



(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)



1-0042323

(51)^{2020.01} C07D 487/08; A61P 25/08; C07D
413/12; C07D 417/12; A61K 31/407;
C07D 277/52

(13) B

(21) 1-2021-00086

(22) 13/06/2019

(86) PCT/US2019/037011 13/06/2019

(87) WO 2019/241533 19/12/2019

(30) 62/684,436 13/06/2018 US

(45) 27/01/2025 442

(43) 25/08/2021 401

(73) XENON PHARMACEUTICALS INC. (CA)

200 - 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8, Canada

(72) FOCKEN, Thilo (CA); BURFORD, Kristen Nicole (CA); LOFSTRAND, Verner
Alexander (CA); WILSON, Michael Scott (CA); ZENOVA, Alla Yurevna (CA).

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

(54) HỢP CHẤT BENZENSULFONAMIT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-00086

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất benzensulfonamit, ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến kênh natri đóng mở tùy thuộc điện áp ($Na_v1.6$), như động kinh và/hoặc rối loạn co giật động kinh.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất benzensulfonamit và dược phẩm chứa hợp chất này và phương pháp sử dụng hợp chất và dược phẩm này trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian kênh natri, như động kinh và/hoặc rối loạn cơn động kinh, cũng như các bệnh hoặc tình trạng bệnh khác liên quan đến sự điều hòa kênh natri.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Kênh natri đóng mở tùy thuộc điện áp (Na_v 's) là yếu tố quyết định quan trọng đến khả năng dễ bị kích thích tế bào ở cơ và thần kinh (Hille, B, *Ion Channels of Excitable Membranes* (2001), Sunderland, MA, Sinauer Associates, Inc.). Bốn đồng dạng (isoform) cụ thể là, $\text{Na}_v1.1$, $\text{Na}_v1.2$, $\text{Na}_v1.3$, và $\text{Na}_v1.6$, chiếm phần lớn dòng natri ở noron của hệ thần kinh trung ương. $\text{Na}_v1.3$ chủ yếu được biểu hiện ở dạng phôi. Ngoài giai đoạn sơ sinh, $\text{Na}_v1.1$, $\text{Na}_v1.2$, và $\text{Na}_v1.6$ là các đồng dạng quan trọng mà điều hòa việc truyền tín hiệu noron trong não (Catterall, W.A., *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* (2014), Vol. 54, pp. 317-338).

$\text{Na}_v1.5$ được biểu hiện chủ yếu ở tế bào cơ tim (Raymond, C.K. *et al.*, *J. Biol. Chem.* (2004), Vol. 279, No. 44, pp. 46234-41), bao gồm tâm nhĩ, tâm thất, nút xoang nhĩ, nút nhĩ thất và sợi tim Purkinje. Đột biến ở $\text{Na}_v1.5$ của người dẫn đến nhiều hội chứng loạn nhịp tim, bao gồm, ví dụ, QT3 dài (LQT3: long QT3), hội chứng Brugada (BS: Brugada syndrome), khiếm khuyết dẫn truyền tim di truyền, hội chứng đột tử ban đêm (SUNDS: sudden unexpected nocturnal death syndrome) và hội chứng đột tử ở trẻ sơ sinh (SIDS: sudden infant death syndrome) (Liu, H., *et al.*, *Am. J. Pharmacogenomics* (2003), Vol. 3, No. 3, pp. 173-9). Liệu pháp phong bế kênh natri đã được sử dụng rộng rãi trong việc điều trị rối loạn nhịp tim.

Động kinh là tình trạng bệnh đặc trưng bởi khả năng dễ bị kích thích đồng bộ quá mức trong não phát sinh khi tín hiệu ức chế và tín hiệu kích thích trong não mất đi sự cân bằng hiếm hoi. Điều này có thể xảy ra do kích thích quá mức, hoặc thiếu ức chế. Đột biến trong gen mã hóa kênh Na_v có liên quan đến cả hai loại mất cân

bằng.

