



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

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

(11)



1-0034510

(51)⁷ A61K 31/55

(13) B

(21) 1-2013-03280

(22) 16/03/2012

(86) PCT/US2012/029417 16/03/2012

(87) WO2012/129084 27/09/2012

(30) 61/454,034 18/03/2011 US; 61/590,711 25/01/2012 US

(45) 25/01/2023 418

(43) 25/02/2014 311A

(73) GENZYME CORPORATION (US)

500 Kendall Street, Cambridge, MA 02142, United States of America

(72) BOURQUE, Elyse (US); CELATKA, Cassandra (US); HIRTH, Bradford (US); METZ, Markus (US); ZHAO, Zhong (US); SKERLJ, Renato (US); XIANG, YiBin (US); JANCISICS, Katherine (US); MARSHALL, John (US); CHENG, Seng (US); SCHEULE, Ronald (US); CABRERA-SALAZAR, Mario (US); GOOD, Andrew (US).

(74) Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK CO., LTD.)

(54) HỢP CHẤT ỨC CHẾ GLUCOSYLXERAMIT SYNTHAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các chất ức chế glucosylxeromit synthaza (GCS) hữu ích để điều trị các bệnh chuyển hóa, như bệnh tích trữ trong tiêu thể, một mình hoặc kết hợp với liệu pháp thay thế enzym, và để điều trị bệnh ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập chung đến lĩnh vực điều trị ung thư và bệnh chuyển hóa. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến chất ức chế glucosylxeramit synthaza (Glucosylceramide synthase - GCS) hữu ích để điều trị bệnh chuyển hóa, chẳng hạn như các bệnh liên quan đến sự tích trữ trong tiêu thể (tiêu thể), được dùng một mình hoặc kết hợp với liệu pháp thay thế enzym, và để điều trị bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Glucosylxeramit synthaza (GCS) là enzym quan trọng mà xúc tác bước glycosyl hóa đầu tiên trong quá trình sinh tổng hợp glycosphingolipit dựa trên glucosylxeramit-bazơ (glucosylceramid-based glycosphingolipid - GSL) cụ thể là thông qua việc vận chuyển quan trọng của glucoza từ UDP-glucoza (UDP-Glc) đến xeramit để tạo thành glucosylxeramit (xem Fig.1). GCS là protein tích hợp typ III, xuyên màng nằm trên trên Golgi cis/trung tâm. Các glycosphingolipit (GSL) được tin là cần thiết đối với động lực cho nhiều sự kiện trong màng tế bào, bao gồm tương tác, truyền tín hiệu và vận chuyển trong tế bào. Quá trình tổng hợp cấu trúc GSL đã được chứng minh (xem, Yamashita et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96(16), 9142-9147) là cần thiết cho sự phát triển phôi và cho quá trình biệt hóa của một số mô. Xeramit đóng vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa sphingolipit và việc điều hòa giảm hoạt tính của GCS đã được chứng minh là có các tác dụng đáng kể trên mô hình sphingolipit biểu hiện glycosphingolipit giảm. Các sphingolipit (Sphingolipid - SL) đóng vai trò điều biến sinh học trong các tình trạng bệnh sinh lý cũng như các tình trạng bệnh lý tim mạch. Cụ thể là, các sphingolipit và enzym điều hòa của nó có vai trò nhất định trong đáp ứng thích nghi với tình trạng giảm oxy huyết mạn tính trong tim chuột mới sinh (xem, tài liệu El Alwanit et al., Prostaglandins & Other Lipid Mediators 2005, 78(1-4), 249-263).

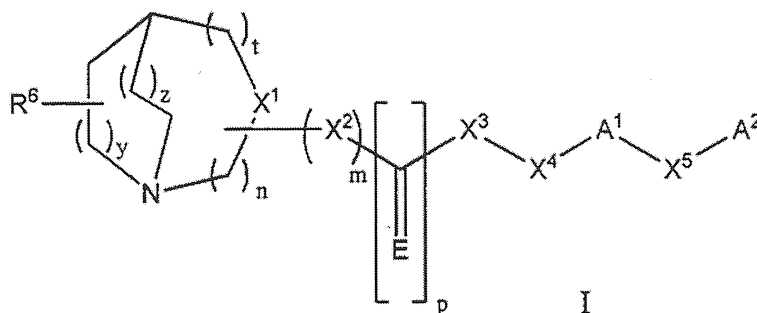
Chất ức chế GCS đã được đề xuất để điều trị nhiều bệnh (ví dụ xem WO2005068426). Các bệnh được điều trị này bao gồm bệnh tích trữ glycolipit (ví dụ, Tay Sachs, Sandhoffs, thiếu hụt yếu tố hoạt hóa GM2, rối loạn suy thoái hạch GM1 và bệnh Fabry), các bệnh liên quan đến sự tích trữ glycolipit (ví dụ, bệnh Gaucher), Miglustat (Zavesca) - một chất ức chế GCS - đã được chấp thuận để điều trị cho các bệnh nhân bị bệnh Gaucher typ 1, xem tài

liệu: Treiber et al., *Xenobiotica* 2007, 298-314), các bệnh gây ra bệnh phì đại hoặc tăng sản thận chẳng hạn như bệnh thận do đái tháo đường; các bệnh gây ra tăng đường huyết hoặc tăng insulin huyết; các bệnh ung thư trong đó quá trình tổng hợp glycolipit diễn ra bất thường, các bệnh nhiễm trùng do sinh vật gây ra mà sử dụng các glycolipit trên bề mặt tế bào làm thụ thể, các nhiễm trùng trong đó quá trình tổng hợp glucosylxeromit đóng vai trò quan trọng hoặc thiết yếu, các bệnh trong đó quá trình tổng hợp glucosylxeromit đóng vai trò quan trọng hoặc thiết yếu, các bệnh trong đó quá trình tổng hợp glycolipit quá mức xảy ra (ví dụ, động mạch, bệnh thận đa nang, và bệnh phì đại thận), rối loạn thần kinh, tổn thương tế bào thần kinh, các bệnh viêm hoặc rối loạn có liên quan đến việc thu nhận và hoạt hóa đại thực bào (ví dụ, viêm khớp dạng thấp, bệnh Crohn, hen và sốc nhiễm khuẩn) và đái tháo đường và béo phì (xem, WO 2006053043).

Cụ thể là, đã được chỉ ra rằng sự biểu hiện quá mức GCS có liên quan đến tình trạng kháng đa thuốc và phá vỡ cơ chế gây chết tế bào theo chương trình do xeromit gây ra. Ví dụ tài liệu: Turzanski et al., (*Experimental Hematology* 2005, 33 (1), 62-72 đã cho rằng xeromit gây chết tế bào theo chương trình ở các tế bào bị bệnh bạch cầu tủy cấp tính (acute myeloid leukemia - AML) và P-glycoprotein (p-gp) tạo ra tính đối kháng với cơ chế gây chết tế bào theo chương trình do xeromit gây ra, cùng với việc điều hòa con đường xeromit-glucosylxeromit, góp phần đáng kể vào tính đối kháng này ở các tế bào TF-1. Do đó, chất ức chế GCS có thể hữu ích để điều trị các rối loạn tăng sinh bằng cách tạo ra cơ chế gây chết tế bào theo chương trình ở các tế bào bị bệnh.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất được biểu diễn bằng công thức dưới đây,



hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của nó, trong đó:

n bằng 1, 2 hoặc 3;

m bằng 0 hoặc 1;

p bằng 0 hoặc 1;

t bằng 0, 1 hoặc 2;

y bằng 1 hoặc 2;

z bằng 0, 1 hoặc 2;

E là S, O, NH, NOH, NNO₂, NCN, NR, NOR hoặc NSO₂R;

X¹ là CR¹ khi m bằng 1 hoặc N khi m bằng 0;

X² là O, -NH, -CH₂-, SO₂, NH-SO₂;CH(C₁-C₆) alkyl hoặc -NR²;

X³ là O, -NH, -CH₂-, CO, - CH(C₁-C₆) alkyl, SO₂NH, -CO-NH- hoặc -NR³

X⁴ là CR⁴R⁵, CH₂CR⁴R⁵ hoặc CH₂-(C₁-C₆) alkyl-CR⁴R⁵;

X⁵ là liên kết trực tiếp, O, S, SO₂, CR⁴R⁵; (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyloxy, (C₁-C₆)alkenyl, (C₁-C₆)alkenyloxy;

R là (C₆-C₁₂)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkyl;

R¹ là H, CN, (C₁-C₆)alkylcarbonyl, hoặc (C₁-C₆)alkyl;

R² và R³ mỗi nhóm độc lập bằng -H, (C₁-C₆)alkyl được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm thể được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₂)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl, (C₁-C₆)alkyl(C₆-C₁₂)aryl, halo(C₆-C₁₂)aryl, và halo(C₂-C₉)heteroaryl, hoặc tùy ý khi X² là -NR² và X³ là -NR³, R² và R³ có thể được gắn cùng với các nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng không thơm được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm thể được chọn từ halogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₂)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl, (C₁-C₆)alkyl(C₆-C₁₂)aryl, halo(C₆-C₁₂)aryl, và halo(C₂-C₉)heteroaryl;

R⁴ và R⁵ độc lập được chọn từ H, (C₁-C₆)alkyl hoặc cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkyl hoặc vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkoxy;

R⁶ là -H, halogen, -CN, (C₆-C₁₂)aryl, (C₆-C₁₂)aryloxy, (C₁-C₆)alkyloxy; (C₁-C₆)alkyl được thể tùy ý bởi một đến bốn halo hoặc (C₁-C₆)alkyl;

A¹ là (C₂-C₆)alkynyl; (C₆-C₁₂)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl hoặc benzo(C₂-C₉)heteroxycloalkyl tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều nhóm thể được chọn từ nhóm bao gồm halo, (C₁-C₆)alkyl được thể tùy ý bởi một đến ba halo; (C₁-C₆)alkenyl, amino, (C₁-C₆)alkylamino, (C₁-C₆)dialkylamino, (C₁-C₆)alkoxy, nitro, CN, -OH, (C₁-C₆)alkyloxy được thể tùy ý bởi một đến ba halo; (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, và (C₁-C₆)alkylcarbonyl;

A^2 là H, (C_6-C_{12}) aryl, (C_2-C_9) heteroaryl, (C_1-C_9) heteroxycloalkyl hoặc benzo (C_2-C_9) heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, (C_1-C_6) alkyl được thế tùy ý bởi một đến ba halo; (C_1-C_6) alkylenyl, amino, (C_1-C_6) alkylamino, (C_1-C_6) dialkylamino, (C_1-C_6) alkoxy, $O(C_3-C_6)$ xycloalkyl, (C_3-C_6) xycloalkoxy, nitro, CN, OH, (C_1-C_6) alkyloxy được thế tùy ý bởi một đến ba halo; (C_3-C_6) xycloalkyl, (C_1-C_6) alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) alkylcarbonyl, (C_1-C_6) haloalkyl;

với điều kiện bằng tổng của $n + t + y + z$ không lớn hơn 6;

với điều kiện bằng khi p bằng 0; X^2 là $NH-SO_2$ và X^3 là NH;

với điều kiện bằng khi n bằng 1; t bằng 0; y bằng 1; z bằng 1; X^2 là NH; E là O; X^3 là NH; A^2 là H và X^5 là liên kết trực tiếp; A^1 không phải là phenyl, halophenyl hoặc isopropenyl phenyl không được thế;

với điều kiện bằng khi n bằng 1; t bằng 0; y bằng 1; z bằng 1; X^2 là O; E là O; X^3 là NH; A^1 là (C_6-C_{12}) aryl và X^5 là liên kết trực tiếp; A^2 là H và R^4 là H sau đó R^5 không phải là xyclohexyl; và

với điều kiện bằng khi n bằng 1; t bằng 0; y bằng 1; z bằng 1; X^2 là NH; E là O; X^3 là CH_2 ; R^4 và R^5 đều là hydro; A^2 là H và X^5 là liên kết trực tiếp; sau đó A^1 không phải là phenyl không được thế. Các khía cạnh nhất định của sáng chế bao gồm việc dùng hợp chất nêu trên cho bệnh nhân như một phần của liệu pháp điều trị kết hợp mà bao gồm liệu pháp thay thế enzym (enzym replacement therapy - ERT) và liệu pháp phân tử nhỏ (small molecule therapy - SMT) để làm giảm lượng và/hoặc ức chế sự tích trữ cơ chất trong bệnh nhân được chẩn đoán bị các bệnh liên quan đến tiêu thể.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1; t bằng 0; y bằng 1 và z bằng 1.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1; t bằng 1; y bằng 1 và z bằng 1.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 2; t bằng 0; y bằng 1 và z bằng 1.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 2; t bằng 1; y bằng 1 và z bằng 1.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 3; t bằng 0; y bằng 1 và z bằng 1.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1; t bằng 2; y bằng 1 và z bằng 1.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1; t bằng 0; y bằng 1 và z bằng 0.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1; t bằng 1; y bằng 1 và z bằng 0.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 2; t bằng 0; y bằng 1 và z bằng 0.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 2; t bằng 1; y bằng 1 và z bằng 0.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 3; t bằng 0; y bằng 1 và z bằng 0.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1; t bằng 2; y bằng 1 và z bằng 0.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1; t bằng 1; y bằng 2 và z bằng 0.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 2; t bằng 0; y bằng 2 và z bằng 0.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m bằng 1 và X^1 là CR^1 .

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m bằng 0 và X^1 là N.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m bằng 1; E là O; X^2 là O và X^3 là NH.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m bằng 1; E là O; X^2 là NH và X^3 là NH.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m bằng 1; E là O; X^2 là CH_2 và X^3 là NH.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m bằng 1; E là O; X^2 là NH và X^3 là CH_2 .

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m bằng 1; E là O; X^2 là NH và X^3 là NH.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m bằng 0; E là O; X^1 là NH và X^3 là NH.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m bằng 1; E là O; X^2 là NH và X^3 là CO-NH.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m bằng 1; p bằng 0; X^2 là NH-SO₂ và X^3 là NH.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó mỗi nhóm R^4 và R^5 là (C₁-C₆)alkyl hoặc cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C₃-C₁₀)xyclo-alkyl hoặc vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkoxy.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó mỗi nhóm R^4 và R^5 là metyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro xyclopropyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C₃-C₁₀)xyclopropyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^1 là (C₂-C₆)alkynyl hoặc (C₆-C₁₂)aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^1 là (C₂-C₉)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^1 là thiophen, thiazol, isothiazol, furan, oxazol, isoxazol, pyrol, imidazol, pyrazol, triazol, pyridin, pymiridin, pyridazin, indol, benzotiazol, benzoisoxazol, benzopyrazol, benzoimidazol, benzofuran, benzooxazol hoặc benzoisoxazol.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^1 là (C₂-C₉)heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^1 là pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyranlyl, thiopyranlyl, aziridinyl, azetidiny, oxiranyl, metylendioxy, chromenyl, barbituryl, isoxazolidinyl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidinyl, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, piperidinyl, thiomorpholinyl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiazinyl, morpholinyl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, tetrahydroazepinyl, piperazinyl, piperizin-2-onyl, piperizin-3-

onyl, chromanyl, 2- pyrolinyl, 3-pyrolinyl, imidazolidinyl, 2-imidazolidinyl, 1,4-dioxanyl, 8- azabixyclo[3.2.1]octanyl, 3-azabixyclo[3.2.1]octanyl, 3,8-diazabixyclo[3.2.1]octanyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptanyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.2]octanyl, octahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrazinyl, 3-azabixyclo[4.1.0]heptanyl, 3-azabixyclo[3.1.0]hexanyl 2-azaspiro[4.4]nonanyl, 7-oxa-1-aza-spiro[4.4]nonanyl, 7-azabixyclo [2.2.2]heptanyl hoặc octahydro-1H-indolyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^1 là benzo(C_2 - C_9)heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^1 là 2,3-đihydrobenzo[b][1,4] dioxin hoặc 2,2-điflobenzo[d][1,3]dioxol.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R^6 là H.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, X^5 là liên kết trực tiếp.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, X^5 là CR^4R^5 .

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R^4 và R^5 mỗi nhóm là metyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng xyclopropyl spiro.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^2 là (C_6 - C_{12})aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^2 là (C_6 - C_9)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^2 là pyridin.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^2 là (C_2 - C_9)heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^2 là pyrrolidinyl, tetrahydrohiranyl, dihydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyranyl, thiopyranyl, aziridinyl, azetidiny, oxiranyl, metylendioxy, chromenyl, barbituryl, isoxazolidinyl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazohdiny, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2- pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin- 1-yl, piperidinyl, thiomorpholinyl, 1,2- tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3 -

tetrahydrothiazin-3 -yl, tetrahydrothiadiazinyl, morpholinyl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, tetrahydroazepinyl, piperazinyl, piperizin-2-onyl, piperizin-3-onyl, chromanyl, 2- pyrolinyl, 3-pyrolinyl, imidazohdiny, 2-imidazolidinyl, 1,4-dioxanyl, 8- azabixyclo[3.2.1]octanyl, 3-azabixyclo[3.2.1]octanyl, 3,8-diazabixyclo[3.2.1]octanyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptanyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.2]octanyl, octahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrazinyl, 3-azabixyclo[4.1.0]heptanyl, 3-azabixyclo[3.1.0]hexanyl 2-azaspiro[4.4]nonanyl, 7-oxa-1-aza-spiro[4.4]nonanyl, 7-azabixyclo[2.2.2]heptanyl hoặc octahydro-1H- indolyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^2 là benzo(C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R^1 là hydro hoặc metyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; p bằng 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; p bằng 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; p bằng 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; p bằng 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; p bằng 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2 - C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6 - C_{12})aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; p bằng 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2 - C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6 - C_{12})aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6 - C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6 - C_{12})aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6 - C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6 - C_{12})aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6 - C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2 - C_9)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6 - C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6 - C_9)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro

(C₃-C₁₀)xycloalkyl hoặc vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkoxy; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₂-C₉)heteroaryl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₆-C₁₂)aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là O; X² là NH; X³ là NH; mỗi nhóm R⁴ và R⁵ độc lập là metyl; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₂-C₉)heteroaryl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₆-C₁₂)aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là O; X² là NH; X³ là CH₂; R⁴ và R⁵ cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkyl hoặc vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkoxy; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₆-C₁₂)aryl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₆-C₁₂)aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là O; X² là NH; X³ là CH₂; mỗi nhóm R⁴ và R⁵ độc lập là metyl; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₆-C₁₂)aryl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₆-C₁₂)aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là O; X² là NH; X³ là CH₂; R⁴ và R⁵ cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkyl hoặc vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkoxy; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₆-C₁₂)aryl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₂-C₉)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là O; X² là NH; X³ là CH₂; mỗi nhóm R⁴ và R⁵ độc lập là metyl; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₆-C₁₂)aryl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₂-C₉)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là O; X² là NH; X³ là CH₂; R⁴ và R⁵ cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkyl hoặc vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkoxy; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₂-C₉)heteroaryl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₆-C₁₂)aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là O; X²

là NH; X^3 là CH_2 ; mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12}) aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là CH_2 ; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12}) aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12}) aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là CH_2 ; X^3 là NH; mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12}) aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12}) aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là CH_2 ; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12}) aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là CH_2 ; X^3 là NH; mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12}) aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là CH_2 ; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12}) aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là CH_2 ; X^3 là NH; mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12}) aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro $(C_3-$

C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6 - C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6 - C_{12})aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6 - C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6 - C_{12})aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6 - C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2 - C_9)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0,1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; ; A^1 là (C_6 - C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2 - C_9)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0,1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2 - C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6 - C_{12})aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0,1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2 - C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6 - C_{12})aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là SO_2 ; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6 - C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6 - C_{12})aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là SO_2 ;

X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12}) aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12}) aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là SO_2 ; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12}) aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là SO_2 ; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12}) aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là SO_2 ; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_{9i}) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12}) aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là SO_2 ; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12}) aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m bằng 0; E là O; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12}) aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12}) aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m bằng 0; E là O; X^3 là NH; mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12}) aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12}) aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m bằng 0; E là O; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro $(C_3-$

C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6 - C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2 - C_9)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m bằng 0; E là O; X^3 là NH; mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6 - C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2 - C_9)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m bằng 0; E là O; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2 - C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6 - C_{12})aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m bằng 0; E là O; X^3 là NH; mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2 - C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6 - C_{12})aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6 - C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6 - C_{12})aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6 - C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6 - C_{12})aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6 - C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2 - C_9)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2

là NH; X^3 là CO-NH; mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là methyl; R^6 là hydro hoặc methyl; A^1 là (C_6-C_{12}) aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc methyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12}) aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là methyl; R^6 là hydro hoặc methyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12}) aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; p bằng 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc methyl; A^1 là (C_6-C_{12}) aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroxyxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; Z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; p bằng 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là methyl; R^6 là hydro hoặc methyl; A^1 là (C_6-C_{12}) aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroxyxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; p bằng 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc methyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroxyxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12}) aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; p bằng 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là methyl; R^6 là hydro hoặc

metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12}) aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12}) aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12}) aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12}) aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12}) aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2 ; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12}) aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2 ; mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12}) aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2 ; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro

(C₃-C₁₀)xycloalkyl hoặc vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkoxy; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₂- C₉)heteroxycloalkyl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₆-C₁₂)aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là O; X² là NH; X³ là CH₂; R⁴ và R⁵ mỗi nhóm độc lập là metyl; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₂- C₉)heteroxycloalkyl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₆-C₁₂)aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là O; X² là CH₂; X³ là NH; R⁴ và R⁵ cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkyl hoặc vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkoxy; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₆-C₁₂)aryl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₂- C₉)heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là O; X² là CH₂; X³ là NH; R⁴ và R⁵ mỗi nhóm độc lập là metyl; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₆-C₁₂)aryl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₂- C₉)heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là O; X² là CH₂; X³ là NH; R⁴ và R⁵ cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkyl hoặc vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkoxy; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₂- C₉)heteroxycloalkyl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₆-C₁₂)aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là O; X² là CH₂; X³ là NH; R⁴ và R⁵ mỗi nhóm độc lập là metyl; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₂-C₉)heteroxycloalkyl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₆-C₁₂)aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là S; X² là NH; X³ là NH; R⁴ và R⁵ cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkyl hoặc vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkoxy; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₆-C₁₂)aryl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₂- C₉)heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là S; X²

là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12}) aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0,1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xcycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xcycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12}) aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0,1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12}) aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là SO_2 ; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xcycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xcycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12}) aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là SO_2 ; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12}) aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là SO_2 ; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xcycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xcycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12}) aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là SO_2 ; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12}) aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m bằng 0; E là O; X^3 là

NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6 - C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2 - C_9)heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m bằng 0; E là O; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6 - C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2 - C_9)heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m bằng 0; E là O; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2 - C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6 - C_{12})aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m bằng 0; E là O; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2 - C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6 - C_{12})aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6 - C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2 - C_9)heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6 - C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2 - C_9)heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2 - C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6 - C_{12})aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12}) aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; p bằng 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; p bằng 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; p bằng 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; p bằng 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là

(C₂-C₉)heteroaryl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₂-C₉)heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là O; X² là NH; X³ là NH; R⁴ và R⁵ mỗi nhóm độc lập là metyl; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₂-C₉)heteroaryl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₂-C₉)heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là O; X² là NH; X³ là NH; R⁴ và R⁵ cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkyl hoặc vòng Spiro (C₃-C₁₀)xycloalkoxy; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₂-C₉)heteroxycloalkyl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₂-C₉)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là O; X² là NH; X³ là NH; R⁴ và R⁵ mỗi nhóm độc lập là metyl; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₂-C₉)heteroxycloalkyl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₂-C₉)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là O; X² là NH; X³ là CH₂; R⁴ và R⁵ cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkyl hoặc vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkoxy; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₂-C₉)heteroaryl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₂-C₉)heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là O; X² là NH; X³ là CH₂; R⁴ và R⁵ mỗi nhóm độc lập là metyl; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₂-C₉)heteroaryl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₂-C₉)heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là O; X² là NH; X³ là CH₂; R⁴ và R⁵ cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro

(C₃-C₁₀)xycloalkyl hoặc vòng Spiro (C₃-C₁₀)xycloalkoxy; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₂-C₉)heteroxycloalkyl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₂-C₉)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là O; X² là NH; X³ là CH₂; R⁴ và R⁵ mỗi nhóm độc lập là metyl; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₂-C₉)heteroxycloalkyl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₂-C₉)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là O; X² là CH₂; X³ là NH; R⁴ và R⁵ cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkyl hoặc vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkoxy; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₂-C₉)heteroaryl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₂-C₉)heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là O; X² là CH₂; X³ là NH; R⁴ và R⁵ mỗi nhóm độc lập là metyl; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₂-C₉)heteroaryl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₂-C₉)heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là O; X² là CH₂; X³ là NH; R⁴ và R⁵ cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkyl hoặc vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkoxy; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₂-C₉)heteroxycloalkyl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₂-C₉)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là O; X² là CH₂; X³ là NH; R⁴ và R⁵ mỗi nhóm độc lập là metyl; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₂-C₉)heteroxycloalkyl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₂-C₉)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là S; X²

là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2 - C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2 - C_9) heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0,1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2 - C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2 - C_9)heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0,1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2 - C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2 - C_9)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2 - C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2 - C_9)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là SO_2 ; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2 - C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2 - C_9)heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1; 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là SO_2 ; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2 - C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2 - C_9)heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1; 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là SO_2 ; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro

(C₃-C₁₀)xycloalkyl hoặc vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkoxy; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₂-C₉)heteroxycloalkyl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₂-C₉)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là SO₂; X² là NH; X³ là NH; R⁴ và R⁵ mỗi nhóm độc lập là metyl; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₂-C₉)heteroxycloalkyl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₂-C₉)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là N; m bằng 0; E là O; X³ là NH; R⁴ và R⁵ cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkyl hoặc vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkoxy; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₂-C₉)heteroaryl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₂-C₉)heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là N; E là O; X³ là NH; R⁴ và R⁵ mỗi nhóm độc lập là metyl; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₂-C₉) heteroaryl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₂-C₉) heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là N; m bằng 0; E là O; X³ là NH; R⁴ và R⁵ cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkyl hoặc vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkoxy; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₂-C₉)heteroxycloalkyl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₂-C₉)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là N; m bằng 0; E là O; X³ là NH; R⁴ và R⁵ mỗi nhóm độc lập là metyl; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₂-C₉)heteroxycloalkyl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₂-C₉)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là O; X² là NH; X³ là CO-NH; R⁴ và R⁵ cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkyl hoặc vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkoxy; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₂-C₉)heteroaryl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₂-C₉)heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroxycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; p bằng 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; p bằng 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2 ; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng Spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2 ; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là CH_2 ; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là CH_2 ; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là SO_2 ; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2 - C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2 - C_9)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là SO_2 ; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2 - C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2 - C_9)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m bằng 0; E là O; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2 - C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2 - C_9)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m bằng 0; E là O; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2 - C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2 - C_9)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkyl hoặc vòng Spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2 - C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2 - C_9)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2 - C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2 - C_9)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; p bằng 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro

hoặc methyl; A^1 là $(C_6-C_{12})\text{aryl}$; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là $(C_3-C_{10})\text{cycloalkyl}$.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; p bằng 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là methyl; R^6 là hydro hoặc methyl; A^1 là $(C_6-C_{12})\text{aryl}$; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là $(C_3-C_{10})\text{cycloalkyl}$.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; p bằng 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro $(C_3-C_{10})\text{cycloalkyl}$ hoặc vòng spiro $(C_3-C_{10})\text{cycloalkoxy}$; R^6 là hydro hoặc methyl; A^1 là $(C_3-C_{10})\text{cycloalkyl}$; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là $(C_6-C_{12})\text{aryl}$.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; p bằng 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là methyl; R^6 là hydro hoặc methyl; A^1 là $(C_3-C_{10})\text{cycloalkyl}$; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là $(C_6-C_{12})\text{aryl}$.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro $(C_3-C_{10})\text{cycloalkyl}$ hoặc vòng spiro $(C_3-C_{10})\text{cycloalkoxy}$; R^6 là hydro hoặc methyl; A^1 là $(C_6-C_{12})\text{aryl}$; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là $(C_3-C_{10})\text{cycloalkyl}$.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là methyl; R^6 là hydro hoặc methyl; A^1 là $(C_6-C_{12})\text{aryl}$; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là $(C_3-C_{10})\text{cycloalkyl}$.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro $(C_3-C_{10})\text{cycloalkyl}$ hoặc vòng spiro $(C_3-C_{10})\text{cycloalkoxy}$; R^6 là hydro hoặc methyl; A^1 là $(C_3-C_{10})\text{cycloalkyl}$; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là $(C_6-C_{12})\text{aryl}$.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12}) aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2 ; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12}) aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2 ; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12}) aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2 ; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12}) aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2 ; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12}) aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là CH_2 ; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12}) aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là CH_2 ; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12}) aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là CH_2 ; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3 - C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6 - C_{12})aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là CH_2 ; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3 - C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6 - C_{12})aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6 - C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3 - C_{10})xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6 - C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3 - C_{10})xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3 - C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6 - C_{12})aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3 - C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6 - C_{12})aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là SO_2 ; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6 - C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3 - C_{10})xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là SO_2 ; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12}) aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10}) cycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là SO_2 ; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) cycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) cycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10}) cycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12}) aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là SO_2 ; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10}) cycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12}) aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m bằng 0; E là O; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) cycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) cycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12}) aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10}) cycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m bằng 0; E là O; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12}) aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10}) cycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m bằng 0; E là O; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) cycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) cycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10}) cycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12}) aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m bằng 0; E là O; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10}) cycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12}) aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6 - C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3 - C_{10})xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6 - C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3 - C_{10})xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3 - C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6 - C_{12})aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3 - C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6 - C_{12})aryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; p bằng 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3 - C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2 - C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3 - C_{10})xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; p bằng 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2 - C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3 - C_{10})xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; p bằng 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo

thành vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkyl hoặc vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkoxy; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₃-C₁₀)xycloalkyl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₂-C₉)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; p bằng 1; E là O; X² là O; X³ là NH; R¹ là H; R⁴ và R⁵ mỗi nhóm độc lập là metyl; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₃-C₁₀)xycloalkyl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₂-C₉)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là O; X² là NH; X³ là NH; R⁴ và R⁵ cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkyl hoặc vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkoxy; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₂-C₉)heteroaryl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₃-C₁₀)xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là O; X² là O; X³ là NH; R⁴ và R⁵ mỗi nhóm độc lập là metyl; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₂-C₉)heteroaryl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₃-C₁₀)xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là O; X² là NH; X³ là NH; R⁴ và R⁵ cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkyl hoặc vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkoxy; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₃-C₁₀)xycloalkyl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₂-C₉)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là O; X² là NH; X³ là NH; R⁴ và R⁵ mỗi nhóm độc lập là metyl; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₃-C₁₀)xycloalkyl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₂-C₉)heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X¹ là CR¹; m bằng 1; E là O; X² là NH; X³ là CH₂; R⁴ và R⁵ cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkyl hoặc vòng spiro (C₃-C₁₀)xycloalkoxy; R⁶ là hydro hoặc metyl; A¹ là (C₂-C₉)heteroaryl; X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc CR⁴R⁵ và A² là (C₃-C₁₀)xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2 ; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2 ; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2 ; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là CH_2 ; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là CH_2 ; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là CH_2 ; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là CH_2 ; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là SO_2 ; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là SO_2 ; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là SO_2 ; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là SO_2 ; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m bằng 0; E là O; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng Spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m bằng 0; E là O; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m bằng 0; E là O; X^3 là NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl; X^5 là một liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m bằng 0; E là O; X^3 là NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2

là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9) heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10}) xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3; t bằng 0, 1 hoặc 2; y bằng 0 hoặc 1; z bằng 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1 ; m bằng 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^1 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^2 là (C_3-C_{10}) xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của nó, được chọn từ nhóm bao gồm:

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl [2-(2,4'-diflobiphenyl-4-yl)propan-2-yl]carbamat;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl {2-[4-(1,3-benzothiazol-6-yl)phenyl]propan-2-yl} carbamat;

1-azabixyclo[3.2.2]non-4-yl {1-[5-(4-flophenyl)pyridin-2-yl]xyclopropyl} carbamat;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl {1-[3-(4-flophenoxy)phenyl]xyclopropyl} carbamat;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl {1-[4-(1,3-benzothiazol-5-yl)phenyl]xyclopropyl} carbamat;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl [1-(4'-flo-3'-metoxybiphenyl-4-yl)xyclopropyl] carbamat;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl [3-(4'-flobiphenyl-4-yl)oxetan-3-yl]carbamat;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl {1-[6-(4-flophenoxy)pyridin-2-yl]xyclopropyl} carbamat;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl [3-(4'-flobiphenyl-4-yl)pentan-3-yl]carbamat;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl{2-[2-(4-flophenyl)-2H-indazol-6-yl]propan-2-yl}
 carbamat;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl{2-[2-(1H-pyrol-1-yl)pyridin-4-yl]propan-2-yl}
 carbamat;

1-(3-etyl-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-[1-(4'-flobiphenyl-4-1)xcyclopropyl]ure;
 N-(1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-N'-[1-(4'-flobiphenyl-4yl)xcyclopropyl]
 etandiamit;

1-azabixy clo [2.2.2] oct-3-yl(1-
 {4[(4,4difloxyclohexyl)oxy]phenyl}xcyclopropyl) carbamat;

1-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-[1-(5-phenylpyridin-2-
 yl)xcyclopropyl]ure;

1-[1-(4'-flobiphenyl-4-yl)xcyclopropyl]-1-metyl-3-(3-metyl-1-
 azabixyclo[2.2.2]oct-3yl)ure;

1-[1-(4'-flobiphenyl-4-yl)xcyclopropyl]-1-metyl-3-(3-metyl-1-azabixyclo[2.2.2]oct-
 3-yl)ure;

1-{2-[4'-(2-metoxyetoxy)biphenyl-4-yl]propan-2-yl}-3-(3-metyl-1-
 azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)ure;

2-(1-azabixyclo[3.2.2]non-4-yl)-N-[1-(5-phenylpyridin-2-
 yl)xcyclopropyl]axetamit;

3-(4'-flobiphenyl-4-yl)-3-metyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]non-4-
 yl)butanamit;

N-[2-biphenyl-4-yl]propan-2-yl]-N'-(3-metyl-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-
 yl)sulfuric diamit;

N-[2-(4'-flobiphenyl-4-yl)propan-2-yl]-N'-(3-metyl-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)
 sulfuric diamit;

1-(3-butyl-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-{2-[1-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-4-
 yl]propan-2-yl}ure;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl [4-(4-flophenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl]carbamam;
 1-(3-butyl-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-[4-(4-flophenyl)-2-metylbut-3-yn-
 2yl]ure;

N-[1-(4'-flobiphenyl-4-yl)xcyclopropyl]-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-
 carboxamit;

1-(2-(4'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-3-yl)ure;

1-(2-(4'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(4-metyl-1-azabixyclo[4.2.2]decan-4yl)ure;

1-(2-(4'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-metyl-1-azabixyclo[4.2.2]decan- 3-yl)ure; và

1-(2-(4'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(5-metyl-1-azabixyclo[4.2.2]decan-5yl)ure.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm để điều trị bệnh hoặc rối loạn gây ra bởi glucosylxeramit synthaza (GCS) hoặc bệnh hoặc rối loạn trong đó GCS có liên quan, cho đối tượng có nhu cầu điều trị bao gồm việc dùng cho đối tượng này lượng hữu hiệu hợp chất có công thức I.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn bị gây ra bởi glucosylxeramit synthaza (GCS) hoặc bệnh hoặc rối loạn trong đó GCS có liên quan, cho đối tượng có nhu cầu điều trị bao gồm việc dùng cho đối tượng này lượng hữu hiệu hợp chất có công thức I.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn chẳng hạn như ung thư.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn chẳng hạn như rối loạn chuyển hóa.

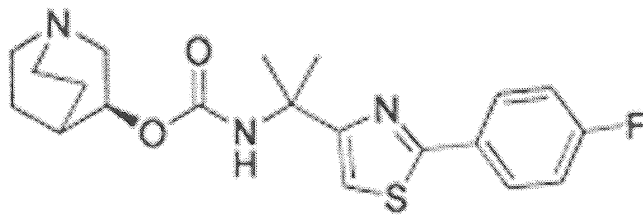
Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn chẳng hạn như bệnh thần kinh.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp trong đó bệnh thần kinh là bệnh Alzheimer.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp trong đó bệnh thần kinh là bệnh Parkinson.

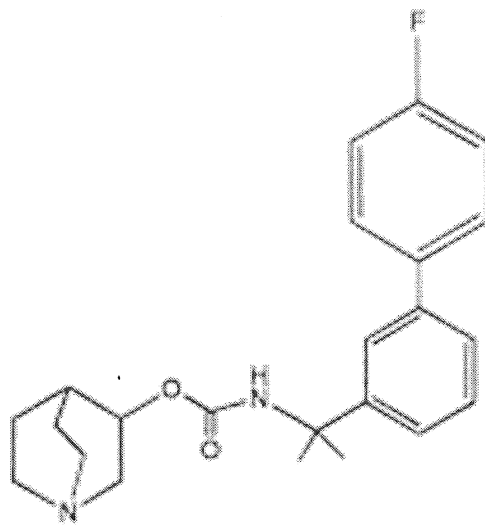
Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo ra hoạt tính xúc tác glucosylxeramit synthaza giảm trong tế bào, in vitro, bao gồm cho tế bào tiếp xúc với một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức I.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, được biểu diễn bằng công thức dưới đây:



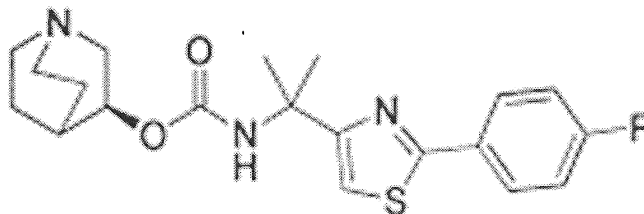
hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của nó.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, được biểu diễn bằng công thức dưới đây:

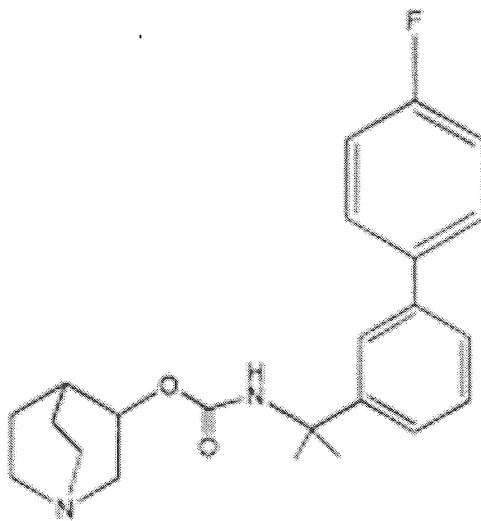


hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của nó.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng được chẩn đoán có bệnh có liên quan đến tiêu thể, phương pháp bao gồm việc dùng cho đối tượng một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức I, và theo một số phương án, hợp chất được biểu diễn bằng công thức dưới đây:



hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của nó, hoặc



hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của nó.

Theo một số phương án của sáng chế, bệnh có liên quan đến tiêu thể dẫn đến thiếu hụt trong con đường glycosphingolipit.

Theo các phương án nhất định của sáng chế, bệnh có liên quan đến tiêu thể là bệnh Gaucher, bệnh Fabry, rối loạn suy thoái hạch G_{M1} , thiếu hụt chất hoạt hóa G_{M2} , bệnh Tay-Sachs hoặc bệnh Sandhoff.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng có bệnh có liên quan đến tiêu thể, phương pháp bao gồm việc dùng cho đối tượng một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức I và việc dùng cho đối tượng một lượng cho hiệu quả điều trị của enzym tiêu thể.

Theo một số phương án của sáng chế, enzym tiêu thể là glucocerebrosidaza, alpha-galactosidaza A, hexosaminidaza A, hexosaminidaza B hoặc G_{M1} -gangliosit- β -galactosidaza.

Theo các phương án nhất định của sáng chế, đối tượng có các mức cơ chất trong tiêu thể tăng lên trước khi điều trị và mỗi lần trải qua điều trị thì đối tượng có các lượng kết hợp của cơ chất trong tiêu thể thấp hơn trong nước tiểu và huyết tương so với đối tượng được điều trị với một mình enzym tiêu thể hoặc hợp chất.

Theo các phương án nhất định của sáng chế, cơ chất là globotriaosylxeramit hoặc lyso-globotriaosylxeramit, và các hỗn hợp của chúng.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp làm giảm hoạt tính glucosylxeramit synthaza (GCS) trong đối tượng được chẩn đoán có bệnh có liên quan đến tiêu thể, bao gồm việc

dùng cho bệnh nhân một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức I, một mình hoặc dưới dạng liệu pháp kết hợp với liệu pháp thay thế enzym.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp làm giảm sự tích trữ nguyên liệu có nguồn gốc GCS trong đối tượng được chẩn đoán có bệnh có liên quan đến tiêu thể, bao gồm việc dùng cho bệnh nhân một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức I, một mình hoặc dưới dạng liệu pháp kết hợp với liệu pháp thay thế enzym.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị kết hợp để điều trị cho đối tượng được chẩn đoán có bệnh có liên quan đến tiêu thể bao gồm thay thế giữa việc dùng liệu pháp thay thế enzym và liệu pháp phân tử nhỏ.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị kết hợp để điều trị cho đối tượng được chẩn đoán có bệnh có liên quan đến tiêu thể bao gồm việc dùng đồng thời liệu pháp thay thế enzym và liệu pháp phân tử nhỏ.

Trong nhiều liệu pháp kết hợp của sáng chế, cần hiểu rằng việc dùng liệu pháp phân tử nhỏ có thể xảy ra trước, đồng thời với, hoặc sau khi, dùng liệu pháp thay thế enzym. Tương tự, việc dùng liệu pháp thay thế enzym có thể được tiến hành trước, đồng thời với, hoặc sau khi, dùng liệu pháp phân tử nhỏ.

Định nghĩa

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “muối được dụng” nghĩa là muối cộng axit được dụng hoặc muối cộng bazơ được dụng của hợp chất được mô tả ở đây mà có thể được dụng mà không có (các) tác dụng sinh học hầu như không mong muốn bất kỳ nào hoặc không có (các) tương tác có hại bất kỳ nào với thành phần bất kỳ khác của được phẩm chứa nó trong đó.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “tiền được chất” nghĩa là dẫn xuất được học của phân tử được chất gốc mà cần chuyển hóa sinh học, tự phát hoặc nhờ enzym, trong sinh vật để giải phóng được chất. Ví dụ, tiền được chất là các sản phẩm biến đổi hoặc dẫn xuất của hợp chất có công thức I mà có các nhóm có thể tách ra dưới các điều kiện chuyển hóa nhất định, mà khi được tách ra, trở thành hợp chất có công thức I. Các tiền được chất này sau đó có hoạt tính được học *in vivo*, khi chúng trải qua sự phân ly trong dung môi dưới các điều kiện sinh lý hoặc trải qua sự phá hủy bằng enzym. Các hợp chất tiền được chất ở đây có thể được gọi là đơn, đôi, ba, v.v., tùy theo số bước chuyển hóa sinh học cần có để giải phóng được chất trong sinh vật, và số chức năng có trong dạng tiền chất. Các dạng tiền được chất thường có các ưu điểm về độ hòa tan, khả năng

tương thích mô, hoặc quá trình giải phóng chậm trong sinh vật động vật có vú (Xem, Bundgard, Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985 và Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, Calif., 1992). Các tiền dược chất thông thường đã được biết trong lĩnh vực bao gồm các dẫn xuất axit đã được biết đến, chẳng hạn như, ví dụ, các este được điều chế bằng phản ứng của các axit gốc với rượu thích hợp, các amit được điều chế bằng phản ứng của các axit gốc với amin, các nhóm bazơ được phản ứng để tạo thành dẫn xuất bazơ được axyl hóa, v.v.. Tất nhiên, các dẫn xuất tiền dược chất khác có thể được kết hợp với các đặc tính khác được mô tả ở đây để làm tăng độ sinh khả dụng. Như vậy, người có kỹ năng trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các hợp chất được mô tả ở đây nhất định có các nhóm amino, amido, hydroxy hoặc carboxylic tự do có thể được chuyển hóa thành các tiền dược chất. Các tiền dược chất bao gồm các hợp chất có gốc axit amin, hoặc chuỗi polypeptit của hai hoặc nhiều hơn hai gốc axit amin (ví dụ, hai, ba hoặc bốn) mà được liên kết cộng hóa trị qua các liên kết peptit với các nhóm amino, hydroxy hoặc axit carboxylic tự do của hợp chất được mô tả ở đây. Các gốc axit amin chứa 20 axit amin có trong tự nhiên thường được chỉ ra bằng ba ký tự và cũng chứa 4-hydroxyprolin, hydroxylysin, demosin, isodemosin, 3-metylhistidin, norvalin, beta-alanin, axit gama-aminobutyric, xitruilin homoxystein, homoserin, omithin và metionin sulfon. Các tiền dược chất cũng bao gồm các hợp chất có gốc cacbonat, carbamat, amit hoặc alkyl este được liên kết cộng hóa trị với nhóm thế bất kỳ trong số các nhóm thế nêu trên được mô tả ở đây.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “(C₁-C₆)alkyl” chỉ gốc tự do thẳng hoặc phân nhánh no chứa chủ yếu từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và số lượng nguyên tử hydro tương ứng. Các nhóm (C₁-C₆)alkyl được lấy làm ví dụ bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, v.v.. Tất nhiên, các nhóm (C₁-C₆)alkyl khác sẽ thấy rõ ràng đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực này cũng đem lại hiệu quả cho sáng chế.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “(C₃-C₁₀)xycloalkyl” chỉ gốc tự do no không thơm tạo thành ít nhất một vòng chứa chủ yếu từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon và số lượng nguyên tử hydro tương ứng. Như vậy, các nhóm (C₃-C₁₀)xycloalkyl có thể là đơn vòng hoặc đa vòng. Các vòng riêng biệt của các nhóm xycloalkyl đa vòng này có thể có tính liên kết khác nhau, ví dụ, liên hợp, tạo cầu nối, xoắn, v.v.. ngoài việc thể liên kết cộng hóa trị. Các (C₃-C₁₀)xycloalkyl đại diện bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl,

xyclopentyl, xyclohexyl, norbomanyl, bixyclo[3.2.1]octanyl, octahydro-pentalenyl, spiro[4.5]decanyl, xyclopropyl được thế bằng xyclobutyl, xyclobutyl được thế bằng xyclopentyl, xyclohexyl được thế bằng xyclopropyl, v.v.. Tất nhiên, các nhóm (C_3 - C_{10})xycloalkyl khác đã biết rõ đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực này cũng đem lại hiệu quả cho sáng chế.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “(C_2 - C_9)heteroxycloalkyl” chỉ gốc tự do không thơm có từ 3 đến 10 nguyên tử (nghĩa là, nguyên tử vòng) mà tạo thành ít nhất một vòng, trong đó từ 2 đến 9 nguyên tử trên vòng là cacbon và (các) nguyên tử trên vòng còn lại (nghĩa là, (các) dị nguyên tử trên vòng được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy. Như vậy, các nhóm (C_2 - C_9)heteroxycloalkyl có thể là đơn vòng hoặc đa vòng. Các vòng riêng biệt của các nhóm heteroxycloalkyl đa vòng này có thể có tính liên kết khác nhau, ví dụ, liên hợp, tạo cầu nối, xoắn, v.v.. ngoài việc thế liên kết cộng hóa trị. Các nhóm (C_2 - C_9)heteroxycloalkyl được lấy làm ví dụ bao gồm pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyranlyl, thiopyranlyl, ziridinyl, azetidiny, oxiranyl, metylendioxy, chromenyl, barbituryl, isoxazolidinyl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidinyl, 1,3-thiazohdin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, piperidinyl, thiomorpholinyl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiazinyl, morpholinyl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, tetrahydroazepinyl, piperazinyl, piperizin-2-onyl, piperizin-3-onyl, chromanyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, imidazolidinyl, 2-imidazolidinyl, 1,4-dioxanyl, 8-azabixyclo[3.2.1]octanyl, 3-azabixyclo[3.2.1]octanyl, 3,8-diazabixyclo[3.2.1]octanyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptanyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.2]octanyl, octahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrazinyl, 3-azabixyclo[4.1.0]heptanyl, 3-azabixyclo[3.1.0]hexanyl; 2 azaspiro[4.4]nonanyl, 7-oxa-1-aza-spiro[4.4]nonanyl, 7- azabixyclo[2.2.2]heptanyl, octahydro-1H-indolyl, v.v.. Nói chung, nhóm (C_2 - C_9)heteroxycloalkyl thường được gắn với cấu trúc chính qua nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ. Tất nhiên, các nhóm (C_2 - C_9)heteroxycloalkyl khác đã biết rõ đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực này cũng đem lại hiệu quả cho sáng chế.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “(C_2 - C_9)heteroaryl” chỉ gốc tự do thơm có từ 5 đến 10 nguyên tử (nghĩa là, nguyên tử trên vòng) mà tạo thành ít nhất một vòng, trong đó từ 2 đến 9 nguyên tử trên vòng là cacbon và (các) nguyên tử trên vòng còn lại (nghĩa

là, (các) nguyên tử dị vòng) được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy. Như vậy, các nhóm (C_2-C_9)heteroaryl có thể là đơn vòng hoặc đa vòng. Các vòng riêng biệt của các nhóm heteroaryl đa vòng này có thể có các tính liên kết khác nhau, ví dụ, liên hợp, v.v.. ngoài thế liên kết cộng hóa trị. Các nhóm (C_2-C_9)heteroaryl được lấy làm ví dụ bao gồm furyl, thienyl, thiazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, 1,3,5- oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,5-thiadiazolyl, 1,2,3- thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,4- triazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, cinolinyl, pteridinyl, purinyl, 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindinyl, benzo[b]thiophenyl, 5,6,7,8- tetrahydro-quinolin-3-yl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, thianaphtenyl, isothianaphtenyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, indolyl, indohziny, indazolyl, isoquinolyl, quinolyl, phtalazinyl, quinoxaliny, quinazoliny và benzoxazinyl, v.v.. Nói chung, nhóm (C_2-C_9)heteroaryl thường gắn với cấu trúc chính qua nguyên tử cacbon, tuy nhiên, người có kỹ năng trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng một số nguyên tử nhất định khác, ví dụ, nguyên tử dị vòng, có thể được gắn với cấu trúc chính. Tất nhiên, các nhóm (C_2-C_9)heteroaryl khác đã biết rõ đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực này cũng đem lại hiệu quả cho sáng chế.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “(C_2-C_9)aryl” nghĩa là phenyl hoặc naphthyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “halo” nghĩa là flo, clo, brom, hoặc iot.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “amino” chỉ gốc tự do có nguyên tử nitơ và từ 1 đến 2 nguyên tử hydro. Như vậy, thuật ngữ amino thường đề cập đến amin bậc một và bậc hai. Liên quan đến vấn đề này, như được sử dụng ở đây và trong yêu cầu bảo hộ kèm theo, amin bậc ba được thể hiện bằng công thức chung $RR'N-$, trong đó R và R' là các gốc cacbon mà có thể hoặc có thể không giống nhau. Tuy nhiên, thuật ngữ “amino” thường có thể được sử dụng ở đây để mô tả amin bậc một, bậc hai hoặc bậc ba, và người có kỹ năng trong lĩnh vực này sẽ có thể dễ dàng xác định được ý nghĩa của thuật ngữ được sử dụng trong sáng chế dựa trên quan điểm của sáng chế.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “liệu pháp kết hợp” chỉ phương pháp điều trị cho bệnh nhân bằng hai hoặc nhiều phương pháp điều trị (ví dụ, liệu pháp thay thế enzym và liệu pháp phân tử nhỏ) trong kế hoạch điều trị luân phiên, xen kẽ và/hoặc đồng thời. Các ví dụ về chế độ điều trị có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở: (1)

liệu pháp thay thế enzym, sau đó liệu pháp phân tử nhỏ; (2) liệu pháp phân tử nhỏ, sau đó liệu pháp thay thế enzym; (3) liệu pháp thay thế enzym đồng thời với liệu pháp phân tử nhỏ, và (4) và liệu pháp kết hợp bất kỳ của các liệu pháp nêu trên. Liệu pháp kết hợp có thể gồm một khoảng thời gian cùng dùng các phương pháp điều trị, khi cần thiết, tùy thuộc vào diễn tiến lâm sàng của bệnh tích trữ nêu trên trong đối tượng đã xác định.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “liệu pháp thay thế enzym”, hoặc “ERT” chỉ việc dùng enzym tự nhiên được sản xuất bên ngoài và tái tổ hợp cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh. Trong trường hợp bệnh có liên quan đến tiêu thể, ví dụ, bệnh nhân tích trữ các mức cơ chất có hại (nghĩa là, tích trữ nguyên liệu) trong các tiêu thể do thiếu hoặc khiếm khuyết trong một số enzym chịu trách nhiệm chuyển hóa cơ chất, hoặc do thiếu chất hoạt hóa enzym cần cho chức năng enzym thích hợp. Liệu pháp thay thế enzym được dùng cho bệnh nhân để làm giảm mức (nghĩa là, loại bỏ nguyên liệu) cơ chất được tích trữ trong các mô nhiễm bệnh. Bảng 1 cung cấp danh sách các bệnh liên quan đến tiêu thể và xác định enzym thiếu hụt tương ứng và cơ chất tích trữ của mỗi bệnh. Liệu pháp thay thế enzym để điều trị các bệnh liên quan đến tiêu thể đã được biết trong lĩnh vực. Theo liệu pháp kết hợp theo sáng chế, các enzym tiêu thể được xác định trong Bảng 1 có thể được sử dụng trong liệu pháp thay thế enzym để làm giảm các mức cơ chất tương ứng ở bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh có liên quan đến tiêu thể tương ứng.

Như được sử dụng ở đây, “lượng hữu hiệu” của enzym hoặc phân tử nhỏ, khi được dùng cho đối tượng trong liệu pháp kết hợp theo sáng chế, là lượng đủ để cải thiện diễn biến lâm sàng của bệnh tích trữ trong tiêu thể, bệnh được cải thiện lâm sàng khi đo bằng thông số bất kỳ trong nhiều thông số được xác định đã được biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực này.

Các từ viết tắt

ACN là axetonitril.

DMF là N,N-dimetylformamit.

DMSO là dimetylsulfoxit.

EtOAc là etyl axetat.

EtOH là etanol.

Bazơ Hunig là diisopropyletyl amin (“DIPEA”).

MeOH là metanol.

NaOH là natri hydroxit.

THF là tetrahydrofuran.

TFA là axit trifloaxetic.

Các đặc tính và ưu điểm khác của các hợp chất được mô tả ở đây sẽ trở nên rõ ràng từ phần mô tả chi tiết của một số phương án dưới đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là hình vẽ thể hiện con đường chuyển hóa để có thể tổng hợp Gb3 và lyso-Gb3. Các quy trình tổng hợp đã được ghi chép trong tài liệu được thể hiện bằng các mũi tên đen và các quy trình chưa được ghi chép trong tài liệu (có thể) được thể hiện bằng các mũi tên xám.

Fig.2A: Cấu trúc hóa học của (S)-quinuclidin-3-yl (2-(2-(4-flophenyl)thiazol-4-yl)propan-2-yl)carbammat.

Fig.2B: Cấu trúc hóa học của quinuclidin-3-yl (2-(4'-flo-[1,1-biphenyl]-3-yl)propan-2-yl)carbammat.

Fig.3: Nồng độ Gb3 trong thận (A) và tim (B) của chuột Fabry 12 tháng tuổi được dùng 300mg/kg/ngày muối [2-(2',3'-đihydro-benzo[1,4]dioxin-6'-yl)-2-hydroxy-1-pyrolidin-1-ylmetyl-etyl]-amit-L-tartaric của axit (1R,2R)-octanoic ("GZ 638") hoặc 60 mg/kg/ngày muối (S)-quinuclidin-3-yl (2-(2-(4-flophenyl)thiazol-4-yl)propan-2-yl)carbammat (S)-2-hydroxysuxinat ("GZ 452").

