



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

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

(11)



1-0036210

(51)⁷ C07D 461/00; A61P 25/08; C07D
519/00; A61K 31/4375; A61P 9/10

(13) B

(21) 1-2019-01026

(22) 03/08/2017

(86) PCT/CN2017/095762 03/08/2017

(87) WO 2018/024225 08/02/2018

(30) 201610633622.7 04/08/2016 CN

(45) 25/07/2023 424

(43) 25/06/2019 375A

(73) HARBIN PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. GENERAL
PHARMACEUTICAL FACTORY (CN)

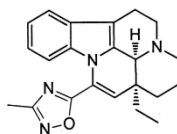
No.109 Xuefu Road, Nangang District, Harbin, Heilongjiang 150086, China

(72) LU, Qingqing (CN); SHI, Shenyi (CN); BAI, Tiezhong (CN); YUAN, Shujie (CN);
LI, Zhengwu (CN); HU, Qiaofen (CN); CAO, Yijie (CN); GAO, Jing (CN); DING,
Hui (CN); LI, Jinhua (CN); XU, Guanghai (CN); WANG, Zheng (CN); JIN, Xin
(CN).

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

(54) MUỐI CỦA HỢP CHẤT DIAZA-BENZOFLOLAN Ở DẠNG TINH THỂ VÀ
PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến các muối hydroclorua, muối xitrat, muối phosphat hoặc muối
sulfat của hợp chất có công thức 1 ở dạng tinh thể, và phương pháp điều chế chúng. Các
muối này được dùng để bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh ngạt máu não hoặc bệnh động
kinh.



hợp chất có công thức 1.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

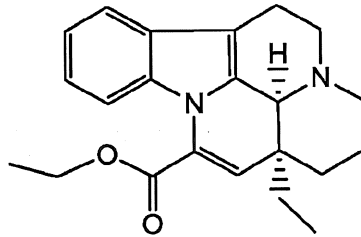
Sáng chế đề cập đến các muối hydroclorua, muối xitrat, muối phosphat hoặc muối sulfat của hợp chất có công thức 1 ở dạng tinh thể, và phương pháp điều chế chúng. Sáng chế còn mô tả việc sử dụng chúng trong việc bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh ngạt máu não hoặc bệnh động kinh.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Theo nghiên cứu của Tổ chức y tế thế giới (World Health Organization: WHO), bệnh ngạt máu não trở thành nguyên nhân hàng thứ hai gây tử vong, sau bệnh tim thiếu máu cục bộ; bệnh ngạt máu não cũng rất có khả năng dẫn đến sự tai biến và khả năng tàn tật. Nó cũng ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống của các bệnh nhân và gia đình họ. Do đó, cần tìm ra cách để cải thiện tình trạng sức khỏe của bệnh nhân mắc bệnh ngạt máu và phục hồi chức năng của cơ thể và khả năng làm việc để họ có thể có chất lượng cuộc sống tốt hơn và sự chẩn đoán bệnh tốt. Điều này là có lợi để làm giảm gánh nặng không chỉ cho đối tượng mà còn cho cả xã hội.

Vinpocetin, được thể hiện bằng công thức B-I, là indol alkaloit được chiết từ cây dừa cạn nhỏ. Vinpocetin có độ tan trong chất béo ở mức cao và có thể dễ dàng đi qua hàng rào máu não, vì thế, nó có mặt với nồng độ cao trong các mô não và có hiệu quả tốt. Vinpocetin được phát triển bởi công ty Gedeon Richter Co., Hungari, năm 1978. Thuốc này có lịch sử hơn 30 năm ở châu Âu. Nó được sử dụng chủ yếu để làm giảm các triệu chứng do di chứng nhồi máu não, di chứng xuất huyết não, và bệnh vữa xơ động mạch não, ngoài các triệu chứng khác, gây ra. Kể từ khi vinpocetin lần đầu tiên có mặt trên thị trường, nó được cho là thuốc thông thường để điều trị các bệnh về tim-mạch và mạch máu não. Gần đây, đã phát hiện được rằng vinpocetin có thể cải thiện tình trạng suy giảm trí nhớ liên quan đến tuổi tác và các hoạt động tinh thần của người khỏe mạnh. Ngoài ra, đã phát hiện được rằng vinpocetin cũng có thể có tác dụng điều trị chứng lẩn, rối loạn thiếu tập trung, dễ bị kích thích, rối loạn về thị giác và thính giác, và rối loạn cảm xúc, ngoài các bệnh khác. Hơn nữa, theo số liệu thử

nghiệm lâm sàng, đối với trên 67% các cơn động kinh, tỷ lệ xuất hiện cơn động kinh được giảm đáng kể hoặc không hề xuất hiện hiện tượng này. Nó có hiệu quả điều trị đáng kể đối với cơn động kinh dạng co cứng-rung giật toàn thân.



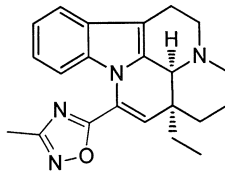
(B- I)

Tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tàn tật do bệnh ngập máu não ở Trung Quốc là rất cao, điều này trở thành gánh nặng lớn cho hệ thống y tế Trung Quốc. Vinpocetin được sử dụng rộng rãi để điều trị bệnh ngập máu não và các bệnh liên quan khác ở Trung Quốc; đây là phương pháp điều trị chủ yếu để cải thiện việc chẩn đoán bệnh ngập máu não. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị của vinpocetin vẫn đang được bàn luận, và độ sinh khả dụng của vinpocetin dạng viên nén là rất thấp.

Bệnh động kinh là hội chứng rối loạn chức năng não tạm thời tái phát mạn tính và được đặc trưng bởi sự phóng điện bất thường của tế bào thần kinh ở não, điều này dẫn đến nguy cơ của các cơn động kinh tái phát. Bệnh động kinh là bệnh của hệ thần kinh trung ương thường gặp. Tỷ lệ xuất hiện của nó đứng thứ hai, chỉ sau bệnh ngập máu não. Số lượng bệnh nhân mắc bệnh động kinh ở Trung Quốc là lớn, và phần lớn bệnh nhân là người trẻ tuổi và trẻ em dưới 20 tuổi. Tỷ lệ tàn tật và tỷ lệ tử vong do bệnh này cũng cao, trở thành vấn đề cần giải quyết của toàn xã hội. Vinpocetin có mức độ hiệu quả khác nhau đối với trên 67% bệnh nhân mắc bệnh động kinh, đặc biệt là đối với các cơn động kinh dạng co cứng-rung giật toàn thân.

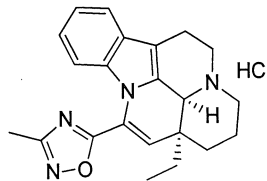
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất muối hydroclorua, muối xitrat, muối phosphat hoặc muối sulfat của hợp chất có công thức 1.

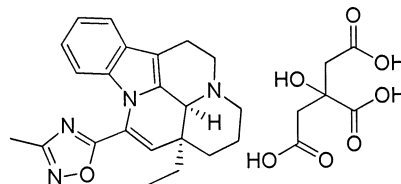


Hợp chất có công thức 1

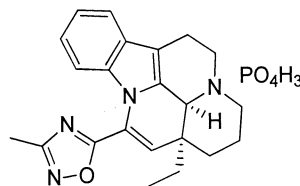
Theo một số phương án của sáng chế, muối hydroclorua, muối xitrat, muối phosphat hoặc muối sulfat của hợp chất có công thức 1 nêu trên được chọn từ các hợp chất có công thức sau:



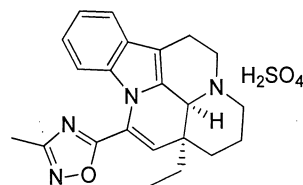
(I),



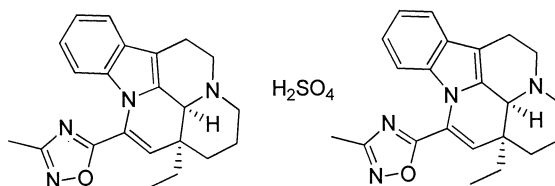
(II),



(III),



(IV), hoặc



(V).

