5 (m, 1H), 2,4-2,25 (m, 1H), 2,2-1,9 (m, 2H), 1,15-1,0 (m, 3H).

Axit (2*S*, 3*R*)-1-(benzyloxycarbonyl)-5,5-diflo-3-metylpiperidin-2-carboxylic (o)

Dung dịch ở 0°C chứa hợp chất n (10,7 g) trong THF (150 mL) được bổ sung LiOH 1M (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng O/N. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, và axit hóa bằng HCl 1M cho đến khi độ pH ~3. Các lớp được tách ra, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không thu được dầu hầu như không màu. Axit thô này (9,8 g, 96%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7,4-7,3 (m, 5H), 5,3-5,1 (m, 2H), 4,85-4,75 (m, 1H), 4,3-4,2 (m, 1H), 3,78-3,5 (m, 1H), 2,35-2,2 (m, 1H), 2,15-2,02 (m, 1H), 2,0-1,85 (m, 1H), 1,15 (t, 3H).

(2*S*, 3*R*)-benzyl 5,5-diflo-2-(hydroxymetyl)-3-metylpiperidin-1-carboxylat (p)

Dung dịch ở 0°C chứa hợp chất o (9,8 g, 0,031mol) trong THF (100 mL) được bổ sung BH₃/THF (1,0 M, 47 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng và được theo dõi bằng HPLC đảo pha. BH₃/THF (15 mL) được bổ sung thêm. Sau 6 giờ nữa, nguyên liệu được tiêu thụ như được chỉ ra bằng HPLC. Phản ứng được dập tắt bằng MeOH, và cô trong chân không. Dầu thô không màu thu được được hấp thụ vào EtOAc và được rửa bằng HCl 1M (2x), nước muối, làm khô (MgSO₄) và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8,8 g, 94%) dưới dạng dầu không màu, và được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS (m/z): 300,29 [M+1]⁺. ¹H NMR (D₆-DMSO, 400 MHz) δ 7,4-7,3 (m, 5H), 5,2-5,1 (q, 2H), 4,85-4,7

(m, 1H), 4,5 (d, 0,36H), 4,25-4,1 (m, 1,64H), 3,8-3,7 (m, 1H), 3,6-3,5 (m, 1H), 3,5-3,2 (m, 1H), 2,1-1,9 (m, 2H), 1,0 (br s, 3H).

(2S, 3R)-benzyl 2-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)-5,5-difluoro-3-methylpiperidin-1-carboxylat (q)

Dung dịch chứa hợp chất thô p (8,8 g, 0,03 mol) trong toluen khan (100 mL) được bổ sung ADDP (14,9g, 0,059 mol) tiếp theo là PBU_3 (17,9 g, 0,089 mol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút, phthalimit (6,5 g, 0,044 mol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C O/N. Sau 12 giờ, hợp chất rượu ban đầu p được tiêu thụ như được chỉ ra bằng phân tích HPLC phân tích đảo pha. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua đệm SiO_2 (rửa bằng toluen), và cô trong chân không. Dầu thô thu được được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (EtOAc/hex) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (11 g, ~87%) bị lẫn phthalimit. [phthalimit có thể được loại bỏ bằng cách hòa tan trong EtOAc và rửa bằng NaOH 1M, song nó cũng có thể được loại bỏ trong bước tiếp theo]. ESI-MS (m/z): 429,40 $[\text{M}+1]^+$. ^1H NMR (D_6 -DMSO, 400 MHz) δ 7,9-7,8 (m, 4H), 7,35-7,2 (m, 2H), 7,18-7,1 (m, 1H), 7,1-7,0 (m, 1H), 6,9 (d, 1H), 4,85-4,7 (m, 1,5H), 4,5 (d, 1H), 4,48-4,35 (m, 0,5H), 4,25-4,1 (m, 2H), 3,7-3,45 (m, 2H), 2,25-2,0 (m, 3H), 1,1 (t, 3H).

(2S,3R)-benzyl 2-(aminomethyl)-5,5-difluoro-3-methylpiperidin-1-carboxylat (r)

Hydrazin (6,2 mL, 5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất q (11 g, 23 mmol) trong MeOH (150 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 2 giờ trong đó nguyên liệu được tiêu thụ như được chỉ ra bằng phân tích HPLC phân tích đảo pha. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và cô trong chân không. Cặn thô được hấp thụ vào EtOAc và được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (4x), nước muối, làm khô (MgSO_4), và cô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,9 g, 90%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt và dầu này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. %). ESI-MS (m/z): 299,3 $[\text{M}+1]^+$.

(2S,3R)-benzyl 5,5-difluoro-3-methyl-2-(((5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)amino)methyl)piperidin-1-carboxylat (s)

(Quy trình tổng hợp là đã cho đối với hợp chất này trong đó ArX là 2-Cl-5- CF_3 -pyrimidin). Hỗn hợp của hợp chất amin thô r (2,2 g, 7,4 mmol) và K_2CO_3 (2g,

14,8 mmol) trong DMF (20 mL) được bổ sung 2-Cl-5-CF₃-pyrimidin (2 g, 11,1mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 2 giờ trong đó nguyên liệu coi như được tiêu thụ như được chỉ ra bởi HPLC phân tích đảo pha. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, và được pha loãng bằng EtOAc, và nước. Các lớp được tách ra, và pha hữu cơ được rửa bằng nước (3x), nước muối, làm khô (MgSO₄) và cô. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký trên SiO₂ (EtOAc/hex) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (2,4g, 75%). ESI-MS (m/z): 445,4 [M+1]⁺.

(2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-ium bromua (t)

(Quy trình tổng hợp là đã cho đối với hợp chất này trong đó Ar là 5-CF₃-pyrimidin).

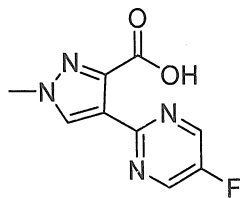
Hợp chất carbamat s (2,4 g, 5,4 mmol) được bổ sung vào dung dịch 30% HBr trong HOAc (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (1-3 giờ) cho đến khi nguyên liệu được tiêu thụ như được chỉ ra bởi phân tích HPLC. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng nhạt (2,1 g, ~100%) và được sử dụng mà không cần tinh chế. ¹H NMR (D₆-DMSO, 400 MHz) δ 9,7 (br s, 1H), 9,15 (br s, 1H), 8,7 (s, 2H), 8,15 (t, 1H), 3,92-3,7 (m, 1H), 3,7-3,5 (m, 4H), 2,4-2,05 (m, 3H), 1,1 (d, 3H).

Hợp chất (u)

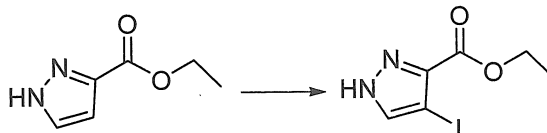
Dung dịch chứa hợp chất t, HATU (1,5 đương lượng), và axit carboxylic (1,2 đương lượng) trong DMF được bổ sung DIEA (3 đương lượng). Khi amin nguyên liệu được tiêu thụ như được chỉ ra bằng HPLC (từ 30 phút đến 24 giờ tùy theo axit được sử dụng), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, và được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, nước muối, làm khô (MgSO₄), và cô. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký trên SiO₂ (EtOAc/hex) thu được hợp chất mong muốn.

Các axit carboxylic được lấy làm ví dụ bao gồm các hợp chất aa-cv.

Hợp chất aa: Axit 4-(5-flopyrimidin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic

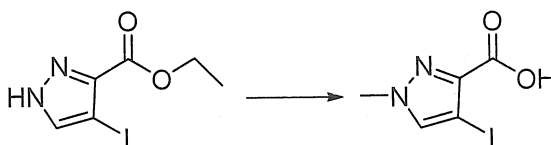


Bước 1: Ethyl 4-iodo-1H-pyrazol-3-carboxylat



Dung dịch chứa ethyl 1H-pyrazol-3-carboxylat (2 g, 14,3 mmol, 1,0 đương lượng) và I_2 (3,6 g, 14,3 mmol, 1,0 đương lượng) trong ACN (14 mL) được bổ sung CAN (1,6 g, 2,86 mmol, 0,2 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và được theo dõi bằng HPLC phân tích đảo pha. Khi nguyên liệu được tiêu thụ, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không thu được chất rắn thô, chất rắn này được rót từ từ vào dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa và H_2O (1:1) có khuấy. Huyền phù màu vàng nhạt được lọc và bánh lọc được rửa bằng H_2O . Chất rắn hầu như không màu thu được được làm khô trong chân không và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (s, 1H), 4,46 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,45 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

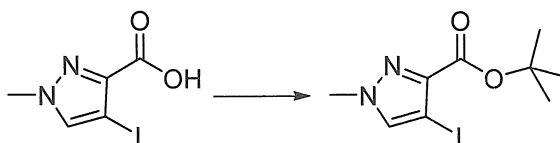
Bước 2: Axit 4-iodo-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic



NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,72 g, 18 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp của ethyl 4-iodo-1H-pyrazol-3-carboxylat (4,2 g, 15 mmol, 1,0 đương lượng) và THF khan (15 mL) ở $0^\circ C$. Khi việc bổ sung NaH kết thúc, hỗn hợp được khuấy trong 30 phút nữa ở $0^\circ C$ và 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp lại được làm lạnh đến $0^\circ C$ và tiếp theo MeI (1,0 mL, 16,5 mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung. Khi hỗn hợp phản ứng hóa rắn, bể lạnh được loại bỏ và hỗn hợp này được duy trì ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Khi nguyên liệu được tiêu thụ như được chỉ ra bằng HPLC phân tích, H_2O (0,5 mL) được bổ sung từ từ để dập tắt phản ứng và tiếp theo dung dịch NaOH (2 M, 1,0 đương lượng) được bổ sung từ từ có

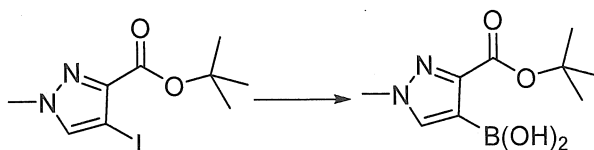
khuấy. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi kết thúc thủy phân este (~1-2 giờ). Huyền phù màu vàng nhạt được lọc và chất rắn màu vàng thu được được gom. Phần lọc được cô trong chân không và tiếp theo rửa bằng hexan để loại bỏ dầu khoáng. Lớp nước và chất rắn thu được được kết hợp và axit hóa bằng HCl 6N đến độ pH 1~2. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3x). Các pha hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), và cô thu được axit nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Tert-butyl 4-iodo-1-methyl-1H-pyrazol-3-carboxylat



Hỗn hợp của chất thô axit 4-iodo-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic (3,1 g, 12,5 mmol) và THF (15 mL) được bổ sung từng phần tert-BuOH (1,2 mL, 12,5 mol, 1,0 đương lượng) và DMAP (0,30 g, 2,5 mmol, 0,2 đương lượng) tiếp theo là $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3,5 g, 16,2 mol, 1,3 đương lượng). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và phản ứng được theo dõi bằng HPLC phân tích. Khi axit này được tiêu thụ, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không thu được chất rắn thô, chất rắn này được hòa tan trong EtOAc. Dung dịch hữu cơ thu được được rửa bằng HCl 2N (3x), H_2O , nước muối và làm khô (Na_2SO_4). Dung môi được loại bỏ trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt và chất rắn này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,65 (s, 9H).

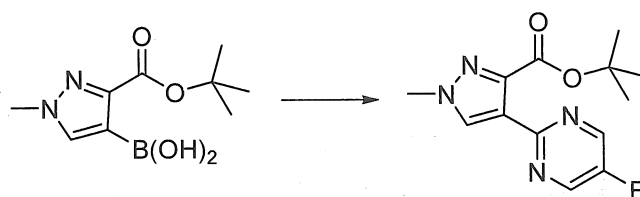
Bước 4: Axit (3-(tert-butoxycarbonyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic



Dung dịch chứa chất thô tert-butyl 4-iodo-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat (1,6 g, 5,1 mmol, 1,0 đương lượng) và $\text{B}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ (1,8 mL, 7,7 mmol, 1,5 đương lượng) trong THF khan (6 mL) ở -78°C trong môi trường khí argon, được bổ sung n-

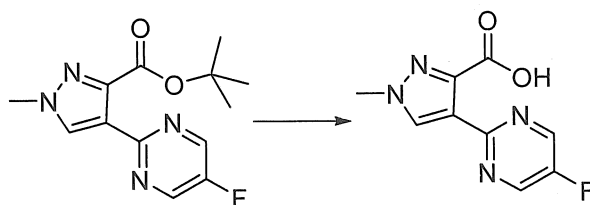
BuLi (2,5M, 3,6 mL, 9,2 mmol) bằng cách nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C và được theo dõi bằng HPLC phân tích về sự tiêu thụ nguyên liệu. Khi kết thúc (1-2 giờ), H_2O (5 mL) được bổ sung từ từ để dập tắt phản ứng và hỗn hợp thu được được gia nhiệt từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp được rót từ từ vào dung dịch HCl 2N để có độ pH 2~3. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x). Các phần chiết hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô thu được chất thô axit boronic dưới dạng chất rắn màu nâu, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 5: Tert-butyl 4-(5-flopyrimidin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat



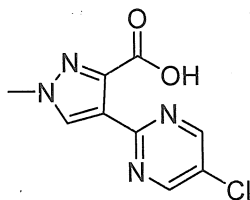
Chất thô axit boronic thu được từ bước trước đó được bổ sung DMF/ H_2O (5:1, 9 mL), K_2CO_3 (1,0 g, 7,7 mmol, 1,5 đương lượng) và 2-clo-5-flopyrimidin (0,76 mL, 6,1 mmol, 1,2 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí, và tiếp theo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,18 g, 0,13 mmol, 0,025 đương lượng) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được loại khí và tiếp theo được gia nhiệt qua đêm trong bể dầu 80°C trong môi trường khí argon. Sự kết thúc phản ứng được theo dõi bằng HPLC phân tích. Khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và lọc qua đệm xelit để loại bỏ K_2CO_3 và Pd. Bánh lọc được rửa bằng toluen. Phần lọc được pha loãng bằng toluen được rửa bằng H_2O và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng toluen (2x). Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô (Na_2SO_4) và cô thu được chất thô dưới dạng dầu hỏ phách, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS (m/z): 278,58 $[\text{M}+1]^+$.

Bước 6: Axit 4-(5-flopyrimidin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic

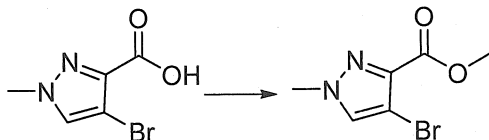


Dung dịch chứa chất thô tert-butyl este thu được từ bước trước đó trong DCM (2 mL) được bổ sung TFA (1,5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng có theo dõi bằng HPLC phân tích về sự tiêu thụ nguyên liệu (3-4 giờ). Khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không thu được chất thô dưới dạng dầu sẫm màu. Toluene được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để loại bỏ cặn TFA. Dầu thô thu được được làm lạnh đến 0°C và MeOH được bổ sung có khuấy. Huyền phù nhanh chóng tạo ra và được khuấy trong 1 giờ nữa. Huyền phù thu được được lọc và được rửa bằng MeOH lạnh thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn hầu như không màu. ^1H NMR (400 MHz, d-DMSO) δ 14,80 (broad, 1H), 9,10 (s, 2H), 8,55 (s, 1H), 4,00 (s, 3H); ESI-MS (m/z): 222,79 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất ab: Axit 4-(5-clopyrimidin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic

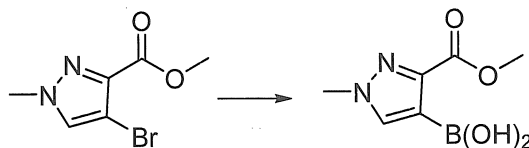


Bước 1: Metyl 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat



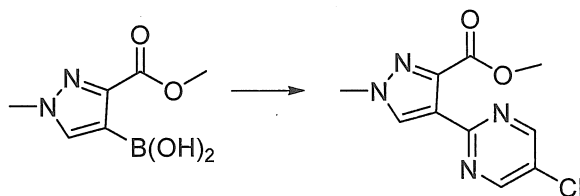
NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 11,3 g, 282 mmol, 3,0 đương lượng) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp của axit 4-bromo-1H-pyrazol-3-carboxylic (18 g, 94,2 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF khan (200 mL) ở 0°C trong điều kiện bảo vệ bởi argon. Khi việc bổ sung NaH kết thúc, hỗn hợp được khuấy trong 30 phút nữa ở 0°C và 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này lại được làm lạnh đến 0°C và tiếp theo MeI (24 mL, 377 mmol, 4,0 đương lượng) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, nước muối và làm khô trên Na_2SO_4 . Các lớp hữu cơ được cô thu được chất thô dưới dạng chất rắn, chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

Bước 2: Axit (3-(metoxycarbonyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic



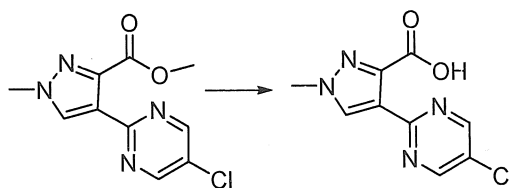
Axit (3-(metoxycarbonyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic được điều chế theo quy trình chung giống như được mô tả đối với axit (3-(tert-butoxycarbonyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic bằng cách sử dụng methyl 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat.

Bước 3: Metyl 4-(5-clopyrimidin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat



Axit boronic thô (0,86 g, 4,14 mmol) thu được từ bước trước đó được bổ sung dioxan/H₂O (4:1, 42 mL), K₂CO₃ (1,714 g, 12,41 mmol, 3,0 đương lượng) và 2,5-diclopyrimidin (0,74 g, 4,14 mmol, 1,2 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí, và tiếp theo Pd(PPh₃)₄ (0,48 g, 0,41 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được loại khí và tiếp theo được gia nhiệt qua đêm trong bể dầu 80°C trong môi trường khí argon. Sự kết thúc phản ứng được theo dõi bằng HPLC phân tích. Khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và lọc qua đệm xelit để loại bỏ K₂CO₃ và Pd. Bánh lọc được rửa bằng EtOAc. Phần lọc được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng H₂O và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ đã thu gom được cô thu được chất thô, chất thô này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel thu được sản phẩm mong muốn. ESI-MS (m/z): 252,97 [M+1]⁺.

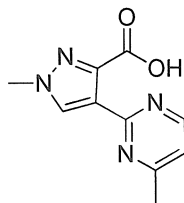
Bước 4: Axit 4-(5-clopyrimidin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic



Metyl 4-(5-clopyrimidin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat (0,22 g, 0,873 mmol) trong THF (5 mL) được bổ sung NaOH (1,0 M, 4 mL, 5,0 đương lượng). Sự kết thúc phản ứng được theo dõi bằng HPLC phân tích. Khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng

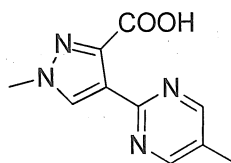
được axit hóa đến độ pH~2. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất thô được chiết bằng MeOH. Dung môi được loại bỏ và axit thu được được làm khô trong chân không cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS (m/z): 239,03 [M+1]⁺.

Hợp chất ac: Axit 1-metyl-4-(4-methylpyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic



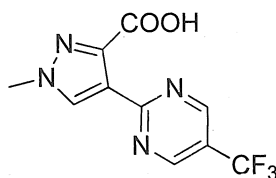
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp following quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 4-(5-clopyrimidin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic bằng cách sử dụng axit (3-(metoxycacbonyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic và 2-clo-4-methylpyrimidin. ESI-MS (m/z): 219,0 [M+1]⁺.

Hợp chất ad: Axit 1-metyl-4-(5-methylpyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic



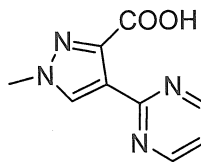
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp following quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 4-(5-clopyrimidin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic bằng cách sử dụng axit (3-(metoxycacbonyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic và 2-clo-5-methylpyrimidin. ESI-MS (m/z): 219,0 [M+1]⁺.

Hợp chất ae: Axit 1-metyl-4-(5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic

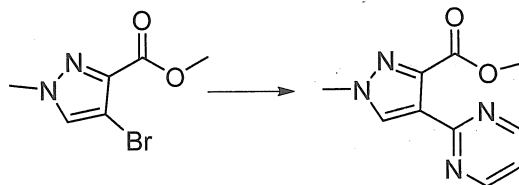


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp following quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 4-(5-clopyrimidin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic bằng cách sử dụng axit (3-(metoxycacbonyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic và 2-clo-5-(triflometyl)pyrimidin. ESI-MS (m/z): 272,95 [M+1]⁺.

Hợp chất af: Axit 1-metyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic

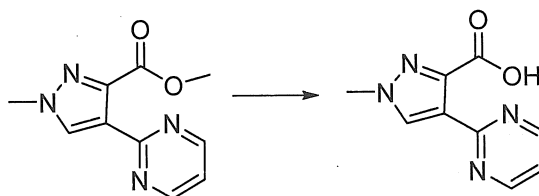


Bước 1: Metyl 1-metyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylat



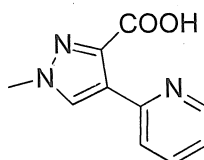
Hỗn hợp của metyl 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat (1,5 g, 6,84 mmol, 1,0 đương lượng), 2-(tributylstannyl)pyrimidin (2,4 mL, 7,52 mmol, 1,1 đương lượng), CsF (2,1 g, 13,67 mmol, 2,0 đương lượng), Pd(PPh₃)₄ (0,79 g, 0,68 mmol, 0,1 đương lượng) và CuI (0,13 g, 0,68 mmol, 0,1 đương lượng) trong DMF (120 mL) được loại khí trong 10 phút và tiếp theo được gia nhiệt qua đêm trong bể dầu ở 110°C. Sự kết thúc phản ứng được theo dõi bằng HPLC phân tích. Khi kết thúc, hỗn hợp này được làm lạnh và cô. Chất thô thu được được hòa tan bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và nước muối. Dung môi được loại bỏ thu được chất thô, chất thô này được tinh chế bằng silicagel thu được sản phẩm mong muốn. ESI-MS (m/z): 218,99 [M+1]⁺.

Bước 2: Axit 1-metyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic



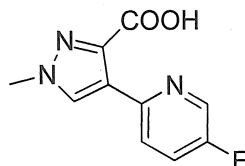
Axit này được điều chế theo quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 4-(5-clopyrimidin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic bằng cách sử dụng metyl 1-metyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylat. ESI-MS (m/z): 204,96 [M+1]⁺.

Hợp chất ag: Axit 1-metyl-4-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic

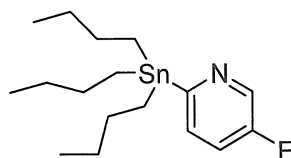


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất af bằng cách sử dụng methyl 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat và 2-(tributylstannyl)pyridin. ESI-MS (m/z): 203,93 $[M+1]^+$.

Hợp chất ah: Axit 4-(5-flopyridin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic

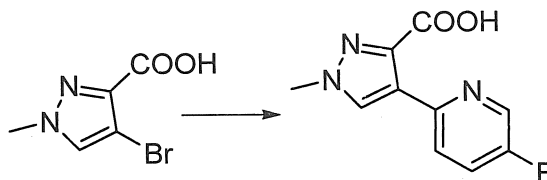


Bước 1: Quy trình chung tổng hợp stanan: 5-flo-2-(tributylstannyl)pyridin



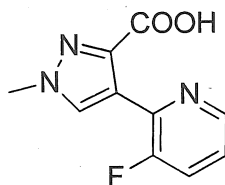
Dung dịch chứa 2-bromo-5-flopyridin (2,42 g, 13,75 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (30 mL) được bổ sung n-BuLi (2,5 M trong hexan, 5,5 mL, 13,75 mmol, 1,0 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 30 phút trong môi trường khí nitơ. n-Bu₃SnCl (4 mL, 14,58 mmol, 1,05 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ nữa. Dung dịch amoni clorua bão hòa (150 mL) được bổ sung vào dung dịch và được chiết bằng etyl axetat (150 mL x 3). Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Chất thô 5-flo-2-(tributylstannyl)pyridin dưới dạng dầu màu vàng được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Axit 4-(5-flopyridin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic



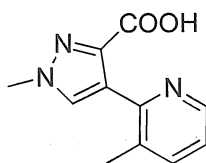
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất af bằng cách sử dụng methyl 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat và 5-flo-2-(tributylstannyl)pyridin. ESI-MS (m/z): 221,95 $[M+1]^+$.

Hợp chất ai: Axit 4-(3-flopyridin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic



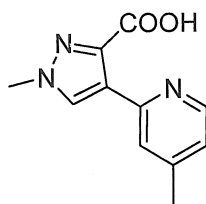
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất af bằng cách sử dụng metyl 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat và 3-flo-2-(tributylstannyl)pyridin ESI-MS (m/z): 221,95 $[M+1]^+$.

Hợp chất aj: Axit 1-metyl-4-(3-metylpyridin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic



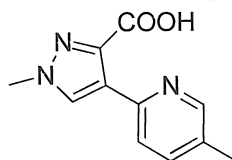
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất af bằng cách sử dụng metyl 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat và 3-metyl-2-(tributylstannyl)pyridin. ESI-MS (m/z): 217,92 $[M+1]^+$.

Hợp chất ak: Axit 1-metyl-4-(4-metylpyridin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic



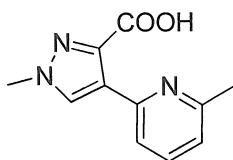
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất af bằng cách sử dụng metyl 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat và 4-metyl-2-(tributylstannyl)pyridin. ESI-MS (m/z): 217,92 $[M+1]^+$.

Hợp chất al: Axit 1-metyl-4-(5-metylpyridin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic



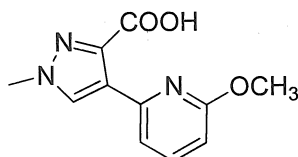
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất af bằng cách sử dụng methyl 4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-3-carboxylat và 5-methyl-2-(tributylstannyl)pyridin. ESI-MS (m/z): 217,92 $[M+1]^+$.

Hợp chất am: Axit 1-methyl-4-(6-methylpyridin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic



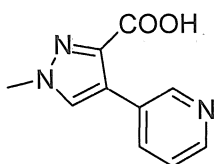
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất af bằng cách sử dụng methyl 4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-3-carboxylat và 2-methyl-6-(tributylstannyl)pyridin. ESI-MS (m/z): 217,92 $[M+1]^+$.

Hợp chất an: Axit 4-(6-metoxypyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-carboxylic

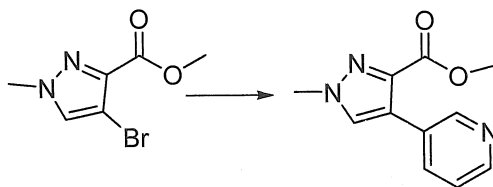


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất af bằng cách sử dụng methyl 4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-3-carboxylat và 2-metoxi-6-(tributylstannyl)pyridin. ESI-MS (m/z): 233,94 $[M+1]^+$.

Hợp chất ao: Axit 1-methyl-4-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic

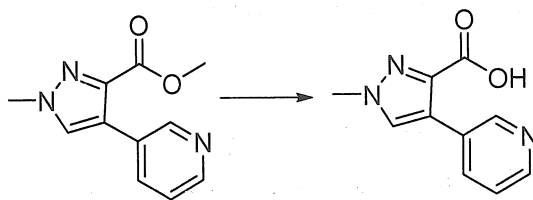


Bước 1: Metyl 1-methyl-4-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylat



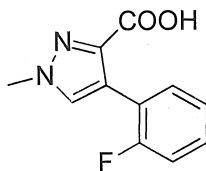
Hỗn hợp của methyl 4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-3-carboxylat (0,15 g, 0,684 mmol, 1,0 đương lượng), axit pyridin-3-ylboronic (0,11 g, 0,89 mmol, 1,3 đương lượng) và K_2CO_3 (0,28 g, 2,05 mmol, 3,0 đương lượng) trong dioxan/ H_2O (4:1, 3 mL được loại khí, và tiếp theo $Pd(PPh_3)_4$ (0,08 g, 0,07 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được loại khí và tiếp theo được gia nhiệt trong 30 phút ở $120^\circ C$ trong thiết bị phản ứng vi sóng (lò vi sóng). Sự kết thúc phản ứng được theo dõi bằng HPLC phân tích. Khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng H_2O và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ đã thu gom được cô thu được chất thô, chất thô này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel thu được sản phẩm mong muốn. ESI-MS (m/z): 218,08 $[M+1]^+$.

Bước 2: Axit 1-methyl-4-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic



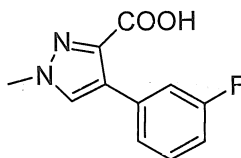
Axit này được điều chế theo quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 4-(5-clopyrimidin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-carboxylic bằng cách sử dụng methyl 1-methyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylat. ESI-MS (m/z): 203,93 $[M+1]^+$.

Hợp chất ap: Axit 4-(2-flophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-carboxylic



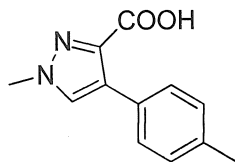
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất ao bằng cách sử dụng methyl 4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-3-carboxylat và axit (2-flophenyl)boronic ESI-MS (m/z): 220,84 $[M+1]^+$.

Hợp chất aq: Axit 4-(3-flophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-carboxylic



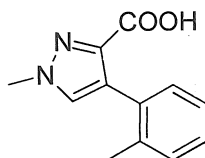
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất ao bằng cách sử dụng metyl 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat và axit (3-florophenyl)boronic. ESI-MS (m/z): 220,84 $[M+1]^+$.

Hợp chất ar: Axit 1-metyl-4-(p-tolyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic



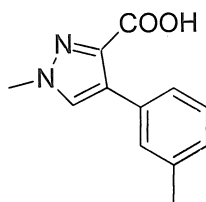
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất ao bằng cách sử dụng metyl 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat và axit p-tolylboronic. ESI-MS (m/z): 216,83 $[M+1]^+$.

Hợp chất as: Axit 1-metyl-4-(o-tolyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic



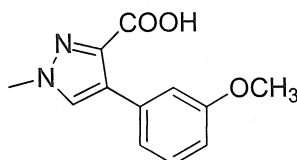
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất ao bằng cách sử dụng metyl 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat và axit o-tolylboronic ESI-MS (m/z): 216,83 $[M+1]^+$.

Hợp chất at: Axit 1-metyl-4-(m-tolyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic



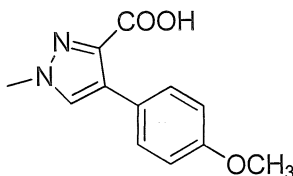
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất ao bằng cách sử dụng metyl 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat và axit m-tolylboronic. ESI-MS (m/z): 216,83 $[M+1]^+$.

Hợp chất au: Axit 4-(3-metoxiphenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic



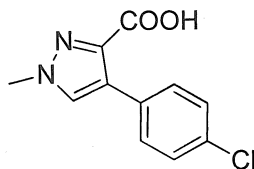
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất ao bằng cách sử dụng metyl 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat và axit (3-metoxypheyl)boronic. ESI-MS (m/z): 232,84 [M+1]⁺.

Hợp chất av: Axit 4-(4-metoxypheyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic



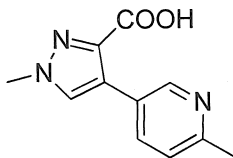
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất ao bằng cách sử dụng metyl 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat và axit (4-metoxypheyl)boronic. ESI-MS (m/z): 232,84 [M+1]⁺.

Hợp chất aw: Axit 4-(4-clophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic



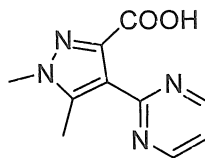
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất ao bằng cách sử dụng metyl 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat và axit (4-clophenyl)boronic. ESI-MS (m/z): 236,86 [M+1]⁺.

Hợp chất ax: Axit 1-metyl-4-(6-metylpyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic

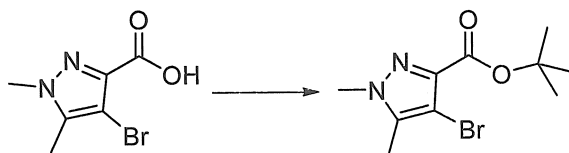


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất ao bằng cách sử dụng metyl 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat và axit (6-metylpyridin-3-yl)boronic. ESI-MS (m/z): 217,92 [M+1]⁺.

Hợp chất ay: Axit 1,5-dimetyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic

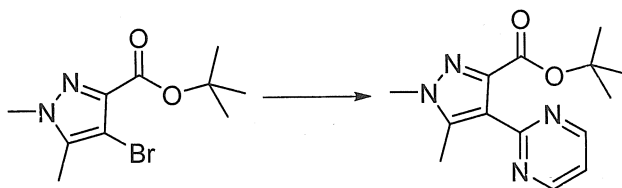


Bước 1: Tert-butyl 4-bromo-1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-carboxylat



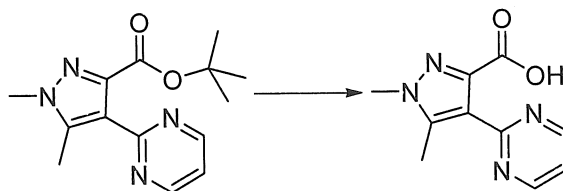
Hỗn hợp của axit 4-bromo-1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-carboxylic (1,0 g, 4,56 mmol, 1,0 đương lượng) và *t*-BuOH (0,87 mL, 9,12 mmol, 2,0 đương lượng) trong DCM (15 mL) được bổ sung DMAP (0,11 g, 0,91 mmol, 0,2 đương lượng) và DCC (1,13 g, 5,47 mmol, 1,2 đương lượng). Sự kết thúc phản ứng được theo dõi bằng HPLC phân tích. Khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng HCl 0,5N, nước, dung dịch NaHCO₃ bão hòa và nước muối. Các lớp hữu cơ đã thu gom được cô thu được chất thô, chất thô này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel thu được sản phẩm mong muốn. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,95 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,65 (s, 9H).