Fig.4A: Dòng thời gian nghiên cứu cho thấy chuột Fabry bắt đầu điều trị bằng liều 60 mg/kg/ngày GZ 452 bắt đầu từ 3, 8 và 12 tháng tuổi. Việc lấy máu định kỳ, thu thập nước tiểu, thử nghiệm trên đĩa nóng và buồng hoạt tính được thực hiện như đã nêu.

Fig.4B: Nồng độ Gb3 trong nước tiểu (A) và huyết tương (B) của chuột Fabry bắt đầu điều trị bằng 60 mg/kg/ngày GZ 452 ở 3 hoặc 8 tháng tuổi. Việc điều trị thuốc (Rx) diễn ra trong 2 hoặc 4 tháng.

Fig.5: Nồng độ Gb3 (A) và lyso-Gb3 (B) trong mô thận của chuột Fabry 12 tháng tuổi mà không được điều trị (UNT) hoặc được điều trị bằng liều 60 mg/kg/ngày GZ 452 trong 4 tháng (SRT).

Fig.6A: Dòng thời gian nghiên cứu cho thấy chuột Fabry đang được điều trị bằng alpha-galactosidaza A (1mg/kg mỗi 2 tháng một lần) hoặc bằng liều 60 mg/kg/ngày GZ

452 hoặc kết hợp 2 cách dùng bắt đầu từ 3 tháng tuổi. Việc lấy máu định kỳ, thu thập nước tiểu, và thử nghiệm trên đĩa nóng được thực hiện như đã nêu..

Fig.6B: Nồng độ Gb3 (A&C) và lyso-Gb3 (C&D) trong huyết tương (A&C) và nước tiểu (B&D) của chuột Fabry 5 tháng tuổi được điều trị bằng một mình alpha-galactosidaza A (ERT), một mình GZ 452 (SRT) hoặc hỗn hợp của hai (E+S) trong 2 tháng.

Fig.7: Phân tích đồng chức năng chuỗi axyl liên kết N của Gb3 được tách ra từ huyết tương, nước tiểu và thận chuột Fabry.

Fig.8: Độ trễ (thời gian đáp ứng) với kích thích nhiệt (đĩa nóng 55°C) của chuột Fabry 10 tháng tuổi sau khi dùng 7 tháng với alpha-galactosidaza A (ERT), GZ 452 (SRT) hoặc hỗn hợp của hai (E+S) so với chuột không được điều trị (untreated mice - UNT) và chuột kiểu dại (wild-type mice - WT).

Fig.9: Glucosyl xeromit (GluCer) và Glucosyl sphingosin (GluSph) tăng đáng kể trong não của chuột K14 sơ sinh. Phân tích phổ khối đối với glucosyl- và galactosylxeromit cho thấy rằng (A) GluCer đã tăng gấp 10 lần trong chuột K14 (mô hình động vật bị bệnh Gaucher sơ sinh, còn được gọi là bệnh Gaucher Typ 2) so với chuột WT thông qua 2 tuần đầu tiên của cuộc đời, (B) các mức GalCer l tương tự theo thời gian đối với cả chuột K14 và WT, (C) mức GluSph cao gấp ≥ 10 lần trong chuột K14 so với chuột WT cùng tuổi trong 2 tuần đầu tiên của cuộc đời; các mức GluSph trong các chuột WT thấp hơn mức phát hiện được ($< 0,3$ ng/mg). (D). Không có sự khác biệt đáng kể về trọng lượng não giữa chuột K14 và WT trong 2 tuần đầu tiên của cuộc đời. Các điểm dữ liệu là giá trị trung bình và thanh sai số SEM cho N=4.

Fig.10: Việc dùng toàn thân . quinuclidin-3-yl (2-(4'-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propan-2-yl)carbamate ("GZ 161") làm giảm mức GluCer và GluSph trong não chuột K14. Chuột K14 và WT được điều trị hàng ngày (IP) bắt đầu từ P4 với tá dược lỏng hoặc 5 mg/kg GZ 161, và não được phân tích về GluCer và GluSph ở P10. Các chuột được điều trị GZ 161 không có triệu chứng vào thời gian này. Việc điều trị bằng GZ 161 làm giảm mức GluCer K14 (A) xuống $\sim 70\%$ và mức (B) GluSph xuống $\sim 60\%$. Các mức sau khi điều trị của cả hai glycosphingolipit vẫn giữ tăng đáng kể so với cùng lứa chuột đê WT của chúng và các kiểu gen được xác định bằng phân tích ADN sau khi chết. * $p < 0,05$. N=4/nhóm.

Fig.11: Việc dùng toàn thân GZ 161 làm giảm việc nhuộm CD68 trong não của chuột K14. (các bảng đồ thị bên trên) thể hiện mức độ nhuộm màu CD 68 hóa mô miễn dịch ở P10 trong vùng đồi thị, đồi thị, não và tiểu não của chuột K14 được điều trị hàng ngày (IP) bắt đầu từ ngày 4 sau sinh (P4) bằng tá dược lỏng hoặc GZ 161 và chuột WT. (Các bảng đồ thị bên dưới) Việc định lượng mức độ nhuộm màu trong các nhóm được trình bày ở trên, cho thấy rằng việc dùng toàn thân bằng GZ 161 làm giảm đáng kể các tế bào CD68+ trong tất cả các vùng não. Mức giảm tương tự được quan sát thấy trong các cấu trúc khác chẳng hạn như khứu giác và trán vỏ não (dữ liệu không được trình bày). ** $p < 0,01$. N=4/nhóm.

Fig.12: Việc dùng toàn thân GZ 161 làm giảm việc nhuộm F4/80 trong một số vùng não của chuột K14. (Các bảng đồ thị bên trên) thể hiện mức độ nhuộm màu F4/80 hóa mô miễn dịch ở P10 trong vùng đồi thị, đồi thị, não và tiểu não của chuột K14 được điều trị hàng ngày (IP) bắt đầu từ P4 với tá dược lỏng hoặc GZ 161, và chuột WT. (Các bảng đồ thị bên dưới) Việc định lượng mức độ nhuộm màu trong các nhóm được trình bày ở trên, cho thấy rằng việc dùng toàn thân bằng GZ 161 làm giảm đáng kể các tế bào F4/80+ trong đồi thị và tiểu não. Mức giảm tương tự được quan sát thấy trong các cấu trúc khác chẳng hạn như khứu giác và trán vỏ não; các khác biệt thống kê được quan sát thấy trong cả hai cấu trúc (dữ liệu không được trình bày). * $p < 0,05$. N=4/nhóm.

Fig.13: Việc dùng toàn thân GZ 161 làm giảm gliosis trong chuột K14. (Các bảng đồ thị bên trên) thể hiện mức độ nhuộm màu GFAP hóa mô miễn dịch ở P10 trong vùng đồi thị, đồi thị, não và tiểu não của chuột K14 được điều trị hàng ngày (IP) bắt đầu từ P4 với tá dược lỏng hoặc GZ 161, và chuột WT. (Các bảng đồ thị bên dưới) Việc định lượng mức độ nhuộm màu trong các nhóm được trình bày ở trên, cho thấy rằng việc dùng toàn thân với GZ 161 làm giảm đáng kể các tế bào GFAP+ trong vùng đồi thị và não; các khác biệt thống kê được quan sát thấy trong cả hai cấu trúc (dữ liệu không được trình bày).

Fig.14: Việc dùng toàn thân GZ 161 làm tăng tuổi thọ trung bình của chuột K14. Chuột K14 được tiêm (IP) hàng ngày bắt đầu từ P4 với tá dược lỏng hoặc GZ 161 hoặc được điều trị kết hợp của ba lần tiêm rhGC trong não thất (intracerebroventricular - ICV) ở P1, 2, 3 cùng với tiêm GZ 161 hàng ngày (IP) ở P4. Chuột được điều trị tá dược lỏng có tuổi thọ trung bình 15 ngày (N=25); Chuột dùng GZ 161 có tuổi thọ trung bình

18 ngày (N=12; $p<0,0001$ so với chuột dùng tá dược lỏng); chuột được điều trị đồng thời GZ 161 và rhGC có tuổi thọ trung bình 26 ngày (N=13).

Fig.15: GZ 161 dường như vượt qua hàng rào máu/nhau thai. Việc dùng toàn thân GZ 161 (20 mg/kg/ngày trong thức ăn) cho chuột WT mang thai làm giảm tải lượng GluCer trong các phần não nguyên vẹn của chuột khi sinh (P0). N=7; $p<0,0001$).

Fig.16: Việc điều trị cho chuột K14 bằng GZ 161 trong tử cung có ảnh hưởng rất nhỏ đến sự sống. Các chuột K14 được điều trị hàng ngày (IP) bắt đầu từ P4 với tá dược lỏng có tuổi thọ trung bình 14 ngày (N=13). Dùng toàn thân GZ 161 (20 mg/kg/ngày trong thức ăn) cho chuột K14 mang thai và sau đó dùng toàn thân hàng ngày (IP) GZ 161 (5 mg/kg) cho chuột con bắt đầu từ P0 kéo dài tuổi thọ đến 19 ngày (N=13), kết quả tương tự như điều trị chuột con dùng toàn thân hàng ngày GZ 161 (IP) với liều 5 mg/kg bắt đầu từ P4 (N=12).

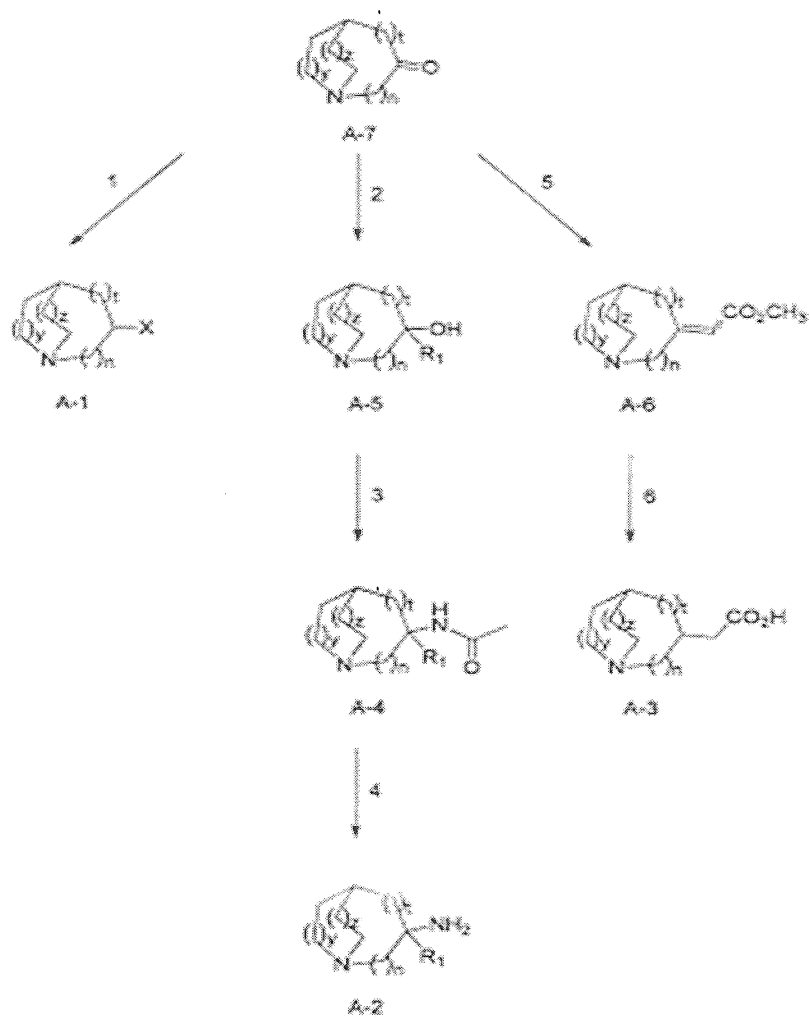
Fig.17: Mức Gb3 trong mô thận của chuột Fabry đực và cái 12 tháng tuổi được điều trị bằng GZ 452, GZ 161 và GZ 638. Các chuột đã bắt đầu điều trị từ ~8 tháng tuổi và được điều trị trong 4 tháng với: 60 mg/kg/ngày GZ 452, 120 mg/kg/ngày GZ 452, 20 mg/kg/ngày GZ 161, 300 mg/kg/ngày GZ 638, cộng WT và đối chứng UNT.

Mô tả chi tiết sáng chế

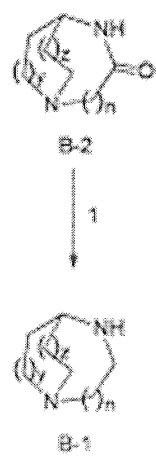
Mặc dù các phương án cụ thể của sáng chế này sẽ được mô tả dưới đây dựa vào các quy trình và các sơ đồ điều chế, nhưng cần hiểu rằng các phương án này chỉ là các ví dụ và chỉ đơn thuần mang tính minh họa một số ít trong số nhiều phương án cụ thể có thể mà có thể thể hiện nguyên tắc của sáng chế. Nhiều thay đổi và cải biến mà đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực cũng đem lại hiệu quả cho sáng chế và được coi là nằm trong phạm vi của sáng chế này như được xác định rõ hơn trong yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Trừ khi được chỉ rõ, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có nghĩa giống như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực của sáng chế. Mặc dù, các hợp chất hoặc các phương pháp khác có thể được sử dụng trong thực hành hoặc thử nghiệm nhưng một số phương án ưu tiên sẽ được mô tả dưới đây trong các quy trình và sơ đồ điều chế dưới đây.

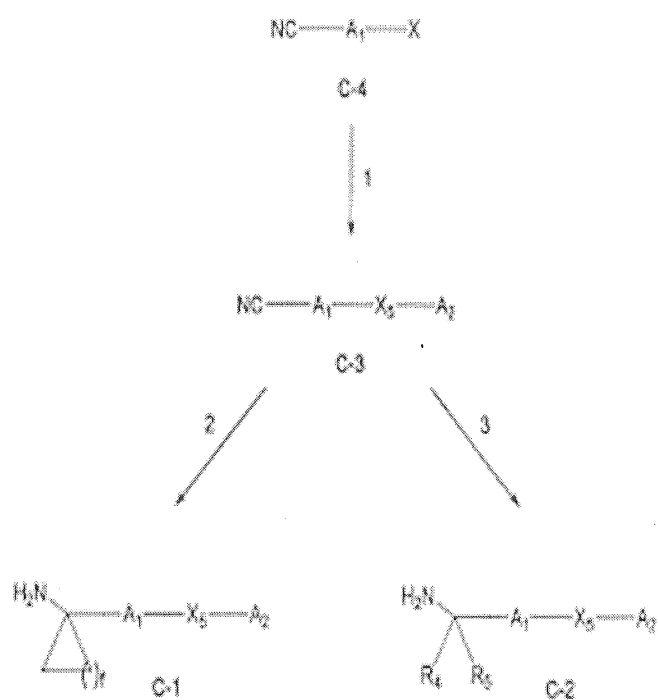
Quy trình điều chế A



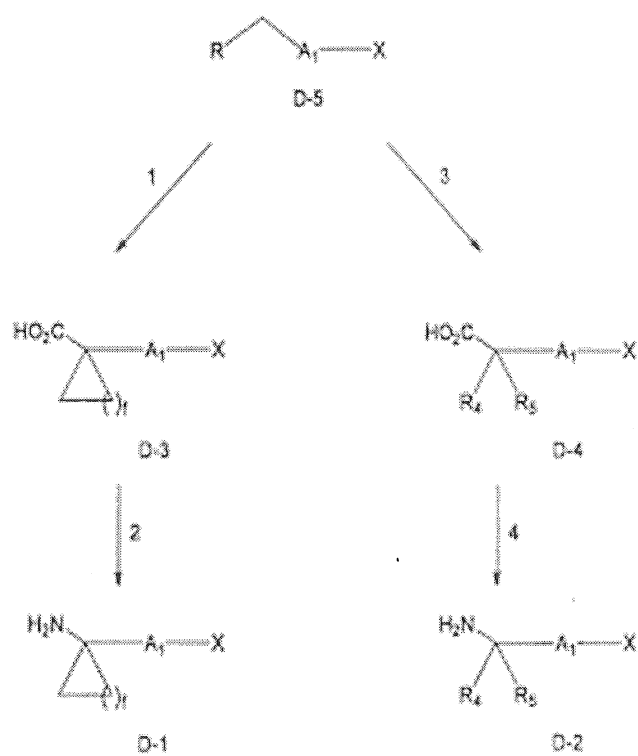
Quy trình điều chế B



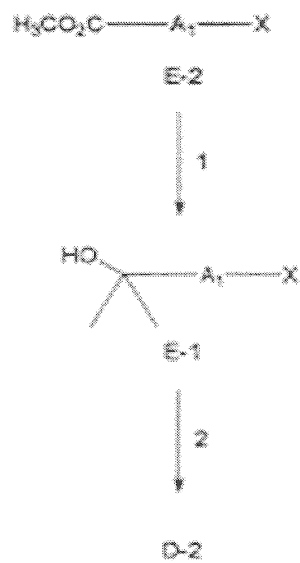
Quy trình điều chế C



Quy trình điều chế D

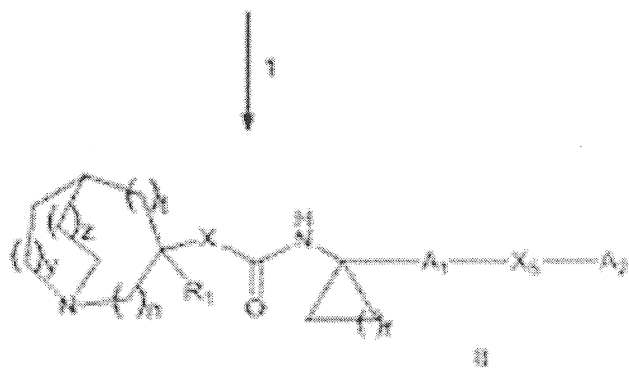


Quy trình điều chế E

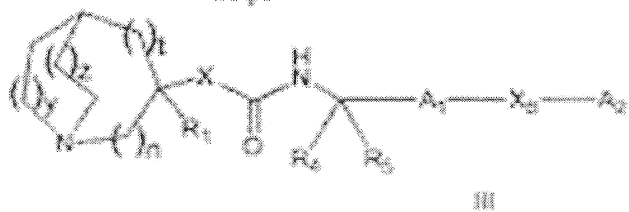


Sơ đồ 1

A1 hoặc A2

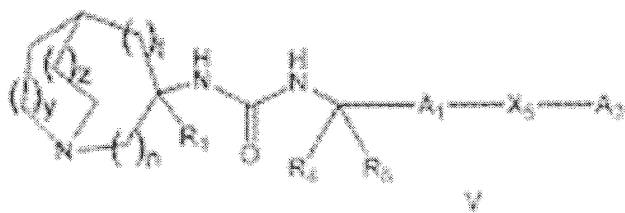
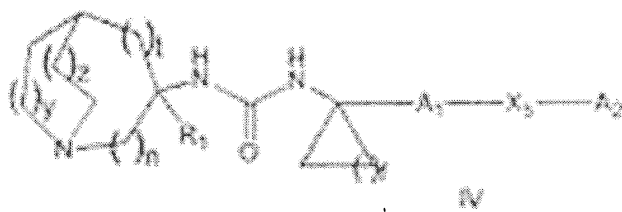
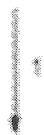


hoặc

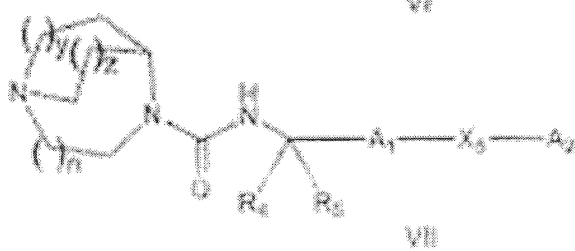
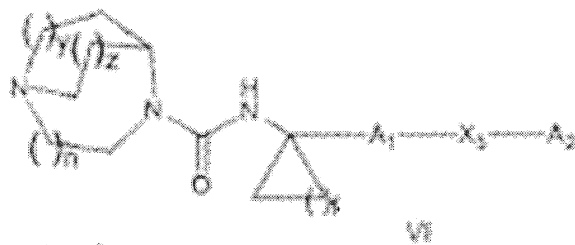


Sơ đồ 2

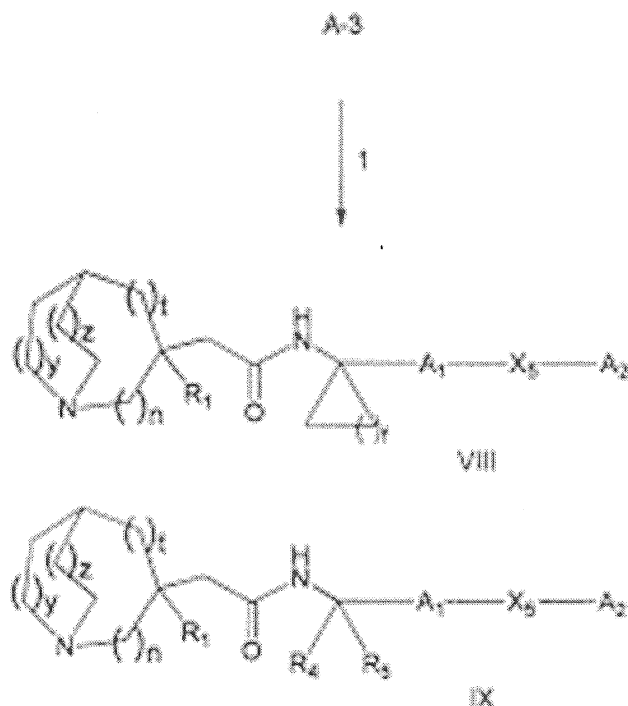
A1 hoặc A2 hoặc B1



hoặc



Sơ đồ 3



Trong phản ứng 1 của quy trình điều chế A, hợp chất có công thức A-7 được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng có công thức A-1, trong đó X là OH, bằng cách khử A-7 bằng chất khử, tốt hơn là lithi nhôm hydrua trong dung môi không phân cực như tetrahydrofuran. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong một khoảng thời gian nằm trong khoảng từ 15 phút đến 2 giờ, tốt hơn là khoảng 30 phút. Theo một cách khác, hợp chất có công thức A-7 được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng có công thức A-1, trong đó X là OH, bằng cách khử A-7 trong khoảng 1 atm hydro có sự hiện diện của một chất xúc tác, tốt hơn là bạch kim oxit, và dung môi phân cực như metanol hoặc etanol trong một khoảng thời gian từ 2 giờ đến 6 giờ, tốt hơn là 4 giờ. Theo một cách khác, hợp chất có công thức A-7 được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng có công thức A-1, trong đó X là NH, bằng phản ứng của A-7 với hydroxylamin hydroclorua và natri axetat trong dung môi phân cực như etanol, metanol, isopropanol, tốt hơn là isopropanol. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50- 80°C trong một khoảng thời gian từ 2 giờ đến 7 giờ, tốt hơn là 3 giờ. Sau đó, hợp chất được tạo thành ở trên được chuyển hóa thành hợp chất có công thức E-1 bằng chất khử, tốt hơn là natri kim loại trong dung môi phân cực như etanol, metanol, propanol, tốt hơn là *n*-propanol. Phản ứng được khuấy qua đêm ở 50-80°C, tốt hơn là nhiệt độ đun hồi lưu dung môi.

Trong phản ứng 2 của quy trình điều chế A, hợp chất có công thức A-7 được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng có công thức A-5, trong đó R1, n và z là như được định nghĩa ở trên, bằng cách thêm dung dịch R1-magie bromua vào dung dịch A-7 trong dung môi không phân cực, chẳng hạn như, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -60°C đến -90°C , tốt hơn là khoảng -78°C trong một khoảng thời gian từ khoảng 1 giờ đến khoảng 4 giờ, tốt hơn là khoảng 2 giờ. Theo một cách khác, hợp chất có công thức A-7 có thể được phản ứng với R1-lithi để thu được hợp chất có công thức A-5.

Trong phản ứng 3 của quy trình điều chế A, hợp chất có công thức A-5 được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng có công thức A-4, trong đó R1, n và z là như được định nghĩa ở trên, bằng cách xử lý A-5 bằng axit mạnh, tốt hơn là axit sulfuric, với sự có mặt của axetonitril. Phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng.

Trong phản ứng 4 của quy trình điều chế A, hợp chất có công thức A-4 được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng có công thức A-3, trong đó R1, n và z được xác định như ở trên, bằng cách xử lý A-4 bằng axit, tốt hơn là axit hydrochloric. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong một khoảng thời gian từ 18 giờ đến 72 giờ, tốt hơn là 24 giờ và được bazơ hóa đến pH=8 bằng cách xử lý bằng bazơ vô cơ trong dung dịch nước, chẳng hạn như natri hydroxit.

Trong phản ứng 5 của quy trình điều chế A, hợp chất có công thức A-7 được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng có công thức A-6, trong đó R1, n và z được xác định như ở trên, bằng phản ứng của A-7 với triphenyl phosphoniylit để thu được hợp chất alken tương ứng có công thức A-6. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

Trong phản ứng 6 của quy trình điều chế A, hợp chất có công thức A-6 được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng có công thức A-3, trong đó R1, n và z được xác định như ở trên, bằng cách khử A-6 dưới khoảng 1 atm hydro với sự có mặt của chất xúc tác, tốt hơn là paladi trên cacbon, và dung môi phân cực, chẳng hạn như metanol, etanol hoặc etyl axetat. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một khoảng thời gian từ khoảng 2 giờ đến khoảng 24 giờ, tốt hơn là khoảng 18 giờ. Sau đó, hợp chất được tạo thành được xử lý bằng bazơ, tốt hơn là lithi hydroxit, trong hỗn hợp dung môi như tetrahydrofuran, metanol và nước để thu được hợp chất A-3. Phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng.

Trong phản ứng 1 của quy trình điều chế B, hợp chất có công thức B-2 được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng có công thức B-1, bằng cách khử B-2 bằng chất khử, tốt hơn là lithi nhôm hydrua trong dung môi không phân cực như tetrahydrofuran. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong một khoảng thời gian từ khoảng 15 phút đến 2 giờ, tốt hơn là khoảng 30 phút.

Trong phản ứng 1 của quy trình điều chế C, hợp chất có công thức C-4 được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng có công thức C-3, trong đó X là brom hoặc clorua, bằng phản ứng của C-4 với axit boronic với sự có mặt của chất xúc tác, tốt hơn là 1,1'- bis(điphenylphosphino)feroxen-paladi(II)-điclورua, và kali cacbonat. Phản ứng được đun vi sóng trong hỗn hợp của đimetoxyetan và nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 130°C đến 170°C, tốt hơn là khoảng 150°C, trong một khoảng thời gian từ 15 phút đến khoảng 1 giờ, tốt hơn là khoảng 30 phút. Theo một cách khác, phản ứng có thể được thực hiện bằng cách sử dụng dung môi như dioxan và được khuấy qua đêm ở 100°C dưới cách đun nóng thông thường.

Trong phản ứng 2 của quy trình điều chế C, hợp chất công thức C-3 được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng có công thức C-1, trong đó f bằng từ 1 đến 8 và A1, X5 và A2 được xác định như ở trên, bằng cách thêm nhỏ giọt etyl magie bromua vào hỗn hợp C-3 và titan isopropoxit trong ete. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -50°C đến -90°C, tốt hơn là khoảng -70°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được làm ấm đến khoảng từ 20°C đến 30°C, tốt hơn là khoảng 25°C, và cho khuấy trong một khoảng thời gian nửa từ khoảng 30 phút đến 2 giờ, tốt hơn là khoảng 1 giờ. Boron triflorua dietyl eterat sau đó được thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C, tốt hơn là khoảng 25°C.

Trong phản ứng 3 của quy trình điều chế C, hợp chất có công thức C-3 được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng có công thức C-2, trong đó A1, X5 và A2 được xác định như ở trên, bằng cách khuấy đầu tiên hỗn dịch của xeri (III) clorua trong dung môi không phân cực, chẳng hạn như tetrahydrofuran, ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian từ khoảng 30 phút đến 2 giờ, tốt hơn là khoảng 1 giờ. Hỗn dịch thu được được làm lạnh đến nhiệt độ từ khoảng -60°C đến -90°C, tốt hơn là khoảng -78°C và thêm chất lithi hữu cơ, tốt hơn là metyl lithi trong dung dịch ete. Phức hợp xeri hữu cơ được cho tạo thành trong một khoảng thời gian từ khoảng 30 phút đến 2 giờ, tốt hơn là khoảng 1 giờ, tiếp theo thêm C-3 vào dung môi không phân cực, chẳng hạn như

tetrahydrofuran. Sau đó, hỗn hợp phản ứng thu được được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong khoảng thời gian từ 16 giờ đến 20 giờ, tốt hơn là khoảng 18 giờ.

Trong phản ứng 1 của quy trình điều chế D, hợp chất có công thức D-5, trong đó R là CO_2Et hoặc CN và X là brom hoặc clorua, được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng có công thức D-3, bằng phản ứng của D-5 với alkyl dihalogenua như 1,2-đibromoetan. Sau đó, hợp chất tạo thành được xử lý bằng bazơ vô cơ như lithi hydroxit hoặc kali hydroxit, trong hỗn hợp dung môi như tetrahydrofuran, metanol, glicol và nước để thu được hợp chất có công thức D-3, trong đó f bằng từ 1 đến 8. Phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 130°C . Theo một cách khác, để tạo thành hợp chất tương ứng có công thức D-3, trong đó X là X5-A2, D-5 đầu tiên phải phản ứng theo quy trình được nêu ở trên trong phản ứng 1 của quy trình điều chế C.

Trong phản ứng 2 của quy trình điều chế D, hợp chất có công thức D-3 được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng có công thức D-1 bằng phản ứng của D-3 với bazơ như triethylamin và diphenylphosphoryl azit trong dung môi không phân cực như toluen. Phản ứng được đun nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80°C - 110°C , tốt hơn là ở 110°C trong 15 phút đến 1 giờ, tốt hơn là 30 phút. Chất trung gian được tạo thành sau đó được xử lý bằng rượu ten-butyl trong khoảng thời gian qua đêm ở 60 - 110°C , tốt hơn là 90°C . Sau đó, carbamat tạo thành được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng có công thức D-1, trong đó f bằng từ 1 đến 8, bằng cách xử lý trong các môi trường axit bằng cách sử dụng tốt hơn là axit trifloaxetic trong điclotetan ở nhiệt độ trong phòng uring một khoảng thời gian từ 30 phút đến 5 giờ, tốt hơn là 2 giờ.

Trong phản ứng 3 của quy trình điều chế D, hợp chất có công thức D-5, trong đó R là CO_2Et hoặc CN và X là brom hoặc clorua, được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng có công thức D-4, bằng phản ứng của D-5 với alkyl halogenua như MeI. Sau đó, hợp chất tạo thành được xử lý bằng bazơ vô cơ như lithi hydroxit hoặc kali hydroxit, trong hỗn hợp dung môi như tetrahydrofuran, metanol, glicol và nước để thu được hợp chất có công thức D-4. Phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 130°C . Theo một cách khác, để tạo thành hợp chất tương ứng có công thức D-4, trong đó X là X5-A2, D-5 đầu tiên phải được phản ứng theo quy trình được nêu ở trên trong phản ứng 1 của quy trình điều chế C.

Trong phản ứng 4 của quy trình điều chế D, hợp chất có công thức D-4 được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng có công thức D-2, bằng phản ứng của D-4 với bazơ như triethylamin và diphenylphosphoryl azit trong dung môi không phân cực như toluen. Phản ứng được đun nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80°C-110°C, tốt hơn là ở 110°C trong 15 phút đến 1 giờ, tốt hơn là 30 phút. Chất trung gian tạo thành sau đó được xử lý bằng rượu tert-butyl trong khoảng thời gian qua đêm ở 60-110°C, tốt hơn là 90°C. Sau đó, carbamat tạo thành được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng có công thức D-1 bằng cách xử lý trong môi trường axit bằng cách sử dụng tốt hơn là axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng trong một khoảng thời gian từ 30 phút đến 5 giờ, tốt hơn là 2 giờ.

Trong phản ứng 1 của quy trình điều chế E, hợp chất có công thức E-2, trong đó X là bromua hoặc clorua, được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng có công thức E-1, bằng phản ứng của E-2 với metyl magie bromua trong ete, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -60°C đến khoảng -90°C, tốt hơn là khoảng -78°C trong một khoảng thời gian từ 30 phút đến 3 giờ, tốt hơn là khoảng 2 giờ. Theo một cách khác, để tạo thành hợp chất tương ứng có công thức E-1, trong đó X là X5-A2, E-2 đầu tiên phải được phản ứng theo quy trình được nêu ở trên trong phản ứng 1 của quy trình điều chế C.

Trong phản ứng 2 của quy trình điều chế E, hợp chất có công thức E-1 được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng D-2 bằng cách xử lý E-1 với axit mạnh, tốt hơn là axit sulfuric, với sự có mặt của cloaxetonitril. Phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hợp chất tạo thành được xử lý bằng thioure trong dung môi phân cực như etanol trong khoảng thời gian qua đêm ở 80°C để tạo thành hợp chất tương ứng có công thức D-2. Theo một cách khác, E-1 được xử lý bằng natri azit và axit trifloaxetic trong dung môi không phân cực như diclometan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến nhiệt độ trong phòng, tốt hơn là 0°C. Hợp chất tạo thành bị khử với sự có mặt của triphenylphosphin trong dung dịch tetrahydrofuran và nước để tạo thành hợp chất tương ứng có công thức D-2. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 đến 80°C, tốt hơn là ở nhiệt độ trong phòng trong một khoảng thời gian từ 2 giờ đến 24 giờ, tốt hơn là 18 giờ.

Trong phản ứng 1 của Sơ đồ I, hợp chất có công thức A-1 hoặc A-2 được chuyển hóa thành các hợp chất tương ứng có công thức II, trong đó f bằng từ 1 đến 8, hoặc III, tương ứng, bằng cách thêm triphosgen vào hỗn dịch của C-1 hoặc C-2 và triethylamin

trong dung môi không phân cực, chẳng hạn như tetrahydrofuran. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một khoảng thời gian từ khoảng 5 phút đến 20 phút, tốt hơn là khoảng 15 phút, và thêm vào một lượng nhỏ ete. Muối trietylamoni tạo ra được lọc bỏ. Riêng biệt, natri hydrua được thêm vào hỗn dịch của A-1 hoặc A-2, trong đó X là OH hoặc NH, trong dung môi không phân cực, chẳng hạn như tetrahydrofuran, ở 0°C hoặc nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một khoảng thời gian từ khoảng 5 phút đến 20 phút, tốt hơn là khoảng 15 phút, và dung dịch isoxyanat tetrahydrofuran/ete tạo thành nêu trên được thêm nhỏ giọt vào. Theo một cách khác, hợp chất có công thức II và III có thể được tạo thành bằng phản ứng của hợp chất D3 hoặc D4 với A-1 và A-2 với sự có mặt của bazơ như triethylamin và diphenylphosphoryl azit trong dung môi không phân cực như toluen như được nêu trong quy trình được nêu ở trên trong phản ứng 4 của quy trình điều chế D.

Trong phản ứng 1 của Sơ đồ 2, hợp chất có công thức A-1, A-2 hoặc B-1 được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng có công thức IV, V, VI và VII, trong đó f bằng từ 1 đến 8, tương ứng, bằng cách thêm triphosgen vào hỗn dịch của C-1, C-2, D-1 hoặc D-2 và triethylamin trong dung môi không phân cực, chẳng hạn như tetrahydrofuran hoặc toluen. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một khoảng thời gian từ khoảng 5 phút đến 20 phút, tốt hơn là khoảng 15 phút, và thêm vào một số lượng nhỏ ete. Sau đó, A-1 hoặc A-2, trong đó X là NH, được thêm vào dung dịch isoxyanat tạo thành ở trên và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 đến 100°C, tốt hơn là ở nhiệt độ trong phòng trong một khoảng thời gian từ 2 giờ đến 24 giờ, tốt hơn là 18 giờ.

Trong phản ứng 1 của Sơ đồ 3, hợp chất có công thức A-3 được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng có công thức VIII, trong đó f bằng từ 1 đến 8, và IX, tương ứng bằng phản ứng của A3 với C1, C-2, D-1 hoặc D-2 qua việc ghép nối peptit bằng cách sử dụng chất kết hợp carbodiimite như 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimite và 1-hydroxy-benzotriazol hoặc 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyl uroni hexaflophosphat trong dung môi như tetrahydrofuran hoặc dimethylformamit. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian qua đêm.

Mặc dù các phương án cụ thể của sáng chế này bây giờ sẽ được mô tả bằng cách tham khảo các việc bào chế và các sơ đồ, nhưng nên hiểu rằng các phương án này chỉ là

ví dụ và chỉ đơn thuần minh họa nhưng với một số lượng nhỏ trong số nhiều phương án cụ thể có thể mà có thể đại diện cho các áp dụng của các nguyên tắc của sáng chế này. Nhiều thay đổi và biến đổi sẽ rõ ràng đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực này cũng đem lại hiệu quả cho sáng chế và được coi là nằm trong tinh thần và phạm vi của sáng chế này như được xác định thêm trong yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Trừ khi được chỉ ra khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có nghĩa giống như thường được hiểu bởi người có kỹ năng bình thường trong lĩnh vực thuộc về bản mô tả. Mặc dù, các hợp chất hoặc phương pháp khác có thể được sử dụng trong thực tế hoặc thử nghiệm, các phương pháp ưu tiên nhất định bây giờ được mô tả trong nội dung của các việc bào chế và sơ đồ dưới đây.

Tất cả muối được dụng, tiền được chất, chất hồ biến, hydrat và solvat của các hợp chất được mô tả ở đây cũng nằm trong phạm vi của bản mô tả này.

Hợp chất được mô tả hiện nay có bản chất là bazơ nói chung có khả năng tạo thành nhiều loại muối khác nhau với nhiều axit vô cơ và/hoặc hữu cơ. Mặc dù, các muối này thường là được dụng để dùng cho động vật và người, trong thực tế nó thường được mong muốn để bắt đầu phân tách hợp chất từ hỗn hợp phản ứng như muối không được chấp nhận được dụng và sau đó đơn giản chuyển cái cuối cùng trở lại thành hợp chất bazơ tự do bằng cách xử lý với thuốc thử kiềm, và sau đó chuyển bazơ tự do thành muối cộng axit được dụng. Các muối cộng axit của các hợp chất bazơ có thể dễ dàng được bào chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường, ví dụ, bằng cách xử lý hợp chất bazơ với một lượng tương đương đáng kể của chất khoáng hoặc axit hữu cơ được chọn trong môi trường dung môi nước hoặc trong dung môi hữu cơ thích hợp chẳng hạn như, ví dụ, metanol hoặc etanol. Khi dung môi bay hơi cẩn thận, thì thu được muối rắn mong muốn.

Các axit mà có thể được sử dụng để điều chế muối cộng axit được dụng của hợp chất bazơ là các chất mà có thể tạo thành muối cộng axit không có độc tính, nghĩa là, muối chứa anion được dụng, như muối clorua, bromua, iodua, nitrat, sulfat hoặc bisulfat, phosphat hoặc axit phosphat, axetat, lactat, xitrat hoặc axit xitrat, tartrat hoặc bitartrat, succinat, maleat, fumarat, gluconat, sacarat, benzoat, metansulfonat và pamoat [nghĩa là, 1,1'-metylen-bis-(2-hydroxy-3-naphtat)].

Các hợp chất được mô tả ở đây có bản chất là axit, ví dụ, chứa gốc COOH hoặc tetrazol, thường có khả năng tạo thành nhiều muối khác nhau với nhiều bazơ vô cơ

và/hoặc hữu cơ. Mặc dù, muối này thường là được dùng để dùng cho động vật và người, trong thực tế nó được mong muốn để bắt đầu tách ra hợp chất từ hỗn hợp phản ứng như muối không phải được dùng và sau đó đơn giản chuyển chất cuối cùng trở lại thành hợp chất axit tự do bằng cách xử lý với thuốc thử axit, và sau đó chuyển axit tự do thành muối cộng bazơ được dùng. Các muối cộng bazơ này có thể được điều chế dễ dàng bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường, ví dụ, bằng cách xử lý hợp chất axit tương ứng với dung dịch nước chứa cation được dùng mong muốn, và sau đó làm bay hơi dung dịch thu được đến khô, tốt hơn là dưới áp suất giảm. Theo một cách khác, chúng cũng có thể được điều chế bằng cách trộn dung dịch alkanol bậc thấp của các hợp chất axit và alkoxit kim loại kiềm mong muốn cùng nhau, và sau đó làm bay hơi dung dịch thu được đến khô theo cách giống như phía trước. Trong hai trường hợp, lượng cân bằng hóa học của các thuốc thử tốt hơn là được dùng để đảm bảo sự hoàn thành phản ứng và sản lượng sản phẩm muối rắn mong muốn tối đa.

Các bazơ có thể được sử dụng để điều chế muối cộng bazơ được dùng của các hợp chất bazơ là các chất mà có thể tạo thành muối cộng bazơ không có độc tính, nghĩa là, muối chứa các cation được dùng, chẳng hạn như, cation kim loại kiềm (ví dụ, kali và natri), cation kim loại kiềm thổ (ví dụ, canxi và magiê), amoni hoặc muối thêm amin tan trong nước khác chẳng hạn như N-metylglucamin-(meglumin), alkanolamoni bậc thấp và các chất khác như các bazơ amin hữu cơ.

Các hợp chất được đánh dấu đồng vị cũng nằm trong phạm vi của sáng chế này. Như được sử dụng ở đây, “hợp chất được đánh dấu đồng vị” nghĩa là hợp chất được mô tả hiện nay bao gồm muối được dùng và tiền được chất của nó, mỗi chất như được mô tả ở đây, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thế bằng một nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường tìm thấy trong tự nhiên. Các ví dụ của đồng vị mà có thể được đưa vào các hợp chất được mô tả ở đây bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo và clo, chẳng hạn như ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , và ^{36}Cl , tương ứng.

Bằng việc đánh dấu đồng vị hợp chất được mô tả ở đây, các hợp chất có thể hữu ích trong các thử nghiệm phân phối thuốc và/hoặc mô cơ. Các hợp chất đánh dấu đã triti hóa (^3H) và cacbon-14 (^{14}C) được ưu tiên đặc biệt do dễ dàng điều chế và phát hiện. Hơn nữa, việc thế bằng các đồng vị nặng hơn chẳng hạn như đơteri (^2H) có thể thu được các ưu điểm điều trị nhất định do tính ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ thời gian bán

hủy in vivo tăng hoặc các yêu cầu về liều lượng giảm và, do đó, có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Các hợp chất đánh dấu đồng vị được mô tả ở đây, bao gồm muối được dụng và tiền được chất của nó, có thể được điều chế bằng cách bất kỳ đã được biết trong lĩnh vực.

Các chất đồng phân lập thể (ví dụ, các chất đồng phân cis và trans) và tất cả các đồng phân quang học của hợp chất theo sáng chế (ví dụ, các đồng phân quang học R và S), cũng như các chất hỗ biến, các đồng phân không đối ảnh và các hỗn hợp khác của các đồng phân này nằm trong phạm vi của sáng chế này.

Các hợp chất, các muối, các tiền được chất, các hydrat, và các solvat được mô tả ở đây có thể tồn tại trong nhiều dạng hỗ biến, bao gồm dạng enol và imin, và dạng keto và enammin và các đồng phân hình học và các hỗn hợp của nó. Các chất hỗ biến tồn tại như hỗn hợp của bộ hỗ biến trong dung dịch. Ở dạng rắn, thường một chất hỗ biến chiếm ưu thế. Mặc dù, một chất hỗ biến có thể được mô tả, nhưng tất cả các chất hỗ biến nằm trong phạm vi của sáng chế này.

Các đồng phân vị trí cũng nằm trong phạm vi của sáng chế này. Các đồng phân vị trí nghĩa là các hợp chất mà có thể được tách ra thành các đồng phân bị hạn chế quay.

Sáng chế này cũng đề xuất được phẩm chứa ít nhất một hợp chất được mô tả ở đây và ít nhất một chất mang được dụng. Chất mang được dụng có thể là chất bất kỳ như chất mang đã được biết trong lĩnh vực bao gồm các chất được mô tả trong, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., (A. R. Gennaro edit. 1985). Dược phẩm chứa hợp chất được mô tả ở đây có thể điều chế bằng cách thông thường đã được biết trong lĩnh vực bao gồm, ví dụ, trộn ít nhất một hợp chất được mô tả ở đây với chất mang được dụng.

Dược phẩm được mô tả ở đây có thể được sử dụng trong động vật hoặc người. Do đó, hợp chất được mô tả ở đây có thể được bào chế như dược phẩm để dùng qua đường miệng, má, ngoài ruột (ví dụ, trong tĩnh mạch, trong cơ hoặc dưới da), tại chỗ, trực tràng hoặc trong mũi hoặc ở dạng thích hợp để dùng xông hoặc bơm vào.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể cũng được bào chế để phân phối duy trì theo phương pháp đã được biết đến đối với những người có kỹ năng bình thường trong lĩnh vực. Các ví dụ của dạng bào chế này có thể được tìm thấy trong các patent Mỹ số 3,119,742, 3,492,397, 3,538,214, 4,060,598, và 4,173,626.

Để dùng qua đường miệng, dược phẩm có thể ở dạng, ví dụ, viên nén hoặc viên nang được bào chế bằng các cách thông thường với (các) tá dược được dùng chẳng hạn như chất gắn kết (ví dụ, tinh bột ngô tiền gelatin hóa, polyvinylpyrrolidon hoặc hydroxypropyl metylxenluloza); chất độn (ví dụ, lactoza, xenluloza vi tinh thể hoặc canxi phosphat); chất làm trơn (ví dụ, magie stearat, talc hoặc silic dioxit); chất làm tan rã (ví dụ, tinh bột khoai tây hoặc tinh bột natri glicolat); và/hoặc chất làm ướt (ví dụ, natri lauryl sulphat). Các viên nén có thể được bao bằng phương pháp đã biết đến trong lĩnh vực. Chế phẩm lỏng để dùng qua đường miệng có thể ở dạng, ví dụ, dung dịch, sirô hoặc hỗn dịch, hoặc chúng có thể được trình bày như sản phẩm khô để hoàn nguyên với nước hoặc tá dược lỏng khác thích hợp trước khi sử dụng. Chế phẩm lỏng này có thể được bào chế bằng các cách thông thường với (các) chất phụ được dùng chẳng hạn như chất tạo hỗn dịch (ví dụ, sirô sorbitol, metyl xenluloza hoặc mỡ ăn được đã được hydro hóa); chất tạo nhũ tương (ví dụ, lexitin hoặc acaxia); tá dược lỏng không có nước (ví dụ, dầu hạnh nhân, este dầu hoặc rượu etylic); và/hoặc chất bảo quản (ví dụ, metyl hoặc propyl p-hydroxybenzoat hoặc axit sorbic).

Để dùng trong miệng, dược phẩm có thể ở dạng viên nén hoặc viên ngậm được bào chế theo cách thông thường.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được bào chế để dùng ngoài ruột bằng cách tiêm, bao gồm việc sử dụng các kỹ thuật đặt ống thông bình thường hoặc truyền. Các dược phẩm để tiêm có thể được trình bày trong dạng liều dùng đơn vị, ví dụ, trong ống tiêm hoặc trong vật chứa nhiều liều, với chất bảo quản được thêm. Dược phẩm có thể ở các dạng như hỗn dịch, dung dịch hoặc nhũ tương trong các tá dược dầu hoặc nước, và có thể chứa chất tạo công thức như chất tạo hỗn dịch, chất ổn định và/hoặc chất phân tán được nhận ra bởi các người có kỹ năng trong lĩnh vực. Theo một cách khác, hoạt chất có thể ở dạng bột để hoàn nguyên với tá dược lỏng thích hợp, ví dụ, nước không có chất gây sốt vô khuẩn, trước khi sử dụng.

Để dùng tại chỗ, hợp chất được mô tả ở đây có thể được bào chế như thuốc mỡ hoặc kem.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể cũng được bào chế trong dược phẩm dùng qua trực tràng chẳng hạn như thuốc đạn hoặc thuốc thụt rửa, ví dụ, chứa các cơ chất dùng trong thuốc đạn thông thường chẳng hạn như bơ cacao hoặc các glyxerit khác.

Để dùng trong mũi hoặc dùng xông, các hợp chất được mô tả ở đây có thể được phân phối thuận tiện ở dạng dung dịch hoặc hỗn dịch từ một vật chứa phim có bơm mà được ép hoặc bơm bởi bệnh nhân hoặc ở dạng trình bày phun xịt từ bình nén hoặc máy phun sương, với việc sử dụng chất đẩy thích hợp, ví dụ, diclođiflometan, tricloflometan, diclotetrafloetan, cacbon dioxit hoặc khí thích hợp khác. Trong trường hợp bình phun áp lực, đơn vị liều dùng có thể được xác định bằng cách cung cấp một van để phân phối một lượng được đo. Bình nén hoặc máy phun sương có thể chứa dung dịch hoặc hỗn dịch của hợp chất được mô tả ở đây. Các viên nang và viên nang tròn (ví dụ, tạo ra từ gelatin) để sử dụng trong ống hít hoặc máy bơm khí có thể được bào chế chứa hỗn hợp bột của hợp chất được mô tả ở đây và bột bazơ thích hợp chẳng hạn như lactoza hoặc tinh bột.

Liều hợp chất được mô tả ở đây được đề nghị để dùng qua đường miệng, ngoài ruột hoặc trong má với người trưởng thành trung bình để điều trị hoặc phòng ngừa tình trạng bệnh có liên quan đến TPO nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 2000mg. Theo một số phương án, liều đề nghị nằm trong khoảng từ 0,1 mg đến khoảng 200 mg hoạt chất trong một liều đơn vị. Không kể đến lượng liều được đề nghị, cách dùng hợp chất có thể xảy ra, ví dụ, từ 1 đến 4 lần trong một ngày.

Công thức phun để điều trị hoặc phòng ngừa các tình trạng bệnh được nêu ở trên trong người trưởng thành trung bình tốt hơn là được sắp xếp sao cho mỗi liều được đo hoặc ‘luồng phun’ của bình phun chứa khoảng từ 20mg đến 10.000mg, tốt hơn là, khoảng từ 20mg đến 1000mg hợp chất được mô tả ở đây. Tổng liều hàng ngày cho khí dung sẽ nằm trong khoảng từ 100mg đến 100mg. Theo một số phương án, tổng liều hàng ngày cho khí dung nhìn chung nằm trong khoảng từ 100mg đến 10 mg. Cách dùng có thể là nhiều lần hàng ngày, ví dụ 2, 3, 4 hoặc 8 lần, cho ví dụ, 1, 2 hoặc 3 liều mỗi lần.

Các dược phẩm kết hợp son khí để điều trị hoặc phòng ngừa các tình trạng bệnh được nêu ở trên trong người trưởng thành trung bình tốt hơn là được sắp xếp sao cho mỗi liều được đo hoặc ‘luồng phun’ của bình phun chứa khoảng từ 0,01 mg đến 1000 mg dược phẩm kết hợp chứa hợp chất được mô tả ở đây. Theo một số phương án, mỗi liều được đo hoặc ‘luồng phun’ của bình phun chứa khoảng từ 0,01 mg đến 100 mg dược phẩm kết hợp chứa hợp chất được mô tả ở đây. Theo một số phương án, mỗi liều được đo hoặc ‘luồng phun’ của bình phun chứa khoảng từ 1 mg đến 10 mg dược phẩm

kết hợp chứa hợp chất được mô tả ở đây. Cách dùng có thể là nhiều lần hàng ngày, ví dụ 2, 3, 4 hoặc 8 lần, cho ví dụ, 1, 2 hoặc 3 liều mỗi lần.

Dược phẩm và phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bao gồm việc dùng tiền dược chất của ít nhất một hợp chất được mô tả ở đây cũng nằm trong phạm vi của sáng chế này.

Thử nghiệm glucosylxeromit synthaza

Thử nghiệm enzym sử dụng các vi lập thể làm nguồn cung cấp glucosylxeromit synthaza hoạt tính. Cơ chất xeromit huỳnh quang được phân phối đến enzym liên kết màng tế bào như phức hợp với albumin. Sau khi phản ứng, xeromit và glucosylxeromit được tách ra và định lượng bằng HPLC pha ngược với phát hiện bằng huỳnh quang.

Quy trình

Quy trình chuẩn bị các vi lập thể từ các tế bào khối u ác tính người A375:

Hỗn dịch tế bào được siêu âm trên đá để hoàn thành sự phân giải tế bào tiếp theo được ly tâm ở tốc độ quay xuống 10.000 g trong 10 phút ở 4°C.

Dịch nổi bề mặt được lọc trong bằng ly tâm một lần nữa ở 100.000 g trong 1 giờ ở 4°C trong.

Viên được tái tạo huyền phù trong dung dịch đệm phân giải, được phân chia và bảo quản ở -80°C.

Thử nghiệm glucosylxeromit synthaza

Cơ chất và vi lập thể được kết hợp với tỷ lệ 1:1, trộn đều trên máy lắc đĩa đóng đầu đĩa và ủ 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong bóng tối.

Quá trình nêu trên được ngừng lại khi thêm dung dịch dừng trong đĩa phản ứng và chuyển sang đĩa phân tích;

Phân tích RP-HPLC

- cột: hộp có thể thay thế MercuryMS™ (Phenomenex) (Luna C₈, 3μm, 20 x 4 mm)

- hệ thống: Agilent 1100 với máy phát hiện huỳnh quang dây Agilent 1200

- pha động: 1% axit formic trong 81% metanol, 19% nước, tốc độ chảy 0,5 mL/phút, chạy đẳng dòng, 4 phút

- chất pha loãng mẫu: 0,1 mM C₈ xeromit (chất chặn hấp phụ) trong 50% isopropanol, 50% nước (thể tích/thể tích)

- việc phát hiện huỳnh quang: $\lambda_{\text{kích thích}} = 470 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{phát xạ}} = 530 \text{ nm}$

- Trong các điều kiện này, NBD C₆ GluCer có thời gian lưu khoảng 1,7 phút và NBD C₆ Cer chạy ở khoảng 2,1 phút; các đỉnh được phân tách rõ với đường cơ sở và được tích hợp tự động bằng phần mềm HPLC.

- % chuyển hóa cơ chất thành sản phẩm được sử dụng làm kết quả để kiểm tra chất ức chế để tránh sự thay đổi do sai số pha loãng hoặc sự bay hơi mẫu.

Tất cả các hợp chất được lấy làm ví dụ có trị số IC₅₀ nhỏ hơn 5μM trong thử nghiệm chất gen thông báo.

Thử nghiệm

Quy trình chung A: tạo thành carbamat/ure với triphosgen

Thêm triphosgen (0,35 đương lượng) vào hỗn dịch của amin hydroclorua (1 đương lượng) và triethylamin (3-4 đương lượng) trong THF (nồng độ ~ 0,2M) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút và thêm vào một lượng nhỏ ete (1-2 mL). Muối triethylamoni đã được lọc ra để thu được dung dịch trong của isoxyanat trong THF/ete.

Thêm NaH [60%, dầu] (1,5 đương lượng) vào dung dịch rượu (1,5 đương lượng) trong THF (nồng độ ~ 0,2M) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút và thêm nhỏ giọt dung dịch ở trên vào (isoxyanat trong THF/ete).

Trong nghiên cứu chuẩn, phản ứng được ngừng phản ứng bằng nước muối. Dung dịch được chiết bằng EtOAc và lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế trên sắc ký nhanh kết hợp (nhồi SiO₂, CHCl₃ và NH₃ 2N trong MeOH) để thu được carbamat tương ứng.

Theo một cách khác: Thêm triphosgen (0,35 đương lượng) vào hỗn dịch của amin hydroclorua A (1 đương lượng) và triethylamin (3-4 đương lượng) trong THF (nồng độ ~ 0,2M) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút và thêm vào một lượng nhỏ ete (1-2 mL). Muối triethylamoni được lọc bỏ để thu được dung dịch trong của isoxyanat trong THF/ete.