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể A, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể A này có các đỉnh nhiễu xạ đặc trưng có góc 2θ

bằng $9,14 \pm 0,2^\circ$, $10,43 \pm 0,2^\circ$, $11,38 \pm 0,2^\circ$, $12,54 \pm 0,2^\circ$, $13,86 \pm 0,2^\circ$, $19,04 \pm 0,2^\circ$, $19,36 \pm 0,2^\circ$, $21,00 \pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án của sáng chế, số liệu phân tích mẫu nhiều xạ bột tia X của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể A được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1 – số liệu phân tích mẫu nhiều xạ bột tia X của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể A

Số	2-Theta	d(A)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
1	6,939	12,7281	194	303	10,1	2387	9,8	0,132
2	9,145	9,6619	159	3007	100	24372	100	0,136
3	10,429	8,4755	166	1735	57,7	21585	88,6	0,209
4	11,375	7,7723	163	1175	39,1	8803	36,1	0,126
5	12,541	7,0524	143	702	23,3	5792	23,8	0,138
6	13,86	6,3841	140	1851	61,6	15060	61,8	0,136
7	14,667	6,0344	156	434	14,4	2968	12,2	0,115
8	17,091	5,1838	117	347	11,5	5241	21,5	0,253
9	18,121	4,8914	119	356	11,8	2772	11,4	0,131
10	19,044	4,6564	114	448	14,9	5014	20,6	0,188
11	19,364	4,58	111	672	22,3	7584	31,1	0,189
12	21	4,2269	118	791	26,3	16129	66,2	0,342
13	22,89	3,882	112	228	7,6	4152	17	0,305
14	23,857	3,7267	110	231	7,7	2565	10,5	0,186
15	25,041	3,5532	106	424	14,1	5190	21,3	0,205
16	25,931	3,4331	105	241	8	1966	8,1	0,137
17	27,431	3,2488	102	112	3,7	1649	6,8	0,247
18	27,822	3,204	96	242	8	3602	14,8	0,249
19	28,611	3,1173	94	207	6,9	1940	8	0,157
20	29,849	2,9908	101	108	3,6	1707	7	0,265
21	31,86	2,8065	102	129	4,3	1503	6,2	0,195

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể B, trong đó mẫu

nhiều xạ bột tia X của dạng tinh thể B này có các đỉnh nhiễu xạ đặc trưng có góc 2θ bằng $9,17\pm0,2^\circ$, $11,75\pm0,2^\circ$, $12,16\pm0,2^\circ$, $12,67\pm0,2^\circ$, $15,14\pm0,2^\circ$, $17,81\pm0,2^\circ$, $20,54\pm0,2^\circ$, $22,34\pm0,2^\circ$.

Theo một số phương án của sáng chế, số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể B đã mô tả trên đây được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2 – số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể B

Số	2-Theta	d(A)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
1	9,169	9,6372	152	2286	100	14460	100	0,106
2	11,75	7,5254	129	373	16,3	2694	18,6	0,121
3	12,159	7,273	124	387	16,9	3007	20,8	0,13
4	12,671	6,9802	123	162	7,1	1021	7,1	0,106
5	15,135	5,8492	111	147	6,4	1564	10,8	0,178
6	17,604	5,0339	104	119	5,2	1433	9,9	0,202
7	17,808	4,9766	104	324	14,2	3418	23,6	0,177
8	18,786	4,7196	100	81	3,5	1440	10	0,298
9	20,542	4,32	92	206	9	2207	15,3	0,18
10	22,336	3,9769	94	172	7,5	1576	10,9	0,154
11	23,107	3,8459	95	115	5	854	5,9	0,124
12	24,546	3,6236	86	93	4,1	1096	7,6	0,198

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (II) ở dạng tinh thể C, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể C này có các đỉnh nhiễu xạ đặc trưng có góc 2θ bằng $14,04\pm0,2^\circ$, $16,28\pm0,2^\circ$, $16,70\pm0,2^\circ$, $17,73\pm0,2^\circ$, $18,18\pm0,2^\circ$, $20,29\pm0,2^\circ$, $23,40\pm0,2^\circ$, $25,95\pm0,2^\circ$.

Theo một số phương án của sáng chế, số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức (II) ở dạng tinh thể C được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3 – số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức (II) ở dạng tinh thể C

Số	2-Theta	d(A)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
1	11,906	7,4269	199	621	17,7	8896	17,7	0,24
2	12,541	7,0526	235	857	24,4	7933	15,8	0,155
3	12,993	6,8078	229	580	16,5	4706	9,4	0,136
4	13,485	6,5606	226	762	21,7	7061	14,1	0,155
5	14,038	6,3036	201	1934	55,1	20010	39,9	0,173
6	16,285	5,4383	210	3511	100	50131	100	0,239
7	16,698	5,3048	230	1528	43,5	35932	71,7	0,394
8	17,45	5,078	254	770	21,9	9366	18,7	0,204
9	17,727	4,9993	252	1356	38,6	15329	30,6	0,189
10	18,181	4,8753	220	2657	75,7	30925	61,7	0,195
11	19,855	4,4679	219	595	16,9	6908	13,8	0,195
12	20,288	4,3735	188	2536	72,2	30866	61,6	0,204
13	20,701	4,2871	219	693	19,7	7201	14,4	0,174
14	22,399	3,9658	182	930	26,5	11059	22,1	0,199
15	23,405	3,7976	239	2075	59,1	34231	68,3	0,277
16	24,175	3,6784	276	834	23,8	9352	18,7	0,188
17	24,451	3,6375	252	759	21,6	9899	19,7	0,219
18	25,948	3,431	177	1167	33,2	24521	48,9	0,352
19	26,797	3,3241	183	477	13,6	5767	11,5	0,203
20	28,533	3,1257	171	530	15,1	6737	13,4	0,213
21	36,777	2,4418	207	622	17,7	6964	13,9	0,188

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (III) ở dạng tinh thể D, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể D này có các đỉnh nhiễu xạ đặc trưng có góc 2θ bằng $4,47\pm 0,2^\circ$, $9,80\pm 0,2^\circ$, $10,67\pm 0,2^\circ$, $13,05\pm 0,2^\circ$, $16,30\pm 0,2^\circ$, $16,80\pm 0,2^\circ$, $17,65\pm 0,2^\circ$, $17,82\pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án của sáng chế, số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức (III) ở dạng tinh thể D được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4 – số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức

(III) ở dạng tinh thể D

Số	2-Theta	d(A)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
1	4,473	19,7377	375	4844	100	45331	100	0,157
2	9,8	9,0181	176	1638	33,8	11819	26,1	0,121
3	10,666	8,2874	169	3717	76,7	30915	68,2	0,139
4	12,476	7,0888	184	1251	25,8	9047	20	0,121
5	13,051	6,778	177	1602	33,1	10873	24	0,114
6	13,427	6,589	166	1310	27	10573	23,3	0,135
7	16,13	5,4903	160	1106	22,8	37399	82,5	0,567
8	16,305	5,4318	160	2131	44	25688	56,7	0,202
9	16,799	5,2733	188	1641	33,9	15451	34,1	0,158
10	17,648	5,0213	181	2686	55,5	37888	83,6	0,236
11	17,82	4,9733	183	1431	29,5	43578	96,1	0,51
12	18,868	4,6993	175	646	13,3	7760	17,1	0,201
13	19,536	4,5402	208	533	11	4140	9,1	0,13
14	20,034	4,4284	167	740	15,3	12737	28,1	0,289
15	21,118	4,2035	165	712	14,7	6251	13,8	0,147
16	21,414	4,146	158	1336	27,6	12539	27,7	0,157
17	23,308	3,8132	225	1207	24,9	9801	21,6	0,136
18	24,271	3,6641	219	606	12,5	7376	16,3	0,204
19	25,91	3,4358	169	404	8,3	6287	13,9	0,261
20	27,31	3,2629	189	400	8,3	5345	11,8	0,224

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (IV) ở dạng tinh thể E, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể E này có các đỉnh nhiễu xạ đặc trưng có góc 2θ bằng $4,71\pm 0,2^\circ$, $12,30\pm 0,2^\circ$, $16,26\pm 0,2^\circ$, $16,78\pm 0,2^\circ$, $19,80\pm 0,2^\circ$, $23,70\pm 0,2^\circ$, $25,65\pm 0,2^\circ$, $26,22\pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án của sáng chế, số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức (IV) ở dạng tinh thể E được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5 – số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức

(IV) ở dạng tinh thể E

Số	2-Theta	d(A)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
1	4,707	18,7589	309	3145	71,7	31611	82,2	0,168
2	11,631	7,6017	214	423	9,6	4278	11,1	0,17
3	12,302	7,1886	179	4388	100	38447	100	0,147
4	13,857	6,3854	163	337	7,7	3636	9,5	0,181
5	16,265	5,445	195	1333	30,4	23473	61,1	0,295
6	16,776	5,2802	224	2172	49,5	18674	48,6	0,144
7	17,547	5,05	229	1011	23	7789	20,3	0,129
8	18,02	4,9185	237	817	18,6	6923	18	0,142
9	18,554	4,7782	232	1272	29	16970	44,1	0,224
10	19,185	4,6225	221	473	10,8	5261	13,7	0,186
11	19,798	4,4807	205	2435	55,5	21568	56,1	0,148
12	21,257	4,1763	190	594	13,5	6130	15,9	0,173
13	21,726	4,0871	199	500	11,4	4069	10,6	0,136
14	22,854	3,888	166	721	16,4	11013	28,6	0,256
15	23,287	3,8166	181	891	20,3	14107	36,7	0,265
16	23,701	3,7509	230	1289	29,4	18099	47,1	0,235
17	24,626	3,612	203	552	12,6	7936	20,6	0,241
18	25,652	3,4699	211	1044	23,8	26708	69,5	0,429
19	26,223	3,3957	199	1116	25,4	17573	45,7	0,264
20	28,254	3,1559	191	491	11,2	11951	31,1	0,408
21	35,473	2,5285	141	225	5,1	3009	7,8	0,224
22	36,42	2,4649	122	312	7,1	4645	12,1	0,25

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (IV) ở dạng tinh thể F, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể F này có các đỉnh nhiễu xạ đặc trưng có góc 2θ bằng $5,79\pm 0,2^\circ$, $9,75\pm 0,2^\circ$, $14,03\pm 0,2^\circ$, $15,67\pm 0,2^\circ$, $17,46\pm 0,2^\circ$, $18,86\pm 0,2^\circ$, $20,42\pm 0,2^\circ$, $20,99\pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án của sáng chế, số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức (IV) ở dạng tinh thể F được thể hiện trong Bảng 6.

Bảng 6 – số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức (IV) ở dạng tinh thể F

Số	2-Theta	d(A)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
1	5,786	15,2623	306	516	47,9	5073	28,7	0,165
2	7,426	11,8947	203	379	35,2	3988	22,6	0,176
3	8,703	10,1521	176	397	36,9	3247	18,4	0,137
4	9,75	9,0638	164	1016	94,3	9956	56,4	0,164
5	10,933	8,0861	170	338	31,4	2723	15,4	0,135
6	11,425	7,7387	177	354	32,9	3564	20,2	0,169
7	12,331	7,1718	163	481	44,7	4126	23,4	0,144
8	14,029	6,3074	151	735	68,2	7028	39,8	0,16
9	14,346	6,169	151	321	29,8	3591	20,3	0,188
10	15,666	5,652	156	760	70,6	9522	53,9	0,21
11	16,117	5,4947	162	322	29,9	4586	26	0,239
12	17,005	5,2098	182	192	17,8	2181	12,3	0,19
13	17,461	5,0748	203	706	65,6	6622	37,5	0,157
14	18,545	4,7804	207	363	33,7	6555	37,1	0,303
15	18,862	4,7007	204	1077	100	17667	100	0,275
16	19,705	4,5016	208	310	28,8	2593	14,7	0,14
17	20,419	4,3457	213	927	86,1	9467	53,6	0,171
18	20,991	4,2286	183	708	65,7	8791	49,8	0,208
19	22,767	3,9026	178	468	43,5	5533	31,3	0,198
20	23,337	3,8087	174	182	16,9	2200	12,5	0,203
21	24,048	3,6975	164	275	25,5	5361	30,3	0,327
22	25,411	3,5023	146	235	21,8	2471	14	0,176
23	27,184	3,2777	147	355	33	5433	30,8	0,257

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (V) ở dạng tinh thể G, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể G này có các đỉnh nhiễu xạ đặc trưng có góc 2θ bằng $4,59\pm 0,2^\circ$, $12,24\pm 0,2^\circ$, $15,93\pm 0,2^\circ$, $16,66\pm 0,2^\circ$, $18,46\pm 0,2^\circ$, $19,72\pm 0,2^\circ$, $22,10\pm 0,2^\circ$, $23,56\pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án của sáng chế, số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức (V) ở dạng tinh thể G được thể hiện trong Bảng 7.

Bảng 7 – số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức (V) ở dạng tinh thể G

Số	2-Theta	d(A)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
1	4,59	19,2363	385	1667	38,4	15045	38,5	0,151
2	9,304	9,4971	191	598	13,8	5628	14,4	0,158
3	11,435	7,7317	235	684	15,7	4328	11,1	0,106
4	12,241	7,2246	202	4343	100	39033	100	0,151
5	15,929	5,5592	241	1991	45,8	21713	55,6	0,183
6	16,662	5,3164	306	838	19,3	5317	13,6	0,106
7	17,463	5,0742	251	484	11,1	3508	9	0,121
8	17,883	4,956	291	785	18,1	6452	16,5	0,138
9	18,455	4,8035	233	2706	62,3	32968	84,5	0,204
10	19,065	4,6513	240	267	6,1	2947	7,6	0,185
11	19,716	4,4991	260	804	18,5	7452	19,1	0,155
12	20,25	4,3817	248	324	7,5	4879	12,5	0,252
13	21,667	4,0982	251	304	7	1984	5,1	0,109
14	22,103	4,0183	237	923	21,3	6305	16,2	0,115
15	22,758	3,9042	254	570	13,1	6434	16,5	0,189
16	23,564	3,7724	230	1019	23,5	16018	41	0,263
17	24,587	3,6177	222	680	15,7	6927	17,7	0,171
18	25,378	3,5067	272	495	11,4	7444	19,1	0,252
19	25,868	3,4413	223	1128	26	17421	44,6	0,259
20	26,107	3,4105	234	408	9,4	10890	27,9	0,447
21	27,673	3,2209	211	116	2,7	2389	6,1	0,345
22	28,057	3,1776	213	433	10	6604	16,9	0,256
23	29,068	3,0694	189	288	6,6	4102	10,5	0,239
24	29,499	3,0255	176	140	3,2	3873	9,9	0,464

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (V) ở dạng tinh thể H, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể H này có các đỉnh nhiễu xạ đặc trưng có góc 2θ bằng $5,85\pm0,2^\circ$, $8,80\pm0,2^\circ$, $9,87\pm0,2^\circ$, $12,47\pm0,2^\circ$, $14,06\pm0,2^\circ$, $17,62\pm0,2^\circ$, $18,70\pm0,2^\circ$, $20,58\pm0,2^\circ$.

Theo một số phương án của sáng chế, số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức (V) ở dạng tinh thể H được thể hiện trong Bảng 8.

Bảng 8 – số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức (V) ở dạng tinh thể H

Số	2-Theta	d(A)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
1	5,848	15,1009	258	680	70,3	7041	64,8	0,174
2	7,543	11,711	178	308	31,9	3618	33,3	0,197
3	8,803	10,0372	169	718	74,3	5934	54,6	0,139
4	9,869	8,9545	164	877	90,7	10726	98,8	0,205
5	10,968	8,0599	164	295	30,5	2465	22,7	0,14
6	11,688	7,5649	162	203	21	2735	25,2	0,226
7	12,471	7,0921	160	379	39,2	5453	50,2	0,241
8	13,144	6,73	156	286	29,6	2751	25,3	0,161
9	14,065	6,2915	146	337	34,9	2894	26,7	0,144
10	15,212	5,8196	161	284	29,4	2527	23,3	0,149
11	17,324	5,1146	144	132	13,7	3403	31,3	0,432
12	17,618	5,0298	150	967	100	10859	100	0,188
13	18,703	4,7404	161	396	41	8250	76	0,349
14	19,06	4,6524	159	336	34,7	5882	54,2	0,293
15	20,577	4,3128	169	381	39,4	7041	64,8	0,31
16	24,326	3,6559	129	142	14,7	1825	16,8	0,215

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế các hợp chất ở dạng tinh thể nêu trên, bao gồm bước cho bazơ tự do tiếp xúc với axit, rửa và làm khô.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất đã mô tả trên đây hoặc (các) hợp chất ở dạng tinh thể đã mô tả trên đây làm

thành phần hoạt tính và chất mang được dụng.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất đã mô tả trên đây để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh ngạt máu não hoặc bệnh động kinh.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng các hợp chất ở dạng tinh thể đã mô tả trên đây để bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh ngạt máu não hoặc bệnh động kinh.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng được phẩm đã mô tả trên đây để bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh ngạt máu não hoặc bệnh động kinh.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể A và dạng tinh thể B, hợp chất có công thức (II) ở dạng tinh thể C, hợp chất có công thức (III) ở dạng tinh thể D, hợp chất có công thức (IV) ở dạng tinh thể E và dạng tinh thể F, hợp chất có công thức (V) ở dạng tinh thể G và dạng tinh thể H được đề xuất theo sáng chế có các đặc tính ổn định, độ tan tốt, và tính hút ẩm tốt. Các dạng tinh thể này có triển vọng tốt trong việc phát triển được phẩm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phương pháp điều chế mỗi dạng tinh thể của hợp chất theo sáng chế đơn giản; không có các điều kiện khắc nghiệt và không cần các dung môi có độc tính cao. Các dạng tinh thể thu được có độ tinh khiết cao và hiệu suất cao; chúng thích hợp cho quy mô công nghiệp.