Na_v1.1 đã được xác định là đồng dạng Na_v chủ yếu của noron trung gian ức chế (Yu, F.H. *et al.*, *Nat. Neurosci.* (2006), Vol. 9, pp. 1142-1149). Các noron trung gian này liên hợp thần kinh với nhiều noron khác, bao gồm noron glutamat kích thích. Điện áp hoạt động trong noron trung gian gây ra sự giải phóng chất dẫn truyền thần kinh GABA trên các noron khác, tăng phân cực chúng và do đó làm giảm kích thích. Việc này dẫn đến phản hồi tiêu cực cho phép truyền tín hiệu có kiểm soát và ngăn chặn các tín hiệu cục bộ không mở rộng thành sóng kích thích lan truyền trên vùng não lớn. Do vai trò quan trọng này trong các noron trung gian ức chế, đột biến làm suy giảm chức năng kênh Na_v1.1 có thể dẫn đến các noron đó không thể hoạt hóa và giải phóng GABA (Ogiwara, I. *et al.*, *J. Neurosci.* (2007), Vol. 27, pp. 5903-5914; Martin, M.S. *et al.*, *J. Biol. Chem.* (2010), Vol. 285, pp. 9823-9834; Cheah, C.S. *et al.*, *Channels (Austin)* (2013), Vol. 7, pp. 468-472; and Dutton, S.B., *et al.*, (2013), Vol. 49, pp. 211-220). Kết quả là làm mất đi trương lực ức chế của não và không thể kiểm chế khả năng dễ bị kích thích của noron glutamat. Việc không có noron trung gian ức chế có thể dẫn đến đốt cháy các noron đồng bộ một cách bất thường trên quy mô rộng qua các vùng của não (động kinh).

Đột biến trong gen mã hóa Na_v1.1 (SCN1A) được chia thành hai loại lớn, đó là đột biến gây ra động kinh toàn thân cộng với các cơn co giật do sốt (GEFS+: generalized epilepsy with febrile seizures plus) và đột biến gây ra động kinh giật rung cơ nghiêm trọng ở trẻ nhỏ (SMEI: severe myoclonic epilepsy of infancy), còn được biết là hội chứng Dravet hay bệnh não động kinh sớm ở trẻ sơ sinh 6 (EIEE6: early infantile epileptic encephalopathy) (McKusik, V.K. *et al.*, *A Epileptic Encephalopathy, Early Infantile 6, EIEE6* (2012), Online Mendelian Inheritance in Man: John Hopkins University). Đột biến SMEI là đột biến chi phối thể nhiễm sắc dị hợp tử và thường được gây ra bởi việc xóa hoặc cắt cụt gen dẫn đến kênh có ít hoặc không có chức năng. Đột biến phát sinh từ đầu, hoặc trong một số ít trường hợp đã được chứng minh rằng phát sinh ở các cặp bố mẹ khỏe không có triệu chứng (Tuncer, F.N. *et al.*, *Epilepsy Research* (2015), Vol. 113, pp. 5-10). Bệnh nhân được sinh ra bình thường về mặt kiểu hình và đáp ứng các mốc phát triển cho đến khi bắt đầu các cơn động kinh, phổ biến ở độ tuổi từ 6 tháng đến 1 năm. Thời điểm khởi phát này được cho là kết quả của việc giảm bình thường biểu hiện của