Thêm nhỏ giọt dung dịch nêu trên (isoxyanat trong THF/ete) vào dung dịch của amin B (1 đương lượng) trong THF (nồng độ ~ 1,0M) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy phản ứng trong một khoảng thời gian 18 giờ và cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế trên sắc ký nhanh kết hợp (nhồi SiO₂, CHCl₃ và NH₃ 2N trong MeOH) để thu được ure tương ứng.

Quy trình chung B: Alkyl hóa với xeri hữu cơ

Khuấy hỗn dịch của CeCl_3 (4 đương lượng) trong THF (nồng độ $\sim 0,2\text{M}$) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Làm mát hỗn dịch đến -78°C và thêm nhỏ giọt MeLi /Ete [1,6M] (4 đương lượng) vào. Phức xeri hữu cơ được cho tạo thành trong một khoảng thời gian 1 giờ và thêm nhỏ giọt dung dịch của nitril (1 đương lượng) trong THF (nồng độ $2,0\text{M}$) vào. Làm ấm hỗn hợp phản ứng lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 18 giờ. Làm mát dung dịch đến 0°C và ngừng phản ứng bằng nước ($\sim 1\text{ mL}$) tiếp theo thêm 50% dung dịch nước amoni hydroxit ($\sim 3\text{ mL}$) cho đến khi hình thành kết tủa và lắng xuống đáy bình. Lọc hỗn hợp qua tập giấy Celite và cô đặc. Nguyên liệu thô được xử lý bằng dung dịch của HCl /dioxan [4,0M]. Nghiền chất trung gian arylpropan-2-amin hydroclorua trong ete và được sử dụng cho bước tiếp theo. Theo một cách khác, amin bazơ tự do thô được tinh chế trên sắc ký nhanh kết hợp (nhồi SiO_2 , CHCl_3 và NH_3 2N trong MeOH) để thu được arylpropylamin tương ứng.

Quy trình chung C: Tạo thành ure với cacbonyl diimidazol (CDI)

Khuấy dung dịch của amin A (1 đương lượng) và CDI (1,3 đương lượng) trong THF (nồng độ $\sim 0,15\text{M}$) ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Thêm dung dịch của amin B (1,3 đương lượng) trong THF vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thêm 1,5 giờ. Làm mát phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng với ete. Hợp chất mong muốn được kết tủa và được lọc bỏ. Nguyên liệu thô được tinh chế trên sắc ký nhanh kết hợp (nhồi Al_2O_3 bazơ, CHCl_3 và MeOH) hoặc (nhồi SiO_2 , CHCl_3 và NH_3 2N trong MeOH) để thu được ure tương ứng.

Quy trình chung D: Tạo thành ure với triphosgen

Thêm triphosgen (0,35 đương lượng) vào hỗn dịch của amin A (1 đương lượng) và triethylamin (4 đương lượng) trong THF (nồng độ $\sim 0,15\text{M}$) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút và thêm amin B (1,1 đương lượng) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và sau đó pha loãng với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng NaOH nước [1,0 M], làm khô qua Na_2SO_4 được lọc và cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế trên sắc ký nhanh kết hợp (nhồi SiO_2 , CHCl_3 và NH_3 2N trong MeOH) để thu được ure tương ứng.

Quy trình chung E: Phản ứng kết hợp Suzuki

Thêm axit boronic (2 đương lượng), chất xúc tác paladi (0,1-0,25 đương lượng) và natri cacbonat (2 đương lượng) vào dung dịch của aryl halogenua (1 đương lượng) trong hỗn hợp của DME/nước [4:1] (nồng độ $\sim 0,2\text{M}$). Hỗn hợp phản ứng được đun vì

sóng trong 25 phút ở 150°C. Sau khi lọc qua giấy thấm Celite và cô đặc, sản phẩm thô được tinh chế trên sắc ký nhanh kết hợp (nhồi SiO₂, CHCl₃ và NH₃ 2N trong MeOH) để thu được sản phẩm cộng kết hợp tương ứng.

Theo một cách khác: Thêm axit boronic (1,3-2,5 đương lượng), chất xúc tác paladi (0,05-0,15 đương lượng), trixyclohexylphosphin (0,15-0,45 đương lượng) và kali phosphat (5 đương lượng) vào dung dịch của aryl halogenua (1 đương lượng) trong hỗn hợp của toluen/nước [20:1] (nồng độ ~ 0,2 M). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng trong 25 phút ở 150°C. Sau khi lọc qua giấy thấm Celite và cô đặc, sản phẩm thô được tinh chế trên sắc ký nhanh kết hợp (nhồi SiO₂, CHCl₃ và NH₃ 2N trong MeOH) để thu được sản phẩm cộng kết hợp tương ứng.

Quy trình chung F: Hydro hóa

Thêm chất xúc tác paladi (20% trọng lượng/trọng lượng cơ chất) vào dung dịch cơ chất trong metanol, etanol hoặc EtOAc (nồng độ ~ 0,2M). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng dưới 1 atm H₂ cho đến khi hoàn thành phản ứng. Lọc phản ứng qua giấy thấm Celite tiếp theo rửa hai lần với cloroform. Sản phẩm thô được cô đặc và tinh chế trên sắc ký nhanh kết hợp (nhồi SiO₂, CHCl₃ và NH₃ 2N trong MeOH) để thu được sản phẩm được hydro hóa. Theo một cách khác, nguyên liệu cuối cùng được tinh chế bằng sự kết tủa hoặc sự kết tinh lại.

Quy trình chung G: Xyclopropan hóa

Thêm nhỏ giọt EtMgBr [3,0 M trong ete] (1,1 đương lượng) vào hỗn hợp của aryl nitril (1 đương lượng) và Ti(Oi-Pr)₄ (1,7 đương lượng) và khuấy ở -70°C. Hỗn hợp phản ứng được cho làm ấm đến 25°C và khuấy trong 1 giờ. Thêm nhỏ giọt BF₃.Et₂O (3 đương lượng) vào hỗn hợp ở trên ở 25°C. Sau khi thêm, khuấy hỗn hợp trong 2 giờ nữa, và sau đó dập tắt bằng HCl nước [2M]. Dung dịch thu được sau đó được bazơ hóa bằng cách thêm NaOH nước [2M]. Nguyên liệu hữu cơ được chiết bằng etyl ete. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột gel silic dioxit (tách rửa bằng ete xăng dầu/EtOAc: với tỷ lệ từ 10/1 đến 1/1) để thu được 1-aryl-xyclopropanamin tương ứng.

Quy trình chung H: Kết hợp qua việc sắp xếp lại Curtius tại chỗ

Hỗn hợp của axit (1 đương lượng), triethylamin (2,5 đương lượng), DPPA (1,0 đương lượng) trong toluen (nồng độ ~ 0,3M) được đun hồi lưu trong 30 phút. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và thêm rượu (1 đương lượng) vào. Sau khi thêm,

hỗn hợp được đun nóng ở 90°C trong 18 giờ. Làm nguội phản ứng xuống đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng với EtOAc và rửa bằng natri dicacbonat nước bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, cô đặc và tinh chế bằng TLC điều chế (EtOAc/MeOH 5:1, chứa 1% TEA) để thu được carbamat tương ứng.

Quy trình chung I: Tạo thành amit bằng cách sử dụng EDCI

Thêm EDCI (1,2-2,5 đương lượng), HOBT (1,2-2,5 đương lượng), DIPEA (1,2-2,5 đương lượng) và triethylamin (vài giọt) vào dung dịch của amin (1 đương lượng) trong DMF hoặc THF (nồng độ ~ 0,3 M). Khuấy hỗn hợp phản ứng và thêm axit (1,2 đương lượng) vào. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và sau đó cô đặc. Hòa tan phần cặn vào EtOAc và rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLCMS tinh chế hoặc bằng sắc ký nhanh kết hợp (nhồi SiO₂, CHCl₃ và NH₃ 2N trong MeOH).

Quy trình điều chế A

Chất trung gian 1:

2-(3-bromophenyl)propan-2-amin hydroclorua

Thêm nhỏ giọt dung dịch của MeMgBr/đietyl ete [3,0M] (58 mL) vào dung dịch của metyl 3-bromobenzoat (15,0 g, 69,8 mmol) trong THF (140 mL) ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Dung dịch được đổ vào dung dịch nước bão hòa amoni clorua và nguyên liệu hữu cơ được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô đặc để thu được rượu tương ứng (14,9g) mà được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Thêm axit axetic (14 mL) vào dung dịch của 2-(3-bromophenyl)propan-2-ol (17,2 g, 79,8 mmol) trong cloaxetonitril (160 mL). Làm mát hỗn hợp phản ứng đến 0°C và thêm nhỏ giọt H₂SO₄ (14 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 18 giờ. Phản ứng sau đó được đổ vào đá và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaOH nước [1,0M] và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc để thu được cloaxetamit tương ứng (21,4 g) mà được sử dụng không cần tinh chế thêm nữa.

Thêm axit axetic (20 mL) vào dung dịch của N-(2-(3-bromophenyl)propan-2-yl)-2-cloaxetamit (20,3 g) trong etanol (120 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu trong 18 giờ. Làm mát dung dịch đến nhiệt độ trong phòng và lọc bỏ chất kết tủa trên giấy thấm Celite. Dịch lọc được cô đặc và Phần cặn được hòa tan trong EtOAc.

Lớp hữu cơ được xử lý bằng dung dịch NaOH nước [1,0M], làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc. Nguyên liệu thô được xử lý bằng dung dịch HCl/dioxan [4M], nghiền trung gian 2-(3-bromophenyl)propan-2-amin hydroclorua trong ete và sử dụng cho bước tiếp theo (7,50 g, 43%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,69 (q, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,55 (ddd, *J* = 1,0, 1,8, 7,9 Hz, 1H), 7,49 (ddd, *J* = 1,0, 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 1,71 (s, 6H) ppm.

Quy trình điều chế B

Chất trung gian 2:

2-(5-bromo-2-flophenyl)propan-2-amin hydroclorua

Thêm H₂SO₄ (4,5 mL) vào dung dịch của axit 5-bromo-2-flobenzoic (4,85 g, 22,8 mmol) trong metanol (45 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và dung dịch này được cô đặc. Phần cặn được xử lý bằng dung dịch NaOH nước [10% trọng lượng/thể tích] và nguyên liệu hữu cơ được chiết bằng CHCl₃. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô đặc để thu được este tương ứng (4,69 g, 91%) mà được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian este (4,69 g, 20,1 mmol) được chuyển hóa thành chất trung gian 2 bằng cách sử dụng cùng phương pháp được nêu trong ví dụ chất trung gian 1 để thu được muối amoni tương ứng (3,94 g, tổng sản lượng 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,67 – 7,57 (m, 2H), 7,21 (dd, *J* = 8,7, 12,3 Hz, 1H), 1,77 (s, 6H) ppm.

Chất trung gian 3

2-(3-bromo-4-flophenyl)propan-2-amin hydroclorua

Axit 5-bromo-2-flobenzoic được chuyển hóa thành chất trung gian 3 bằng cách sử dụng cùng một phương pháp nêu trong ví dụ chất trung gian 2 để thu được muối amoni tương ứng (2,79 g, tổng sản lượng 49%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 4

2-(3-bromo-2-flophenyl)propan-2-amin

Axit 3-bromo-2-flobenzoic được chuyển hóa thành chất trung gian 4 bằng cách sử dụng cùng phương pháp được nêu trong ví dụ chất trung gian 2 để thu được amin tương ứng như dầu màu vàng nhạt.

Chất trung gian 5

2-(4-bromophenyl)propan-2-amin hydroclorua

Bằng cách sử dụng quy trình chung B, bromobenzonitril (2,00 g, 11,0 mmol) được chuyển hóa thành 2-(4-bromophenyl)propan-2-amin tương ứng, mà thu được dưới dạng dầu màu nâu (1,20 g, 51 %).

Quy trình điều chế C

Chất trung gian 6

1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan

Thêm lithi nhôm hydrua [2,0M/THF] (4,1 mL, 8,2 mmol) vào dung dịch của 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-3-on (1,0 g, 7,2 mmol) trong 1,4-dioxan (7,2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được đun nóng hồi lưu trong 6 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Làm ngừng phản ứng bằng cách thêm từng bước 200 μ L H₂O, 200 μ L NaOH nước 15%, và 600 μ L H₂O. Hỗn hợp được lọc qua Celite sau đó được rửa bằng EtOAc. Dịch lọc kết hợp được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm (0,82 g, 90%) mà được sử dụng không cần tinh chế thêm nữa. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5 3,28-3,25 (m, 1H), 2,99-2,95 (m, 8H), 1,86-1,80 (m, 3H), 1,69-1,64 (m, 2H) ppm.

Quy trình điều chế D

Chất trung gian 7

2-MetylQuinuclidin-3-ol

Hòa tan dung dịch của kali cacbonat (11,4g, 82,8 mmol) và Quinuclidin hydrat (5,00 g, 20,4 mmol) trong H₂O (15,6 mL). Khi được hòa tan hoàn toàn, thêm diclometan (20,4 mL) vào và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha hữu cơ được tách ra và pha nước chiết bằng cloroform (3 x 50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO₄, được lọc và cô đặc trong chân không. Sản phẩm được sử dụng mà không cần phải tinh chế thêm. NMR (400 MHz, CDCl₃) 2,79 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,14-3,06 (m, 2H), 2,99-2,91 (m, 2H), 2,57-2,55 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 4H)ppm.

Khử 2-metylenquinuclidin-3-on (3,50 g) trong etanol (30 mL) qua Pd/C 10% (50 % trọng lượng) trong không khí H₂. Khi phản ứng được đánh giá hoàn thành bằng TLC (~3 ngày), chất xúc tác được lọc bỏ và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat. Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (2,80g, 80%) và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3,37-3,31 (m, 1H), 3,21-3,13 (m, 2H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,46-2,43 (m, 1H), 2,05- 1,91 (m, 4H), 1,34 (d, J= 7,6 Hz, 3H) ppm.

Thêm lithi nhôm hydrua [1,0M/THF] (4,1, 4,1 mmol) vào 2-methylQuinuclidin-3-on (0,50g, 3,60 mmol) trong 1,4-dioxan (18 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Làm ngừng phản ứng bằng cách thêm từng bước 116 μ L H₂O, 116 μ L NaOH nước 15%, và 348 μ L H₂O. Hỗn hợp được lọc qua Celite mà sau đó được rửa bằng EtOAc. Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được sản phẩm (0,48 g, 95%) mà được sử dụng không cần tinh chế thêm nữa dưới dạng hỗn hợp của các diastereome với tỷ lệ 2:1.

Quy trình điều chế E

Chất trung gian 8

1-azabixydo[3.2.2]nonan-4-ol

Thêm lithi nhôm hydrua [1,0M/THF] (1,7 mL, 1,7 mmol) vào 1-azabixyclo[3,2,2]nonan-4-on (0,20 g, 1,4 mmol) trong 1,4-dioxan (2,8 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được giữ ở 0°C trong 15 phút. Làm ngừng phản ứng bằng cách thêm từng bước 46 μ L H₂O, 46 μ L NaOH nước 15%, và 138 μ L H₂O. Hỗn hợp được lọc qua Celite mà sau đó được rửa bằng EtOAc. Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được sản phẩm (0,19 g, 96%) mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,90-3,86 (m, 1H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,96- 2,91 (dd, J = 9,2, 6,8 Hz, 1H), 2,86-2,75 (m, 3H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,34-2,27 (bs s, 1H), 1,98-1,86 (m, 3H), 1,71-1,59 (m, 3H), 1,51-1,35 (m, 1H) ppm.

Quy trình điều chế F

Chất trung gian 9

1-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-ol

Thêm hydroclorua của este glyxin metyl (4,76 g, 37,9 mmol) và dimetyl itaconat (5,00 g, 31,6 mmol) vào hỗn hợp của natri metoxit (2,00 g, 37,9 mmol) trong metanol (9 mL) ở 0°C. Phản ứng được đun nóng ở hồi lưu trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc bỏ và rửa bằng điclorometan. Dịch lọc được cô đặc và pha loãng phần cặn bằng HCl 5N (50 mL). Lớp nước được chiết bằng điclorometan (4 x 50mL), làm khô qua MgSO₄, được lọc và cô đặc trong chân không. Sản phẩm được sử dụng không cần tinh chế thêm nữa. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,04 (dd, J = 82,0, 17,6 Hz), 3,74-3,64 (m, 8H), 3,32-3,24 (m, 1H), 2,77-2,63 (m, 2H) ppm.

Thêm boran-THF [1,0M/THF] (32,0 mL, 32,0 mmol) vào metyl 1-(2-metoxi-2-oxoetyl)-5-oxopyrrolidin-3-carboxylat (3,40 g, 16,0 mmol) trong THF (20 mL,) ở 0°C.

Khuấy phản ứng ở hồi lưu trong 1 giờ và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng nơi mà nó được phép khuấy thêm 12 giờ. Làm ngừng phản ứng bằng cách thêm dung dịch kali cacbonat bão hòa (5,52 g trong 20 mL H₂O) và đun nóng ở hồi lưu trong thêm 1 giờ trước khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và Phần cạn tạo axit bằng cách thêm HCl 5N (25 mL). Lớp nước được chiết bằng điclorometan (2 x 30 mL). Độ pH của lớp nước sau đó tạo bazơ bằng cách thêm kali cacbonat rắn. Lớp nước được chiết thêm bằng điclorometan (5 x 30 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO₄, được lọc và cô đặc trong chân không. Sản phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (400 MHz, CDC) δ 3,66 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,29 (ABq, 2H, *J* = 24,0, 16,8 Hz), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,71-2,65 (m, 1H), 2,56-2,50 (m, 1H), 2,09- 2,04 (m, 2H) ppm.

Thêm nhỏ giọt dung dịch của metyl 1-(2-metoxi-2-oxoetyl)pyrrolidin-3-carboxylat (2,00 g, 10,0 mmol) trong toluen (10 mL) vào dung dịch hồi lưu của kali tert-butoxit (2,46 g, 22,0 mmol) trong toluen (32 mL) trong 1 giờ. Phản ứng được cho phép khuấy và hồi lưu thêm 3 giờ trước khi làm mát đầu tiên đến nhiệt độ trong phòng sau đó làm mát đến -10°C. Axit axetic (1,3 mL) sau đó được thêm cùng khuấy. Lớp toluen được chiết bằng HCl 5N (4 x 50mL). Các lớp nước kết hợp được đun nóng ở 110°C trong 8 giờ. Sau đó, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và thể tích giảm một nửa trong chân không. Độ pH của hỗn hợp phản ứng được tạo bazơ bằng cách thêm kali cacbonat rắn. Lớp nước được chiết bằng điclorometan (5 x 50mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được cô đặc trong chân không. Thêm etyl ete vào sản phẩm thô. Chất rắn được lọc bỏ để thu được sản phẩm mong muốn (0,30 g, 27%) mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,05-2,96 (m, 3H), 2,76 (s, 2H), 2,72-2,66 (m, 2H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,78-1,71 (m, 1H) ppm.

Khử 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-3-on (0,30 g, 2,7 mmol) trong etanol (2-3 mL) trên PtO₂ (50% trọng lượng) trong không khí H₂. Sau khi khuấy 4 giờ, chất xúc tác được lọc bỏ và bánh lọc được rửa bằng etanol. Etanol được loại bỏ trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (0,29 g, 95%). ¹H NMR (400 MHz, CDCb) δ 4,36- 4,35 (m, 1H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,72-2,66 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 2H), 2,48-2,44 (dd, *J* = 10,0, 3,2 Hz, 1H), 2,11-2,05 (m, 2H), 1,51-1,44 (m, 1H) ppm.

Quy trình điều chế G

Chất trung gian 10

(R)-3-metylQuinuclidin-3-amin và (S)-3-metylQuinuclidin-3-amin

Thêm nhỏ giọt dung dịch của Quinuclidin-3-on (12,5 g, 100 mmol) trong diethyl ete (100 mL) vào dung dịch đã khuấy kỹ của MeLi [3,0M/diethyl ete] (67,0 mL, 201 mmol) trong diethyl ete khan (150 mL) ở -78°C. Dung dịch thu được được giữ ở -78°C trong 1 giờ, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Thêm nhỏ giọt nước (60 mL) vào ở 0°C và hỗn hợp được cô đặc trong chân không để thu được phần cặn, mà được tinh chế bằng sắc ký cột nhôm oxit trung tính (0-20% MeOH trong CHCl₃) để thu được 3-metylQuinuclidin-3-ol (10,0 g, 71%) dưới dạng chất rắn màu vàng sáng. Thêm chậm axit sulfuric đậm đặc (100 mL) vào axetonitril được khuấy (250 mL) ở 0°C. Thêm nhỏ giọt dung dịch thu được vào hỗn hợp của 3- metylQuinuclidin-3-ol (9,10 g, 64,5 mmol) trong axetonitril (250 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 60 giờ, sau đó làm lạnh bằng bể đá và bazơ hóa bằng dung dịch natri hydroxit nước đến pH 10. Hỗn hợp được chiết bằng CHCl₃/i-PrOH với tỷ lệ 5:1 (thể tích/thể tích). Lớp hữu cơ được cô đặc để thu được phần cặn mà được pha loãng với Nước HCl 2N và rửa bằng CHCl₃/i-PrOH với tỷ lệ 5:1 (thể tích). Lớp nước còn lại sau đó được bazơ hóa bằng NaOH 2N và chiết bằng CHCl₃/i-PrOH với tỷ lệ 5:1 (thể tích). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc để thu được 9,5 g (82%) hợp chất mong muốn dưới dạng dầu màu vàng sáng. 2 đồng phân quang học của chất trung gian nêu trên được tách riêng khỏi nhau bằng cách sử dụng cột không đối xứng trên hệ sắc ký lỏng siêu tới hạn (supercritical fluid chromatography – SFC).

Dung dịch của chất trung gian axetamid không đối xứng nêu trên (9,50 g, 52,0 mmol) trong HCl đậm đặc (100 mL) được đun hồi lưu trong 3 ngày, làm lạnh bằng bể đá và trung tính bằng dung dịch natri hydroxit nước đến pH 1. Hỗn hợp được rửa bằng CHCyz-PrOH với tỷ lệ 5:1 (thể tích). Lớp nước sau đó được bazơ hóa bằng NaOH 2N và chiết bằng CHCl₃/i-PrOH với tỷ lệ 5:1 (thể tích). Các dịch chiết kết hợp được rửa bằng nước, làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc để thu được 5,00 g (69%) hợp chất không đối xứng mong muốn dưới dạng chất bán rắn màu vàng sáng. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,72-2,39 (m, 6H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,67-1,61 (m, 1H), 1,43-1,36 (m, 2H), 1,23-1,17 (m, 1H), 1,09 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 65,3, 48,3, 46,6, 46,4, 34,2, 30,0, 24,8, 22,8 ppm. Độ tinh khiết: > 99% (GC-MS); thời gian lưu 6,63 phút; (M) 140,1.

Quy trình điều chế H

Chất trung gian 11

2-(3-(4-flophenyl)isothiazol-5-yl)propan-2-amin

Thêm cloacabonyl sulfenyl clorua (83,0 mL, 1,00 mol) vào hỗn dịch được khuấy của 4-flobenzamit (70,00 g, 503,1 mmol) trong toluen (900 mL). Hỗn hợp được đun nóng qua đêm ở 60°C và cô đặc. Nghiền chất rắn màu nâu vàng nhạt thu được với metylen clorua (200 mL), thu được bằng cách lọc hút và rửa sạch với thêm metylen clorua (4 x 70 mL). Sản phẩm thô được ngâm trong silic dioxit (100 g) và được chạy sắc ký trong phễu lọc lớn khô được nạp với silic dioxit bằng cách sử dụng gradient hexan/etyl axetat. Sản phẩm 5-(4-flophenyl)-1,3,4-oxathiazol-2-on được thu dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (55,98 g, 56%).

Thêm etyl propiolat (66,0 mL, 651 mmol) vào dung dịch được khuấy của 5-(4-flophenyl)-1,3,4-oxathiazol-2-on (42,80 g, 217,1 mmol) trong o-điclobenzen (600 mL). Hỗn hợp được đun nóng qua đêm ở 135°C và cô đặc. Dầu còn lại được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient hexan/etyl axetat để thu được etyl 3-(4-flophenyl)isothiazol-5-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (17,35 g, 32%). Đồng phân etyl 3-(4-flophenyl)isothiazol-4-carboxylat phân cực hơn (được tạo ra với tỷ lệ -57/43 so với sản phẩm mong muốn) được loại bỏ.

Thêm nhỏ giọt dung dịch của metylmagie bromua trong dietyl ete (3,0 M, 128 mL, 384 mmol) vào dung dịch được khuấy và làm mát của etyl 3-(4-flophenyl)isothiazol-5-carboxylat (38,50 g, 153,2 mmol) trong THF (400 mL) trong 20 phút. Sau một khoảng 1,5 giờ nữa ở 0°C, làm ngừng phản ứng bằng cách thêm chậm etyl axetat (20 mL) vào và cô đặc. Phần cặn được đưa vào NH₄Cl nước (400 mL) và chiết bằng etyl axetat (2 x 150 mL). Các dịch chiết kết hợp được làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc. Sirô màu hổ phách thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient hexan/etyl axetat để thu được 2-(3-(4-flophenyl)isothiazol-5-yl)propan-2-ol dưới dạng chất rắn màu vàng, mềm (29,02 g, 80%).

Hợp chất 2-(3-(4-flophenyl)isothiazol-5-yl)propan-2-ol (29,00 g, 122,2 mmol) được đưa vào thionyl clorua (75 mL). Làm mát hỗn hợp (bể đá) một thời gian ngắn và khuấy. Sau 4 giờ, phản ứng được cô đặc và Phần cặn được phân chia giữa etyl axetat (200 mL) và NaHCO₃ nước (300 mL). Lớp hữu cơ kết hợp với dịch chiết lại của lớp nước (etyl axetat, 1 x 100 mL), làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc để thu được hỗn hợp của sản phẩm 5-(2-clopropan-2-yl)-3-(4-flophenyl)isothiazol và sản phẩm phụ loại bỏ 3-(4-

flophenyl)-5-(prop-1-en-2-yl)isothiazol (tỷ lệ -63/39) dưới dạng dầu hổ phách sẫm (29,37 g). Nguyên liệu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong phản ứng tiếp theo.

Thêm natri azit (14,89 g, 229,0 mmol) vào dung dịch được khuấy của sản phẩm của bước trên trong DMSO (80 mL). Đun nóng hỗn hợp ở 50°C qua đêm, pha loãng với ethyl axetat (250 mL) và rửa bằng nước (6 x 400 mL). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc để thu được hỗn hợp của 5-(2-azidopropan-2-yl)-3-(4-flophenyl)isothiazol và 3-(4-flophenyl)-5-(prop-1-en-2-yl)isothiazol (tỷ lệ -56/44) dưới dạng dầu hổ phách sẫm (29,10 g). Nguyên liệu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong phản ứng tiếp theo.

Kết hợp sản phẩm của bước trên với 10% paladi trên cacbon (50% nước; 7,50 g) và được đưa vào metanol (350 mL). Hỗn dịch được khuấy được quay vòng tròn lọc sạch giữa chân không và nitơ ba lần. Sau khi tháo rửa thêm, phản ứng lại được đổ đầy khí hydro (hồ chứa hình cầu) và khuấy qua đêm. Phản ứng được lọc qua Celite. Kết hợp dịch lọc với nước trắng metanol của giấy thấm Celite và cô đặc. Dầu màu hổ phách sẫm thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient metylen clorua/metanol để thu được 2-(3-(4-flophenyl)isothiazol-5-yl)propan-2-amin dưới dạng dầu nhớt, màu hổ phách (14,23 g, 49% qua 3 bước).

Một số phương pháp đang được sử dụng hoặc theo đuổi để điều trị các LSD, hầu hết trong số đó tập trung vào liệu pháp thay thế enzym để sử dụng một mình để quản lý bệnh. Nhiều liệu pháp điều trị thay thế enzym đã được thông quan có bán sẵn để điều trị các LSD (ví dụ, Myozyme® cho bệnh Pompe, Aldurazyme® cho nhóm bệnh thiếu chuyển hóa mucopolysacarit I, Cerezyme® cho bệnh Gaucher và Fabrazyme® cho bệnh Fabry). Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã xác định được một số phân tử nhỏ để sử dụng một mình để quản lý các LSD. Phương pháp điều trị theo sáng chế được mô tả ở đây cung cấp các lựa chọn điều trị cho bác sĩ để quản lý các bệnh liên quan đến tiêu thể, như được mô tả chi tiết dưới đây.

Theo một số khía cạnh của sáng chế, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh chuyển hóa, chẳng hạn như bệnh có liên quan đến tiêu thể (LSD), một mình hoặc dưới dạng liệu pháp kết hợp với liệu pháp thay thế enzym. Theo các khía cạnh khác của sáng chế, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để ức chế hoặc làm giảm hoạt tính GCS ở đối tượng được chẩn đoán mắc bệnh chuyển hóa, chẳng hạn như

LSD, một mình hoặc dưới dạng liệu pháp kết hợp với liệu pháp thay thế enzym. Theo các khía cạnh khác của sáng chế, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để làm giảm và/hoặc ức chế sự tích tụ của nguyên liệu dự trữ (ví dụ, cơ chất trong tiêu thể) trong đối tượng được chẩn đoán mắc bệnh chuyển hóa, chẳng hạn như LSD. Theo các phương án nhất định của các khía cạnh nêu trên, LSD là Gaucher (typ 1, typ 2 hoặc typ 3), Fabry, bệnh thiếu hụt hoạt tính beta-galactosidaza hoặc bệnh thiếu enzym beta-hexosaminidaza (ví dụ, thiếu chất hoạt động GM2, Tay-Sachs và Sandhoff). Bảng 1 liệt kê nhiều LSD và nhận biết enzym thiếu tương ứng mà có thể được sử dụng dưới dạng ERT trong các khía cạnh nêu trên của sáng chế.

Trong các tài liệu khác có thể cần cung cấp SMT cho bệnh nhân có tình trạng bệnh đòi hỏi các chất khử trong não và do đó không thể điều trị được bằng dùng ERT toàn thân. Trong khi việc dùng trong não thất hoặc nội tủy mạc có thể làm giảm các mức cơ chất trong não, việc dùng ERT toàn thân không phù hợp với LSD có liên quan đến hệ thần kinh trung ương (Hệ thần kinh trung ương - CNS) do không đủ khả năng vượt qua hàng rào máu não (Blood Brain Barrier - BBB) và SMT có thể chứng minh có lợi cho các bệnh nhân có hoạt tính enzym còn dư trong CNS.

Theo sáng chế, SMT được cung cấp cho bệnh nhân để điều trị ung thư và/hoặc bệnh chuyển hóa, chẳng hạn như, bệnh có liên quan đến tiêu thể. SMT có thể bao gồm một hoặc nhiều phân tử nhỏ. SMT bao gồm việc dùng cho bệnh nhân hợp chất theo sáng chế. Các phương án cụ thể, hợp chất là (S)-Quinuclidin-3-yl (2-(2-(4-flophenyl)thiazol-4-yl)propan-2-yl)carbamate hoặc Quinuclidin-3-yl (2-(4'-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propan-2-yl)carbamate, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế, chẳng hạn như, ví dụ, (S)-quinuclidin-3-yl (2-(2-(4-flophenyl)thiazol-4-yl)propan-2-yl)carbamate và quinuclidin-3-yl (2-(4'-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propan-2-yl)carbamate có thể được sử dụng để điều trị hầu hết bệnh tích trữ bất kỳ do thiếu hụt trong con đường glycosphingolipit (ví dụ Gaucher (nghĩa là, typ 1, typ 2 typ 3), Fabry, bệnh thiếu hụt hoạt tính beta-galactosidaza hoặc bệnh thiếu enzym beta-hexosaminidaza (ví dụ, thiếu chất hoạt động GM2, Tay-Sachs và Sandhoff)). Theo một phương án ưu tiên cụ thể, (S)-Quinuclidin-3-yl (2-(2-(4-flophenyl)thiazol-4-yl)propan-2-yl)carbamate hoặc muối được dùng hoặc tiền được chất của nó được sử dụng để ức chế và/hoặc làm giảm sự tích tụ của Gb3 và/hoặc lyso-Gb3 ở bệnh nhân mắc bệnh Fabry, một mình hoặc dưới dạng

liệu pháp kết hợp với liệu pháp thay thế enzym (xem phần Ví dụ). Theo một phương án ưu tiên, liệu pháp thay thế enzym bao gồm việc dùng alpha-galactosidaza A cho bệnh nhân Fabry. Thực vậy, phần ví dụ dưới đây chứng minh rằng chất ức chế GCS theo sáng chế làm giảm hiệu quả sự tích trữ Gb3 và lyso-Gb3 trong mô hình chuột bị bệnh Fabry, do đó hỗ trợ sử dụng nó như một phương pháp khả thi để điều trị bệnh Fabry. Hơn nữa, dữ liệu liệu pháp kết hợp in vivo được cung cấp trong phần Ví dụ gợi ý mạnh rằng phương pháp điều trị kết hợp có thể là phụ thêm và bổ sung.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế, chẳng hạn như, ví dụ, (S)-quinuclidin-3-yl (2-(2-(4-flophenyl)thiazol-4-yl)propan-2-yl)carbamate và quinuclidin-3-yl (2-(4'-flo-[1,1-biphenyl]-3-yl)propan-2-yl)carbamate có thể được sử dụng để làm giảm mức GluCer và GluSph trong não của đối tượng được chẩn đoán mắc bệnh Gaucher thần kinh, một mình hoặc kết hợp với ERT (ví dụ, dùng glucocerebrosidaza).

Phác đồ liều lượng cho chất điều trị phân tử nhỏ của liệu pháp kết hợp theo sáng chế thường được xác định bởi thầy thuốc có tay nghề cao và dự kiến sẽ thay đổi đáng kể tùy thuộc vào bệnh lưu trữ cụ thể đang được điều trị và tình trạng lâm sàng của cá nhân bị ảnh hưởng đặc biệt. Nguyên tắc chung để xác định phác đồ liều lượng cho SMT được nêu trong sáng chế để điều trị bệnh lưu trữ bất kỳ cũng được biết đến đối với thầy thuốc có tay nghề cao. Hướng dẫn về phác đồ liều lượng có thể thu được từ tài liệu bất kỳ trong số các tài liệu đã được biết trong lĩnh vực của sáng chế. Hơn nữa, hướng dẫn có sẵn, trong đó có việc, xem xét các tài liệu cụ thể được viện dẫn ở đây. Theo một số phương án, các liều lượng này có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 mg/kg đến 300 mg/kg, tốt hơn là từ khoảng 5 mg/kg đến 60 mg/kg (ví dụ, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15, mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg và 60 mg/kg) bằng đường dùng trong màng bụng, qua miệng hoặc đường dùng tương đương từ một đến năm lần hàng ngày. Các liều lượng này có thể nằm trong khoảng từ khoảng 5 mg/kg đến 5 g/kg, tốt hơn là từ khoảng 10 mg/kg đến 1 g/kg bằng đường qua miệng, trong màng bụng hoặc đường dùng tương đương từ một đến năm lần hàng ngày. Theo một phương án, liều dùng nằm trong khoảng từ khoảng 10 mg/ngày đến 500 mg/ngày (ví dụ, 10 mg/ngày, 20 mg/ngày, 30 mg/ngày, 40 mg/ngày, 50 mg/ngày, 60 mg/ngày, 70 mg/ngày, 80 mg/ngày, 90 mg/ngày, 100 mg/ngày, 110 mg/ngày, 120 mg/ngày, 130 mg/ngày, 140 mg/ngày, 150 mg/ngày, 160 mg/ngày, 170 mg/ngày, 180 mg/ngày, 190 mg/ngày, 200 mg/ngày, 210 mg/ngày, 220

mg/ngày, 230mg/ngày, 240 mg/ngày, 250 mg/ngày, 260 mg/ngày, 270 mg/ngày, 280 mg/ngày, 290 mg/ngày, 300 mg/ngày). Khoảng liều dùng qua miệng ưu tiên cụ thể nằm trong khoảng từ 50 mg đến 100 mg, trong đó liều này được dùng hai lần hàng ngày. Khoảng liều dùng qua miệng ưu tiên của hợp chất theo sáng chế nằm trong khoảng từ 5 mg/kg/ngày đến 600 mg/kg/ngày. Khoảng liều dùng qua miệng cụ thể của hợp chất theo sáng chế nằm trong khoảng từ 1 mg/kg/ngày đến 120 mg/kg/ngày, ví dụ, 1 mg/kg/ngày, 5 mg/kg/ngày, 10 mg/kg/ngày, 15 mg/kg/ngày, 20 mg/kg/ngày, 25 mg/kg/ngày, 30 mg/kg/ngày, 35 mg/kg/ngày, 40 mg/kg/ngày, 45 mg/kg/ngày, 50 mg/kg/ngày, 55 mg/kg/ngày hoặc 60 mg/kg/ngày, 65 mg/kg/ngày, 70 mg/kg/ngày, 75 mg/kg/ngày, 80 mg/kg/ngày, 85 mg/kg/ngày, 90 mg/kg/ngày, 95 mg/kg/ngày, 100 mg/kg/ngày, 105 mg/kg/ngày, 110 mg/kg/ngày, 115 mg/kg/ngày hoặc 120 mg/kg/ngày.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các liệu pháp kết hợp của SMT bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế và liệu pháp điều trị ERT để điều trị các bệnh liên quan đến tiêu thể. Một phần danh sách của các bệnh liên quan đến tiêu thể đã biết mà có thể điều trị theo sáng chế được nêu ra trong Bảng 1, bao gồm tên bệnh thông thường, nguyên liệu lưu trữ, và sự thiếu hụt enzym tương ứng (được làm phù hợp từ Bảng 38-4 của Kolodny et al., 1998, Id.).

Bảng 1
Các bệnh liên quan đến tiêu thể

Bệnh	Nguyên liệu được tích trữ	Enzym thiếu hụt
Bệnh thiếu Sphingolipit		
Bệnh Gaucher	Glucoxerebrosit, glucosylsphingosin	Glucoxerebrosidaza
Bệnh Niemann-Pick	Sphingomyelin	Sphingomyelinaza
Bệnh Niemann-Pick B	Sphingomyelinaza	Sphingomyelin
Bệnh Farber	Xeramit	Xeramidaza
Bệnh suy thoái hạch GM1	G _{M1} -gangliosit, glycoprotein	G _{M1} -gangliosit-β-galactosidaza
Bệnh suy thoái hạch GM2 (Sandhoff)	G _{M2} -gangliosit, globosit	Hexosaminidaza A và B
Bệnh Tay-Sachs	G _{M2} -gangliosit	Hexosaminidaza A

Bệnh Krabbe	Galactosylxeramit	β -Galactoxerebrosidaza
Mucopolysacaridoza		
Hurler-Scheie (MPS I)	Dermatan sulfat, heparin Sulfat	α -L-iduronidaza
Hunter (MPS II)	Dermatan sulfat, heparin Sulfat	Iduronat sulfataza
Sanfilippo (MPS III)		
Dạng A	Heparan sulfat	Heparan-N-sulfataza
Dạng B	Heparan sulfat	N-axetyl- α -glucosaminidaza
Dạng C	Heparan sulfat	Axetyl CoA: α -glucosaminit axetyltransferaza
Dạng D	Heparan sulfat	N-axetyl- α -glucosamin-6-sulfataza
Marquio (MPS IV)		
Dạng A	Keratan sulfat	Galactosamin-6-sulfataza
Dạng B	Keratan sulfat	β -galactosidaza
Maroteaux-Lamy (MPS VI)	Dermatan sulfat	Galactosamin-4-sulfataza (arylsulfataza B)
Sly (MPS VII)	Dermatan sulfat, heparan sulfat	β -glucuronidaza
Mucosulfatidosis	Sulfatit, mucopolysacarit	Arylsulfataza A, B và C, các sulfataza khác
Mucolipidoza		
Sialidoza	Sialyloligosacarit, glycoprotein	α -neuraminidaza
Mucolipidosis II	Sialyloligosacarit, glycoprotein, glycolipit	Huyết thanh cao, enzym nguyên bào sợi thấp; Naxetylglucosamin-1-phosphat

		transferaza
Mucopolidosis III	Glycoprotein, glycolipit	Như trên
Mucopolidosis IV	Glycolipit, glycoprotein	protein truyền Mcoln 1
Các bệnh chuyển hóa carbohydrat phức tạp khác		
Fabry	Globotriaosylxeramit(Gb3), lyso-Gb3	α -galactosidaza A
Schindler	glycopeptit liên kết O	α -N-axetylgalactosaminidaza
Pompe	Glycogen	α -glucosidaza
Bệnh tích trữ axit sialic	Axit sialic tự do	chưa biết
Fucosidosis	Fucoglycolipit, fucosyloligosacarit	α -fucosidaza
Manosidosis	Manosyloligosacarit	α -manosidaza Aspartylglucosamin
Aspartylglucosaminuria amidaza	Aspartylglucosamin	
Wolman	Cholesteryl este, Triglycerit	Axit lipaza
Bệnh dạng sáp của tế bào thần kinh (Neuronal Ceroid Lipofuscinoses – NCLs) *		
NCL ở trẻ sơ sinh	Chất lắng ưa thẩm thấu hạt, Saposins A và D thioesteraza	Palmitoyl-protein thioesteraza (PPTT1)
Trẻ sơ sinh muộn	profil đường cong, ATP synthaza tiểu đơn vị c	Tripeptidyl proteaza 1 (TPP1)
Biến thể cuối cùng	Profil dấu vân tay/đường thẳng, ATP synthaza tiểu đơn vị c	CLN5
Biến thể	Profil dấu vân tay/đường thẳng, ATP synthaza tiểu đơn vị c	CLN6
Thiếu niên	Profil dấu vân tay, ATP synthaza tiểu đơn vị c	CLN3

Người trưởng thành	Profil dấu vân tay, ATP synthaza tiểu đơn vị c	Chưa biết
Bệnh động kinh phía bắc	Profil đường thẳng, ATP synthaza tiểu đơn vị c	CLN8
Biến thể Thở nhĩ kỳ	Profil dấu vân tay/đường thẳng – các thành phần chưa biết	Chưa biết
Các bệnh tiêu thể của vận chuyển và chuyển hóa cholesterol		
Niemann-Pick dạng C	cholesterol không được este hóa	NPC1 hoặc NPC2

*Davidson et al., The Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Clinical Features and Molecular Basis of Disease. In Barranger JA và Cabrera-Salazar MA (Eds) Tiêu thể Storage Disorders. 2007. pp. 371-388. Springer, New York, Mỹ.

Phương pháp bất kỳ đã được biết đối với chuyên gia có thể được sử dụng để theo dõi tình trạng bệnh và hiệu quả của liệu pháp kết hợp theo sáng chế. Các thông số giám sát lâm sàng của tình trạng bệnh có thể bao gồm nhưng không bị giới hạn ở thể tích cơ quan (ví dụ gan, lá lách), hemoglobin, số lượng hồng cầu, hematocrit, giảm tiểu cầu, suy kiệt (hao mòn), và mức chitinaza huyết tương (ví dụ chitotriosidaza). Chitotriosidaza, là enzym thuộc họ chitinaza, được biết là được tạo ra bởi các đại thực bào ở mức độ cao trong các đối tượng có bệnh liên quan đến tiêu thể (xem Guo et al., 1995, J. Inherit. Metab. Dis. 18, 717-722; den Tandt et al., 1996, J. Inherit. Metab. Dis. 19, 344-350; Dodelson de Kremer et al., 1997, Medicina (Buenos Aires) 57, 677-684; Czartoryska et al., 2000, Clin. Biochem. 33, 147-149; Czartoryska et al., 1998, Clin. Biochem. 31, 417-420; Mistry et al., 1997,

Baillieres Clin. Haematol. 10, 817-838; Young et al., 1997, J. Inherit. Metab. Dis. 20, 595-602; Hollak et al., 1994, J. Clin. Invest. 93, 1288-1292). Chitotriosidaza tốt hơn là được đo cùng với enzym chuyển hóa angiotensin và không tartrat kháng axit phosphataza để theo dõi đáp ứng với việc điều trị của bệnh nhân Gaucher.

Phương pháp và dược phẩm để dùng liệu pháp kết hợp theo sáng chế bao gồm tất cả phương pháp và dược phẩm đã được biết đến trong lĩnh vực (xem, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, 1980 và các năm tiếp theo, 16th ed. và các phiên bản tiếp theo, A. Oslo editor, Easton Pa.; Controlled Drug Degany, 1987, 2nd rev.,

Joseph R. Robinson & Vincent H. L. Lee, eds., Marcel Dekker, ISBN: 0824775880; Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, 1999, Edith Mathiowitz, John Wiley & Sons, ISBN: 0471148288; patent Mỹ số 6,066,626 và các tài liệu tham khảo được trích dẫn trong đó; cũng xem, các tài liệu tham khảo được trích dẫn trong các phần dưới đây).

Theo sáng chế, các phương pháp chung sau đây được dùng cho liệu pháp kết hợp để điều trị các bệnh liên quan đến tiêu thể. Mỗi phương pháp chung liên quan đến việc kết hợp liệu pháp thay thế enzyme với liệu pháp phân tử nhỏ theo cách phù hợp với tối ưu lợi ích lâm sàng trong khi tối thiểu hóa nhược điểm có liên quan đến việc sử dụng mỗi liệu pháp điều trị một mình.

Theo một phương án của sáng chế, liệu pháp thay thế enzyme (một mình hoặc kết hợp với liệu pháp phân tử nhỏ) được dùng để bắt đầu điều trị (nghĩa là, để loại bỏ khối lượng đối tượng), và liệu pháp phân tử nhỏ được dùng sau pha loại bỏ khối lượng để đạt được và duy trì tác dụng điều trị kéo dài, ổn định mà không cần phải thường xuyên tiêm ERT trong tĩnh mạch. Ví dụ, liệu pháp thay thế enzyme có thể được dùng trong tĩnh mạch (ví dụ trong khoảng thời gian từ một đến hai giờ) mỗi lần, trên cơ sở hàng tuần, mỗi hai tuần một lần, hoặc mỗi hai tháng một lần, trong nhiều tuần hoặc tháng, hoặc dài hơn (ví dụ, cho đến khi một cơ quan chỉ thị liên quan chẳng hạn như lá lách hoặc gan thể hiện kích thích giảm). Hơn nữa, pha ERT của điều trị loại bỏ khối lớn ban đầu có thể được thực hiện một mình hoặc kết hợp với liệu pháp phân tử nhỏ. Chất điều trị phân tử nhỏ được ưu tiên đặc biệt khi phân tử nhỏ tương thích với việc dùng qua miệng, do đó hơn nữa làm giảm việc can thiệp thường xuyên trong tĩnh mạch.

Xen kẽ giữa ERT và SMT, hoặc bổ sung SMT với ERT khi cần, đề cập đến chiến lược tận dụng đồng thời thuận lợi của các điểm mạnh và giải quyết các điểm yếu liên quan đến mỗi liệu pháp điều trị khi được sử dụng một mình. Một thuận lợi của ERT, khi được sử dụng cho việc loại bỏ khối lượng và/hoặc cho việc chăm sóc kéo dài hơn, là kinh nghiệm lâm sàng rộng lớn hơn có sẵn để thông báo các quyết định của người thực hành. Hơn nữa, đối tượng có thể được điều chỉnh hiệu quả với ERT trong suốt pha loại bỏ khối lượng, ví dụ, bằng theo dõi các chất chuyển hóa sinh hóa trong nước tiểu hoặc các mẫu cơ thể khác, hoặc bằng cách đo thể tích cơ quan bị ảnh hưởng. Tuy nhiên, một nhược điểm của ERT, là tần suất của việc dùng được yêu cầu, thường liên quan đến việc tiêm trong tĩnh mạch trên cơ sở hàng tuần hoặc hai tuần do sự tích trữ lại cơ chất không đổi. Việc sử dụng liệu pháp phân tử nhỏ làm giảm lượng cơ chất

hoặc ức chế sự tích trữ cơ chất trong bệnh nhân có thể lần lượt làm giảm tần xuất dùng ERT. Ví dụ, phác đồ liều lượng liệu pháp thay thế enzym hàng hai tuần có thể được cung cấp một "kỳ nghỉ ERT" (ví dụ, bằng cách sử dụng SMT) để cho việc tiêm enzym thường xuyên không phải là liệu pháp điều trị cần thiết. Hơn nữa, việc điều trị bệnh có liên quan đến tiêu thể với liệu pháp kết hợp có thể mang lại các phương pháp điều trị bổ sung. Thực vậy, như được thể hiện trong phần Ví dụ bên dưới, thì liệu pháp kết hợp SMT và ERT có thể mang lại các cải thiện đáng kể so với cả hai kiểu điều trị đơn lẻ. Các dữ liệu này gợi ý rằng liệu pháp kết hợp bằng cách sử dụng SMT và ERT có thể là phụ thêm và bổ sung. Theo một phương án, ERT có thể được sử dụng như chiến lược loại bỏ khối lượng (nghĩa là, để bắt đầu điều trị), tiếp theo hoặc bổ sung đồng thời với SMT bằng cách sử dụng hợp chất sáng chế. Theo một phương án khác, bệnh nhân đầu tiên được điều trị bằng SMT bằng cách sử dụng hợp chất sáng chế, tiếp theo hoặc được bổ sung đồng thời bằng ERT. Theo các phương án khác, SMT được sử dụng để ức chế hoặc làm giảm hơn nữa sự tích trữ cơ chất (hoặc sự tích trữ lại cơ chất nếu được sử dụng sau khi loại bỏ khối lượng bằng ERT) ở bệnh nhân mắc bệnh có liên quan đến tiêu thể, và tùy ý dùng ERT khi cần để làm giảm sự tích trữ cơ chất khác bất kỳ. Theo một phương án, sáng chế này đề cập đến phương pháp kết hợp để điều trị cho đối tượng được chẩn đoán mắc bệnh có liên quan đến tiêu thể bao gồm xen kẽ giữa việc dùng liệu pháp thay thế enzym và liệu pháp phân tử nhỏ. Theo một phương án khác, sáng chế này đề cập đến phương pháp kết hợp để điều trị cho đối tượng được chẩn đoán mắc bệnh có liên quan đến tiêu thể bao gồm việc dùng đồng thời liệu pháp thay thế enzym và liệu pháp phân tử nhỏ. Trong các liệu pháp điều trị kết hợp khác nhau của sáng chế, sẽ hiểu rằng việc dùng liệu pháp phân tử nhỏ có thể xảy ra trước, đồng thời với, hoặc sau khi, dùng liệu pháp thay thế enzym. Tương tự, việc dùng liệu pháp thay thế enzym có thể xảy ra trước, đồng thời với, hoặc sau khi, dùng liệu pháp phân tử nhỏ.

Trong phương án bất kỳ trong số các phương án của sáng chế, bệnh có liên quan đến tiêu thể được chọn từ nhóm bao gồm Gaucher (typ 1, 2 và 3), Niemann- Pick, Farber, bệnh suy thoái hạch G_{M1} , bệnh suy thoái hạch G_{M2} (ví dụ, thiếu chất hoạt động $GM2$, Tay-Sachs và Sandhoff), Krabbe, HuRler-Scheie (MPS I), Hunter (MPS II), Sanfilippo (MPS III) Typ A, Sanfilippo (MPS III) Typ B, Sanfilippo (MPS III) Typ c, Sanfilippo (MPS III) Typ D, Marquio (MPS IV) Typ A, Marquio (MPS IV) Typ B, Maroteaux-Lamy (MPS VI), Sly (MPS VII), mucosulfatidosis, sialidoses, mucopolipitosis

II, mucopolipitosis III, mucopolipitosis IV, Fabry, Schindler, Pompe, bệnh tích trữ axit sialic, fucosidosis, mannosidosis, bệnh thiếu hụt hoạt động của enzym aspartylglucosaminidaza - aspartylglucosaminuria, Wolman, và bệnh dạng sáp của tế bào thần kinh.

Hơn nữa, ERT cung cấp một lượng hữu hiệu của ít nhất một trong số các enzym sau đây; glucocerebrosidaza, sphingomyelinaza, ceramidaza, G_{M1} -gangliosit-beta-galactosidaza, hexosaminidaza A, hexosaminidaza B, beta-galactocerebrosidaza, alpha-L-iduronidaza, iduronat sulfataza, heparan-N-sulfataza, N-acetyl-alpha-glucosaminidaza, axetyl CoA:alpha-glucosaminit axetyl-transferaza, N-acetyl-alpha-glucosamin-6-sulfataza, galactosamin-6-sulfataza, beta-galactosidaza, galactosamin-4-sulfataza (arylsulfataza B), beta-glucuronidaza, arylsulfataza A, arylsulfataza C, alphameuraminidaza, N-acetyl-glucosamin-1-phosphat transferaza, alpha-galactosidaza A, alpha-N-acetylgalactosaminidaza, alpha-glucosidaza, alpha-fucosidaza, alpha-mannosidaza, aspartylglucosamin amidaza, axit lipaza, palmitoyl-protein thioesteaza (CLN-1), PPT1, TPP1, CLN3, CLN5, CLN6, CLN8, NPC1 hoặc NPC2.

Theo sáng chế, SMT và/hoặc ERT làm giảm ít nhất một trong các nguyên liệu được tích trữ sau đây; glucocerebrosit, sphingomyelin, xeromit, G_{M1} -gangliosit, G_{M2} -gangliosit, globosit, galactosylxeromit, dermatan sulfat, heparan sulfat, keratan sulfat, sulfatit, mucopolysacarit, sialyloligosacarit, glycoprotein, sialyloligosacarit, glicolipit, globotriaosylxeromit, glycopeptit liên kết O, glycogen, axit sialic tự do, fucoglicolipit, fucosyloligosacarit, manosyloligosacarit, aspartylglucosamin, este cholesteyl, triglyxerit, chất lắng ưa thâm thấu hạt- Saposin A và D, ATP synthaza tiểu đơn vị c, NPC1 hoặc NPC2.

Theo một số phương án của sáng chế, liệu pháp phân tử nhỏ bao gồm việc dùng cho đối tượng một lượng hữu hiệu (S)-quinuclidin-3-yl (2-(2-(4-flophenyl)thiazol-4-yl)propan-2-yl)carbammat (xem Fig.2A). Trong các phương án khác, liệu pháp phân tử nhỏ bao gồm việc dùng cho đối tượng một lượng hữu hiệu quinuclidin-3-yl (2-(4'-flo[1,1-biphenyl]-3-yl)propan-2-yl)carbammat (xem Fig.2B). Liệu pháp phân tử nhỏ có thể bao gồm việc dùng cho đối tượng một hoặc nhiều hợp chất. Theo một số phương án, ít nhất một trong số các hợp chất là hợp chất theo sáng chế, chẳng hạn như các chất được trình bày trong Fig.2A và/hoặc 2B.

Liệu pháp thay thế enzym có thể gây phản ứng miễn dịch không mong muốn. Do đó, chất ức chế miễn dịch có thể được sử dụng cùng với chất điều trị thay thế enzym của liệu pháp kết hợp theo sáng chế. Các chất này có thể cũng được sử dụng với chất điều trị phân tử nhỏ, nhưng sự cần thiết can thiệp ở đây thường là ít. Chất ức chế miễn dịch bất kỳ đã biết đối với chuyên gia có thể được dùng cùng với liệu pháp kết hợp theo sáng chế. Các chất ức chế miễn dịch này bao gồm nhưng không bị giới hạn ở cyclosporin, FK506, rapamycin, CTLA4-Ig, và chất kháng TNF chẳng hạn như etanercept (xem ví dụ Moder, 2000, *Ann. Allergy Flen Immunol.* 84, 280-284; Nevins, 2000, *Curr. Opin. Pediatr.* 12, 146-150; Kurlberg et al., 2000, *Scv* . *J. Immunol.* 51, 224-230; Ideguchi et al., 2000, *Neuroscience* 95, 217-226; Potteret al., 1999, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 875, 159-174; Slavik et al., 1999, *Immunol. Res.* 19, 1-24; Gaziev et al., 1999, *Bone Marrow Transplant.* 25, 689-696; Henry, 1999, *Clin. Transplant.* 13, 209-220; Gummert et al., 1999, *J. Am. Soc. Nephrol.* 10, 1366-1380; Qi et al., 2000, *Transplantation* 69, 1275-1283). Daclizumab kháng thể thụ thể kháng IL2 (tiểu đơn vị alpha) (ví dụ Zenapax.TM.), mà được chứng minh có hiệu quả ở các bệnh nhân cấy ghép, có thể cũng được sử dụng như chất ức chế miễn dịch (xem ví dụ Wiseman et al., 1999, *Drugs* 58, 1029-1042; Beniaminovitz et al., 2000, *N. Engl J. Med.* 342, 613-619; Ponticelli et al., 1999, *Drugs R. D.* 1, 55-60; Berard et al., 1999, *Pharmacotherapy* 19, 1127-1137; Eckhoff et al., 2000, *Transplantation* 69, 1867-1872; Ekberg et al., 2000, *Transpl. Int.* 13, 151-159). Các chất ức chế miễn dịch khác bao gồm nhưng không bị giới hạn ở phối tử kháng CD2 (Branco et al., 1999, *Transplantation* 68, 1588-1596; Przepiorka et al., 1998, *Blood* 92, 4066-4071), kháng CD4 (Marinova-Mutafchieva et al., 2000, *Arthritis Rheum.* 43, 638-644; Fishwild et al., 1999, *Clin. Immunol.* 92, 138-152), và kháng CD40 (Hong et al., 2000, *Semin. Nephrol.* 20, 108-125; Chirmule et al., 2000 *J. Virol.* 74, 3345-3352; Ito et al., 2000, *J. Immunol.* 164, 1230-1235).