Bước 2: Tert-butyl 1,5-dimethyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylat



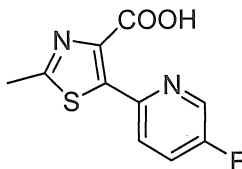
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất sg bằng cách sử dụng tert-butyl 4-bromo-1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-carboxylat và 2-(tributylstannyl)pyrimidin. ESI-MS (*m/z*): 274,99 [M+1]⁺.

Bước 3: Axit 1,5-dimethyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic

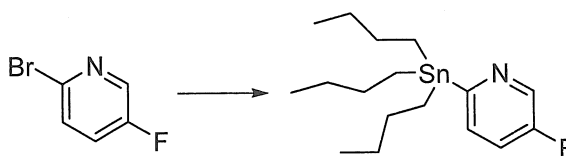


Axit này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất af bằng cách sử dụng tert-butyl 1,5-dimethyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylat. ESI-MS (m/z): 218,84 $[M+1]^+$.

Hợp chất az: Axit 5-(5-flopyridin-2-yl)-2-metylthiazol-4-carboxylic

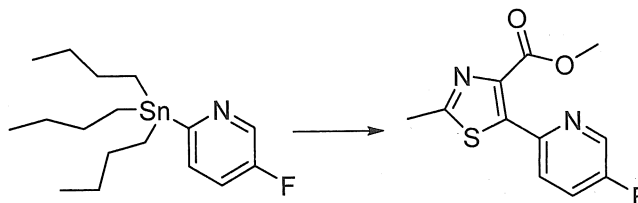


Bước 1: 5-flo-2-(tributylstannyl)pyridin



Dung dịch chứa 2-bromo-5-flopyridin (2,42 g, 13,75 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (30 mL) được bổ sung n-BuLi (2,5 M trong hexan, 5,5 mL, 13,75 mmol, 1,0 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy ở $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ trong 30 phút trong môi trường khí nitơ. n-Bu₃SnCl (4 mL, 14,58 mmol, 1,05 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ nữa. Dung dịch amoni clorua bão hòa (150 mL) được bổ sung vào dung dịch và được chiết bằng etyl axetat (150 mL x 3). Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Chất thô 5-flo-2-(tributylstannyl)pyridin dưới dạng dầu màu vàng được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

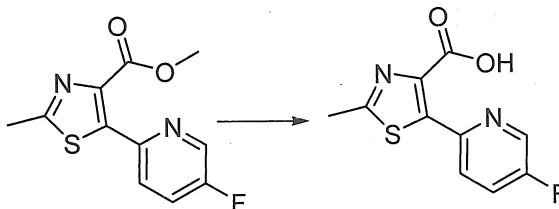
Bước 2: metyl 5-(5-flopyridin-2-yl)-2-metylthiazol-4-carboxylat



Hỗn hợp của metyl metyl 5-bromo-2-metylthiazol-4-carboxylat (0,15 g, 0,635 mmol, 1,0 đương lượng), 5-flo-2-(tributylstannyl)pyridin (0,368 g, 0,95 mmol, 1,5 đương lượng), CsF (0,193 g, 13,67 mmol, 2,0 đương lượng), Pd(PPh₃)₄ (0,073 g, 0,064 mmol, 0,1 đương lượng) và CuI (0,012 g, 0,064 mmol, 0,1 đương lượng) trong DMF (4 mL) được loại khí trong 5 phút và tiếp theo được gia nhiệt trong 1 giờ ở

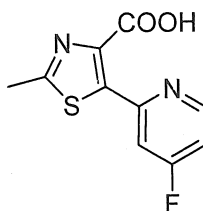
120°C trong thiết bị phản ứng vi sóng. Sự kết thúc phản ứng được theo dõi bằng HPLC phân tích. Khi kết thúc, hỗn hợp này được làm lạnh và cô. Chất thô thu được được hòa tan bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và nước muối. Dung môi được loại bỏ thu được chất thô, chất thô này được tinh chế bằng silicagel thu được sản phẩm mong muốn. ESI-MS (m/z): 253,07 [M+1]⁺.

Bước 3: Axit 5-(5-flopyridin-2-yl)-2-metylthiazol-4-carboxylic



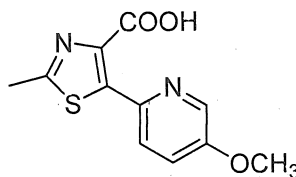
Metyl 5-(5-flopyridin-2-yl)-2-metylthiazol-4-carboxylat (0,16 g, 0,64 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (5 mL) được bổ sung NaOH (1M, 3 mL, 5,0 đương lượng). Hỗn hợp này được gia nhiệt trong 2 giờ ở 100°C trong bể dầu. Sự kết thúc phản ứng được theo dõi bằng HPLC phân tích. Khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến độ pH~2. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất thô được tinh chế bằng silicagel thu được axit mong muốn. ESI-MS (m/z): 238,82 [M+1]⁺.

Hợp chất ba: Axit 5-(4-flopyridin-2-yl)-2-metylthiazol-4-carboxylic



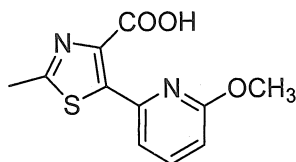
Axit này được điều chế theo quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 5-(5-flopyridin-2-yl)-2-metylthiazol-4-carboxylic bằng cách sử dụng 2-bromo-4-flopyridin ở Bước 1. ESI-MS (m/z): 238,82 [M+1]⁺.

Hợp chất bb: Axit 5-(5-metoxypyridin-2-yl)-2-metylthiazol-4-carboxylic



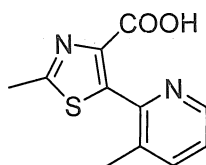
Axit này được điều chế theo quy trình chung giống như được mô tả đối với 5-(5-flopyridin-2-yl)-2-metylthiazol-4-carboxylic bằng cách sử dụng 2-bromo-5-metoxypyridin ở Bước 1. ESI-MS (m/z): 250,81 [M+1]⁺.

Hợp chất bc: Axit 5-(6-metoxypyridin-2-yl)-2-metylthiazol-4-carboxylic



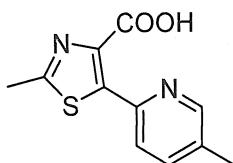
Axit này được điều chế theo quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 5-(5-flopyridin-2-yl)-2-metylthiazol-4-carboxylic bằng cách sử dụng 2-bromo-6-metoxypyridin ở Bước 1. ESI-MS (m/z): 250,81 [M+1]⁺.

Hợp chất bd: Axit 2-metyl-5-(3-metylpyridin-2-yl)thiazol-4-carboxylic



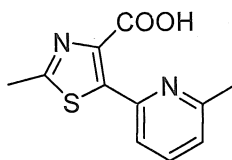
Axit này được điều chế theo quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 5-(5-flopyridin-2-yl)-2-metylthiazol-4-carboxylic bằng cách sử dụng 2-bromo-3-metylpyridin ở Bước 1. ESI-MS (m/z): 234,79 [M+1]⁺.

Hợp chất be: Axit 2-metyl-5-(5-metylpyridin-2-yl)thiazol-4-carboxylic



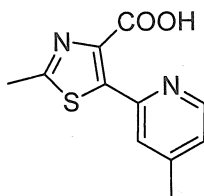
Axit này được điều chế theo quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 5-(5-flopyridin-2-yl)-2-metylthiazol-4-carboxylic bằng cách sử dụng 2-bromo-5-metylpyridin ở Bước 1. ESI-MS (m/z): 234,79 [M+1]⁺.

Hợp chất bf: Axit 2-metyl-5-(6-metylpyridin-2-yl)thiazol-4-carboxylic



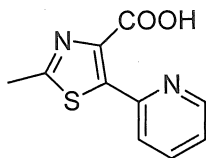
Axit này được điều chế theo quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 5-(5-flopyridin-2-yl)-2-metylthiazol-4-carboxylic bằng cách sử dụng 2-bromo-6-methylpyridin ở Bước 1. ESI-MS (m/z): 234,79 [M+1]⁺.

Hợp chất bg: Axit 2-metyl-5-(4-methylpyridin-2-yl)thiazol-4-carboxylic



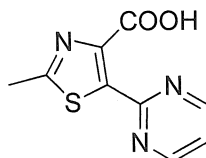
Axit này được điều chế theo quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 5-(5-flopyridin-2-yl)-2-metylthiazol-4-carboxylic bằng cách sử dụng 2-bromo-4-methylpyridin ở Bước 1. ESI-MS (m/z): 234,79 [M+1]⁺.

Hợp chất bh: Axit 2-metyl-5-(pyridin-2-yl)thiazol-4-carboxylic



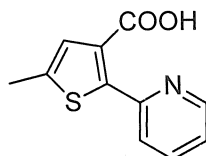
Axit này được điều chế theo quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 5-(5-flopyridin-2-yl)-2-metylthiazol-4-carboxylic bằng cách sử dụng 2-(tributylstannyl)pyridin ở Bước 2. ESI-MS (m/z): 220,82 [M+1]⁺.

Hợp chất bi: Axit 2-metyl-5-(pyrimidin-2-yl)thiazol-4-carboxylic



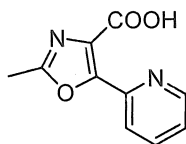
Axit này được điều chế theo quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 5-(5-flopyridin-2-yl)-2-metylthiazol-4-carboxylic bằng cách sử dụng 2-(tributylstannyl)pyrimidin ở Bước 1. ESI-MS (m/z): 221,26 [M+1]⁺.

Hợp chất bj: Axit 5-metyl-2-(pyridin-2-yl)thiophen-3-carboxylic

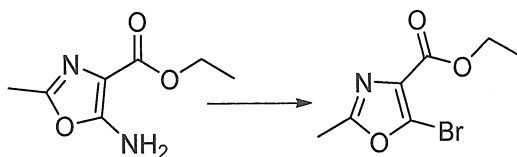


Axit này được điều chế theo quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 5-(5-flopyridin-2-yl)-2-metylthiazol-4-carboxylic trong Hợp chất az bằng cách sử dụng 2-(tributylstannyl)pyridin và etyl 2-bromo-5-metylthiophen-3-carboxylat ở Bước 2. ESI-MS (m/z): 219,94 [M+1]⁺.

Hợp chất bk: Axit 2-metyl-5-(pyridin-2-yl)oxazol-4-carboxylic

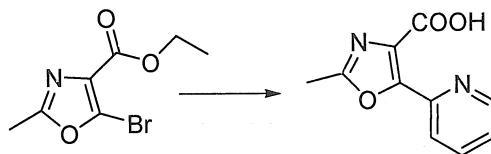


Bước 1: etyl 5-bromo-2-metyloxazol-4-carboxylat



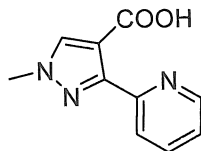
Hỗn hợp của tert-butyl nitrit (1,25 mL, 10,50 mmol, 2,0 đương lượng) và CuBr₂ (1,76 g, 7,87 mmol, 1,5 đương lượng) trong axetonitril (15 mL) được khuấy ở 0°C và dung dịch chứa etyl 5-amino-2-metyloxazol-4-carboxylat (0,89 g, 5,248 mmol, 1,0 đương lượng) trong axetonitril (20 mL) được bổ sung bằng cách nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, và cô trong chân không. Chất thô này được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel thu được sản phẩm mong muốn.

Bước 2: Axit 2-metyl-5-(pyridin-2-yl)oxazol-4-carboxylic



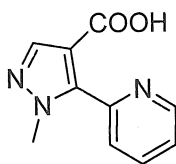
Axit này được điều chế theo quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 5-(5-flopyridin-2-yl)-2-metylthiazol-4-carboxylic trong Hợp chất az bằng cách sử dụng 2-(tributylstannyl)pyridin và etyl 5-bromo-2-metyloxazol-4-carboxylat ở Bước 1. ESI-MS (m/z): 204,93 [M+1]⁺.

Hợp chất bl: Axit 1-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic



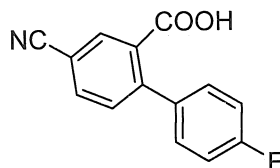
Axit này được điều chế theo quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 5-(5-flopyridin-2-yl)-2-metylthiazol-4-carboxylic trong Hợp chất az bằng cách sử dụng 2-(tributylstannyl)pyridin và etyl 3-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylat ở Bước 1. ESI-MS (m/z): 203,93 [M+1]⁺.

Hợp chất bm: Axit 1-metyl-5-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic



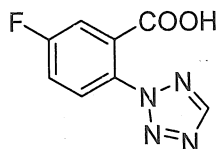
Axit này được điều chế theo quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 5-(5-flopyridin-2-yl)-2-metylthiazol-4-carboxylic trong Hợp chất az bằng cách sử dụng 2-(tributylstannyl)pyridin và etyl 5-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylat ở Bước 1. ESI-MS (m/z): 203,93 [M+1]⁺.

Hợp chất bn: Axit 4-xyano-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic



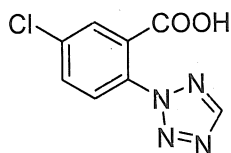
Hỗn hợp của axit 2-bromo-5-xyanobenzoic (0,2 g, 0,89 mmol, 1,0 đương lượng), 2-(4-flophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,39 g, 1,77 mmol, 2,0 đương lượng) và K₂CO₃ (0,37 g, 2,655 mmol, 3,0 đương lượng) trong DMF (4,5 ml) được loại khí, và tiếp theo Pd(dppf)Cl₂ (0,07 g, 0,09 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được loại khí và tiếp theo được gia nhiệt trong 2 giờ ở 120°C trong thiết bị phản ứng vi sóng. Sự kết thúc phản ứng được theo dõi bằng HPLC phân tích. Khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được axit hóa đến độ pH 5. Hỗn hợp phản ứng thu được được cô thu được chất thô, chất thô này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel thu được sản phẩm mong muốn. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, J=8,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,17 (m, 2H).

Hợp chất bo: Axit 5-flo-2-(2H-tetrazol-2-yl)benzoic



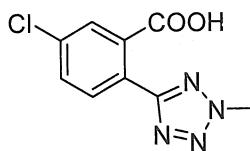
Ống vi sóng 20 mL được bổ sung axit 2-bromo-5-flobenzoic (1,08 g, 4,93 mmol, 1,0 đương lượng), Cs_2CO_3 (3 g, 9,86 mmol, 2,0 đương lượng), CuI (0,09 g, 0,49 mmol, 0,1 đương lượng) và DMF (10 mL). N,N'-dimethylglyxin (0,09 g, 0,99 mmol, 0,2 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp được chiếu xạ ở 120°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được axit hóa đến độ pH 5. Hỗn hợp phản ứng thu được được cô thu được chất thô, chất thô này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel thu được sản phẩm mong muốn. ESI-MS (m/z): 208,88 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất bp: Axit 5-clo-2-(2H-tetrazol-2-yl)benzoic

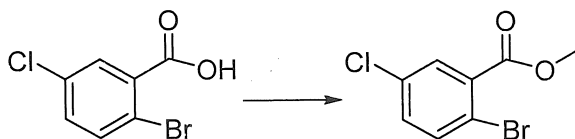


Axit này được điều chế theo quy trình chung giống như được mô tả axit 5-flo-2-(2H-tetrazol-2-yl)benzoic bằng cách sử dụng axit 5-clo-2-iodobenzoic. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,30 (s, 1H), 8,06 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=8,2$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,92 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), ESI-MS (m/z): 224,88 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất bq: Axit 5-clo-2-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)benzoic



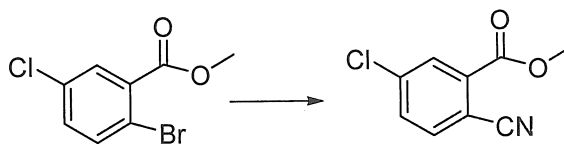
Bước 1: Metyl 2-bromo-5-clobenzoat



Hỗn hợp của axit 2-bromo-5-clobenzoic (10,4 g, 44,16 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (250 mL) trong bể đá được bổ sung từ từ SOCl_2 (4,8 mL, 66,24

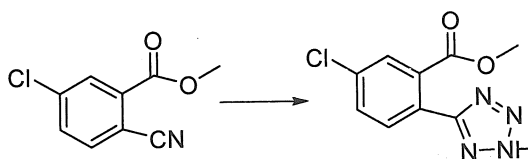
mmol, 1,5 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được gia nhiệt trong bể dầu 80°C qua đêm. Sự kết thúc phản ứng được theo dõi bằng HPLC phân tích. Khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô. Chất thô thu được được hòa tan bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước muối và làm khô trên Na₂SO₄. Lớp hữu cơ được cô thu được sản phẩm mong muốn dùng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Metyl 5-clo-2-xyanobenzoat



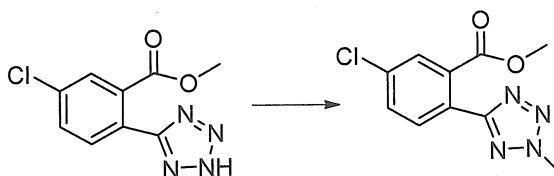
Hỗn hợp của metyl 2-bromo-5-clobenzoat (8,275 g, 33,17 mmol, 1,0 đương lượng) và ZnCN (2,03 g, 17,25 mmol, 0,52 đương lượng) trong DMF (40mL) được loại khí, và tiếp theo Pd(PPh₃)₄ (0,767 g, 0,66 mmol, 0,02 đương lượng) được bổ sung. Hỗn hợp này được gia nhiệt qua đêm ở 90°C trong bể dầu. Sự kết thúc phản ứng được theo dõi bằng HPLC phân tích. Khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô thu được chất thô, chất thô này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel thu được sản phẩm mong muốn.

Bước 3: Metyl 5-clo-2-(2H-tetrazol-5-yl)benzoat



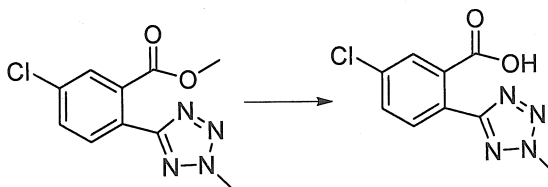
Hỗn hợp của metyl 5-clo-2-xyanobenzoat (5,31 g, 26,11 mmol, 1,0 đương lượng), NaN₃ (5,1 g, 78,33 mmol, 3,0 đương lượng) và triethylamin hydroclorua (10,8 g, 78,33 mmol, 3,0 đương lượng) trong toluen (100 mL) được gia nhiệt qua đêm trong bể dầu 100°C. Sự kết thúc phản ứng được theo dõi bằng HPLC phân tích. Khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô thu được chất thô, chất thô này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel thu được sản phẩm mong muốn. ESI-MS (m/z): 238,98 [M+1]⁺.

Bước 4: Metyl 5-clo-2-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)benzoat



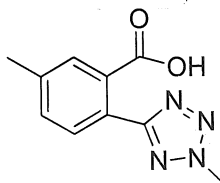
Hỗn hợp của methyl 5-clo-2-(2H-tetrazol-5-yl)benzoat (1,411 g, 5,91 mmol, 1,0 đương lượng) và K_2CO_3 (1,23 g, 8,87 mmol, 1,5 đương lượng) trong DMF (20 mL) được bổ sung MeI (0,55 mL, 8,87 mmol, 1,5 đương lượng). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm trong bể dầu $50^\circ C$. Sự kết thúc phản ứng được theo dõi bằng HPLC phân tích. Khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô thu được chất thô, chất thô này được hòa tan bằng EtOAc, rửa bằng nước, dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được cô thu được chất thô, chất này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel thu được phân đoạn chính - là sản phẩm mong muốn. ESI-MS (m/z): 252,92 $[M+1]^+$.

Bước 5: Axit 5-clo-2-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)benzoic



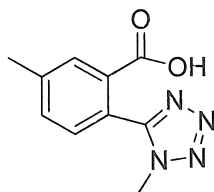
Axit này được điều chế theo quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 5-(5-flopyridin-2-yl)-2-metylthiazol-4-carboxylic trong Hợp chất az ở Bước 2 bằng cách sử dụng methyl 5-clo-2-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)benzoat. ESI-MS (m/z): 238,90 $[M+1]^+$.

Hợp chất br: Axit 5-metyl-2-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)benzoic



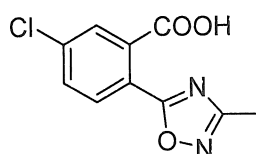
Axit này được điều chế theo quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 5-clo-2-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)benzoic trong Hợp chất bq bằng cách sử dụng methyl 2-xyano-5-metylbenzoat. ESI-MS (m/z): 218,90 $[M+1]^+$.

Hợp chất bs: Axit 5: 5-metyl-2-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)benzoic

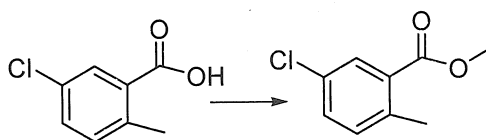


Axit này được điều chế theo quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 5-clo-2-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)benzoic trong Hợp chất bq bằng cách sử dụng methyl 2-xyano-5-metylbenzoat và là chất đồng phân phụ phân lập được từ phản ứng này. ESI-MS (m/z): 218,9 [M+1]⁺.

Hợp chất bt: Axit 5-clo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzoic

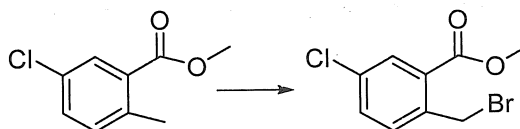


Bước 1: Metyl 5-clo-2-metylbenzoat



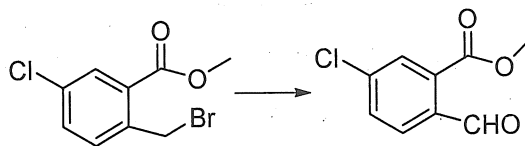
Axit này được điều chế theo quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 5-clo-2-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)benzoic ở Bước 1, bằng cách sử dụng axit 5-clo-2-metylbenzoic.

Bước 2: Metyl 2-(bromometyl)-5-clobenzoat



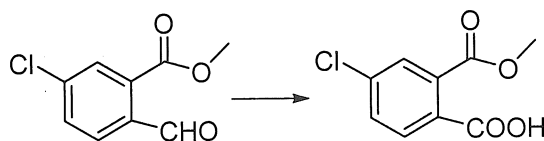
Dung dịch chứa hợp chất 2 (6,95 g, 37,63, 1,0 đương lượng mmol), N-bromosuccinimide (7,03 g, 39,51 mmol, 1,05 đương lượng) và benzoyl peroxide (0,55 g, 2,26 mmol, 0,06 đương lượng) trong cacbon tetrachlorua (50 mL) được gia nhiệt hồi lưu qua đêm. Sự kết thúc phản ứng được theo dõi bằng HPLC phân tích. Khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô thu được chất thô, chất thô này được hòa tan bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, làm khô trên natri sulfat, cô và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh thu được sản phẩm mong muốn.

Bước 3: Metyl 5-clo-2-formylbenzoat



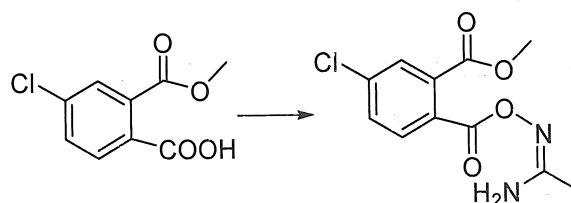
Hỗn hợp của metyl 2-(bromometyl)-5-clobenzoat (9,9 g, 37,63 mmol, 1,0 đương lượng) và N-metylmorpholin oxit (10,0 g, 94,08 mmol, 2,5 đương lượng) trong DMSO (40 mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sự kết thúc phản ứng được theo dõi bằng HPLC phân tích. Khi kết thúc, hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, làm khô trên natri sulfat, cô và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh thu được sản phẩm mong muốn.

Bước 4: Axit 4-clo-2-(metoxycacbonyl)benzoic



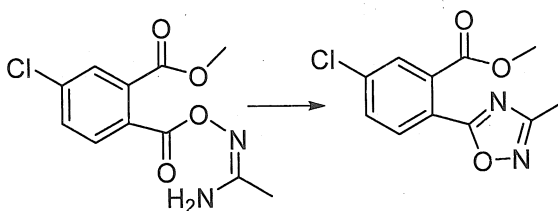
Metyl 5-clo-2-formylbenzoat (3,3 g, 16,60 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong t-BuOH (160 mL) và nước (16 mL). Tiếp theo, 2-metyl-2-buten (8,8 mL, 83,0 mmol, 5 đương lượng) và NaH_2PO_4 (2,0 g, 16,60 mmol, 1,0 đương lượng) được bổ sung. Huyền phù đã khuấy này được bổ sung từng phần NaClO_2 (3,8 g, 33,2 mmol, 2 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được pha loãng bằng AcOEt và nước, tiếp theo axit hóa bằng dung dịch nước KHSO_4 đến độ pH 4. Phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô thu được chất thô, chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 5: Metyl (Z)-2-((((1-aminoethylidene)amino)oxy)cacbonyl)-5-clobenzoat 4-clo-2-(metoxycacbonyl)benzoat



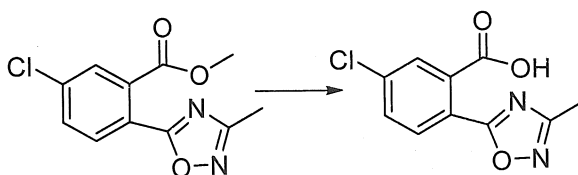
Hỗn hợp của axit 4-clo-2-(metoxycacbonyl)benzoic (0,414 g, 1,93 mmol, 1,0 đương lượng) và DMF (1 giọt) trong DCM (10 mL) ở 0°C được bổ sung oxalyl clorua (0,18 mL, 2,10 mmol, 1,1 đương lượng) bằng cách nhỏ giọt. Sự thoát khí bắt đầu ngay lập tức và sau 5 phút, bể đá được loại bỏ. Khi sự thoát khí dừng lại và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng thêm trong 1 giờ và tiếp theo được cô. Chất thô được hòa tan trong DCM mới (10 mL) và được xử lý bằng N-hydroxyaxetamidin (0,17 g, 2,31 mmol, 1,2 đương lượng) theo vài phần, tiếp theo là TEA (0,8 mL, 5,79 mmol, 3,0 đương lượng). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và tiếp theo cô trong chân không thu được chất thô, chất này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh thu được hỗn hợp của chất đồng phân (Z) và chất đồng phân (E). ESI-MS (m/z): 270,92 [M+1]⁺.

Bước 6: Metyl 5-clo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzoat



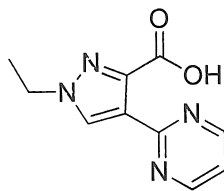
Hỗn hợp (thu được từ bước ở trên) trong Toluene (10 mL) được hồi lưu qua đêm. Sự kết thúc phản ứng được theo dõi bằng HPLC phân tích. Khi kết thúc, hỗn hợp thu được được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, làm khô trên natri sulfat, cô và tinh chế bằng sắc ký nhanh thu được sản phẩm mong muốn. ESI-MS (m/z): 252,94 [M+1]⁺.

Bước 7: Axit 5-clo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzoic

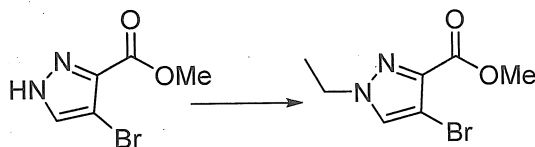


Axit này được điều chế theo quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 5-(5-flopyridin-2-yl)-2-metylthiazol-4-carboxylic Hợp chất az ở Bước 2 bằng cách sử dụng metyl 5-clo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzoat. ESI-MS (m/z): 238,94 [M+1]⁺.

Hợp chất bu: Axit 1-etyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic

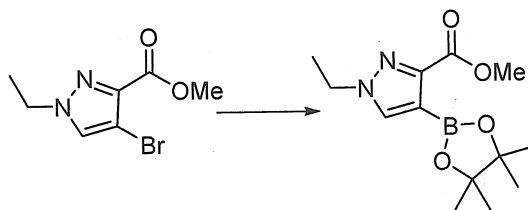


Bước 1: Metyl 4-bromo-1-etyl-1H-pyrazol-3-carboxylat



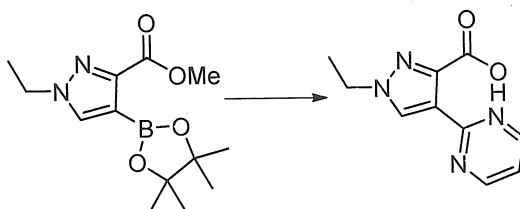
Dung dịch chứa metyl 4-bromo-1H-pyrazol-3-carboxylat (1 đương lượng), EtI (1,4 đương lượng) và trietylamin (3 đương lượng) trong diclometan (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm, cặn được hòa tan trong etyl axetat (10 mL) và được rửa bằng HCl 1M (5 mL), nước muối (5 mL), làm khô trên Na_2SO_4 . Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu. ESI-MS (m/z): 232,62 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước 2: Metyl 1-etyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylat



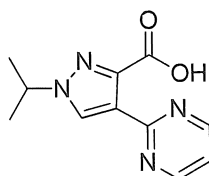
Hỗn hợp của metyl 4-bromo-1-etyl-1H-pyrazol-3-carboxylat (1 đương lượng), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1 đương lượng), KOAc (2 đương lượng) và $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5% mol) trong 1,4-dioxan (10 mL) được khuấy ở 100°C qua đêm. Kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc và phần lọc được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS (m/z): 281,64 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước 3: Axit 1-etyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic



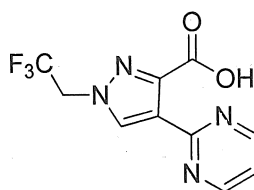
Dung dịch chứa methyl 1-ethyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylat từ bước cuối được bổ sung 2-bromopyrimidin (1,1 đương lượng), Na_2CO_3 (2 đương lượng), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10% mol), 1,4-dioxan (20 mL) và H_2O (5 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 100°C qua đêm. Sau khi loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm, cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. ESI-MS (m/z): 219,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hợp chất bv: Axit 1-isopropyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic



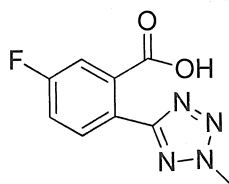
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp dưới dạng chất rắn không màu theo quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 1-ethyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic bằng cách sử dụng methyl 4-bromo-1H-pyrazol-3-carboxylat và 2-iodopropan. ESI-MS (m/z): 232,81 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hợp chất bw: Axit 4-(pyrimidin-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic



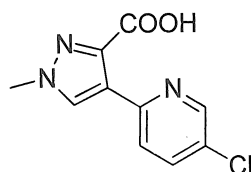
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp dưới dạng chất rắn không màu theo quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 1-ethyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic bằng cách sử dụng methyl 4-bromo-1H-pyrazol-3-carboxylat và 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat. ESI-MS (m/z): 272,88 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hợp chất bx: Axit 5-flu-2-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)benzoic



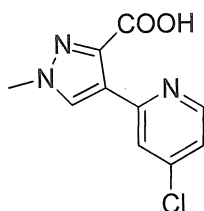
Axit này được điều chế theo quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 5-clo-2-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)benzoic trong Hợp chất bq bằng cách sử dụng methyl 2-xyano-5-flobenzoat. ESI-MS (m/z): 222,90 $[M+1]^+$.

Hợp chất by: Axit 4-(5-clopyridin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic



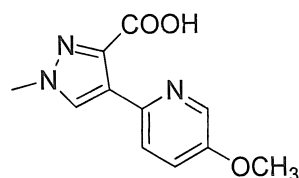
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất af bằng cách sử dụng methyl 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat và 5-clo-2-(tributylstannyl)pyridin. ESI-MS (m/z): 237,78 $[M+1]^+$.

Hợp chất bz: Axit 4-(4-clopyridin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic



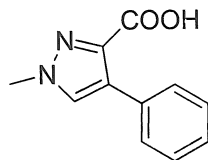
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất af bằng cách sử dụng methyl 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat và 4-clo-2-(tributylstannyl)pyridin. ESI-MS (m/z): 237,78 $[M+1]^+$.

Hợp chất ca: Axit 4-(5-metoxypyridin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic



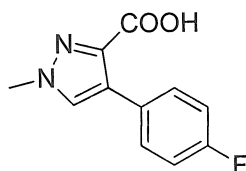
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất af bằng cách sử dụng methyl 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat và 4-metoxy-2-(tributylstannyl)pyridin. ESI-MS (m/z): 233,94 $[M+1]^+$.

Hợp chất cb: Axit 1-metyl-4-phenyl-1H-pyrazol-3-carboxylic



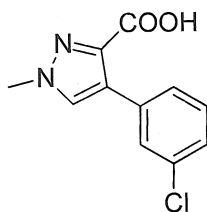
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất ao bằng cách sử dụng methyl 4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-3-carboxylat và axit phenylboronic. ESI-MS (m/z): 202,86 $[M+1]^+$.

Hợp chất cc: Axit 4-(4-flophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic



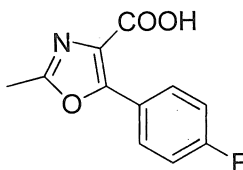
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất ao bằng cách sử dụng methyl 4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-3-carboxylat và axit (4-flophenyl)boronic ESI-MS (m/z): 220,84 $[M+1]^+$.

Hợp chất cd: Axit 4-(3-clophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic



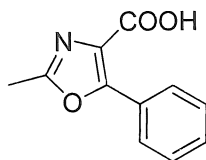
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất ao bằng cách sử dụng methyl 4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-3-carboxylat và axit (3-clophenyl)boronic. ESI-MS (m/z): 236,86 $[M+1]^+$.