Các định nghĩa

Trừ khi được định nghĩa theo cách khác, các thuật ngữ và cụm từ được sử dụng ở đây có nghĩa như được nêu dưới đây. Nếu một thuật ngữ hoặc cụm từ cụ thể không được định nghĩa cụ thể, thuật ngữ hoặc cụm từ này không được cho là không xác định. Đúng hơn là các thuật ngữ được sử dụng trong theo nghĩa đã được chấp nhận của chúng. Các tên thương mại được sử dụng ở đây được dự định để chỉ các sản phẩm thương mại tương ứng hoặc các thành phần hoạt tính của chúng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng nhiều phương pháp tổng hợp khác nhau đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, bao gồm các phương án được mô tả dưới đây, các phương án kết hợp các phương án được mô

tả dưới đây với các phương án tổng hợp khác, và các phương án tương đương đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các phương án được ưu tiên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các phương án nêu trên của sáng chế.

Các dung môi được sử dụng trong sáng chế có bán trên thị trường. Các chữ viết tắt được sử dụng ở đây là như sau: aq là nước; HATU là O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluron hexaflorophosphat; EDC là N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide; m-CPBA là axit 3-cloperoxybenzoic; eq là đương lượng; CDI là cacbonyl diimidazol; DCM là diclometan; PE là ete dầu mỏ; DIAD là diisopropyl azodicarboxylat; DMF là N,N-dimetylformamit; DMSO là dimetyl sulfoxit; EtOAc là etyl axetat; EtOH là etanol; MeOH là metanol; CBz là benzyloxycarbonyl, là nhóm bảo vệ amin; Boc là t-butylcarbonyl, là nhóm bảo vệ amin; HOAc là axit axetic; NaCNBH₃ là natri xyanobohydrua; r.t. là nhiệt độ trong phòng; O/N là qua đêm; THF là tetrahydrofuran; Boc₂O là di-tert-butyl dicacbonat; TFA là axit trifloaxetic; DIPEA là diisopropyletylamin; SOCl₂ là thionyl clorua; CS₂ là cacbon disulfua; TsOH là axit p-toluensulfonic; NFSI là N-flu-N-(phenylsulfonyl) benzensulfonamit; NCS là 1-clopyrolidin-2,5-dion; *n*-Bu₄NF là tetrabutylamoni florua; *i*PrOH là 2-propanol; mp là nhiệt độ nóng chảy; LDA là lithi diisopropylamit; CDCl₃ là clorofom đoteri hóa; EA là etyl axetat; MeOD là metanol đoteri hóa; IPA là isopropanol; PDE là phosphodiesteraza; AMP là adenosin monophosphat; GMP là guanosin monophosphat.

Các dung môi được sử dụng trong sáng chế có bán trên thị trường. Các hợp chất có bán trên thị trường được mô tả với tên theo catalog được cung cấp bởi các nhà cung cấp.

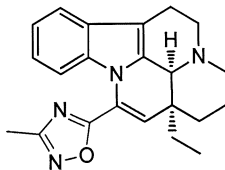
Phương pháp nhiễu xạ bột tia X là như sau:

Thiết bị: nhiễu xạ kế tia X Bruker D8 ADVANCE; đích: Cu: K-Alpha; bước sóng $\lambda=1,54179\text{\AA}$; điện áp ống: 40kV; dòng điện trong ống: 40mA; khoảng quét: 4-40°; tốc độ quay của mẫu: 15 vòng/phút; tốc độ quét: 10°/phút.

Sáng chế được mô tả chi tiết dưới đây qua các phương án, các phương án này không dự định làm giới hạn sáng chế. Sáng chế được mô tả chi tiết ở đây; các phương án của sáng chế được bộc lộ ở đây. Hiển nhiên là người có hiểu biết trung bình trong

lĩnh vực này có thể tiến hành các cải biến và thay đổi khác nhau đối với các phương án của sáng chế mà vẫn nằm trong phạm vi của sáng chế.

Phương án tham chiếu 1 – Điều chế hợp chất có công thức 1

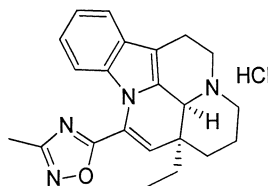


Hợp chất có công thức 1

Dung dịch chứa axit ($4^1S,13aS$)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxylic (14g, 43,4mmol), 1-hydroxybenzotriazol (300mg, 2,17mmol) và triethylamin (31ml, 217mmol) trong N,N-dimetylformamit (200ml) được cho thêm lần lượt O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'- tetrametyluroni tetrafloborat (14,6g, 45,6mmol) và N-hydroxyaxetamidin hydroclorua (5,28g, 47,8mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước muối được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó, hỗn hợp thu được được lọc, và phần nước lọc được pha loãng bằng nước và chiết bằng diclometan. Chất chiết được làm khô bằng natri sulfat khan, các thành phần có điểm sôi thấp được làm bay hơi. Sản phẩm thô còn lại trong N,N-dimetylformamit được gia nhiệt trực tiếp trong lò vi sóng đến nhiệt độ 160°C và được cho phản ứng trong 50 phút. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế kiểm để thu được hợp chất đích (4,0g, hiệu suất: 25%).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 7,46 (d, $J = 6,8Hz$, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,73 (d, $J = 8,0Hz$, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,29-3,28 (m, 2H), 2,65-2,63 (m, 2H), 2,55-2,51 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,97-1,92 (m, 2H), 1,59-1,55 (m, 2H), 1,45-1,41 (m, 1H), 1,11-1,10 (m, 1H), 1,00 (t, $J = 7,2Hz$, 3H).

Phương án 1 – điều chế hợp chất có công thức (I) và các dạng tinh thể của nó



(I)

Điều chế hợp chất có công thức (I)

Hợp chất có công thức 1 (15,00g, 41,61mmol, 1,00 đương lượng) được cho vào bình ba cổ có dung tích 500ml. 150ml etyl axetat và 15ml diclometan được thêm vào, hệ phản ứng được thay thế ba lần bằng nitơ. HCl 1N/EA (60ml) được cho thêm nhỏ giọt vào chất lỏng phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 30 phút, quá trình này dẫn đến sự xuất hiện của lượng lớn chất rắn màu trắng; sau đó, chất rắn màu trắng này được lọc. Bánh lọc được rửa một lần bằng 50ml etyl axetat. Bánh lọc được làm khô để thu được sản phẩm màu trắng (15,00g, 37,79mmol, 90,82%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) = 7,52 (dd, J = 1,8Hz, 1H), 7,24-7,22 (m, 2H), 6,78 (dd, J = 4,0Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,83-3,66 (m, 2H), 3,32-3,01 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,33~2,25 (m, 3H), 1,81-1,68 (m, 1H), 1,28-1,27 (m, 1H), 1,12 (t, J = 8,0Hz, 3H).

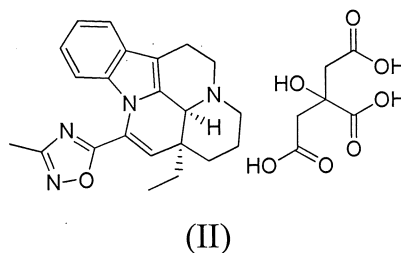
Điều chế dạng tinh thể A:

Khoảng 50mg hợp chất có công thức (I) được cho thêm vào metanol (1,5ml). Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 3 ngày. Chất rắn còn lại được ly tâm (10 phút với tốc độ 14000 vòng/phút) để tách và chất rắn này được làm khô qua đêm trong lò chân không ở nhiệt độ 40°C để thu được dạng tinh thể A.