đồng dạng phôi $Na_v1.3$ và tăng trùng hợp của $Na_v1.1$. Khi kênh $Na_v1.1$ không đạt đến mức bình thường, kiểu hình được bộc lộ (Cheah, C.S. *et al.*, *Channels (Austin)* (2013), Vol. 7, pp. 468-472). Con động kinh ban đầu thường được khởi động bằng giai đoạn sốt và có thể biểu hiện như trạng thái động kinh. Con động kinh tiếp tục và tăng dần về tần suất và mức độ nghiêm trọng trong vài năm đầu đời và có thể đạt tần suất trên 100 cơn một ngày. Con động kinh có thể được khởi động bằng sốt hoặc có thể phát sinh tự phát không rõ nguyên nhân. Sau khi cơn động kinh khởi phát, bệnh nhân bắt đầu bỏ lỡ các mốc phát triển và tích lũy đáng kể sự thiếu hụt về hành vi và nhận thức (Dravet, C. and Oguni, H., *Handbook of Clinical Neurology* (2013), Vol. 111, pp. 627-633). Khoảng từ 80 đến 85% bệnh nhân mắc hội chứng Dravet được chẩn đoán kiểu hình được cho là có đột biến nguyên nhân ở $SCN1A$, trong khi 15-20% các bệnh nhân còn lại có các đột biến khác hoặc là có căn nguyên không xác định. Tỷ lệ đột tử không rõ nguyên nhân trong bệnh động kinh (SUDEP: sudden unexplained death in epilepsy) cao ở bệnh nhân SMEI, với ước tính khoảng 37% bệnh nhân tử vong bởi SUDEP, nhưng cơ chế dẫn đến kết quả nghiêm trọng này vẫn chưa rõ ràng (Massey, C.A., *et al.*, *Nature Reviews Neurology* (2014), Vol. 10, pp. 271-282). Thuốc chống động kinh hữu dụng về mặt lâm sàng nhằm đích kênh natri đóng mở tùy thuộc điện áp không chọn lọc, như carbamazepin và phenytoin, chống chỉ định cho bệnh nhân SMEI vì có thể làm trầm trọng thêm cơn động kinh ở các bệnh nhân này (Wilmschurst, J.M. *et al.*, *Epilepsia* (2015), Vol. 56, pp. 1185-1197). Điều này được ước đoán là do bệnh nhân không thể chịu đựng được việc giảm chức năng $Na_v1.1$.

GEFS+ thường được gây ra bởi đột biến $SCN1A$ sai nghĩa gây ra rối loạn chức năng kênh tương đối nhẹ, phù hợp với các kiểu hình cơn động kinh tương đối nhẹ hơn. Một số lượng lớn và ngày càng tăng của các đột biến đã được xác định, và cả độ nghiêm trọng và độ thâm nhập của kiểu hình thay đổi đáng kể. Nhiều bệnh nhân GEFS+ phát triển nhanh hơn kiểu hình cơn động kinh, tuy nhiên không phải là tất cả, và bệnh nhân GEFS+ mắc động kinh từ nhỏ dễ bị mắc động kinh khi trưởng thành hơn so với dân số chung. Đột biến gây ra sự thiếu hụt ở các gen khác liên quan đến truyền tín hiệu GABA-ergic, như $SCN1B$ mã hóa cấu trúc siêu phân tử phụ của kênh natri và $GABRG2$ mã hóa cấu trúc siêu phân tử của thụ thể $GABA_A$ cũng có thể làm phát sinh GEFS+ (Helbig, I., *Seminars in Neurology* (2015) Vol.

35, pp. 288-292).

Chuột chuyển gen đã được phát triển chứa đột biến tương tự với đột biến đã được xác định ở bệnh nhân SMEI và bệnh nhân GEFS+. Trong cả hai trường hợp chuột sao chép tốt kiểu hình của người, mặc dù sự thâm nhập của kiểu hình này có thể được tác động đáng kể bởi nền tảng di truyền. Một số chủng chuột dung nạp đột biến này tương đối tốt, trong khi các chủng khác với đột biến tương tự có thể gây ra kiểu hình co giật mạnh. Các khác biệt này được cho là do mức độ biểu hiện khác nhau của các gen khác điều biến kiểu hình kích thích (Miller, A.R. *et al.*, *Genes, Brain, and Behavior* (2014), Vol. 13, pp. 163-172; Mistry, A.M. *et al.*, *Neurobiology of Disease* (2014), Vol. 65, pp. 1-11; and Hawkins, N.A. *et al.*, *Epilepsy Research* (2016), Vol. 119, pp. 20-23).