Hợp chất ce: Axit 5-(4-flophenyl)-2-metyloxazol-4-carboxylic



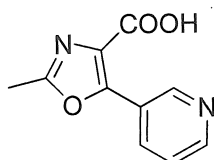
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất ao bằng cách sử dụng etyl 5-bromo-2-metyloxazol-4-carboxylat và axit (4-flophenyl)boronic. ESI-MS (m/z): 221,86 $[M+1]^+$.

Hợp chất cf: Axit 2-metyl-5-phenyloxazol-4-carboxylic



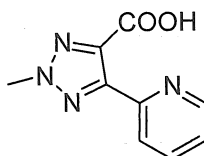
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất ao bằng cách sử dụng ethyl 5-bromo-2-metyloxazol-4-carboxylat và axit phenylboronic. ESI-MS (m/z): 203,87 [M+1]⁺.

Hợp chất cg: Axit 2-metyl-5-(pyridin-3-yl)oxazol-4-carboxylic



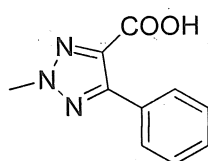
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất ao bằng cách sử dụng ethyl 5-bromo-2-metyloxazol-4-carboxylat và axit 3-pyridylboronic. ESI-MS (m/z): 204,93 [M+1]⁺.

Hợp chất ch: Axit 2-metyl-5-(pyridin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxylic



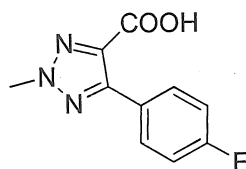
Axit này được điều chế theo quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 5-(5-flopyridin-2-yl)-2-metylthiazol-4-carboxylic trong Hợp chất az bằng cách sử dụng 2-(tributylstannyl)pyridin và methyl 5-bromo-2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-carboxylat ở Bước 2. ESI-MS (m/z): 204,97 [M+1]⁺.

Hợp chất ci: Axit 2-metyl-5-phenyl-2H-1,2,3-triazol-4-carboxylic



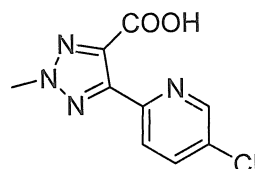
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất ao bằng cách sử dụng methyl 5-bromo-2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-carboxylat và axit phenylboronic. ESI-MS (m/z): 203,20 [M+1]⁺.

Hợp chất cj: Axit 5-(4-flophenyl)-2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-carboxylic



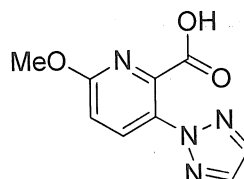
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất ao bằng cách sử dụng metyl 5-bromo-2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-carboxylat và axit (4-flophenyl)boronic. ESI-MS (m/z): 221,19 $[M+1]^+$.

Hợp chất ck: Axit 5-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-carboxylic

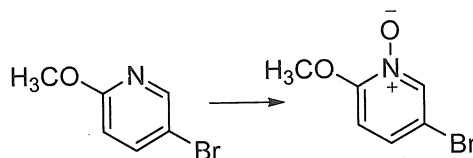


Axit này được điều chế theo quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 4-(5-flopyrimidin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic trong Hợp chất aa bằng cách sử dụng axit 5-bromo-2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-carboxylic. ESI-MS (m/z): 238,81 $[M+1]^+$.

Hợp chất cl: Axit 6-metoxi-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)picolinic

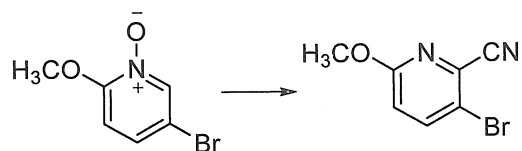


Bước 1: 5-bromo-2-metoxypyridin 1-oxit



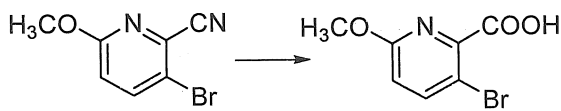
Dung dịch chứa 5-bromo-2-metoxypyridin (1 đương lượng) trong CHCl_3 được bổ sung MCPBA (4 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 100°C trong 2 giờ, và tiếp theo làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và được dập tắt bằng dung dịch nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ và dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa. Các lớp được tách ra, và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, nước muối, làm khô (MgSO_4) và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục này và được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: 3-bromo-6-metoxypicolinonitril



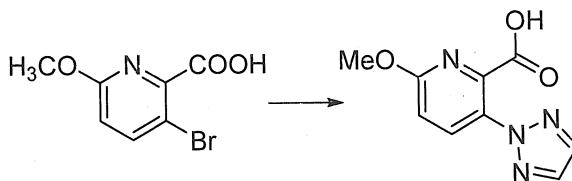
Dung dịch chứa 5-bromo-2-metoxypyridin 1-oxit (1 đương lượng) trong CH_3CN được bổ sung TEA (3 đương lượng) tiếp theo là TMSCN (4 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 100°C trong 14 giờ, và tiếp theo làm lạnh và được dập tắt bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và được pha loãng bằng EtOAc. Các lớp được tách ra, và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, nước muối, làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục này mà được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (EtOAc/hex) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ESI-MS (m/z): 213,19 $[\text{M}+1]^+$.

Bước 3: Axit 3-bromo-6-metoxypicolinic



Dung dịch chứa 3-bromo-6-metoxypicolinonitril (1 đương lượng) trong EtOH được bổ sung NaOH (3 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 100°C trong 12 giờ, và tiếp theo làm lạnh và axit hóa bằng HCl 2M cho đến khi độ pH ~4-5. Hỗn hợp phản ứng thu được được cô để loại bỏ EtOH, và tiếp theo được pha loãng bằng EtOAc và nước. Các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục này và được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS (m/z): 231,99 $[\text{M}+1]^+$.

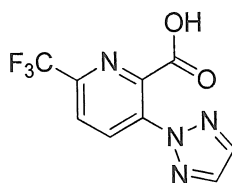
Bước 4: Axit 6-methoxy-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)picolinic



Hỗn hợp của axit 3-bromo-6-metoxypicolinic (1 đương lượng), 1,2,3-triazol (2 đương lượng), (1S,2S)-N1,N2-dimetylxyclohexan-1,2-diamin (0,2 đương lượng),

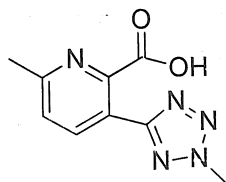
Cs_2CO_3 (2 đương lượng) và CuI (0,5% mol) trong dioxan/ H_2O (200/1) được loại khí và được gia nhiệt ở 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng MeOH , và axit hóa bằng AcOH đến độ pH $\sim 4-5$. Dung môi được loại bỏ trong chân không thu được chất thô, chất thô này được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (0~100% DCM/EtOAc) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ESI-MS (m/z): 221,1, $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất cm: Axit 3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-6-(triflometyl)picolinic



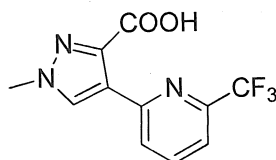
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất cl bắt đầu bằng 5-bromo-2-(triflometyl)pyridin. ESI-MS (m/z): 259,1 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất cn: Axit 6-metyl-3-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)picolinic



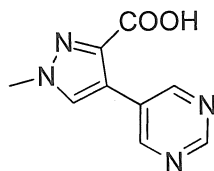
Axit này được điều chế theo quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 5-clo-2-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)benzoic trong Hợp chất bq bằng cách sử dụng methyl methyl 3-xyano-6-metylpicolinat. ESI-MS (m/z): 220,23 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất co: Axit 1-metyl-4-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic



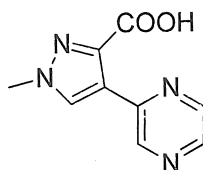
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 4-(5-clopyrimidin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic bằng cách sử dụng axit (3-(metoxycarbonyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic và 2-bromo-6-(triflometyl)pyridin. ESI-MS (m/z): 272,05 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất cp: Axit 1-metyl-4-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic



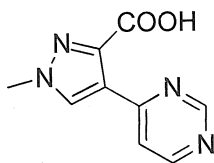
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 4-(5-clopyrimidin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic bằng cách sử dụng axit (3-(metoxycacbonyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic và 5-bromopyrimidin. ESI-MS (m/z): 205,03 $[M+1]^+$.

Hợp chất cq: Axit 1-metyl-4-(pyrazin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic

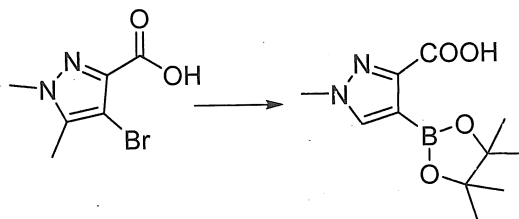


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình chung giống như được mô tả đối với axit 4-(5-clopyrimidin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic bằng cách sử dụng axit (3-(metoxycacbonyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic và 2-bromopyrazin. ESI-MS (m/z): 205,11 $[M+1]^+$.

Hợp chất cr: Axit 1-metyl-4-(pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic



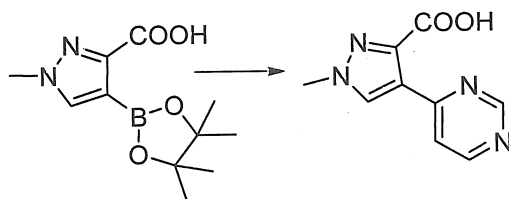
Bước 1: Axit 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic



Hỗn hợp của axit metyl 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic (1 đương lượng), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1 đương lượng), KOAc (2 đương lượng) và Pd(dppf)Cl_2 (5% mol) trong 1,4-dioxan (10 mL) được

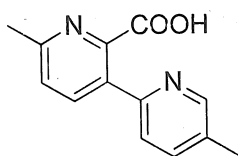
khuấy ở 100°C qua đêm. Kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc và phân lọc được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS (m/z): 267,20 [M+1]⁺.

Bước 2: Axit 1-metyl-4-(pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic

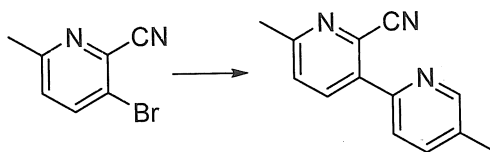


Dung dịch chứa axit 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic thô từ Bước 1 được bổ sung 4-clopyrimidin (1,1 đương lượng), Na₂CO₃ (2 đương lượng), Pd(PPh₃)₄ (10% mol), 1,4-dioxan (20 mL) và H₂O (5 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C qua đêm. Sau khi loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm, cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. ESI-MS (m/z): 205,17 [M+1]⁺.

Hợp chất cs: Axit 5,6'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-carboxylic

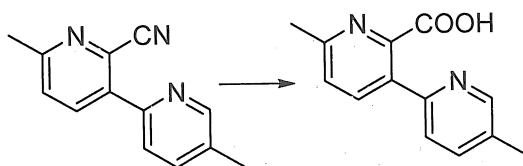


Bước 1: 5,6'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-carbonitril



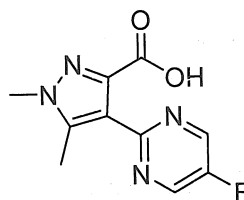
Hỗn hợp của 3-bromo-6-methylpicolinonitril (1,0 đương lượng), axit (5-methylpyridin-2-yl)boronic (1,3 đương lượng) và K₂CO₃ (3,0 đương lượng) trong dioxan/H₂O (4:1) được bổ sung Pd(PPh₃)₄ (10% mol). Hỗn hợp này được loại khí và tiếp theo được gia nhiệt trong 30 phút ở 120°C trong thiết bị phản ứng vi sóng. Sự kết thúc phản ứng được theo dõi bằng HPLC phân tích. Khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng H₂O và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ đã thu gom được cô thu được chất thô, chất thô này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel thu được sản phẩm mong muốn. ESI-MS (m/z): 210,09 [M+1]⁺.

Bước 2: Axit 5,6'-dimethyl-[2,3'-bipyridin]-2'-carboxylic



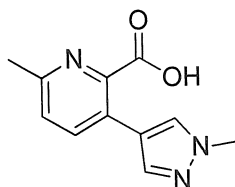
Hỗn hợp của 5,6'-dimethyl-[2,3'-bipyridin]-2'-carbonitril (1,0 đương lượng) và NaOH (5 đương lượng) trong MeOH/H₂O (1/1) được gia nhiệt hồi lưu qua đêm. Sau 12 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô để loại bỏ MeOH. EtOAc được bổ sung, và HCl 2M được bổ sung cho đến khi độ pH ~6. Các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x). Các pha hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄) và cô thu được axit nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn hầu như không màu và được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS (m/z): 229,26 [M+1]⁺.

Hợp chất ct: Axit 4-(5-flopyrimidin-2-yl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-carboxylic

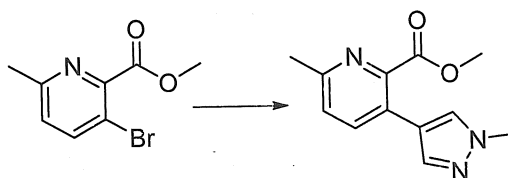


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất aa bằng cách sử dụng tert-butyl 4-bromo-1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-carboxylat và 2-clo-5-(triflometyl)pyrimidin. ESI-MS (m/z): 236,80 [M+1]⁺.

Hợp chất cu: Axit 6-methyl-3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinic

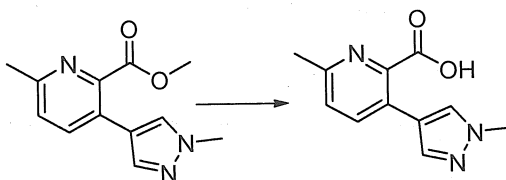


Bước 1: Metyl 6-methyl-3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinat



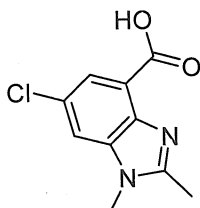
Dung dịch chứa methyl 3-bromo-6-methylpicolinat (1 đương lượng) và axit (1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic (1,5 đương lượng) trong DMF/H₂O (5:1) được bổ sung K₂CO₃ (1,5 đương lượng) và Pd(PPh₃)₄ (2,5% mol). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí và tiếp theo được gia nhiệt qua đêm trong bể dầu 80°C trong môi trường khí argon. Khi phản ứng kết thúc như được chỉ ra bằng HPLC phân tích, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và lọc qua đệm xelit để loại bỏ K₂CO₃ và Pd. Bánh lọc được rửa bằng toluen. Phần lọc thu được được pha loãng bằng toluen được rửa bằng H₂O và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng toluen (2x). Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô (Na₂SO₄) và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO₂ (EtOAc/hex). ESI-MS (m/z): 213,95 [M+1]⁺.

Bước 2: Axit 6-methyl-3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinic



Methyl 6-methyl-3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinat được khuấy trong THF/LiOH 1M (1/1 v:v) cho đến khi nguyên liệu được tiêu thụ như được chỉ ra bởi HPLC phân tích. Khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, và HCl 1M được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến ~5-6. Các lớp được tách ra, và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄) và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn và được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS (m/z): 217,97[M+1]⁺.

Hợp chất cv: Axit 6-clo-1,2-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxylic



Dung dịch chứa methyl 2,3-diamino-5-clobenzoat (1 đương lượng) và 1,1,1-trimethoxyetan (5 đương lượng) trong MeOH được bổ sung NH₂SO₃H. Hỗn hợp phản

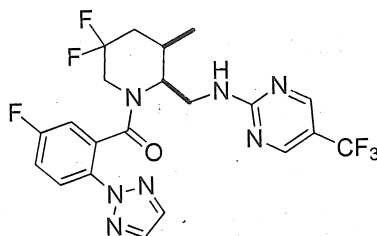
ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ, và tiếp theo cô trong chân không. Chất thô được hấp thụ trong EtOAc, và được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, nước muối, làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (EtOAc/hex thu được benzimidazol.

Dung dịch chứa benzimidazol trong THF được bổ sung NaH (1,4 đương lượng). Sau 30 phút, MeI (2 đương lượng) được bổ sung. Khi nguyên liệu được tiêu thụ như được chỉ ra bởi HPLC phân tích, phản ứng được dập tắt bằng HCl 0,5M, và được pha loãng bằng EtOAc. Các lớp được tách ra, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Chất thô N-metyl benzimidazol được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (EtOAc/hex).

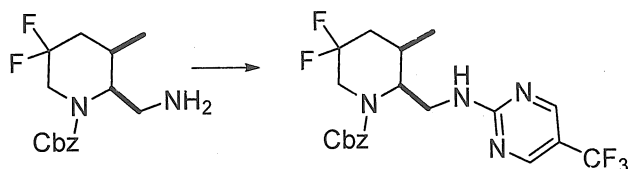
Dung dịch chứa chất thô N-metyl benzimidazol trong MeOH/ H_2O được bổ sung KOH 1M. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 50°C cho đến khi nguyên liệu được tiêu thụ như được chỉ ra bởi phân tích T.L.C.. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, axit hóa bằng HCl 2M cho đến khi độ pH là ~5-6, và cô trong chân không. Chất thô thu được được hấp thụ trong EtOAc và nước, và các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO_4) và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ESI-MS (m/z): 225,1 $[\text{M}+1]^+$.

Tổng hợp các hợp chất 1 và 2

Hợp chất 1: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon

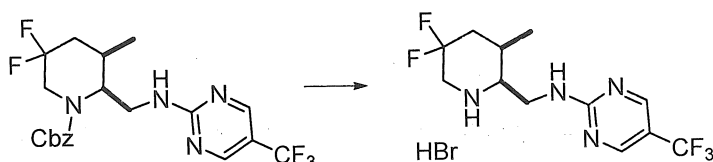


Bước 1: (2S,3R)-benzyl 5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-carboxylat.



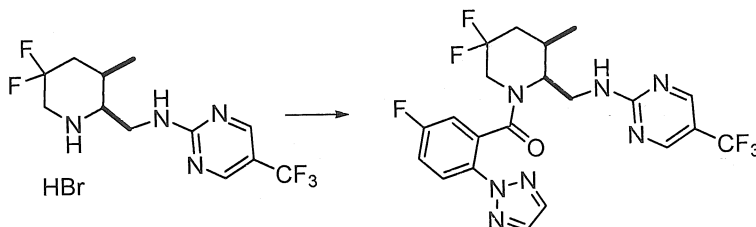
Hỗn hợp của (2*S*,3*R*)-benzyl 2-(aminometyl)-5,5-diflo-3-metylpiperidin-1-carboxylat (1 đương lượng) và K_2CO_3 (2 đương lượng) trong DMF (20 mL) được bổ sung 2-clo-5-(triflometyl)pyrimidin (2 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 80°C trong 2 giờ trong đó nguyên liệu coi như được tiêu thụ như được chỉ ra bởi HPLC phân tích đảo pha. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, và được pha loãng bằng EtOAc, và nước. Các lớp được tách ra, và pha hữu cơ được rửa bằng nước (3x), nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (EtOAc/hex) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu gần như không màu hóa rắn. ESI-MS (m/z): 445,4 $[M+1]^+$.

Bước 2: N-(((2*S*,3*R*)-5,5-diflo-3-metylpiperidin-2-yl)metyl)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-amin hydrobromua.



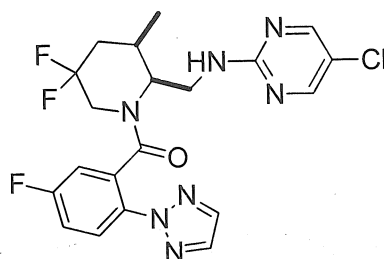
Carbamat từ bước trước đó được bổ sung dung dịch 30% HBr trong HOAc. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (1-2 giờ) cho đến khi nguyên liệu được tiêu thụ như được chỉ ra bởi phân tích HPLC. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng nhạt và được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS (m/z): 311,3 $[M+1]^+$.

Bước 3: ((2*S*,3*R*)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(5-flo-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.

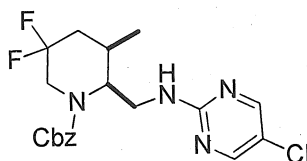


Dung dịch chứa N-(((2S,3R)-5,5-diflo-3-metylpiperidin-2-yl)metyl)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-amin hydrobromua (10 mg) trong DMF (0,5mL) được bổ sung DIEA (3 đương lượng) tiếp theo là axit 5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic (6mg) và HATU (8 mg). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ, và tiếp theo được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng HCl 1M, dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, nước muối, làm khô (MgSO₄), và cô. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (EtOAc/hex) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu hóa rắn. ESI-MS (m/z): 500,09 [M+1]⁺.

Hợp chất 2: ((2S,3R)-2-(((5-clopyrimidin-2-yl)amino)metyl)-5,5-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon

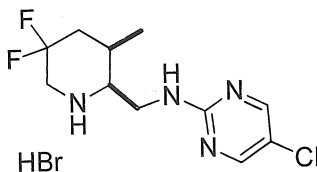


Bước 1: (2S,3R)-benzyl 2-(((5-clopyrimidin-2-yl)amino)metyl)-5,5-diflo-3-metylpiperidin-1-carboxylat.



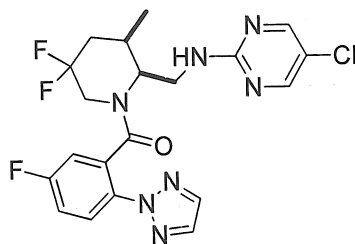
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất 1 bằng cách sử dụng 2,5-diclopyrimidin ở Bước 1. ESI-MS (m/z): 411,2 [M+1]⁺.

Bước 2: 5-clo-N-(((2S,3R)-5,5-diflo-3-metylpiperidin-2-yl)metyl)pyrimidin-2-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất 1, Bước 2. ESI-MS (m/z): 277,1 [M+1]⁺.

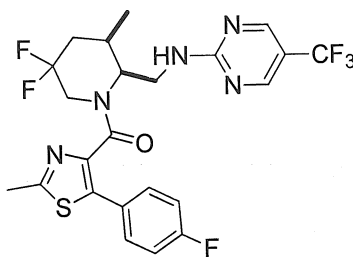
Bước 3: ((2S,3R)-2-(((5-clopyrimidin-2-yl)amino)methyl)-5,5-diflo-3-metylpiiperidin-1-yl)(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất 1, Bước 3, bằng cách sử dụng axit 5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic. ESI-MS (m/z): 466,19 [M+1]⁺.

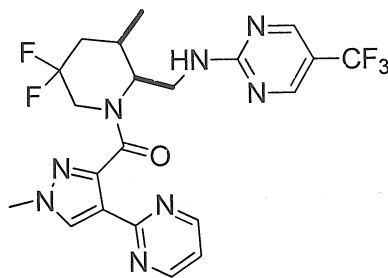
Các hợp chất 3-15, 19-53, 58-98, 100-101, 103-119, 121-161, 163-203, 210-211, 217-219, 221, 224-227, 229-233, 237-242, 249-250, 252-253 và 254 được điều chế theo cách tương tự như đối với Hợp chất 1.

Hợp chất 68: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)methyl)piperidin-1-yl)(5-(4-flophenyl)-2-metylthiazol-4-yl)metanon



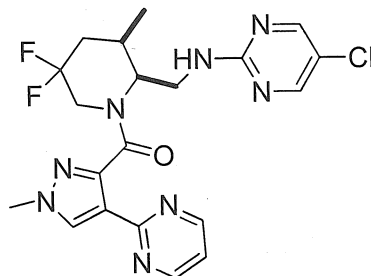
¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8,42 (s, 2H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 4,9-4,77 (m, 1H), 4,20 (br s, 1H), 3,82-3,60 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,4-3,25 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,0-1,75 (m, 2H), 1,35-1,1 (m, 2H), 0,87 (d, 3H); ESI-MS (m/z): 530,12 [M+1]⁺.

Hợp chất 97: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)methyl)piperidin-1-yl)(1-metyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon



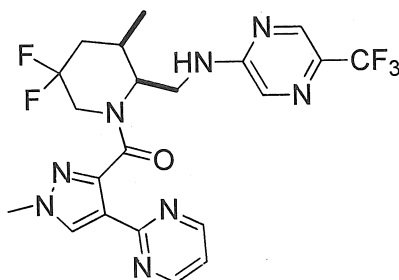
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,80-8,79 (m, 2H), 8,54 (s, 0,6H), 8,45-8,42 (m, 1,4H), 8,20 (s, 0,6H), 8,10 (s, 0,4H), 7,25-7,20 (m, 0,4H), 7,13-7,09 (m, 1H), 7,02-7,0 (m, 0,6H), 5,29-5,26 (m, 0,6H), 5,20-5,05 (t, 0,4H), 4,25-4,16 (m, 0,6H), 4,10-4,05 (m, 0,4H), 3,99 (s, 1,9H), 3,97 (s, 1,1H), 3,9-3,7 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,40-3,25 (m, 0,6H), 3,10-3,0 (m, 0,4H), 2,6-2,45 (m, 1H), 2,4-2,1 (m, 1H), 2,05-1,75 (m, 1H), 1,20 (d, 1,9H), 0,99 (d, 1,1H); ESI-MS (m/z): 497,38 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 98: ((2S,3R)-2-(((5-chloropyrimidin-2-yl)amino)methyl)-5,5-difluoro-3-methylpiperidin-1-yl)(1-methyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon



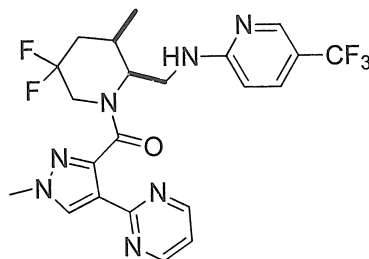
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 8,79-8,78 (d, 0,6H), 8,63-8,62 (d, 1,4H), 8,48 (s, 0,3H), 8,4-8,3 (br s, 0,5H), 8,26 (s, 0,7H), 8,2-8,1 (m, 1,5H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,23-7,21 (m, 0,7H), 7,05-7,0 (m, 0,3H), 5,0-4,95 (m, 0,3H), 4,85-4,75 (m, 0,7H), 4,0-3,95 (m, 0,7H), 3,91 (s, 1H), 3,85-3,8 (m, 0,3H), 3,67 (s, 2H), 3,7-3,3 (m, 3H), 2,10-1,95 (m, 3H), 1,10 (d, 1H), 0,80 (d, 2H); ESI-MS (m/z): 463,2 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 159: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-methyl-2-(((5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl)amino)methyl)piperidin-1-yl)(1-methyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon



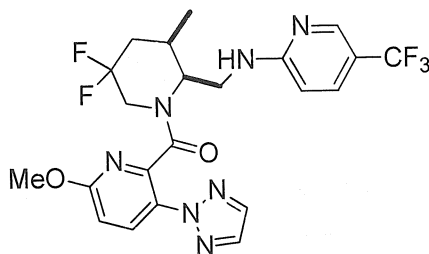
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,71-8,69 (d, 0,4H), 8,62-8,60 (d, 1,6H), 8,43 (s, 0,4H), 8,18 (s, 1,6H), 7,95 (br s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 5,0-4,79 (m, 1H), 3,85 (s, 0,5H), 4,0-3,75 (m, 1H), 3,55 (s, 2,5H), 3,6-3,50 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 1H), 2,15-1,95 (m, 3H), 1,11 (d, 0,5H), 0,82 (d, 2,5H); ESI-MS (m/z): 497,24 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 200: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(1-metyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon



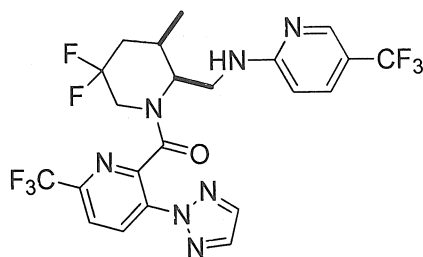
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,73 (d, 0,6H), 8,64 (d, 1,4H), 8,5 (s, 0,3H), 8,45 (br s, 0,3H), 8,20 (s, 0,7H), 8,15 (s, 0,7H), 7,7-7,6 (m, 0,3H), 7,55-7,5 (m, 0,7H), 7,30-7,25 (m, 0,3H), 7,25-7,15 (m, 1,7H), 6,60-6,50 (m, 0,3H), 6,45-6,35 (m, 0,7H), 5,0-4,9 (br s, 0,2H), 4,85-4,75 (m, 0,7H), 3,90 (s, 0,7H), 3,95-3,9 (m, 0,5H), 3,59 (s, 2,3H), 3,65-3,45 (m, 2,5H), 3,40-3,30 (m, 1H), 2,20-1,95 (m, 3H), 1,15 (d, 0,7H), 0,83 (d, 2,3H); ESI-MS (m/z): 496,15 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 202: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(6-metoxi-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon



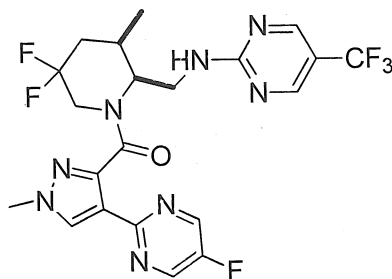
^1H NMR (CDCl $_3$, 400 MHz) δ 8,38-8,14 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,6-7,55 (m, 0,5H), 7,55-7,45 (m, 0,5H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,6-6,35 (m, 2H), 5,2-5,05 (m, 0,5H), 5,0-4,9 (m, 0,5H), 4,25-4,15 (m, 0,5H), 3,98 (s, 1,6H), 3,92 (s, 1,4H), 3,9-3,6 (m, 2,5H), 3,5-3,35 (m, 0,5H), 3,1-2,95 (m, 0,5H), 2,8-2,7 (m, 0,5H), 2,5-2,4 (m, 0,5H), 2,3-2,0 (m, 2H), 1,4 (d, 1,6H), 1,08 (d, 1,4H); ESI-MS (m/z): 512,5 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 203: (3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-yl)((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)metanon



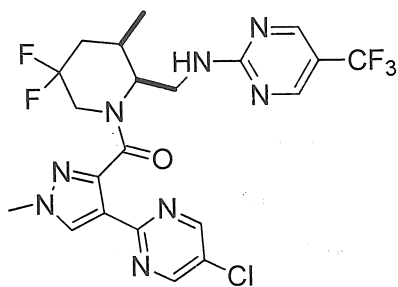
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,66-8,60 (m, 1H), 8,37-8,33 (m, 1H), 7,95-7,84 (m, 3H), 7,58-7,54 (m, 1H), 6,6-6,4 (m, 2H), 5,2-5,1 (m, 0,2H), 4,99-4,92 (t, 0,8H), 4,20-4,00 (m, 1,5H), 4,0-3,7 (m, 0,5H), 3,5-3,3 (m, 1H), 3,15-3,0 (dd, 1H), 2,70 (br s, 0,8H), 2,5 (br s, 0,2H), 2,3-2,2 (m, 1H), 2,1-1,95 (m, 1H), 1,2 (d, 0,6H), 1,02 (d, 2,4H); ESI-MS (m/z): 550,2 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 217: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(4-(5-flopyrimidin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanon



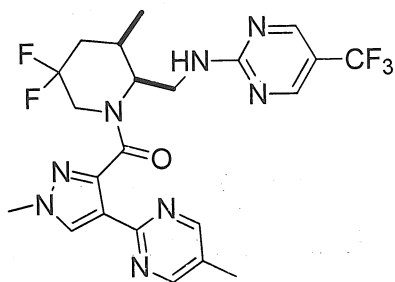
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,8 (s, 1,2H), 8,7 (s, 0,8H), 8,6-8,45 (m, 2H), 8,15 (s, 0,6H), 8,0 (s, 0,4H), 7,1 (br s, 0,6H), 6,8 (m, 0,4H), 5,35-5,25 (m, 0,6H), 5,2-5,1 (m, 0,4H), 4,2-4,1 (m, 1H), 3,98 (s, 1,6H), 3,97 (s, 1,4H), 3,9-3,75 (m, 1H), 3,6-3,55 (m, 0,6H), 3,5-3,4 (m, 0,4H), 3,35-3,2 (m, 0,6H), 3,2-3,0 (m, 0,4H), 2,6-2,35 (m, 1H), 2,3-2,1 (m, 1H), 2-1,8 (m, 1H), 1,2 (d, 1,8H), 1,0 (d, 1,2H); ESI-MS (m/z): 515,3 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 218: (4-(5-clopyrimidin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)metanon



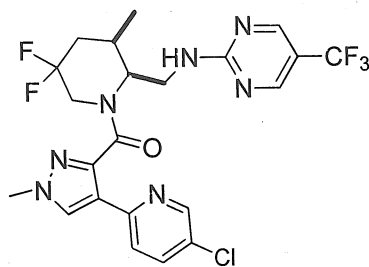
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,85 (s, 1,2H), 8,75 (s, 0,8H), 8,6-8,4 (m, 2H), 8,2 (s, 0,6H), 8,05 (s, 0,4H), 7,0 (br s, 0,6H), 6,68 (m, 0,4H), 5,35-5,25 (m, 0,6H), 5,2-5,1 (m, 0,4H), 4,15-4,05 (m, 1H), 4,07 (s, 1,6H), 4,06 (s, 1,4H), 3,9-3,75 (m, 1H), 3,6-3,5 (m, 0,6H), 3,5-3,4 (m, 0,4H), 3,35-3,2 (m, 0,6H), 3,2-3,0 (m, 0,4H), 2,6-2,4 (m, 1H), 2,3-2,15 (m, 1H), 2,05-1,8 (m, 1H), 1,2 (d, 1,8H), 1,0 (d, 1,2H); ESI-MS (m/z): 531,3 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 219: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(1-metyl-4-(5-metylpyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon



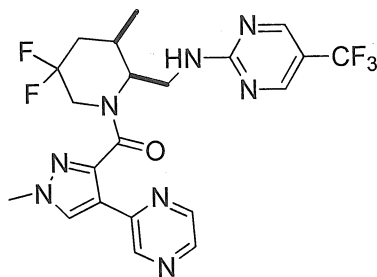
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 8,75-8,65 (m, 0,5H), 8,65-8,6 (m, 1,0H), 8,55-8,5 (m, 0,5H), 8,5-8,4 (m, 1,5H), 8,25-8,15 (m, 0,5H), 7,95-7,85 (m, 0,5H), 7,75-7,2 (m, 0,5H), 6,95-6,65 (m, 0,5H), 5,35-5,3 (m, 0,5H), 4,85-4,75 (m, 0,5H), 4,5-4,45 (m, 0,5H), 4,05-3,90 (m, 1,0H), 3,89 (s, 1,0H), 3,8-3,65 (m, 1,0H), 3,61 (s, 2,0H), 2,25 (s, 1,0H), 2,23 (2,0H), 2,05-1,9 (m, 3,0H), 1,5-1,4 (m, 1,0H) 1,11 (d, 1,0H), 0,86 (d, 2,0H) ppm; ESI-MS (m/z): 511,3 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 221: (4-(5-clopyridin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)metanon



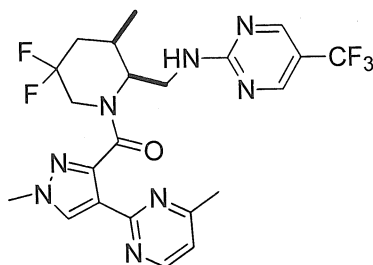
^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) δ 8,7-8,5 (m, 1H), 8,4 (m, 1,3H), 8,35 (s, 0,3H), 8,3 (m, 0,7H), 8,2 (s, 0,7H), 8,0 (m, 0,7H), 7,9 (dd, 0,3H), 7,8 (m, 0,3H), 7,8 (dd, 0,7H), 7,5 (d, 0,3H), 7,35 (d, 0,7H), 5,1 (m, 0,3H), 4,8 (m, 0,7H), 3,9 (s, 0,8H), 3,7 (s, 2,2H), 3,6-3,3 (m, 3H), 2,2-1,9 (m, 3H), 1,1 (d, 0,6H), 0,9 (d, 2,4H); ESI-MS (m/z): 529,9 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 224: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(1-metyl-4-(pyrazin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon



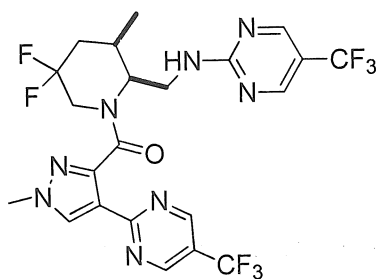
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,8 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,5-8,3 (m, 3H), 7,8 (d, 1H), 7,3 (m, 0,6H), 6,35 (m, 0,4H), 5,3-5,0 (m, 3H), 4,3 (m, 0,5H), 4,0 (s, 1,5H), 3,9 (s, 1,5H), 3,9-2,7 (m, 0,5H), 3,5-3,3 (m, 0,5H), 3,1-3,0 (m, 0,5H), 2,4-2,3 (m, 1H), 2,2-1,9 (m, 2H), 1,2 (d, 1,5H), 1,0 (d, 1,5H); ESI-MS (m/z): 497,32 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 225: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(1-metyl-4-(4-metylpyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon



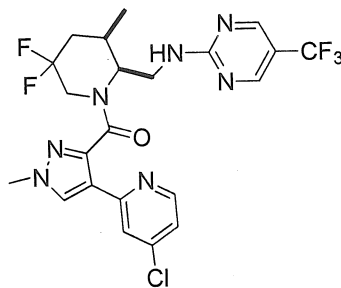
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,7 (d, 1,2H), 8,65 (d, 0,8H), 8,6-8,4 (m, 2H), 8,2 (s, 0,6H), 8,1 (s, 0,4H), 7,4 (br s, 0,6H), 7,2 (m, 0,4H), 5,3-5,2 (m, 0,6H), 5,2-5,1 (m, 0,4H), 4,25-4,15 (m, 0,6H), 4,1-4,0 (m, 0,4H), 3,97 (s, 3H), 3,9-3,75 (m, 1H), 3,6-3,45 (m, 1H), 3,4-3,35 (m, 0,6H), 3,15-3,0 (m, 0,4H), 2,5 (s, 1,8), 2,49 (s, 1,2H), 2,45-1,7 (m, 3H), 1,2 (d, 1,8H), 1,0 (d, 1,2H); ESI-MS (m/z): 511,4 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 226: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(1-metyl-4-(5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon



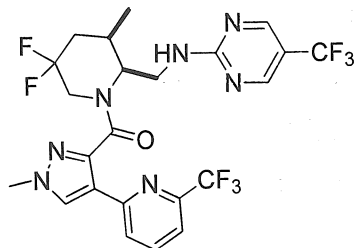
^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) δ 9,2 (s, 0,6H), 9,0 (s, 1,4H), 8,75 (m, 0,5H), 8,6 (m, 0,5H), 8,42 (br s, 1,4H), 8,3 (br s, 0,6H), 7,8 (m, 0,7H), 7,6 (m, 0,3H), 5,2 (m, 0,3H), 4,85 (m, 0,7H), 4,05 (m, 1H), 3,95 (s, 0,8H), 3,8 (s, 2,2H), 3,8-3,4 (m, 3H), 2,2-1,9 (m, 3H), 1,2 (d, 0,8H), 0,85 (d, 2,2H); ESI-MS (m/z): 565,3 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 227: (4-(4-clopyridin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)metanon



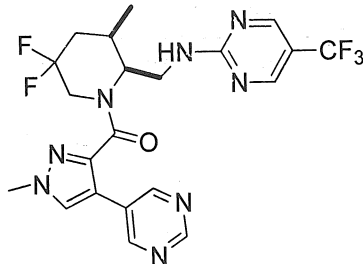
^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) δ 8,55-8,35 (m, 3H), 8,2 (s, 1H), 8,0 (m, 0,8H), 7,8 (m, 0,2H), 7,6 (d, 0,2H), 7,45 (d, 0,8H), 7,4 (dd, 0,2H), 7,3 (dd, 0,8H), 5,1 (m, 0,2H), 4,8 (m, 0,8H), 4,3 (m, 1H), 3,7 (s, 0,8H), 3,4 (s, 2,2H), 3,6-3,3 (m, 3H), 2,2-2,0 (m, 3H), 1,15 (d, 0,6H), 0,9 (d, 2,4H); ESI-MS (m/z): 530,3 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 229: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(1-metyl-4-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon



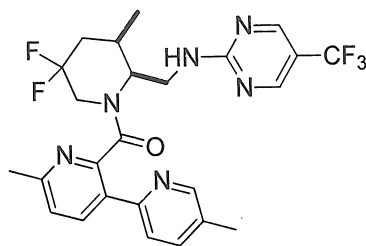
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,6-8,4 (m, 2H), 8,1 (s, 0,7H), 8,05 (s, 0,3H), 7,93 (s, 1H), 7,9-7,7 (m, 1H), 7,6-7,5 (m, 1H), 7,4 (br s, 0,7H), 5,9 (br s, 0,3H), 5,3-5,1 (m, 1H), 4,4-4,3 (m, 0,7H), 4,2-3,9 (m, 1,2H), 4,05 (s, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,7-3,4 (m, 1,4H), 3,2-3,0 (m, 0,7H), 2,5-2,1 (m, 2H), 2,1-1,7 (m, 1H), 1,2 (d, 1H), 1,0 (d, 2H); ESI-MS (m/z): 563,7 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 230: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(1-metyl-4-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon



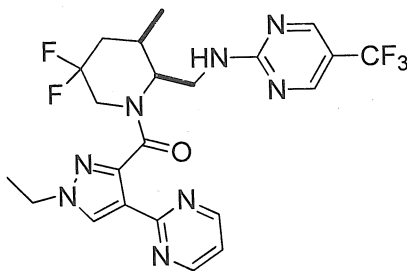
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9,1 (br d, 1H), 8,9-8,7 (m, 2H), 8,6-8,4 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,25 (br s, 0,5H), 5,9 (br s, 0,5H), 5,2-5,1 (m, 0,5H), 5,1-5,0 (m, 0,5H), 4,7-4,6 (m, 0,5H), 4,5-4,4 (m, 0,5H), 4,2-3,9 (m, 1H), 4,05 (s, 1,5H), 3,9 (s, 1,5H), 3,9-2,7 (m, 0,5H), 3,7-3,5 (m, 1,5H), 3,2-3,0 (m, 0,5H), 2,4-1,8 (m, 3H), 1,2 (d, 1,6H), 1,0 (d, 1,4H); ESI-MS (m/z): 496,8 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 231: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(5,6'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)metanon



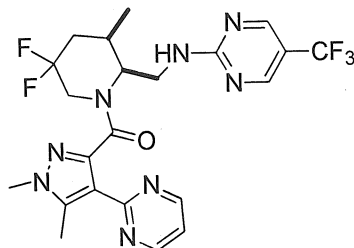
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,8 (br s, 1H), 8,5 (s, 3H), 7,95 (d, 1H), 7,6-7,5 (m, 2H), 7,3 (m, 1H), 5,1-5,0 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,9-3,8 (m, 1H), 3,45-3,4 (m, 1H), 3,1-2,9 (m, 1H), 2,9-2,8 (m, 1H), 2,7 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,1-2,0 (m, 2H), 1,0 (d, 3H); ESI-MS (m/z): 521,3 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 232: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(1-etyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,9 (s, 2H), 8,6-8,3 (m, 3H), 7,4-7,0 (m, 2H), 5,4-5,3 (m, 0,5H), 5,2-5,1 (0,5H), 4,4-4,3 (m, 2H), 4,3-4,1 (m, 1H), 4,0-3,8 (m, 1H), 3,6-3,1 (m, 2H), 2,5-2,0 (m, 3H), 1,7-1,6 (m, 3H), 1,2 (d, 1,6H), 1,0 (d, 1,4H); ESI-MS (m/z): 511,0 $[\text{M}+1]^+$.

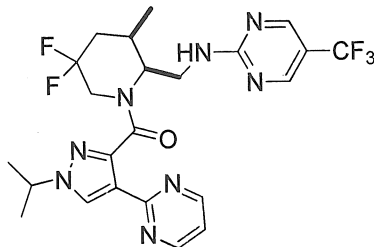
Hợp chất 233: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(1,5-dimetyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,9-8,8 (m, 2H), 8,6-8,45 (m, 2H), 7,6 (br s, 0,6H), 7,15-7,05 (m, 1H), 6,85-6,8 (m, 0,4H), 5,35-5,3 (m, 0,4H), 5,2-5,1 (m, 0,6H), 4,2-4,1 (m, 1H), 4,0-3,8 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,6-3,55 (m, 0,4H), 3,5-3,4 (m, 0,6H), 3,3-3,2

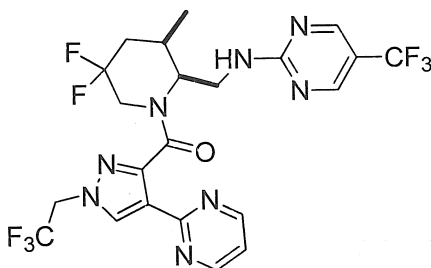
(m, 0,4H), 3,1-3,0 (m, 0,6H), 2,8 (s, 1,3H), 2,7 (s, 1,7H), 2,6-2,5 (m, 0,6H), 2,5-2,4 (m, 0,4H), 2,3-2,15 (m, 1H), 2,1-1,8 (m, 1H), 1,2 (d, 1,3H), 1,05 (d, 1,7H); ESI-MS (m/z): 511,1 [M+1]⁺.

Hợp chất 237: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(1-isopropyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon



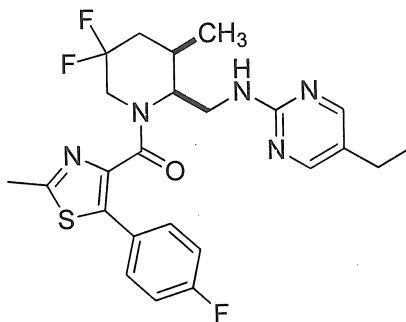
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,80-8,78 (m, 2H), 8,54-8,42 (m, 2H), 8,25-8,14 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 5,3-5,2 (m, 0,5H), 5,15-5,05 (m, 0,5H), 4,60-4,54 (m, 1H), 4,2-4,1 (m, 0,5H), 4,1-4,0 (m, 0,5H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,55-3,35 (m, 1H), 3,35-2,95 (m, 1H), 2,6-2,35 (m, 1H), 2,3-2,05 (m, 1H), 1,57 (d, 6H), 1,19 (d, 1,7H), 0,98 (m, 1,3H) ppm; ESI-MS (m/z): 525,40 [M+1]⁺.

Hợp chất 238: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(4-(pyrimidin-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon



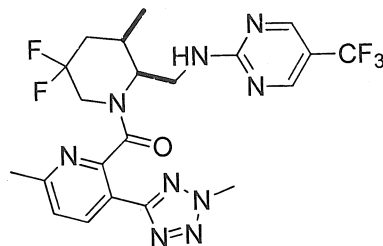
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,86-8,83 (m, 2H), 8,54-8,38 (m, 2H), 8,35 (s, 0,5H), 8,22 (s, 0,5H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,1-7,0 (m, 0,5H), 6,85-6,75 (m, 0,5H), 5,3-5,2 (m, 0,5H), 5,15-5,05 (m, 0,5H), 4,84-4,72 (m, 2H), 4,15-4,0 (m, 0,5H), 4,0-3,95 (m, 0,5H), 3,8-3,7 (m, 1H), 3,6-3,5 (m, 0,5H), 3,5-3,4 (m, 0,5H), 3,4-3,35 (m, 0,5H), 3,15-3,0 (m, 0,5H), 2,6-2,5 (m, 0,5H), 2,4-2,3 (m, 0,5H), 2,25-2,1 (m, 1H), 1,20 (d, 1,5H), 0,98 (d, 1,5H) ppm; ESI-MS (m/z): 565,70 [M+1]⁺.

Hợp chất 239: ((2S,3R)-2-(((5-ethylpyrimidin-2-yl)amino)methyl)-5,5-diflo-3-methylpiperidin-1-yl)(5-(4-florophenyl)-2-methylthiazol-4-yl)metanon



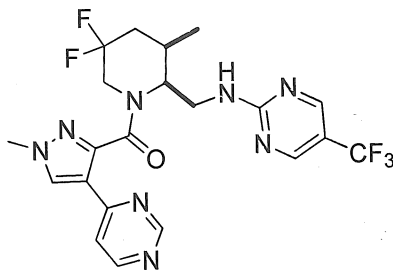
^1H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8,03 (s, 2,0H), 7,40-7,36 (m, 2,0H), 7,16-7,08 (m, 2,0H), 4,85-4,75 (m, 1,0H), 4,3-4,2 (m, 1,0H), 4,45-4,4 (m, 2,0H), 3,30 (s, 2,0H), 2,5-2,4 (m, 5,0H), 1,9-1,8 (m, 2,0H), 1,18 (t, 3,0H), 0,88 (d, 3,0H) ppm; ESI-MS (m/z): 490,43 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 240: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(6-metyl-3-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)pyridin-2-yl)metanon



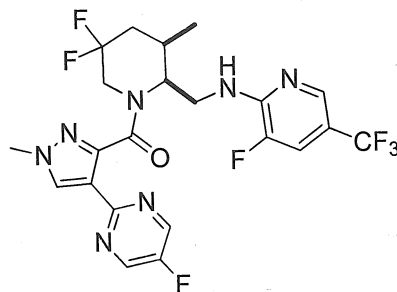
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất 1 bằng cách sử dụng axit 6-metyl-3-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)picolinic ở Bước 3. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,43 (s, 2,0H), 8,31 (d, 1,0H), 7,31 (d, 1,0H), 5,35-5,25 (m, 1,0H), 5,05-4,95 (m, 1,0H), 4,31 (s, 3,0H), 3,95-3,85 (m, 1,0H), 3,85-3,75 (m, 1,0H), 3,4-3,3 (m, 1,0H), 3,1-2,95 (m, 1,0H), 2,69 (s, 3,0H), 1,6-1,5 (m, 1,0H), 0,93 (d, 3,0H) ppm; ESI-MS (m/z): 512,4 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 241: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(1-metyl-4-(pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon



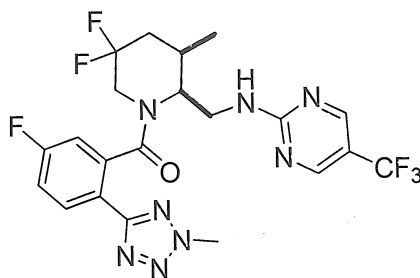
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9,20 (s, 1H), 8,65-8,62 (m, 1H), 8,55-8,4 (m, 2H), 8,10 (s, 0,6H), 8,03 (s, 0,4H), 7,52-7,50 (m, 0,6H), 7,44-7,42 (m, 0,4H), 6,4-6,3 (m, 0,4H), 5,3-5,2 (m, 0,4H), 5,15-5,05 (m, 0,6H), 4,3-4,2 (m, 0,6H), 4,01 (s, 1,6H), 3,95 (s, 1,4H), 3,92-3,8 (m, 2H), 3,55-3,4 (m, 1,3H), 3,15-3,0 (m, 0,7H), 2,5-2,35 (m, 0,4H), 2,35-2,25 (m, 0,6H), 2,2-2,1 (m, 1,3H), 1,21 (d, 1,4H), 1,01 (d, 1,6H) ppm; ESI-MS (m/z): 497,3 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 242: ((2S,3R)-5,5-diflo-2-(((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)metyl)-3-metylpiperidin-1-yl)(4-(5-flopyrimidin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanon



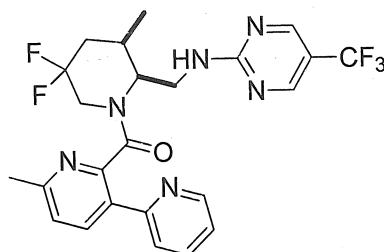
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,50 (s, 0,9H), 8,41 (s, 0,6H), 8,20 (s, 0,4H), 8,13 (s, 0,5H), 8,09 (s, 0,3H), 8,02 (s, 0,4H), 7,31-7,27 (m, 1,0H), 6,57 (br s, 0,5H), 6,25 (br s, 0,3H), 5,25-5,05 (m, 0,9H), 4,15-4,05 (m, 1,0H), 3,97 (d, 3,0H), 3,8-3,65 (m, 1,0H), 3,45-3,3 (m, 1,0H), 3,2-3,0 (m, 0,8H), 2,4-2,35 (m, 1,0H), 2,25-2,2 (m, 0,7H), 2,2-2,1 (m, 1,0H), 2,05-1,95 (m, 1,0H), 1,22 (d, 1,3H), 0,98 (d, 1,7H) ppm; ESI-MS (m/z): 532,3 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 252: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(5-flo-2-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)phenyl)metanon

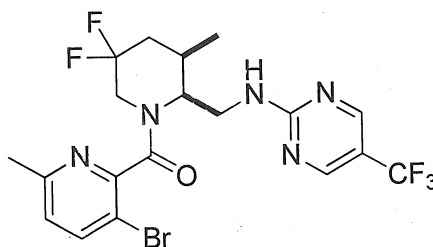


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,5-8,4 (m, 1,8H), 8,4-8,3 (m, 0,2H), 8,2-8,1 (m, 0,6H), 8,1-8,0 (m, 0,4H), 7,2-7,1 (m, 0,4H), 7,1-7,0 (m, 0,6H), 7,0-6,9 (m, 1H), 5,4-5,25 (m, 0,8H), 5,1-5,0 (m, 0,8H), 4,37 (s, 2,0H), 4,28 (s, 1,0H), 4,2-4,1 (m, 0,8H), 3,7-3,6 (m, 1H), 3,5-3,4 (m, 1,8H), 2,35-2,2 (m, 1H), 2,2-2,05 (m, 1H), 2,0-1,9 (m, 2H), 1,85-1,7 (m, 2,0H), 1,6-1,5 (m, 2H), 1,10 (d, 2,0H), 1,02 (d, 1,0H) ppm; ESI-MS (m/z): 515,00 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 16: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(6'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)metanon



Bước 1: (3-bromo-6-metylpyridin-2-yl)((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)metanon



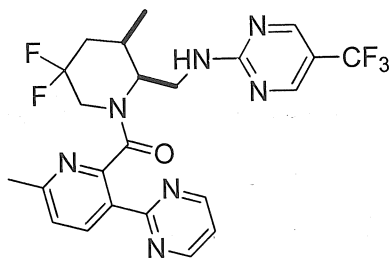
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất 1 bằng cách sử dụng axit 3-bromo-6-metylpycolinic ở Bước 3. ESI-MS (m/z): 508,06/510,08 $[\text{M}+1]^+$.

Bước 2: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(6'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)metanon

Dung dịch chứa (3-bromo-6-methylpyridin-2-yl)((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)metanon (1 đương lượng) và 2-(tributylstannyl)pyridin (1,2 đương lượng) trong DMF được bổ sung $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (10% mol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 120°C trong 2 giờ trong thiết bị phản ứng vi sóng và tiếp theo hỗn hợp này được làm lạnh và cô. Chất thô thu được được hòa tan bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, nước muối, làm khô (MgSO_4) và cô. Chất thô này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (EtOAc/hex) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ESI-MS (m/z): 507,2 $[\text{M}+1]^+$.

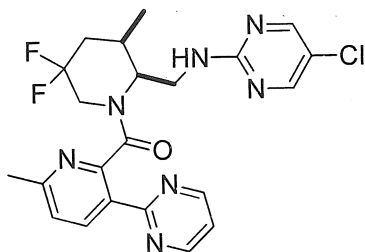
Các hợp chất 17, 54 và 99 được điều chế theo cách tương tự như đối với Hợp chất 16.

Hợp chất 17: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon

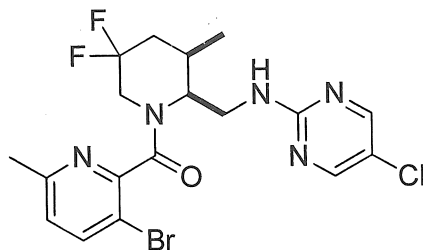


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,81-8,79 (m, 2H), 8,6 (br s, 1H), 8,55-8,50 (m, 2H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 5,15-5,05 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,9-3,8 (m, 1H), 3,4-3,35 (m, 1H), 3,15-2,95 (m, 1H), 2,85-2,8 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,25-2,2 (m, 1H), 2,05-2,0 (m, 1H), 1,00 (d, 3H) ppm; ESI-MS (m/z): 508,03 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 18: ((2S,3R)-2-(((5-clopyrimidin-2-yl)amino)metyl)-5,5-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon



Bước 1: (3-bromo-6-methylpyridin-2-yl)((2S,3R)-2-(((5-clopyrimidin-2-yl)amino)metyl)-5,5-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)metanon

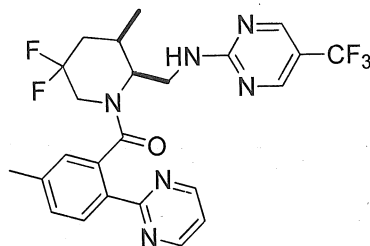


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất 1 bằng cách sử dụng 2,5-diclopyrimidin ở Bước 1 và axit 3-bromo-6-metylpicolinic ở Bước 3. ESI-MS (m/z): 473,93/475,81 [M+1]⁺.

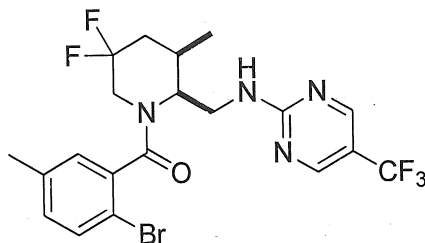
Bước 2: ((2S,3R)-2-(((5-clopyrimidin-2-yl)amino)metyl)-5,5-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất 16 bằng cách sử dụng 2-(tributylstannyl)pyrimidin ở Bước 2. ESI-MS (m/z): 474,05 [M+1]⁺.

Hợp chất 55: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon



Bước 1: (2-bromo-5-metylphenyl)((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)metanon

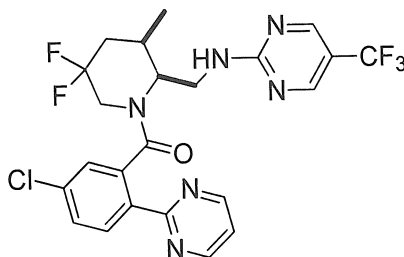


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất 1 bằng cách sử dụng axit 2-bromo-5-metylbenzoic ở Bước 3. ESI-MS (m/z): 507,0/509,0 [M+1]⁺.

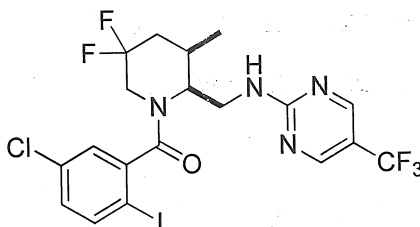
Bước 2: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất 16 bằng cách sử dụng 2-(tributylstannyl)pyrimidin ở Bước 2. ESI-MS (m/z): 506,94 [M+1]⁺.

Hợp chất 56: (5-clo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)metanon



Bước 1: (5-clo-2-iodophenyl)((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)metanon

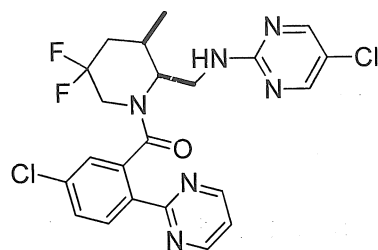


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất 1 bằng cách sử dụng axit 2-bromo-5-clobenzoic ở Bước 3. ESI-MS (m/z): 575,0 [M+1]⁺.

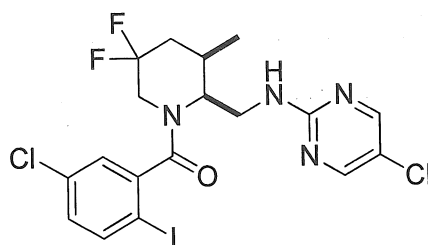
Bước 2: (5-clo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)metanon

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất 16 bằng cách sử dụng 2-(tributylstannyl)pyrimidin ở Bước 2. ESI-MS (m/z): 526,92 [M+1]⁺.

Hợp chất 57: (5-clo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((2S,3R)-2-(((5-clopyrimidin-2-yl)amino)metyl)-5,5-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)metanon



Bước 1: (5-clo-2-iodophenyl)((2S,3R)-2-(((5-clopyrimidin-2-yl)amino)metyl)-5,5-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)metanon

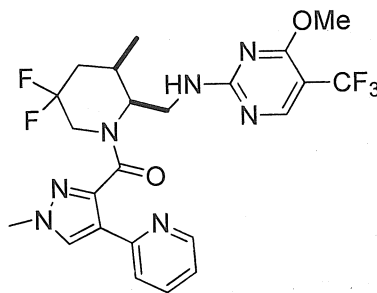


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất 1 bằng cách sử dụng 2,5-diclopyrimidin ở Bước 1 và 2-bromo-5-clobenzoic ở Bước 3. ESI-MS (m/z): 540,93 [M+1]⁺.

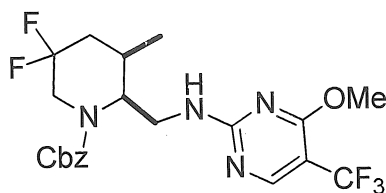
Bước 2: (5-clo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((2S,3R)-2-(((5-clopyrimidin-2-yl)amino)metyl)-5,5-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)metanon

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất 16 bằng cách sử dụng 2-(tributylstannyl)pyrimidin ở Bước 2. ESI-MS (m/z): 493,3 [M+1]⁺.

Hợp chất 102: ((2S,3R)-5,5-diflo-2-(((4-metoxi-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)-3-metylpiperidin-1-yl)(1-metyl-4-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon

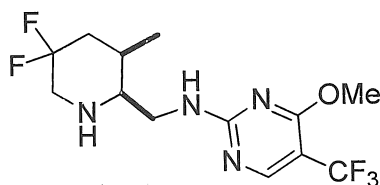


Bước 1: (2S,3R)-benzyl 5,5-diflo-2-(((4-metoxi-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)-3-metylpiperidin-1-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất 1 bằng cách sử dụng 2-clo-4-metoxi-5-(triflometyl)pyrimidin ở Bước 1. ESI-MS (m/z): 475,22 [M+1]⁺.

Bước 2: N-(((2S,3R)-5,5-diflo-3-metylpiperidin-2-yl)metyl)-4-metoxi-5-(triflometyl)pyrimidin-2-amin

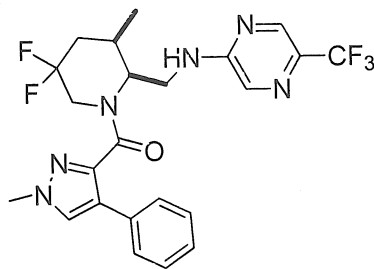


Hỗn hợp của (2S,3R)-benzyl 5,5-diflo-2-(((4-metoxi-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)-3-metylpiperidin-1-carboxylat và 10% Pd/C và EtOAc được khuấy trong bình cầu hydro. Khi nguyên liệu được tiêu thụ như được chỉ ra bởi phân tích T.L.C., hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm xelit và được rửa bằng EtOAc. Các chất hữu cơ được cô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục này và được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS (m/z): 341,06 [M+1]⁺.

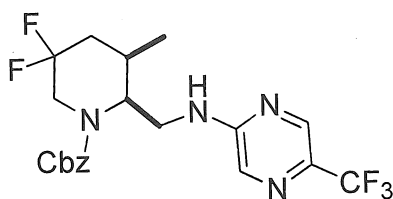
Bước 3: ((2S,3R)-2-(((5-clopyrimidin-2-yl)amino)metyl)-5,5-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất 1, Bước 3, bằng cách sử dụng axit 1-metyl-4-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic. ESI-MS (m/z): 526,2 [M+1]⁺.

Hợp chất 120: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(1-metyl-4-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)metanon

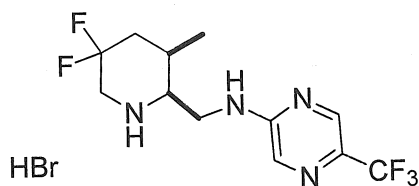


Bước 1: (2S,3R)-benzyl 5,5-difluoro-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-carboxylat



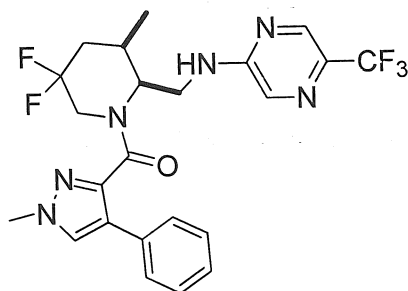
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất 1 bằng cách sử dụng 2-clo-5-(triflometyl)pyrazin ở Bước 1. ESI-MS (m/z): 445,4 [M+1]⁺.

Bước 2: N-(((2S,3R)-5,5-diflo-3-metylpiperidin-2-yl)metyl)-5-(triflometyl)pyrazin-2-amin hydrobromua



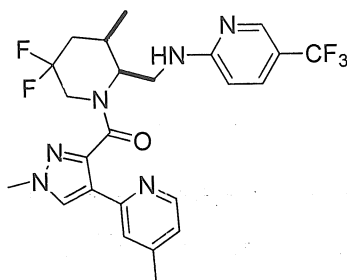
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất 1, Bước 2. ESI-MS (m/z): 311,3 [M+1]⁺.

Bước 3: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(1-metyl-4-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)metanon

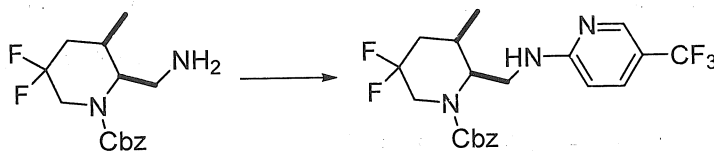


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất 1, Bước 3, bằng cách sử dụng axit 1-metyl-4-phenyl-1H-pyrazol-3-carboxylic. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,15 (s, 0,25H), 8,05 (s, 0,75H), 7,8 (s, 0,75H), 7,7 (s, 0,25H), 7,2-7,1 (m, 6H), 6,4 (m, 0,8H), 5,1 (m, 0,2H), 5,0 (m, 0,26H), 4,75 (m, 0,75H), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,65 (s, 0,8H), 3,60 (s, 2,2H), 3,4-3,3 (m, 2H), 2,75-2,9 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,3-1,5 (m, 2H), 1,0 (d, 0,85H), 0,70 (d, 2,15H); ESI-MS (m/z): 495,07 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 162: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(1-metyl-4-(4-metylpyridin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon

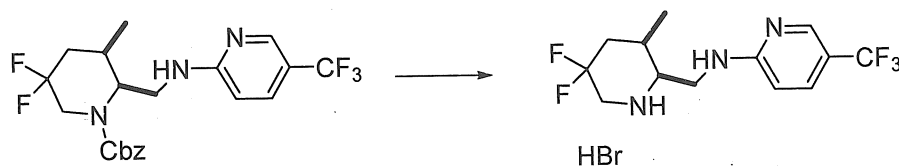


Bước 1: (2S,3R)-benzyl 5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-carboxylat



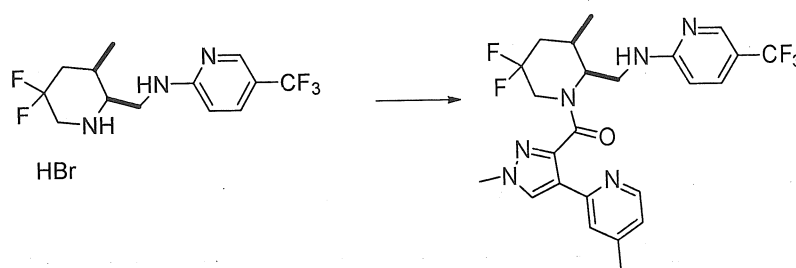
Hỗn hợp của (2S,3R)-benzyl 2-(aminometyl)-5,5-diflo-3-metyl-piperidin-1-carboxylat (1 đương lượng) và K_2CO_3 (2 đương lượng) trong DMF (20mL) được bổ sung 2-flo-5-(triflometyl)pyridin (3 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 80°C trong 2 giờ trong đó nguyên liệu coi như được tiêu thụ như được chỉ ra bởi HPLC phân tích đảo pha. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, và được pha loãng bằng EtOAc và nước. Các lớp được tách ra, và pha hữu cơ được rửa bằng nước (3x), nước muối, làm khô (MgSO_4) và cô. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (EtOAc/hex) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu gần như không màu hóa rắn. ESI-MS (m/z): 444,4 $[\text{M}+1]^+$.