Điều chế dạng tinh thể B:

Dạng tinh thể B được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp điều chế của dạng tinh thể A, ngoại trừ việc metanol được thay thế bằng axeton để thu được dạng tinh thể B.

Phương án 2 - điều chế hợp chất có công thức (II) và dạng tinh thể C của nó

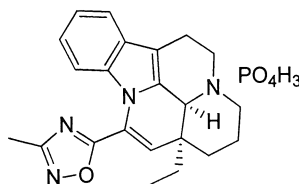


Hợp chất có công thức 1 (2,00g, 5,55mmol, 1,00 đương lượng) và axit xitric (1,17g, 6,11mmol, 1,10 đương lượng) được cho vào bình ba cổ có dung tích 100ml; 30ml etanol cũng được cho vào, và hệ phản ứng được thay thế ba lần bằng nitơ. Nhiệt

độ phản ứng được tăng lên đến mức nằm trong khoảng từ 85 đến 95°C. Khi nhiệt độ bên trong đạt mức nằm trong khoảng từ 45 đến 60°C, dung dịch phản ứng trở nên trong suốt. Khi nhiệt độ bên trong đạt mức 60°C hoặc cao hơn, hiện tượng đục bắt đầu xuất hiện. Nhiệt độ phản ứng được duy trì nằm trong khoảng từ 85 đến 95°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút, quá trình này dẫn đến sự xuất hiện của lượng lớn chất rắn màu trắng. Việc gia nhiệt được ngừng lại và nhiệt độ bên trong được giảm đến mức nằm trong khoảng từ 20 đến 30°C, sau đó lọc. Bánh lọc được rửa một lần bằng 200ml etanol. Bánh lọc được làm khô để thu được sản phẩm màu trắng (2,50g, 4,56mmol, 82,21%), sản phẩm này là dạng tinh thể C.

^1H NMR (400MHz, MeOD) ppm 7,50-7,70 (m, 1H), 7,06-7,30 (m, 2H), 6,64-6,84 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,69-3,76 (m, 2H), 2,94 - 3,13 (m, 2H), 2,87 (dd, $J = 15,56$, 1,00Hz, 2H), 2,77 (d, $J = 15,31$ Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,89-2,15 (m, 3H), 1,11 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H).

Phương án 3 - điều chế hợp chất có công thức (III) và dạng tinh thể D của nó



(III)

Điều chế hợp chất có công thức (III):

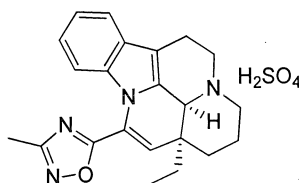
Hợp chất có công thức 1 (1,00g, 2,77mmol, 1,00 đương lượng) được cho vào bình ba cổ có dung tích 100ml; 15ml etanol cũng được cho vào, và hệ phản ứng được thay thế ba lần bằng nitơ. Axit phosphoric (319,36mg, 2,77mmol, 1,00 đương lượng) được cho thêm nhỏ giọt vào chất lỏng phản ứng. Nhiệt độ phản ứng được tăng lên đến 60°C, hỗn hợp phản ứng được duy trì ở 60°C và được khuấy trong 30 phút, quá trình này dẫn đến sự xuất hiện của lượng lớn chất rắn màu trắng. Việc gia nhiệt được ngừng lại; khi nhiệt độ bên trong được giảm đến mức nằm trong khoảng từ 20 đến 30°C, hỗn hợp phản ứng được lọc. Bánh lọc được rửa một lần bằng 20ml etanol. Bánh lọc được làm khô để thu được sản phẩm màu trắng (1,20g, 2,61mmol, 94,30%). ^1H NMR (400MHz, MeOD) = 7,57 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,72 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,75 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,23 (d, $J = 15,1$ Hz, 2H), 3,14 -

2,96 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,14-1,96 (m, 3H), 1,83-1,64 (m, 2H), 1,28-1,21(m,1H), 1,10 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, 3H).

Điều chế dạng tinh thể D:

Khoảng 30mg hợp chất có công thức (III) được cho thêm vào etanol (0,5ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 3 ngày. Hợp chất còn lại được ly tâm (10 phút ở tốc độ 14000 vòng/phút) để tách và được làm khô qua đêm trong lò chân không ở nhiệt độ 40°C để tạo ra chất rắn khô, chất rắn này là dạng tinh thể D.

Phương án 4 - điều chế hợp chất có công thức (IV) và các dạng tinh thể của nó



(IV)

Điều chế hợp chất có công thức (IV):

Hợp chất có công thức 1 (1,00g, 2,77mmol, 1,00 đương lượng) được cho thêm vào bình ba cổ có dung tích 100ml, 15ml etyl axetat và 3ml diclometan cũng được thêm vào; hệ phản ứng được thay thế ba lần bằng nitơ. 1ml axit sulfuric (272,10mg, 2,77mmol, 1,00 đương lượng) được pha loãng bằng nước được cho thêm nhỏ giọt vào chất lỏng phản ứng. Nhiệt độ phản ứng được duy trì ở nhiệt độ 25°C và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, quá trình này dẫn đến sự xuất hiện của lượng lớn chất rắn màu trắng. Chất rắn màu trắng này được lọc, bánh lọc được rửa một lần bằng 10ml etyl axetat. Bánh lọc được làm khô để thu được sản phẩm màu trắng (1,10g, 2,40mmol, 86,61%). ^1H NMR (400MHz, MeOD) = 7,65-7,53 (m, 1H), 7,25-7,12 (m, 2H), 6,79-6,68 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 3,90 -3,74 (m, 2H), 3,34 (d, $J = 12,3\text{Hz}$, 1H), 3,26 - 3,04 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,06-1,89 (m, 3H), 1,81-1,67 (m, 2H), 1,29-1,16 (m, 1H), 1,10 (t, $J = 7,4\text{Hz}$, 3H).

Điều chế dạng tinh thể E:

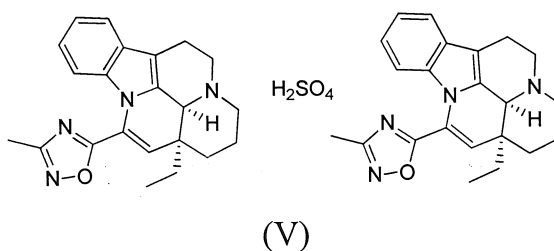
Khoảng 30mg hợp chất có công thức (IV) được cho thêm vào dung môi IPA: H_2O theo tỷ lệ 1:9 (0,5ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 3 ngày. Hợp chất còn dư được ly tâm (10 phút ở tốc độ 14000 vòng/phút) để tách và được làm

khô qua đêm trong lò chân không ở nhiệt độ 40°C để thu được chất rắn khô, chất rắn này ở dạng tinh thể E.

Điều chế dạng tinh thể F:

Dạng tinh thể F được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp điều chế dạng tinh thể E, ngoại trừ việc dung môi IPA:H₂O theo tỷ lệ 1:9 được thay thế bằng etanol để thu được dạng tinh thể E.

Phương án 5 - điều chế hợp chất có công thức (V) và các dạng tinh thể của nó



Điều chế hợp chất có công thức (V):

Hợp chất có công thức 1 (1,00g, 2,77mmol, 1,00 đương lượng) được cho thêm vào bình ba cổ có dung tích 100ml, 15ml etyl axetat và 3ml diclometan cũng được thêm vào; hệ phản ứng được thay thế ba lần bằng nitơ. 1ml axit sulfuric (135,84mg, 1,39mmol, 0,50 đương lượng) được pha loãng bằng nước được cho thêm nhỏ giọt vào chất lỏng phản ứng. Nhiệt độ phản ứng được duy trì ở 25°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút, quá trình này dẫn đến sự xuất hiện của lượng lớn chất rắn màu trắng. Chất rắn màu trắng này được lọc; bánh lọc được rửa một lần bằng 10ml etyl axetat. Bánh lọc được làm khô để thu được sản phẩm màu trắng (500,00mg, 1,09mmol, 39,37%). ¹H NMR (400MHz, MeOD) = 7,59 (dd, *J* = 2,4, 4,6Hz, 1H), 7,27-7,08 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 7,5Hz, 1H), 6,29-6,13 (m, 1H), 5,06 (d, *J* = 14,8Hz, 1H), 3,93-3,73 (m, 2H), 3,47-3,31 (m, 1H), 3,28-3,02 (m, 3H), 2,53-2,41 (m, 3H), 2,11-1,88 (m, 3H), 1,77 (d, *J* = 4,8Hz, 2H), 1,25 (d, *J* = 10,3Hz, 1H), 1,15 - 1,02 (m, 3H).