Trong não, Nav1.2 và Nav1.6 được biểu hiện chủ yếu ở noron glutamat kích thích. Cả hai kênh đều đặc biệt dày đặc trong phân đoạn hoạt động ban đầu (AIS: action initial segment), vùng noron liền kề với thân tế bào noron đóng vai trò tích hợp đầu vào và bắt đầu lan truyền điện áp hoạt động đến thân tế bào và các đuôi gai ở xa (Royeck, M. *et al.*, *J. Neurophysiol.* (2008), Vol. 100, pp. 2361-2380; Vega, A.V. *et al.*, *Neurosci. Lett.* (2008), Vol. 442, pp. 69-73; và Hu, W. *et al.*, *Nat. Neurosci.* (2009), Vol. 12, pp. 996-1002). Nav1.6 có xu hướng khu trú dày đặc đặc biệt ở AIS sớm (ở xa thân tế bào) trong đó nó được cho là hoạt động để khơi mào sự bắt đầu điện áp hoạt động. Nav1.2 khu trú cao hơn ở phân đoạn của AIS gần thân tế bào nhất. Đột biến ở cả SCN2A (Nav1.2) và SCN8A (Nav1.6) có liên quan đến động kinh và chậm nhận thức. Tác động của đột biến đa dạng cả ở mức độ ảnh hưởng đến chức năng kênh, và trên kiểu hình của bệnh nhân. Cả Nav1.2 và Nav1.6 cũng được biểu hiện ở noron ngoại biên. Nav1.6 đặc biệt dày đặc ở nút Ranvier của noron có bao myelin, trong đó nó rất quan trọng để duy trì việc dẫn truyền mở đầu và truyền tín hiệu noron tốc độ cao.

Chỉ một số ít đột biến Nav1.2 được mô tả, nhưng chúng có liên quan chủ yếu đến bệnh lý học hệ thần kinh trung ương, đặc biệt là động kinh (Kearney, J.A. *et al.*, *Neuroscience* (2001), Vol. 102, pp. 307-317; Zerem, A. *et al.*, *European Journal of Paediatric Neurology : EJPN : Official Journal of the European Paediatric Neurology Society* (2014), Vol. 18, pp. 567-571; Fukasawa, T. *et al.*, *Brain & Development* (2015), Vol. 37, pp. 631-634; Howell, K.B. *et al.*, *Neurology* (2015),

Vol. 85, pp. 958-966; Saitoh, M. *et al.*, *Epilepsy Research* (2015), Vol. 117, pp. 1-6; Samanta, D. *et al.*, *Acta Neurologica Belgica* (2015), Vol. 115, pp. 773-776; Carroll, L.S. *et al.*, *Psychiatric Genetics* (2016), Vol. 26, pp. 60-65; và Schwarz, N. *et al.*, *Journal of Neurology* (2016), Vol. 263, pp. 334-343). Đột biến động kinh được cho là chủ yếu do đột biến chức năng, nghĩa là chúng dẫn đến việc gia tăng lượng dòng natri và nhờ đó gia tăng khả năng dễ bị kích thích. Việc chứng minh tác động lên chức năng kênh *in vivo* ngoài việc nghi ngờ hợp lý là thách thức và một số đột biến này còn có thể dẫn đến việc mất kiểu hình chức năng.

Mặc dù, đột biến ở SCN8A được báo cáo tương tự là thể hiện khoảng gia tăng và mất đi các tác động chức năng lên kênh $Na_v1.6$, nhưng đối với $Na_v1.6$, hầu hết các đột biến đã nghiên cứu đều có liên quan đến việc gia tăng kiểu hình chức năng. Đột biến ở $Na_v1.6$ có liên quan đến động kinh và rối loạn phổ tự kỷ (Trudeau, M.M. *et al.*, *Journal of Medical Genetics* (2006), Vol. 43, pp. 527-530; Veeramah, K.R. *et al.*, *Am. J. Hum. Genet.* (2012), Vol. 90, pp. 502-510; Vaher, U. *et al.*, *Journal of Child Neurology* (2013); de Kovel, C.G. *et al.*, *Epilepsy Research* (2014); Estacion, M. *et al.*, *Neurobiology of Disease* (2014), Vol. 69, pp.117-123; Ohba, C. *et al.*, *Epilepsia* (2014), Vol. 55, pp. 994-1000; Wagnon, J.L. *et al.*, *Human Molecular Genetics* (2014); Kong, W. *et al.*, *Epilepsia* (2015), Vol. 56, pp. 431-438; và Larsen, J. *et al.*, *Neurology* (2015), Vol. 84, pp. 480-489). Bệnh nhân đột biến SCN8A được mô tả rõ nhất có hội chứng được biết là bệnh não động kinh sớm ở trẻ sơ sinh, 13 (EIEE13). Hơn 100 bệnh nhân EIEE13 đã được xác định. Bệnh nhân thường có biểu hiện cơn động kinh khó chữa từ khi sinh ra đến 18 tháng tuổi. Bệnh nhân chậm phát triển và chậm nhận thức, và suy giảm vận động thường liên quan đến giảm tính trương cơ mạn tính. Bệnh nhân bị tác động nghiêm trọng nhất không bao giờ đủ khả năng điều khiển vận động để đi lại. Nhiều người không thể nói được. Kiểu hình ít nghiêm trọng hơn học cách đi lại và nói chuyện nhưng bị suy giảm vận động và bỏ lỡ các cột mốc về nhận thức và xã hội. Hầu hết các đột biến đã xác định là đột biến sai nghĩa, và tác động chức năng cụ thể của đột biến được cho là góp phần vào sự biến đổi kiểu hình, mặc dù nền tảng di truyền cũng có thể liên quan (Larsen, J. *et al.*, *Neurology* (2015), Vol. 84, pp. 480-489). Trái ngược với bệnh nhân SMEI, bằng chứng chính xác cho thấy thuốc chống động kinh nhắm đích kênh natri đóng mở tùy thuộc điện áp không chọn lọc có thể cải thiện triệu