Bước 2: N-(((2S,3R)-5,5-diflo-3-metylpiperidin-2-yl)metyl)-5-(triflometyl)pyridin-2-amin hydrobromua



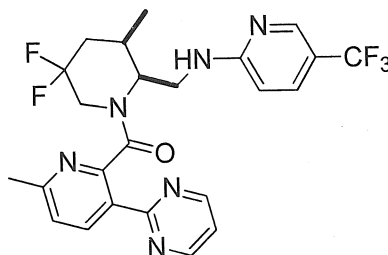
Carbamat từ bước trước đó được bổ sung dung dịch 30% HBr trong HOAc. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (1-3 giờ) cho đến khi nguyên liệu được tiêu thụ như được chỉ ra bởi phân tích HPLC. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng nhạt và được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS (m/z): 310,3 [M+1]⁺.

Bước 3: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(1-metyl-4-(4-metylpýridin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon

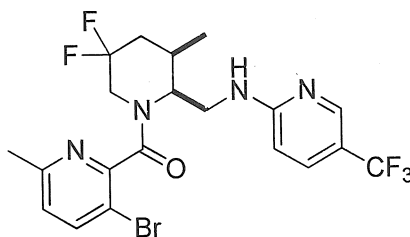


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất 1 bằng cách sử dụng axit 1-metyl-4-(4-metylpýridin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic ở Bước 3. ESI-MS (m/z): 509,22 [M+1]⁺.

Hợp chất 183: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon



Bước 1: (3-bromo-6-methylpyridin-2-yl)((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)metanon

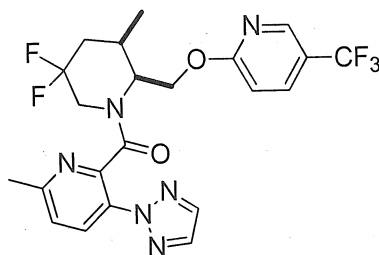


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất 1 bằng cách sử dụng 2-clo-5-(triflometyl)pyridin ở Bước 1 và axit 3-bromo-6-methylpicolinic ở Bước 3. ESI-MS (m/z): 507,12/509,1 [M+1]⁺.

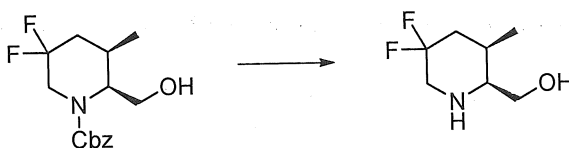
Bước 4: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất 16 bằng cách sử dụng (3-bromo-6-methylpyridin-2-yl)((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)metanon và 2-(tributylstannyl)pyrimidin. ESI-MS (m/z): 507,16 [M+1]⁺.

Hợp chất 204: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon



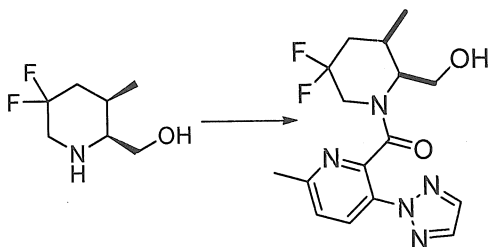
Bước 1: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-piperidin-2-yl)metanol



Hỗn hợp của (2S, 3R)-benzyl 5,5-diflo-2-(hydroxymetyl)-3-methylpiperidin-1-carboxylat và 10% Pd/C và EtOAc được khuấy trong bình cầu H₂ cho đến khi phân tích T.L.C. chỉ ra nguyên liệu đã được tiêu thụ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm xelit rửa bằng EtOAc. Các chất hữu cơ được cô trong chân không thu được hợp

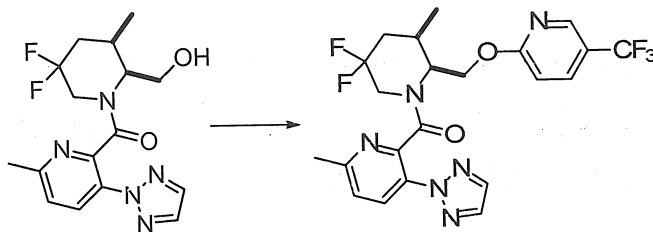
chất nêu ở đề mục này và được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 3,5-3,65 (m, 2H), 3,05-3,15 (m, 1H), 2,8-2,95 (m, 2H), 2,15-2,25 (m, 1H), 1,85-2,1 (m, 2H), 0,97-1,01 (dm, 3H).

Bước 2: ((2S,3R)-5,5-diflo-2-(hydroxymetyl)-3-metylpiperidin-1-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon



Dung dịch chứa ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metylpiperidin-2-yl)metanol (1 đương lượng) và DIEA (4 đương lượng) trong DMF được bổ sung axit 6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)picolinic (1,5 đương lượng) tiếp theo là HATU (1,2 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và tiếp theo được pha loãng bằng HCl 1M và EtOAc. Các lớp được tách ra, và lớp hữu cơ được rửa bằng HCl 1M (2x), dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (2x), nước muối (1x), làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. ESI-MS (m/z): 351,99 $[\text{M}+1]^+$.

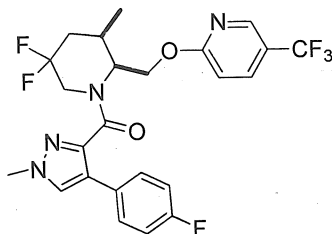
Bước 3: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon



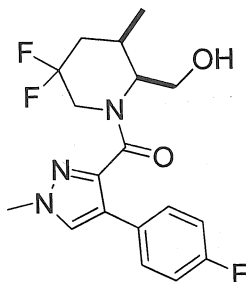
Dung dịch chứa ((2S,3R)-5,5-diflo-2-(hydroxymetyl)-3-metylpiperidin-1-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon (1 đương lượng) và 2-flo-5-(triflometyl)pyridin (4 đương lượng) trong DMF được bổ sung NaH (1,5 đương lượng). Sau 20 phút, một giọt HCl 1M được bổ sung vào dập tắt phản ứng, và hỗn hợp

thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế đảo pha thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. ESI-MS (m/z): 496,9 [M+1]⁺.

Hợp chất 205: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)(4-(4-flophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanon



Bước 1: ((2S,3R)-5,5-diflo-2-(hydroxymetyl)-3-metyl piperidin-1-yl)(4-(4-flophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanon

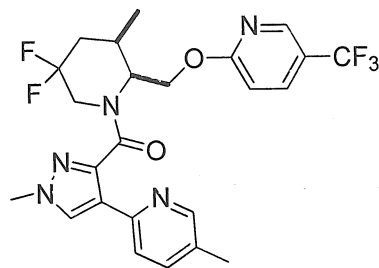


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất 204 bằng cách sử dụng ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl piperidin-2-yl)metanol và axit 4-(4-flophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic. ESI-MS (m/z): 368,09 [M+1]⁺.

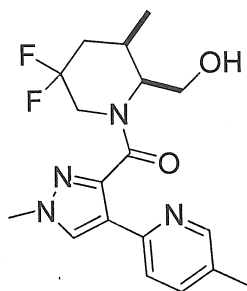
Bước 2: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)(4-(4-flophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanon

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất 204 bằng cách sử dụng ((2S,3R)-5,5-diflo-2-(hydroxymetyl)-3-metyl piperidin-1-yl)(4-(4-flophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanon và 2-flo-5-(triflometyl)pyridin. ESI-MS (m/z): 512,73 [M+1]⁺.

Hợp chất 206: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)(1-metyl-4-(5-metylpyridin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon



Bước 1: ((2S,3R)-5,5-diflo-2-(hydroxymetyl)-3-metylpiperidin-1-yl)(1-metyl-4-(5-metylpýridin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon



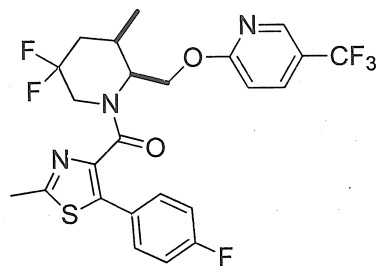
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất 204 bằng cách sử dụng ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metylpiperidin-2-yl)metanol và axit 1-metyl-4-(5-metylpýridin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic. ESI-MS (m/z): 365,11 [M+1]⁺.

Bước 2: (2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)(1-metyl-4-(5-metylpýridin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất 204 bằng cách sử dụng ((2S,3R)-5,5-diflo-2-(hydroxymetyl)-3-metylpiperidin-1-yl)(1-metyl-4-(5-metylpýridin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon và 2-flo-5-(triflometyl)pyridin. ESI-MS (m/z): 510,14 [M+1]⁺.

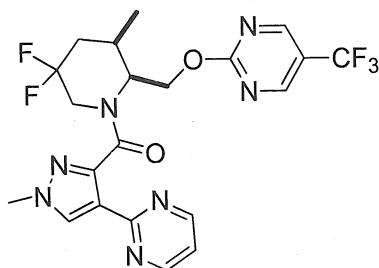
Các hợp chất 207, 222-223 và 244-248 được điều chế theo cách tương tự như đối với Hợp chất 204.

Hợp chất 207: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)(5-(4-flophenyl)-2-metylthiazol-4-yl)metanon



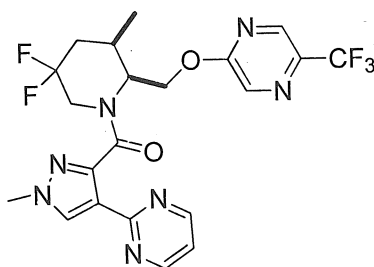
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,45 (s, 0,4H), 8,30 (s, 0,6H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,76-6,72 (m, 1H), 5,2 (br s, 0,4H), 5,0-4,9 (m, 0,6H), 4,75-4,7 (m, 0,5H), 4,6-4,5 (m, 0,5H), 4,40-4,37 (m, 0,6H), 4,10 (br s, 0,5H), 3,85-3,75 (m, 0,5H), 3,50-3,35 (m, 0,5H), 3,15-3,05 (m, 0,5H), 2,69 (s, 1,3H), 2,59 (s, 1,7H), 2,30-2,20 (m, 0,7H), 2,15-1,90 (m, 2H), 1,85-1,6 (m, 1H), 1,15 (d, 1,3H), 0,86 (d, 1,7H) ppm; ESI-MS (m/z): 530,25 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 222: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)(1-metyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon



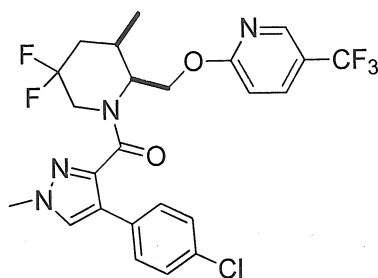
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,80 (s, 1,3H), 8,70 (s, 0,7H), 8,59-8,57 (m, 0,7H), 8,48-8,46 (m, 1,3H), 8,11 (s, 0,7H), 8,06 (s, 0,3H), 7,05-6,95 (m, 0,4H), 6,96-6,93 (m, 0,6H), 5,35-5,15 (m, 1H), 4,95-4,88 (m, 1,4H), 4,68-4,65 (m, 0,6H), 3,98 (s, 2,1H), 3,88 (s, 0,9H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,7-3,55 (m, 1H), 2,5-2,4 (m, 1H), 2,2-2,05 (m, 2H), 1,20 (s, 2,1H), 0,96 (d, 0,9H) ppm; ESI-MS (m/z): 498,3 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 223: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)(1-metyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon

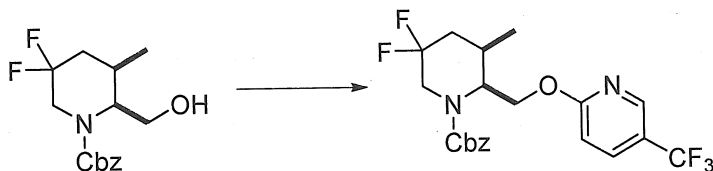


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,6-8,58 (m, 1H), 8,56-8,49 (m, 0,6H), 8,48-8,46 (m, 1H), 8,35-8,31 (m, 0,4H), 8,29-8,28 (m, 1H), 8,11 (s, 0,6H), 7,99 (s, 0,4H), 7,05-7,02 (m, 0,5H), 6,98-6,95 (m, 0,5H), 5,4-5,15 (m, 1H), 4,90-4,87 (m, 1H), 4,7-4,55 (m, 1H), 4,2-4,1 (m, 0,4H), 3,96 (s, 1,7H), 3,9-3,8 (m, 0,6H), 3,76 (s, 1,3H), 3,55-3,4 (m, 0,6H), 3,3-3,2 (m, 0,4H), 2,5-2,35 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,10-1,85 (m, 1H), 1,20 (d, 1,7H), 0,96 (d, 1,3H) ppm; ESI-MS (m/z): 498,2 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 208: (4-(4-clophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)metanon

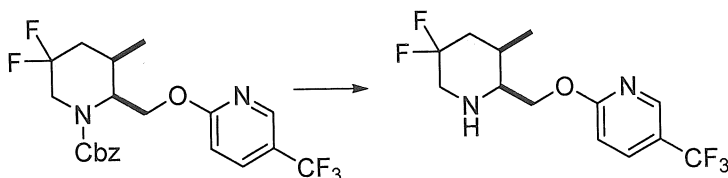


Bước 1: (2S,3R)-benzyl 5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-carboxylat



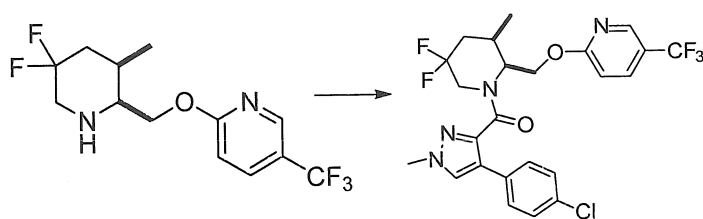
Hỗn hợp của (2S, 3R)-benzyl 5,5-diflo-2-(hydroxymetyl)-3-metyl piperidin-1-carboxylat (1 đương lượng) và Cs_2CO_3 (2 đương lượng) trong DMF được bổ sung 2-flo-5-(triflometyl)pyridin (5 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ, và tiếp theo được pha loãng bằng EtOAc và nước. Các lớp được tách ra, và lớp hữu cơ được rửa bằng HCl 1M (2x), dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (2x), nước muối (1x), làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Sắc ký trên SiO_2 (EtOAc/hex) thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước 2: 2-(((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl piperidin-2-yl)metoxy)-5-(triflometyl)pyridin



Carbamat từ bước trước đó được bổ sung vào dung dịch 30% HBr trong HOAc. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (1-3 giờ) cho đến khi nguyên liệu được tiêu thụ như được chỉ ra bởi phân tích HPLC. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng nhạt và được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS (m/z): 311,3 $[M+1]^+$.

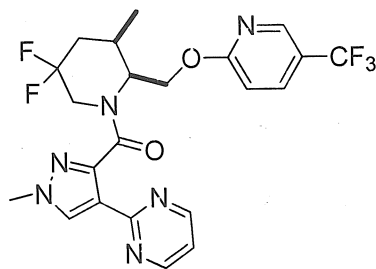
Bước 3: (4-(4-clophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)metanon



Dung dịch chứa 2-(((2S,3R)-5,5-diflo-3-metylpiperidin-2-yl)metoxy)-5-(triflometyl)pyridin (1 đương lượng) và DIEA (4 đương lượng) trong DMF được bổ sung axit 4-(4-clophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic (1,5 đương lượng) tiếp theo là HATU (1,2 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và tiếp theo được pha loãng bằng HCl 1M và EtOAc. Các lớp được tách ra, và lớp hữu cơ được rửa bằng HCl 1M (2x), dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (2x), nước muối (1x), làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,46 (s, 0,5H), 8,30 (s, 0,5H), 8,80-8,75 (m, 0,5H), 8,70-8,65 (m, 0,5H), 7,49 (s, 0,5H), 7,42 (s, 0,5H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,17-7,15 (m, 1H), 6,75-6,72 (m, 0,5H), 6,55-6,50 (m, 0,5H), 5,30 (br s, 0,5H), 5,05-4,95 (m, 0,5H), 4,8-4,7 (m, 0,5H), 4,63-4,6 (m, 0,5H), 4,5-4,35 (m, 1H), 4,3 (br s, 0,5H), 4,1-4,0 (m, 0,5H), 3,93 (s, 1,5H), 3,84 (s, 1,5H), 3,45-3,3 (m, 0,5H), 3,2-3,05 (m, 0,5H), 2,4-2,25 (m, 0,5H), 2,23-2,2 (m, 0,5H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,7-1,6 (m, 1H), 1,16 (d, 1,5H), 0,89 (d, 1,5H) ppm; ESI-MS (m/z): 529,3 $[M+1]^+$.

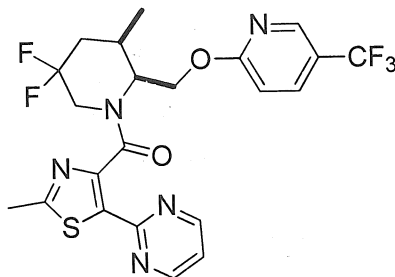
Các hợp chất 212-214, 216, 220 và 243 được điều chế theo cách tương tự như đối với Hợp chất 208.

Hợp chất 212: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)(1-metyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon



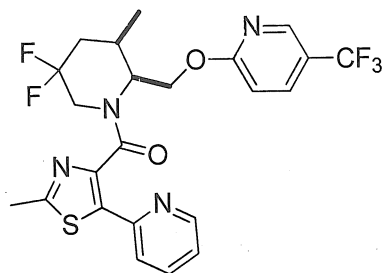
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,60 (d, 0,7H), 8,51 (s, 0,7H), 8,42 (d, 1,3H), 8,35 (s, 0,3H), 8,15-8,10 (m, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,05-7,0 (m, 0,4H), 6,95-6,92 (m, 0,6H), 6,84-6,80 (m, 1H), 5,30-5,15 (m, 1,2H), 4,86 (m, 1,3H), 4,56 (m, 0,8H), 4,2-4,05 (m, 0,6H), 3,97 (s, 2H), 3,84 (s, 1H), 3,82-3,7 (m, 1H), 3,65-3,5 (m, 0,6H), 3,35-3,2 (m, 0,4H), 2,5-2,3 (m, 1,4H), 2,25-2,05 (m, 1,6H), 1,19 (d, 2H), 0,95 (d, 1H) ppm; ESI-MS (m/z): 497,3 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 213: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)(2-metyl-5-(pyrimidin-2-yl)thiazol-4-yl)metanon



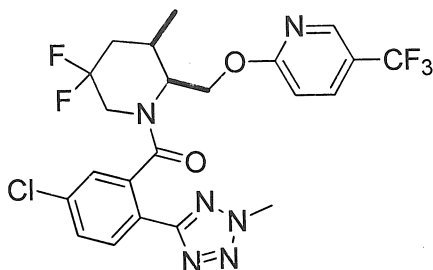
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,64-8,63 (m, 0,7H), 8,51-8,48 (m, 2H), 8,33 (s, 0,3H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 0,4H), 7,01-6,95 (m, 0,6H), 6,83-6,8 (m, 1H), 5,25-5,15 (br m, 1H), 4,90-4,87 (m, 1,3H), 4,57-4,54 (m, 0,7H), 3,95 (br s, 0,4H), 3,75-3,55 (m, 1,4H), 3,4-3,25 (m, 0,4H), 2,76 (s, 2H), 2,64 (s, 1H), 2,5-2,3 (m, 1H), 2,25-2,1 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 1,4H), 1,9-1,7 (m, 1,8H), 1,7-1,6 (m, 0,6H), 1,19 (d, 2H), 0,96 (d, 1H) ppm; ESI-MS (m/z): 514,08 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 214: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)(2-metyl-5-(pyridin-2-yl)thiazol-4-yl)metanon



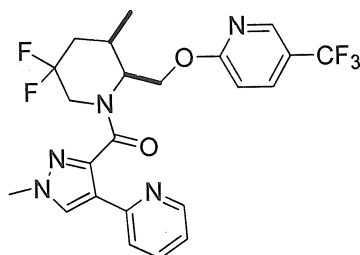
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,77-8,73 (m, 1H), 8,46-8,41 (m, 2H), 7,90-7,82 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,0-6,9 (m, 0,6H), 5,35-5,30 (m, 0,7H), 5,05-4,95 (m, 0,8H), 4,85-4,70 (m, 3H), 4,5-4,3 (m, 1H), 3,8-3,6 (m, 0,9H), 3,5-3,3 (m, 1H), 2,98 (s, 1,5H), 2,90 (s, 1,5H), 2,5-2,3 (m, 1H), 2,25-2,1 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 3H), 1,20 (d, 2H), 0,88 (d, 1H) ppm; ESI-MS (m/z): 513,3 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 216: (5-clo-2-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)phenyl)((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)metanon



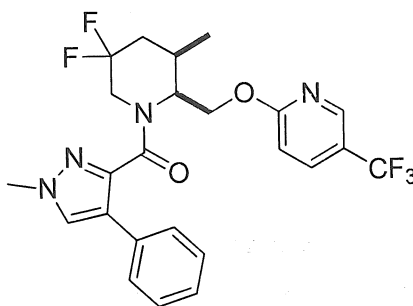
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,50-8,36 (m, 1,0H), 8,15-8,05 (m, 1,0H), 7,92-7,75 (m, 1,0H), 7,55-7,35 (m, 3,0H), 7,0-6,8 (m, 1,0H), 5,4-5,3 (m, 2,0H), 5,15-4,95 (m, 1,0H), 4,85-4,65 (m, 1,0H), 4,36 (s, 2,0H), 4,15 (s, 1,0H), 3,90-3,8 (m, 0,4H), 3,7-3,4 (m, 1,2H), 3,25-3,05 (m, 0,3H), 2,25-2,15 (m, 2,0H), 1,21 (d, 2,0H), 0,90 (d, 1,0H) ppm; ESI-MS (m/z): 553,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Hợp chất 220: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)(1-metyl-4-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon



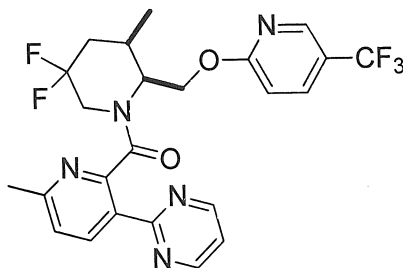
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,6 (br s, 0,5H), 8,5 (br s, 0,5H), 8,4 (br s, 0,5H), 8,3 (br s, 0,5H), 7,9-7,8 (m, 1H), 7,8-7,5 (m, 3H), 7,2 (m, 0,5H), 7,05 (m, 0,5H), 6,8 (d, 0,5H), 6,6 (d, 0,5H), 5,4 (m, 0,5H), 5,1 (m, 0,5H), 4,9-4,7 (m, 1H), 4,6-4,4 (m, 1H), 4,35 (m, 0,5H), 4,0 (m, 0,5H), 3,95 (s, 1,5H), 3,8 (s, 1,5H), 3,6-3,5 (m, 0,5H), 3,3-3,2 (m, 0,5H), 2,4-1,7 (m, 3H), 1,2 (d, 1,5H), 0,95 (d, 1,5H); ESI-MS (m/z): 496,0 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 243: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)(1-metyl-4-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)metanon

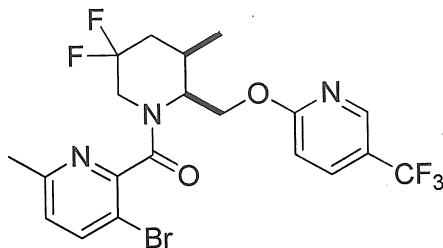


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,6-8,47 (m, 1,0H), 8,4-8,31 (m, 1,0H), 7,94-7,89 (m, 1,0H), 7,85-7,75 (m, 0,5H), 7,7-7,6 (m, 1,5H), 7,6-7,45 (m, 2,0H), 7,2-7,1 (m, 0,5H), 7,1-7,0 (m, 0,5H), 6,85-6,75 (m, 0,5H), 6,55-6,5 (m, 0,5H), 5,4-5,35 (m, 0,5H), 5,1-5,0 (m, 0,5H), 4,85-4,7 (m, 1,0H), 4,55-4,4 (m, 1,0H), 4,4-4,3 (m, 0,5H), 4,1-4,0 (m, 0,5H), 3,94 (s, 1,5H), 3,85 (s, 1,5H), 3,6-3,55 (m, 0,5H), 3,3-3,15 (m, 0,5H), 2,4-2,3 (m, 0,5H), 2,25-2,2 (m, 0,5H), 2,1-2,05 (m, 1,0H), 1,7-1,6 (m, 1,0H), 1,19 (d, 1,5H), 0,93 (d, 1,5H) ppm; ESI-MS (m/z): 495,97 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 215: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon



Bước 1: (3-bromo-6-metylpyridin-2-yl)((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)metanon

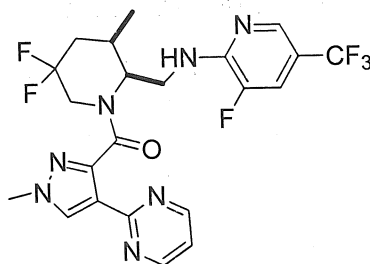


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất 208 bằng cách sử dụng 2-(((2S,3R)-5,5-diflo-3-methylpiperidin-2-yl)metoxy)-5-(triflometyl)pyridin và axit 3-bromo-6-metylpicolinic.

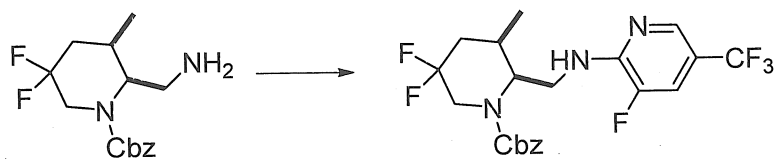
Bước 2: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon

Dung dịch chứa (3-bromo-6-metylpyridin-2-yl)((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)metanon (1 đương lượng) và 2-(tributylstannyl)pyrimidin (1,2 đương lượng) trong DMF được bổ sung Pd(PPh₃)₄ (10% mol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 120°C trong 2 giờ trong thiết bị phản ứng vi sóng và tiếp theo hỗn hợp này được làm lạnh và cô. Chất thô thu được được hòa tan bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước muối, làm khô (MgSO₄) và cô. Chất thô này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO₂ (EtOAc/hex) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,69-8,67 (m, 1,0H), 8,58-8,54 (m, 1,6H), 8,47-8,45 (m, 1,0H), 8,45-8,4 (m, 0,4H), 7,74-7,72 (m, 1,0H), 7,3-7,27 (m, 1,0H), 7,2-7,15 (m, 0,4H), 7,05-7,0 (m, 0,6H), 6,8-6,75 (m, 1,0H), 5,15-5,05 (m, 1,0H), 4,85-4,8 (m, 1,0H), 4,7-4,6 (m, 1,0H), 3,8-3,75 (m, 0,5H), 3,6-3,45 (m, 1,0H), 3,4-3,25 (m, 0,5H), 2,57 (s, 1,6H), 2,50 (s, 1,4H), 2,45-2,4 (m, 0,4H), 2,4-2,3 (m, 0,6H), 2,2-2,0 (m, 2,0H), 1,12 (d, 1,6H), 0,86 (d, 1,4H) ppm; ESI-MS (m/z): 508,4 [M+1]⁺.

Hợp chất 228: ((2S,3R)-5,5-diflo-2-(((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)metyl)-3-methylpiperidin-1-yl)(1-metyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon

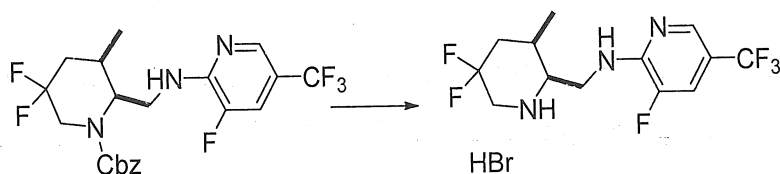


Bước 1: (2S,3R)-benzyl 5,5-diflo-2-(((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)metyl)-3-metylpiperidin-1-carboxylat



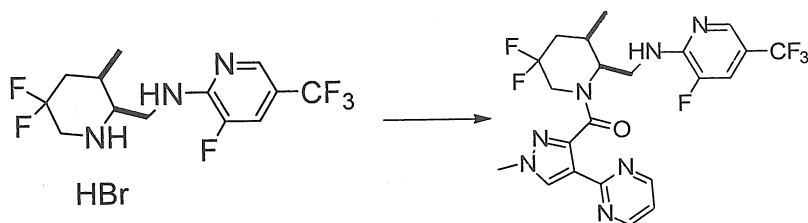
Hỗn hợp của (2S,3R)-benzyl 2-(aminometyl)-5,5-diflo-3-metylpiperidin-1-carboxylat (1 đương lượng) và Cs_2CO_3 (2 đương lượng) trong DMF (20mL) được bổ sung 2,3-diflo-5-(triflometyl)pyridin (3 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trong đó nguyên liệu coi như được tiêu thụ như được chỉ ra bởi HPLC phân tích đảo pha. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, và được pha loãng bằng EtOAc, và nước. Các lớp được tách ra, và pha hữu cơ được rửa bằng nước (3x), nước muối, làm khô (MgSO_4) và cô. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (EtOAc/hex) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu gần như không màu hóa rắn. ESI-MS (m/z): 462,2 $[\text{M}+1]^+$.

Bước 2: N-(((2S,3R)-5,5-diflo-3-metylpiperidin-2-yl)metyl)-3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-amin hydrobromua



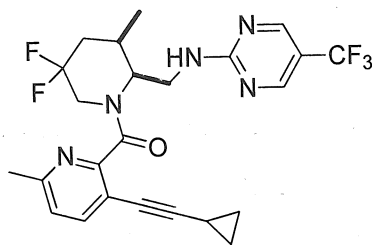
Carbamat từ bước trước đó được bổ sung vào dung dịch 30% HBr trong HOAc. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (1-3 giờ) cho đến khi nguyên liệu được tiêu thụ như được chỉ ra bởi phân tích HPLC. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng nhạt và được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS (m/z): 328,3 $[\text{M}+1]^+$.

Bước 3: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(1-metyl-4-(4-metylpiperidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon



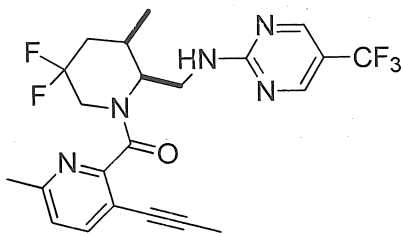
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất 1 bằng cách sử dụng axit 1-metyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic ở Bước 3. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,65 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,25 (s, 0,5H), 8,2 (s, 0,5H), 8,15 (s, 0,5H), 8,1 (s, 0,5H), 7,35-7,2 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,7-6,6 (m, 1H), 5,35-5,2 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 0,5H), 4,15-4,05 (m, 0,5H), 4,0 (s, 1,5H), 3,95 (s, 1,5H), 3,9-3,8 (m, 0,5H), 3,6-3,5 (m, 0,5H), 3,5-3,3 (m, 1,5H), 3,2-3,05 (m, 0,5H), 2,5-2,4 (m, 1H), 2,2-2,1 (m, 1H), 2-1,6 (m, 1H), 1,25 (d, 1,5H), 1,0 (d, 1,5H); ESI-MS (m/z): 513,7 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 234: (3-(xyclopropyletynyl)-6-metylpyridin-2-yl)((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)metanon



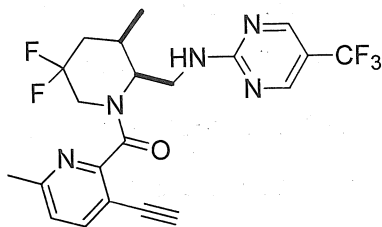
Dung dịch chứa (3-bromo-6-metylpyridin-2-yl)((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)metanon (1 đương lượng) và etynylxyclopropan (1,2 đương lượng) trong diisopropylamin được bổ sung CuI (0,1 đương lượng), và $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (5% mol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 85°C trong 14 giờ, và tiếp theo được làm lạnh và cô. Chất thô được hấp thụ trong EtOAc và được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Chất thô này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (EtOAc/hex) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (MeOD , 400 MHz) δ 8,65-8,45 (m, 1,0H), 8,3-8,25 (s, 0,7H), 7,75-7,55 (m, 1,0H), 7,4-7,3 (s, 0,3H), 7,25-7,05 (m, 1,0H), 5,4-5,3 (m, 0,7H), 4,05-3,95 (m, 1,0H), 3,7-3,6 (m, 1,0H), 2,86 (s, 0,5H), 2,66 (s, 2,5H), 2,1-2,0 (m, 4,0H), 1,65-1,55 (m, 1,0H), 1,45-1,4 (m, 1,0H), 1,23 (d, 0,5H), 1,07 (d, 2,5H), 0,9-0,8 (m, 4,0H) ppm; ESI-MS (m/z): 494,4 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 235: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(6-metyl-3-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)metanon



Dung dịch chứa (3-bromo-6-metylpyridin-2-yl)((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)metanon (1 đương lượng) và tributyl(prop-1-yn-1-yl)stanan (1,2 đương lượng) trong DMF được bổ sung CsF (2 đương lượng), CuI (0,1 đương lượng), và Pd(Ph₃P)₄ (5% mol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 12 giờ, và tiếp theo được làm lạnh và cô. Chất thô được hấp thụ trong EtOAc và được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không. Chất thô này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO₂ (EtOAc/hex) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8,50 (s, 1,0H), 8,27 (s, 1,0H), 8,57-8,54 (m, 1,0H), 7,12-7,09 (m, 1,0H), 5,4-5,3 (m, 1,0H), 4,15-3,95 (m, 1,0H), 3,7-3,6 (m, 1,0H), 3,6-3,4 (m, 2,0H), 2,65-2,55 (m, 1,0H), 2,5-2,4 (m, 1,0H), 2,34 (s, 3,0H), 2,2-2,1 (m, 4,0H), 1,06 (d, 3,0H) ppm; ESI-MS (m/z): 468,32 [M+1]⁺.