Điều chế dạng tinh thể G:

Khoảng 30mg của hợp chất có công thức (V) được cho thêm vào dung môi (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 3 ngày. Tiến hành quá trình ly tâm (10 phút ở tốc độ 14000 vòng/phút) để tách hợp chất dạng rắn còn dư;

hợp chất tách được được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 40°C qua đêm. Chất rắn khô thu được này là dạng tinh thể G.

Điều chế dạng tinh thể H:

Dạng tinh thể H được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp điều chế của dạng tinh thể G, ngoại trừ việc dung môi IPA:H₂O theo tỷ lệ 1:9 được thay thế bằng EtOAc để thu được dạng tinh thể H.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ thử nghiệm 1: phát hiện phosphodiesteraza (PDE) *in vitro*

Nguyên lý của thử nghiệm:

Thử nghiệm này xác định hoạt tính của enzym PDE1A dựa trên sự phát hiện tính phân cực huỳnh quang của sự tạo ra AMP/GMP. Nguyên lý của phản ứng là để thay thế sự gắn kết của AMP/GMP với kháng thể của nó bằng AMP/GMP được đánh dấu bằng AlexaFluor 633.

Các chất phản ứng thử nghiệm:

Dung dịch đệm cho phản ứng: 10mM Tris-HCl, độ pH = 7,5, magie clorua 5mM, Brij 35 0,01%, DTT 1mM, và DMSO 1%;

Cơ chất enzym: 1M cAMP hoặc cGMP (Ca²⁺-calmodulin làm đồng nhân tố của PDE1A);

Các chất phản ứng để phát hiện:

Kháng thể AMP2/GMP2 Transcreeener®;

Gen đánh dấu AMP2/GMP2 AlexaFluor 633.

Các quy trình và phương pháp thử nghiệm:

1. Enzym của người cần được thử nghiệm (được mua từ SignalChem) và cơ chất được pha loãng bằng dung dịch đệm dùng cho phản ứng vừa được điều chế.

2. Dung dịch enzym (nồng độ: 3pM) được cho vào các lỗ của đĩa phản ứng.

3. Echo 550 được sử dụng để cho thêm một số dung dịch chứa 100% hợp chất DMSO vào các lỗ của đĩa phản ứng với nồng độ cần thiết; các lỗ của đĩa phản ứng này chứa dung dịch enzym. Sau đó, đĩa phản ứng được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút.

4. Dung dịch cơ chất được cho thêm vào các lỗ của đĩa phản ứng chứa enzym và dung dịch hợp chất để khơi mào phản ứng.

5. Đĩa phản ứng được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng kèm theo lắc.

6. Hỗn hợp phát hiện (dung dịch đệm làm ngừng phản ứng trong nguyên tử đánh dấu và kháng thể) được cho thêm vào để làm ngừng phản ứng lên men; đĩa phản ứng được ủ trong 90 phút kèm theo lắc.

7. Các thiết bị sau đây được sử dụng để phát hiện: EnVision (PerkinElmer), Cy5FP Ex FP 620, Em S-pol 688/P-pol 688, FP mirror D658fp/D688; sự phân cực huỳnh quang được phát hiện bằng cách sử dụng thiết bị Ex/Em 620/688.

Phân tích số liệu:

Hoạt tính enzym tương ứng với tín hiệu FP được thể hiện theo đường cong chất chuẩn AMP/GMP bằng cách sử dụng DMSO làm đối chứng theo bảng tính Excel. Hoạt tính enzym được biến đổi thành nồng độ phản ứng tính theo nM. Quá trình phân tích được thực hiện bằng cách sử dụng chương trình phần mềm GraphPad Prism và tính các giá trị IC_{50} .

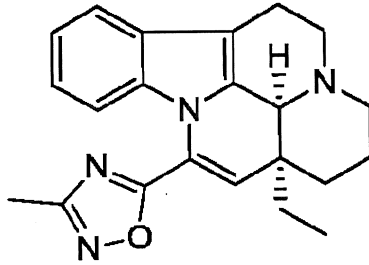
Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 1:

Bảng 1- Giá trị IC_{50} xác định được bằng cách phát hiện PDE1

Hợp chất được thử nghiệm	PDE1
Hợp chất có công thức 1	$1\mu M < B \leq 20\mu M$

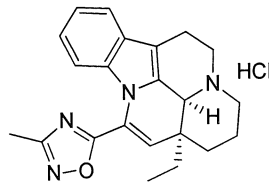
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Muối hydroclorua, muối xitrat, muối phosphat, hoặc muối sulfat của hợp chất có công thức 1.

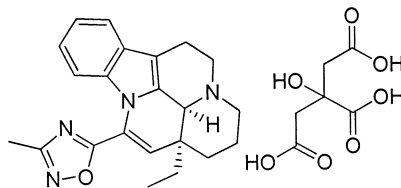


hợp chất có công thức 1

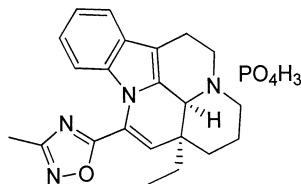
2. Muối hydroclorua, muối xitrat, muối phosphat, hoặc muối sulfat của hợp chất có công thức 1 theo điểm 1, trong đó muối này được chọn từ các hợp chất có công thức sau:



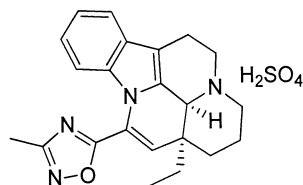
(I),



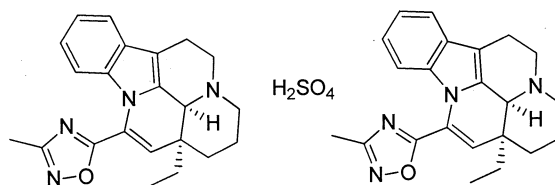
(II),



(III),



(IV), hoặc



(V).

3. Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong điểm 2 ở dạng tinh thể A, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể A này có các đỉnh nhiễu xạ đặc trưng có góc 2θ bằng $9,14 \pm 0,2^\circ$, $10,43 \pm 0,2^\circ$, $11,38 \pm 0,2^\circ$, $12,54 \pm 0,2^\circ$, $13,86 \pm 0,2^\circ$, $19,04 \pm 0,2^\circ$, $19,36 \pm 0,2^\circ$, $21,00 \pm 0,2^\circ$; phương pháp nhiễu xạ bột tia X để thu được mẫu nhiễu xạ bột tia X là như sau: đích: Cu: K-Alpha; chiều dài bước sóng $\lambda = 1,54179 \text{ \AA}$.

4. Hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể A theo điểm 3, trong đó số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó được thể hiện trong Bảng 1:

Bảng 1 – số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể A

Số	2-Theta	d(A)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
1	6,939	12,7281	194	303	10,1	2387	9,8	0,132
2	9,145	9,6619	159	3007	100	24372	100	0,136
3	10,429	8,4755	166	1735	57,7	21585	88,6	0,209
4	11,375	7,7723	163	1175	39,1	8803	36,1	0,126
5	12,541	7,0524	143	702	23,3	5792	23,8	0,138
6	13,86	6,3841	140	1851	61,6	15060	61,8	0,136
7	14,667	6,0344	156	434	14,4	2968	12,2	0,115
8	17,091	5,1838	117	347	11,5	5241	21,5	0,253
9	18,121	4,8914	119	356	11,8	2772	11,4	0,131
10	19,044	4,6564	114	448	14,9	5014	20,6	0,188
11	19,364	4,58	111	672	22,3	7584	31,1	0,189
12	21	4,2269	118	791	26,3	16129	66,2	0,342
13	22,89	3,882	112	228	7,6	4152	17	0,305

14	23,857	3,7267	110	231	7,7	2565	10,5	0,186
15	25,041	3,5532	106	424	14,1	5190	21,3	0,205
16	25,931	3,4331	105	241	8	1966	8,1	0,137
17	27,431	3,2488	102	112	3,7	1649	6,8	0,247
18	27,822	3,204	96	242	8	3602	14,8	0,249
19	28,611	3,1173	94	207	6,9	1940	8	0,157
20	29,849	2,9908	101	108	3,6	1707	7	0,265
21	31,86	2,8065	102	129	4,3	1503	6,2	0,195

5. Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong điểm 2 ở dạng tinh thể B, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể B này có các đỉnh nhiễu xạ đặc trưng có góc 2θ bằng $9,17\pm 0,2^\circ$, $11,75\pm 0,2^\circ$, $12,16\pm 0,2^\circ$, $12,67\pm 0,2^\circ$, $15,14\pm 0,2^\circ$, $17,81\pm 0,2^\circ$, $20,54\pm 0,2^\circ$, $22,34\pm 0,2^\circ$; phương pháp nhiễu xạ bột tia X để thu được mẫu nhiễu xạ bột tia X là như sau: đích: Cu: K-Alpha; chiều dài bước sóng $\lambda=1,54179\text{\AA}$.

6. Hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể B theo điểm 5, trong đó số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó được thể hiện trong Bảng 2:

Bảng 2 – số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể B

Số	2-Theta	d(A)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
1	9,169	9,6372	152	2286	100	14460	100	0,106
2	11,75	7,5254	129	373	16,3	2694	18,6	0,121
3	12,159	7,273	124	387	16,9	3007	20,8	0,13
4	12,671	6,9802	123	162	7,1	1021	7,1	0,106
5	15,135	5,8492	111	147	6,4	1564	10,8	0,178
6	17,604	5,0339	104	119	5,2	1433	9,9	0,202
7	17,808	4,9766	104	324	14,2	3418	23,6	0,177
8	18,786	4,7196	100	81	3,5	1440	10	0,298
9	20,542	4,32	92	206	9	2207	15,3	0,18
10	22,336	3,9769	94	172	7,5	1576	10,9	0,154

11	23,107	3,8459	95	115	5	854	5,9	0,124
12	24,546	3,6236	86	93	4,1	1096	7,6	0,198

7. Hợp chất có công thức (II) như được xác định trong điểm 2 ở dạng tinh thể C, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể C này có các đỉnh nhiễu xạ đặc trưng có góc 2θ bằng $14,04\pm 0,2^\circ$, $16,28\pm 0,2^\circ$, $16,70\pm 0,2^\circ$, $17,73\pm 0,2^\circ$, $18,18\pm 0,2^\circ$, $20,29\pm 0,2^\circ$, $23,40\pm 0,2^\circ$, $25,95\pm 0,2^\circ$; phương pháp nhiễu xạ bột tia X để thu được mẫu nhiễu xạ bột tia X là như sau: đích: Cu: K-Alpha; chiều dài bước sóng $\lambda=1,54179\text{\AA}$.

8. Hợp chất có công thức (II) ở dạng tinh thể C theo điểm 7, trong đó số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó được thể hiện trong Bảng 3:

Bảng 3 – số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức (II) ở dạng tinh thể C

Số	2-Theta	d(A)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
1	11,906	7,4269	199	621	17,7	8896	17,7	0,24
2	12,541	7,0526	235	857	24,4	7933	15,8	0,155
3	12,993	6,8078	229	580	16,5	4706	9,4	0,136
4	13,485	6,5606	226	762	21,7	7061	14,1	0,155
5	14,038	6,3036	201	1934	55,1	20010	39,9	0,173
6	16,285	5,4383	210	3511	100	50131	100	0,239
7	16,698	5,3048	230	1528	43,5	35932	71,7	0,394
8	17,45	5,078	254	770	21,9	9366	18,7	0,204
9	17,727	4,9993	252	1356	38,6	15329	30,6	0,189
10	18,181	4,8753	220	2657	75,7	30925	61,7	0,195
11	19,855	4,4679	219	595	16,9	6908	13,8	0,195
12	20,288	4,3735	188	2536	72,2	30866	61,6	0,204
13	20,701	4,2871	219	693	19,7	7201	14,4	0,174
14	22,399	3,9658	182	930	26,5	11059	22,1	0,199
15	23,405	3,7976	239	2075	59,1	34231	68,3	0,277

16	24,175	3,6784	276	834	23,8	9352	18,7	0,188
17	24,451	3,6375	252	759	21,6	9899	19,7	0,219
18	25,948	3,431	177	1167	33,2	24521	48,9	0,352
19	26,797	3,3241	183	477	13,6	5767	11,5	0,203
20	28,533	3,1257	171	530	15,1	6737	13,4	0,213
21	36,777	2,4418	207	622	17,7	6964	13,9	0,188

9. Hợp chất có công thức (III) như được xác định trong điểm 2 ở dạng tinh thể D, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể D này có các đỉnh nhiễu xạ đặc trưng có góc 2θ bằng $4,47\pm 0,2^\circ$, $9,80\pm 0,2^\circ$, $10,67\pm 0,2^\circ$, $13,05\pm 0,2^\circ$, $16,30\pm 0,2^\circ$, $16,80\pm 0,2^\circ$, $17,65\pm 0,2^\circ$, $17,82\pm 0,2^\circ$; phương pháp nhiễu xạ bột tia X để thu được mẫu nhiễu xạ bột tia X là như sau: đích: Cu: K-Alpha; chiều dài bước sóng $\lambda=1,54179\text{\AA}$.

10. Hợp chất có công thức (III) ở dạng tinh thể D theo điểm 9, trong đó số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó được thể hiện trong Bảng 4:

Bảng 4 – số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức (III) ở dạng tinh thể D

Số	2-Theta	d(A)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
1	4,473	19,7377	375	4844	100	45331	100	0,157
2	9,8	9,0181	176	1638	33,8	11819	26,1	0,121
3	10,666	8,2874	169	3717	76,7	30915	68,2	0,139
4	12,476	7,0888	184	1251	25,8	9047	20	0,121
5	13,051	6,778	177	1602	33,1	10873	24	0,114
6	13,427	6,589	166	1310	27	10573	23,3	0,135
7	16,13	5,4903	160	1106	22,8	37399	82,5	0,567
8	16,305	5,4318	160	2131	44	25688	56,7	0,202
9	16,799	5,2733	188	1641	33,9	15451	34,1	0,158
10	17,648	5,0213	181	2686	55,5	37888	83,6	0,236
11	17,82	4,9733	183	1431	29,5	43578	96,1	0,51

12	18,868	4,6993	175	646	13,3	7760	17,1	0,201
13	19,536	4,5402	208	533	11	4140	9,1	0,13
14	20,034	4,4284	167	740	15,3	12737	28,1	0,289
15	21,118	4,2035	165	712	14,7	6251	13,8	0,147
16	21,414	4,146	158	1336	27,6	12539	27,7	0,157
17	23,308	3,8132	225	1207	24,9	9801	21,6	0,136
18	24,271	3,6641	219	606	12,5	7376	16,3	0,204
19	25,91	3,4358	169	404	8,3	6287	13,9	0,261
20	27,31	3,2629	189	400	8,3	5345	11,8	0,224

11. Hợp chất có công thức (IV) như được xác định trong điểm 2 ở dạng tinh thể E, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể E này có các đỉnh nhiễu xạ đặc trưng có góc 2θ bằng $4,71 \pm 0,2^\circ$, $12,30 \pm 0,2^\circ$, $16,26 \pm 0,2^\circ$, $16,78 \pm 0,2^\circ$, $19,80 \pm 0,2^\circ$, $23,70 \pm 0,2^\circ$, $25,65 \pm 0,2^\circ$, $26,22 \pm 0,2^\circ$; phương pháp nhiễu xạ bột tia X để thu được mẫu nhiễu xạ bột tia X là như sau: đích: Cu: K-Alpha; chiều dài bước sóng $\lambda = 1,54179 \text{ \AA}$.