Hỗn hợp bất kỳ của các chất ức chế miễn dịch đã được biết đối với chuyên gia có thể được sử dụng cùng với liệu pháp kết hợp theo sáng chế. Một hỗn hợp chất ức chế miễn dịch tiện ích đặc biệt là tacrolimus (FK506) cộng sirolimus (rapamycin) cộng daclizumab (kháng thể tiểu đơn vị alpha thụ thể kháng IL2). Hỗn hợp này được chứng minh là có hiệu quả như một liệu pháp thay thế cho steroid và cyclosporin, và khi đặc biệt nhắm vào gan. Hơn nữa, hỗn hợp này gần đây đã cho thấy cho phép cấy ghép tế bào đảo tụy thành công. Xem Denise Grady, *The New York Times*, thứ bảy, ngày 27

tháng 5 năm 2000, các trang A1 và A11. Cũng xem A. M. Shapiro et al., Jul. 27, 2000, "Islet Transplantation In Seven Patients With Typ 1 Diabetes Mellitus Using A Glucocorticoid-Free Immunosuppressive Regimen", N. Engl. J. Med. 343, 230-238; Ryan et al., 2001, Diabetes 50, 710-719. Quy trình lọc máu bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực có thể cũng được sử dụng để loại bỏ hoặc làm suy kiệt kháng thể mà có thể phát triển chống lại nhiều thành phần khác nhau của liệu pháp kết hợp.

Các chỉ số tình trạng miễn dịch của việc sử dụng sáng chế bao gồm nhưng không bị giới hạn ở kháng thể và xytokin bất kỳ trong số các xytokin đã được biết đối với chuyên gia, ví dụ, interleukin, CSF và interferon (nói chung xem, Leonard et al., 2000, J. Allergy Clin. Immunol. 105, 877-888; Oberholzer et al., 2000, Crit. Care Med. 28 (4 Suppl.), N3-N12; Rubinstein et al., 1998, Cytokin Growth Factor Rev. 9, 175-181). Ví dụ, kháng thể phản ứng miễn dịch đặc biệt với enzym thay thế có thể được theo dõi để xác định tình trạng miễn dịch của đối tượng. Trong số hai chục hoặc các interleukin đã được biết, các chỉ số tình trạng miễn dịch ưu tiên đặc biệt là IL-1.alpha., IL-2, IL-4, IL-8 và IL-10. Trong số các tác nhân kích thích khuẩn lạc (colony stimulating factors - CSFs), các chỉ số tình trạng miễn dịch ưu tiên đặc biệt là G-CSF, GM-CSF và M-CSF. Trong số các interferon, một hoặc nhiều alpha, beta hoặc gama interferon được ưu tiên như các chỉ số tình trạng miễn dịch.

Trong các phần tiếp theo, nhiều thành phần có thể được sử dụng cho 8 bệnh liên quan đến tiêu thể cụ thể được cung cấp là (nghĩa là, Gaucher (bao gồm typ 1, 2 và 3), Fabry, Niemann-Pick B, Hunter, Morquio, Maroteaux-Lamy, Pompe, và Hurler-Scheie). Trong các phần tiếp theo, tiếp tục cho phép bộc lộ các thành phần liệu pháp thay thế enzym và liệu pháp phân tử nhỏ của liệu pháp kết hợp theo sáng chế.

Bệnh Gaucher

Như đã nêu trên, bệnh Gaucher bị gây ra bởi thiếu enzym glucocerebrosidaza (beta-D-glucosyl-N-acylsphingosin glucosylhydrolaza, EC 3.2.1.45) và tích trữ Glucocerebrosit (glucosylxeramit). Với thành phần liệu pháp thay thế enzym của liệu pháp kết hợp theo sáng chế để điều trị bệnh Gaucher, một số tài liệu tham khảo có sẵn mà được công bố thỏa mãn phác đồ liều lượng và thông tin hữu ích khác liên quan đến việc điều trị (xem Morales, 1996, Gaucher's Disease: A Review, The Annals of Pharmacotherapy 30, 381-388; Rosenthal et al., 1995, Enzyme Replacement Therapy for Gaucher Disease: Skeletal Responses to Macrophage-targeted Glucocerebrosidase,

Pediatrics 96, 629-637; Barton et al., 1991, Replacement Therapy for Inherited Enzyme Deficiency—Macrophage- targeted Glucocerebrosidase for Gaucher's Disease, New England Journal of Medicine 324, 1464-1470; Grabowski et al., 1995, Enzym Therapy in Type 1 Gaucher Disease: Comparative Efficacy of Mannose-terminated Glucocerebrosidase from Natural and Recombinant Sources, Annals of Internal Medicine 122, 33-39; Pastores et al., 1993, Enzym Therapy in Gaucher Disease Type 1: Dosage Efficacy and Adverse Effects in 33 Patients treated for 6 to 24 Months, Blood 82, 408-416; và Weinreb et al., Am. J. Med.; 113(2): 112-9 (2002).

Theo một phương án, phác đồ liều lượng ERT được đề xuất từ 2,5 đơn vị trên một kilogam (U/kg) ba lần một tuần đến 60 U/kg hai tuần một lần, trong đó enzym được dùng bằng truyền trong tĩnh mạch trong 1-2 giờ. Một đơn vị glucocerebrosidaza được xác định như lượng enzym xúc tác quá trình thủy phân một micromol cơ chất tổng hợp para-nitrophenyl-p-D-glucopyranosit trong một phút ở 37°C. Theo một phương án khác, phác đồ liều lượng được đề xuất từ 1 U/kg ba lần một tuần đến 120 U/kg hai tuần một lần. Theo một phương án khác nữa, phác đồ liều lượng được đề xuất từ 0,25 U/kg hàng ngày hoặc ba lần một tuần đến 600 U/kg hai tuần đến sáu tuần một lần.

Từ năm 1991, algluceraza (Ceredaza®) đã có sẵn từ tập đoàn Genzym Corporation. Algluceraza là dạng biến đổi có nguồn gốc từ nhau thai của glucocerebrosidaza. Vào năm 1994, imigluceraza (Cerezyme®) cũng trở nên có sẵn từ tập đoàn Genzym Corporation. Imigluceraza là dạng biến đổi của glucocerebrosidaza có nguồn gốc từ sự biểu hiện của ADN tái tổ hợp trong hệ nuôi cấy tế bào động vật có vú (tế bào buồng trứng chuột đồng Trung quốc). Imigluceraza là glycoprotein monome có 497 axit amin có bốn vị trí glycosyl hóa liên kết N. Imigluceraza có các ưu điểm là có nguồn cung cấp không hạn chế về lý thuyết và cơ hội giảm chất gây nhiễm sinh học liên quan đến algluceraza có nguồn gốc nhau thai. Các enzym này bị thay đổi ở các vị trí glycosyl hóa của chúng để tiếp xúc với các gốc manosa, một cách cải thiện việc gắn đích tiêu thể qua thụ thể manosa-6-phosphat. Imigluceraza khác với glucocerebrosidaza nhau thai bởi một axit amin ở vị trí 495 nơi mà histidin được thế cho arginin. Nhiều phác đồ liều lượng của các sản phẩm này đã được biết là hiệu quả (xem Morales, 1996, Id.; Rosenthal et al., 1995, Id.; Barton et al., 1991, Id.; Grabowski et al., 1995, Id.; Pastores et al., 1993, Id.). Ví dụ, phác đồ liều lượng là 60 U/kg hai tuần một lần là có lợi lâm sàng ở các đối tượng mắc bệnh trung bình đến nặng. Các tài liệu tham khảo

được viện dẫn ở trên và các tài liệu chèn vào khi đóng gói các sản phẩm này nên được tư vấn bởi chuyên gia về phác đồ liều lượng và cách sử dụng khác. Cũng xem các patent Mỹ số 5,236,838 và 5,549,892 của tập đoàn Genzym Corporation.

Như đã nêu trên, bệnh Gaucher do thiếu enzym tiêu thể glucocerebrosidaza (GC). Trong phenotyp phổ biến nhất của bệnh Gaucher (typ 1), bệnh lý bị giới hạn ở lưới nội mô và hệ xương và không có triệu chứng bệnh thần kinh. Xem Barranger, Glucosylxeramide lipitosis: Gaucher disease. Trong: Scriver CR BA, Sly WS, Valle D, biên tập viên. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill. pp. 3635-3668 (2001). Trong bệnh lý thần kinh Gaucher (nGD), được chia nhỏ thành bệnh Gaucher typ 2 và typ 3, sự thiếu glucocerebrosidaza (GC) gây ra glucosylxeromit (GluCer; GL-1) và glucosylsphingosin (GluSph) tích trữ trong não, dẫn đến suy giảm thần kinh. Bệnh Gaucher typ 2 được đặc trưng bởi sự khởi phát sớm, tiến triển nhanh, bệnh lý sâu rộng trong nội tạng và hệ thần kinh trung ương, và thường chết bởi 2 năm. Bệnh Gaucher typ 3, cũng được biết như nGD bán cấp, là phenotyp trung gian với độ tuổi khởi phát bệnh khác nhau và mức độ nặng của bệnh và tốc độ tiến triển khác nhau. Goker-Alpan et al., *The Journal of Pediatrics* 143: 273-276 (2003). Một phát hiện gần đây đã tạo ra mô hình chuột K14 In1/In1 bị bệnh Gaucher typ 2 (sau đây, gọi là “chuột K14”); mô hình chuột này tóm lại gần với bệnh của người thể hiện chứng mất điều hòa, co giật, co cứng và tuổi thọ trung bình giảm chỉ còn 14 ngày. Enquist et al., *PNAS* 104: 17483-17488 (2007).

Như ở bệnh nhân nGD, nhiều mô hình chuột bệnh có mức GluCer và GluSph tăng trong não do thiếu hoạt động của GC. Liu et al., *PNAS* 95: 2503-2508 (1998) và Nilsson, J. *Neurochem* 39: 709-718 (1982). Chuột “K14” mice thể hiện phenotyp bệnh lý thần kinh có nhiều đặc tính bệnh lý giống với bệnh Gaucher typ 2, chẳng hạn như thoái hóa thần kinh, mô tế bào hình sao, tăng sing tiểu thần kinh đệm, và tăng các mức GluCer và GluSph trong các vùng não cụ thể. Enquist et al. (2007).

Quản lý lâm sàng của bệnh nhân bị ảnh hưởng bởi nGD đặt ra một thách thức cho bác sĩ điều trị cả về mức độ nặng của bệnh typ 2 và sự bất lực của các liệu pháp điều trị hiện tại để vượt qua hàng rào máu não (blood brain barrier - BBB). Việc điều trị không phải nGD hiện nay dựa trên việc phân phối trong tĩnh mạch của glucocerebrosidaza người tái tổ hợp (Imigluceraza; Cerezyme™) để thay thế cho enzym mất đi hoặc việc dùng chất ức chế glucosylxeromit synthaza để làm giảm sự sản xuất cơ

chất (GL-1). Tuy nhiên, các thuốc này không đi qua hàng rào máu não, và do đó không được dự kiến tạo ra lợi ích điều trị cho các bệnh nhân nGD. Chất ức chế glucosylxeramit synthaza phân tử nhỏ hiện nay trong bệnh viện không có khả năng giải quyết các phenotyp bệnh thần kinh của nGD. Đánh giá hợp chất sáng chế, quinuclidin-3-yl (2-(4'-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propan-2-yl)carbamate (sau đây, “Gzl61”), trong mô hình chuột K14 bị bệnh Gaucher typ 2 chứng minh rằng nó thực vậy có thể làm giảm GluCer và GluSph trong não (xem Ví dụ từ 122-125). Nó cũng làm giảm bệnh thần kinh não và kéo dài tuổi thọ của mô hình này. Hơn nữa, một phương pháp kết hợp bằng cách sử dụng cả liệu pháp thay thế enzym và làm giảm cơ chất phân tử nhỏ có thể là một liệu pháp tốt hơn cho bệnh Gaucher typ 2.

Bệnh Fabry

Như đã đề cập trước đây, bệnh Fabry bị gây ra bởi sự thiếu hụt enzym tiêu thể alpha-galactosidaza A. Sự thiếu enzym dẫn đến lắng đọng toàn thân glycosphingolipit có gốc alpha-galactosyl tận cùng, chủ yếu globotriaosylxeramit (GL3 hoặc Gb3) và, đến một mức độ thấp hơn, galabiosylxeramit và glycosphingolipit nhóm B máu.

Nhiều thử nghiệm có sẵn để theo dõi sự tiến triển của bệnh và xác định khi chuyển từ một phương thức điều trị này sang một phương thức khác. Theo một phương án, thử nghiệm để xác định hoạt tính đặc hiệu của alpha-galactosidaza A trong một mẫu mô có thể được sử dụng. Theo một phương án khác, thử nghiệm để xác định sự tích trữ Gb3 có thể được sử dụng. Theo một phương án khác, người thực hành có thể thử nghiệm về sự lắng đọng cơ chất glycosphingolipit trong các dịch cơ thể và trong các tiêu thể của mạch máu nội mô, mô quanh mao mạch và tế bào cơ trơn của mạch máu. Các biểu hiện lâm sàng khác mà có thể là các chỉ số hữu ích của việc theo dõi bệnh bao gồm có protein trong nước tiểu, hoặc các dấu hiệu khác của suy thận chẳng hạn như các tế bào đỏ hoặc các giọt lipid trong nước tiểu, và tốc độ máu lắng cao. Người ta cũng có thể theo dõi tình trạng thiếu máu, nồng độ sắt huyết thanh giảm, nồng độ beta-thromboglobulin cao, và số lượng hồng cầu lưới cao hoặc sự kết tập tiểu cầu. Thực vậy, phương pháp bất kỳ để theo dõi sự tiến triển bệnh đã được biết đến đối với chuyên gia có thể được sử dụng (thường xem Desnick RJ et al., 1995, .alpha.-Galactosidaza A Deficiency: Fabry Disease, Trong: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, Scriver et al., eds., McGraw- Hill, N.Y., 7.sup.th ed., trang từ 2741-2784). Một dấu hiệu thay thế ưu tiên là đau để theo dõi việc kiểm soát bệnh Fabry. Các phương

pháp ưu tiên khác bao gồm phương pháp đo tổng độ thanh thải của enzym và/hoặc cơ chất từ dịch lỏng cơ thể hoặc mẫu sinh thiết. Phác đồ liều lượng ưu tiên cho liệu pháp thay thế enzym trong bệnh Fabry nằm trong khoảng từ 1-10 mg/kg tiêm tĩnh mạch mỗi ngày. Phác đồ liều lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 mg/kg tiêm tĩnh mạch với tần suất từ mỗi ngày đến mỗi tuần hoặc mỗi hai tuần có thể được sử dụng.

Bệnh Niemann-Pick B

Như đã lưu ý trên đây, bệnh Niemann-Pick B bị gây ra bởi sự giảm hoạt tính của enzym tiêu thể sphingomyelinaza axit và sự tích trữ lipid màng, chủ yếu là sphingomyelin. Liều hữu hiệu để phân phối của sphingomyelinaza axit thay thế có thể nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg đến khoảng 10mg/kg thể trọng với tần số là từ hàng ngày đến hàng tuần, một lần mỗi hai tuần, hoặc một lần mỗi hai tháng. Trong các phương án khác, liều hữu hiệu này có thể nằm trong khoảng từ 0,03mg/kg đến khoảng 1mg/kg; từ khoảng 0,03mg/kg đến khoảng 0,1mg/kg; và/hoặc từ khoảng 0,3mg/kg đến khoảng 0,6mg/kg. Theo một phương án cụ thể, bệnh nhân sử dụng sphingomyelinaza axit theo chế độ liều tăng dần với các liều liên tục sau đây: 0,1mg/kg; 0,3mg/kg; 0,6mg/kg; và 1,0mg/kg, trong đó mỗi liều sphingomyelinaza axit được sử dụng ít nhất là 2 lần, và mỗi liều được sử dụng cách nhau 2 tuần, và trong đó bệnh nhân này được theo dõi về các tác dụng phụ gây độc trước khi tăng liều này đến mức liều tiếp theo (xem công bố đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế Mỹ số 2011/0052559).

Bệnh Hurler-Scheie (MPS I)

Hurler, Scheie, và bệnh Hurler-Scheie, còn được biết là MPS I, bị gây ra bởi sự bất hoạt alpha-iduronidaza và sự tích trữ dermatan sulfat và heparan sulfat. Một số thử nghiệm đã có sẵn để theo dõi tiến trình của bệnh MPS I. Ví dụ, hoạt tính enzym alpha-iduronidaza có thể được theo dõi trong các mẫu sinh thiết mô hoặc các tế bào đã nuôi cấy thu được từ máu ngoại biên. Thêm vào đó, số đo thuận lợi tiến trình bệnh ở MPS I và các mucopolysacaridose khác là sự bài tiết qua nước tiểu của các glycosaminoglycan dermatan sulfat và heparan sulfate (xem Neufeld et al., 1995, Id.). Theo một phương án cụ thể, enzym alpha-iduronidaza được sử dụng một lần mỗi tuần ở dạng truyền tĩnh mạch với liều là 0,58mg/kg thể trọng.

Bệnh Hunter (MPS II)

Bệnh Hunter (còn được biết là MPS II) bị gây ra bởi sự bất hoạt của iduronat sulfatase và sự tích trữ dermatan sulfat và heparan sulfat. Bệnh Hunter's thể hiện trên

lâm sàng các thể nặng và vừa. Chế độ liều của enzym điều trị từ 1,5mg/kg mỗi hai tuần đến 50mg/kg mỗi tuần được ưu tiên hơn.

Bệnh Morquio (MPS IV)

Hội chứng Morquio (còn được biết là MPS IV) là do sự tích trữ keratan sulfat do sự bất hoạt của một trong hai enzym. Trong MPS IVA enzym bị bất hoạt này là galactosamin-6-sulfataza và trong MPS IVB enzym bị bất hoạt này là beta-galactosidaza. Chế độ liều của enzym điều trị từ 1,5mg/kg mỗi hai tuần đến 50mg/kg mỗi tuần được ưu tiên.

Bệnh Maroteaux-Lamy (MPS VI)

Hội chứng Maroteaux-Lamy (còn được biết là MPS VI) bị gây ra bởi sự bất hoạt của alactosamin-4-sulfataza (arylsulfataza B) và sự tích trữ của dermatan sulfat. Chế độ liều từ 1,5mg/kg mỗi hai tuần đến 50mg/kg mỗi tuần là khoảng được ưu tiên của enzym điều trị hữu hiệu được đề xuất bởi ERT. Tốt nhất là, liều được sử dụng là thấp hơn hoặc bằng 10mg/kg mỗi tuần. Chất chỉ thị đại diện ưu tiên cho tiến trình bệnh MPS VI là các mức roteoglycan.

Bệnh Pompe

Bệnh Pompe xuất hiện do sự bất hoạt của enzym alpha-glucosidaza axit và sự tích trữ glycogen. Gen alpha-glucosidaza axit nằm trên nhiễm sắc thể 17 và được ký hiệu là GAA. H. G. Hers lần đầu tiên đề xuất khái niệm về bệnh tiêu thể bẩm sinh dựa trên các nghiên cứu của ông về bệnh mà ông gọi là bệnh tích trữ glycogen typ II (GSD II) và hiện nay còn được gọi là bệnh suy giảm maltaza axit (acid maltase deficiency: AMD) (xem Hers, 1965, Gastroenterology 48, 625). Theo một phương án cụ thể, GAA được sử dụng mỗi 2 tuần ở dạng truyền tĩnh mạch với liều là 20mg/kg thể trọng.

Một số thử nghiệm đã có sẵn để theo dõi tiến trình của bệnh Pompe. Thử nghiệm bất kỳ đã biết đối với chuyên gia có thể được sử dụng. Ví dụ, một người có thể làm thử nghiệm về sự tích trữ các hạt glycogen bên trong tiêu thể, cụ thể là trong cơ tim, gan và các sợi cơ xương thu được từ sinh thiết. Hoạt tính của enzym alpha-glucosidaza cũng có thể được theo dõi trong các mẫu sinh thiết hoặc các tế bào đã nuôi cấy thu được từ máu ngoại biên. Sự gia tăng mức creatin kinaza (CK) trong huyết thanh có thể được theo dõi như một chỉ số của tiến trình bệnh. CK huyết thanh có thể bị tăng gấp 10 lần ở các bệnh nhân nhũ nhi và thường tăng ở mức độ thấp hơn ở các bệnh nhân trưởng thành. Xem Hirschhorn R, 1995, Glycogen Storage Disease Type II: Acid alpha-Glucosidase (Acid

Maltase) Deficiency, In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, Scriver et al., eds., McGraw-Hill, N.Y., 7th ed., trang 2443-2464.

Liệu pháp thay thế enzym

Các phần sau đây là phần mô tả cụ thể và các phương án khác đã có cho thành phần liệu pháp thay thế enzym của liệu pháp kết hợp theo sáng chế. Nói chung, chế độ liều cho thành phần liệu pháp thay thế enzym của liệu pháp kết hợp theo sáng chế thường được xác định bởi chuyên gia lâm sàng. Một số ví dụ về chế độ liều để điều trị bệnh Gaucher's bằng glucocerebrosidaza được đề xuất trên đây. Các nguyên tắc chung để xác định chế độ liều cho thành phần ERT đã cho bất kỳ của liệu pháp kết hợp theo sáng chế để điều trị LSD bất kỳ sẽ là rõ ràng với chuyên gia từ các thông tin sẵn có trong cộng đồng, ví dụ, điểm lại các tài liệu tham khảo cụ thể được trích dẫn trong các phần của mỗi LSD cụ thể. ERT có thể được sử dụng cho bệnh nhân bằng đường truyền tĩnh mạch. Truyền trong não thất và/hoặc trong nội tủy mạc có thể được sử dụng (ví dụ, ngoài truyền tĩnh mạch) để đưa ERT vào bệnh nhân đã được chẩn đoán với bệnh tích trữ trong tiêu thể có các biểu hiện CNS.

Phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này có thể được sử dụng để sản xuất các enzym được sử dụng trong thành phần liệu pháp thay thế enzym của liệu pháp kết hợp theo sáng chế. Nhiều phương pháp như vậy đã được biết và bao gồm, nhưng không giới hạn ở công nghệ hoạt hóa gen được phát triển bởi Shire plc (xem patent Mỹ số 5,968,502 và 5,272,071).

Liệu pháp phân tử nhỏ

Phần sau đây cũng là các phần mô tả cụ thể và các phương án khác đã có cho thành phần liệu pháp phân tử nhỏ của liệu pháp kết hợp theo sáng chế. Các chế độ liều cho thành phần liệu pháp phân tử nhỏ của liệu pháp kết hợp theo sáng chế thường được xác định bởi chuyên gia lâm sàng và được dự kiến là thay đổi đáng kể tùy theo tình trạng bệnh tích trữ cụ thể đang được điều trị và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân chịu tác động cụ thể. Các nguyên tắc chung để xác định chế độ liều đối với thành phần SMT đã cho của liệu pháp kết hợp bất kỳ theo sáng chế để điều trị bệnh tích trữ bất kỳ đã được biết rõ đối với các chuyên gia. Hướng dẫn về các chế độ liều có thể thu được từ bất kỳ trong số các tài liệu tham khảo đã biết trong lĩnh vực này. Hướng dẫn thêm là sẵn có, từ phần điểm lại các tài liệu tham khảo cụ thể được trích dẫn ở đây.

Nói chung, các hợp chất theo sáng chế, như, ví dụ, (S)-Quinuclidin-3-yl (2-(2-(4-flophenyl)thiazol-4-yl)propan-2-yl)carbammat và Quinuclidin-3-yl (2-(4'-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propan-2-yl)carbammat có thể được sử dụng trong các liệu pháp kết hợp theo sáng chế để điều trị bệnh tích trữ bất kỳ do tổn thương ở con đường glycosphingolipid (ví dụ, Gaucher, Fabry, G_{M1} -gangliosidosis và G_{M2} -gangliosidoses (ví dụ, GM2 Activator Deficiency, Tay-Sachs và Sandhoff)). Tương tự, các aminoglycosit (ví dụ, gentamixin, G418) có thể được sử dụng trong các liệu pháp kết hợp theo sáng chế cho mỗi bệnh tích trữ bất kỳ có đột biến codon dừng sớm (nghĩa là, đột biến đối nghĩa). Các đột biến này chiếm ưu thế đặc biệt trong hội chứng Hurler. Thành phần liệu pháp phân tử nhỏ của liệu pháp kết hợp theo sáng chế được ưu tiên đặc biệt trong trường hợp có biểu hiện ở hệ thần kinh trung ương của bệnh tích trữ đang được điều trị (ví dụ, Sandhoff, Tay-Sachs, Niemann-Pick Typ A, và Gaucher typ 2 và 3), vì các phân tử nhỏ thường có thể đi qua hàng rào máu-não dễ dàng so với các liệu pháp khác.

Liều ưu tiên của các chất ức chế cơ chất được sử dụng trong liệu pháp kết hợp theo sáng chế được xác định dễ dàng bởi chuyên gia. Theo một số phương án, các liều này có thể nằm trong khoảng từ 0,5mg/kg đến khoảng 300mg/kg, tốt hơn là từ khoảng 5mg/kg đến khoảng 60mg/kg (ví dụ, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg và 60mg/kg) bằng cách sử dụng trong màng bụng, đường miệng, hoặc tương tự từ một đến năm lần mỗi ngày. Các liều này có thể nằm trong khoảng từ 5mg/kg đến khoảng 5 g/kg, tốt hơn là từ khoảng 10mg/kg đến khoảng 1g/kg bằng cách sử dụng bằng đường miệng, trong màng bụng hoặc tương tự từ một đến năm lần mỗi ngày. Trong một phương án, các liều nằm trong khoảng từ 10mg/ngày đến khoảng 500mg/ngày (ví dụ, 10mg/ngày, 20mg/ngày, 30mg/ngày, 40mg/ngày, 50mg/ngày, 60mg/ngày, 70mg/ngày, 80mg/ngày, 90mg/ngày, 100mg/ngày, 110mg/ngày, 120mg/ngày, 130mg/ngày, 140mg/ngày, 150mg/ngày, 160mg/ngày, 170mg/ngày, 180mg/ngày, 190mg/ngày, 200mg/ngày, 210mg/ngày, 220mg/ngày, 230mg/ngày, 240mg/ngày, 250mg/ngày, 260mg/ngày, 270mg/ngày, 280mg/ngày, 290mg/ngày, 300mg/ngày). Khoảng liều sử dụng qua đường miệng được ưu tiên là từ 50mg đến khoảng 100mg, trong đó liều này được sử dụng hai lần mỗi ngày. Khoảng liều qua đường miệng cụ thể cho hoạt chất theo sáng chế là từ khoảng 5mg/kg/ngày đến khoảng 600mg/kg/ngày. Cụ thể là, khoảng liều qua đường miệng cho

hoạt chất theo sáng chế là từ khoảng 1mg/kg/ngày đến khoảng 100mg/kg/ngày, ví dụ, 1mg/kg/ngày, 5mg/kg/ngày, 10mg/kg/ngày, 15mg/kg/ngày, 20mg/kg/ngày, 25mg/kg/ngày, 30mg/kg/ngày, 35mg/kg/ngày, 40mg/kg/ngày, 45mg/kg/ngày, 50mg/kg/ngày, 55mg/kg/ngày hoặc 60mg/kg/ngày, 65mg/kg/ngày, 70mg/kg/ngày, 75mg/kg/ngày, 80mg/kg/ngày, 85mg/kg/ngày, 90mg/kg/ngày, 95mg/kg/ngày hoặc 100mg/kg/ngày.

Hỗn hợp quay của các mặt phẳng điều trị (nghĩa là, liệu pháp thay thế enzyme và liệu pháp phân tử nhỏ) được ưu tiên. Tuy nhiên, các đối tượng cũng có thể được điều trị bằng cách gộp hai phương pháp lên nhau nếu cần, như được xác định bởi chuyên gia lâm sàng. Ví dụ về các lịch điều trị có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở : (1) SMT sau đó là ERT; (2) ERT sau đó là SMT; và (3) ERT và SMT được cung cấp cùng một lúc. Như được đề cập trên đây, việc gộp các nền điều trị về mặt thời gian cũng có thể được thực hiện, nếu cần, phụ thuộc vào liệu trình lâm sàng của bệnh tích trữ đã cho ở đối tượng.

Các khoảng cách điều trị đối với nhiều liệu pháp kết hợp khác nhau có thể thay đổi nhiều và thường có thể khác nhau giữa các bệnh tích trữ khác nhau và các bệnh nhân khác nhau phụ thuộc vào việc các sản phẩm tích trữ mạnh được tích trữ như thế nào. Ví dụ, sự tích trữ sản phẩm tích trữ Fabry có thể là chậm so với sự tích trữ sản phẩm tích trữ nhanh ở bệnh Pompe. Việc xác định bệnh tích trữ cụ thể ở bệnh nhân cụ thể được thực hiện bởi chuyên gia bằng cách theo dõi các dấu hiệu lâm sàng của tiến trình bệnh và sự thành công của việc điều trị.

Nhiều đại phân tử khác nhau mà tích trữ ở các bệnh tích trữ trong tiêu thể không được phân bố đồng nhất, mà thay vào đó lắng đọng ở một số vị trí giải phẫu ưu tiên nhất định đối với mỗi bệnh. Tuy nhiên, enzyme được cung cấp ngoại sinh thường được hấp thu bởi các tế bào của hệ lưới nội mô và được xếp vào khoang tiêu thể nơi mà nó có tác dụng thủy phân cơ chất đã tích trữ. Ngoài ra, sự hấp thu tế bào của các enzyme điều trị này có thể được gia tăng bằng một số cách để làm tăng sự gắn đích tiêu thể (xem, ví dụ US 5,549,892 của Friedman et al., nhượng quyền cho Genzyme Corporation, mô tả glucocerebrosidaza tái tổ hợp có các đặc điểm được động học cải thiện nhờ các chuỗi bên oligosacarit được tổ chức lại được nhận biết bởi các thụ thể manosa bề mặt tế bào, các thụ thể này được nhập nội bào và được vận chuyển đến các tiêu thể).

Một số phương pháp điều trị hướng tới một số cơ quan bị tác động tốt hơn so với các phương pháp khác. Ví dụ, ở bệnh Fabry, nếu ERT không đến được thận đủ tốt để đạt được kết quả lâm sàng như ý, SMT có thể được sử dụng để làm giảm các mức cơ chất trong thận. Như được trình bày trong ví dụ 112 và Fig.6B, SMT làm giảm hiệu quả các mức Gb3 (nghĩa là, cơ chất tích trữ ở các bệnh nhân Fabry) trong nước tiểu của mô hình chuột Fabry ở mức độ mạnh hơn so với ERT. Các thận này được cho là nguồn Gb3 nước tiểu chính. Ngược lại, Fig.6B chỉ ra rằng ERT làm giảm hiệu quả các mức Gb3 trong huyết tương ở mức độ mạnh hơn so với SMT. Các kết quả này chứng minh rằng liệu pháp kết hợp giữa ERT và SMT cung cấp chiến lược điều trị bổ sung tận dụng được điểm mạnh và giải quyết được các điểm yếu đi kèm theo mỗi liệu pháp được sử dụng một mình. SMT có khả năng đi qua BBB, cung cấp phương pháp hiệu quả, khi được kết hợp với ERT, để điều trị LSDs có các biểu hiện CNS, như Niemann Pick typ A và bệnh Neuropathic Gaucher (nGD). Ngoài ra, việc làm giảm cơ chất bằng SMT kết hợp với liệu pháp thay thế enzyme giải quyết được vấn đề tích trữ ở các điểm can thiệp riêng biệt và khác biệt mà có thể làm tăng hiệu quả lâm sàng.

Cần hiểu rằng việc sử dụng đồng thời hoặc cùng một lúc hai hoặc nhiều liệu pháp không nhất thiết là các liệu pháp này phải được sử dụng ở cùng một thời điểm, chỉ cần là chúng tạo ra tác dụng trên đối tượng ở cùng một thời điểm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

quinuclidin-3-yl 1-phenylxyclobutylcarbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, 1-phenylxyclobutanamin hydroclorua (100mg, 0,540mmol) và quinuclidin-3-ol (103mg, 0,810mmol) tạo ra quinuclidin-3-yl 1-phenylxyclobutylcarbamate (76mg, 47%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 2H), 7,34 (t, $J = 7,7\text{ Hz}$, 2H), 7,23 (t, $J = 7,3\text{ Hz}$, 1H), 5,75 – 5,25 (m, 1H), 4,60 (br s, 1H), 3,25-2,22 (m, 9H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 2,02-0,94 (m, 6H), 0,88 (t, $J = 6,8\text{ Hz}$, 1H) ppm, ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158,1, 128,5, 126,9, 125,6, 71,4, 59,4, 55,7, 47,5, 46,6, 34,0, 31,8, 29,9, 25,5, 24,7, 22,9, 19,7, 15,3, 14,4ppm. Độ tinh khiết: >99,9% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,62 phút; (M+1) 331.

Ví dụ 2

quinuclidin-3-yl-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)propan-2-ylcarbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung B, benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonitril (1,00g, 6,81mmol) được chuyển hóa thành 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)propan-2-amin hydroclorua (692mg, 47%).

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, chất trung gian amoni clorua (150mg, 0,695mmol) và quinuclidin-3-ol tạo ra quinuclidin-3-yl 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)propan-2-ylcarbamate (125mg, 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,91 (dd, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 1,9, 8,2$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,12 (s, 1H), 4,69-4,66 (m, 1H), 3,26-2,11 (m, 7H), 2,03-1,07 (m, 4H), 1,63 (s, 6H) ppm, ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 156,7, 147,9, 118,0, 108,1, 106,1, 101,2, 71,2, 55,9, 55,3, 47,6, 46,7, 29,9, 29,7, 25,6, 24,8, 19, 8 ppm. Độ tinh khiết: 97,5% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,65 phút; (M+1) 333.

Ví dụ 3

quinuclidin-3-yl 2-(naphthalen-1-yl)propan-2-ylcarbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, 2-(naphthalen-1-yl)propan-2-amin hydroclorua (100mg, 0,450mmol) và quinuclidin-3-ol tạo ra quinuclidin-3-yl-2-(naphthalen-1-yl)propan-2-ylcarbamate (115mg, 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,79-8,46 (m, 1H), 7,99-7,72 (m, 2H), 7,69-7,36 (m, 4H), 5,86-5,37 (m, 1H), 4,72-4,34 (m, 1H), 3,25-2,20 (m, 6H), 2,16-0,41 (m, 5H), 1,93 (s, 6H) ppm, ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154,6, 135,2, 130,7, 129,7, 128,8, 125,9, 125,3, 123,9, 72,2, 71,1, 56,5, 55,7, 47,6, 46,6, 31,8, 31,2, 25,5, 24,8, 22,9, 19,7, 14,4 ppm. Độ tinh khiết: 100% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,80 phút; (M+1) 339.

Điều chế I

Ví dụ 4

(*R*)-quinuclidin-3-yl-2-(3-(prop-1-en-2-yl)phenyl)propan-2-ylcarbamate

Dung dịch chứa (*R*)-quinuclidin-3-ol (194mg, 1,52mmol) trong THF (5ml) ở nhiệt độ phòng được bổ sung thêm NaH [60%, dầu] (64mg, 1,6mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút và 1-(2-isoxyanatopropan-2-yl)-3-(prop-1-en-2-yl)benzen (302ul, 1,53mmol) được nhỏ giọt vào. Phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút và được ngừng phản ứng bằng nước muối. Dung dịch này được chiết bằng EtOAc và lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế trên sắc ký nhanh kết hợp (hộp đạn SiO_2 , CHCl_3 và NH_3 2N trong MeOH) để

tạo ra carbamat tương ứng (475mg, 95%) dưới dạng dầu trong suốt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49 (s, 1H), 7,31 (br s, 3H), 5,33 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,77 – 4,61 (m, 1H), 3,33 – 2,27 (m, 5H), 2,14 (s, 3H), 2,25-0,75 (m, 6H), 1,68 (br s, 6H) ppm, ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154,7, 147,2, 143,7, 141,6, 128,5, 124,2, 122,1, 112,8, 70,9, 55,7, 55,5, 47,5, 46,6, 32,2, 31,5, 29,9, 29,6, 25,5, 24,6, 22,9, 22,2, 19,6 ppm. Độ tinh khiết: 100% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,84 phút; (M+1) 329.2. Theo tính toán phân tích Đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.06 (\text{CHCl}_3)$: C, 71,59; H, 8,40; N, 8,58. Phát hiện: C, 71,51; H, 9,05; N, 8,60.

Điều chế J

Ví dụ 5

quinuclidin-3-yl 2-(3-isopropoxyphenyl)propan-2-ylcarbamate

Dung dịch chứa 3-xyanophenol (1,00g, 8,39mmol), 2-iodopropan (839ul, 8,39mmol) và xesi cacbonat (2,73g, 8,39mmol) trong 1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ (16ml) được khuấy hồi lưu trong 18h. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và được lọc qua Celite. Dịch lọc được cô đặc và nguyên liệu thô được tinh chế trên sắc ký nhanh kết hợp (hộp SiO_2 , CH_2Cl_2) để tạo ra ete tương ứng (763mg, 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bằng cách sử dụng quy trình chung B, 3-isopropoxybenzonitril (763mg, 4,24mmol) được chuyển hóa thành 2-(3-isopropoxyphenyl)propan-2-amin tương ứng (362mg, 45%) dưới dạng dầu trong suốt.

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, amin trên đây (100mg, 0,520mmol) và quinuclidin-3-ol tạo ra quinuclidin-3-yl 2-(3-isopropoxyphenyl)propan-2-ylcarbamate (110mg, 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,17 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,89 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,38 – 5,13 (m, 1H), 4,58 (br s, 1H), 4,49 (hept, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,31-2,04 (m, 6H), 2,00-0,79 (m, 5H) 1,60 (br s, 6H), 1,28 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H) ppm, ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158,1, 129,5, 117,2, 113,6, 71,1, 69,9, 55,8, 55,4, 47,6, 46,6, 29,4, 25,6, 24,8, 22,3, 19,7ppm. Độ tinh khiết: >99,9% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,83 phút; (M+1) 347.

Ví dụ 6

quinuclidin-3-yl-2-(3-bromo-2-flophenyl)propan-2-ylcarbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, 2-(3-bromo-2-flophenyl)propan-2-amin (1,0g, 4,3mmol) và quinuclidin-3-ol tạo ra quinuclidin-3-yl-2-(3-bromo-2-flophenyl)propan-2-ylcarbammat (957mg, 58%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,45 (ddd, $J = 1,6, 6,3, 7,9$ Hz, 1H), 7,31 (td, $J = 1,6, 7,7$ Hz, 1H), 6,99 (td, $J = 1,0, 8,0$ Hz, 1H), 5,31-5,15 (br s, 1H), 4,59 (br s, 1H), 3,25-2,19 (m, 6H), 2,06-0,81 (m, 5H), 1,73 (s, 3H), 1,71 (s, 3H) ppm, ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158,1, 155,6, 132,5, 127,1, 127,0, 124,8, 124,8, 110,6, 110,4, 71,5, 55,7, 54,2, 47,5, 46,7, 29,9, 28,4, 25,5, 24,8, 19,7 ppm. Độ tinh khiết: >99,9% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,79 phút; (M+1) 385.

Ví dụ 7

(+/-) quinuclidin-3-yl (1R,2S)-2-phenylxyclopropylcarbammat

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, (+/-)((1S,2R)-2-isoxyanatoxyclopropyl)benzen (117ul, 0,780mmol) và quinuclidin-3-ol tạo ra (+/-) quinuclidin-3-yl (1R,2S)-2-phenylxyclopropylcarbammat (63mg, 28%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30-7,05 (m, 5H), 5,43 (br s, 1H), 4,77 (br s, 1H), 3,23 (dd, $J = 9,0, 14,0$ Hz, 1H), 2,97-2,65 (m, 6H), 2,15-1,12 (m, 8H) ppm, ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157,1, 140,7, 140,2, 128,5, 126,8, 126,3, 71,5, 55,7, 47,5, 46,6, 32,7, 25,6, 25,2, 24,5, 19,5, 16,2 ppm. Độ tinh khiết: >99,9% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,67 phút; (M+1) 287.

Ví dụ 8

quinuclidin-3-yl 1-phenylxyclohexylcarbammat

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, 1-phenylxyclohexanamin (36mg, 0,21mmol) và quinuclidin-3-ol tạo ra quinuclidin-3-yl-1-phenylxyclohexylcarbammat (40mg, 58%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,32 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,21 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,19-4,98 (br s, 1H), 4,70-4,56 (s, 1H), 3,34-0,83 (m, 21H) ppm, ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158,4, 128,3, 126,5, 124,9, 57,2, 46,3, 36,1, 25,4, 24,2, 22,0, 19,2, 15,2 ppm. Độ tinh khiết: >99,9% UPLCMS (210 nm); thời gian lưu 0,84 phút; (M+1) 329.

Điều chế K

Ví dụ 9

(R)-1-(2-(3-(prop-1-en-2-yl)phenyl)propan-2-yl)-3-(quinuclidin-3-yl)ure

Dung dịch chứa (*R*)-quinuclidin-3-amin dihydroclorua (120mg, 0,603mmol) và 1-(2-isoxyanatopropan-2-yl)-3-(prop-1-en-2-yl)benzen (119mg, 0,597mmol) trong THF (3ml) được bổ sung thêm triethylamin (168ul, 1,21mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ và sau đó được ngừng phản ứng bằng nước muối. Hỗn hợp này được chiết bằng CHCl₃ và lớp hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄) và được cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế trên sắc ký nhanh kết hợp (hộp SiO₂, CHCl₃ và NH₃ 2N trong MeOH) để tạo ra ure tương ứng (163mg, 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,44 (dt, *J* = 1,9, 7,0 Hz, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 2H), 5,35 (br s, 1H), 5,11 (p, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,21 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,13 (ddd, *J* = 2,3, 9,3, 14,2 Hz, 1H), 2,71 – 2,54 (m, 3H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,15 (dd, *J* = 0,8, 1,4, 3H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,54-1,45 (m, 2H), 1,22-1,12 (m, 1H), 0,95-0,80 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 157,4, 148,5, 143,8, 141,3, 128,4, 124,4, 123,8, 122,2, 112,6, 55,2, 53,4, 46,2, 46,1, 44,5, 30,5, 30,4, 25,0, 22,2, 17,7, 8,9 ppm. Độ tinh khiết: 97,5% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,83 phút; (M+1) 328.

Ví dụ 10

1-(2-(naphthalen-2-yl)propan-2-yl)-3-(quinuclidin-3-yl)urea

Bằng cách sử dụng quy trình chung B, naphthalen-2-carbonitril (1,00g, 6,53mmol) được chuyển hóa thành 2-(naphthalen-2-yl)propan-2-amin tương ứng (294mg, 25%) dưới dạng dầu trong suốt.

Bằng cách sử dụng quy trình chung C, quinuclidin-3-amin (102mg, 0,808mmol), CDI (131mg, 0,808mmol) và 2-(naphthalen-2-yl)propan-2-amin (150mg, 0,819mmol) tạo ra 1-(2-(naphthalen-2-yl)propan-2-yl)-3-(quinuclidin-3-yl)ure (132mg, 49%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94-7,78 (m, 4H), 7,69 (dd, *J* = 2,0, 8,7 Hz, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,68-3,54 (m, 1H), 3,07 (ddd, *J* = 2,3, 9,3, 14,1 Hz, 1H), 2,61-2,51 (m, 2H), 2,42-2,32 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,58-1,54 (m, 1H), 1,46-1,40 (m, 2H), 1,03-0,91 (m, 1H), 0,72-0,60 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157,5, 143,7, 133,4, 132,8, 129,3, 128,1, 127,8, 126,9, 126,7, 124,4, 124,0, 57,0, 55,0, 47,1, 47,1, 46,6, 30,5, 30,3, 26,0, 25,9, 20,0ppm. Độ tinh khiết: >99,9% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,71 phút; (M+1) 338.

Ví dụ 11

1-(2-metyl-2-(*m*-tolyl)propyl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)urea

Bằng cách sử dụng quy trình chung D, 2-metyl-2-(*m*-tolyl)propan-1-amin hydroclorua (100mg, 0,501mmol), trietylamin (279ul, 2,00mmol), triphosgen (47mg, 0,18mmol) và 3-metylquinuclidin-3-amin-2,2,2-trifloaxetat (140mg, 0,550mmol) tạo ra 1-(2-metyl-2-(*m*-tolyl)propyl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)urea (41mg, 25%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,08 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,39-3,22 (m, 2H), 2,81-2,62 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,80-1,63 (m, 2H), 1,51-1,23 (m, $J = 26,9$ Hz, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,30 (s, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157,9, 147,1, 138,2, 128,6, 127,1, 127,1, 123,3, 64,0, 52,2, 52,1, 46,9, 46,7, 39,2, 31,2, 27,1, 26,8, 25,4, 23,5, 22,7, 21,9. Độ tinh khiết: >99,9% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,79 phút; (M+1) 330.

Ví dụ 12

1-(2-(3-metoxypheyl)propan-2-yl)-3-(quinuclidin-3-yl)urea

Bằng cách sử dụng quy trình chung C, quinuclidin-3-amin (380mg, 3,01mmol), CDI (489mg, 3,01mmol) và 2-(3-metoxypheyl)propan-2-amin (506mg, 3,07mmol) tạo ra 1-(2-(3-metoxypheyl)propan-2-yl)-3-(quinuclidin-3-yl)urea (560mg, 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35-7,29 (m, 1H), 7,14-7,07 (m, 2H), 6,87-6,81 (ddd, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,19 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 1H), 2,74-2,59 (m, 3H), 2,37-2,26 (m, 1H), 2,07-1,98 (dd, 1H), 1,80 (br s, 1H), 1,69-1,63 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,58-1,44 (m, 2H), 1,28-1,14 (m, 1H), 1,02-0,90 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160,0, 157,5, 148,4, 129,9, 117,7, 112,0, 111,9, 56,7, 55,3, 54,6, 47,2, 46,8, 46,4, 30,1, 25,8, 20,0 ppm. Độ tinh khiết: >99,4% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 1,73 phút; (M+1) 318.

Ví dụ 13

quinuclidin-3-yl 2-(3-metoxypheyl)propan-2-ylcarbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, 1-(3-metoxypheyl)propan-2-amin (327mg, 1,98mmol) và quinuclidin-3-ol tạo ra quinuclidin-3-yl 2-(3-metoxypheyl)propan-2-ylcarbamate (370mg, 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30-7,20 (m, 1H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,80-6,74 (dd, 1H), 5,18-5,00 (br s, 1H), 4,67-4,57 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,30-2,12 (br m, 7H), 2,02-1,00 (m, 10H) ppm, ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159,7, 154,5, 149,0,

129,3, 117,2, 111,4, 111,0, 70,9, 55,7, 55,1, 47,4, 46,5, 29,4, 25,4, 24,6, 19,6 ppm. Độ tinh khiết: >99,9% UPLCMS (210 nm); thời gian lưu 1,85 phút; (M+1) 319.

Ví dụ 14

quinuclidin-3-yl 2-(3-metoxyphenyl)propan-2-ylcarbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, 1-(4-metoxyphenyl) propan-2-amin hydroclorua (316mg, 1,57mmol) và quinuclidin-3-ol tạo ra quinuclidin-3-yl 2-(3-metoxyphenyl)propan-2-ylcarbamate (370mg, 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 5,15-5,01 (br s, 1H), 4,66-4,57 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,33-2,12 (m, 7H), 2,10-0,96 (m, 10H) ppm, ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158,1, 154,5, 139,2, 125,8, 113,5, 70,7, 55,7, 55,2, 54,6, 47,2, 46,3, 31,2, 29,4, 25,3, 24,5, 19,4 ppm. Độ tinh khiết: >94,1% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 1,81 phút; (M+1) 319.

Ví dụ 15

quinuclidin-3-yl 2-(4-tert-butylphenyl)propan-2-ylcarbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, 1-(4-tert-butylphenyl)propan-2-amin (348mg, 1,82mmol) và quinuclidin-3-ol tạo ra quinuclidin-3-yl 2-(4-tert-butylphenyl)propan-2-ylcarbamate

(427mg, 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34 (s, 4H), 5,09 (br s, 1H), 4,69-4,52 (m, 1H), 3,47-2,05 (m, 7H), 3,33-2,12 (m, 7H), 2,00-0,80 (m, 20H) ppm, ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 156,2, 149,4, 144,5, 125,3, 124,5, 70,9, 55,8, 55,1, 47,5, 46,6, 34,4, 31,4, 29,8, 29,3, 25,5, 24,6, 19,6 ppm. Độ tinh khiết: >98,2% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 2,29 phút; (M+1) 345.

Ví dụ 16

quinuclidin-3-yl 2-(4-isopropylphenyl)propan-2-ylcarbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, 1-(4-isopropylphenyl) propan-2-amin (158mg, 0,891mmol) và quinuclidin-3-ol tạo ra quinuclidin-3-yl 2-(4-isopropylphenyl)propan-2-ylcarbamate (205mg, 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,09 (s, 1H) 4,69-4,51 (br s, 1H) 3,30-1,30 (m, 17 H), 1,24(s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,06-0,77 (m, 1H) ppm, ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 156,2, 147,1, 144,4, 126,4, 124,7, 70,9, 55,7, 55,0, 47,4, 46,5, 33,6, 29,8, 29,4, 25,4, 24,6, 24,0, 19,5 ppm. Độ tinh khiết: >98,3% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 2,19 phút; (M+1) 331.

Ví dụ 17

quinuclidin-3-yl 2-(4-ethylphenyl)propan-2-ylcarbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, 1-(4-ethylphenyl)propan-2-amin (230mg, 1,41mmol) và quinuclidin-3-ol tạo ra quinuclidin-3-yl 2-(4-ethylphenyl)propan-2-ylcarbamate (248mg, 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,09 (s, 1H) 4,69-4,51 (br s, 1H) 3,34-0,73 (m, 22 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154,5, 144,3, 142,4, 127,8, 124,7, 71,0, 55,6, 55,1, 47,4, 46,5, 29,6, 28,3, 25,4, 24,6, 19,5, 15,8, 15,4 ppm. Độ tinh khiết: >99,5% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 2,07 phút; (M+1) 317.

Ví dụ 18

quinuclidin-3-yl 2-*o*-tolylpropan-2-ylcarbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, 2-*o*-tolylpropan-2-amin (230mg, 1,52mmol) và quinuclidin-3-ol tạo ra quinuclidin-3-yl 2-*o*-tolylpropan-2-ylcarbamate (200mg, 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (các đồng phân hình học) δ 7,33 (s, br, 1H), 7,15-7,10 (m, 3H), 5,35-5,20 (m, 1H), 4,60 (br s, 1H), 3,20-2,60 (m, 5H), 2,5 (s, 3H), 2,15 (br s, 1H), 1,80-1,30 (m, 10 H), ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) (các đồng phân hình học) δ 154,2, 144,5, 140,2, 133,0, 127,1, 126,2, 126,1, 72,2, 71, 56,0, 46,6, 46,7, 31,0, 29,0, 26,0, 24,7, 22,3, 19,7. Độ tinh khiết: >95% UPLCMS (210nm); (M+1) 303.

Ví dụ 19

quinuclidin-3-yl 2-(2-methoxyphenyl)propan-2-ylcarbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, 2-(2-methoxyphenyl) propan-2-amin (150mg, 0,908mmol) và quinuclidin-3-ol tạo ra quinuclidin-3-yl 2-(2-methoxyphenyl)propan-2-ylcarbamate (60mg, 21%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) (các đồng phân hình học) δ 7,3 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 6,9 (m, 2H), 5,4 (s, br, 1H), 4,6 (m, 1H), 3,8 (s, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,4-2,8 (m, 5H), 1,9 (s, 1H), 1,3-1,7 (m, 10H), ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) (các đồng phân hình học) δ 157, 155, 140, 134, 129, 127, 121, 111, 70, 56, 55, 48, 47, 29, 26, 25, 20. Độ tinh khiết: > 99% UPLCMS (210nm); (M+1) 319.

Điều chế LVí dụ 20

1-(3-xyanoquinuclidin-3-yl)-3-(2-(3-(prop-1-en-2 yl)phenyl)propan-2-yl)urea

3-Amino-3-xyanoquinuclidin được điều chế như được mô tả trong tài liệu này (Fernandez, M. A.; Gonzalez, G.; Martinez, M.; Galvez, E. *Anales de la Real Academia de Farmacia* 1988, 54, 502).

Dung dịch chứa 3-amino-3-xyanoquinuclidin (100mg, 0,661mmol) trong CH₂Cl₂ (5ml) được nhỏ từng giọt 3-isoprenyl-□,□-dimethylbenzyl isoxyanat (0,13ml, 0,66mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, được cô đặc và được chạy sắc ký nhanh qua silicagel (19:1 CH₂Cl₂/7M NH₃(CH₃OH)). Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (155mg, 67%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,52 (s, 1H), 7,35-7,25 (m, 3H), 5,34 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 2,60-3,41 (m, 6H), 2,25- 2,32 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,42-2,10 (m, 4H), 1,64 (s, 6H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 157,0, 147,9, 144,0, 141,4, 128,1, 124,0, 123,4, 121,9, 121,7, 111,5, 61,0, 55,1, 50,4, 30,9, 23,3, 22,5, 21,0 19,0ppm. Độ tinh khiết: >99,9% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,82 phút; (M+1) 353.

Điều chế M

Ví dụ 21

1-[(3S)-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl]-3-{2-[3-(prop-1-en-2-yl)phenyl] propan-2-yl}urea

Huyền phù chứa (S)-(-)-3-aminoquinuclidin dihydroclorua (120mg, 0,603mmol) và triethylamin (168ul, 1,21mmol) trong THF (2ml) ở nhiệt độ phòng được bổ sung thêm 3-isopropenyl-□,□-dimethylbenzyl-isoxyanat (121mg, 0,601mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ và sau đó được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế trên sắc ký nhanh kết hợp (hộp SiO₂, CHCl₃ và NH₃ 2N trong MeOH) để tạo ra hợp chất ở đề mục (29mg, 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,51 (dt, *J* = 2,5, 1,2 Hz, 1H), 7,41-7,14 (m, 3H), 5,32 (dd, *J* = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 3,74-3,60 (m, 1H), 3,31-3,29 (m, 2H), 3,19 (ddd, *J* = 13,7, 9,5, 1,6 Hz, 1H), 2,88-2,50 (m, 4H), 2,37 (ddd, *J* = 14,0, 4,9, 2,2 Hz, 1H), 2,14 (ddd, *J* = 2,3, 1,8, 1,0 Hz, 3H), 1,81-1,63 (m, 4H), 1,62 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 1,55-1,38 (m, 1H) ppm, ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 158,4, 148,4, 144,0, 141,3, 128,0, 124,1, 123,3, 121,9, 111,4, 55,7, 54,7, 46,7, 46,4, 46,0, 29,6, 29,4, 28,4, 26,1, 25,1, 21,0, 19,4ppm. Độ tinh khiết: >96% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,81 phút; (M+1) 329,5.