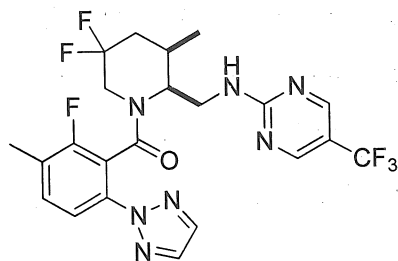
Hợp chất 236: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(3-etynyl-6-metylpyridin-2-yl)metanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất 235 bằng cách sử dụng tributyl(etynyl)stanan. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,51-8,47 (m, 2,0H), 7,95-7,85 (s, 0,7H), 7,81-7,71 (m, 1,0H), 7,22-7,14 (m, 1,0H), 6,05-6,0 (m, 0,3H), 5,3-5,2 (m, 0,3H), 5,15-5,05 (m, 0,7H), 3,90-3,7 (m, 2,0H), 3,55-3,45 (m, 0,5H), 3,4-3,3 (m, 1,5H), 3,1-2,95 (m, 1,0H), 2,67 (s,

2,1H), 2,52 (s, 0,9H), 2,45-2,35 (m, 1,0H), 2,25-2,15 (m, 1,0H), 1,95-1,80 (m, 1,0H), 1,20 (d, 0,9H), 1,01 (d, 2,1H) ppm; ESI-MS (m/z): 454,27 [M+1]⁺.

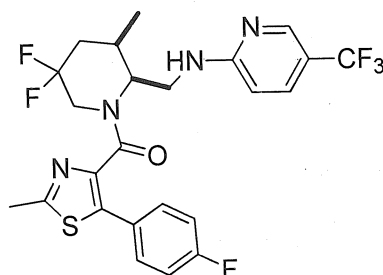
Hợp chất 251: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(2-flo-3-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon



Axit 2-flo-3-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic trong CH₂Cl₂ được bổ sung SOCl₂. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 50°C trong 3 giờ, và tiếp theo được cô trong chân không. Dung dịch chứa clorua axit trong CH₂Cl₂ này được bổ sung vào dung dịch chứa N-(((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-piperidin-2-yl)metyl)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-amin hydrobromua và DIEA (4 đương lượng) trong CH₂Cl₂. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi piperidin nguyên liệu được tiêu thụ như được chỉ ra bằng phân tích HPLC. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và tiếp theo được hấp thụ vào EtOAc và được rửa bằng HCl 1M, dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, nước muối, làm khô (MgSO₄) và cô. Tinh chế bằng sắc ký trên SiO₂ (EtOAc/hex) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn. ESI-MS (m/z): 514,1 [M+1]⁺.

Tổng hợp Hợp chất 185 và Hợp chất 129

Hợp chất 185: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(5-(4-flophenyl)-2-metylthiazol-4-yl)metanon



Bước 1: (2S,3R)-benzyl 5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-carboxylat.

Hỗn hợp của hợp chất amin thô r (1 đương lượng) và K_2CO_3 (2 đương lượng) trong DMF (20mL) được bổ sung 2-flo-5-(triflometyl)pyridin (3 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến $80^\circ C$ trong 2 giờ trong đó nguyên liệu coi như được tiêu thụ như được chỉ ra bởi HPLC phân tích đảo pha. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, và được pha loãng bằng EtOAc, và nước. Các lớp được tách ra, và pha hữu cơ được rửa bằng nước (3x), nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (EtOAc/hex) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu gần như không màu hóa rắn. ESI-MS (m/z): 444,4 $[M+1]^+$.

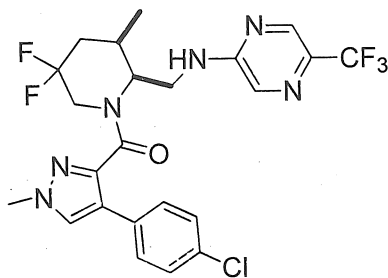
Bước 2: N-(((2S,3R)-5,5-diflo-3-metylpiperidin-2-yl)metyl)-5-(triflometyl)pyridin-2-amin hydrobromua.

Carbamat từ bước trước đó được bổ sung vào dung dịch 30% HBr trong HOAc. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (1-3 giờ) cho đến khi nguyên liệu được tiêu thụ như được chỉ ra bởi phân tích HPLC. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng nhạt và được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS (m/z): 310,3 $[M+1]^+$.

Bước 3: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(5-(4-flophenyl)-2-metylthiazol-4-yl)metanon.

Dung dịch chứa N-(((2S,3R)-5,5-diflo-3-metylpiperidin-2-yl)metyl)-5-(triflometyl)pyridin-2-amin hydrobromua (10mg) trong DMF (0,5mL) được bổ sung DIEA (3 đương lượng) tiếp theo là axit 5-(4-flophenyl)-2-metylthiazol-4-carboxylic (6mg) và HATU (8mg). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ, và tiếp theo được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng HCl 1M, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, làm khô ($MgSO_4$), và cô. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (EtOAc/hex) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu hóa rắn. ESI-MS (m/z): 529,5 $[M+1]^+$.

Hợp chất 129: (4-(4-clophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)metanon



Bước 1: (2S,3R)-benzyl 5,5-difluoro-3-methyl-2-(((5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl)amino)methyl)piperidin-1-carboxylat.

Hỗn hợp của hợp chất amin thô r (1 đương lượng) và K_2CO_3 (2 đương lượng) trong DMF (20mL) được bổ sung 2-clo-5-(trifluoromethyl)pyrazin (1,5 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến $80^\circ C$ trong 2 giờ trong đó nguyên liệu coi như được tiêu thụ như được chỉ ra bởi HPLC phân tích đảo pha. Hỗn hợp phản ứng thu được được làm lạnh, và được pha loãng bằng EtOAc và nước. Các lớp được tách ra, và pha hữu cơ được rửa bằng nước (3x), nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (EtOAc/hex) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ESI-MS (m/z): 445,4 $[M+1]^+$.

Bước 2: N-(((2S,3R)-5,5-difluoro-3-methylpiperidin-2-yl)methyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-amin hydrobromua.

Carbamat từ bước trước đó được bổ sung vào dung dịch 30% HBr trong HOAc. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (1-3 giờ) cho đến khi nguyên liệu được tiêu thụ như được chỉ ra bởi phân tích HPLC. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng nhạt và được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS (m/z): 311,3 $[M+1]^+$.

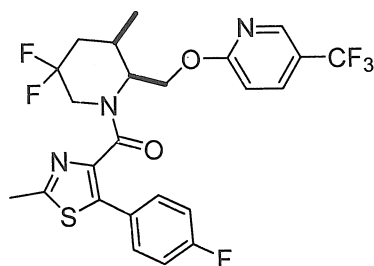
Bước 3: (4-(4-clophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metyl-2-(((5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl)amino)methyl)piperidin-1-yl)metanon.

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình chung giống như được mô tả đối với Hợp chất 1, Bước 3 bằng cách sử dụng N-(((2S,3R)-5,5-difluoro-3-methylpiperidin-2-yl)methyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-amin hydrobromua và axit 4-(4-clophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký trên

silicagel (EtOAc/hex) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt mà dầu này sẽ hóa rắn. ESI-MS (m/z): 529,9 [M+1]⁺.

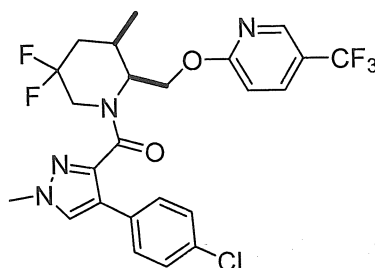
Các hợp chất 207, 208, 212, 213, 214, 215, 216, 220, 222, 223 và 228 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả ở trên đối với Hợp chất 185 và Hợp chất 129.

Hợp chất 207: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)(5-(4-flophenyl)-2-metylthiazol-4-yl)metanon



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,45 (s, 0,4H), 8,30 (s, 0,6H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,11-7,07 (t, 1H), 6,97-6,92 (t, 1H), 6,76-6,72 (t, 1H), 5,2 (br s, 0,4H), 5,0-4,9 (m, 0,6H), 4,75-4,7 (m, 1H), 4,6-4,5 (m, 0,5H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,10 (br s, 0,5H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,50-3,35 (m, 0,5H), 3,15-3,05 (m, 0,5H), 2,69 (s, 1,3H), 2,59 (s, 1,7H), 2,30-1,8 (m, 2H), 1,15 (d, 1,2H), 0,86 (d, 1,8H); ESI-MS (m/z): 530,3 [M+1]⁺.

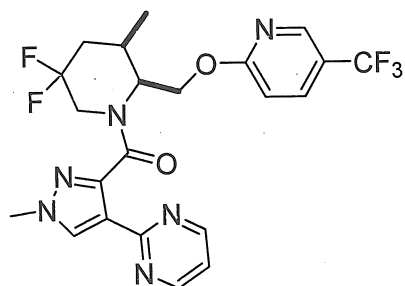
Hợp chất 208: (4-(4-clophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)metanon



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,46 (s, 0,5H), 8,30 (s, 0,5H), 7,80-7,75 (dd, 0,5H), 7,70-7,65 (dd, 0,5H), 7,49 (s, 0,5H), 7,42 (s, 0,5H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,2 (d, 1H), 6,75 (d, 0,5H), 6,55 (d, 0,5H), 5,30 (br s, 0,5H), 5,05-4,95 (m, 0,5H), 4,8-4,7 (m, 0,5H), 4,63-4,6 (m, 0,5H), 4,5-4,4 (m, 1H), 4,3 (br s, 0,5H), 4,1-4,0 (m, 0,5H), 3,93 (s, 1,5H), 3,84 (s, 1,5H), 3,45-3,3 (m, 0,5H), 3,2-3,05 (m, 0,5H), 2,3-2,25 (m, 0,5H),

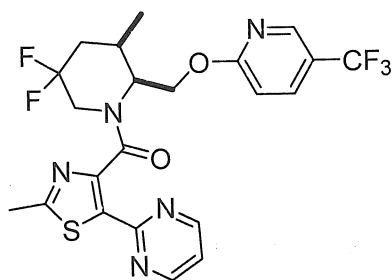
2,23-2,2 (m, 0,5H), 2,05-1,7 (m, 2H), 1,16 (d, 1,5H), 0,89 (d, 1,5H); ESI-MS (m/z): 529,3 [M+1]⁺.

Hợp chất 212: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)(1-metyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon



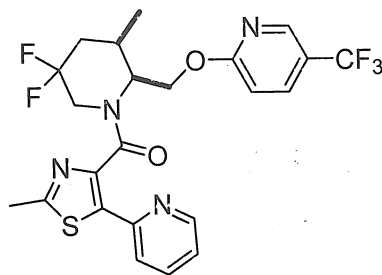
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,60 (d, 0,7H), 8,51 (s, 0,7H), 8,42 (d, 1,3H), 8,35 (s, 0,3H), 8,15-8,10 (m, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,05-7,0 (m, 0,4H), 6,95-6,92 (m, 0,6H), 6,84-6,80 (m, 1H), 5,30-5,15 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,2-4,05 (m, 0,3H), 3,97 (s, 2H), 3,84 (s, 1H), 3,82-3,7 (m, 0,7H), 3,65-3,5 (m, 0,6H), 3,35-3,2 (m, 0,4H), 2,5-2,3 (m, 1H), 2,25-2,05 (m, 2H), 1,19 (d, 2H), 0,95 (d, 1H); ESI-MS (m/z): 497,3 [M+1]⁺.

Hợp chất 213: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)(2-metyl-5-(pyrimidin-2-yl)thiazol-4-yl)metanon



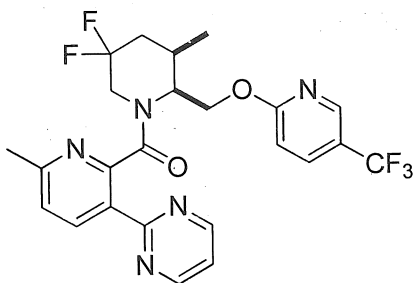
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,64-8,63 (d, 0,7H), 6,62 (br s, 0,7H), 8,5 (d, 1,3H), 8,33 (s, 0,3H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,09-7,05 (t, 0,4H), 7,01-6,95 (t, 0,6H), 6,83-6,8 (m, 1H), 5,25-5,15 (m, 1H), 4,90-4,87 (m, 1,3H), 4,57-4,54 (m, 0,7H), 3,95 (m, 0,4H), 3,75-3,55 (m, 1,2H), 3,4-3,25 (m, 0,4H), 2,76 (s, 2H), 2,64 (s, 1H), 2,5-2,3 (m, 1H), 2,4-1,8 (m, 2H), 1,19 (d, 2H), 0,96 (d, 1H); ESI-MS (m/z): 514,08 [M+1]⁺.

Hợp chất 214: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)(2-metyl-5-(pyridin-2-yl)thiazol-4-yl)metanon



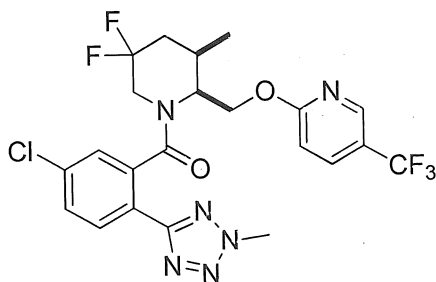
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,77-8,73 (m, 1H), 8,46-8,41 (m, 2H), 7,90-7,82 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,0-6,9 (m, 0,6H), 5,35-5,30 (m, 0,5H), 5,05-4,95 (m, 0,5H), 4,85-4,70 (m, 2,5H), 4,5-4,3 (m, 0,5H), 3,8-3,6 (m, 0,5H), 3,5-3,3 (m, 0,5H), 2,98 (s, 1,5H), 2,9 (s, 1,5H), 2,8-2,6 (s, 1H), 2,4-2,3 (m, 1H), 2,25-1,8 (m, 1H), 1,2 (d, 2H), 0,9 (d, 1H); ESI-MS (m/z): 513,3 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 215: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon



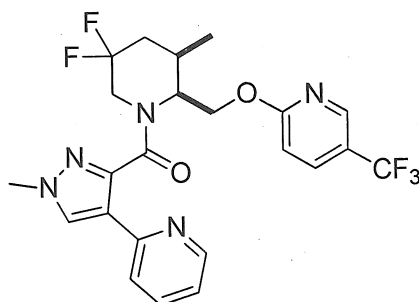
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,67 (d, 1H), 8,63-8,55 (m, 1,6H), 8,5 (s, 1H), 8,35 (br s, 0,4H), 7,8-7,7 (m, 1H), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,25 (t, 0,5H), 7,05 (t, 0,5H), 6,8 (t, 1H), 5,2-5,1 (m, 1H), 4,9-4,85 (m, 1H), 4,7-4,6 (m, 1H), 3,8 (br s, 0,5H), 3,65-3,45 (m, 1H), 3,4-3,25 (m, 0,5H), 2,6 (s, 1,6H), 2,5 (s, 1,4H), 2,5-2,3 (m, 1H), 2,2-1,9 (m, 2H), 1,2 (d, 1,5H), 0,9 (d, 1,5H); ESI-MS (m/z): 508,4 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 216: (5-clo-2-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)phenyl)((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)metanon



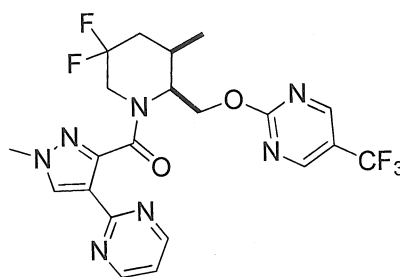
ESI-MS (m/z): 531,3 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 220: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)(1-metyl-4-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon



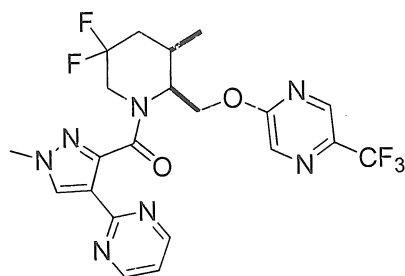
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,6 (br s, 0,5H), 8,5 (br s, 0,5H), 8,4 (br s, 0,5H), 8,3 (br s, 0,5H), 7,9-7,8 (m, 1H), 7,8-7,5 (m, 3H), 7,2 (m, 0,5H), 7,05 (m, 0,5H), 6,8 (d, 0,5H), 6,6 (d, 0,5H), 5,4 (m, 0,5H), 5,1 (m, 0,5H), 4,9-4,7 (m, 1H), 4,6-4,4 (m, 1H), 4,35 (m, 0,5H), 4,0 (m, 0,5H), 3,95 (s, 1,5H), 3,8 (s, 1,5H), 3,6-3,5 (m, 0,5H), 3,3-3,2 (m, 0,5H), 2,4-1,7 (m, 3H), 1,2 (d, 1,5H), 0,95 (d, 1,5H); ESI-MS (m/z): 496,0 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 222: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)(1-metyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon



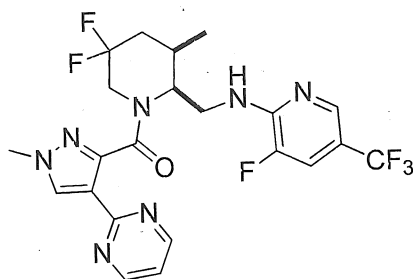
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,8 (s, 1,4H), 8,7 (s, 0,6H), 8,6 (d, 0,6H), 8,5 (d, 1,4H), 8,15 (s, 0,7H), 8,1 (s, 0,3H), 7,2 (m, 0,5H), 7,0 (t, 0,3H), 6,9 (t, 0,7H), 5,4-5,2 (m, 1H), 5,0-4,9 (m, 2H), 4,2-4,1 (m, 0,3H), 4,0 (s, 2H), 3,9 (s, 1H), 3,9-3,8 (m, 0,7H), 3,75-3,6 (m, 0,7H), 3,4 (m, 0,3H), 2,5-2,4 (m, 1H), 2,4-2,0 (m, 2H), 1,2 (d, 2H), 1,0 (d, 1H); ESI-MS (m/z): 498,3 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 223: ((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)(1-metyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon



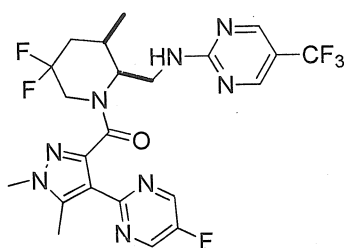
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,65 (d, 1H), 8,6 (s, 0,5H), 8,5 (d, 1,5H), 8,4 (s, 0,5H), 8,3 (s, 0,5H), 8,15 (s, 0,55H), 8,0 (s, 0,45H), 7,05 (t, 0,4H), 7,0 (m, 0,6H), 5,4-5,35 (m, 0,5H), 5,3 (t, 0,5H), 4,9 (dd, 1H), 4,7-4,6 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 0,5H), 4,0 (s, 1,6H), 3,9-3,8 (m, 0,5H), 3,8 (s, 1,4H), 3,6-3,5 (m, 0,5H), 3,45-3,35 (m, 0,5H), 2,5-2,4 (m, 1H), 2,3-1,9 (m, 2H), 1,2 (d, 1,6H), 1,0 (d, 1,4H); ESI-MS (m/z): 498,2 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 228: ((2S,3R)-5,5-difluoro-2-(((3-fluoro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)amino)methyl)-3-methylpiperidin-1-yl)(1-methyl-4-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)metanon



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,65 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,25 (s, 0,5H), 8,2 (s, 0,5H), 8,15 (s, 0,5H), 8,1 (s, 0,5H), 7,35-7,2 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,7-6,6 (m, 1H), 5,35-5,2 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 0,5H), 4,15-4,05 (m, 0,5H), 4,0 (s, 1,5H), 3,95 (s, 1,5H), 3,9-3,8 (m, 0,5H), 3,6-3,5 (m, 0,5H), 3,5-3,3 (m, 1,5H), 3,2-3,05 (m, 0,5H), 2,5-2,4 (m, 1H), 2,2-2,1 (m, 1H), 2-1,6 (m, 1H), 1,25 (d, 1,5H), 1,0 (d, 1,5H); ESI-MS (m/z): 513,7 $[\text{M}+1]^+$.

Hợp chất 264: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-methyl-2-(((5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)amino)methyl)piperidin-1-yl)(4-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)metanon



ESI-MS (m/z): 529,1 [M+1]⁺.

Bảng 2: Xác định đặc điểm của hợp chất được lấy làm ví dụ bằng MS

Hợp chất #	MS (m/z)	Hợp chất #	MS (m/z)	Hợp chất #	MS (m/z)
1	500,2	33	529,1	65	512,2
2	466,19	34	495,19	66	530,13
3	501,2	35	525,14	67	530,12
4	517,1	36	496,08	68	530,12
5	496,2	37	462,2	69	496,15
6	462,2	38	514,15	70	513,13
7	510,2	39	510,21	71	479,15
8	511,2	40	510,21	72	531,16
9	477,2	41	474,22	73	497,17
10	516,2	42	514,1	74	527,19
11	482,2	43	480,1	75	527,13
12	497,1	44	510,2	76	527,08
13	463,25	45	526,26	77	527,2
14	507,2	46	510,16	78	543,08
15	473,2	47	526,22	79	531,17
16	507,2	48	512,2	80	543,13
17	508,2	49	514,09	81	514,15
18	474,05	50	480,06	82	496,2
19	531,2	51	506,2	83	497,16
20	455,2	52	472,05	84	514,14
21	495,16	53	500,05	85	496,07
22	461,15	54	511,2	86	462,17
23	513,2	55	506,94	87	497,2
24	509,15	56	526,92	88	463,15
25	513,11	57	493,3	89	510,2
26	509,15	58	531,19	90	496,2
27	529,18	59	497,18	91	512,13
28	495,15	60	526,14	92	478,12
29	525,09	61	542,08	93	496,06
30	513,13	62	542,05	94	462,06
31	479,16	63	526,11	95	496,06
32	509,18	64	526,09	96	462,15

Hợp chất #	MS (m/z)	Hợp chất #	MS (m/z)	Hợp chất #	MS (m/z)
97	497,38	141	542,1	185	529,14
98	463,2	142	542,14	186	525,11
99	517,2	143	530,07	187	525,17
100	488,1	144	530,07	188	541,16

101	517,2
102	526,2
103	543,09
104	543,16
105	543,15
106	543,16
107	539,19
108	539,26
109	555,23
110	555,23
111	542,17
112	560,17
113	560,2
114	560,19
115	556,2
116	556,19
117	556,2
118	572,23
119	572,19
120	495,07
121	513,05
122	509,16
123	509,15
124	525,16
125	525,07
126	513,14
127	513,18
128	529,09
129	529,13
130	496,23
131	514,13
132	510,22
133	510,28
134	510,19
135	526,24
136	526,2
137	530,15
138	526,13
139	526,13
140	512,12

Hợp chất #	MS (m/z)
230	496,8
231	521,3

145	526,08
146	531,1
147	527,2
148	527,14
149	527,2
150	531,06
151	543,17
152	527,19
153	497,1
154	516,1
155	496,16
156	497,15
157	496,1
158	496,06
159	497,24
160	512,04
161	531,15
162	509,22
163	509,14
164	509,2
165	525,1
166	525,23
167	495,2
168	511,17
169	512,13
170	494,15
171	512,11
172	512,1
173	508,09
174	496,17
175	508,2
176	524,14
177	524,19
178	528,24
179	528,18
180	515,2
181	510,21
182	530,16
183	507,16
184	513,06

Hợp chất #	MS (m/z)
239	490,43
240	512,4

189	541,16
190	511,18
191	529,16
192	529,16
193	525,14
194	526,14
195	512,1
196	526,17
197	526,05
198	526,18
199	542,17
200	496,15
201	509,23
202	512,5
203	550,2
204	496,9
205	512,73
206	510,14
207	530,25
208	529,3
210	494,95
211	513,2
212	497,3
213	514,08
214	513,3
215	508,4
216	553,2
217	515,3
218	531,3
219	511,3
220	496,0
221	529,9
222	498,3
223	498,2
224	497,32
225	511,4
226	565,3
227	530,3
228	513,7
229	563,7

Hợp chất #	MS (m/z)
248	514,79
249	531,35

232	511,0
233	511,1
234	494,4
235	468,32
236	454,27
237	525,40
238	565,70

241	497,3
242	532,3
243	495,97
244	515,86
245	532,87
246	515,86
247	514,79

250	500,19
253	511,2
254	461,06
264	529,1

Ví dụ 2: Thử nghiệm chức năng trên cơ sở tế bào thụ thể Orexin

Đo $[Ca^{2+}]_i$ bằng cách sử dụng FLIPR: Các tế bào CHO-OX₁ hoặc CHO-OX₂ được cấy vào các đĩa 384 lỗ có thành màu đen và đáy trong (Corning, catalog #3712) ở mật độ 20.000 tế bào/lỗ trong môi trường F12-K có bổ sung 10% FBS và tiếp theo được ủ trong thiết bị ủ có 5% CO₂, 37°C qua đêm để đạt tới mức nhập dòng 90%. Các tế bào này được ủ với thể tích bằng nhau của dung dịch đệm tải calcium⁶ (Molecular Devices, Inc.) chứa 2,5 mM probenecid ở 37 °C trong 2 giờ, tiếp theo là hợp chất thử nghiệm (giới hạn liều 0,1 nM – 10 µM) trong 30 phút nữa. Tiếp theo, các đĩa được đặt vào FLIPR (Molecular Devices, Inc.) để theo dõi sự phát huỳnh quang (λ kích thích 488 nm, λ phát xạ 540 nm) trước và sau khi bổ sung EC₉₀ [OX]. Kết quả đối với hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) hoặc (Va) được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3: Hoạt tính sinh học IC₅₀ của các hợp chất được lấy làm ví dụ đối với OX₁ và OX₂.

Hợp chất #	OX2, IC50 (nM)	OX1, IC50 (nM)
200	>5000	4
210	>5000	250
203	3700	>5000
202	>5000	150
97	>5000	12
13	>5000	15
129	3500	4
33	4700	4
206	NT	22
205	>5000	52
187	3000	7
186	>5000	6
177	170	6
197	>5000	3
175	4136	4

174	>5000	4
204	>5000	40
147	>5000	5
148	>5000	6
45	>5000	47
48	>5000	607
29	>5000	4
135	>5000	19
136	>5000	40
124	1000	4
125	>5000	4
139	>5000	10
125	>5000	2
138	>5000	6
137	NT	5
132	>5000	7
63	>5000	3
134	>5000	4
123	>5000	2
133	>5000	11
64	>5000	4
122	>5000	5
76	>5000	10
75	>5000	12
74	>5000	6
44	>5000	10
24	>5000	385
26	>5000	4
32	>5000	12
39	>5000	1160
32	>5000	6
46	>5000	7
38	>5000	150
23	>5000	3
25	>5000	4
121	>5000	5
161	>5000	9
182	NT	17
85	>5000	12
183	>5000	12
167	>5000	5
142	>5000	4
141	NT	6
151	>5000	11
150	>5000	3

77	>5000	4
78	>5000	2
210	>5000	122
209	>5000	280
95	>5000	>1000
93	>5000	156
96	>5000	>1000
158	>5000	62
157	>5000	186
86	>5000	1388
85	>5000	30
156	>5000	>1000
87	>5000	>1000
155	>5000	38
154	>5000	12
92	>5000	24
90	>5000	206
153	>5000	27
20	>5000	87
83	>5000	56
72	>5000	237
84	>5000	130
41	>5000	>5000
82	>5000	45
81	>5000	102
42	>5000	>1000
22	>5000	7
211	>5000	2
130	>5000	6
120	>5000	2
21	>5000	2
89	>5000	23
91	>5000	7
19	>5000	10
15	>5000	46
14	>5000	52
17	>5000	8
70	>5000	5
31	>5000	4
30	>5000	3
101	1603	38
185	>5000	2
57	>5000	24
169	>5000	2
36	>5000	19

100	>5000	9
18	>5000	18
52	>5000	9
53	>5000	29
4	>5000	81
12	>5000	15
16	>5000	60
51	>5000	4
55	>5000	30
56	>5000	7
50	>5000	20
9	>5000	6
6	>5000	8
8	>5000	8
11	>5000	8
7	>5000	7
10	>5000	7
5	>5000	10
1	>5000	192
54	>5000	43
49	>5000	6
67	1113	5
66	2076	1
65	>5000	2
69	>5000	9
68	>5000	8
215	>5000	5
216	>5000	4
217	>5000	4
218	>5000	7
219	>5000	120
225	>5000	17
226	>5000	350
227	>5000	14
228	>5000	14
229	>5000	7
220	>5000	8
221	>5000	2
222	>5000	26
223	>5000	52
224	>5000	62
230	>5000	74
231	>5000	14
232	>5000	82
233	>5000	1

234	>5000	29
235	>5000	250
237	>5000	1700
238	>5000	>2000
239	>5000	29
240	>5000	29
241	>5000	>1000
242	>5000	5
243	>5000	8
244	>5000	1000
245	>5000	1000
246	>5000	4816
247	>5000	437
248	>5000	50
249	>5000	8
252	>5000	8
254	>5000	70
263	>5000	57
264	>5000	3

Ví dụ 3: Thử nghiệm tự dùng nicotin

Đối với tất cả các thử nghiệm, chuột cống có thể trọng 250-300 g được nuôi nhốt theo các nhóm 1-23 con/lồng, trong nhà nuôi động vật có kiểm soát nhiệt độ theo chu kỳ sáng/tối 12 giờ ngược (tắt đèn lúc 8 giờ sáng). Thức ăn và nước được cấp tùy thích cho đến khi bắt đầu huấn luyện tập tính. Trong quá trình huấn luyện, chuột được giới hạn thức ăn để duy trì ~85-90% thể trọng nuôi ăn tự do của chúng. Thử nghiệm tập tính diễn ra trong phần tối của chu kỳ sáng/tối nằm trong khoảng từ 9 giờ sáng đến 1 giờ chiều, trong phần sớm của pha tối của chu kỳ. Tất cả các quy trình đều được thực hiện gắn liền với Viện y tế quốc gia về chăm sóc và sử dụng động vật thí nghiệm (National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals) và được phê chuẩn bởi Ủy ban chăm sóc và sử dụng động vật (Institutional Animal Care and Use Committee of The Scripps Research Institute). Chuột được gây mê qua đường xông 1-3% isofluran trong oxy và ống thông silastic được lồng vào tĩnh mạch cổ. Nói vắn tắt, bộ ống thông gồm ống silastic dài 14 cm lắp vừa ống thông dò (Plastics One, Wallingford, CT), uốn cong tại góc vuông cong và bọc acrylic nha khoa. Ống thông được luồn dưới da từ lưng chuột đến tĩnh mạch cổ phải, và chiều dài 1 cm của đầu ống thông được lồng vào tĩnh mạch này. Sau phẫu thuật, ống thông được

bơm rửa hằng ngày bằng 0,1 mL dung dịch nước muối vô trùng được heparin hóa (30 đơn vị USP/ml). Sau 7 ngày phục hồi phẫu thuật, chuột được giới hạn thức ăn nhẹ đến 85-90% thể trọng nuôi ăn tự do của chúng và được huấn luyện đẩy đòn bẩy trong buồng quan sát được (Med Associates, St. Albans, VT) để lấy các viên thức ăn (20 mg; TestDiet, Richmond, IN) theo chế độ tăng cường với tỷ lệ cố định 5, thời gian tạm ngưng 20 giây (FR5TO20 s) trước khi cạy ống thông. Khi đạt được đáp ứng ổn định (> 25 viên/phiên), chuột được phép tự dùng nicotin qua đường IV (trong tĩnh mạch) bằng cách tự định hình trong các phiên 1 giờ hằng ngày, 7 ngày/tuần. Nicotin được phân phối qua ống vào ống thông IV bằng ống tiêm Razel (Med Associates). Mỗi phiên tự dùng nicotin được thực hiện bằng cách sử dụng hai đòn bẩy có thể thụt vào (1 hoạt động; 1 bất hoạt). Việc hoàn thành các tiêu chuẩn đáp ứng trên đòn bẩy hoạt động dẫn đến sự phân phối dịch truyền nicotin qua đường IV (0,03 mg/kg/lần truyền). Sau 1 tuần, liều nicotin được gia tăng đến 0,1 mg/kg/lần truyền đối với phần còn lại của thí nghiệm, bao gồm các phiên huấn luyện và thử tiếp theo. Việc phân phối toàn bộ dịch truyền nicotin trùng khớp với việc khởi đầu giai đoạn tạm ngưng (time-out: TO) 20 giây, báo hiệu bằng đèn báo nằm bên trên đòn bẩy. Trong giai đoạn TO, đáp ứng với đòn bẩy được ghi lại mà không có hệ quả được lập lịch. Sự tích hợp ống thông được thử bằng barbiturat tác dụng cực ngắn Brevital (metohexital natri; Eli Lilly) ở cuối thí nghiệm.