12. Hợp chất có công thức (IV) ở dạng tinh thể E theo điểm 11, trong đó số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó được thể hiện trong Bảng 5:

Bảng 5 – số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức (IV) ở dạng tinh thể E

Số	2-Theta	d(A)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
1	4,707	18,7589	309	3145	71,7	31611	82,2	0,168
2	11,631	7,6017	214	423	9,6	4278	11,1	0,17
3	12,302	7,1886	179	4388	100	38447	100	0,147
4	13,857	6,3854	163	337	7,7	3636	9,5	0,181
5	16,265	5,445	195	1333	30,4	23473	61,1	0,295
6	16,776	5,2802	224	2172	49,5	18674	48,6	0,144
7	17,547	5,05	229	1011	23	7789	20,3	0,129
8	18,02	4,9185	237	817	18,6	6923	18	0,142

9	18,554	4,7782	232	1272	29	16970	44,1	0,224
10	19,185	4,6225	221	473	10,8	5261	13,7	0,186
11	19,798	4,4807	205	2435	55,5	21568	56,1	0,148
12	21,257	4,1763	190	594	13,5	6130	15,9	0,173
13	21,726	4,0871	199	500	11,4	4069	10,6	0,136
14	22,854	3,888	166	721	16,4	11013	28,6	0,256
15	23,287	3,8166	181	891	20,3	14107	36,7	0,265
16	23,701	3,7509	230	1289	29,4	18099	47,1	0,235
17	24,626	3,612	203	552	12,6	7936	20,6	0,241
18	25,652	3,4699	211	1044	23,8	26708	69,5	0,429
19	26,223	3,3957	199	1116	25,4	17573	45,7	0,264
20	28,254	3,1559	191	491	11,2	11951	31,1	0,408
21	35,473	2,5285	141	225	5,1	3009	7,8	0,224
22	36,42	2,4649	122	312	7,1	4645	12,1	0,25

13. Hợp chất có công thức (IV) như được xác định trong điểm 2 ở dạng tinh thể F, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể F này có các đỉnh nhiễu xạ đặc trưng có góc 2θ bằng $5,79 \pm 0,2^\circ$, $9,75 \pm 0,2^\circ$, $14,03 \pm 0,2^\circ$, $15,67 \pm 0,2^\circ$, $17,46 \pm 0,2^\circ$, $18,86 \pm 0,2^\circ$, $20,42 \pm 0,2^\circ$, $20,99 \pm 0,2^\circ$; phương pháp nhiễu xạ bột tia X để thu được mẫu nhiễu xạ bột tia X là như sau: đích: Cu: K-Alpha; chiều dài bước sóng $\lambda = 1,54179 \text{ \AA}$.

14. Hợp chất có công thức (IV) ở dạng tinh thể F theo điểm 13, trong đó số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó được thể hiện trong Bảng 6:

Bảng 6 – số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức (IV) ở dạng tinh thể F

Số	2-Theta	d(Å)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
1	5,786	15,2623	306	516	47,9	5073	28,7	0,165
2	7,426	11,8947	203	379	35,2	3988	22,6	0,176
3	8,703	10,1521	176	397	36,9	3247	18,4	0,137
4	9,75	9,0638	164	1016	94,3	9956	56,4	0,164

5	10,933	8,0861	170	338	31,4	2723	15,4	0,135
6	11,425	7,7387	177	354	32,9	3564	20,2	0,169
7	12,331	7,1718	163	481	44,7	4126	23,4	0,144
8	14,029	6,3074	151	735	68,2	7028	39,8	0,16
9	14,346	6,169	151	321	29,8	3591	20,3	0,188
10	15,666	5,652	156	760	70,6	9522	53,9	0,21
11	16,117	5,4947	162	322	29,9	4586	26	0,239
12	17,005	5,2098	182	192	17,8	2181	12,3	0,19
13	17,461	5,0748	203	706	65,6	6622	37,5	0,157
14	18,545	4,7804	207	363	33,7	6555	37,1	0,303
15	18,862	4,7007	204	1077	100	17667	100	0,275
16	19,705	4,5016	208	310	28,8	2593	14,7	0,14
17	20,419	4,3457	213	927	86,1	9467	53,6	0,171
18	20,991	4,2286	183	708	65,7	8791	49,8	0,208
19	22,767	3,9026	178	468	43,5	5533	31,3	0,198
20	23,337	3,8087	174	182	16,9	2200	12,5	0,203
21	24,048	3,6975	164	275	25,5	5361	30,3	0,327
22	25,411	3,5023	146	235	21,8	2471	14	0,176
23	27,184	3,2777	147	355	33	5433	30,8	0,257

15. Hợp chất có công thức (V) như được xác định trong điểm 2 ở dạng tinh thể G, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể G này có các đỉnh nhiễu xạ đặc trưng có góc 2θ bằng $4,59 \pm 0,2^\circ$, $12,24 \pm 0,2^\circ$, $15,93 \pm 0,2^\circ$, $16,66 \pm 0,2^\circ$, $18,46 \pm 0,2^\circ$, $19,72 \pm 0,2^\circ$, $22,10 \pm 0,2^\circ$, $23,56 \pm 0,2^\circ$; phương pháp nhiễu xạ bột tia X để thu được mẫu nhiễu xạ bột tia X là như sau: đích: Cu: K-Alpha; chiều dài bước sóng $\lambda = 1,54179 \text{ \AA}$.

16. Hợp chất có công thức (V) ở dạng tinh thể G theo điểm 15, trong đó số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó được thể hiện trong Bảng 7:

Bảng 7 – số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức (V) ở dạng tinh thể G

Số	2-Theta	d(A)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
1	4,59	19,2363	385	1667	38,4	15045	38,5	0,151
2	9,304	9,4971	191	598	13,8	5628	14,4	0,158
3	11,435	7,7317	235	684	15,7	4328	11,1	0,106
4	12,241	7,2246	202	4343	100	39033	100	0,151
5	15,929	5,5592	241	1991	45,8	21713	55,6	0,183
6	16,662	5,3164	306	838	19,3	5317	13,6	0,106
7	17,463	5,0742	251	484	11,1	3508	9	0,121
8	17,883	4,956	291	785	18,1	6452	16,5	0,138
9	18,455	4,8035	233	2706	62,3	32968	84,5	0,204
10	19,065	4,6513	240	267	6,1	2947	7,6	0,185
11	19,716	4,4991	260	804	18,5	7452	19,1	0,155
12	20,25	4,3817	248	324	7,5	4879	12,5	0,252
13	21,667	4,0982	251	304	7	1984	5,1	0,109
14	22,103	4,0183	237	923	21,3	6305	16,2	0,115
15	22,758	3,9042	254	570	13,1	6434	16,5	0,189
16	23,564	3,7724	230	1019	23,5	16018	41	0,263
17	24,587	3,6177	222	680	15,7	6927	17,7	0,171
18	25,378	3,5067	272	495	11,4	7444	19,1	0,252
19	25,868	3,4413	223	1128	26	17421	44,6	0,259
20	26,107	3,4105	234	408	9,4	10890	27,9	0,447
21	27,673	3,2209	211	116	2,7	2389	6,1	0,345
22	28,057	3,1776	213	433	10	6604	16,9	0,256
23	29,068	3,0694	189	288	6,6	4102	10,5	0,239
24	29,499	3,0255	176	140	3,2	3873	9,9	0,464

17. Hợp chất có công thức (V) như được xác định trong điểm 2 ở dạng tinh thể H, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể H này có các đỉnh nhiễu xạ đặc trưng có góc 2θ bằng $5,85\pm 0,2^\circ$, $8,80\pm 0,2^\circ$, $9,87\pm 0,2^\circ$, $12,47\pm 0,2^\circ$, $14,06\pm 0,2^\circ$, $17,62\pm 0,2^\circ$, $18,70\pm 0,2^\circ$, $20,58\pm 0,2^\circ$; phương pháp nhiễu xạ bột tia X để thu được

mẫu nhiễu xạ bột tia X là như sau: đích: Cu: K-Alpha; chiều dài bước sóng $\lambda=1,54179\text{\AA}$.

18. Hợp chất có công thức (V) ở dạng tinh thể H theo điểm 17, trong đó số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó được thể hiện trong Bảng 8:

Bảng 8 – số liệu phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức (V) ở dạng tinh thể H

Số	2-Theta	d(A)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
1	5,848	15,1009	258	680	70,3	7041	64,8	0,174
2	7,543	11,711	178	308	31,9	3618	33,3	0,197
3	8,803	10,0372	169	718	74,3	5934	54,6	0,139
4	9,869	8,9545	164	877	90,7	10726	98,8	0,205
5	10,968	8,0599	164	295	30,5	2465	22,7	0,14
6	11,688	7,5649	162	203	21	2735	25,2	0,226
7	12,471	7,0921	160	379	39,2	5453	50,2	0,241
8	13,144	6,73	156	286	29,6	2751	25,3	0,161
9	14,065	6,2915	146	337	34,9	2894	26,7	0,144
10	15,212	5,8196	161	284	29,4	2527	23,3	0,149
11	17,324	5,1146	144	132	13,7	3403	31,3	0,432
12	17,618	5,0298	150	967	100	10859	100	0,188
13	18,703	4,7404	161	396	41	8250	76	0,349
14	19,06	4,6524	159	336	34,7	5882	54,2	0,293
15	20,577	4,3128	169	381	39,4	7041	64,8	0,31
16	24,326	3,6559	129	142	14,7	1825	16,8	0,215

19. Phương pháp điều chế hợp chất ở dạng tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 18, bao gồm bước cho bazo tự do tiếp xúc với axit, rửa và làm khô.