Điều chế N

Ví dụ 22

1-(1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-{2-[3-(propan-2-yl)phenyl]propan-2-yl}urea

Dung dịch chứa 3-aminoquinuclidin (150mg, 1,19mmol) trong THF (5ml) được bổ sung thêm 3-isopropenyl-□,□-dimethylbenzylisoxyanat. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, sau đó cô đặc trên silicagel và được tinh chế trên sắc ký nhanh kết hợp (hộp SiO₂, CHCl₃ và NH₃, 2N trong MeOH) để tạo ra chất rắn màu trắng nhờ (299mg, 77%).

Bằng cách sử dụng quy trình chung F, isoprenyl urea trên đây (150mg, 1,19mmol) và paladi hydroxit (30mg, 20% về khối lượng trên cacbon) tạo ra 1-(1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-{2-[3-(propan-2-yl)phenyl]propan-2-yl}urea (116mg, 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,28 (m, 3H), 7,16 (dt, *J* = 6,9, 1,6 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,26 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,70-3,58 (m, 1H), 3,11 (ddd, *J* = 14,1, 9,4, 2,3 Hz, 1H), 2,90 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,71-2,52 (m, 4H), 2,31-2,19 (m, 1H), 1,98 (dd, *J* = 14,2, 2,9 Hz, 1H), 1,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 6H), 1,52-1,43 (m, 2H), 1,23 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,19-1,09 (m, 1H), 0,92-0,79 (m, 1H) ppm, ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157,6, 150,1; 146,1, 129,2, 125,8, 124,1, 123,3, 57,1, 54,9, 47,4, 47,0, 46,6, 34,5, 30,7, 30,5, 26,1, 26,0, 24,3, 24,2, 20,3 ppm. Độ tinh khiết: 94% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,87 phút; (M+1) 329,3.

Ví dụ 23

1-(1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-[1-(naphthalen-1-yl)etyl]urea

3-Aminoquinuclidin dihydroclorua (150mg, 0,753mmol) được trộn với THF (3ml) và trietylamin (152mg, 1,50mmol) trước khi bổ sung thêm 1-(1-naphthyl)etylisoxyanat (149mg, 0,752mmol). Hỗn hợp này được khuấy 48 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được cô đặc và được tinh chế trên sắc ký nhanh kết hợp (hộp SiO₂, CHCl₃ và NH₃ 2N trong MeOH) để tạo ra hợp chất ở thể rắn dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (46mg, 19%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20-8,05 (m, 1H), 7,85 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,59 – 7,34 (m, 4H), 5,55 (hept, 1H), 5,35 – 5,19 (m, 1H), 4,84 (dd, 1H), 3,70 – 3,53 (m, 1H), 3,09 (ddd, 1H), 2,74 – 2,28 (m, 4H), 2,17 (ddd, *J* = 1,8, 4,5, 14,1 Hz, 1H), 1,75 – 1,62 (m, 1H), 1,55 (dd, *J* = 1,8, 6,8 Hz, 3H), 1,52 – 1,06 (m, 4H) ppm, ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157,7, 140,0, 134,1, 130,9, 129,2, 128,3, 126,8, 126,7, 126,7, 126,0, 125,6, 123,2, 123,1,

122,8, 122,7, 56,9, 56,7, 47,4, 47,3, 46,7, 46,4, 26,1, 25,9, 22,7, 22,6, 20,1, 20,0 ppm.
Độ tinh khiết: 97% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,68 phút; (M+1) 324,2

Ví dụ 24

1-(1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-[2-(3-bromophenyl)propan-2-yl]urea

Bằng cách sử dụng quy trình chung C, quinuclidin-3-amin (100mg, 0,792mmol), CDI (128mg, 0,789mmol) và 2-(3-bromophenyl)propan-2-amin (170mg, 0,791mmol) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (166mg, 75%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (s, 1H), 7,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,15 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,54 (d, $J = 22,7$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 29,7$ Hz, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,14 (ddd, $J = 13,3, 9,4, 1,6$ Hz, 1H), 2,61 (d, $J = 52,6$ Hz, 4H), 2,18 (dd, $J = 14,1, 2,8$ Hz, 1H), 1,66 (d, $J = 3,0$ Hz, 2H), 1,51 (d, $J = 7,6$ Hz, 6H), 1,28 (s, 3H) ppm, ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157,1, 150,4, 130,3, 130,0, 128,6, 124,0, 123,0, 57,0, 54,6, 47,6, 47,2, 46,8, 30,5, 30,3, 26,3, 26,2, 20,2ppm. Độ tinh khiết: 100% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,66 phút; (M+1) 367,8.

Ví dụ 25

1-(1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-[2-(biphenyl-3-yl)propan-2-yl]urea

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, 1-(1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-[2-(3-bromophenyl)propan-2-yl]urea (111mg, 0,301mmol), axit phenylboronic (78,8mg, 0,606mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (21mg, 11%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (s, 1H), 7,52-7,40 (m, 8H), 4,89 (s, 1H), 4,28 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,75-3,59 (m, 1H), 3,15 (ddd, $J = 1,9, 9,3, 13,9$ Hz, 1H), 2,46 (m, 4H), 2,05 (dd, $J = 3,5, 14,0$ Hz, 1H), 1,68 (d, $J = 4,7$ Hz, 6H), 1,66-0,76 (m, 5H) ppm, ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157,4, 146,9, 142,5, 141,1, 129,7, 129,1, 127,8, 127,4, 126,7, 124,8, 124,7, 57,1, 55,1, 30,7, 30,1, 26,1, 26,0, 20,2 ppm. Độ tinh khiết: 100% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,78 phút; (M+1) 364,0.

Ví dụ 26

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl {2-[3-(propan-2-yl)phenyl]propan-2-yl}carbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung F, 1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl {2-[3-(prop-1-en-2-yl)phenyl]propan-2-yl}carbamate (48,8mg, 0,146mmol) và paladi hydroxit (30mg, 20% về khối lượng trên cacbon) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (16mg, 33%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H), 7,10 (d, 1H),

5,12 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,54-2,96 (m, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,68 (s, 5H), 2,17-1,75 (m, 2H), 1,67 (s, 6H), 1,62-1,30 (m, 2H), 1,24 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,15-0,85 (m, 1H) ppm, ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 149,1, 128,5, 124,9, 123,1, 122,5, 55,8, 55,6, 46,6, 34,5, 25,6, 24,6, 24,3, 19,7 ppm. Độ tinh khiết: 94% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,89 phút; (M+1) 331.1.

Ví dụ 27

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl [2-(3-bromophenyl)propan-2-yl]carbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, 2-(3-bromophenyl)propan-2-amin hydroclorua (2,00g, 7,89mmol) và quinuclidin-3-ol tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (2,23g, 76%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (s, 1H), 7,41-7,30 (m, 2H), 7,19 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,68-4,54 (m, 1H), 3,51-2,11 (m, 6H), 2,04-1,68 (m, 2H), 1,63 (d, $J = 10,2$ Hz, 6H), 1,51-0,67 (m, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 156,0, 154,7, 150,6, 149,7, 130,2, 130,0, 128,4, 123,7, 72,5, 71,6, 71,5, 55,8, 55,1, 47,6, 46,7, 31,2, 29,9, 29,8, 29,5, 25,6, 24,8, 19,7ppm. Độ tinh khiết: 100% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,69 phút; (M+1) 368,8.

Ví dụ 28

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl [2-(3-xyclopropylphenyl)propan-2-yl]carbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, 11-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl [2-(3-bromophenyl)propan-2-yl]carbamate (44,3mg, 0,121mmol), axit xyclopropyl boronic (14mg, 0,16mmol) và paladi (II) axetat tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (21mg, 11%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (s, 1H), 7,41-7,30 (m, 2H), 7,19 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,68-4,54 (m, 1H), 3,51-2,11 (m, 6H), 2,04-1,68 (m, 2H), 1,63 (d, $J = 10,2$ Hz, 6H), 1,36 (d, $J = 9,5$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 147,2, 144,2, 128,6, 128,4, 125,0, 123,7, 122,8, 122,1, 110,0, 72,2, 71,4, 55,9, 55,4, 47,7, 47,3, 46,7, 33,1, 31,6, 30,0, 29,6, 25,6, 24,8, 19,8, 19,3, 15,8, 9,5ppm. Độ tinh khiết: 91% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0.75 phút; (M+1) 329,0.

Ví dụ 29

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl-[2-(biphenyl-3-yl)propan-2-yl]carbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, 1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl [2-(3-bromophenyl)propan-2-yl]carbamate (600mg, 1,63mmol), axit phenylboronic (398mg, 3,27mmol) và paladi (II) axetat tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (379mg, 64%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H),

7,50-7,38 (m, 4H), 7,34 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,39-2,09 (m, 6H), 1,72 (s, 6H), 2,02-0,73 (m, 5H) ppm, ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154,8, 147,8, 141,6, 129,0, 129,0, 128,6, 127,5, 125,8, 125,0, 124,0, 71,6, 71,3, 55,9, 55,5, 47,6, 46,8, 31,5, 30,2, 30,0, 29,5, 25,6, 24,8, 19,8ppm. Độ tinh khiết: 99% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,84 phút; (M+1) 365,0, Anal, Calcd, đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,29(\text{CHCl}_3)$: C, 70,02; H, 7,14; N, 7,01. Theo thực nghiệm C, 70,02; H, 7,37; N, 6,84.

Ví dụ 30

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl-{2-[3-(2-metylpropyl)phenyl]propan-2-yl}carbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, 1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl [2-(3-bromophenyl)propan-2-yl]carbamate (75mg, 0,20mmol), axit 2-metylpropyl boronic (28,1mg, 0,276mmol) và paladi (II) axetat tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (50mg, 71%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,35-2,10 (m, 6H), 2,45 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,82 (dt, $J = 6,8, 13,5$ Hz, 1H), 2,03-0,94 (m, 5H), 1,65 (s, 6H), 0,89 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172,6, 172,1, 170,8, 170,2, 160,1, 160,0, 157,8, 157,7, 140,4, 139,8, 130,5, 130,4, 130,0, 129,8, 129,5, 129,3, 127,9, 127,7, 120,8, 120,7, 120,3, 113,9, 113,6, 113,2, 113,0, 110,5, 110,4, 66,6, 66,5, 56,8, 56,3, 55,4, 55,4, 54,0, 53,7, 51,1, 46,6, 43,8, 43,7, 42,0, 38,4, 37,8, 37,7, 33,8, 33,2, 27,4, 27,0, 25,7, 25,5, 20,9, 20,9ppm. Độ tinh khiết: 90% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,89 phút; (M+1) 345.

Ví dụ 31

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl [2-(5-bromo-2-flophenyl)propan-2-yl]carbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, 2-(5-bromo-2-flophenyl)propan-2-amin hydroclorua (100mg, 0,372mmol) và quinuclidin-3-ol tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (90,3mg, 98%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (dd, $J = 2,3, 7,3$ Hz, 1H), 7,31 (ddd, $J = 2,5, 4,2, 8,6$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 8,6, 11,9$ Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,82-4,33 (m, 1H), 3,28-2,28 (m, 6H), 1,68 (d, $J = 9,0$ Hz, 6H), 1,98-1,27 (m, 5H)ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 161,1, 158,6, 131,7, 131,6, 131,0, 131,0, 118,6, 118,3, 116,8, 55,8, 54,0, 47,6, 46,7, 28,5, 25,6, 24,8, 19,7ppm. Độ tinh khiết: 100% UPLCMS (210 nm); thời gian lưu 0,81 phút; (M+1) 386,7. Theo tính toán phân tích Đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrFN}_2\text{O}_2 \cdot 0,37(\text{CHCl}_3)$: C, 52,20; H, 5,66; N, 7,14. Theo thực nghiệm C, 52,21; H, 5,57; N, 7,13.

Ví dụ 32

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl [2-(4'-flobiphenyl-3-yl)propan-2-yl]carbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, 1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl [2-(3-bromophenyl)propan-2-yl]carbamate (600mg, 1,63mmol), axit 4-flophenyl boronic (457mg, 3,27mmol) và paladi (II) axetat tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (373mg, 60%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (s, 1H), 7,52 (dd, $J = 5,4, 8,4$ Hz, 2H), 7,42-7,38 (m, 3H), 7,12 (m, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 2,66 (m, 6H), 1,72 (s, 6H), 2,01-0,83 (m, 5H)ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 125,0, 124,0, 123,8, 116,0, 116,0, 71,3, 55,9, 55,5, 47,6, 46,7, 29,6, 25,6, 24,8, 19,8ppm. Độ tinh khiết: 98,0% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,95 phút; (M+1) 382,9. Theo tính toán phân tích đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot 0,37(\text{CHCl}_3)$: C, 65,86; H, 6,47; N, 6,57. Theo thực nghiệm C, 65,85; H, 6,69; N, 6,49.

Ví dụ 33

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl [2-(4-flobiphenyl-3-yl)propan-2-yl]carbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, 1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl [2-(5-bromo-2-flophenyl)propan-2-yl]carbamate (990mg, 2,57mmol), axit phenylboronic (209mg, 1,71mmol) và paladi (II) axetat tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (257mg, 26%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,58-7,49 (m, 3H), 7,44-7,38 (m, 3H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,08 (dd, $J = 8,4, 12,1$ Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,75-4,42 (m, 1H), 2,89 (d, $J = 10,2$ Hz, 6H), 1,81-1,66 (m, 6H), 2,04-1,18 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 161,7, 159,3, 140,7, 137,3, 137,3, 131,7, 131,7, 131,0, 129,0, 127,5, 127,3, 126,7, 117,1, 116,9, 71,4, 55,8, 54,3, 47,6, 46,7, 28,6, 25,6, 24,8, 19,8ppm. Độ tinh khiết: 92,0% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,95 phút; (M+1) 382,9. Theo tính toán phân tích đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot 0,4(\text{CHCl}_3)$: C, 65,39; H, 6,43; N, 6,52. Theo thực nghiệm C, 65,39; H, 6,51; N, 6,42.

Ví dụ 34

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl-{2-[2-flo-5-(2-metylpropyl)phenyl]propan-2-yl}carbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, 1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl [2-(5-bromo-2-flophenyl)propan-2-yl]carbamate (120mg, 0,312mmol), axit 2-metylpropylboronic (79,4mg, 0,779mmol) và paladi (II) axetat tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (37mg, 33%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,08 (dd, $J = 2,0, 8,2$ Hz, 1H),

6,95 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 6,93-6,85 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,72-4,52 (m, 1H), 3,20-2,47 (m, 6H), 2,41 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,89-1,76 (m, 1H), 2,02-1,26 (m, 5H), 1,70 (d, $J = 7,6$ Hz, 6H), 0,88 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160,4, 158,0, 137,1, 137,1, 129,2, 129,1, 128,1, 116,2, 116,0, 71,2, 55,8, 54,2, 47,6, 46,7, 45,1, 30,5, 29,9, 28,6, 27,0, 25,6, 24,8, 22,5, 19,8, 19,5 ppm. Độ tinh khiết: 95,0% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 1,02 phút; (M+1) 363.

Ví dụ 35

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl [2-(5-xyclopropyl-2-flophenyl)propan-2-yl]carbamat

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, 1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl [2-(5-bromo-2-flophenyl)propan-2-yl]carbamat (750mg, 0,649mmol), axit xyclopropylboronic (139mg, 1,62mmol) và paladi (II) axetat tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (727mg, 86%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,08 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,97-6,78 (m, 2H), 5,19 (s, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 2,66 (s, 6H), 1,85 (tt, $J = 5,1, 8,4$ Hz, 1H), 2,00-1,17 (m, 5H), 1,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 6H), 0,92 (ddd, $J = 4,6, 6,3, 8,4$ Hz, 2H), 0,62 (dt, $J = 4,7, 6,4$ Hz, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160,2, 157,8, 139,2, 139,2, 125,6, 125,5, 125,4, 116,5, 116,3, 71,3, 55,8, 54,2, 47,6, 46,7, 29,9, 29,6, 28,6, 25,6, 24,8, 19,6, 15,2, 9,1 ppm. Độ tinh khiết: 100% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,87 phút; (M+1) 347,2. Theo tính toán phân tích đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot 0,07(\text{CHCl}_3)$: C, 68,00; H, 7,70; N, 7,90. Theo thực nghiệm C, 67,99; H, 7,86; N, 7,81.

Ví dụ 36

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl [2-(3-bromo-4-flophenyl)propan-2-yl]carbamat

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, 2-(3-bromo-4-flophenyl) propan-2-amin hydroclorua (1,00g, 3,72mmol) và quinuclidin-3-ol tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (434mg, 30%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (s, 1H), 7,38-7,25 (m, 1H), 7,06 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,86-4,32 (m, 1H), 3,33-2,12 (m, 6H), 1,73 (t, $J = 7,2$ Hz, 5H), 1,61 (d, $J = 9,6$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159,1, 156,7, 154,6, 130,4, 125,8, 125,7, 116,4, 116,2, 109,1, 108,9, 71,3, 55,7, 54,7, 47,4, 46,5, 29,9, 29,6, 25,5, 24,6, 22,9, 19,6 ppm. Độ tinh khiết: 100% UPLCMS (210 nm); thời gian lưu 0,79 phút; (M+1) 387,8, Theo tính toán phân tích đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrFN}_2\text{O}_2 \cdot 0,27(\text{CHCl}_3)$: C, 49,68; H, 5,38; N, 6,71. Theo thực nghiệm C, 49,67; H, 5,39; N, 6,74.

Ví dụ 37

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl [2-(6-flobiphenyl-3-yl)propan-2-yl]carbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, 1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl [2-(3-bromo-4-flophenyl)propan-2-yl]carbamate (750mg, 1,95mmol), axit phenyl boronic (418mg, 4,87mmol) và paladi (II) axetat tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (195mg, 29%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49 (s, 2H), 7,46-7,38 (m, 3H), 7,35 (dd, $J = 4,3, 11,7$ Hz, 2H), 7,08 (dd, $J = 8,6, 10,1$ Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,33-2,10 (m, 6H), 1,67 (d, $J = 7,9$ Hz, 6H), 1,67 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159,9, 157,4, 136,2, 129,3, 129,0, 128,7, 127,9, 127,6, 125,7, 125,6, 71,0, 66,1, 55,7, 55,1, 47,5, 46,6, 29,9, 29,6, 25,5, 24,5, 19,5, 15,5 ppm. Độ tinh khiết: 98% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,95 phút; (M+1) 382,9. Theo tính toán phân tích đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot 0,29(\text{CHCl}_3)$: C, 67,08; H, 6,60; N, 6,72. Theo thực nghiệm C, 67,09; H, 6,95; N, 6,37.

Ví dụ 38

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl{2-[4-flo-3-(2-metylpropyl) phenyl]propan-2-yl}carbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, 1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl [2-(3-bromo-4-flophenyl)propan-2-yl]carbamate (125mg, 0,324mmol), axit 2-metylpropylboronic (66mg, 0,65mmol) và paladi (II) axetat tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (27mg, 23%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23-7,11 (m, 2H), 7,04-6,82 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,32-2,12 (m, 6H), 2,48 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,86 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,05-0,96 (m, 5H), 1,62 (d, $J = 5,8$ Hz, 6H), 0,90 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 161,4, 159,0, 154,7, 142,5, 128,3, 124,0, 115,1, 114,9, 71,2, 66,1, 55,8, 55,0, 47,6, 46,7, 38,7, 29,9, 29,6, 25,6, 24,8, 22,6, 19,7ppm. Độ tinh khiết: 85% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 1,0 phút; (M+1) 362,9.

Ví dụ 39

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl-[2-(4',6-diflobiphenyl-3-yl)propan-2-yl]carbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, 1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl [2-(3-bromo-4-flophenyl)propan-2-yl]carbamate (125mg, 0,324mmol), axit 4-floboronic (64mg, 0,46mmol) và paladi (II) axetat tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (76mg, 56%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (t, 2H), 7,44-7,29 (m, 2H), 7,21-7,00 (m, 3H), 5,27 (s, 1H), 4,68-4,55 (m, 1H), 3,29-2,10 (m, 6H), 1,67 (d, $J = 9,4$ Hz, 6H), 2,01-0,69 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 163,9, 161,4, 159,8, 157,3,

154,8, 143,5, 132,2, 130,9, 127,9, 127,8, 127,4, 125,9, 125,8, 116,2, 116,0, 115,7, 115,5, 71,4, 66,1, 55,9, 47,6, 46,7, 30,0, 39,7, 25,6, 24,8, 19,8ppm. Độ tinh khiết: 98% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,96 phút; (M+1) 400,9.

Ví dụ 40

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl-{2-[4-flo-3-(pyrimidin-5-yl)phenyl]propan-2-yl}carbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, 1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl [2-(3-bromo-4-flophenyl)propan-2-yl]carbamate (150mg, 0,389mmol), axit pyrimidin-5-boronic (75,9mg, 0,613mmol) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (49mg, 31%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,22 (s, 1H), 8,92 (s, 2H), 7,55-7,41 (m, 2H), 7,19 (dd, $J = 8,7, 9,9$ Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,72-4,49 (m, 1H), 3,34-2,04 (m, 6H), 2,04-0,98 (m, 5H), 1,66 (t, $J = 10,9$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159,9, 157,9, 157,4, 156,6, 154,7, 130,2, 127,85, 127,77, 126,9, 122,0, 121,8, 116,7, 116,5, 116,2, 71,6, 55,9, 54,9, 47,6, 46,7, 30,3, 29,6, 25,6, 24,8, 19,8ppm. Độ tinh khiết: 93% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,63 phút; (M+1) 384,9

Ví dụ 41

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl {2-[4-flo-3-(pyridin-3-yl)phenyl]propan-2-yl}carbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, 1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl [2-(3-bromo-4-flophenyl)propan-2-yl]carbamate (110mg, 0,286mmol), axit pyridin-3-boronic (53mg, 0,43mmol) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (42mg, 39%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,78 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,38 (dd, $J = 4,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,7, 9,9$ Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,69-4,57 (m, 1H), 2,68 (s, 6H), 1,70 (d, $J = 11,3$ Hz, 6H), 2,08-0,94 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160,0, 157,5, 149,9, 149,0, 136,6, 132,1, 127,3, 126,8, 126,7, 125,5, 125,3, 123,5, 116,4, 116,2, 71,5, 55,9, 55,0, 47,6, 46,7, 30,1, 29,66, 25,6, 24,8, 19,7ppm. Độ tinh khiết: 100% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,54 phút; (M+1) 367,8.

Ví dụ 42

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl {2-[4-flo-3-(furan-3-yl)phenyl]propan-2-yl}carbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, 1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl [2-(3-bromo-4-flophenyl)propan-2-yl]carbamate (110mg, 0,296mmol), axit furan-3-boronic (47,9mg, 0,428mmol) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (47mg, 44%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (ddd, $J = 0,9, 1,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 2,5, 7,1$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,08 (dd, $J = 8,6, 10,6$ Hz, 1H), 6,76 (dt, $J = 0,8, 1,7$ Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,40-2,11 (m, 6H), 2,02-0,87 (m, 5H), 1,59 (dd, $J = 11,6, 70,3$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160,0, 157,5, 150,2, 143,9, 127,44, 127,36, 127,0, 126,1, 123,8, 116,6, 116,4, 71,5, 55,9, 55,0, 47,6, 46,7, 30,1, 29,9, 25,6, 24,8, 19,8 ppm. Độ tinh khiết: 96% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,85 phút; (M+1) 372,9.

Ví dụ 43

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl {2-[4-flo-3-(pyridin-4-yl)phenyl]propan-2-yl}carbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, 1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl [2-(3-bromo-4-flophenyl)propan-2-yl]carbamate (130mg, 0,291mmol), axit pyridin-4-boronic (54mg, 0,43mmol) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (46mg, 41%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,68 (dd, $J = 1,6, 4,5$ Hz, 2H), 7,61-7,39 (m, 4H), 7,15 (dd, $J = 8,6, 10,2$ Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,69-4,57 (m, 1H), 3,40-2,07 (m, 6H), 1,69 (d, $J = 10,8$ Hz, 6H), 2,06-0,74 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160,0, 157,6, 143,3, 141,6, 141,5, 126,7, 126,6, 124,9, 124,8, 120,1, 119,9, 116,1, 115,9, 115,4, 115,1, 109,2, 71,4, 55,9, 55,0, 47,6, 46,7, 29,9, 25,6, 24,8, 19,8ppm. Độ tinh khiết: 97% UPLCMS (210 nm); thời gian lưu 0,82 phút; (M+1) 384,6.

Ví dụ 44

1-(1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-(2-phenylpropan-2-yl)urea

Bằng cách sử dụng quy trình chung C, quinuclidin-3-amin (102mg, 0,6mmol), CDI (131mg, 0,789mmol) và cumylamin (95mg, 0,70mmol) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (21mg, 10%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61-7,47 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,20 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,71-3,60 (m, 1H), 3,14 (ddd, $J = 2,3, 9,4, 14,2$ Hz, 1H), 2,79-1,89 (m, 6H), 1,64 (d, $J = 3,3$ Hz, 6H), 1,58-1,10 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157,4, 146,2,

129,3, 127,8, 125,8, 57,1, 54,9, 47,7, 47,1, 46,7, 30,6, 30,5, 26,0, 20,3 ppm. Độ tinh khiết: 79% UPLCMS (210 nm); thời gian lưu 0,61 phút; (M+1) 288,2.

Điều chế O

Ví dụ 45

3-xyano-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl{2-[3-(prop-1-en-2-yl)phenyl]propan-2-yl}carbamate

Dung dịch chứa 3-hydroxyquinuclidin-3-carbonitril (38mg, 0,25mmol) trong axetonitril/dioxan (3ml) ở nhiệt độ phòng được bổ sung thêm triethylamin (7,0uL, 0,05mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút và 1-(2-isoxyanatopropan-2-yl)-3-(prop-1-en-2-yl)benzen (49,0uL, 0,248mmol) được nhỏ từng giọt vào. Phản ứng được khuấy trong thời gian 18 giờ ở 65°C và được cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế trên sắc ký nhanh kết hợp (hộp SiO₂, CHCl₃ và NH₃ 2N trong MeOH) để tạo ra carbamate tương ứng dưới dạng dầu trong suốt (57mg, 65%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,20 (s, 5H), 6,61(s, 1H), 5,11 (s, 1H), 3,29 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,09 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,93 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 2,79-2,68 (m, 2H), 2,13 (s, 6H) 2,05-2,00 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,87 (s, 2H), 1,50-1,37 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 135,4, 128,7, 125,2, 124,5, 124,0, 122,0, 112,9, 61,2, 47,0, 46,2, 32,4, 31,8, 29,9, 29,4, 29,2, 26,6, 25,7, 23,7, 22,8, 22,2, 19,2ppm. Độ tinh khiết: >99% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,81 phút; (M+1) 354.

Điều chế P

Ví dụ 46

N-(2-(3-(prop-1-en-2-yl)phenyl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-carboxamit

Dung dịch chứa 1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan (350mg, 2,77mmol) và 1-(2-isoxyanatopropan-2-yl)-3-(prop-1-en-2-yl)benzen (1,09ml, 5,55mmol) trong cloroform (2ml) được bổ sung thêm 3-4 miếng rây phân tử. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ và sau đó được cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế trên sắc ký nhanh kết hợp (hộp SiO₂, CHCl₃ và NH₃ 2N trong MeOH) để tạo ra urea tương ứng dưới dạng chất rắn màu trắng nhò (650mg, 36%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 3H), 5,34(s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,73 (br s, 1H), 4,03 (BR s, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,14-3,03 (m, 6H), 2,15 (s, 3H) 2,06 (m, 2H), 1,72 (m, 8H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155,7, 148,3, 143,8, 141,3, 128,5, 124,1, 123,9, 122,0,

112,5, 57,8, 55,8, 48,1, 46,4 (2x), 41,2, 30,2 (2x), 27,3 (2x), 22,1ppm. Độ tinh khiết: >98% UPLCMS (210 nm); thời gian lưu 0,71 phút; (M+1) 328

Ví dụ 47

biphenyl-2-yl 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-carboxylat

Biphenyl-2-yl carbonocloridat (83,0mg, 0,358mmol) được xử lý bằng 1,4-diazabicyclo[3.2.2] nonan (113mg, 0,896mmol) bằng cách sử dụng quy trình giống như đã nêu trong ví dụ 46 để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (17mg, 15%). Độ tinh khiết: >99% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,75 phút; (M+1) 323.

Ví dụ 48

N-{2-[3-(propan-2-yl)phenyl]propan-2-yl}-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-carboxamit

Bằng cách sử dụng quy trình chung F, N-(2-(3-(prop-1-en-2-yl)phenyl)propan-2-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-carboxamit (100mg, 0,305mmol) và paladi, (20mg, 20% về khối lượng trên cacbon) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (60mg, 57%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,28-7,21 (m, 3H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,66 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,15 (m, 7H), 2,06 (br s, 2H), 1,77 (s, 7H), 1,26 (d, $J = 4,0$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155,8, 148,9, 148,5, 128,5, 124,7, 123,1, 122,4, 57,8, 56,0, 48,1, 46,4, 41,2, 34,5, 32,2, 30,4, 30,0, 29,9, 27,3, 24,3, 22,9ppm. Độ tinh khiết: >91% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,74 phút; (M+1) 330.

Điều chế Q

Ví dụ 49

(+/-)-(3S,4S)-1-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl-2-(3-(prop-1-en-2-yl)phenyl)propan-2-ylcarbamit

Dung dịch chứa (+/-)-(3S,4S)-1-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ol (294mg, 2,6mmol) trong THF (5ml) ở nhiệt độ phòng được bổ sung thêm NaH [60%, dầu] (107mg, 2,67mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút và 1-(2-isoxyanatopropan-2-yl)-3-(prop-1-en-2-yl)benzen (344ul, 1,73mmol) được nhỏ giọt vào. Phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút và được ngừng phản ứng bằng nước muối. Dung dịch này được chiết bằng EtOAc và lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế trên sắc ký nhanh kết hợp (hộp SiO_2 , CHCl_3 và NH_3 2N

trong MeOH) để tạo ra carbamat tương ứng dưới dạng dầu trong suốt (140mg, 26%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26-7,20 (m, 3H), 7,11 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,19 (br s, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,81 (br s, 1H), 2,99 (br s, 1H), 2,82 (br s, 1H), 2,70 (br s, 1H), 2,53 (br s, 2H), 2,33 (br s, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,76 (br s, 1H), 1,61 (br s, 6H), 1,52 (br s, 1H), 1,37 (br s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 147,1, 143,7, 141,5, 128,5, 124,1, 122,1, 112,7, 75,6, 60,6, 59,4, 55,4, 54,3, 53,9, 41,5, 29,9, 29,8, 29,4, 22,2, 21,6 ppm. Độ tinh khiết: >98% UPLCMS (210 nm); thời gian lưu 0,83 phút; (M+1) 315

Ví dụ 50

(+/-)-(3*S*,4*S*)-1-azabixyclo[2.2.1]hept-3-yl{2-[3-(propan-2-yl)phenyl]propan-2-yl}carbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung F, (+/-)-(3*S*,4*S*)-1-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl-2-(3-(prop-1-en-2-yl)phenyl)propan-2-ylcarbamate (110mg, 0,350mmol) và paladi (20mg, 20% về khối lượng trên cacbon) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhò (36mg, 46%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25-7,19 (m, 3H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 3,44 (t, $J = 4,0$ Hz, 2H), 3,19 (br s, 1H), 3,02 (br s, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,69 (br s, 1H), 2,39 (br s, 1H), 1,91 (br s, 1H), 1,66 (br s, 7H), 1,26 (d, $J = 4,0$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 128,5 (2x), 124,8, 123,1 (2x), 122,4(2x), 77,4, 60,6, 59,4, 55,5, 41,5, 34,5, 29,9, 29,9, 29,5, 24,3 (2x), 21,6ppm. Độ tinh khiết: >95% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,88 phút; (M+1) 317.

Ví dụ 51

N-[2-(3-bromo-4-flophenyl)propan-2-yl]-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-carboxamit

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, 2-(3-bromo-4-flophenyl)propan-2-amin hydroclorua (1,00g, 3,72mmol) và 1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (265mg, 18%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54-7,52 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,04 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,71(s, 1H), 3,99 (br s, 1H), 3,59 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,13-2,95 (m, 6H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,65 (s, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158,9, 156,4, 155,4, 145,9, 130,2, 125,6, 116,2, 57,8, 54,9, 48,3, 46,6, 46,6, 41,6, 30,5, 30,5, 27,6, 27,6ppm. Độ tinh khiết: >99% UPLCMS (210 nm); thời gian lưu 0,73 phút; (M+1) 384.

Ví dụ 52

N-[2-(6-flobiphenyl-3-yl)propan-2-yl]-1,4-diazabixyclo [3.2.2]nonan-4-carboxamit

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, N-[2-(3-bromo-4-flophenyl)propan-2-yl]-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-carboxamit (100mg, 0,261mmol), axit phenylboronic (79mg, 0,65mmol) và paladi (II) axetat tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (66mg, 66%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 5H), 7,08(m, 1H), 4,78(br s, 1H), 4,00 (br s, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,11-2,92 (m, 6H), 2,00 (m, 2H) 1,67(m, 7H), 1,26 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159,6, 155,6, 144,6, 136,5, 129,3, 128,6, 128,5, 127,8, 127,5, 125,7, 125,6, 116,1, 115,9, 57,9, 55,3, 48,2, 46,4, 46,4, 41,6, 30,6, 30,5, 29,9, 27,6ppm. Độ tinh khiết: >99% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,88 phút; (M+1) 382.

Ví dụ 53

N-[2-(4',6-diflobiphenyl-3-yl)propan-2-yl]-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-carboxamit

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, N-[2-(3-bromo-4-flophenyl)propan-2-yl]-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-carboxamit (100mg, 0,261mmol), axit 4-flophenyl boronic (91mg, 0,65mmol) và paladi (II) axetat tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (64mg, 62%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,10-7,03 (m, 3H), 4,77 (s, 1H), 3,99 (br s, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,10-2,90 (m, 6H), 1,98 (m, 2H) 1,71 (m, 8H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 163,7, 161,3, 159,5, 157,1, 155,6, 144,6, 131,0, 130,9, 127,4, 127,2, 125,7, 116,1, 115,6, 57,9, 55,2, 48,2, 46,4, 46,4, 41,5, 30,6, 30,6, 27,6, 27,6ppm. Độ tinh khiết: >99% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,90 phút; (M+1) 400.

Ví dụ 54

N-[2-(naphthalen-1-yl)propan-2-yl]-1,4-diazabixyclo [3.2.2]nonan-4-carboxamit

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, 2-(naphthalen-1-yl)propan-2-amin hydroclorua (227mg, 1,23mmol) và 1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (206mg, 50%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,63-8,60 (m, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H),), 7,47-7,42 (m, 3H), 4,86 (s, 1H), 3,94 (br s, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,11-2,88 (m, 7H), 2,01-1,91 (m, 7H), 1,68-1,62 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 176,2, 155,5, 142,6, 135,3, 130,6, 129,9, 128,8, 126,3, 125,4, 125,2, 123,9, 57,3, 57,1, 47,7, 45,8,

45,8, 40,7, 29,4, 29,4, 26,9, 26,9ppm. Độ tinh khiết: >99% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,72 phút; (M+1) 338.

Ví dụ 55

N-(2-(5-bromo-2-flophenyl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo [3.2.2]nonan-4-carboxamit

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, 2-(5-bromo-2-flophenyl)propan-2-amin hydroclorua (100mg, 0,372mmol) và 1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (70mg, 49%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,98 (br s, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,14-2,91 (m, 7H), 1,99 (m, 2H) 1,71 (m, 7H)ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 161,1, 158,6, 155,7, 131,3, 113,1, 118,3, 118,0 57,8, 54,0, 48,1, 46,4, 46,4, 41,5, 29,1, 29,1, 27,5, 27,5ppm. Độ tinh khiết: >99% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,73 phút; (M+1) 384.

Ví dụ 56

N-[2-(4-flobiphenyl-3-yl)propan-2-yl]-1,4-diazabixyclo [3.2.2]nonan-4-carboxamit

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, N-(2-(5-bromo-2-flophenyl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-carboxamit (100mg, 0,261mmol), axit phenyl boronic (30mg, 0,25mmol) và paladi (II) axetat tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (27mg, 39%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,56-7,51 (m, 3H), 7,41-7,37 (m, 3H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,00 (br s, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,11-2,92 (m, 6H), 2,04-1,98 (m, 2H) 1,78 (s, 6H), 1,73-1,67 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 161,8, 159,4, 155,9, 140,9, 137,2, 134,6, 128,9, 127,4, 127,3, 127,2, 127,1, 127,0, 116,9, 57,9, 54,4, 48,1, 46,5, 46,5, 41,4, 29,9, 29,3, 27,5, 27,5 ppm. Độ tinh khiết: >99% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,90 phút; (M+1) 400.

Ví dụ 57

N-(2-(3-isopropoxyphenyl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo [3.2.2]nonan-4-carboxamit

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, 2-(3-isopropoxyphenyl) propan-2-amin hydroclorua (60mg, 0,31mmol) và 1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (70mg, 57%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,17 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,92-6,87 (m, 2H) , 6,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) 4,66 (br s, 1H), 4,48 (m,

1H), 3,94 (br s, 1H) 3,56 (m, 2H), 3,08-2,90 (m, 5H), 1,96 (m, 2H) 1,69-1,60 (m, 7H), 1,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 6H), 1,17 (br s, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158,0, 155,7, 150,3, 129,4, 117,1, 113,4, 113,1, 77,5, 69,8, 55,7, 48,2, 46,4, 46,4, 46,3, 41,5, 30,3, 30,0, 29,9, 27,6, 22,3ppm. Độ tinh khiết: >99% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,75 phút; (M+1) 346.

Ví dụ 58

N-(biphenyl-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-carboxamit

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, biphenyl-3-amin (100mg, 0,592mmol) và 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (93mg, 49%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (m, 1H), 7,56-53 (m, 2H), 7,39-7,21(m, 6H), 6,67 (br s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,16 (br s, 1H), 3,66- 3,61 (m, 2H), 3,07-2,86 (m, 6H), 1,97 (m, 2H) 1,68 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154,7, 142,0, 141,1, 139,9, 129,3, 128,8, 128,8, 127,5, 127,3, 127,3, 122,0, 119,4, 119,2, 57,5, 48,4, 46,3, 46,3, 42,1, 27,5, 27,5ppm. Độ tinh khiết: >96% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,75 phút; (M+1) 333.

Ví dụ 59

N-{2-[2-flo-5-(2-metylpropyl)phenyl]propan-2-yl}-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-carboxamit

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, N-(2-(5-bromo-2-flophenyl)propan-2-yl)-1,4-diazabicyclo-[3.2.2]nonan-4-carboxamit (100mg, 0,261mmol), với axit isopropyl boronic (66mg, 0,65mmol) và paladi (II) axetat tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (27mg, 39%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,93-6,81 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 3,96 (br s, 1H), 3,65 (q, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,55 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,09-2,90 (m, 5H), 2,40 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 2,01-1,92 (m, 2H) 1,81-1,61 (m, 8H), 1,22-1,17 (m, 2H), 0,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160,5, 158,0, 155,9, 137,0, 133,6, 128,8, 116,0, 57,9, 54,3, 48,1, 46,4 (2x), 45,2, 41,4, 30,5, 29,9, 29,2, 29,2, 27,5, 22,6, 22,6 ppm. Độ tinh khiết: >99% UPLCMS (210 nm); thời gian lưu 0,94 phút; (M+1) 362.

Ví dụ 60

N-(biphenyl-2-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-carboxamit

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, 1-isoxyanatobiphenyl (50mg, 0,26mmol) và 1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (55mg, 65%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,45-7,31 (m, 6H), 7,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,47 (br s, 1H), 3,63 (br s, 1H), 3,57 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,00-2,80 (m, 6H), 1,68 (m, 2H) 1,43 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154,2, 138,9, 136,6, 131,7, 129,7, 129,5, 129,5, 129,3, 129,3, 128,7, 128,1, 122,6, 120,5, 57,6, 48,5, 46,2, 46,2, 41,6, 29,9, 27,3 ppm. Độ tinh khiết: >99% UPLCMS (210 nm); thời gian lưu 0,64 phút; (M+1) 322.

Ví dụ 61

N-(naphthalen-1-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-carboxamit

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, 1-isoxyanatonaphthalen (208mg, 1,23mmol) và 1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (150mg, 48%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80-7,72 (m, 2H), 7,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 3H), 6,65 (br s, 1H), 4,18 (br s, 1H), 3,64 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,09-2,91 (m, 6H), 2,08-1,93 (m, 2H) 1,74-1,66 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155,3, 134,4, 134,3, 128,9, 128,2, 126,2, 126,1, 126,0, 125,1, 121,2, 121,0, 57,6, 48,7, 46,4, 46,4, 42,2, 27,6, 27,6 ppm. Độ tinh khiết: >99% UPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,53 phút; (M+1) 296.

Ví dụ 62

(S)-quinuclidin-3-yl 2-(biphenyl-4-yl)propan-2-ylcarbamit

Bằng cách sử dụng quy trình chung B, bromobenzonitril (2,00g, 11,0mmol) được chuyển hóa thành 2-(4-bromophenyl)propan-2-amin tương ứng (1,20g, 51%) dưới dạng dầu màu nâu.

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, 2-(4-bromophenyl)propan-2-amin (1,0g, 4,7mmol) và (S)-quinuclidin-3-ol tạo ra (S)-quinuclidin-3-yl 2-(4-bromophenyl)propan-2-ylcarbamit (1,0g, 58%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, bromua trên đây (200mg, 0,540mmol), axit phenylboronic (133mg, 1,10mmol) và $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (70mg, 35%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,60-7,53 (m, 4H), 7,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,42 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,26 (br s, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,33-3,15 (m, 1H), 3,10-2,45 (m, 5H), 2,40-1,80 (m, 2H), 1,78-1,58 (m, 7H), 1,55-1,33 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 154,5, 146,1,

140,8, 139,5, 128,7, 127,2, 127,1, 127,1, 125,2, 70,9, 55,5, 55,1, 47,4, 46,4, 31,1, 29,5, 25,3, 24,5, 19,5ppm. Độ tinh khiết: 100 % LCMS (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,56 phút; (M+1) 365.

Ví dụ 63

quinuclidin-3-yl-2-(4-(pyrimidin-5-yl)phenyl)propan-2-ylcarbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, quinuclidin-3-yl 2-(4-bromophenyl)propan-2-ylcarbamate (200mg, 0,540mmol), axit pyrimidin-5-ylboronic (136mg, 1,12mmol) và $[PdCl_2(pddf)]CH_2Cl_2$ tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (80mg, 40%). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,17 (s, 1H), 8,92 (s, 2H), 7,58-7,51 (m, 4H), 5,34 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,92-2,41 (m, 5H), 2,00-1,76 (m, 2H), 1,72-1,53 (m, 7H), 1,52-1,32 (m, 2H)ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 157,4, 154,8, 154,5, 148,2, 134,0, 132,5, 127,0, 126,0, 71,2, 55,6, 55,0, 47,4, 46,3, 29,7, 29,4, 25,4, 24,5, 19,5ppm. Độ tinh khiết: > 96% LCMS (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,34 phút; (M+1) 366.

Ví dụ 64

quinuclidin-3-yl 1-(biphenyl-4-yl)xyclopropylcarbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung G, bromobenzonitril (3,00g, 16,5mmol) được chuyển hóa thành 1-(4-bromophenyl)xyclopropanamin tương ứng (1,80g, 51%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, 1-(4-bromophenyl)xyclopropanamin (1,0g, 4,7mmol) và quinuclidin-3-ol tạo ra quinuclidin-3-yl 1-(4-bromophenyl)xyclopropyl-carbamate (1,3g, 75%) dưới dạng chất bán rắn màu trắng.

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, carbamate trên đây (400mg, 1,12mmol), axit phenylboronic (267mg, 2,22mmol) và $[PdCl_2(pddf)]CH_2Cl_2$ hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu nhớt (100mg, 25%). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,26-7,15 (m, 3H), 5,93 (br s, 0,6H), 5,89 (br s, 0,4H), 4,67 (m, 1H), 3,20-3,06 (m, 1H), 2,88-2,42 (m, 5H), 1,98-1,08 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 155,0, 141,0, 139,7, 138,2, 127,7, 126,1, 126,0, 124,8, 124,1, 70,0, 54,5, 46,3, 45,4, 34,1, 24,3, 23,2, 18,3, 17,0ppm. Độ tinh khiết: 100 % LCMC (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,52 phút; (M+1) 363.

Điều chế R

Ví dụ 65

quinuclidin-3-yl-1-(4-(pyridin-2-yl)phenyl)xyclopropyl carbamat

Dung dịch chứa quinuclidin-3-yl-1-(4-bromophenyl)xyclopropylcarbamate (870mg, 2,43mmol) trong 30ml 1,4-dioxane, được bổ sung thêm bis(pinacolato)diboron (1,81g, 7,22mmol), CH_3COOK (2,10g, 21,4mmol), và $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (97mg, 0,12mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Dung môi được làm bay hơi và cần được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (rửa giải bằng EtOAc/metanol tỉ lệ từ 20/1 đến 10/1, chứa 1% TEA) để tạo ra quinuclidin-3-yl 1-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)xyclopropyl carbamat (260mg, 33%) dưới dạng chất bán rắn màu nâu.

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, boronat trên đây (260mg, 0,632mmol), 2-bromopyridin (149mg, 0,941mmol) và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (32,0mg, 0,036mmol) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng hợp chất bán rắn màu trắng (70mg, 31%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,11 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,16 (br s, 0,6H), 5,97 (br s, 0,4H), 4,63 (m, 1H), 3,17-3,02 (m, 1H), 2,90-2,38 (m, 5H), 1,90-1,10 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 156,1, 155,2, 148,6, 143,0, 136,3, 135,7, 125,9, 124,5, 120,9, 119,4, 70,3, 54,6, 46,3, 45,4, 34,1, 24,4, 23,5, 18,5, 17,3 ppm. Độ tinh khiết: 100 % LCMS (214 nm & 254 nm); thời gian lưu 1,18 (M+H) 364.

Ví dụ 66

quinuclidin-3-yl-1-(4-(pyrimidin-5-yl)phenyl)xyclopropyl carbamat

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, quinuclidin-3-yl 1-(4-bromophenyl)xyclopropyl-carbamate trên đây (400mg, 1,10mmol), axit pyrimidin-5-ylboronic (204mg, 1,64mmol) và $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu nhớt (110mg, 28%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (s, 1H), $\square\square\square$ (s, 2H), 7,44 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,33-7,25 (m, 2H), 6,02 (br s, 0,7H), 6,02 (br s, 0,3H), 4,65 (m, 1H), 3,20-3,05 (m, 1H), 2,86-2,40 (m, 5H), 1,98-1,12 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 156,3, 155,1, 153,7, 143,3, 132,9, 131,1, 126,0, 125,3, 70,5, 54,7, 46,4, 45,4, 34,1, 24,4, 23,5, 18,5, 17,5ppm. Độ tinh khiết: 100% LCMS (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,29 phút; (M+1) 365.

Ví dụ 67

(S)-quinuclidin-3-yl-1-(4'-flobiphenyl-4-yl)xyclopropyl carbamat

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, (S)-quinuclidin-3-yl 1-(4-bromophenyl)xyclopropyl carbamat, axit 4-F-phenylboronic và $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (45%). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,06-7,83 (d, 1H), 7,69-7,66 (m, 2H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 4H), 4,56-4,54 (m, 1H), 3,13-2,32 (m, 6H), 1,91-1,19 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 163,2, 161,2, 156,4, 143,7, 136,9, 128,9, 128,8, 126,8, 125,6, 116,2, 116,0, 70,7, 55,8, 47,4, 46,4, 34,8, 25,7, 24,6, 19,6, 18,7, 18,6ppm. Độ tinh khiết: > 97% LCMS (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,96 phút; (M+1) 381,2.

Ví dụ 68

1-azabixyclo [3.2.2] nonan-4-yl 1-(4'-flobiphenyl-4-yl) xyclopropylcarbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, 1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 1-(4-bromophenyl)-xyclopropyl carbamat, axit 4-F-phenylboronic và $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (27%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,52-7,48 (m, 4H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,14-7,11 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,47-5,33 (d, 1H), 4,93-4,89 (m, 1H), 3,15-2,75 (m, 6H), 2,10-0,88 (m, 11H)ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 163,4, 161,4, 155,7, 142,1, 138,3, 136,9, 128,5, 128,5, 127,0, 125,9, 125,4, 115,7, 115,5, 78,8, 51,7, 48,3, 44,9, 35,2, 33,7, 30,6, 29,7, 24,8, 22,2, 18,1ppm. Độ tinh khiết: >99% LCMS (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,56 phút; (M+1) 395,2.

Ví dụ 69

(S)-quinuclidin-3-yl-1-(4-(5-flopyridin-2-yl)phenyl)xyclo propylcarbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, (S)-quinuclidin-3-yl (1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxa-borolan-2-yl)phenyl)xyclopropyl) carbamat, 2-bromo-5-flopyridin và $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (34%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,51-8,52 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,87-7,85 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 5,79- 5,66 (d, 1H), 4,73-4,71 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,22-3,19 (m, 1H), 2,87-2,61 (m, 5H), 2,01-1,22 (m, 9H)ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 160,8, 157,4, 156,1, 153,5, 144,4, 137,8, 136,3, 126,7, 125,7, 124,9, 123,6, 121,1, 71,6, 55,7, 47,4, 46,5, 35,3, 29,7, 25,4, 24,8, 19,4, 18,2ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,41 phút; (M+1) 382,2.

Điều chế S

Ví dụ 70

(S)-1-(1-(4'-flobiphenyl-4-yl)xyclopropyl)-3-(3-metyl quinuclidin-3-yl)urea

Trong bình đáy tròn 3 cổ được lắp 2 phễu bổ sung cân bằng áp suất và ống cao su nối với máy đo lưu lượng khí, huyền phù chứa 1-(4'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropanamin (1,50g, 7,07mmol) trong hỗn hợp chứa 20ml nước và 1ml HCl đặc được khuấy trong 10 phút. Toluene (10ml) được bổ sung vào và dung dịch này được duy trì trong điều kiện khuấy mạnh và được làm lạnh xuống 0°C. Dung dịch chứa triphosgen (3,10g, 10,6mmol) trong 20ml toluen và 40ml NaHCO₃ trong nước bão hòa được nhỏ giọt vào trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm 30 phút nữa. Việc khuấy được dừng lại và sau đó lớp toluen phía trên được tách ra, làm khô (Na₂SO₄) và được cô đặc để tạo ra isoxyanat tương ứng được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Dung dịch chứa isoxyanat trên đây (134mg, 0,571mmol) trong 15ml toluen được bổ sung thêm (S)-3-metylquinuclidin-3-amin (80mg, 0,57mmol). Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt hồi lưu qua đêm, được làm mát đến nhiệt độ xung quanh và được cô đặc trong chân không để tạo ra cặn, cặn này được tinh chế bằng sắc ký pha đảo trên sắc ký nhanh kết hợp (0-20% MeCN trong nước) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (73mg, 33%). ¹H NMR (500 MHz CDCl₃) δ 7,52-7,48 (m, 4H), 7,27-7,25 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 7,13-7,09 (m, 2H), 5,39 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 2,95-2,71 (m, 5H), 2,65-2,64 (m, 1H), 1,94-1,93 (m, 1H), 1,69-1,68 (m, 1H), 1,46-1,38 (m, 5H), 1,36-1,33 (m, 4H), 1,26-1,23 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz CDCl₃) δ 163,5, 161,5, 157,5, 141,5, 138,5, 136,6, 136,6, 128,5, 128,4, 127,2, 124,7, 115,8, 115,6, 63,8, 52,3, 46,6, 46,3, 34,9, 31,0, 25,0, 23,2, 22,5, 20,2, 20,0 ppm. Độ tinh khiết: > 99 % LCMS (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,51 phút; (M+H⁺) 394,2.

Ví dụ 71

(S)-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl-[1-(2',4'-diflobiphenyl-4-yl)xyclopropyl]carbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, (S)-quinuclidin-3-yl 1-(4-bromophenyl)xyclopropylcarbamate (0,446g, 1,22mmol), 2,4-difloaxit phenyl boronic (0,386g, 2,44mmol) và Pd(OAc)₂ (0,015g, 0,067mmol) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu vàng (0,111 g, 23%), ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,43 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,99-6,81 (m, 2H), 5,54 (d, *J* = 48,0 Hz, 1H), 4,82-4,65 (m, 1H), 3,30-3,07 (m, 1H), 2,98-2,44 (m, 5H), 1,97 (d, *J* =

32,7 Hz, 1H), 1,83 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 1,64 (s, 1H), 1,52 (s, 1H), 1,39 (s, 1H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 4H) ppm. ^{13}C NMR rotomer chính (CDCl_3) δ 162,2 (dd, $J = 12,8, 249,1$ Hz), 159,8 (dd, $J = 11,8, 251,0$ Hz), 156,9, 156,0, 142,6, 133,1, 131,3 (m), 128,9, 125,6, 124,9, 111,5 (dd, $J = 3,9, 21,2$ Hz) 104,4 (dd, $J = 25,2, 29,4$ Hz), 72,1, 71,6, 55,7, 47,4, 46,5, 35,7, 35,3, 25,5, 24,6, 24,4, 19,5, 18,1 ppm. Độ tinh khiết: LCMS > 99,3% (214nm & 254nm); thời gian lưu 0,90 phút; (M+1) 399,0

Ví dụ 72

1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-[1-(4'-methoxybiphenyl-4-yl)cyclopropyl]carbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, quinuclidin-3-yl 1-(4-bromophenyl)cyclopropylcarbamate (0,485g, 1,33mmol), 4-methoxyphenyl boronic (0,404g, 2,66mmol) và $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,016g, 0,071mmol) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu xám (0,337mg, 65%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,48 (dd, $J = 8,6, 5,5$ Hz, 4H), 7,29 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,58 (d, $J = 48,7$ Hz, 1H), 4,83-4,63 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,20 (dd, $J = 24,0, 15,5$ Hz, 1H), 2,97-2,42 (m, 5H), 1,97 (d, $J = 30,9$ Hz, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,75-1,33 (m, 3H), 1,28 (d, $J = 6,8$ Hz, 4H) ppm. ^{13}C NMR đồng phân quay chính (CDCl_3) δ 159,1, 156,0, 141,4, 139,0, 133,4, 128,0, 126,7, 125,9, 114,2, 71,5, 55,7, 55,3, 47,4, 46,5, 35,3, 25,5, 24,6, 19,6, 17,8 ppm. Độ tinh khiết: LCMS > 97,1 % (214nm & 254nm); thời gian lưu 0,88 phút; (M+1) 393,4.

Điều chế T

Ví dụ 73

quinuclidin-3-yl-2-(5-(4-fluorophenyl)thiophen-3-yl)propan-2-ylcarbamate

Dung dịch chứa ethyl 5-bromothiophene-3-carboxylate (13,30g, 56,57mmol) đã khuấy và đã làm lạnh (0°C) trong THF (100ml) được bổ sung thêm dung dịch chứa methylmagnesium bromide trong diethyl ether [3,0M] (55,0ml, 165mmol), nhỏ từng giọt trong 20 phút. Sau 2 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc. Cặn được thấm trong dung dịch nước NH_4Cl (200ml) và được chiết bằng ethyl axetat (2 x 100ml). Các dịch chiết kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Dầu hồ phách tạo thành được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradient hexane/ethyl axetat để tạo ra 2-(5-bromothiophen-3-yl)propan-2-ol dưới dạng dầu màu hổ phách nhạt (8,05g, 64%).

Dung dịch đã khuấy chứa 2-(5-bromothiophen-3-yl)propan-2-ol (8,03g, 36,3mmol) trong metylen clorua (80ml) được bổ sung thêm natri azide (7,08g, 109mmol), sau đó là axit trifluoroacetic (8,0ml; nhỏ giọt trong 5-6 phút). Huyền phù đặc

được khuấy trong 1,5 giờ trước khi pha loãng bằng nước (350ml) và chiết bằng etyl axetat (1 x 200ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 (1 x 250ml), được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để tạo ra sản phẩm azit thô. Dung dịch đã khuấy chứa nguyên liệu này trong THF (160ml) được bổ sung thêm nước (11ml), sau đó là triphenylphosphin (23,8g, 90,7mmol). Phản ứng được khuấy trong 2 ngày trước khi cô đặc. Cặn tạo thành được hòa tan trong etyl axetat (250ml) và được chiết bằng dung dịch nước HCl 1N (4 x 75ml). Các dịch chiết kết hợp được bazơ hóa bằng NH_4OH đặc và được chiết bằng etyl axetat (2 x 100ml). Các dịch chiết này lại được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Dầu màu hổ phách tạo thành được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien metylen clorua/metanol/amoni để tạo ra hỗn hợp chứa 2-(5-bromothiophen-3-yl)propan-2-amin và triphenylphosphin oxit (tỉ lệ ~70/30) dưới dạng dầu nhớt màu hổ phách (1,32g, 17%).