Ví dụ 4: Tính chịu chuyển hóa và thanh thải nội tại ở tế bào gan chuột cống

Các dung dịch gốc của hợp chất và hợp chất đối chứng được điều chế bằng 10 mM trong dung môi thích hợp, như DMSO. Môi trường L-15 được đặt vào bể nước 37°C và để ấm lên trong ít nhất 15 phút trước khi sử dụng. Đĩa dập tắt được chuẩn bị bằng cách bổ sung 80 μ L axetonitril vào mỗi lỗ của đĩa 96 lỗ. Trong đĩa 96 lỗ mới, dung dịch gốc 10 mM của hợp chất thử nghiệm và hợp chất đối chứng được pha loãng đến 100 μ M bằng cách kết hợp 198 μ L axetonitril và 2 μ L dung dịch gốc 10 mM. Lọ chứa tế bào gan chuột bảo quản lạnh được lấy ra khỏi kho và được duy trì ở nhiệt độ đông lạnh cho đến khi làm tan băng. Tế bào được làm tan băng càng nhanh càng tốt, trong bể nước 37°C có lắc nhẹ. Các lọ được giữ trong bể nước cho đến khi tất cả các tinh thể băng đã hòa tan và không còn quan sát được. Sau khi kết thúc tan băng, lọ được phun ethanol 70% và chuyển sang buồng an toàn sinh học. Thành phần trong lọ

được chuyển vào ống hình nón 50 mL chứa môi trường L-15. Tiếp theo, ống hình nón này được ly tâm ở tốc độ 50 g trong 3 phút ở nhiệt độ trong phòng và viên được tạo ra ở đáy ống. Sau khi hút, trước tiên viên được tạo huyền phù lại với thể tích nhỏ dung dịch đệm (~ 200 μ L) và tiếp theo được pha loãng đến 50 mL trong dung dịch đệm để ly tâm. Sau khi kết thúc ly tâm và hút, viên tế bào gan được tạo huyền phù lại trong môi trường ủ đủ để thu được $\sim 1,5 \times 10^6$ tế bào/mL.

Tiếp theo, tế bào được đếm bằng Cellometer® Vision. Tế bào có khả năng sống thấp (khả năng sống <80%) không được chấp nhận để sử dụng. Tiếp theo, các tế bào đã đếm được pha loãng bằng môi trường ủ đến mật độ tế bào hoạt động $1,0 \times 10^6$ tế bào sống/mL. 247,5 μ L tế bào gan được chuyển vào mỗi lỗ của đĩa nuôi cấy tế bào loại 96 lỗ và đĩa này được đặt lên máy lắc đĩa Eppendorf Thermomixer Comfort cho phép tế bào gan ấm lên trong 10 phút. 2,5 μ L hợp chất thử nghiệm hoặc hợp chất đối chứng 100 μ M được bổ sung vào lỗ ủ chứa tế bào và hỗn hợp này được trộn để thu được huyền phù đồng nhất trong 0,5 phút, mà khi thu được, được xác định là thời điểm 0,5 phút. Tại thời điểm 0,5 phút, 20 μ L hỗn hợp ủ được chuyển sang các lỗ trong "Đĩa dập tắt", tiếp theo là cuộn xoáy (rung). Đĩa dập tắt được ủ ở 37°C ở 900 vòng/phút trên máy lắc đĩa Eppendorf Thermomixer Comfort. Ở 5, 15, 30, 45, 60, 80, 100 và 120 phút, hệ thống ủ được trộn và các phần mẫu (20 μ L) được chuyển và ủ tại mỗi thời điểm sang các lỗ trong "Đĩa dập tắt" riêng, tiếp theo là cuộn xoáy. Đĩa dập tắt được ly tâm trong 20 phút ở 4.000 vòng/phút. Bốn hợp chất khác nhau được gộp vào một catxet và dùng cho phân tích LC/MS/M. Tất cả các bước ủ đều được thực hiện một lần.

Tất cả các phép tính đều được thực hiện bằng Microsoft Excel. Các vùng đỉnh được xác định từ các ảnh sắc ký ion chiết được. Thời gian bán hủy *in vitro* ($t_{1/2}$) của hợp chất gốc được xác định bằng phép phân tích hồi quy của đường cong Ln phần trăm hợp chất gốc biến mất theo thời gian. Mức thanh thải nội tại *in vitro* (Clint *in vitro*, tính bằng μ L/phút/ 10^6 tế bào) được xác định từ hệ số góc bằng cách sử dụng phương trình sau: Clint *in vitro* = kV/N : V = thể tích ủ (0,25 mL); N = số lượng tế bào gan/lỗ ($0,25 \times 10^6$ tế bào).

Bảng 4: Tính chịu chuyển hóa và thanh thải nội tại ở tế bào gan chuột cống

Hợp chất #	rHeps CLint
------------	-------------

	(ug/phút/10 ⁶ tế bào)
185	107
129	3,8

Ví dụ 5: Tính chịu chuyển hóa và thanh thải nội tại ở vi thể gan người

Vi thể gan người (Human Liver Microsome: HLM) được thu nhận từ người cho BD Gentest UltraPool 150 (lô số 38289) ở nồng độ 20 mg/mL protein. HLM được bảo quản trong máy kết đông -80°C. Trước khi sử dụng, HLM chung được lấy ra khỏi máy kết đông và làm tan băng trong bể nước 37°C và tiếp theo được bảo quản trên băng ướt. 100 µmol/L dung dịch hợp chất thử nghiệm và dung dịch đối chứng dương tính (positive control: PC) (phenacetin, verapamil, diclofenac, imiprimin, benzydamin và metoprolol) được điều chế bằng cách bổ sung 2 µL dung dịch gốc 10 mmol/L trong DMSO vào 198 µL axetonitril. Các hỗn hợp HML được điều chế bằng cách bổ sung 1325 µL HLM 20 mg/mL vào 22260 µL dung dịch đệm phosphat để thu được hỗn hợp HLM ở nồng độ 1,1236 mg/mL. Trước khi thử nghiệm các hợp chất, 222,5 µL hỗn hợp HLM 1,1236 mg/mL và 25 µL NADPH 10 mM được trộn trong đĩa ủ trên máy cuộn xoáy (máy trộn rung) trong 10 giây. Đĩa ủ được làm ấm trước ở 37°C trong 8 phút. Phản ứng được khởi đầu bằng cách bổ sung 2,5 µL dung dịch hợp chất thử nghiệm hoặc dung dịch PC 100 µM vào đĩa ủ và các dung dịch phản ứng này được trộn trên máy cuộn xoáy trong 10 giây và ủ ở 37°C. 20 µL hỗn hợp phản ứng được chuyển ở 0,5, 5, 10, 15, 20 và 30 phút vào đĩa dập tắt chứa 100 µL axetonitril lạnh. Tiếp theo, đĩa dập tắt được ly tâm ở 4000 vòng/phút trong 20 phút và được đặt ở 4°C trong 30 phút, tiếp theo lại được ly tâm ở 4000 vòng/phút trong 20 phút để kết tủa protein. 40 µL dịch nổi của mỗi hợp chất được chuyển vào đĩa phân tích loại 96 lỗ. 4 hợp chất được hỗn hợp với nhau trong một catxet và 160 µL nước tinh khiết được bổ sung vào mỗi lỗ. Tất cả các bước ủ đều được thực hiện một lần.

Phân tích LC-MS định lượng được thực hiện bằng khối phổ kế API 4000 (AB sciex, USA) ở chế độ MRM (MS/MS). Các vùng đỉnh được xác định từ sắc ký đồ ion trích được. Phần trăm gốc còn lại được tính từ vùng đỉnh của hợp chất thử nghiệm hoặc PC. Hệ số góc, k, được xác định bằng hồi quy tuyến tính của đường cong logarit tự nhiên của phần trăm gốc còn lại theo thời gian ủ. Tất cả các phép tính đều được thực hiện bằng Microsoft Excel.

Thời gian bán hủy in vitro (in vitro $t_{1/2}$) được xác định từ hệ số góc: in vitro $t_{1/2} = - (0,693 / k)$. Việc chuyển $t_{1/2}$ in vitro (tính bằng phút) thành thanh thải nội tại (Clint in vitro, tính bằng $\mu\text{L/phút/mg protein}$) được thực hiện bằng cách sử dụng phương trình sau:

$$\text{Clint in vitro} = \left(\frac{0,693}{t_{1/2}} \right) * \left(\frac{\text{Thể tích ủ } (\mu\text{L})}{\text{Lượng protein (mg)}} \right)$$

Bảng 5. Tính chịu chuyển hóa và thanh thải nội tại ở vi thể gan người

Hợp chất #	hMics CLint (ug/min/mg protein)
185	29
129	<3

Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này thể hiện tính chịu chuyển hóa in vitro chuột cống và người hợp lý (khi đo trong vi thể gan người và tế bào gan chuột cống) cũng như các đặc tính dược động học in vivo tốt ở các loài gặm nhấm.

Ví dụ 6: Đánh giá dược động học qua việc dùng catxet trong tĩnh mạch ở chuột cống Wistar Harlan RCC

Hai chuột Wistar đực (chủng: Harlan RCC) 10-12 tuần tuổi vào ngày định liều được tuyển chọn và phân vào một nhóm nghiên cứu. Mỗi chuột có thể trọng 250-300 g vào ngày định liều và không được bỏ đói trước khi định liều. Chuột được nuôi nhốt trong môi trường có kiểm soát (duy trì 20-25°C và độ ẩm tương đối 40-70%). Chu kỳ 12 giờ sáng/12 tối được duy trì ngoại trừ khi bị gián đoạn bởi các sự kiện liên quan đến nghiên cứu. Chuột được định liều bằng liều lớn IV vào tĩnh mạch đuôi trong khoảng 5 giây. Các giá trị định liều cụ thể được tính trên cơ sở thể trọng được ghi lại gần nhất của chuột. Mức định liều là 0,5 mg/kg thể trọng (1 mL/kg với nồng độ 0,5 mg/mL). Chuột được đánh giá trong suốt giai đoạn sống và sinh trưởng. Các mẫu lập công thức liều duy nhất được thu từ giữa quá trình lập công thức và được bảo quản ở 5±3°C cho phân tích tiềm năng. Các mẫu (kích thước mẫu 0,2 mL) được thu từ máu qua ống thông trong tĩnh mạch mu bàn chân ở 2 phút, 5 phút, 10 phút, 30 phút, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 8 giờ, và 24 giờ sau định liều. EDTA được dùng làm chất chống ngưng kết.

Tiếp theo, các mẫu máu được ly tâm trong 5 phút ở 4°C để thu huyết tương. Các mẫu huyết tương được bảo quản trong các ống polypropylen, làm đông nhanh trong hộp đá và giữ ở -80°C. Tiếp theo, các mẫu huyết tương được loại protein bằng kết tủa dung môi. Nồng độ của các vật phẩm thử nghiệm trong các mẫu huyết tương và mô được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp LC-MS/MS với 8-10 mẫu chuẩn, dung dịch pha loãng 2x, với 10 ng/mL LOQ và 75% mẫu chuẩn trong 25% danh nghĩa; QC kép cao, trung bình và thấp là 5/6 < sai số 25%. WinNonlin phiên bản 6.2 được dùng cho các phép tính thông số dược động học (thông số PK). Các thông số PK bao gồm C_0 , C_{max} , T_{max} , CL , V_{ss} , V_z , $T_{1/2}$, T_{last} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-vô\ cùng}$, $AUC\ Extrapolation$ (%), và MRT bằng cách sử dụng mô hình phi khoang vùng.

Để xác định $T_{1/2}$ cuối, ba thời điểm muộn nhất có nồng độ định lượng được được sử dụng. $T_{1/2}$ được thông báo là không được tính nếu hệ số tương quan (R_{sq} điều chỉnh) là < 0,85 tại pha cuối. AUC được tính bằng cách sử dụng phương pháp hình thang loga.

Ví dụ 7: Dược động học và phân bố não/huyết tương ở chuột cống Sprague-Dawley được sau khi dùng catxet qua đường trong tĩnh mạch (liều lớn) và dùng qua đường miệng

Chuột SD đực (Sprague-Dawley), 250-300 g và 7-9 tuần tuổi, được tuyển chọn và phân vào hai nhóm liều: Nhóm 1 cho nghiên cứu dùng qua đường trong tĩnh mạch (IV) và Nhóm 2 cho nghiên cứu dùng qua đường miệng (PO, per os). Trong Nhóm 1, chuột được định liều ở 0,5 mg/kg, (0,5 mg/kg cho mỗi chất phân tích) với nồng độ định liều 0,5 mg/mL (mỗi chất phân tích). Chế phẩm để định liều IV bao gồm: 5: 95 DMSO:SBE- β -CD (30% w/v) trong nước. Độ pH được điều chỉnh bằng HCl 1M (SBE là giống như Captisol). Chế phẩm này được dùng liều lớn qua IV ở thể tích liều 1 mL/kg cho mỗi liều duy nhất. Não được thu từ chuột ở 15 phút sau liều thứ hai vào ngày 2 của nghiên cứu. Trong Nhóm 2, chuột được định liều ở 1,0 mg/kg (1 mg/kg cho mỗi chất phân tích) với nồng độ định liều 0,2 mg/mL (mỗi chất phân tích). Chế phẩm để định liều PO bao gồm: 0,5% HPMC, 0,1% Tween80 và được dùng qua đường miệng ở mức 5 mL/kg cho mỗi liều duy nhất. 150 μ L mẫu máu được thu tại

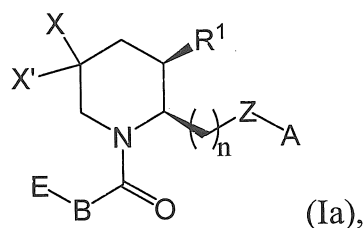
mỗi thời điểm ở cả hai nhóm ở 5, 10, 15, 30, 60, 120, 240, 360, 480, 720 và 1440 phút.

Trong nghiên cứu nhánh hai, các mẫu huyết tương từ mỗi chuột ở cả hai nhóm được thu cho nghiên cứu PK. Các mẫu não và huyết tương từ Nhóm 1 dùng liều IV (0,5 mg/kg mỗi chất phân tích dưới dạng liều catxet) được thu ở 15 phút sau khi dùng liều. Chuột Nhóm 1 được định liều vào ngày thứ hai, sau thời điểm cuối (24 giờ) được thu từ liều ban đầu. Các mẫu não được cân trong các ống cỡ thích hợp để chúng có thể được làm đồng nhất trong ống này. Các dung dịch liều và các mẫu huyết tương/não được bảo quản ở -80°C cho đến khi được phân tích.

Các phần mẫu của chế phẩm liều được pha loãng bằng dung môi thích hợp và phân tích bằng LC/MS để thu được nồng độ của chất phân tích trong các dung dịch định liều. Các mẫu huyết tương từ nghiên cứu PK được phân tích bằng phương pháp LC/MS/MS do Frontage Laboratories phát triển theo tiêu chuẩn Frontage Bioanalytical Tier 2. Các mẫu não được làm đồng nhất trong dung dịch đệm phosphat 0,1M, độ pH 7,4 (1:3 thể tích, não:dung dịch đệm) và phần mẫu từ mỗi dịch đồng nhất được pha loãng tiếp 2-4 lần bằng huyết tương chuột đối chứng trước khi được chiết bằng kết tủa protein cho phân tích bằng LC/MS/MS. Phần mẫu dịch đồng nhất não (chỉ điều chế trong dung dịch đệm phosphat 0,1M) còn được dùng cho thẩm tách cân bằng trong thiết bị RED (6 giờ) và các nồng độ não tự do được xác định. Đồng thời, phân tích LC/Ms/MS đối với dịch đồng nhất não, huyết tương và các mẫu từ nghiên cứu RED (đều từ các chuột được định liều IV được mổ khám xác ở 15 phút sau khi định liều) được thực hiện. Nồng độ của các chất phân tích trong huyết tương và não được sử dụng để tính tỷ lệ não/huyết tương cho mỗi hợp chất. Nồng độ huyết tương đo được của mỗi chất phân tích được sử dụng để tính các thông số PK bằng cách sử dụng phần mềm Phoenix® WinNonlin® (phiên bản 6.5.1).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (Ia):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X là -F;

X' là -F;

Z là NR^2 hoặc O;

A là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl hoặc benzoxazolyl, trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkoxy, halo, $-\text{CHF}_2$ và $-\text{CF}_3$, trong đó alkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, và trong đó alkoxy là nhóm alkyl có oxy gắn với nó trong đó nhóm alkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon;

B là phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, triazolyl, thiazolyl, thiophenyl, pyrazolyl hoặc benzoimidazolyl, trong đó B tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, halo, alkoxy, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$ và $-\text{CF}_3$, trong đó alkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, và trong đó alkoxy là nhóm alkyl có oxy gắn với nó trong đó nhóm alkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon;

E là phenyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrazolyl, pyridinyl, oxadiazolyl, pyrazinyl, hoặc pyrimidinyl, trong đó E tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, halo, alkoxy, $-\text{CHF}_2$ và $-\text{CF}_3$, trong đó alkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, và trong đó alkoxy là nhóm alkyl có oxy gắn với nó trong đó nhóm alkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon;

$n = 1$;

R^1 là metyl; và

R^2 là H hoặc alkyl, trong đó alkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A là pyrimidinyl, hoặc muối được dụng của nó.
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -F, -Br, -Cl, -CHF₂, -CF₃, metyl, etyl và metoxy, hoặc muối được dụng của nó.
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó A được thế một lần, hoặc muối được dụng của nó.
5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó A được thế bằng -CHF₂ hoặc -CF₃, hoặc muối được dụng của nó.
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó B tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -F, -Cl, -Br, -CN, metyl, etyl, isopropyl, -CF₃, -CH₂CF₃, isopropoxy và metoxy, hoặc muối được dụng của nó.
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó B được thế một lần, hoặc muối được dụng của nó.
8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó B được thế bằng metyl, hoặc muối được dụng của nó.
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó E là pyrimidinyl tùy ý được thế, hoặc muối được dụng của nó.
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó E là triazolyl tùy ý được thế, hoặc muối được dụng của nó.
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó E tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -F, -Cl, -Br, metoxy, metyl, etyl, -CF₂H hoặc -CF₃, hoặc muối được dụng của nó.
12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó E tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều metyl hoặc -F, hoặc muối được dụng của nó.
13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó Z là NH, hoặc muối được dụng của nó.

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

Thứ tự hợp chất	Hợp chất	Thứ tự hợp chất	Hợp chất
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	

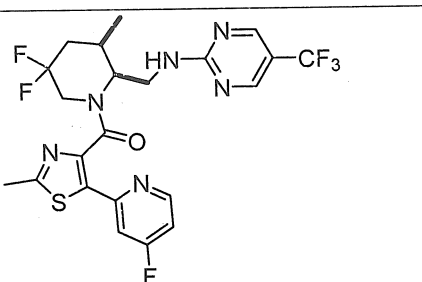
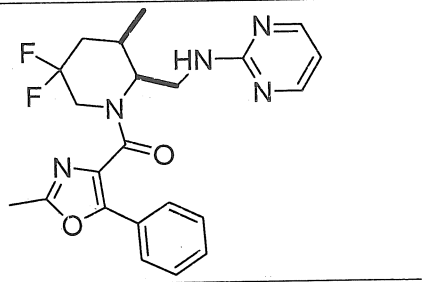
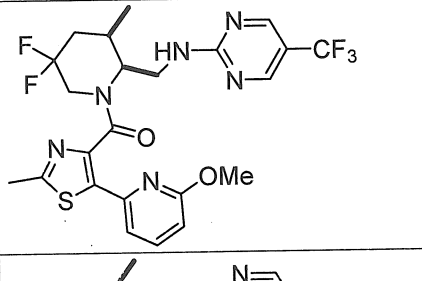
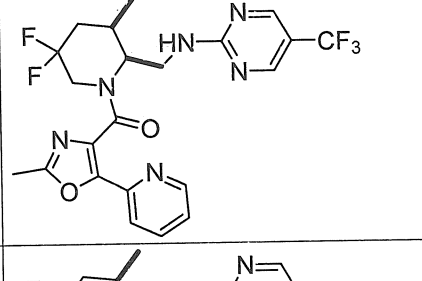
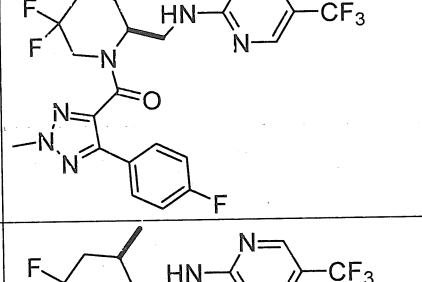
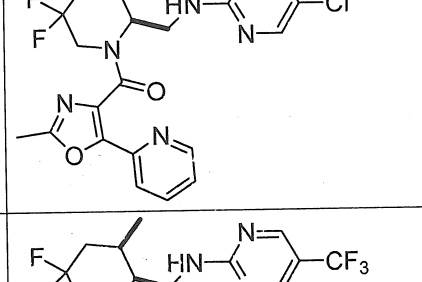
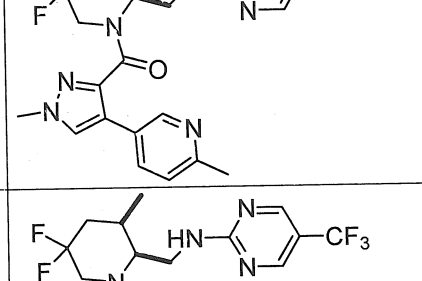
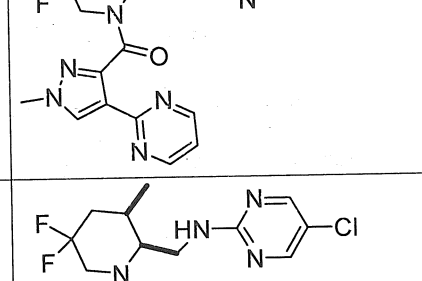
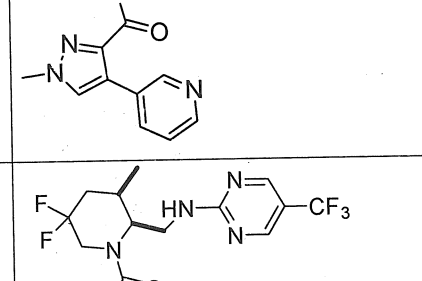
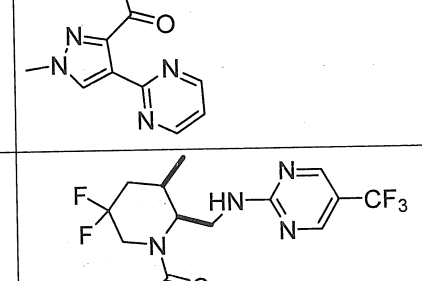
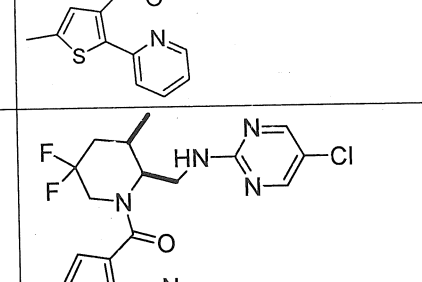
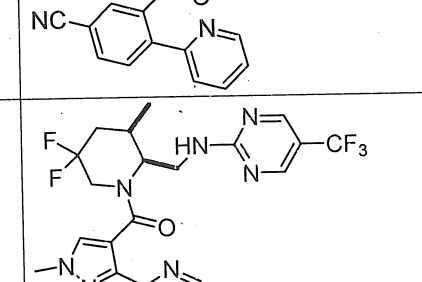
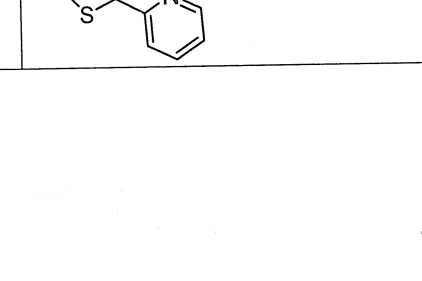
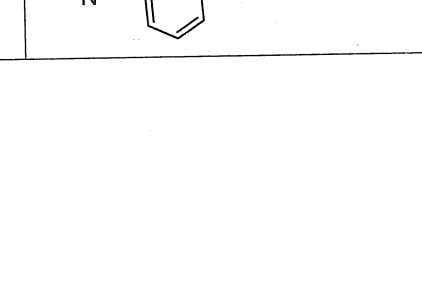
7		15	
8		16	
17		24	
18		25	
19		26	
20		27	
21		28	

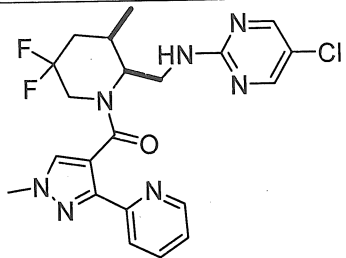
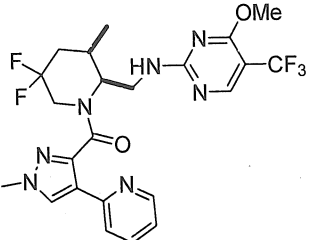
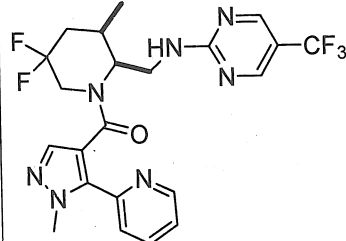
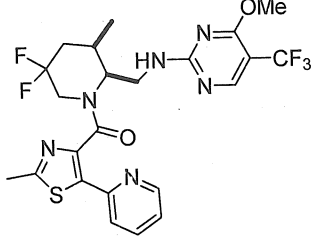
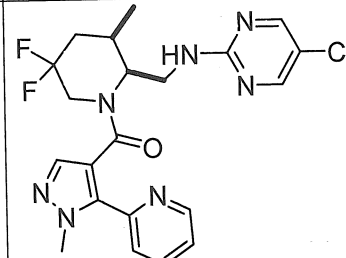
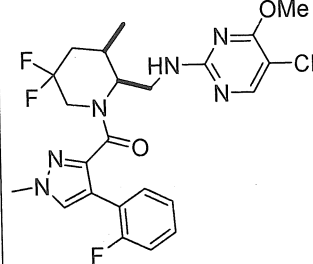
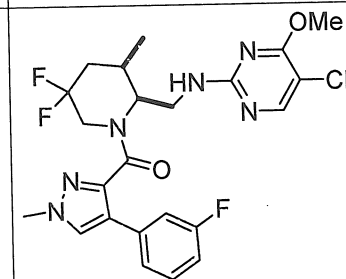
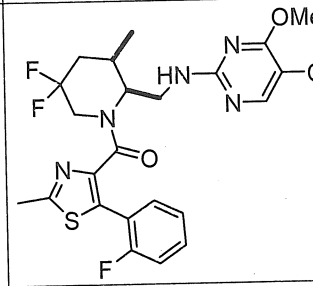
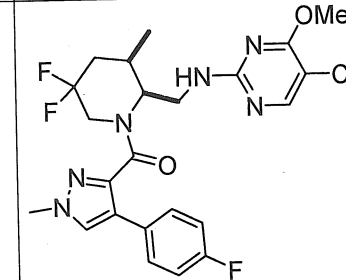
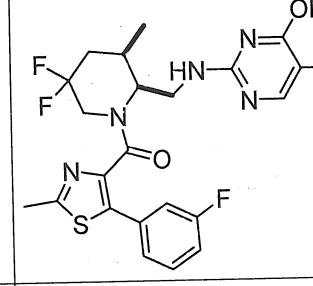
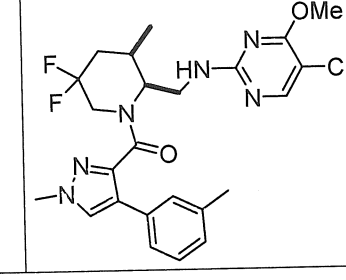
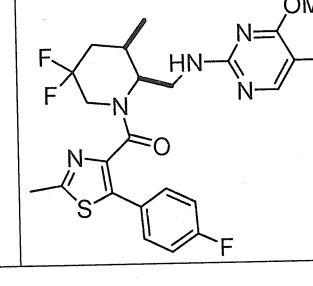
22		29	
23		30	
31		38	
32		39	
33		40	
34		41	
35		42	

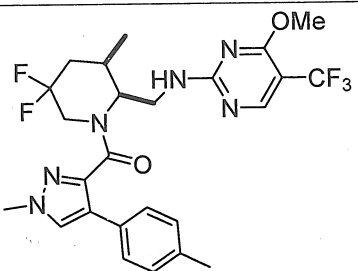
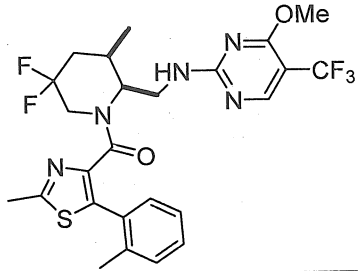
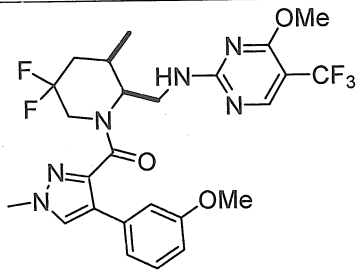
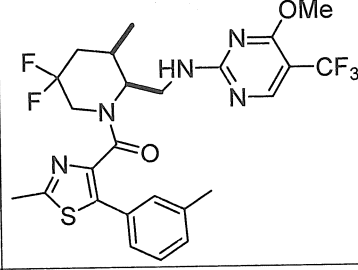
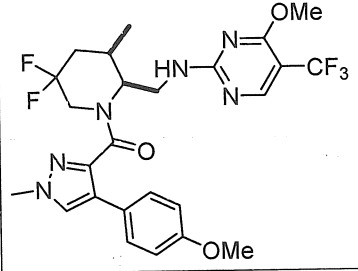
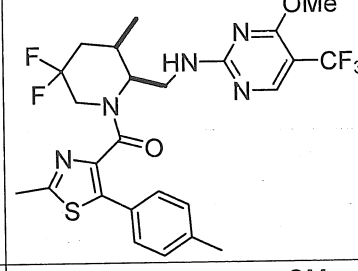
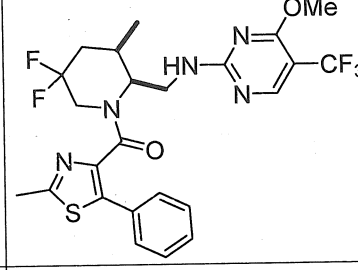
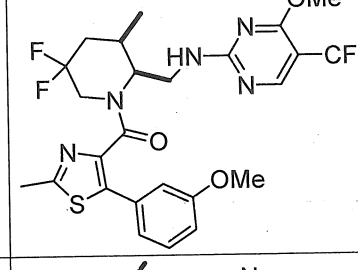
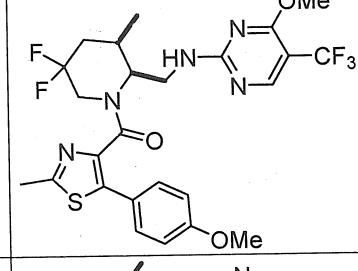
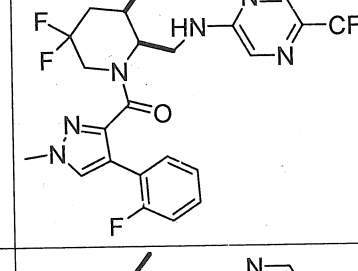
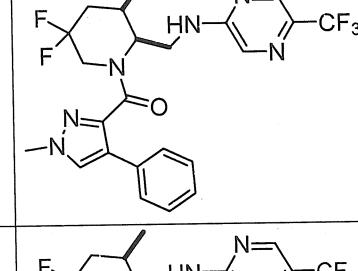
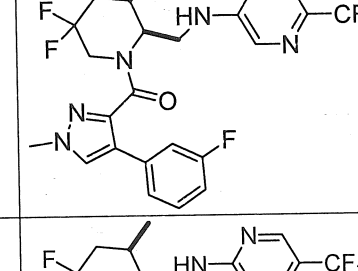
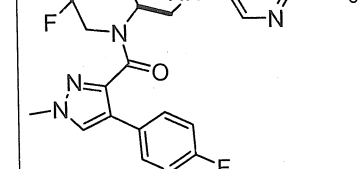
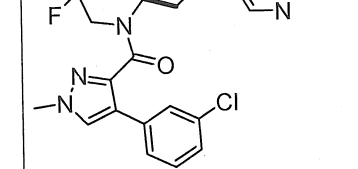
36		43	
37		44	
45		53	
46		54	
47		55	
48		56	
49		57	