chúng ở bệnh nhân EIEE13, mặc dù không có thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát nào đã được hoàn thành (Boerma, R.S. *et al.*, *Neurotherapeutics : The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* (2016), Vol. 13, pp. 192-197). Mặc dù phenytoin dường như mang lại hiệu quả cho bệnh nhân EIEE13, nhưng nó có giá thành đắt. Hiệu quả chỉ đạt được ở liều rất cao trong đó tác dụng bất lợi đáng kể được dung nạp chỉ bởi vì bệnh nhân đang rất cần. Tác dụng bất lợi thường liên quan đến liều pháp phenytoin bao gồm hoại tử gan, rậm lông, tình trạng kích động, run tay, tê cứng, hoa mắt, buồn ngủ, run rẩy, trầm cảm, lú lẫn, mệt mỏi, táo bón, chóng mặt, mất điều hòa, thay đổi trạng thái tinh thần, nhược cơ, thay đổi cảm xúc, bồn chồn, dễ bị kích thích, và kích động. Dường như thuốc mà nhắm đích chọn lọc $Na_v1.6$ sẽ giữ được hiệu quả trong khi giảm gánh nặng tác dụng bất lợi của chúng.

Mất đột biến chức năng ở SCN8A ở chuột dẫn đến kiểu hình đã biết là bệnh đĩa cuối thần kinh vận động (med: motor endplate disease) và nhiều đột biến và kiểu hình có liên quan đến vùng gen med trước khi xác định gen SCN8A (Burgess, D.L. *et al.*, *Nat. Genet.* (1995), Vol. 10, pp. 461-465). Chuột có đột biến SCN8A^{med} có các mức độ giảm tính trương cơ khác nhau, phù hợp với mức độ rối loạn chức năng của chức năng $Na_v1.6$. Chuột có SCN8A^{med/jo} có kênh $Na_v1.6$ bị mất chức năng, nhưng không bị vô hiệu (null), mất kiểu hình. Chuột có SCN8A^{med} và SCN8A^{med/jo} có khả năng chống lại cơn động kinh gây ra bởi tổn thương hóa học (flurotyl, axit kainic, và picrotoxin) (Martin, M.S. *et al.*, *Human Molecular Genetics* (2007), Vol. 16, pp. 2892-2899; Hawkins, N.A. *et al.*, *Neurobiology of Disease* (2011), Vol. 41, pp. 655-660; và Makinson, C.D. *et al.*, *Neurobiology of Disease* (2014), Vol. 68, pp. 16-25). Kỳ lạ là, khi chuột có SCN8A^{med/jo} được lai với chuột đột biến SCN1A^{null} để tạo ra chuột là dị hợp tử về cả alen SCN1A^{null} và alen SCN8A^{med/jo}, thì chuột đột biến kép có nhiều kiểu hình cơn động kinh và nhận thức được cải thiện hơn chuột chỉ có đột biến SCN1A^{null} (Martin, M.S. *et al.*, *Human Molecular Genetics* (2007), Vol. 16, pp. 2892-2899). Các con chuột này có tỉ lệ cơn động kinh tự phát và tỉ lệ tử vong tương tự chuột kiểu dại và ngưỡng cơn động kinh của chúng sau tổn thương hóa học cũng tăng lên. Kết quả tương tự xảy ra khi lai chuột có đột biến SCN1A sai nghĩa (mô hình cho GEFS+) và chuột có đột biến SCN8A mất chức năng. Việc có alen SCN8A^{med/jo} duy nhất đã bảo vệ chuột mô hình GEFS+ khỏi các cơn động kinh