Dung dịch đã khuấy chứa 3-quinuclidinol (3,00g, 23,6mmol) trong THF (100ml) được bổ sung thêm 4-nitrophenyl cloroformat (5,94g, 29,5). Sau khi khuấy trong 4 giờ, kết tủa được lọc ra, rửa bằng THF và làm khô bằng không khí trên nguyên liệu thủy tinh dưới chân không trong nhà. Bánh lọc được hòa tan trong etyl axetat (150ml) và được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 (1 x 150ml) và nước (2 x 150ml). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để tạo ra sản phẩm 4-nitrophenyl quinuclidin-3-yl carbonat thô, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Dung dịch đã khuấy chứa 2-(5-bromothiophen-3-yl)propan-2-amin (0,366g, 1,66mmol) trong THF (10ml) được bổ sung thêm 4-nitrophenyl quinuclidin-3-yl cacbonat (0,571g, 1,95mmol) và vài hạt nhỏ 4-(dimetylamino)pyridin. Hỗn hợp được hồi lưu qua đêm, được cô đặc và được phân lớp giữa etyl axetat (50ml) và dung dịch nước NaHCO_3 (50ml). Lớp hữu cơ được rửa lại bằng dung dịch nước NaHCO_3 (1 x 50ml), được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Gôm vàng bản tạo thành được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien cloloform/metanol/amoni để tạo ra quinuclidin-3-yl (1-(5-bromothiophen-3-yl)xyclopropyl)carbamate dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (0,305g, 49%).

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, quinuclidin-3-yl (1-(5-bromothiophen-3-yl)xyclopropyl)carbamate (0,227g, 0,742mmol), 4-floaxit phenyl boronic (0,208g, 1,49mmol), trixyclohexylphosphin (0,021g, 0,075mmol), kali phosphat (0,866,

4,08mmol) và paladi axetat (8,0mg, 36 μ mol) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu xám (0,142g, 49%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60-7,45 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,10-6,97 (m, 3H), 5,23 (br s, 1H), 4,72-4,61 (m, 1H), 3,30-3,04 (m, 1H), 3,03-2,25 (m, 5H), 2,09-1,02 (m, 11H)ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 162,3 (d, J = 247,1 Hz), 154,5, 149,8, 143,6, 130,7, 127,4 (d, J = 8,1 Hz), 121,8, 118,9, 115,8 (d, J = 21,6 Hz), 70,8, 55,5, 53,4, 47,3, 46,4, 29,0, 25,4, 24,4, 19,4ppm. Độ tinh khiết: 95,8% UPLCMS (210nm & 254nm); thời gian lưu 0,90 phút; (M+1) 389.

Điều chế U

Ví dụ 74

(S)-quinuclidin-3-yl 2-(3-(4-flophenyl)isothiazol-5-yl)propan-2-ylcarbammat

Dung dịch đã khuấy chứa 2-(3-(4-flophenyl)isothiazol-5-yl)propan-2-amin (1,21g, 5,12mmol) trong toluen được bổ sung thêm dung dịch chứa phosgen trong toluen [$\sim$ 1,9M] (10,8ml, 20,5mmol). Phản ứng được gia nhiệt ở hồi lưu trong 2 giờ và sau đó được cô đặc. Cặn này được đồng bay hơi với toluen (2 x 15ml) để tạo ra chất trung gian isoxyanat thô dưới dạng dầu màu vàng. Nguyên liệu này được thấm trong toluen (10ml) và được xử lý bằng (S)-3-quinuclidinol (0,749g, 5,89mmol). Phản ứng này được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm và được cô đặc. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradien cloloform/metanol/amonit để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (0,971g, 49%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,09-8,00 (m, 2H), 7,87 (br s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,35-7,25 (m, 2H), 4,54-4,45 (m, 1H), 3,14-2,92 (m, 1H), 2,87-2,17 (m, 5H), 1,98-0,98 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 180,1, 165,6, 162,6 (d, J = 246,4 Hz), 154,7, 131,2 (d, J = 3,0 Hz), 128,7 (d, J = 8,4 Hz), 118,2, 115,7 (d, J = 21,8 Hz), 70,6, 55,3, 52,8, 46,9, 45,9, 29,9, 25,2, 24,2, 19,2 ppm. Độ tinh khiết: 100% UPLCMS (210nm & 254nm); thời gian lưu 0,82 phút; (M+1) 390.

Điều chế V

Ví dụ 75

(S)-quinuclidin-3-yl 2-(2-(4-flophenyl)thiazol-4-yl)propan-2-ylcarbammat

Dung dịch đã khuấy chứa 4-flothiobenzamid (8,94g, 57,6mmol) trong etanol (70ml) được bổ sung thêm etyl 4-cloacetoaxetat (7,8ml, 58mmol). Phản ứng được gia nhiệt ở hồi lưu trong 4 giờ, được xử lý bằng phần phân ước bổ sung chứa etyl 4-cloacetoaxetat (1,0ml, 7,4mmol) và được hồi lưu thêm 3,5 giờ nữa. Sau đó phản ứng

này được cô đặc và cặn được phân lớp giữa etyl axetat (200ml) và dung dịch nước NaHCO_3 (200ml). Lớp hữu cơ được kết hợp với dịch chiết lại của lớp nước (etyl axetat, 1 x 75ml), được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Dầu màu hổ phách tạo thành được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien hexan/etyl axetat để tạo ra etyl 2-(2-(4-flophenyl)thiazol-4-yl)axetat dưới dạng chất rắn gần như không màu, dễ nóng chảy (13,58g, 89%).

Dung dịch đã khuấy chứa etyl 2-(2-(4-flophenyl)thiazol-4-yl)axetat (6,28g, 23,7mmol) trong DMF (50ml) được bổ sung thêm natri hydrit [hỗn dịch 60% trong dầu khoáng] (2,84g, 71,0mmol). Hỗn hợp sủi bọt được khuấy trong 15 phút trước khi làm lạnh trong bồn đá và bổ sung thêm iodometan (4,4ml, 71mmol). Phản ứng được khuấy qua đêm, cho phép bồn làm lạnh ấm dần đến nhiệt độ phòng. Sau đó, hỗn hợp này được cô đặc và cặn được phân lớp giữa etyl axetat (80ml) và nước (200ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng phần nước thứ hai (1 x 200ml), được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Dầu màu hổ phách tạo thành được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien hexan/etyl axetat để tạo ra etyl 2-(2-(4-flophenyl)thiazol-4-yl)-2-metylpropanoat dưới dạng dầu không màu (4,57g, 66%).

Dung dịch đã khuấy chứa etyl 2-(2-(4-flophenyl)thiazol-4-yl)-2-metylpropanoat (4,56g, 15,5mmol) trong 1:1:1 THF/etanol/nước (45ml) được bổ sung thêm liti hydroxit monohydrat (2,93g, 69,8mmol). Phản ứng được khuấy qua đêm, được cô đặc và được hòa tan trong nước (175ml). Dung dịch này được rửa bằng ete (1 x 100ml), được axit hóa bằng cách bổ sung HCl 1,0N (80ml) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 70ml). Dịch chiết kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để tạo ra axit 2-(2-(4-flophenyl)thiazol-4-yl)-2-metylpropanoic dưới dạng chất rắn màu trắng (4,04g, 98%). Nguyên liệu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Dung dịch đã khuấy và đã được làm lạnh (0°C) chứa axit 2-(2-(4-flophenyl)thiazol-4-yl)-2-metylpropanoic (4,02g, 15,2mmol) trong THF (100ml) được bổ sung thêm triethylamin (4,2ml, 30mmol) sau đó là isobutyl cloroformat (3,0ml, 23mmol). Phản ứng được khuấy lạnh trong 1 giờ nữa trước khi bổ sung thêm dung dịch natri azit (1,98g, 30,5mmol) trong nước (20ml). Phản ứng được khuấy qua đêm, cho phép bồn làm lạnh ấm chậm đến nhiệt độ phòng. Sau đó hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (100ml) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 60ml). Dịch chiết kết hợp này được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 (1 x 150ml) và nước muối (1 x 100ml), được

làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Sau khi đồng bay hơi với toluen (2 x 50ml), chất rắn màu trắng tạo thành được thấm trong toluen (100ml) và được hồi lưu trong 4 giờ. Sau đó (S)-3-quinuclidinol (3,87g, 30,4mmol) được bổ sung vào và việc hồi lưu được tiếp tục qua đêm. Phản ứng được cô đặc và cần được phân lớp giữa etyl axetat (100ml) và dung dịch nước NaHCO_3 (150ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (1 x 150ml), được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Chất rắn màu trắng nhờ tạo thành được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien cloloform/metanol/amonit để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (4,34g, 73%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96-7,88 (m, 2H), 7,16-7,04 (m, 3H), 5,55 (br s, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 3,24-3,11 (m, 1H), 3,00-2,50 (m, 5H), 2,01-1,26 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 166,4, 165,1, 163,8 (d, $J = 250,3$ Hz), 162,9, 155,0, 130,1 (d, $J = 3,3$ Hz), 128,4 (d, $J = 8,5$ Hz), 115,9 (d, $J = 22,3$ Hz), 112,5, 71,2, 55,7, 54,2, 47,5, 46,5, 28,0, 25,5, 24,7, 19,6 ppm. Độ tinh khiết: 100% UPLCMS (210nm & 254nm); thời gian lưu 0,83 phút; (M+1) 390.

Điều chế W

Ví dụ 76

(S)-quinuclidin-3-yl-2-(4-(4-flophenyl)thiazol-2-yl)propan-2-ylcarbamate

Dung dịch đã khuấy chứa etyl 3-amino-3-thioxopropanoat (20,00g, 135,9mmol) trong etanol (120ml) được bổ sung thêm 2-bromo-4'-floaxetophenon (29,49g, 135,9mmol). Hỗn hợp được hồi lưu trong 1 giờ, được cô đặc và được phân lớp giữa etyl axetat (300ml) và dung dịch nước NaHCO_3 (400ml). Lớp hữu cơ được kết hợp với dịch chiết lại của lớp nước (etyl axetat, 1 x 100ml), được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Chất rắn màu nâu nhạt tạo thành được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien hexan/etyl axetat để tạo ra etyl 2-(4-(4-flophenyl)thiazol-2-yl)axetat dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (29,92g, 83%).

Dung dịch đã khuấy và đã được làm lạnh (-78°C) chứa etyl 2-(4-(4-flophenyl)thiazol-2-yl)axetat (10,00g, 37,69mmol) trong THF (250ml) được bổ sung thêm dung dịch chứa kali *t*-butoxit trong THF [1,0M] (136ml, 136mmol), nhỏ giọt trong 15 phút, sau đó là 18-crown-6 (1,6ml, 7,5mmol). Sau 30 phút nữa ở -78°C , iodometan (8,5ml) được bổ sung vào, nhỏ giọt trong 5 phút. Phản ứng được khuấy lạnh thêm 2 giờ nữa trước khi rót vào nước (450ml) và chiết bằng etyl axetat (2 x 150ml). Các dịch chiết kết hợp được rửa bằng nước muối (1 x 200ml), được làm khô (Na_2SO_4)

và được cô đặc. Dầu màu nâu tạo thành được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien hexan/etyl axetat để tạo ra etyl 2-(4-(4-flophenyl)thiazol-2-yl)-2-metylpropanoat dưới dạng dầu màu hổ phách nhạt (8,64 g, 78%).

Dung dịch đã khuấy chứa etyl 2-(4-(4-flophenyl)thiazol-2-yl)-2-metylpropanoat (0,900g, 3,07mmol) trong 1:1:1 THF/etanol/nước (15ml) được bổ sung thêm liti hydroxit monohydrat (0,451g, 10,7mmol). Sau khi khuấy qua đêm, phản ứng được cô đặc và được hòa tan lại trong nước (80ml). Dung dịch được rửa bằng ete (1 x 50ml), được axit hóa bằng cách bổ sung HCl 1N (15ml) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 50ml). Các dịch chiết kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để tạo ra axit 2-(4-(4-flophenyl)thiazol-2-yl)-2-metylpropanoic dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,808g, 99%).

Dung dịch đã khuấy và làm lạnh (0°C) chứa axit 2-(4-(4-flophenyl)thiazol-2-yl)-2-metylpropanoic (0,784g, 2,96mmol) trong THF (25ml) được bổ sung thêm triethylamin (0,82ml, 5,9mmol), sau đó là isobutyl cloroformat (0,58ml, 4,4mmol). Phản ứng được khuấy lạnh thêm một giờ nữa trước khi bổ sung dung dịch natri azit (0,385g, 5,92mmol) trong nước (7ml). Phản ứng được khuấy qua đêm, cho phép bồn làm lạnh ấm chậm đến nhiệt độ phòng. Sau đó, hỗn hợp được pha loãng bằng nước (100ml) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 60ml). Các dịch chiết kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 (1 x 150ml) và nước muối (1 x 100ml), được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Sau khi đồng bay hơi với toluen (2 x 30ml), chất rắn màu trắng nhờ tạo thành được thấm trong toluen (25ml) và được hồi lưu trong 4 giờ. Sau đó (S)-3-quinuclidinol (0,753g, 5,92mmol) được bổ sung vào và hồi lưu được tiếp tục trong 3 giờ. Phản ứng được cô đặc và cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien cloloform/metanol/amonit để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (0,793g, 69%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,90-7,81 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,14-7,05 (m, 2H), 5,76 (br s, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 3,26-3,10 (m, 1H), 3,03-2,37 (m, 5H), 2,05-1,23 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 177,6, 162,6 (d, $J = 248,4$ Hz), 154,8, 153,6, 130,8 (d, $J = 3,2$ Hz), 128,1 (d, $J = 8,1$ Hz), 115,9 (d, $J = 21,7$ Hz), 112,2, 71,6, 55,7, 47,4, 46,5, 29,1, 25,4, 24,7, 19,6ppm. Độ tinh khiết: 100% UPLCMS (210nm & 254nm); thời gian lưu 0,82 phút; (M+1) 390.

Ví dụ 77

quinuclidin-3-yl 1-(4-(benzyloxy)phenyl)xyclopropylcarbamate

Hỗn hợp chứa 4-cyanophenol (5,0g, 42mmol), benzylbromua (8,6g, 50mmol), kali cacbonat (11,6g, 84,0mmol) trong DMF (40ml) được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Kết tủa được lọc ra và dịch lọc được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Sản phẩm thô tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (rửa giải bằng ete dầu hỏa/EtOAc từ 20/1 đến 5/1) để tạo ra 4-(benzyloxy)benzonitril dưới dạng chất rắn màu trắng (8,1g, 92%).

Bằng cách sử dụng quy trình chung G, 4-(benzyloxy)benzonitril (6,00g, 28,7mmol) được chuyển hóa thành 1-(4-(benzyloxy)phenyl)xyclopropanamin tương ứng dưới dạng chất rắn màu vàng (1,8g, 26%).

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, 1-(4-(benzyloxy)phenyl)xyclopropanamin (600mg, 2,51mmol) và quinuclidin-3-ol tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu nhớt (170mg, 17%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,34 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,30 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,50 (br s, 0,6H), 5,40 (br s, 0,4H), 4,96 (s, 2H), 4,64 (m, 1H), 3,20-3,15 (m, 1H), 2,88-2,50 (m, 5H), 1,95-1,05 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 156,6, 154,8, 136,0, 134,2, 127,6, 126,9, 126,4, 125,4, 113,7, 70,0, 69,0, 54,5, 46,3, 45,4, 34,2, 24,3, 23,3, 18,3, 15,8 ppm. Độ tinh khiết: > 90% LCMS (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,57 phút; (M+1) 393.

Ví dụ 78

quinuclidin-3-yl biphenyl-3-ylmethylcarbammat

Dung dịch đã khuấy và làm lạnh (0°C) chứa triphosgen (0,80g, 2,7mmol) trong THF (20ml) được nhỏ giọt hỗn hợp (3-bromophenyl)metanamin (1,0g, 5,4mmol) và triethylamin (1,08g, 10,7mmol) trong THF (30ml) trong 2 giờ. Sau khi việc bổ sung hoàn tất, hỗn hợp được hồi lưu trong 1 giờ và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Quinuclidin-3-ol (1,40g, 10,7mmol) được bổ sung thêm, và hỗn hợp này được hồi lưu trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không, và cặn được hòa tan trong EtOAc, được rửa bằng nước, được làm khô qua Na_2SO_4 , và được cô đặc. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (rửa giải bằng EtOAc/metanol = 10/1) để tạo ra quinuclidin-3-yl 3-bromobenzylcarbammat dưới dạng chất lỏng không màu (0,68g, 37%).

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, quinuclidin-3-yl 3-bromobenzylcarbammat (237mg, 0,700mmol), axit phenylboronic (171mg, 1,4mmol) và $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất bán rắn nhớt (110mg, 47%). ^1H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ 7,57 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,62-7,38 (m, 3H), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,32-5,17 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 4,42 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,26 (m, 1H), 2,95-2,65 (m, 5H), 2,05 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,42 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 155,2, 140,7, 139,8, 138,0, 128,1, 127,8, 126,4, 126,1, 125,5, 125,4, 125,3, 70,1, 54,4, 46,2, 45,3, 44,1, 24,3, 23,1, 18,2 ppm. Độ tinh khiết: > 98% LCMS (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,44 phút; (M+1) 337.

Ví dụ 79

quinuclidin-3-yl 3-(pyrimidin-5-yl)benzylcarbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, quinuclidin-3-yl 3-bromobenzylcarbamate (203mg, 0,600mmol), axit pyrimidin-5-ylboronic (149mg, 1,2mmol) và [PdCl₂(pddf)]CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất bán rắn nhớt (110mg, 54%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9,20 (s, 1H), 8,94 (s, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 5,62 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 2,97-2,65 (m, 5H), 2,12 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,65-1,56 (m, 1H), 1,50-1,42 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 157,6, 156,2, 154,9, 140,1, 134,7, 134,1, 129,8, 128,2, 126,2, 70,9, 55,2, 47,2, 46,2, 44,8, 25,2, 23,8, 19,0 ppm. Độ tinh khiết: >95% LCMS (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,22 phút; (M+1) 339.

Ví dụ 80

quinuclidin-3-yl 3-(benzyloxy)benzylcarbamate

Hỗn hợp chứa axit 2-(3-hydroxyphenyl)axetic (0,6g, 3,95mmol), benzyl bromua (0,710g, 4,14mmol), kali hydroxit (0,550g, 9,87mmol), KI (13mg, 0,079mmol) trong THF (20ml) được hồi lưu trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ và cặn được hòa tan trong 50ml nước và được chiết bằng ete. Lỏng nước được axit hóa bằng dung dịch nước HCl 1N và kết tủa trắng tạo thành được lọc ra để tạo ra axit 2-(3-(benzyloxy)phenyl)axetic dưới dạng chất rắn màu xám (0,87g, 91%).

Bằng cách sử dụng quy trình chung H, axit 2-(3-(benzyloxy) phenyl)axetic (242mg, 1,00mmol) và quinuclidin-3-ol tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất bán rắn nhớt (200mg, 55%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,88 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 5,30 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,32 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,93-2,60 (m, 5H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 1H),

1,60-1,50 (m, 1H), 1,42-1,34 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159,1, 156,3, 140,2, 136,8, 129,7, 128,6, 128,0, 127,5, 120,0, 114,1, 113,6, 71,3, 70,0, 55,5, 47,3, 46,4, 45,0, 25,4, 24,3, 19,3 ppm. Độ tinh khiết: >95% LCMS (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,51 phút; (M+1) 367

Ví dụ 81

quinuclidin-3-yl 4-phenoxybenzylcarbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung H, axit 2-(3-phenoxyphenyl)acetic (228mg, 1,00mmol), và quinuclidin-3-ol tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất bán rắn nhót (70mg, 20%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,29-7,18 (m, 3H), 7,03 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,96-6,90 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 6,82 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,40-5,15 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,25 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90-2,60 (m, 5H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 1H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,57-1,45 (m, 1H), 1,40-1,32 (m, 1H) ppm, ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 156,6, 155,9, 155,1, 139,6, 129,0, 128,8, 122,4, 121,1, 118,0, 116,7, 69,7, 54,1, 46,1, 45,2, 43,7, 24,2, 22,7, 18,0 ppm. Độ tinh khiết: 100 % LCMS (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,50 phút; (M+1) 353.

Ví dụ 82

quinuclidin-3-yl 3-isopropoxybenzylcarbamate

Hỗn hợp chứa axit 2-(3-hydroxyphenyl)acetic (0,800g, 5,26mmol), 2-bromopropan (0,971g, 7,89mmol), kali hydroxit (0,740g, 13,2mmol), KI (18mg, 0,11mmol) trong 20ml EtOH được hồi lưu trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ và cặn được hòa tan trong 50ml nước và được chiết bằng ete. Lớp nước được axit hóa bằng dung dịch nước HCl 1N và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để tạo ra cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ete dầu hỏa/EtOAc 4:1) để thu được axit 2-(3-(benzyloxy)phenyl)acetic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,45g, 44%).

Bằng cách sử dụng quy trình chung H, axit 2-(3-isopropoxyphenyl)acetic (291mg, 1,50mmol), và quinuclidin-3-ol tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất bán rắn nhót (120mg, 25%). ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,86-6,77 (m, 3H), 5,16-5,00 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,32 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,26 (m, 1H), 2,95-2,70 (m, 5H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,63-1,53 (m, 1H), 1,47-1,37 (m, 1H), 1,33 (d, $J = 5,5$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 158,1, 156,2, 140,1, 129,7, 119,6, 115,2, 114,6, 71,0, 69,8, 55,3,

47,2, 46,3, 45,0, 25,3, 24,1, 22,0, 19,2 ppm. Độ tinh khiết: >90% LCMS (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,42 phút; (M+1) 319.

Ví dụ 83

quinuclidin-3-yl 3-isobutoxybenzylcarbamate

Hỗn hợp chứa axit 2-(3-hydroxyphenyl)acetic (1,0g, 6,6mmol), 1-bromo-2-methylpropan (1,08g, 7,91mmol), kali hydroxit (0,920g, 16,4mmol), KI (22mg, 0,13mmol) trong EtOH (20ml) được hồi lưu trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ và cặn được hòa tan trong 50ml nước và được chiết bằng ete. Lớp nước được axit hóa bằng dung dịch nước HCl 1N và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để tạo ra cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ete dầu hỏa/EtOAc 4:1) để tạo ra axit 2-(3-(benzyloxy)phenyl)acetic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,42g, 31%).

Bằng cách sử dụng quy trình chung H, axit 2-(3-isobutoxyphenyl)acetic (208mg, 1,00mmol) và quinuclidin-3-ol tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất bán rắn nhớt (130mg, 39%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,86-6,76 (m, 3H), 5,35-5,10 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,31 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,69 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,26 (m, 1H), 2,95-2,70 (m, 5H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 1H), 1,45-1,36 (m, 1H), 1,01 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159,6, 156,1, 139,9, 129,7, 119,6, 113,9, 113,4, 74,4, 70,9, 55,3, 47,2, 46,3, 45,1, 28,3, 25,3, 23,9, 19,3, 19,1 ppm. Độ tinh khiết: >95% LCMS (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,50 phút; (M+1) 333.

Ví dụ 84

quinuclidin-3-yl 3-(xyclopropylmethoxy)benzylcarbamate

Hỗn hợp chứa axit 2-(3-hydroxyphenyl)acetic (1,0g, 6,6mmol), (bromometyl) xyclopropan (0,97g, 7,2mmol), kali hydroxit (0,920g, 16,4mmol), KI (22mg, 0,13mmol) trong EtOH (20ml) được hồi lưu trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không, và cặn được hòa tan trong 50ml nước và được chiết bằng ete. Lớp nước được axit hóa bằng dung dịch nước HCl 1N và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để tạo ra cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ete dầu hỏa/EtOAc 4:1) để thu được axit 2-(3-(xyclopropylmethoxy)phenyl)acetic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,80g, 59%).

Bằng cách sử dụng quy trình chung H, axit 2-(3-(cyclopropylmethoxy)phenyl)acetic (300mg, 1,50mmol) và quinuclidin-3-ol tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu nhớt (90mg, 19%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,88-6,78 (m, 3H), 5,13-4,95 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,33 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,79 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,93-2,63 (m, 5H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 1H), 1,58-1,50 (m, 1H), 1,41-1,22 (m, 2H), 0,68-0,62 (m, 2H), 0,37-0,32 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 158,2, 155,5, 139,3, 128,6, 118,6, 112,8, 112,3, 71,7, 70,4, 54,5, 46,2, 45,3, 43,9, 24,4, 23,5, 18,5, 9,3, 2,2 ppm. Độ tinh khiết: >95% LCMS (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,44 phút; (M+1) 331.

Điều chế X

Ví dụ 85

N-(2-(biphenyl-4-yl)propan-2-yl)-2-(quinuclidin-3-yl)acetamid

Dung dịch chứa hydroclorua của axit 2-(quinuclidin-3-yl)acetic (0,97g, 4,7mmol) trong DMF (30ml) được bổ sung thêm HATU (1,79g, 4,72mmol), 2-(4-bromophenyl)propan-2-amin (1,0g, 4,7mmol), và triethylamin (3,9ml, 28mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong chân không, được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 và được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (EtOAc/metanol 50/1 to 3/1) để thu được N-(2-(4-bromophenyl)propan-2-yl)-2-(quinuclidin-3-yl)acetamid dưới dạng chất rắn màu vàng (1,3g, 76%).

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, N-(2-(4-bromophenyl)propan-2-yl)-2-(quinuclidin-3-yl)acetamid (200mg, 0,550mmol), axit phenylboronic (134mg, 1,00mmol) và $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu nhớt màu vàng (58mg, 32%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,58-7,50 (m, 4H), 7,44-7,37 (m, 4H), 7,31 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,92-2,78 (m, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 3H), 1,47-1,90 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170,5, 146,1, 140,7, 139,2, 128,8, 127,2, 127,0, 125,2, 55,6, 53,1, 46,8, 46,2, 40,3, 31,7, 29,3, 29,2, 26,0, 24,4, 19,7 ppm. Độ tinh khiết: 100 % LCMS (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,55 phút; (M+1) 363.

Ví dụ 86

quinuclidin-3-yl biphenyl-3-ylcarbamate

Dung dịch chứa quinuclidin-3-ol (635mg, 5,00mmol) trong THF (15ml) được bổ sung thêm NaH [hỗn dịch 60% trong dầu khoáng] (260mg, 6,50mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút và 3-bromophenyl isoxyanat (990mg, 5,00mmol) được bổ sung thêm trong điều kiện khuấy trộn. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, được ngừng phản ứng bằng nước muối và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (rửa giải bằng EtOAc/metanol 3:1) để tạo ra quinuclidin-3-yl 3-bromophenylcarbamate dưới dạng chất rắn màu trắng (0,70g, 43%).

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, chất trung gian carbamate trên đây (130mg, 0,402mmol), axit phenylboronic (72mg, 0,6mmol) và $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (75mg, 58%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (br s, 1H), 7,59 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,43 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,41-7,28 (m, 4H), 6,77 (br s, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,98-2,75 (m, 5H), 2,12 (m, 1H), 1,93-1,68 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 1H), 1,47-1,40 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 153,3, 142,3, 140,7, 138,3, 129,5, 128,8, 127,5, 127,2, 122,3, 117,4, 72,1, 55,4, 47,4, 46,5, 30,9, 25,4, 24,5, 19,5 ppm. Độ tinh khiết: 100% LCMS (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,53 phút; (M+1) 323.

Ví dụ 87

quinuclidin-3-yl 2'-metoxybiphenyl-3-ylcarbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, quinuclidin-3-yl 3-bromophenylcarbamate, axit 2-methoxy-phenylboronic và $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (75mg, 58%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,49 (br s, 1H), 7,41 (br s, 1H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,23 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,04-6,94 (m, 3H), 4,83 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 2,97-2,70 (m, 5H), 2,10 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,46-1,37 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 156,4, 153,4, 139,4, 137,6, 130,9, 130,2, 128,8, 128,6, 124,8, 120,8, 119,9, 117,3, 111,2, 72,0, 55,6, 55,4, 47,4, 46,5, 25,4, 24,5, 19,5 ppm. Độ tinh khiết: >95% LCMS (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,52 phút; (M+1) 353.

Ví dụ 88

quinuclidin-3-yl 2'-ethylbiphenyl-3-ylcarbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, quinuclidin-3-yl 3-bromophenylcarbamate, axit 2-ethylphenylboronic và $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (110mg, 78%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42-7,28 (m, 5H), 7,25-7,16 (m, 2H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,88 (br s, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,98-2,70 (m, 5H), 2,61 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,63-1,55 (m, 1H), 1,46-1,37 (m, 1H), 1,10 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 152,1, 141,7, 140,4, 139,9, 136,4, 128,6, 127,5, 127,4, 126,4, 124,3, 123,2, 118,4, 115,9, 71,0, 54,3, 46,2, 45,3, 25,0, 24,2, 23,4, 18,3, 14,5 ppm. Độ tinh khiết: 100 % LCMS (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,61 phút; (M+1) 351.

Ví dụ 89

quinuclidin-3-yl 3'-metoxybiphenyl-3-ylcarbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, quinuclidin-3-yl 3-bromophenylcarbamate, axit 3-metoxyphenylboronic và $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (100mg, 71%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (br s, 1H), 7,40-7,27 (m, 4H), 7,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,07 (br s, 1H), 6,89 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 2,99-2,70 (m, 5H), 2,12 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,62-1,55 (m, 1H), 1,48-1,40 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159,9, 153,4, 142,3, 142,1, 138,4, 129,8, 129,4, 122,3, 119,7, 117,7, 112,9, 112,8, 72,0, 55,4, 55,3, 47,4, 46,5, 25,4, 24,5, 19,5 ppm. Độ tinh khiết: > 97% LCMS (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,52 phút; (M+1) 353

Ví dụ 90

quinuclidin-3-yl 3'-ethylbiphenyl-3-ylcarbamate

Dung dịch chứa 1-bromo-3-ethylbenzen (370mg, 2,00mmol) trong 5ml 1,4-dioxan, được bổ sung thêm bis(pinacolato)diboron (609mg, 2,40mmol), CH_3COOK (589mg, 6,02mmol), và $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (75mg, 0,09mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 5 giờ. Hỗn hợp này được làm mát, pha loãng bằng nước, và được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để tạo ra boronat thô (410mg, >100%), sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế ở bước tiếp theo.

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, quinuclidin-3-yl 3-bromophenylcarbamate, axit 3-ethylphenylboronic và $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (78mg, 56%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (br s, 1H), 7,43-

7,27 (m, 6H), 7,24 (br s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,99-2,73 (m, 5H), 2,70 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,62-1,55 (m, 1H), 1,48-1,38 (m, 1H), 1,27 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 153,5, 144,8, 142,4, 140,8, 138,4, 129,4, 128,8, 127,1, 126,8, 124,6, 122,3, 117,4, 72,1, 55,4, 47,4, 46,5, 29,0, 25,4, 24,5, 19,5, 15,7 ppm. Độ tinh khiết: >98% LCMS (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,66 phút; (M+1) 351.

Ví dụ 91

quinuclidin-3-yl biphenyl-2-ylcarbamate

Dung dịch chứa quinuclidin-3-ol (382mg, 3,00mmol) trong THF (15ml) được bổ sung thêm NaH [hỗn dịch 60% trong dầu khoáng] (156mg, 3,90mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút và 2-bromophenyl isoxyanat (594mg, 3,00mmol) được bổ sung thêm trong khi khuấy. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, được ngừng phản ứng bằng nước muối và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô đặc. Sản phẩm thô tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (EtOAc/metanol 3:1) để tạo ra sản phẩm quinuclidin-3-yl 2-bromophenylcarbamate dưới dạng dầu nhớt (0,80g, 82%).

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, quinuclidin-3-yl 2-bromophenylcarbamate (130mg, 0,400mmol), axit phenylboronic (96mg, 0,8mmol) và $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (112mg, 87%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (br s, 1H), 7,55-7,33 (m, 6H), 7,25-7,21 (dd, $J = 7,6$ & 1,6 Hz, 1H), 7,43 (td, $J = 8,0$, 1,2 Hz, 1H), 6,65 (br s, 1H), 4,78 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,90-2,68 (m, 5H), 2,04 (m, 1H), 1,80-1,62 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 1H), 1,41-1,30 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 151,2, 135,9, 132,5, 129,5, 128,0, 127,0, 126,9, 126,2, 125,7, 121,4, 117,9, 69,9, 53,1, 45,1, 44,3, 23,1, 22,3, 17,2 ppm. Độ tinh khiết: 100 % LCMS (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,47 phút; (M+1) 323.

Ví dụ 92

quinuclidin-3-yl 2'-metoxybiphenyl-2-ylcarbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, quinuclidin-3-yl 2-bromophenylcarbamate, axit 2-metoxyphenylboronic và $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (102mg, 72%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (br s, 1H), 7,42 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J =$

7,5 Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,72 (br s, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 2,90-2,64 (m, 5H), 1,98-2,08 (m, 1H), 1,81-1,63 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,42-1,30 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 156,2, 153,8, 135,6, 132,1, 130,9, 129,7, 128,3, 127,1, 123,8, 121,5, 111,3, 71,8, 55,7, 55,5, 47,3, 46,5, 25,3, 24,5, 19,4 ppm. Độ tinh khiết: 100% LCMS (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,48 phút; (M+1) 353.

Ví dụ 93

quinuclidin-3-yl 2'-ethylbiphenyl-2-ylcarbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, quinuclidin-3-yl 2-bromophenylcarbamate, axit 2-ethylphenylboronic và $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (71mg, 51%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (br s, 1H), 7,43-7,34 (m, 3H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,18-7,08 (m, 3H), 6,24 (br s, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,85-2,65 (m, 5H), 2,40 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 1H), 1,05 (m, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 153,3, 142,9, 136,4, 135,3, 130,6, 130,3, 130,1, 129,0, 128,7, 128,4, 126,4, 123,0, 119,1, 72,1, 55,2, 47,3, 46,4, 26,0, 25,3, 24,5, 19,3, 15,2 ppm. Độ tinh khiết: >98% LCMS (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,55 phút; (M+1) 351.

Ví dụ 94

quinuclidin-3-yl 3'-methoxybiphenyl-2-ylcarbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, quinuclidin-3-yl 2-bromophenylcarbamate, axit 3-methoxyphenylboronic và $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (120mg, 85%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,08 (br s, 1H), 7,40 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,13 (td, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 2H), 6,91 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,73 (br s, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 2,90-2,70 (m, 5H), 2,05 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 1H), 1,41-1,32 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 160,1, 153,4, 139,5, 134,7, 131,5, 130,1, 130,1, 128,5, 123,5, 121,4, 119,9, 114,7, 113,6, 72,1, 55,3, 55,3, 47,3, 46,5, 25,3, 24,5, 19,4 ppm. Độ tinh khiết: >98% LCMS (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,48 phút; (M+1) 353

Ví dụ 95

quinuclidin-3-yl 3'-ethylbiphenyl-2-ylcarbamate

Bằng cách sử dụng quy trình chung E, quinuclidin-3-yl 2-bromophenylcarbamate, axit 3-ethylphenylboronic và $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (120mg, 86%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (br s, 1H), 7,41 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,26-7,18 (m, 4H), 7,14 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,71 (br s, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,90-2,65 (m, 7H), 2,05 (m, 1H), 1,80-1,64 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 1H), 1,40-1,32 (m, 1H), 1,28 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 153,4, 145,2, 138,1, 134,7, 131,8, 130,2, 129,1, 128,8, 128,4, 127,5, 126,6, 123,5, 120,1, 72,0, 55,3, 47,3, 46,4, 28,9, 25,3, 24,5, 19,4, 15,7ppm. Độ tinh khiết: >95% LCMS (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,55 phút; (M+1) 351.

Điều chế Y

Ví dụ 96

quinuclidin-3-yl 2-isopropoxyphenylcarbamate

Hỗn hợp chứa 3-aminophenol (1,50g, 13,8mmol), isopropanol (3,3g, 55mmol), và triphenylphosphin (14,4g, 54,9mmol) trong THF (15ml), được nhỏ từng giọt diethylazodicarboxylate (9,60g, 55,0mmol) trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ và được cô đặc. Cặn được pha loãng bằng nước, được axit hóa bằng dung dịch nước HCl 2N và được chiết bằng ete. Pha nước được bazơ hóa bằng dung dịch nước NaOH 2N và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Sản phẩm thô tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (ete dầu hỏa/EtOAc 10:1 đến 5:1) để tạo ra 3-isopropoxybenzenamin dưới dạng dầu màu vàng (1,3g, 64%).

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, 3-isopropoxybenzenamin (300mg, 2,00mmol) và quinuclidin-3-ol tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu nhớt (130mg, 22%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,20 (br s, 1H), 7,09 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,05 (br s, 1H), 6,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,26-3,18 (m, 1H), 2,92-2,65 (m, 5H), 2,04 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,28 (d, $J = 5,5$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 157,5, 152,2, 138,2, 128,7, 110,1, 109,6, 105,1, 70,7, 68,9, 54,3, 46,3, 45,4, 28,7, 24,3, 23,3, 21,0, 18,3 ppm. Độ tinh khiết: > 90% LCMS (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,43 phút; (M+1) 305.

Ví dụ 97

quinuclidin-3-yl 2-isobutoxyphenylcarbamate

Hỗn hợp chứa 3-aminophenol (500mg, 4,60mmol), 2-metylpropan-1-ol (1,40g, 18,9mmol) và triphenylphosphin (4,80g, 16,2mmol) trong THF (10ml) được nhỏ giọt diethylazodicarboxylat (3,20g, 18,3mmol) trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung môi được làm bay hơi và cặn được pha loãng bằng nước, được axit hóa bằng dung dịch nước HCl 2N và được chiết bằng ete. Pha nước được bazơ hóa bằng dung dịch nước NaOH 2N và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Sản phẩm thô tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (ete dầu hỏa/EtOAc 15:1) để tạo ra 3-isobutoxybenzenamin dưới dạng dầu màu vàng (330mg, 45%).

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, 3-isobutoxybenzenamin (330mg, 2,00mmol) và quinuclidin-3-ol tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu nhớt (140mg, 22%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,17 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,15 (br s, 1H), 6,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,80 (br s, 1H), 6,61 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,71 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,34-3,21 (m, 1H), 2,97-2,72 (m, 5H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,55-1,63 (m, 1H), 1,46-1,38 (m, 1H), 1,01 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159,9, 153,4, 139,3, 129,6, 110,6, 109,7, 105,0, 74,4, 72,0, 55,4, 47,3, 46,5, 28,3, 25,4, 24,5, 19,5, 19,3 ppm. Độ tinh khiết: 100 % LCMS (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,56 phút; (M+1) 319.

Ví dụ 98

quinuclidin-3-yl 2-(xyclopropylmetoxy)phenylcarbamate

Hỗn hợp chứa 3-aminophenol (300mg, 2,70mmol), xyclopropylmetanol (793mg, 11,0mmol) và triphenylphosphin (2,90g, 11,0mmol) trong THF (6ml) được nhỏ từng giọt diethylazodicarboxylat (1,90g, 11,0mmol) trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung môi được làm bay hơi và cặn được pha loãng bằng nước, được axit hóa bằng dung dịch nước HCl 2N và được chiết bằng ete. Pha nước được bazơ hóa bằng dung dịch nước NaOH 2N và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Sản phẩm thô tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (ete dầu hỏa/EtOAc 15:1) để tạo ra 3-(xyclopropylmetoxy)benzenamin dưới dạng dầu màu vàng (260mg, 58%).

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, 3-(xyclopropylmetoxy)benzenamin (260mg, 1,60mmol) và quinuclidin-3-ol tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu nhớt (80mg, 16%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (br s, 1H), 7,14 (br s, 1H), 7,13 (t, J

= 8,0 Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,75 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,35-3,26 (m, 1H), 3,05-2,78 (m, 5H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,80-1,67 (m, 1H), 1,66-1,55 (m, 1H), 1,52-1,42 (m, 1H), 1,26-1,15 (m, 1H), 0,61-0,55 (m, 2H), 0,31-0,26 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158,6, 152,1, 138,3, 128,6, 109,9, 108,9, 104,0, 71,7, 69,7, 53,8, 46,0, 45,2, 28,7, 24,1, 22,4, 17,8, 9,2, 2,2 ppm. Độ tinh khiết: 100% LCMS (214nm & 254nm); thời gian lưu 1,46 phút; (M+1) 317.

Ví dụ 99

1-benzyl-3-(quinuclidin-3-yl)imidazolidin-2-on

Dung dịch đã khuấy chứa quinuclidin-3-amin hydroclorua (324mg, 0,199mmol) trong DMF (30ml) được bổ sung thêm triethylamin (3 giọt) sau đó là (isoxyanatometyl)benzen (275mg, 2,10mmol) một cách thận trọng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 25°C trong 18 giờ. Sau khi tách bằng HPLC, thu được 1-benzyl-3-(quinuclidin-3-yl)urea (283mg, 55%).

Dung dịch chứa 1-benzyl-3-(quinuclidin-3-yl)urea (260mg, 1,00mmol) trong DMF (30ml) được bổ sung thêm NaH [hỗn dịch 60% trong dầu khoáng] (96mg, 2,4mmol) kèm theo làm lạnh trong bồn đá. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2 giờ trước khi $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (0,75g, 4,0mmol) được bổ sung thêm một cách thận trọng. Phản ứng được khuấy thêm 18 giờ nữa ở khoảng 25°C. Sau khi tách bằng HPLC, lớp nước được làm đông khô và được tinh chế bằng TLC điều chế (CHCl_3 đến 5% MeOH trong CHCl_3 đến 5% 2N $\text{NH}_3(\text{MeOH})$ trong CHCl_3) để tạo ra hợp chất ở đề mục (81mg, 28%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,19-7,22 (m, 4H), 7,11-7,14 (m, 1H), 6,09 (dd, $J = 15,2, 8,4$ Hz, 1H), 5,45 (dd, $J = 15,6, 4,0$ Hz, 1H), 5,30 (dd, $J = 8,0, 3,6$ Hz, 1H), 4,17-4,29 (m, 4H), 3,66-3,75 (m, 2H), 3,47 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,19-3,27 (m, 3H), 2,34 (br s, 1H), 2,22 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 1,92 (br s, 2H), 1,75 (br s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 158,9, 141,1, 140,4, 128,7, 127,4, 127,3, 113,6, 63,6, 57,1, 56,0, 45,6, 43,9, 25,2, 23,0, 18,8 ppm. Độ tinh khiết: 93,8% HPLCMS (210 nm); thời gian lưu 1,84 phút; (M+1) 286.

Ví dụ 100

N-(1-aza-bixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-p-tolyl-butiramit

Bằng cách sử dụng quy trình chung I, 1-aza-bixyclo[2.2.2]oct-3-ylamin (200mg, 1,00mmol) và axit *p*-tolyl-butyríc (220mg, 1,2mmol) tạo ra N-(1-aza-

bixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-p-tolyl-butiramit (114mg, 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,06 (s, 4H), 4,19 (m, 1H), 3,66-3,73 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,29-3,33 (m, 4H), 2,91 (dd, $J = 8,0$, $J = 3,6$ Hz, 1H), 2,59 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,15-2,16 (m, 1H), 2,02-2,14 (m, 1H), 1,92-2,01 (m, 2H), 1,81-1,91 (m, 3H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 175,1, 138,6, 135,1, 128,8, 128,2, 52,7, 47,4, 47,3, 44,5, 34,8, 27,3, 24,3, 21,6, 19,8, 17,1 ppm. Độ tinh khiết: 99,7% HPLCMS (210nm); thời gian lưu 1,76 phút; (M+1) 287.

Ví dụ 101

N-(1-aza-bixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(4-metoxi-phenyl)-butiramit

Bằng cách sử dụng quy trình chung I, 1-aza-bixyclo[2.2.2]oct-3-ylamin (200mg, 1,00mmol) và axit 4-(4-metoxi-phenyl)-butyric tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (85mg, 28%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,18 (br s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,68 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,24-3,33 (m, 4H), 2,98-3,03 (m, 1H), 2,57 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,03-2,16 (m, 2H), 2,02 (br s, 2H), 1,85-1,91 (m, 3H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 175,2, 158,3, 133,6, 129,2, 113,6, 54,5, 52,6, 47,2, 46,4, 44,5, 34,9, 34,2, 27,5, 24,4, 21,5, 17,1 ppm. Độ tinh khiết: 96,4% HPLCMS (210nm); thời gian lưu 1,76 phút; (M+1) 303.

Ví dụ 102

(1-aza-bixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amit của axit biphenyl-3-carboxylic

Bằng cách sử dụng quy trình chung I, 1-aza-bixyclo[2.2.2]oct-3-ylamin (200mg, 1,00mmol) và axit biphenyl-3-carboxylic tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (211mg, 68%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,28 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,11 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,21 (br s, 1H), 3,56 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,11-3,22 (m, 1H), 3,05-3,10 (m, 4H), 2,10 (q, $J = 3,2$ Hz, 1H), 1,95 (br s, 1H), 1,79-1,83 (m, 2H), 1,59-1,20 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 169,6, 141,6, 140,2, 134,5, 130,3, 129,0, 127,7, 126,9, 126,3, 125,9, 51,9, 46,4, 46,0, 45,6, 24,6, 21,6, 17,3ppm. Độ tinh khiết: 99,8% HPLCMS (210nm); thời gian lưu 1,60 phút; (M+1) 307.

Ví dụ 103

N-(1-aza-bixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-2-biphenyl-4-yl-axetamit

Bằng cách sử dụng quy trình chung I, 1-aza-bixyclo[2.2.2]oct-3-ylamin (200mg, 1,00mmol) và axit biphenyl-4-yl-axetic tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (140mg, 44%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,56 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H), 7,29-7,41 (m, 5H), 4,19 (br s, 1H), 3,70 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,24-3,31 (m, 5H), 3,12-3,19 (m, 1H), 2,16-2,17 (m, 2H), 1,95-1,98 (m, 2H), 1,82 (br s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 173,1, 140,8, 140,0, 134,7, 129,4, 128,7, 126,9, 52,3, 46,4, 45,9, 44,3, 41,9, 24,4, 21,5, 17,1 ppm. Độ tinh khiết: 93,9% HPLCMS (210nm); thời gian lưu 2,87 phút; (M+1) 321.

Điều chế Z

Ví dụ 104

2-(quinuclidin-3-yl)-N-(1-*p*-tolylxyclopropyl)axetamit

Dung dịch chứa methyl 2-(dimetoxyposphoryl)axetat (2,70g, 14,8mmol) trong THF (200ml) ở 0°C được bổ sung thêm NaH [hỗn dịch 60% trong dầu khoáng] (600mg, 15,0mmol). Sau khi khuấy 1 giờ, quinuclidin-3-on (2,00g, 12,4mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng 50ml nước ở 0°C và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ này được kết hợp và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra methyl 2-(quinuclidin-3-yliden)axetat thô, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế (1,2g, 70%).

Hỗn hợp chứa methyl 2-(quinuclidin-3-yliden)axetat (70mg, 0,38mmol) và Pd/C (100mg, 20% w/w) trong EtOH (10ml) được khuấy dưới H_2 (20 psi) ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc qua Celite và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra methyl 2-(quinuclidin-3-yl)axetat thô (60mg, 85%), sản phẩm này được sử dụng kèm theo tinh chế trong bước tiếp theo.

Hỗn hợp chứa methyl 2-(quinuclidin-3-yl) axetat (1,1g, 6,0mmol) và 50ml HCl đặc [12M] được khuấy ở 70°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra axit 2-(quinuclidin-3-yl)axetic thô, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế trong bước tiếp theo (900mg, 86%).

Bằng cách sử dụng quy trình chung I, axit 2-(quinuclidin-3-yl)axetic (169mg, 1,00mmol) và 1-*p*-tolylxyclopropanamin (149mg, 1,10mmol) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (60mg, 18%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (s, 1H), 6,96-7,07 (m, 4H), 3,22-3,37 (m, 2H), 2,85-3,05 (m, 4H), 2,39-2,45 (m, 2H), 2,21 (s,

3H), 1,45-1,92 (m, 5H), 1,07-1,23 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 171,6, 139,8, 136,1, 129,2, 125,6, 52,1, 50,9, 46,5, 46,0, 39,2, 34,9, 30,8, 24,5, 21,1, 18,7, 17,6 ppm. Độ tinh khiết: 96,2% HPLCMS (210nm); thời gian lưu 1,21 phút; (M+1) 299.

Ví dụ 105

N-(2-(3-metoxypheyl)propan-2-yl)-2-(quinuclidin-3-yl)axetamit

Bằng cách sử dụng quy trình chung I, axit 2-(quinuclidin-3-yl)axetic (169mg, 1,00mmol) và 2-(3-metoxypheyl)propan-2-amin (182mg, 1,10mmol) tạo ra hợp chất ở dạng bột dưới dạng chất rắn màu trắng (126mg, 40%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39 (s, 1H), 7,20 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,71 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,31-3,42 (m, 2H), 3,00-3,19 (m, 4H), 2,47-2,60 (m, 2H), 2,27 (dd, $J = 14,0, 6,0$ Hz, 1H), 1,83-2,06 (m, 4H), 1,64-1,74 (m, 1H), 1,61 (d, $J = 12,4$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 170,0, 159,7, 149,3, 129,5, 117,5, 111,8, 111,0, 55,9, 55,4, 52,0, 50,6, 46,6, 46,0, 39,7, 30,9, 29,7, 29,1, 24,3, 18,8 ppm. Độ tinh khiết: 93,7% HPLCMS (210nm); thời gian lưu 0,76 phút; (M+1) 317.

Ví dụ 106

2-(1-aza-bixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-N-[1-(3-isopropyl-phenyl)-1-metyl-etyl]-axetamit

Dung dịch chứa 1-(1-isoxyanato-1-metyl-etyl)-3-isopropenyl-benzen (10g, 50mmol) trong *t*-BuOH (1000ml) được bổ sung thêm KOH (40,0g, 71,6mmol). Hỗn hợp này được khuấy hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp tạo thành được làm mát đến nhiệt độ phòng, được cô đặc và được hòa tan trong CH_2Cl_2 . Cặn rắn được lọc ra và lớp hữu cơ được điều chỉnh đến độ pH < 7 bằng cách sử dụng HCl đặc. Muối amoni được chiết bằng nước. Lớp nước được bazơ hóa bằng cách sử dụng dung dịch nước NaOH [5% w/w, 200ml] và sau đó amin đã được bazơ hóa tự do được chiết bằng CH_2Cl_2 . Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra 1-(3-isopropenyl-phenyl)-1-metyl-etylamin (3,3g, 63%).

Dung dịch chứa hợp chất trên đây (8,5g, 48mmol) và PtO_2 (1,8g, 8,0mmol) trong EtOH (600ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng dưới 1atm H_2 trong 18 giờ. Phản ứng được lọc qua Celite và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra 1-(3-isopropyl-phenyl)-1-metyl-etylamin (5,0g, 58%).

Bằng cách sử dụng quy trình chung I, axit (1-aza-bixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-axetic (200mg, 1,20mmol) và 1-(3-isopropyl-phenyl)-1-metyl-etylamin tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (42mg, 10%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,15-1,20 (m, 3H), 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,41-3,45 (m, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,15-3,22 (m, 2H), 2,71-2,82 (m, 2H), 2,41-2,47 (m, 3H), 2,05-2,12 (m, 1H), 1,79-1,90 (m, 4H), 1,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 6H), 1,21 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 171,1, 148,7, 147,3, 128,1, 123,9, 122,8, 122,2, 55,6, 52,1, 46,5, 45,9, 38,8, 34,5, 30,7, 28,9, 28,5, 23,8, 23,4, 18,0ppm. Độ tinh khiết: 96,8% HPLCMS (210nm); thời gian lưu 1,93 phút; (M+1) 329.

Ví dụ 107

2-(1-aza-bixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-N-[2-(2-metoxi-phenyl)-etyl]-axetamit

Bằng cách sử dụng quy trình chung I, axit (1-aza-bixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-axetic (200mg, 1,20mmol) và 2-(2-metoxi-phenyl)-etylamin tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (60mg, 15%). ^1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 7,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,84 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,35-3,45 (m, 3H), 3,21-3,31 (m, 3H), 2,76-2,83 (m, 3H), 2,29-2,45 (m, 3H), 1,82-2,01 (m, 3H), 1,72-1,81 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 172,0, 158,0, 130,4, 127,8, 127,2, 120,2, 110,4, 54,6, 52,0, 46,4, 45,9, 39,1, 38,3, 30,7, 30,2, 23,8, 17,9ppm. Độ tinh khiết: 92,4% HPLCMS (210nm); thời gian lưu 1,59 phút; (M+1) 303.

Ví dụ 108

1-(1-aza-bixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-[1-(3-isopropyl-phenyl)-xyclopropyl]-urea

Hỗn hợp chứa axit 3-isopropyl-benzoic (5,00g, 30,4mmol) trong SOCl $_2$ (50ml) được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để tạo ra 3-isopropyl-benzoyl clorua (5,00g, 91%).

Dung dịch chứa clorua axit trên đây (5,00g, 27,0mmol) trong CH $_2$ Cl $_2$ (20ml) ở -70°C được bổ sung thêm, từng giọt, dung dịch chứa NH $_3$ /CH $_2$ Cl $_2$ (200ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ và sau đó được cô đặc để tạo ra 3-isopropyl-benzamit (4,2g, 93%).

Dung dịch chứa amit trên đây (4,20g, 25,7mmol) trong POCl $_3$ (36,0g, 236mmol) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Dung dịch này được cô đặc và cặn được rót vào nước (100ml). Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa

bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô đặc để tạo ra 3-isopropyl-benzonitril (3,00g, 80%).

Bằng cách sử dụng quy trình chung G, 3-isopropyl-benzonitril (3,00g, 20,6mmol) được chuyển hóa thành 1-(3-isopropyl-phenyl)-xyclopropylamin tương ứng (0,80g, 22%).

Bằng cách sử dụng quy trình chung C, amin trên đây (300mg, 1,71mmol), quinuclidin-3-amin (215mg, 1,71mmol) và CDI (290mg, 2,05mmol) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (88mg, 46%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,18 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,01 (dd, $J = 19,2, 7,6$ Hz, 2H), 3,74-3,77 (m, 1H), 3,18-3,24 (m, 1H), 2,71-2,87 (m, 5H), 2,42-2,47 (m, 1H), 1,63-1,82 (m, 4H), 1,45 (br s, 1H), 1,21-1,26 (m, 10H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 193,0, 168,7, 160,1, 128,2, 122,7, 121,9, 55,3, 46,8, 46,1, 34,1, 25,9, 25,0, 23,5, 19,6, 18,2 ppm. Độ tinh khiết: 92,4% HPLCMS (210nm); thời gian lưu 2,53 phút; (M+1) 328.

Ví dụ 109

2-(1-aza-bixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-N-[1-(3-isopropyl-phenyl)-xyclopropyl]-axetamit

Bằng cách sử dụng quy trình chung I, 1-(3-isopropyl-phenyl)-xyclopropylamin (278mg, 1,58mmol) và axit (1-aza-bixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-axetic (267mg, 1,58mmol) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (70mg, 14%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,16 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,97 (dd, $J = 19,2, 7,6$ Hz, 2H), 3,16-3,23 (m, 1H), 2,79-2,97 (m, 5H), 2,51-2,58 (m, 1H), 2,23-2,41 (m, 3H), 1,83-1,92 (m, 1H), 1,68-1,81 (m, 3H), 1,54-1,62 (m, 1H), 1,15-1,25 (m, 10H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 173,6, 148,5, 142,4, 127,8, 123,6, 123,1, 122,0, 73,0, 53,1, 46,6, 45,9, 39,3, 34,1, 32,3, 28,1, 26,4, 24,4, 19,7, 16,8 ppm. Độ tinh khiết: 96,9% HPLCMS (210nm); thời gian lưu 2,55 phút; (M+1) 327.