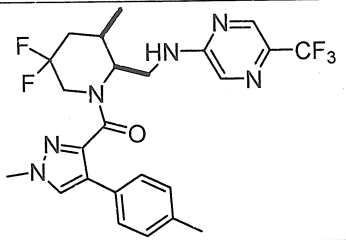
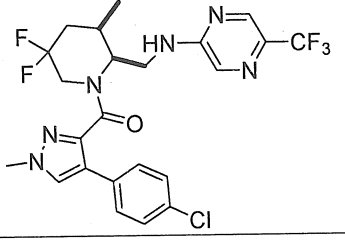
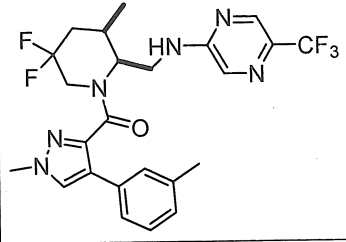
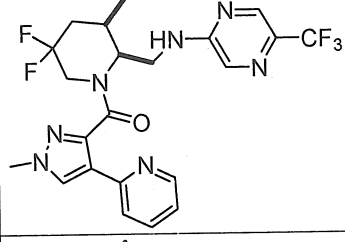
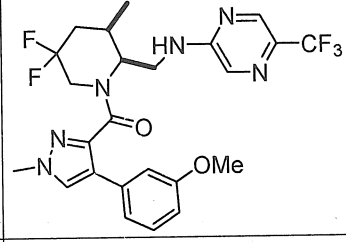
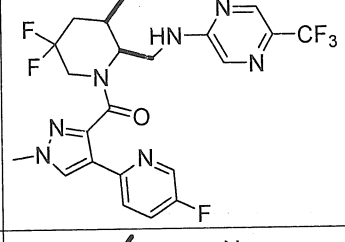
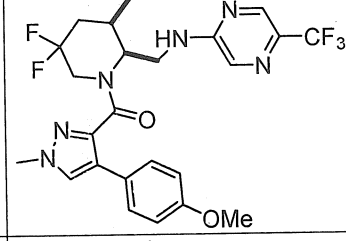
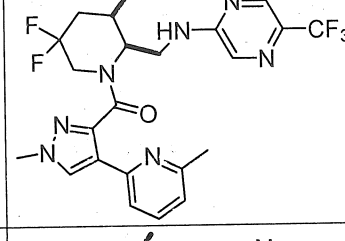
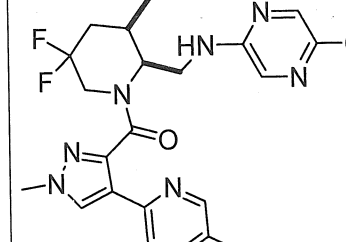
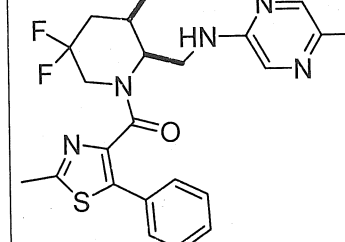
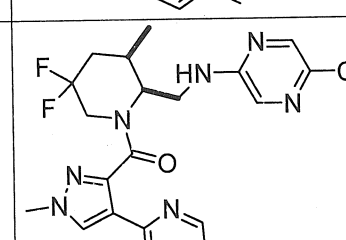
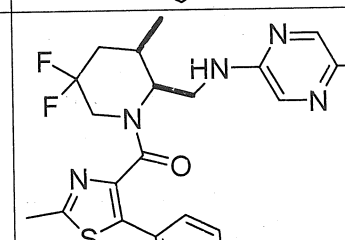
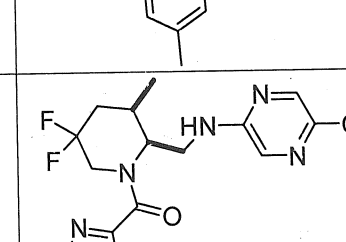
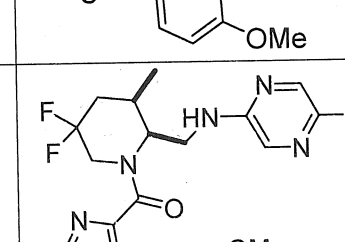
50		58	
51		59	
52		60	
61		68	
62		69	
63		70	
64		71	

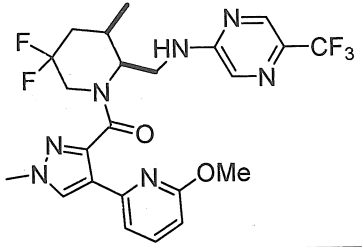
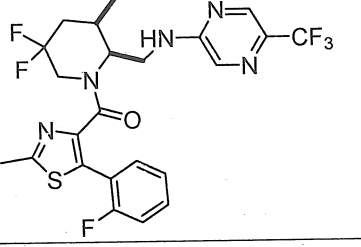
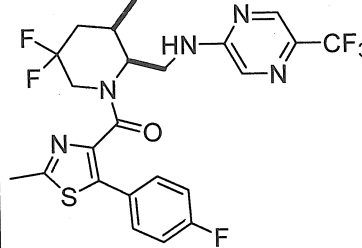
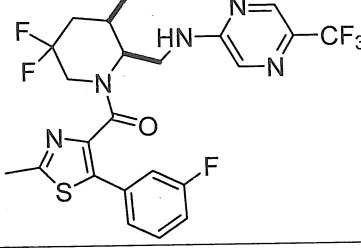
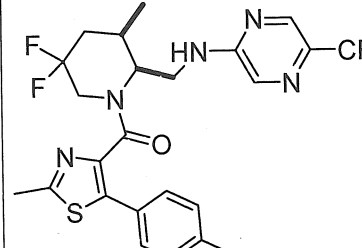
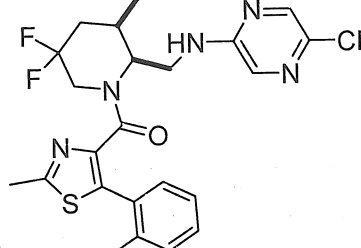
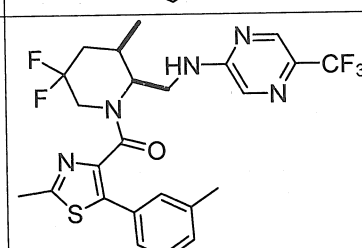
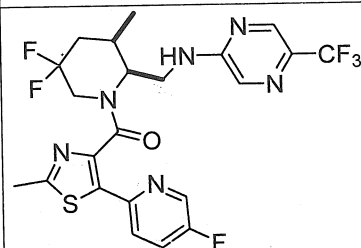
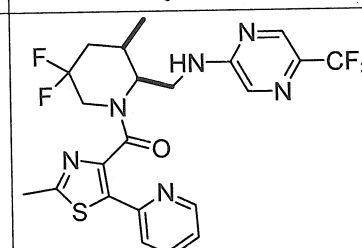
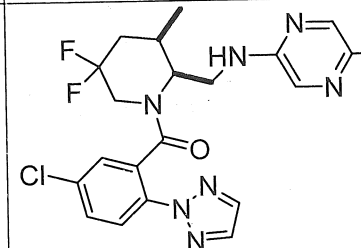
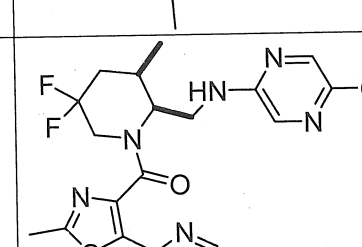
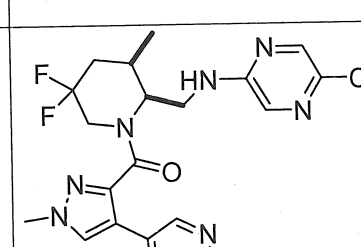
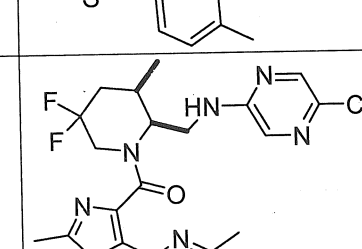
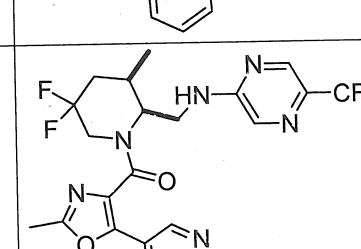
65		72	
66		73	
67		74	
75		82	
76		83	
77		84	
78		85	

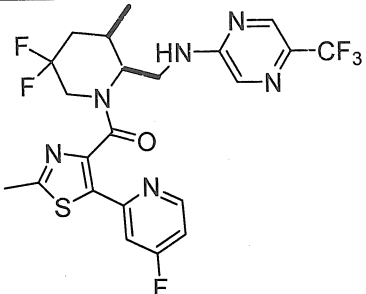
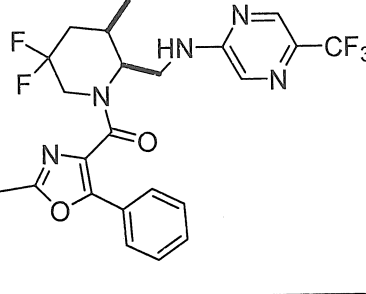
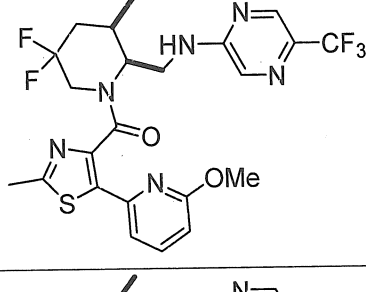
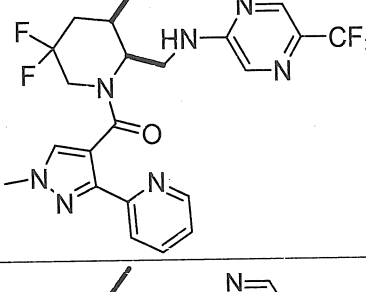
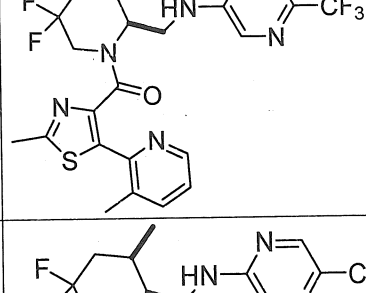
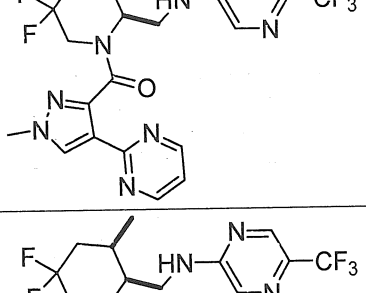
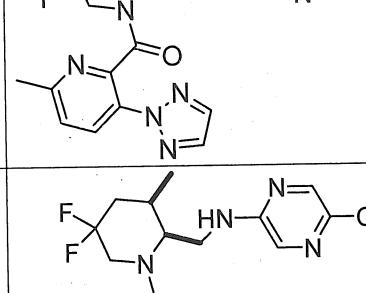
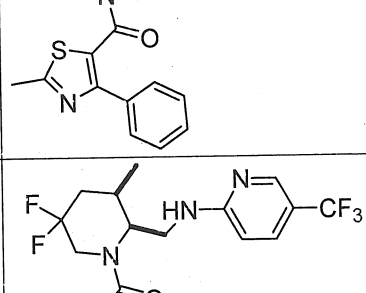
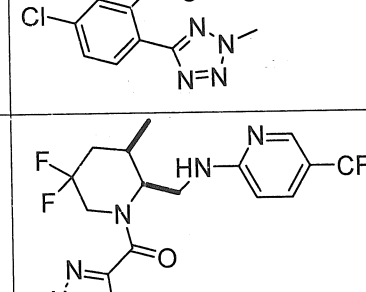
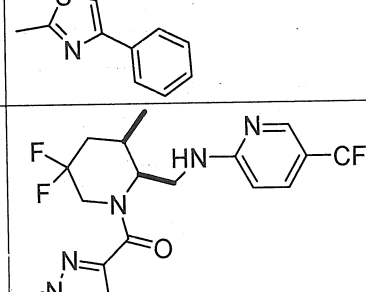
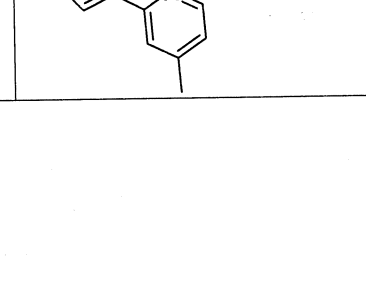
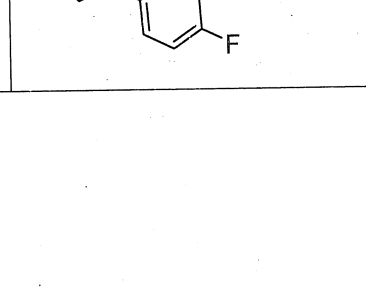
79		86	
80		87	
81		88	
89		97	
90		98	
91		99	
92		93	

94		102	
95		103	
96		104	
105		112	
106		113	
107		114	

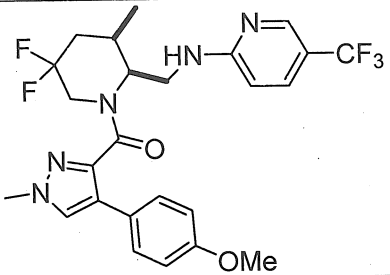
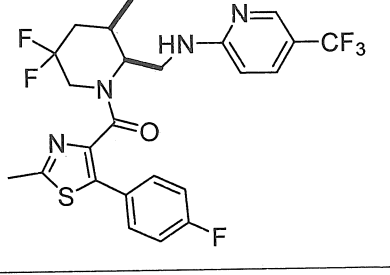
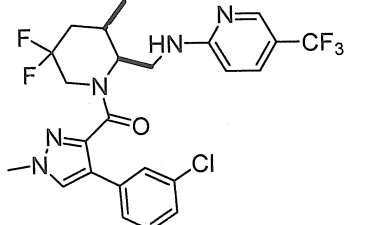
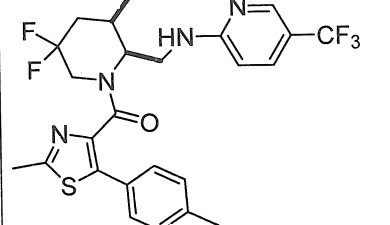
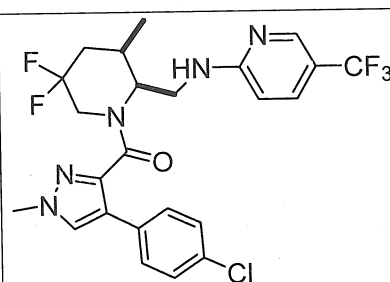
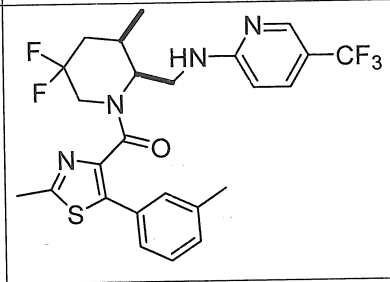
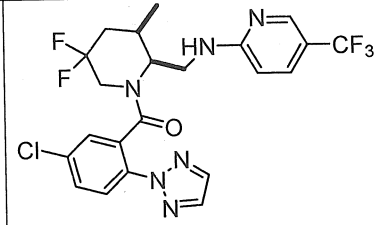
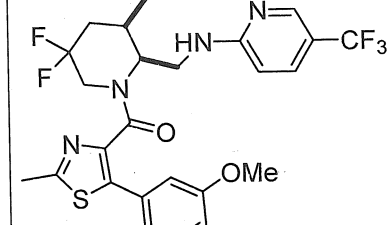
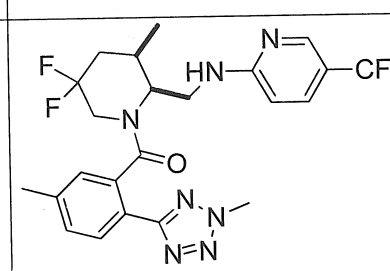
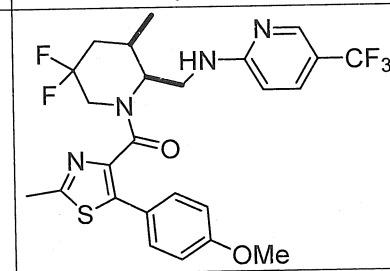
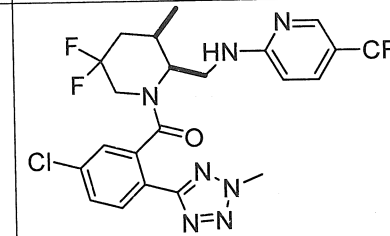
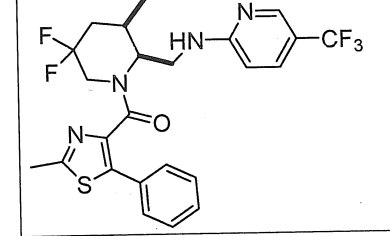
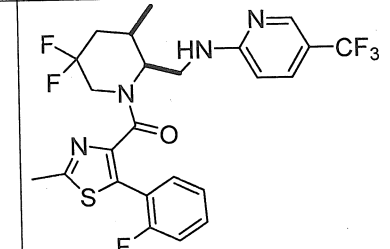
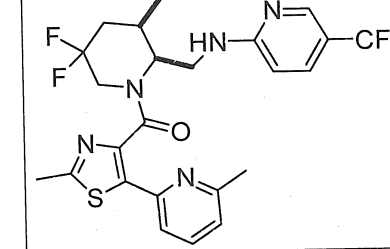
108		115	
109		116	
110		117	
111		118	
119		126	
120		127	
121		128	

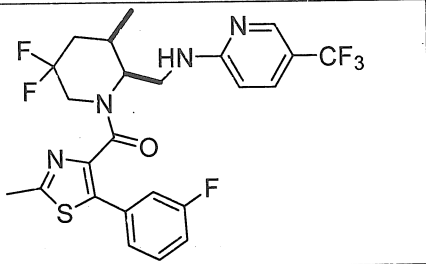
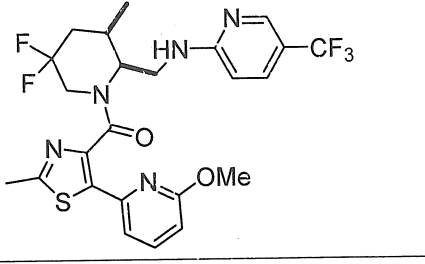
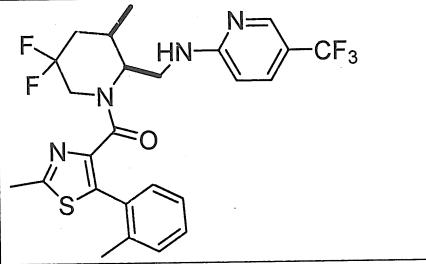
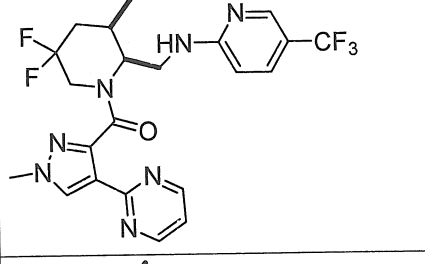
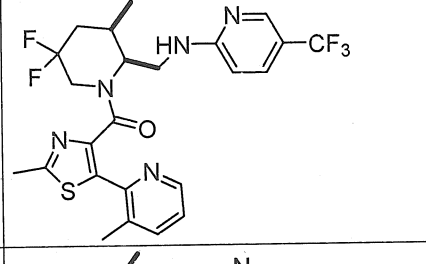
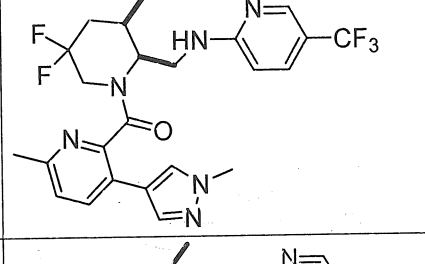
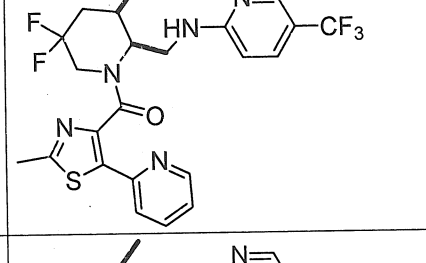
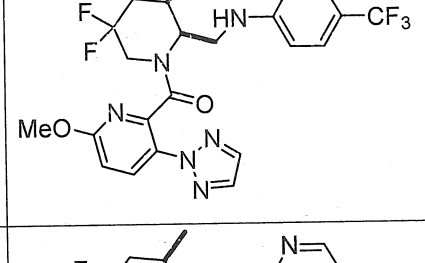
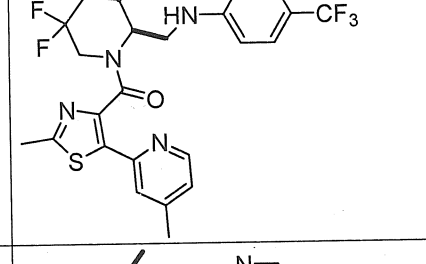
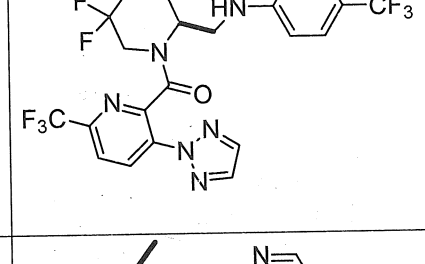
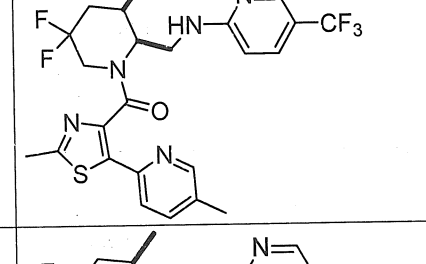
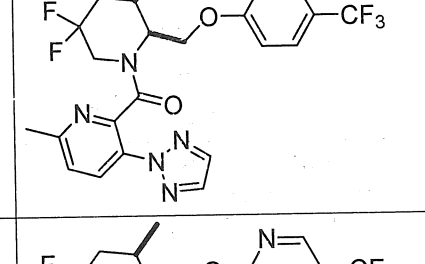
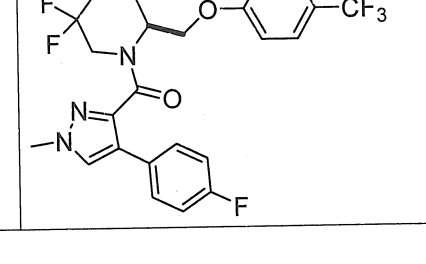
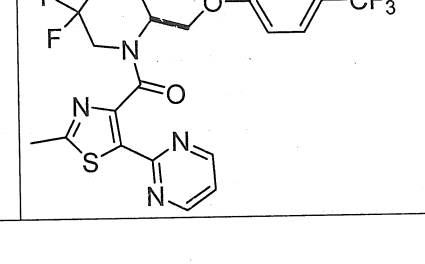
122		129	
123		130	
124		131	
125		132	
133		140	
134		141	
135		142	

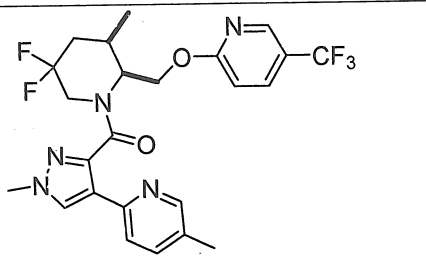
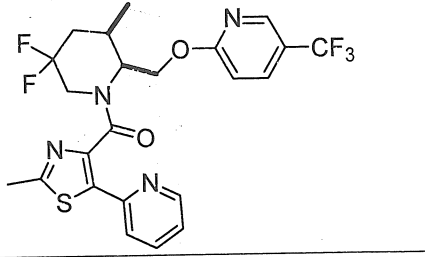
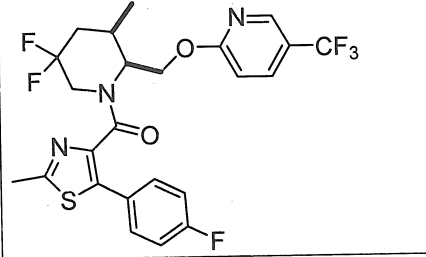
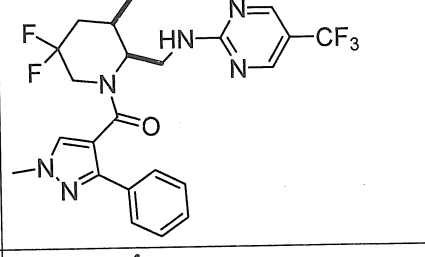
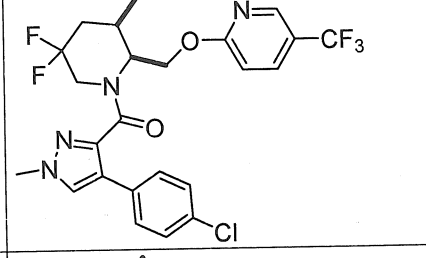
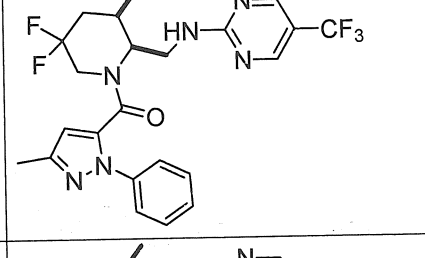
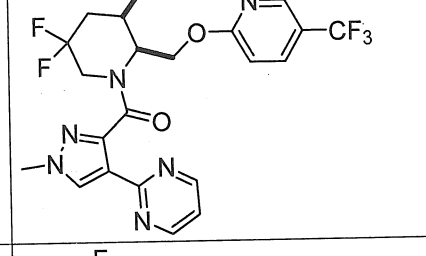
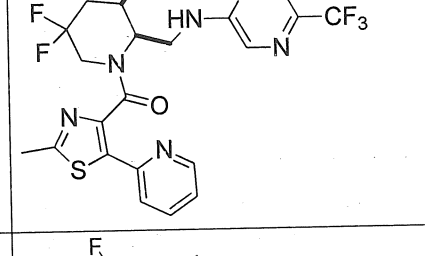
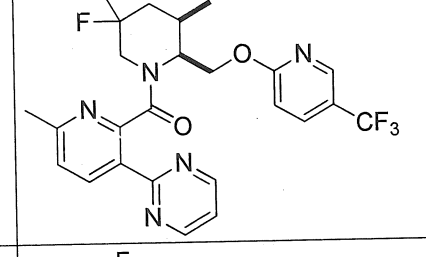
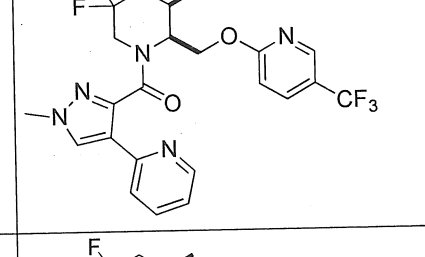
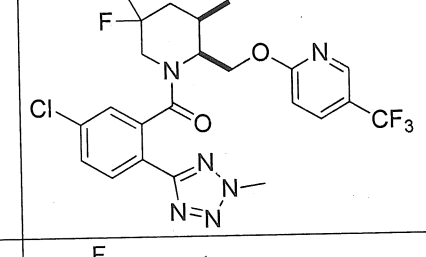
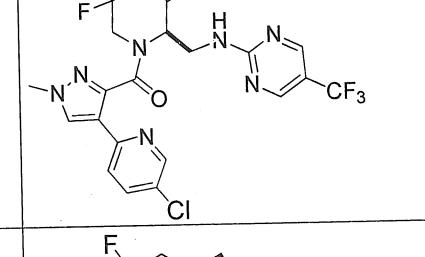
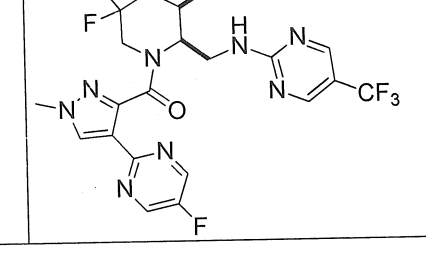
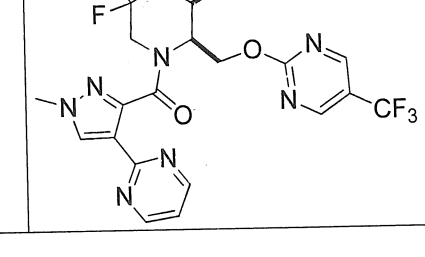
136		143	
137		144	
138		145	
139		146	
147		154	
148		155	
149		156	

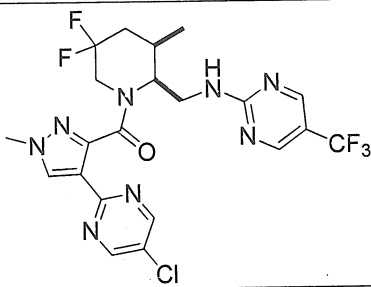
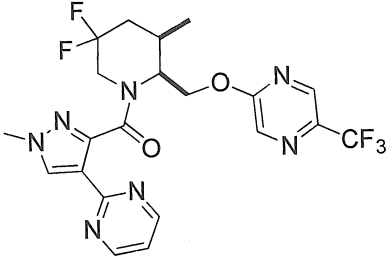
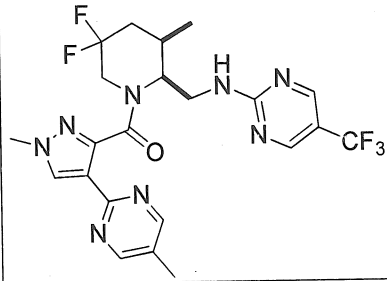
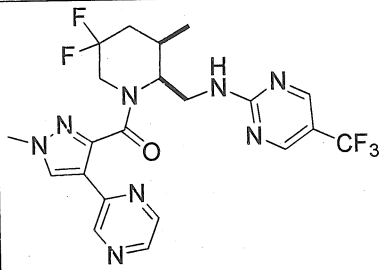
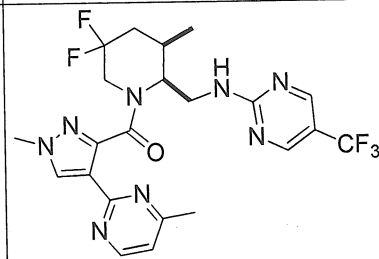
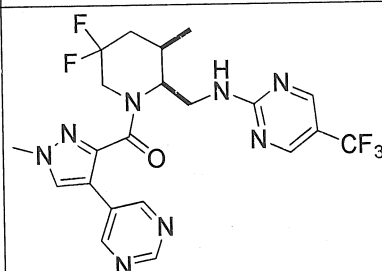
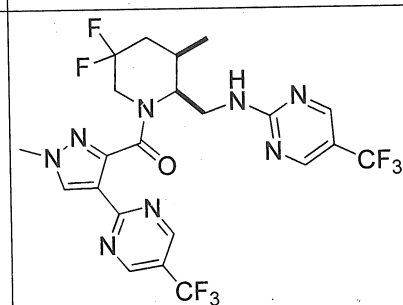
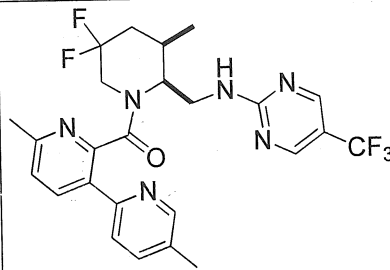
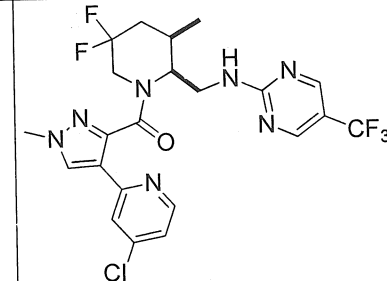
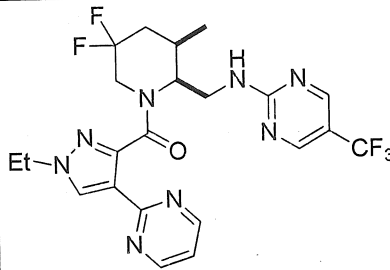
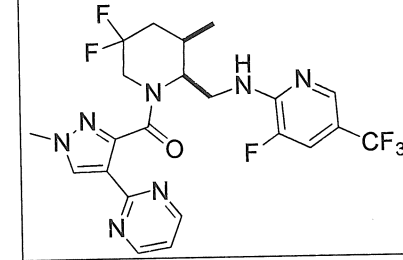
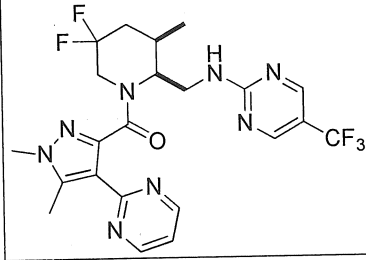
150		157	
151		158	
152		159	
153		160	
161		168	
162		169	

163		170	
164		171	
165		172	
166		173	
167		174	
175		183	
176		184	

177		185	
178		186	
179		187	
180		188	
181		189	
182		190	
191		198	

192		199	
193		200	
194		201	
195		202	
196		203	
197		204	
205		213	

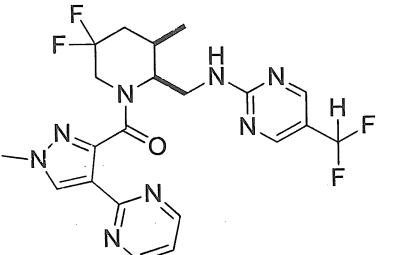
206		214	
207		209	
208		210	
212		211	
215		220	
216		221	
217		222	

218		223	
219		224	
225		230	
226		231	
227		232	
228		233	

229		234	
235		236	
237		238	
239		240	
241		242	
243		244	

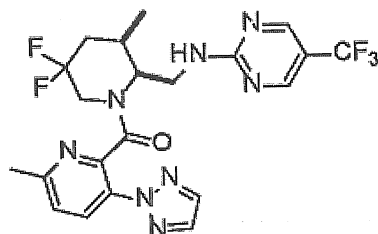
245		246	
247		248	
249		250	
251		252	
253		254	
255		256	

257		258	
259		260	
261		262	
263		264	
265		266	
267		268	

269			
-----	---	--	--

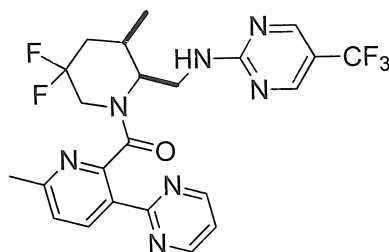
và các muối được dụng của chúng.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



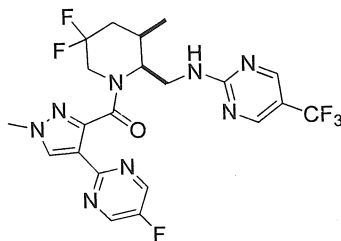
hoặc muối được dụng của nó.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



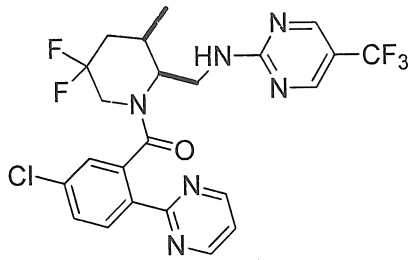
((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon, hoặc muối được dụng của nó.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



((2S,3R)-5,5-diflo-3-metyl-2-(((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)metyl)piperidin-1-yl)(4-(5-flopyrimidin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanon, hoặc muối được dụng của nó.

18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



(5-chloro-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((2S,3R)-5,5-difluoro-3-methyl-2-(((5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)amino)methyl)piperidin-1-yl)metanon, hoặc muối được dụng của nó.

19. Dược phẩm chứa (a) hợp chất theo điểm bất kỳ nêu trên hoặc muối được dụng của nó; và (b) tá dược được dụng.