Ví dụ 110

1-aza-bixyclo[2.2.2]oct-3-yl este của axit [1-(3-isopropyl-phenyl)-xyclopropyl]-carbamic

Bằng cách sử dụng quy trình chung A, 1-(3-isopropyl-phenyl)-xyclopropylamin (278mg, 1,58mmol) và quinuclidin-3-ol tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (75mg, 22%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,17 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,97-7,08 (m, 2H), 4,72-4,79 (m, 1H), 3,36-3,42 (m, 1H), 2,79-3,08 (m, 5H), 1,93-2,17

(m, 2H), 1,81-1,90 (m, 1H), 1,67-1,78 (m, 2H), 1,31-1,54 (m, 1H), 1,13-1,28 (m, 10H) ppm, ^{13}C NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 157,1, 148,4, 143,1, 128,1, 123,9, 123,0, 122,4, 69,2, 54,4, 46,7, 45,7, 34,7, 34,3, 24,9, 23,3, 22,0, 18,0, 17,3 ppm. Độ tinh khiết: 99,2% HPLCMS (210nm); thời gian lưu 1,83 phút; (M+1) 329.

Ví dụ 111

Các thử nghiệm về hiệu lực in vivo của liệu pháp phân tử nhỏ sử dụng muối (S)-quinuclidin-3-yl(2-(2-(4-flophenyl)thiazol-4-yl)propan-2-yl)carbamate (S)-2-hydroxysuccinat trên mô hình chuột Fabry

Ở đây, các thử nghiệm in vivo được mô tả bằng cách sử dụng chất ức chế GCS trong mô hình chuột Fabry và chứng minh rằng liệu pháp khử cơ chất (substrate reduction therapy: SRT) có tác dụng tương đương trong việc làm giảm mức nồng độ Gb3 và lyso-Gb3 trong huyết tương, thận và nước tiểu của chuột Fabry. Thử nghiệm này được thiết kế để đánh giá tác dụng ức chế cơ chất (nghĩa là "liệu pháp khử cơ chất") sử dụng các loại hợp chất theo sáng chế có thể làm giảm sự tích trữ của nguyên liệu tích trữ globotriaosylceramit (Gb3) và lysoglobotriaosylceramit (lyso-Gb3) hay không. Hiện nay, được đề xuất là lyso-Gb3 trong nước tiểu có thể là chất đánh dấu sinh học đáng tin cậy về mặt lâm sàng đối với bệnh Fabry (Aerts et al., PNAS USA 105:2812-2817 (2008); and Auray-Blais et al., Clin Chim Acta 411:1906-1914 (2010)). Góc chuyển hóa của lyso-Gb3 chưa được biết và có thể có nguồn gốc từ phản ứng khử axyl hóa Gb3 hoặc tổng hợp đồng hóa từ glucosylsphingosin.

Trong Fig.2, các mũi tên màu đen chỉ ra các con đường đã được chứng minh, các mũi tên màu xám là các con đường chưa được chứng minh bằng tài liệu. ERT sử dụng α -Galactosidase A được biết là làm thoái biến cả Gb3 và lyso-Gb3. Theo đó, SRT sử dụng chất ức chế GCS là hiệu quả nhất trong việc hạn chế sự tích trữ lyso-Gb3 nếu lyso-Gb3 này được tạo ra chủ yếu bằng phản ứng khử axyl hóa Gb3, con đường phụ thuộc GCS. Các thử nghiệm này chứng minh là SRT sử dụng các chất ức chế GCS ở mô hình chuột bị bệnh Fabry làm giảm cả Gb3 và lyso-Gb3, vì vậy hỗ trợ việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế chẳng hạn như các lựa chọn điều trị sống còn cho bệnh nhân bị bệnh Fabry.

Trong các thử nghiệm sau đây, chuột sử dụng chất ức chế GCS ở liều ~60mg/kg/ngày muối (S)-Quinuclidin-3-yl (2-(2-(4-flophenyl)thiazol-4-yl)propan-2-yl)carbamate (S)-2-hydroxysuccinat (sau đây gọi là "GZ 452") hoặc ~300mg/kg/ngày

muối của axit (1R,2R)-axit octanoic [2-(2',3'-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6'-yl)-2-hydroxy-1-pyrrolidin-1-ylmethyl-ethyl]-amit-L-tartaric (sau đây gọi là “GZ 638”) dưới dạng thành phần thức ăn dạng viên được cung cấp tùy ý. Phân tích lipid là bằng ESI/MS như được mô tả trong Marshall et al., PLoS ONE 5:e15033 (2010). Như được thảo luận chi tiết hơn dưới đây, việc điều trị được bắt đầu khi chuột được 3, 8 hoặc 12 tháng tuổi để kiểm tra tác dụng ở các mức độ nghiêm trọng khác nhau của bệnh. Máu và nước tiểu được thu gom hàng tháng và việc thu hoạch mô định kỳ cung cấp các nguyên liệu để đánh giá hiệu quả của liệu pháp này (các mức Gb3 và lyso-Gb3). Các nghiên cứu trước đây chứng minh là các chất ức chế glucosylceramid synthaza thể hệ trước (thuộc lớp giống P4) có thể làm chậm tốc độ tích trữ Gb3, tuy nhiên, như được thảo luận dưới đây, việc điều trị bằng Genz-452 không những ngăn ngừa hoặc làm chậm sự tích trữ thêm mà còn làm giảm các mức nồng độ tuyệt đối của cả Gb3 và lyso-Gb3 trong các mô được thử nghiệm (gan, tim, nước tiểu, huyết tương). Như được thảo luận thêm dưới đây, hiệu lực của SMT bị ảnh hưởng bởi tuổi của chuột ở thời điểm bắt đầu điều trị. Nói chung, chuột càng già thì mức nồng độ Gb3 bị tích trữ càng cao và do đó thời gian điều trị cần thiết để gây ra các lợi ích điều trị tương tự càng dài (xem Fig.4). Các thử nghiệm và các kết quả này được mô tả thêm dưới đây.

Các chất ức chế GCS làm giảm mức Gb3 ở mô nội tạng của chuột Fabry

Trong thử nghiệm này, chuột Fabry được điều trị bằng các chất ức chế GCS trong khẩu phần ăn của chúng trong 4 tháng bắt đầu từ 8 tháng tuổi. Trước đây chúng tôi đã báo cáo là eliglustat tartrat (GZ 638) ở liều 300mg/kg/ngày (SRT GZ 638) là hữu hiệu trong việc ức chế sự tích trữ thêm Gb3 mô (như được thể hiện ở đây bởi các thay đổi không đáng kể ở Gb3 so với mức ban đầu của UNT (bắt đầu)). Như được chỉ ra trong Fig.3, chất ức chế GCS hiệu quả hơn, GZ 452, cũng được đánh giá (ở liều 60mg/kg/ngày) (SRT-Gz452) và được phát hiện ra là không chỉ phòng ngừa sự tích trữ thêm mà còn làm giảm đáng kể Gb3 tích trữ so với các mức ban đầu (UNT (khởi đầu)). Các mức kiểu hoang (wild-type: WT) phù hợp với tuổi cũng được chỉ ra. Các kết quả này chứng minh là GZ 638 là chất ức chế GCS hiệu quả và làm giảm hiệu quả các mức Gb3 trong các mô nội tạng của chuột Fabry.

SRT làm giảm Gb3 trong nước tiểu và huyết tương ở cả chuột Fabry non hơn và già hơn

Trong thử nghiệm này, chuột Fabry được điều trị bằng GZ 452 trong khẩu phần ăn của chúng (Rx:) trong 2 hoặc 4 tháng bắt đầu từ 3 hoặc 8 tháng tuổi (tuổi:) như được chỉ ra trong các Fig.4A và 4B. Các mức Gb3 nước tiểu của chuột non hơn và già hơn đáp ứng tương đương nhau với việc điều trị bằng SRT, đạt được tác dụng làm giảm ~90% với 2 tháng điều trị. Các mức huyết tương của Gb3 đáp ứng với điều trị chậm hơn, với chuột già hơn cần thời gian điều trị dài gấp 2 lần chuột non hơn (4 so với 2 tháng) để đạt được sự giảm ~50%. Các kết quả này chứng minh là GZ 638 làm giảm hữu hiệu các mức Gb3 trong nước tiểu và huyết tương ở chuột Fabry trẻ hơn và già hơn.

SRT làm giảm cả Gb3 và Lyso-Gb3 ở thận của chuột Fabry

Trong thử nghiệm này, chuột Fabry được điều trị bằng Genz-452 trong khẩu phần ăn của chúng trong 4 tháng bắt đầu từ 8 tháng tuổi. Như được thể hiện trong Fig.5, mô thận được phân tích đối với (A) Gb3 và (B) lyso-Gb3 từ chuột Fabry chưa được điều trị (untreated Fabry mice: UNT) theo tuổi, chuột Fabry được điều trị bằng GZ 452 (SRT) và chuột đối chứng kiểu hoang (WT). SRT dẫn đến sự giảm tương đối đáng kể tương tự các mức (60-70%) đối với cả Gb3 và lyso-Gb3. Các kết quả này chứng minh là GZ 638 làm giảm hữu hiệu cả mức Gb3 và Lyso-Gb3 trong mô thận của chuột Fabry.

Ví dụ 112

Thử nghiệm tác dụng trên in vivo của liệu pháp kết hợp trên mô hình chuột Fabry sử dụng GZ 452 và alpha-galactosidaza A

Chuột Fabry được sử dụng để kiểm tra tác dụng in vivo của việc kết hợp liệu pháp thay thế enzyme với liệu pháp phân tử nhỏ trong format điều trị đồng thời. Thử nghiệm này được thiết kế để đánh giá tác dụng ức chế cơ chất (nghĩa là "liệu pháp làm giảm cơ chất") sử dụng hợp chất GZ 452 có thể làm giảm sự tích trữ lại của nguyên liệu tích trữ Gb3 và lyso-Gb3 hay không. Quy trình thử nghiệm này đòi hỏi 3 nhóm điều trị riêng biệt của chuột Fabry đực 3 tháng tuổi (Fig.6A). Nhóm thứ nhất được tiêm tĩnh mạch enzyme alpha-galactosidaza A (ERT) ở liều 1mg/kg để làm giảm các mức Gb3 và được lặp lại mỗi 2 tháng. Nhóm thứ hai được tiêm cùng loại enzyme như nhóm thứ 1, nhưng còn được sử dụng GZ 452 ở liều ~60mg/kg/ngày dưới dạng thành phần của khẩu phần ăn dạng hạt. Nhóm thứ ba chỉ được sử dụng hàng ngày GZ 452 trong khẩu phần ăn của chúng. Nhóm thứ tư không được điều trị để làm đối chứng chất mang và nhóm thứ năm của các động vật kiểu hoang cung cấp các trị số Gb3 và lyso-Gb3 'bình thường'. Việc thu gom nước tiểu và máu hàng tháng và việc thu hoạch mô mỗi 3 tháng

cung cấp các nguyên liệu để đánh giá hiệu lực tương đối của các liệu pháp này (Fig.6A).

Sau 2 tháng (chuột 5 tháng tuổi), huyết tương (Fig.6B, các panel A và C) và nước tiểu (Fig.6B, panel B & D) được phân tích về Gb3 (Fig.6B, panel A và B) và lyso-Gb3 (Fig.6B, panel C và D). Trong huyết tương, ERT và SRT làm giảm cả mức Gb3 (panel A) và lyso-Gb3 (panel C), và việc kết hợp ERT và SRT dẫn đến sự cải thiện đáng kể so với liệu pháp đơn. Các mức Gb3 trong nước tiểu không bị ảnh hưởng bởi ERT, nhưng bị giảm đáng kể bởi SRT (panel B). Lyso-Gb3 trong nước tiểu được làm giảm giống nhau bởi tất cả các điều trị (panel D), gợi ý là Gb3 và lyso-Gb3 trong nước tiểu có thể có nguồn gốc từ các nguồn riêng biệt. Kết quả từ các thử nghiệm này chỉ ra rằng SMT là hữu hiệu trong việc làm giảm Gb3 ở thận và nước tiểu. ERT là hữu hiệu hơn so với SMT trong việc làm giảm Gb3 trong huyết tương, tuy nhiên liệu pháp hữu hiệu nhất lại thu được từ việc kết hợp hai liệu pháp này. Một mình liệu pháp SMT hoặc kết hợp với ERT cũng có khả năng ảnh hưởng (làm giảm sự tích trữ) đến lyso-Gb3.

Ví dụ 113

Profin đồng dạng chuỗi axyl Gb3 Sự dư thừa tương đối các nhóm axyl liên kết amido có chiều dài mạch cacbon khác nhau được xác định đối với Gb3 từ huyết tương, nước tiểu và thận của chuột Fabry. Như được thể hiện trong Fig.7, các dạng tương tự huyết tương chính là C16:0 và C24:1. Các profin dạng tương tự trong nước tiểu và thận là gần giống nhau, với C24:0 và C22:0 là chiều dài mạch chiếm ưu thế. Các số liệu này là phù hợp với Gb3 nước tiểu đến chủ yếu từ thận – có thể qua việc lột exosomal lớp biểu bì. Mỗi tương quan giữa các kết quả này và các kết quả trong Fig.6, trong đó ERT làm giảm lyso-Gb3 trong huyết tương và nước tiểu nhưng không làm giảm Gb3 trong nước tiểu, gợi ý là lyso-Gb3 trong nước tiểu thu được từ dịch lọc huyết tương. Sự khác biệt nguồn này đối với Gb3 và lyso-Gb3 trong nước tiểu, nếu cũng đúng cho các bệnh nhân, có thể giải thích tại sao lyso-Gb3 được cho là chất dự đoán mức độ nghiêm trọng của bệnh chính xác hơn và hiệu lực điều trị cao hơn so với Gb3 trong nước tiểu.

Ví dụ 114

SRT mà không phải là ERT làm chậm đáng kể sự mất đáp ứng thực thể với nhiệt

Chuột Fabry 3 tháng tuổi được điều trị bằng GZ 452 trong khẩu phần ăn của chúng (SRT), αgal một lần mỗi 2 tháng (ERT), hoặc kết hợp 2 liệu pháp này (E+S), như được mô tả trên đây. Sau 6 tháng sử dụng liệu pháp kết hợp, thời gian đáp ứng thực thể

với nhiệt (thời gian chờ) được đánh giá bằng cách cho chuột lên đĩa hâm 55°C và ghi lại thời gian bắt đầu có đáp ứng (nghĩa là, giật nhẹ chân sau phân biệt). Như được thể hiện trong Fig.8, sau 7 tháng điều trị (chuột 10 tháng tuổi) nhóm chỉ được điều trị bằng ERT không khác biệt đáng kể so với nhóm không được điều trị (UNT). Các nhóm được điều trị bằng SRT và liệu pháp kết hợp có thời gian đáp ứng với kích thích nhiệt ngắn hơn đáng kể. Các kết quả này chứng minh rằng SRT (mà không phải là ERT) làm chậm sự mất đáp ứng thực thể với nhiệt, triệu chứng tiêu biểu cho bệnh thần kinh ngoại biên thường thấy ở bệnh nhân Fabry.

Ví dụ 115

Mô hình chuột nGD trong các thử nghiệm in vivo của SMT sử dụng Gz161

Chuột K14 Inl/Inl (được viết tắt là K14) được thu gom từ trường đại học Lund (Enquist et al. (2007)) và được nuôi theo quy trình được chấp thuận bởi Institutional Animal Care and Use Committee. Chuột con thu được từ các cặp bố mẹ dị hợp bị cắt đuôi và xác định kiểu gen trong vòng một ngày sau khi sinh (bởi P1). ADN này được chiết bằng cách sử dụng đệm dung giải chứa EDTA 5mM, 0,2%SDS, NaCl 200mM, 100mM Tris độ pH=8,0 được bổ sung thêm 0,25mg/ml Proteinaza K (Invitrogen, Carlsbad, California), được kết tủa bằng 100% isopropanol và được hòa tan lại trong đệm 1X Tris EDTA. Sau đó ADN này được sử dụng cho phản ứng chuỗi polymeraza (polymerase chain reaction: PCR) để xác định sự có mặt của gen GC trong trình tự khởi động K14 keratin (CRE) (Enquist et al. (2007)). Để xác định sự phá vỡ vị trí kháng Neomycin của gen glucocerebrosidaza của chuột (NEO) chúng tôi sử dụng phương pháp 3 đoạn môi: GC WT Fwd 5'-TGTTCCCCAACACAATGCTCTTT-3'; Rev 5'-TCTGTGACTCTGATGCCACCTTG-3' và Neo Rev 5'-AAGACAGAATAAAACGCACGG GTG-3' như được mô tả trước đây trong Cabrera-Salazar et al., Experimental Neurology 225: 436-444 (2010).

Chuột mới sinh được tiêm trong màng bụng hàng ngày liều 5mg/kg của Quinuclidin-3-yl (2-(4'-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propan-2-yl)carbamate (sau đây gọi là "GZ 161") trong thể tích 10µl/gram thể trọng bắt đầu vào ngày 4 sau khi sinh. Chuột K14 và các chuột để cùng lứa kiểu hoang được gây chết nhân đạo vào ngày 10 sau khi sinh (tiền triệu chứng) và vào ngày 14 (dứt điểm nhân đạo) để đánh giá các mức glycosphingolipit (GSL). Chuột nhận được liều 150mg/kg của pentobarbital (Euthasol, Virbac Inc, Forth Worth, TX) và được transcardially perfused bằng dung dịch NaCl

0,9% lạnh. Não được giải phẫu và được chia nhỏ; một bán cầu được sử dụng cho phân tích GSL và bán cầu còn lại được cố định trong paraformaldehyt 4% trong 96 giờ và được xử lý cho nghiên cứu mô.

Để xác định xem các lợi ích khác có thể đạt được bằng cách tiếp xúc trước khi sinh với GZ 161 hay không, nhóm phụ của chuột K14 đang mang thai nhận được GZ 161 trong thức ăn sử dụng công thức được tính toán để cung cấp 20mg/kg/ngày trong 5 đến 7 ngày cuối cùng của thai kỳ. Các chuột cái nhận được GZ 161 được đổi lại chế độ ăn chuẩn sau khi sinh và các chuột con được tiêm IP hàng ngày GZ 161 ở liều 5mg/kg (10µl mỗi gam thể trọng) bắt đầu ở P1. Một nhóm chuột con WT được sinh ra bởi các chuột cái nhận thuốc hoặc công thức chuẩn được gây chết ngay sau khi sinh để xác định việc tiếp xúc trong tử cung với GZ 161 có thể làm giảm các mức GSL não hay không.

Ví dụ 116

Định lượng glycosphingolipit

Phân tích định lượng sphingolipit được thực hiện bằng sắc ký lỏng và đo khối phổ tandem (LC/MS/MS) như được mô tả trước đây trong Merrill et al., Methods 36: 207-224 (2005). Nói ngắn gọn, 10µl dịch đồng nhất mô não (khối lượng mô/nước:100mg/ml) được chiết bằng 1,00ml hỗn hợp dung môi hữu cơ (97% axetonitril, 2% metanol, và 1% axit axetic, thể tích) và được xoay mạnh trong 10 phút. Các sphingolipit đã chiết (GluCer và GluSph) được tách trực tiếp bằng sắc ký lỏng ưa nước (cột Atlantis HILIC, Waters Corp.) và được phân tích bằng phép đo khối phổ tandem ba tứ cực (API 4000, Applied Biosystems/MDS SCIEX) và so sánh với các chuẩn sphingolipit (Matreya, LLC; Pleasant Gap, PA)

Ví dụ 117

Tạo chế phẩm lại glucocerebrosidaza người tái tổ hợp

Glucocerebrosidaza người tái tổ hợp (rhGC) được tạo chế phẩm lại như được mô tả trước đây trong Cabrera-Salazar et al. (2010). Nói ngắn gọn, rhGC được liên kết bằng cách sử dụng phương pháp trao đổi cation (CM Sepharose) và albumin huyết thanh người (HSA) được bổ sung vào chất rửa giải như một chất ổn định. Chế phẩm để sử dụng ICV là 2mg/ml rhGC trong đệm natri phosphat 10mM ở độ pH=7,2 chứa natri clorua 135mM, 5mg/ml HSA và 0,01% polysorbat 80.

Ví dụ 118

Tiêm trong não thất

Mô hình động vật của bệnh Gaucher do thần kinh (nGD) được nhận ra là K14 được gây mê lạnh và được tiêm trong não thất (ICV) song song 2µl rhGC với liều 2mg/ml hoặc chất mang như đã mô tả trước đây. (Cabrera-Salazar et al. (2010)). Các chuột con đã được tiêm được theo dõi về sự phục hồi và trở lại với mẹ sau quy trình này.

Ví dụ 119

Bệnh học mô

Sau khi xác nhận kiểu gen, các động vật được gây chết nhân đạo ở thời điểm 10 ngày tuổi. Ở độ tuổi này, chuột K14 không có triệu chứng bệnh. Chuột được tiêm màng bụng 150mg/kg natri pentobarbital ((Euthasol, Virbac Inc, Forth Worth, TX) và được truyền dịch bằng cách truyền trong tim natri clorua 0,9% lạnh. Não được lấy ra và được cố định trong 4% paraformaldehyt trong 72 giờ. Mô được chuyển vào PBS và được ắc vào paraffin. Các phần đối xứng dọc dày 5µm được cắt ra và được nhuộm như được mô tả dưới đây. Chứng tăng thần kinh đệm và sự có mặt của các tế bào dòng đại thực bào được đánh giá bằng các phương pháp nhuộm protein axit hóa sợi keo và sự biểu hiện của CD68 và các chất đánh dấu đại thực bào pan F4/80 sử dụng hệ thống Leica Bond Max Immunostainer (Leica Microsystems, Wetzlar, Đức).

Nhuộm GFAP: các phần paraffin được đặt lên các phiến kính khung và được xử lý bằng cách sử dụng hệ thống Bond Polymer Refine IHC (Leica Microsystems, Wetzlar, Đức) được phong bế trong 10 phút trong khối protein không chứa huyết thanh (Dako systems, Glostrup, Denmark), ủ trong 30 phút ở độ pha loãng 1:1500 của kháng thể kháng GFAP gốc trong dịch pha loãng kháng thể Dako (Dako, Glostrup, Denmark), và được nhuộm bằng cách sử dụng kit phát hiện Bond Polymer Refine (Leica Microsystems, Wetzlar, Đức).

Nhuộm F4/80: các phần paraffin được đặt lên phiến kính khung và được xử lý bằng cách sử dụng hệ thống Bond Polymer Refine IHC (Leica Microsystems, Wetzlar, Đức), được ủ trong 30 phút trong dịch pha loãng 1:2500 của kháng thể chuột chống kháng F4/80 chuột (eBioscience, San Diego, CA) hoặc Rat IgG2a (eBioscience, San Diego, CA) làm đối chứng isotyp. Sau đó các phiến kính được ủ với dung dịch pha loãng 1:250 của kháng thể cấp hai kháng chuột chống của thỏ (Vector laboratories, Burlingame, CA) và được nhuộm bằng cách sử dụng kit phát hiện Bond Polymer Refine (Leica Microsystems, Wetzlar, Đức).

Nhuộm CD 68: các phần paraffin được đặt lên các phiến kính khung và được xử lý bằng cách sử dụng hệ thống Bond Polymer Refine IHC (Leica Microsystems, Wetzlar, Đức), được ủ trong 30 phút trong dung dịch pha loãng 1:2500 của kháng thể của chuột chống kháng FA-11 dòng CD68 của chuột (AbD Serotec, Oxford, UK) hoặc đối chứng isotyp IgG2a của chuột cống (AbD Serotec, Oxford, UK). Sau đó các phiến kính được ủ với dung dịch pha loãng 1:250 của kháng thể thứ cấp của thỏ (Vector laboratories, Burlingame, CA) và được nhuộm bằng cách sử dụng kit phát hiện Bond Polymer Refine (Leica Microsystems, Wetzlar, Đức).

Đối với mỗi kháng thể nhuộm, các hình ảnh số liên quan đến tiếp xúc thu được từ các vùng não giống nhau của mỗi nhóm thử nghiệm bằng cách sử dụng hệ thống Aperio ScanScope XT (Aperio Technologies, Vista, CA). Các phiến kính đã nhuộm được số hóa ở độ phân giải cao và sáu vùng cần quan tâm được đánh dấu trong mỗi phiến kính và được phân tích độc lập bằng phương pháp đo hình thái mô. Vùng nhuộm dương tính và nhân được xác định và số liệu định lượng được phân tích bằng phân tích một chiều biến số, sau đó là test đa so sánh Tukey sử dụng Graph Pad Prism V 4.0 (GraphPad Software, San Diego, CA). Các khác biệt giữa các trị số trung bình của nhóm với $p < 0,05$ được xem là đáng kể.

Ví dụ 119

Sống sót

Chuột K14 được tiêm trong màng bụng hàng ngày GZ 161 ở liều 5mg/kg thể trọng như được mô tả trên đây. Một nhóm động vật riêng biệt cũng được tiêm ICV GC vào ngày 1, 2 và 3 sau khi sinh, sau đó tiêm IP hàng ngày GZ 161. Các động vật đến tuổi cai sữa nhận được GZ 161 trong thức ăn đặc biệt được thiết kế để cung cấp liều 60mg/kg/ngày. Tất cả động vật được theo dõi hàng ngày về sự phát triển các biến chứng thần kinh. Chuột được gây chết khi chúng đạt tới điểm kết thúc nhân đạo (không có khả năng lấy lại tư thế trong vòng 10 giây sau khi được đặt vào tư thế nằm nghiêng đầu và khớp gối gập lên cao) bằng cách tiêm 150mg/kg natri pentobarbital (Euthasol, Virbac Inc, Fort Worth, TX). Thời điểm này được ghi lại là thời điểm thời điểm chết và được phân tích sử dụng các biểu đồ Kaplan-Meier.

Ví dụ 120

Phân tích thống kê

Các trị số được thể hiện tương ứng với trị số trung bình và các thanh báo lỗi là sai số chuẩn của trị số trung bình. Các so sánh giữa các nhóm được phân tích bằng phân tích một chiều biến số, sau đó là test đa so sánh Tukey. So sánh sự giảm cơ chất trong tử cung được phân tích bằng test t không có cặp với hiệu chỉnh Welch. Các đường cong sống sót Kaplan-Meier được phân tích bằng cách sử dụng test log-rank tương đương với test Mantel-Haenszel. Tất cả các phân tích thống kê được thực hiện bằng cách sử dụng GraphPad Prism v4.0 (phần mềm GraphPad, San Diego, CA). Khác biệt giữa các trị số trung bình nhóm với $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa.

Ví dụ 121

Sự tích trữ cơ chất trong não chuột K14

Trước khi đánh giá tác dụng của thuốc trên lipit não, chúng tôi so sánh các thay đổi phụ thuộc thời gian của các mức GluCer, GalCer và GluSph ở não chuột K14 so với đối chứng chuột kiểu hoang (WT). Fig.9, các panel A và B chỉ ra là trong não chuột WT, đồng phân GL-1 chiếm ưu thế trong vài ngày đầu tiên của cuộc đời là GluCer; đến ngày 14 sau khi sinh (P14) đồng phân chiếm ưu thế là GalCer. Các kết quả này là phù hợp với các kết quả của nghiên cứu trong não chuột, nghiên cứu này đã phát hiện ra là GluCer được tổng hợp ở tốc độ cao hơn trong tuần đầu tiên của cuộc đời và sau đó là sự tổng hợp gia tăng của GalCer bắt đầu ở P8 (Brenkert et al., Brain Research 36: 183-193 (1972)). Fig.9, panel A cũng chỉ ra rằng ở chuột K14, GluCer tăng gấp 10 lần so với chuột WT và sự gia tăng này được duy trì qua 2 tuần đầu của cuộc đời đến khi chuột chết quanh ngày P14.

Phù hợp với mô hình chuột có bệnh Gaucher do thần kinh trước đây (Liu et al., PNAS 95: 2503-2508 (1998)), Fig.9, panel C thể hiện là khi mới sinh lysoglycosphingolipit GluSph gia tăng gấp >20 lần trong não của mô hình chuột K14 so với chuột WT. Sự gia tăng này được duy trì qua 2 tuần đầu tiên của cuộc đời và thậm chí cao hơn ở động vật bị gây chết ở giai đoạn cuối (Fig.9, panel C). Ở các chuột cùng lứa WT của chuột K14, các mức GluSph là thấp hơn ngưỡng phát hiện (0,3ng/mg của mô). Fig.9, panel D thể hiện là các glycosphingolipit và lysoglycosphingolipit gia tăng ở chuột K14 có vẻ không có tác động trên khối lượng não (so với khối lượng não của chuột WT). Căn cứ vào độc tính đã biết của GluSph, các chiến lược điều trị hướng đến việc làm giảm sự tích trữ của các cơ chất này trong não chuột K14 có thể được mong

đội là có tác động lên các đặc trưng bệnh học của bệnh này và sự kéo dài cuộc sống của động vật.

Ví dụ 122

Việc sử dụng trong màng bụng GZ 161 làm giảm các mức GluCer và GluSph trong não của chuột K14

Fig.10 thể hiện là so sánh với chuột K14 được điều trị bằng chất mang ở điểm kết thúc nhân đạo (14-15 ngày tuổi), việc sử dụng hàng ngày trong màng bụng (IP) GZ 161 làm giảm các mức GluCer và GluSph trong não >60%. Chuột K14 được điều trị bằng GZ 161 không có triệu chứng ở thời điểm này. Mặc dù việc sử dụng GZ 161 làm giảm đáng kể các mức glycosphingolipit này, Fig.10 thể hiện là dù sao chúng vẫn gia tăng gấp vài lần so với của chuột kiểu hoang cùng tuổi; GluSph không được phát hiện trong các mẫu được phân tích từ chuột cùng lứa WT hoặc chuột cùng lứa dị hợp. Sự giảm glycosphingolipit não chẳng hạn như kết quả của việc sử dụng thuốc toàn thân gợi ý rõ ràng là GZ 161 vừa có khả năng đi qua hàng rào máu não, vừa ức chế enzym đích của nó, GCS.

Ví dụ 123

Việc sử dụng trong màng bụng Gz 161 làm giảm nhuộm vi tế bào vi thần kinh đậm/đại thực bào toàn bộ não của chuột K14

Các tế bào thuộc dòng tủy có thể được phát hiện trong não chuột bằng cách sử dụng kháng thể như F4/80 và CD68. F4/80 là glycoprotein xuyên màng được phát hiện ra trên các tế bào vi thần kinh đậm phân nhánh (không hoạt động) và các đại thực bào, trong khi đó CD68 là protein tiêu thể được biểu hiện ở các mức tương đối cao trong các đại thực bào và tế bào vi thần kinh đậm được hoạt hóa (phản ứng), và ở các mức thấp hơn ở tế bào vi thần kinh đậm phân nhánh. Sự nhuộm màu F4/80 và CD68 gia tăng trong não có thể xảy ra thông qua việc huy động các tế bào bạch cầu đơn nhân hoặc sự tăng sinh tế bào vi thần kinh đậm, và là đáp ứng bình thường với tổn thương và viêm. Fig.11 thể hiện định tính và định lượng là so với chuột kiểu hoang 10 ngày tuổi (P10), não chuột K14 gia tăng số lượng tế bào CD68+ ở nhiều vị trí (hồi hải mã, đồi não, thân não, tiểu não). Nồng độ lớn nhất của tế bào CD68+ được thấy trong vùng hồi hải mã và thân não, hai vị trí mà cũng thể hiện bệnh học ở bệnh nhân Gaucher typ 2. (Conradi et al., Acta Neuropathologica 65: 99-109(1984); Conradi et al., Acta Neuropathologica 82: 152-157 (1991); and Wong et al., Molecular Genetics and Metabolism 82: 192-207

(2004)). Fig.11 cũng thể hiện là việc sử dụng toàn thân GZ 161 làm giảm số lượng tế bào CD68+ ở tất cả các vùng này; việc điều trị cũng làm giảm tế bào CD68+ ở hành khứu giác và thùy trán (số liệu không thể hiện). Phù hợp với mô bệnh học CD68, Fig.12 thể hiện sự nhuộm F4/80 gia tăng so với các động vật WT ở chuột K14 được điều trị bằng chất mang ở P10. Việc tiêm IP hàng ngày GZ 161 làm giảm số lượng tế bào F4/80+ ở đồi não và thân não, nhưng có tác dụng biên ở các vùng não khác. Cùng với số liệu CD68, các kết quả này gợi ý là việc điều trị toàn thân cho chuột K14 bằng GZ 161 dẫn đến số lượng đại thực bào/tế bào vi thần kinh đệm giảm ở nhiều vùng não.

Ví dụ 124

Việc sử dụng trong màng bụng GZ 161 làm giảm chứng tăng thần kinh đệm ở một số vùng não của chuột K14

Các tế bào thần kinh có thể trải qua sự phì đại hoặc tăng sinh đáp ứng với sự viêm và tổn thương thần kinh hoặc tử vong, quá trình này được biết là chứng tăng mô tế bào hình sao. Protein axit sợi thần kinh đệm (GFAP) là protein sợi trung gian được biểu hiện mạnh ở các tế bào thần kinh hoạt hóa (phản ứng), và do đó có thể được sử dụng để theo dõi chứng tăng mô tế bào hình sao. Fig.13 thể hiện là ở P10, sự nhuộm GFAP gia tăng so với các mức WT ở một số vùng não (hồi hải mã, đồi não, thân não, tiểu não) của chuột K14, chỉ ra sự hiện diện của các tế bào hình sao phản ứng. Fig.13 cũng thể hiện là việc điều trị toàn thân cho chuột K14 bằng GZ 161 dẫn đến sự nhuộm GFAP giảm ở hồi hải mã và tiểu não vào ngày P10; sự nhuộm cũng giảm ở hành khứu giác và thùy trán (số liệu không được thể hiện). Vì vậy, các kết quả GFAP này là phù hợp với số liệu đại thực bào/tế bào vi thần kinh đệm trên đây chứng minh là chuột K14 chắc chắn có quá trình viêm phát triển, quá trình viêm này có thể được làm giảm đến mức độ nào đó bằng cách sử dụng toàn thân GZ 161.

Ví dụ 125

Việc sử dụng trong màng bụng GZ 161 làm tăng khả năng sống sót của chuột K14

Từ các tác dụng tích cực của việc điều trị bằng GZ 161 trên glycosphingolipit não và bệnh học mô, chúng tôi đặt ra câu hỏi là các tác dụng này có được hiểu là khả năng sống sót của chuột K14 được gia tăng không. Fig.14 chứng minh là chuột K14 được điều trị bằng chất mang có thời gian sống trung bình là 15 ngày, phù hợp với các phát hiện trước đây của chúng tôi ở mô hình chuột này (Cabrera-Salazar et al. (2010)).

Việc điều trị toàn thân (IP) cho chuột K14 bằng GZ 161 dẫn đến sự kéo dài thời gian sống trung bình đến 18 ngày ($p < 0,0001$), phù hợp với lợi ích của các tác dụng phân tử và tế bào của thuốc này trong não đã được chỉ ra trên đây.

Trong các thử nghiệm trước đây, được chỉ ra ở chuột K14 là việc tiêm GC trong não thất cho chuột mới sinh (P1-P3) có thể kéo dài thời gian sống sót trung bình thậm chí dài hơn, nghĩa là đến 23 ngày (Cabrera-Salazar et al. (2010)). Vì cả GC và GZ 161 đều có khả năng làm giảm các mức nồng độ của cùng một glycosphingolipit, gọi là GluCer (GC bằng cách làm thoái biến GluCer; GZ 161 bằng cách ức chế sự tổng hợp của nó) chúng tôi cũng nghi ngờ liệu việc kết hợp sử dụng Gz161 và GC trong não thất (ICV) sẽ cung cấp lợi ích về thời gian sống dài hơn so với lợi ích thu được từ mỗi liệu pháp đơn lẻ. Fig.14 chứng minh là việc kết hợp ICV GC (ở P1,2,3) và IP Gz161 hàng ngày dẫn đến thời gian sống trung bình là 26 ngày, dài hơn đáng kể so với một mình GZ 161 hoặc ICV GC ($p = 0,0007$). Vì vậy, việc sử dụng toàn thân GZ 161 có thể cộng hợp với ICV GC, và tạo ra lợi ích cộng hợp về thời gian sống.

Ví dụ 126

Việc sử dụng GZ 161 trước khi sinh không làm tăng thời gian sống của chuột K14

Vì các mức GluSph trong não chuột K14 được phát hiện là tăng gấp ít nhất là 10 lần so với mức bình thường ở P1, và đã được báo cáo trong tài liệu là GluSph gia tăng trong não của chuột và người chịu tác động của nGD ngay cả trước khi sinh (Orvisky et al., Pediatric Research 48: 233-237 (2000)), được điều tra là lợi ích về thời gian sống có thể đạt được bằng cách điều trị cho chuột K14 bằng GZ 161 trong tử cung hay không. Fig.15 chỉ ra rằng việc điều trị cho chuột mẹ WT bằng GZ 161 dẫn đến việc làm giảm 5 lần mức GluCer ở não chuột mới sinh (P0), gợi ý là GZ 161 có thể đi qua hàng rào máu/nhau thai. Tuy nhiên, việc cho chuột mẹ K14 sử dụng GZ 161 và sau đó điều trị cho chuột con bằng GZ 161 bằng đường IP không kéo dài thời gian sống so với thời gian sống của chuột được sử dụng toàn thân một mình GZ 161 sau khi sinh (18 ngày) (Fig.14 và 16). Do đó các số liệu này phù hợp với các kết quả được mô tả trong Fig.14, và chỉ ra là mặc dù GZ 161 có thể làm giảm các glycosphingolipit và bệnh thần kinh, nhưng chế độ điều trị hiện nay là không đủ để chữa bệnh CNS. Các kết quả này là phù hợp với các kết quả trước đây của chúng tôi trong mô hình sử dụng liệu pháp tiêm trong não thất glucocerebrosidaza người tái tổ hợp này (Cabrera-Salazar et al. (2010)), và

cùng gợi ý là sự suy yếu mạnh hơn và liên tục của các glycosphingolipit như GluCer sẽ là cần thiết để cải thiện thêm thời gian sống.

Số liệu này thể hiện định tính và định lượng là việc sử dụng toàn thân (IP) GZ 161 cho chuột K14 mới sinh làm giảm đáng kể lượng cơ chất, cải thiện các đặc trưng bệnh học của bệnh này và làm tăng thời gian sống trung bình. Khi được kết hợp với rhGC được phân phối bằng đường ICV, việc sử dụng toàn thân GZ 161 dẫn đến sự tăng cộng hợp thời gian sống, gợi ý rằng sự kết hợp này có thể là hữu hiệu hơn so với một mình liệu pháp đơn ở bệnh nhân nGD. Từ các gợi ý của các nghiên cứu này là GZ 161 có thể đi qua BBB và ức chế enzym đích của nó, glucosylceramide synthase, có thể thừa nhận một cách hợp lý là phân tử này cũng có thể được sử dụng để điều trị LSD khác bị gây ra bởi sự tích trữ các cơ chất xuôi dòng từ GluCer.

Cần chú ý là trong các thử nghiệm hiện nay, GZ 161 được sử dụng cho chuột K14 trong khung thời gian trong đó GluCer và GluSph đang được tạo ra ở não chuột đang phát triển ở các mức tương đối cao so với chuột WT (Fig.9); Brenkert et al., 1972). Việc điều trị IP hàng ngày bằng GZ 161 làm giảm thành công, nhưng không bình thường hóa các mức GluCer và GluSph ở não chuột K14 (Fig.10). Có một số bằng chứng gợi ý là GluSph và các lysosphingolipit khác như galactosyl sphingosin có thể góp phần vào bệnh học CNS bằng cách khởi động sự sản sinh các chất trung gian quá trình viêm Giri et al., *Journal of lipid research* 47: 1478-1492 (2006) và Gräler et al., *Molecular and Cell Biology of Lipids* 1582: 168-174 (2002). Khả năng của GZ trong việc làm giảm các mức GluSph và đồng thời dẫn đến sự giảm số lượng đại thực bào/tế bào vi thần kinh đệm và nhuộm tế bào thần kinh (Fig.11-13) là phù hợp với lý thuyết này. Vì GluSph còn có các đặc điểm gây độc thần kinh đã biết (Schueler et al., *Neurobiology of Disease* 14: 595-601 (2003); Orvisky et al., *Molecular Genetics and Metabolism* 76: 262-270 (2002); Sun et al., *Hum Mol Genet* 19: 1088-1097 (2010); and Pelled et al., *Journal of Inherited Metabolic Disease* 23: 175-184 (2000)), nên sự mất khả năng của liệu pháp điều trị bằng GZ 161 trong việc làm bình thường hóa các mức GluSph là phù hợp với việc GluSph là chất góp phần tiềm năng vào sự tử vong sớm được thấy trong mô hình này.

Toàn bộ các kết quả tiền lâm sàng ở mô hình chuột K14 được thể hiện ở đây gợi ý là việc sử dụng GZ 161 có thể làm giảm tiến trình bệnh và các triệu chứng của bệnh thần kinh ở các bệnh nhân bị bệnh Gaucher typ 2 và typ 3. Tuy nhiên, khó để dự đoán

các lợi ích tiềm năng của liệu pháp điều trị này ở bệnh nhân typ 2 có triệu chứng vì được biết là não của họ chứa các mức GluSph rất cao giống như khi trước khi sinh. Goker-Alpan et al., The Journal of Pediatrics 143: 273-276 (2003). Bệnh Gaucher typ 3 có thể đáp ứng tốt hơn với việc điều trị vì các mức GluSph trong não là thấp hơn (Nilsson, J Neurochem 39: 709-718 (1982), tiến trình của bệnh này chậm hơn mặc dù là một phần của nhóm liên tục kiểu hình (Goker-Alpan et al. (2003)), và trong một số trường hợp các bệnh nhân này có thể được nhận biết bằng phân tích đột biến trước sự tấn công của kiểu hình bệnh thần kinh (Ida et al., Human Genetics 105: 120-126 (1999)). Dựa trên các kết quả này, rõ ràng là phương pháp tấn công sớm sẽ là cần thiết để điều trị cho các bệnh nhân này. Các chất ức chế phân tử nhỏ của glucosylceramid synthaza có thể là một nhánh của phương pháp toàn diện này.

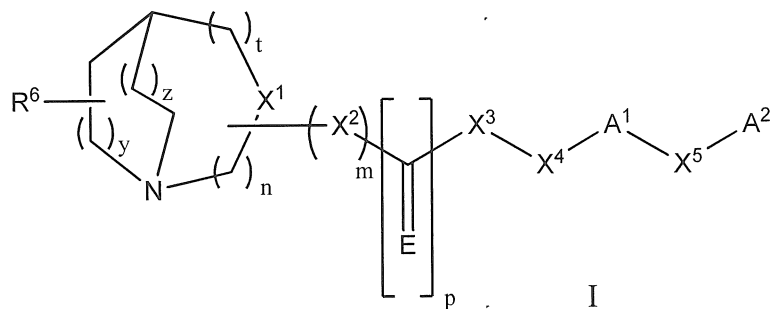
Ví dụ 127

SMT của chuột Fabry đực và cái được điều trị bằng GZ 452, GZ 161 và GZ 638.

Chuột Fabry bắt đầu điều trị ở 8 tháng tuổi và được điều trị trong 4 tháng với: 60mg/kg/ngày GZ 452 (Fab 452@ 60mkd), 120mg/kg/ngày GZ 452 (Fab 452 @120mkd), 20mg/kg/ngày GZ 161 (Fab 161 @20mkd), 300mg/kg/ngày GZ 638 (Fab 638 @300 mkd). Mô thận của chuột Fabry đực và cái 12 tháng tuổi được kiểm tra về mức nồng độ Gb3. Như được chỉ ra trong Fig.17, GZ 161 và GZ 452 làm giảm đáng kể lượng Gb3 có trong mô thận so với các đối chứng không được điều trị (Fab UNT 12mo).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức cấu tạo sau đây:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

n là 1 hoặc 2;

m là 0 hoặc 1;

p là 1;

t là 0;

y là 1;

z là 0 hoặc 1;

E là O;

X¹ là CR¹ khi m là 1 hoặc N khi m là 0;

X² là O, -NH, -CH₂- hoặc -NR²;

X³ là O, -NH, -CH₂-, -CH(C₁-C₆)alkyl hoặc -NR³;

X⁴ là CR⁴R⁵ hoặc CH₂CR⁴R⁵;

X⁵ là liên kết trực tiếp, O hoặc (C₁-C₆)alkyloxy;

R¹ là H, CN, (C₁-C₆)alkylcarbonyl, hoặc (C₁-C₆)alkyl;

mỗi R² và R³ độc lập là -H, hoặc tùy ý khi X² là -NR² và X³ là -NR³, R² và R³ có thể cùng với các nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng không thơm;

R⁴ và R⁵ độc lập là (C₁-C₆)alkyl;

R⁶ là -H;

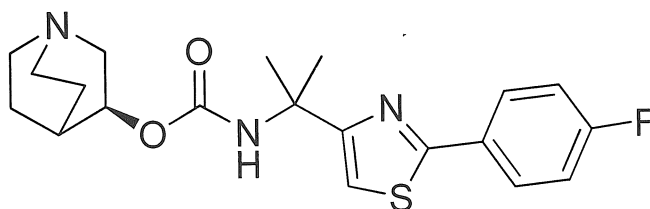
A¹ là (C₆-C₁₂)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl hoặc benzo(C₂-C₉)heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkenyl và (C₁-C₆)alkoxy;

A² là H, (C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₆-C₁₂)aryl hoặc (C₂-C₉)heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm halo, (C₁-C₆)alkyl tùy ý được thế

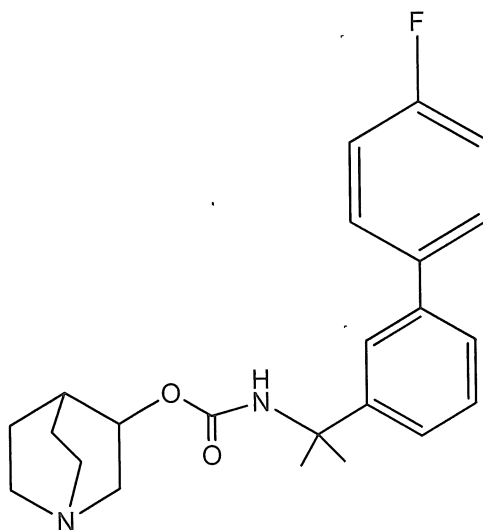
bằng từ 1 đến 3 nhóm halo, CN và (C₁-C₆)alkyloxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm halo;

với điều kiện là khi n là 1, t là 0; y là 1, z là 1, X² là NH, E là O, X³ là NH, A² là H và X⁵ là liên kết trực tiếp, A¹ là phenyl không được thế, halophenyl hoặc isopropenyl phenyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức cấu tạo sau đây:

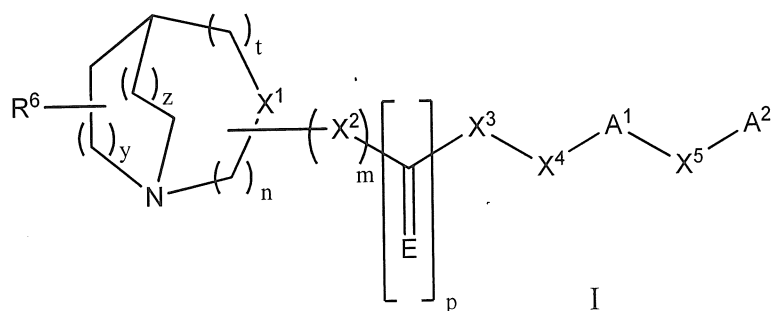


hoặc muối được dụng của nó; hoặc có công thức cấu tạo sau đây:



hoặc muối được dụng của nó.

3. Hợp chất có công thức cấu tạo sau đây:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

n là 1 hoặc 2;

m là 0 hoặc 1;

p là 1;

t là 0;

y là 1;

z là 0 hoặc 1;

E là O;

X^1 là CR^1 khi m là 1 hoặc N khi m là 0;

X^2 là O, -NH, -CH₂- hoặc -NR²;

X^3 là O, -NH, -CH₂-, -CH(C₁-C₆)alkyl hoặc -NR³;

X^4 là CR^4R^5 hoặc CH₂CR⁴R⁵;

X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc (C₁-C₆)alkyloxy;

R¹ là H, CN, (C₁-C₆)alkylcarbonyl, hoặc (C₁-C₆)alkyl;

mỗi R² và R³ độc lập là -H, hoặc tùy ý khi X^2 là -NR² và X^3 là -NR³, R² và R³ có thể cùng với các nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhân dị vòng không thơm;

R⁴ và R⁵ cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng (C₃-C₁₀)xycloalkyl hoặc vòng (C₃-C₁₀)xycloalkoxy;

R⁶ là -H;

A¹ là (C₆-C₁₂)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl hoặc benzo(C₂-C₉)heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkenyl và (C₁-C₆)alkoxy; và

A² là (C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₆-C₁₂)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl hoặc benzo(C₂-C₉)heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm halo, (C₁-C₆)alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm halo; (C₁-C₆)alkylenyl, amino, (C₁-C₆) alkylamino, (C₁-C₆)dialkylamino, (C₁-C₆)alkoxy, O(C₃-C₆ xycloalkyl), (C₃-C₆) xycloalkoxy, nitro, CN, OH, (C₁-C₆)alkyloxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm halo, (C₃-C₆) xycloalkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆) alkylcarbonyl, (C₁-C₆) haloalkyl.

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 3, trong đó n là 1, t là 0, y là 1 và z là 1.

5. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 3, trong đó m là 1 và X^1 là CR^1 .

6. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 3, trong đó m là 1, E là O, X^2 là O và X^3 là NH.
7. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 3, trong đó A^1 là (C_2 - C_9) heteroaryl.
8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó A^1 là thiophen, thiazol, isothiazol, furan, oxazol, isoxazol, pyrol, imidazol, pyrazol, triazol, pyridin, pyrimidin, pyridazin, indol, benzothiazol, benzopyrazol, benzoimidazol, benzofuran, benzooxazol hoặc benzoisoxazol.
9. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 và ít nhất một chất mang dược dụng.

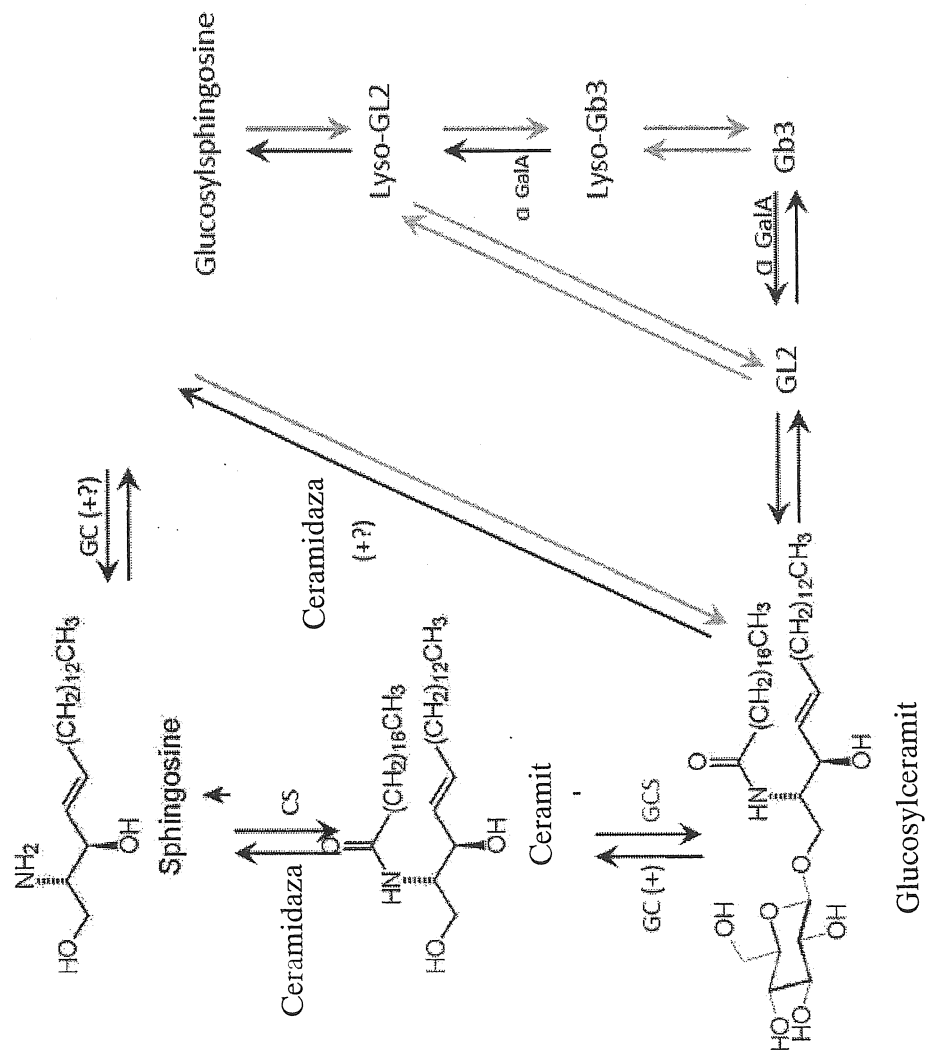


FIG. 1

Công thức hóa học của (S)-Quinuclidin-3-yl (2-(2-(4-florophenyl)thiazol-4-yl)propan-2-yl)carbamat

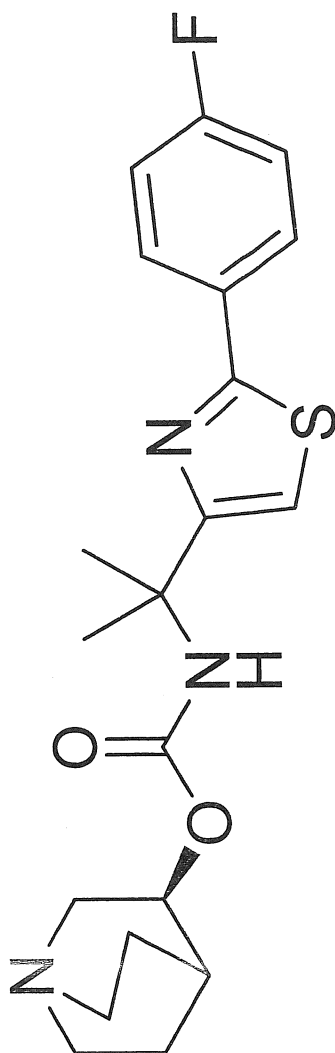


FIG. 2A

Công thức hóa học của quinuclidin-3-yl (2-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propan-2-yl)carbamat

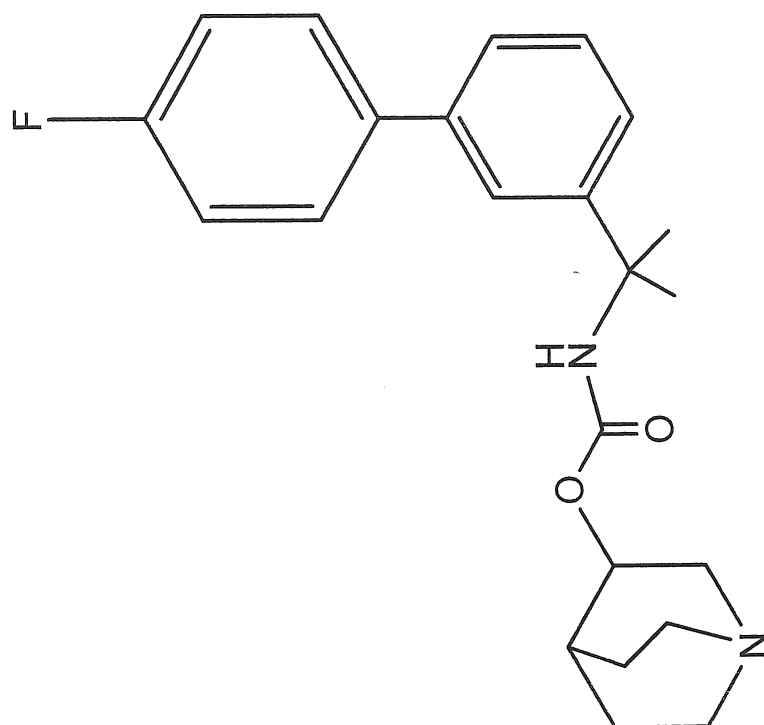
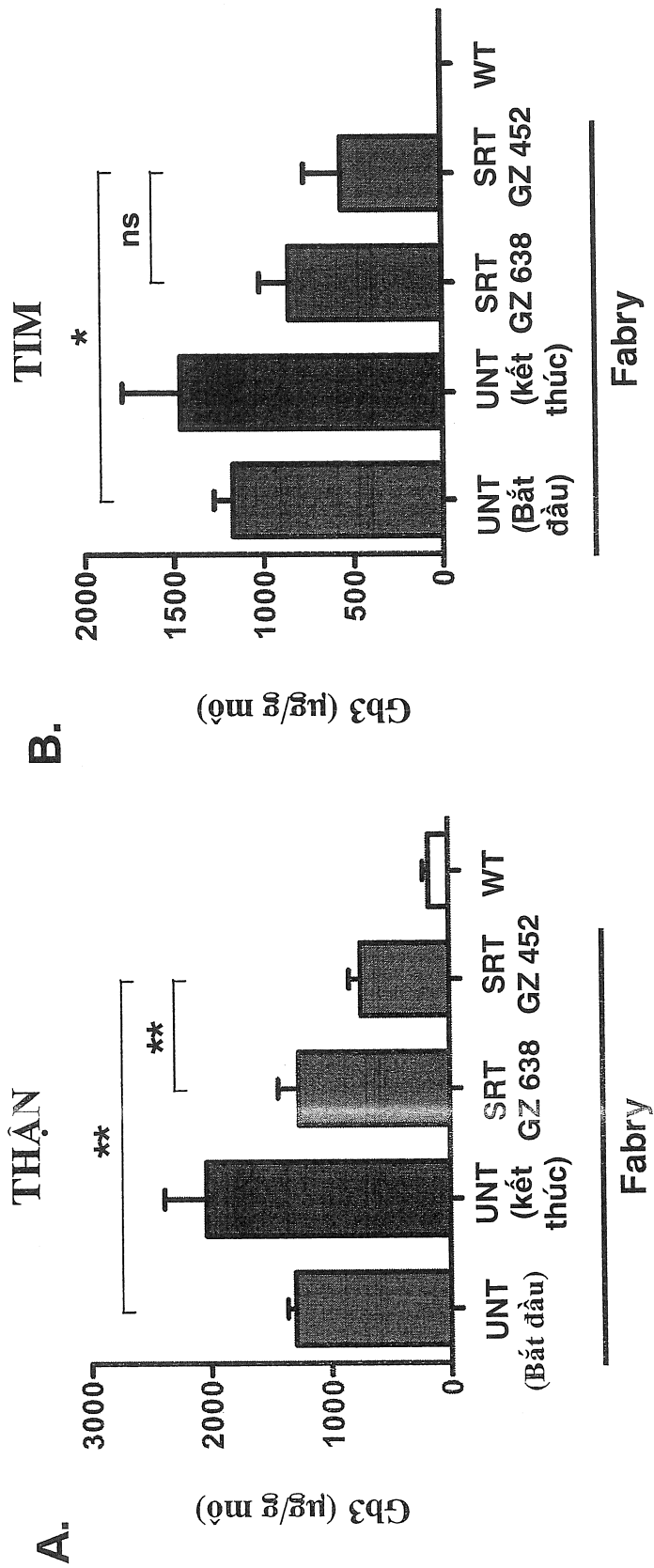


FIG. 2B



Thanh sai số = SD; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; ns = không có ý nghĩa

FIG. 3

SRT kéo dài ở chuột Fabry có độ tuổi khác nhau

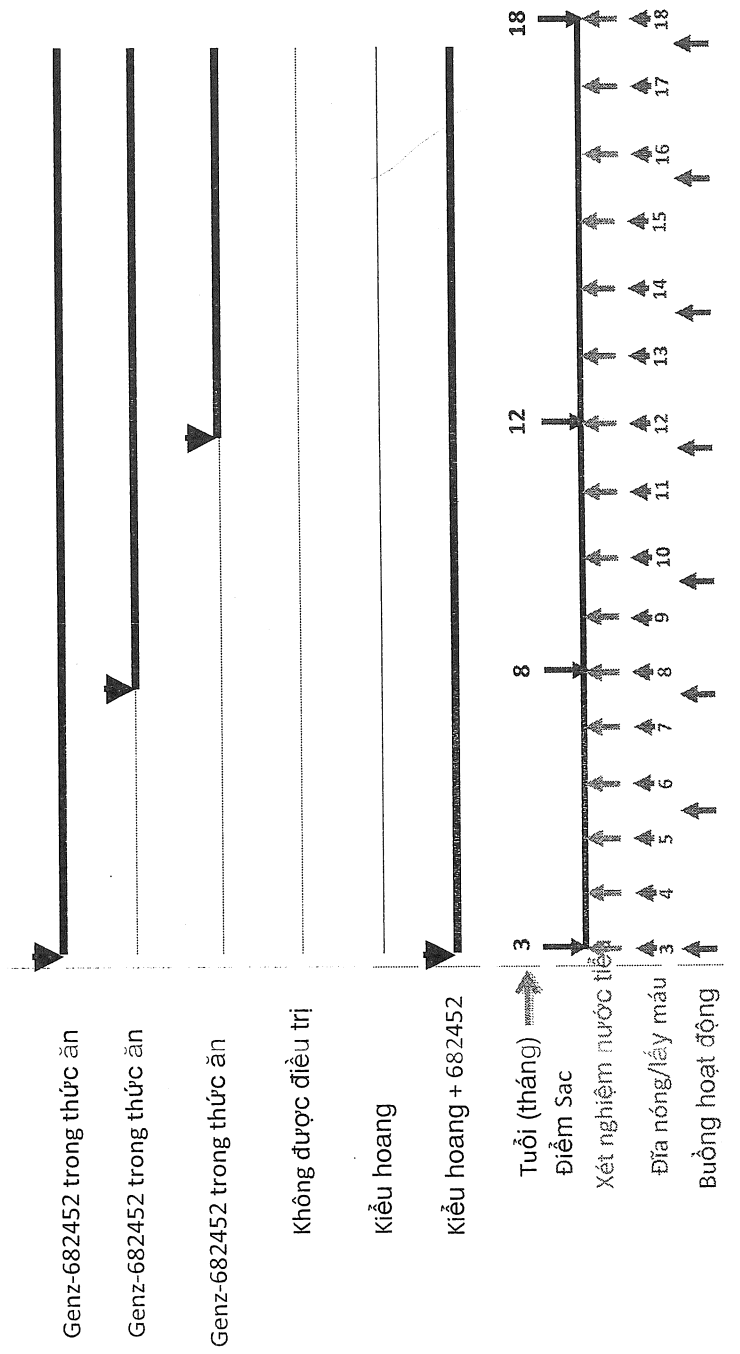
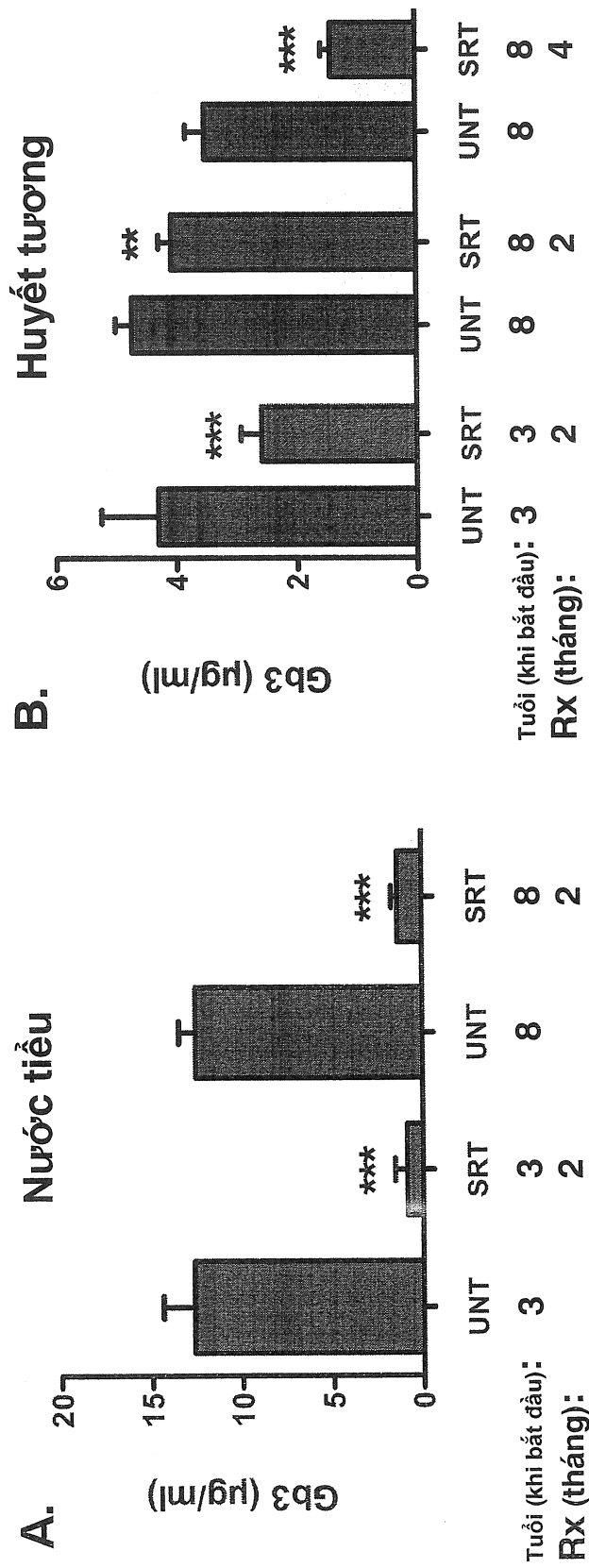
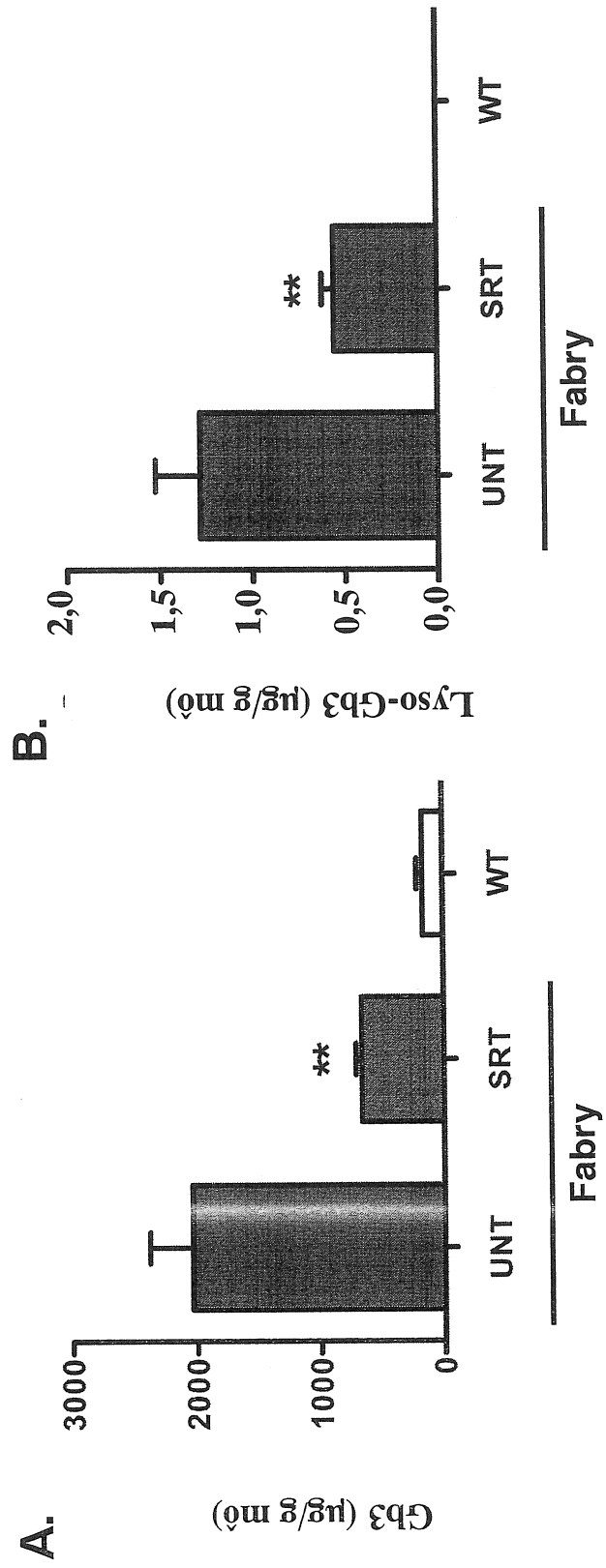


Fig. 4A



Thanh sai số = SD; P (so với UNT theo tuổi) < **=0,01, ***=0,001.

Fig. 4B



Thanh sai số = SD; P (so với UNT) < **=0,01.

Fig. 5

Thời biểu cho ERT ± SRT ở chuột Fabry

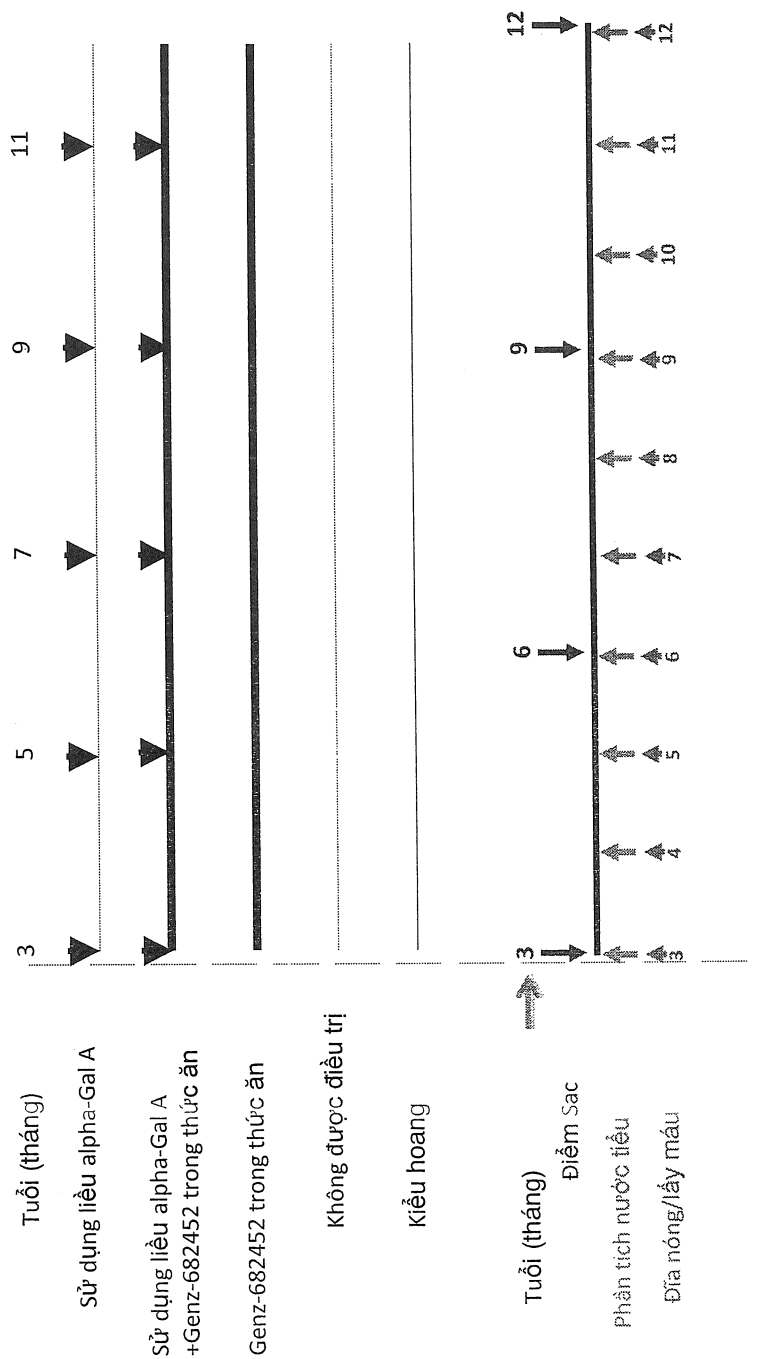
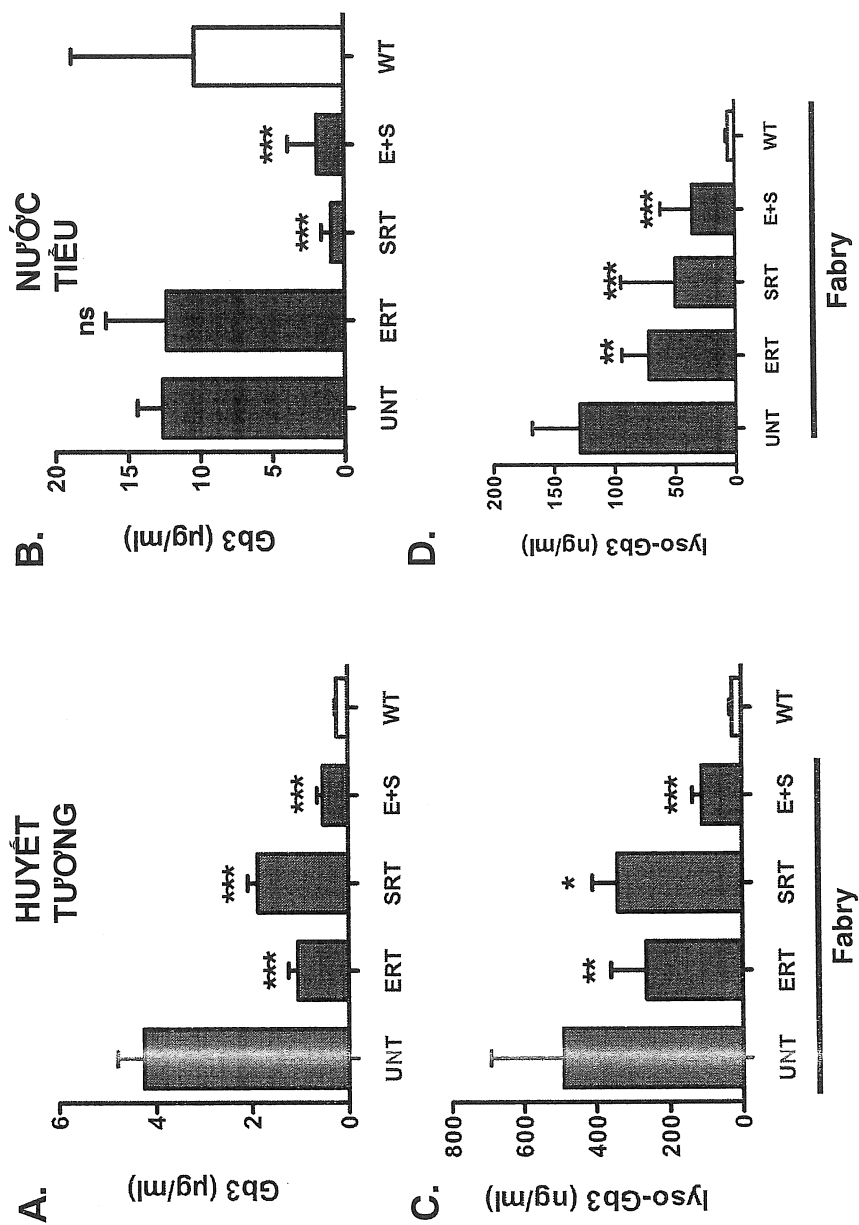


Fig. 6A



Thanh sai số = SD; P (so với UNT) < * = 0,05, ** = 0,01, *** = 0,001, ns = không có ý nghĩa.

Fig. 6B

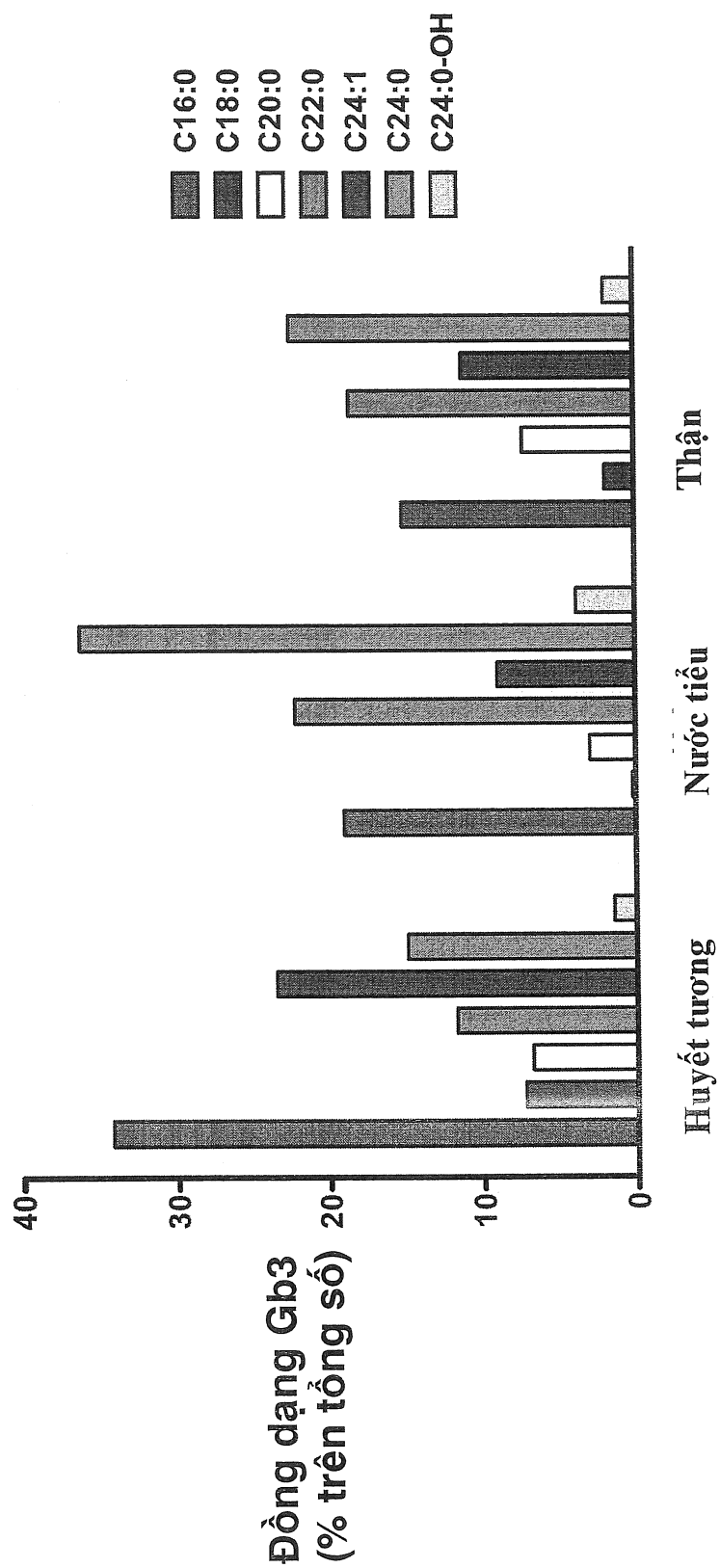
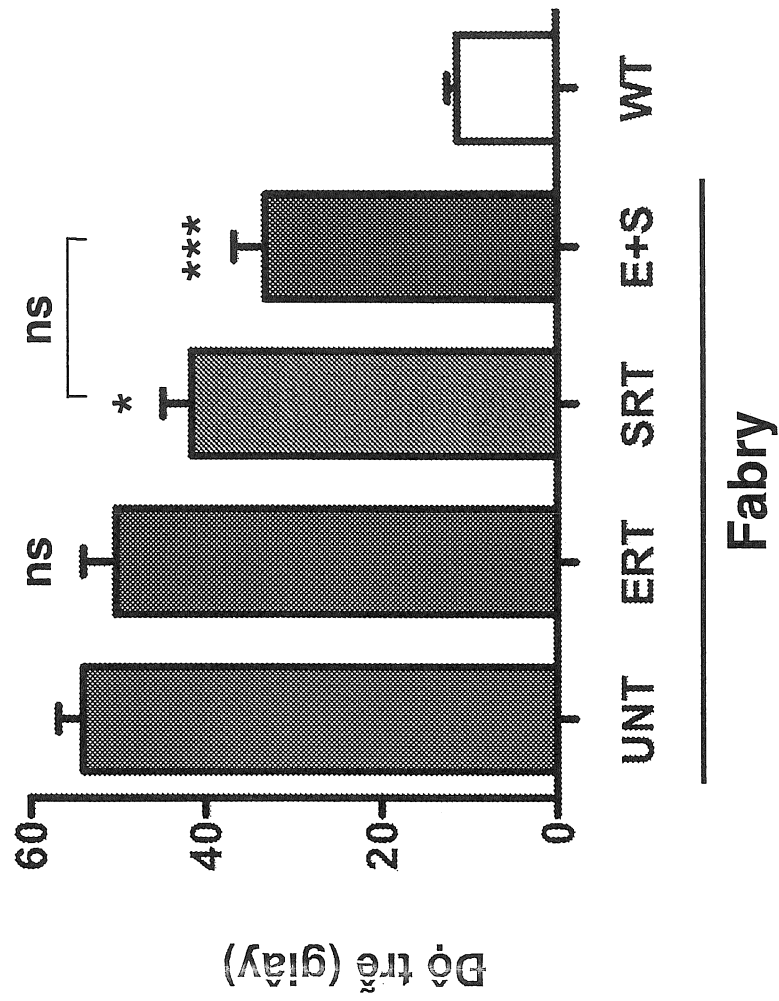


Fig. 7



Cột sai số = SEM; N = 12 chuột/nhóm; P (tương ứng với UNT trừ khi được chỉ ra khác) < * = 0,05, *** = 0,001, ns = không đáng kể.

Fig. 8

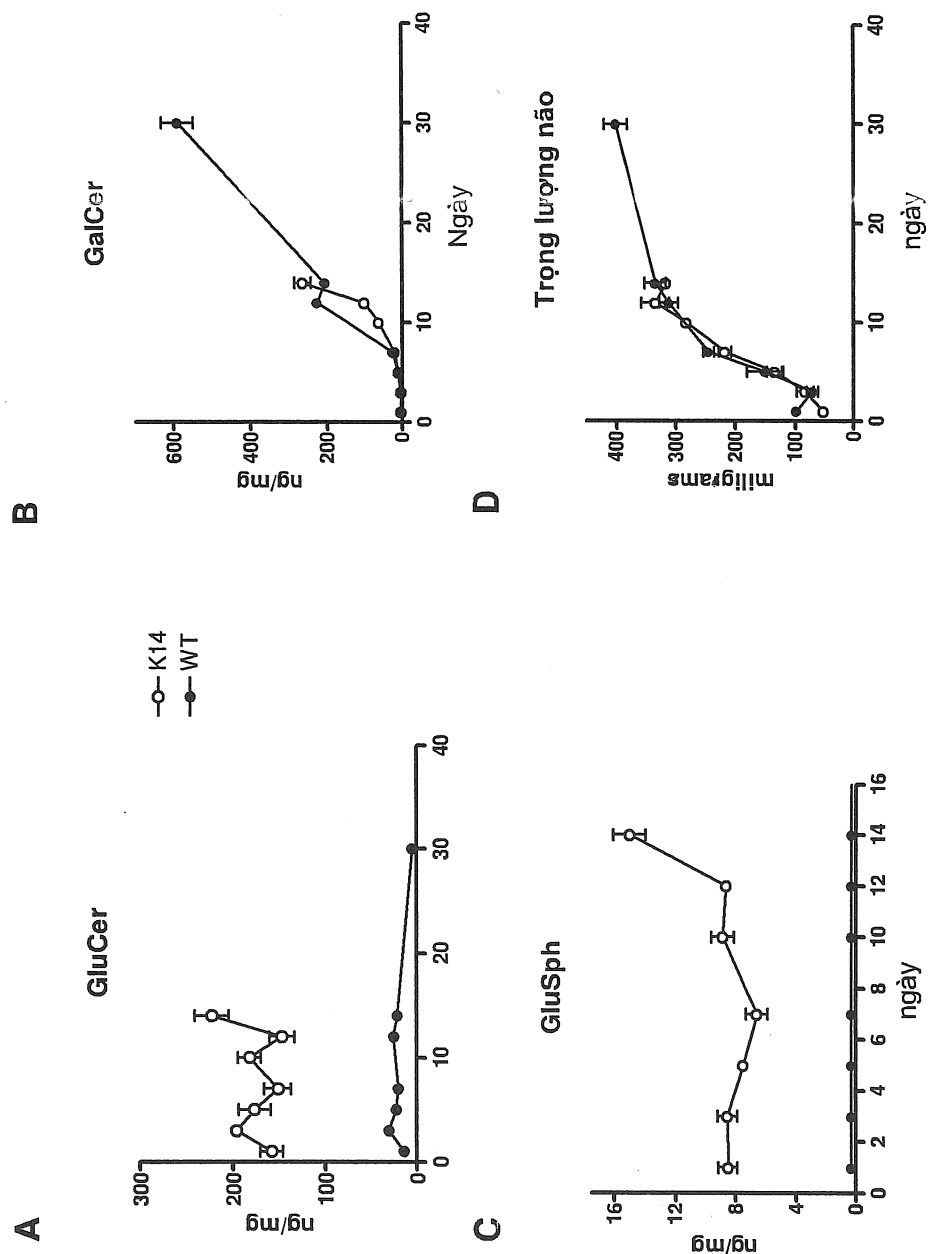


Fig. 9

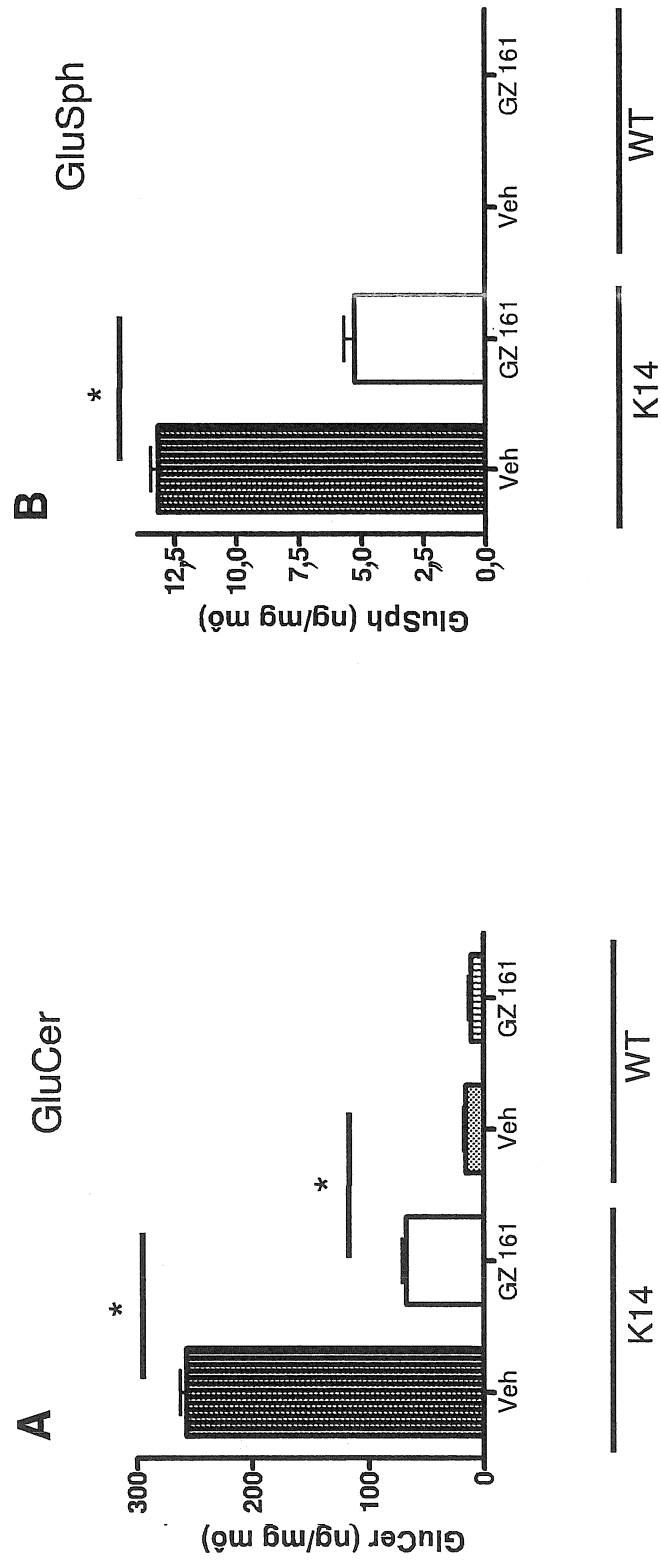


Fig. 10

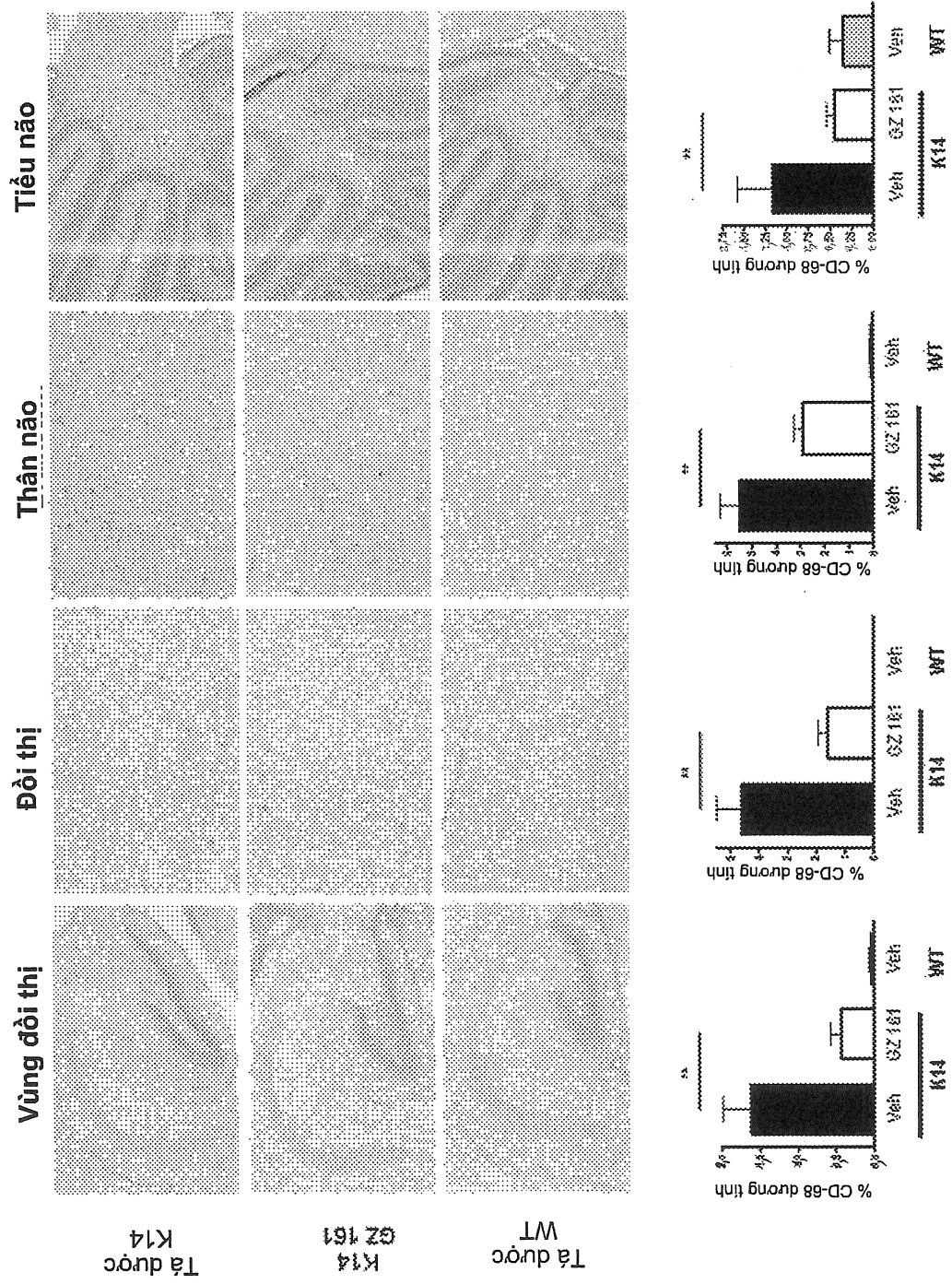


Fig. 11

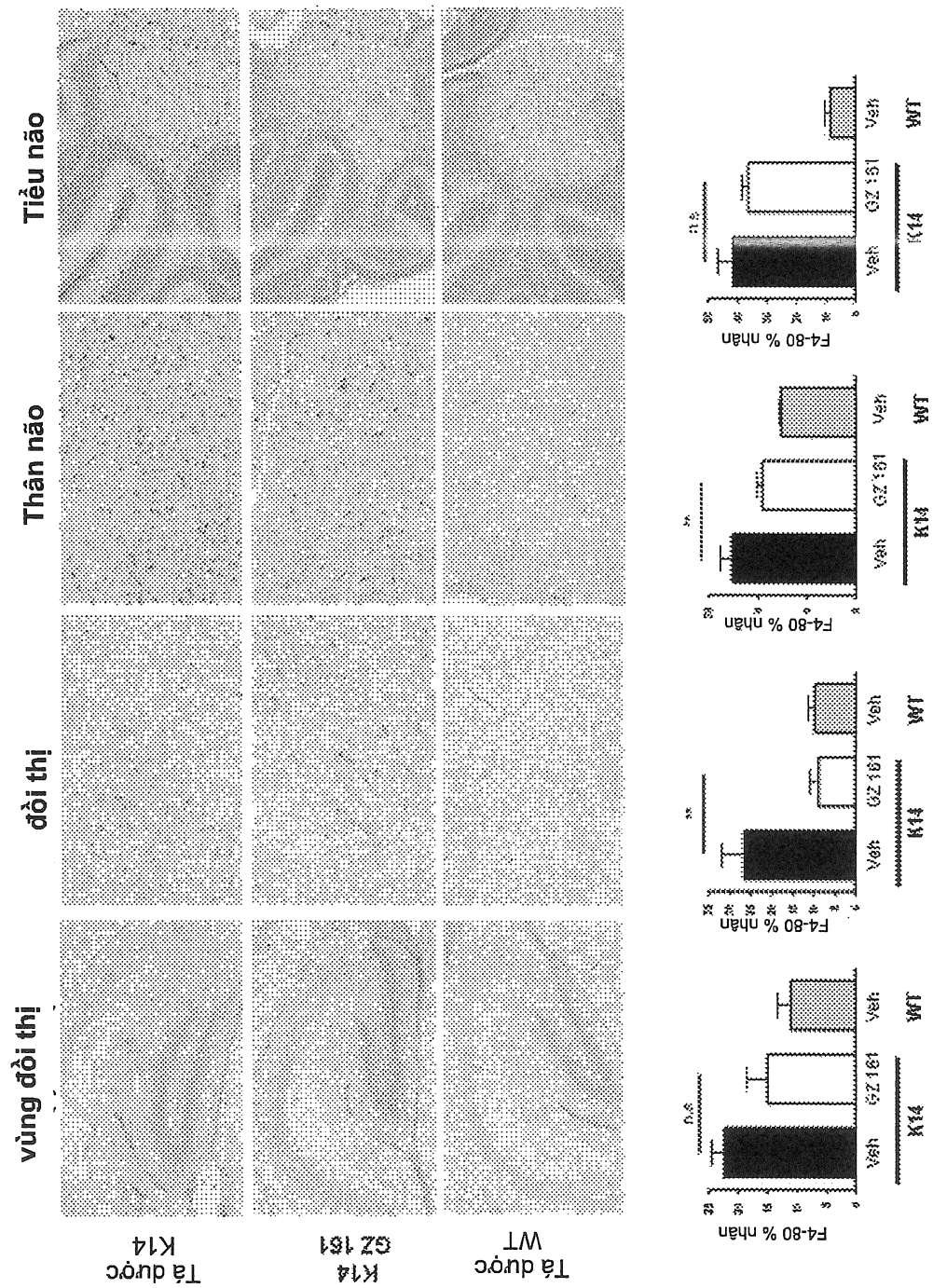


Fig. 12

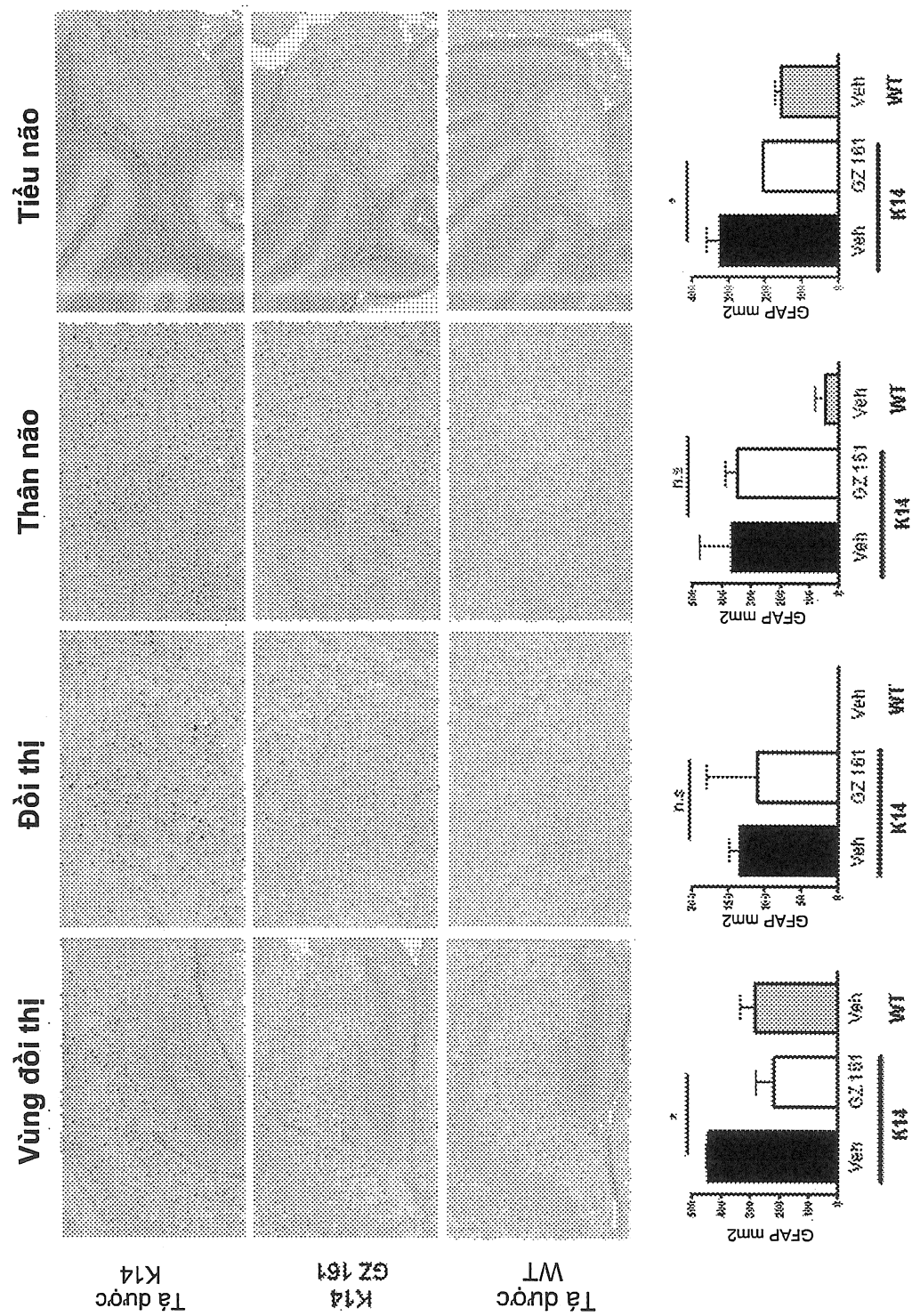


Fig. 13

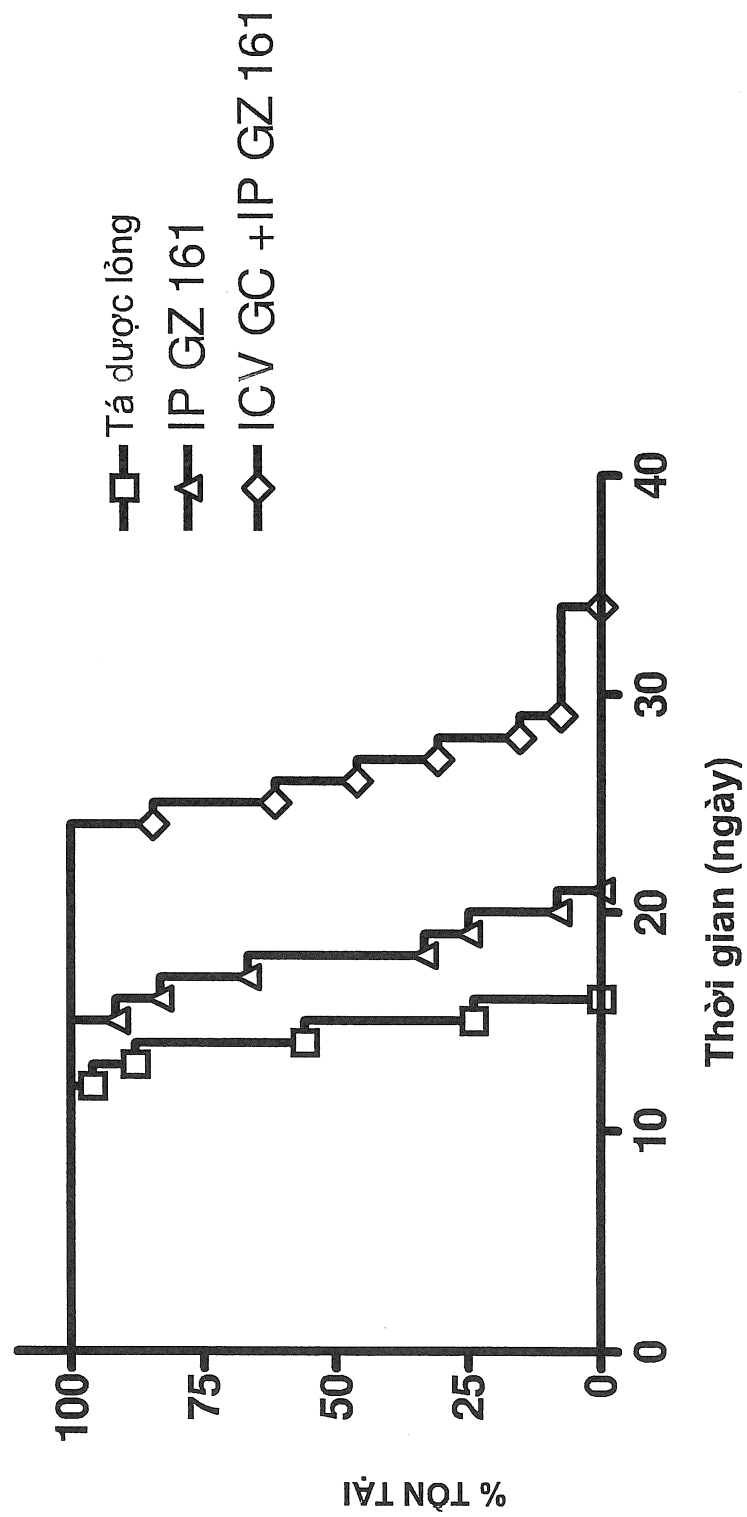


Fig. 14

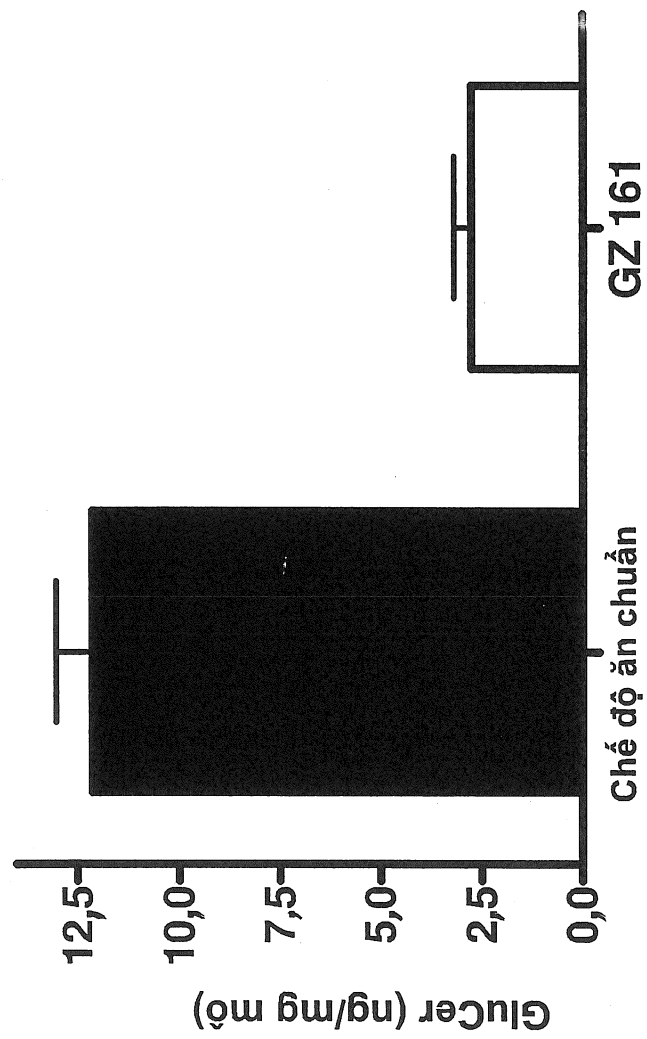


Fig. 15

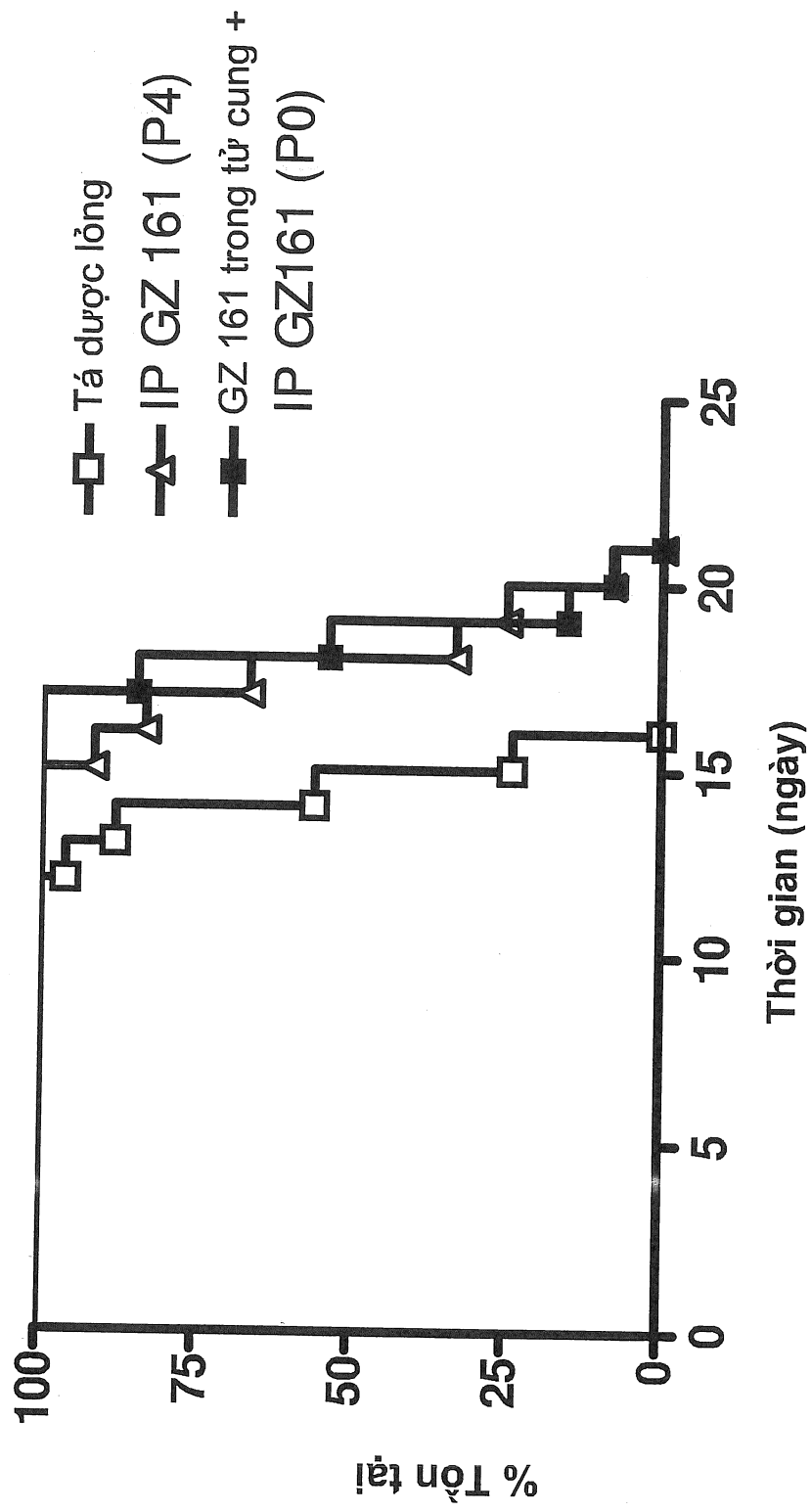


Fig. 16

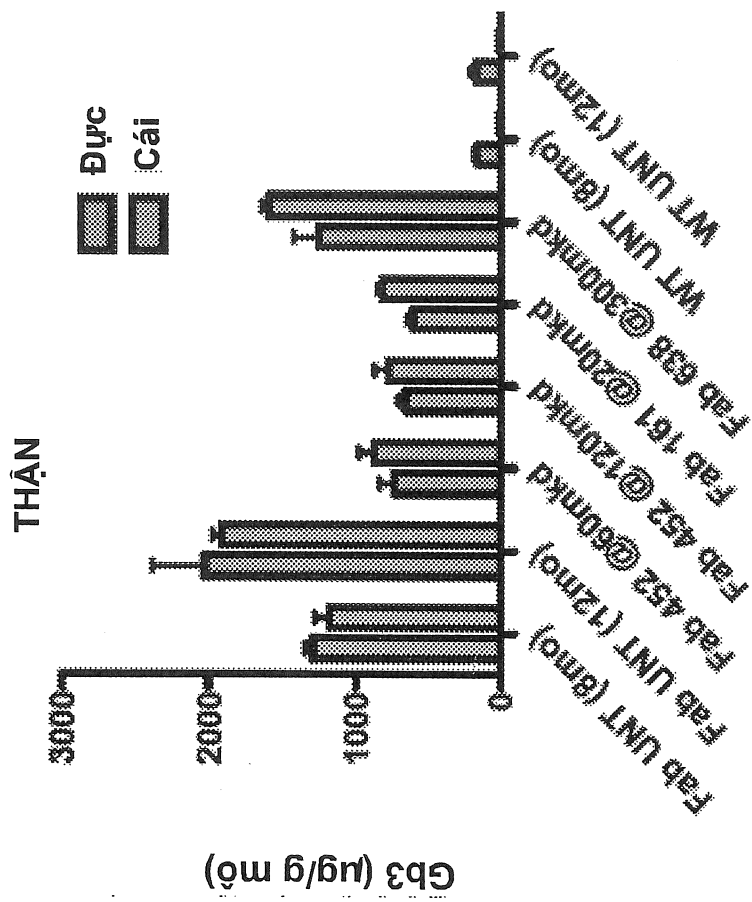


Fig. 17