và chết sớm (Hawkins, N.A. *et al.*, *Neurobiology of Disease* (2011), Vol. 41, pp. 655-660). Khả năng loại bỏ SCN8A để cải thiện khả năng chống lại cơn động kinh không bị giới hạn ở việc bất hoạt trong đó gen vắng mặt hoàn toàn trong toàn bộ quá trình phát triển của động vật. Việc loại bỏ SCN8A ở chuột trưởng thành hoàn toàn hoặc đặc hiệu ở hải mã thông qua cách tiếp cận bất hoạt có thể cảm ứng CRE-LOX cũng cải thiện khả năng chống lại các cơn động kinh được gây ra bởi điện hoặc hóa học (Makinson, C.D. *et al.*, *Neurobiology of Disease* (2014), Vol. 68, pp. 16-25). Các dữ liệu này thể hiện rằng việc ức chế truyền tín hiệu ức chế do dòng $Na_v1.1$ giảm gây ra có thể được bù lại, ít nhất một phần, bằng cách ức chế việc truyền tín hiệu kích thích thông qua giảm dòng $Na_v1.6$.

Đối kháng kênh natri đóng mở tùy thuộc điện áp là cơ chế chung nhất của thuốc chống động kinh (AED: antiepileptic drug) được kê đơn rộng rãi (Ochoa, J.R. *et al.*, *Sodium Channel Blockers. In: Antiepileptic Drugs* (2016), Vol. (Benbadis, S., ed) Medscape News & Perspectives). Carbamazepin, Eslicarbazepin, Oxcarbazepin, Lacosamit, Lamotrigin, Phenytoin, Rufinamit và Zonisamit đều được cho là hoạt động chủ yếu bằng cách phong bế chức năng đó của kênh Na_v . Mặc dù cơ chế hoạt động được giả định, nhưng các thuốc này tương đối lộn xộn. Chúng phong bế tất cả các đồng dạng kênh Na_v không phân biệt, do đó khối $Na_v1.1$ được cho là sẽ gây co giật. Khối $Na_v1.6$, và có thể khối $Na_v1.2$, sẽ là chất chống co giật. Ngoài các kênh natri, các hợp chất này cũng phong bế các đích khác, bao gồm kênh canxi đóng mở tùy thuộc điện áp. Chất đối kháng Na_v chọn lọc dự phòng $Na_v1.1$ và các thụ thể ngoài đích khác được kỳ vọng là có hiệu quả và chỉ số trị liệu cải thiện so với thuốc phong bế Na_v hiện có.

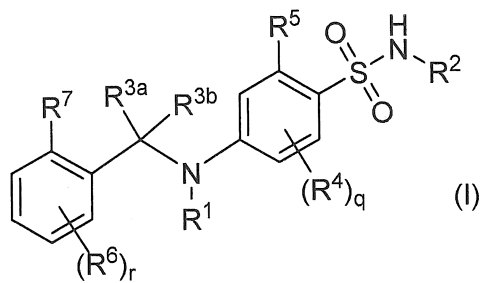
Do đó, nhu cầu y tế chưa được đáp ứng để điều trị động kinh và các trạng thái bệnh lý liên quan đến $Na_v1.6$ khác một cách hiệu quả và không có tác dụng phụ bất lợi do việc phong bế các kênh natri khác, như $Na_v1.1$ và/hoặc $Na_v1.5$. Sáng chế đề xuất phương pháp để đáp ứng các nhu cầu quan trọng này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất benzensulfonamit và dược phẩm chứa hợp chất này và phương pháp sử dụng hợp chất và dược phẩm theo sáng chế để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến hoạt động của kênh natri đóng mở tùy thuộc

điện áp, cụ thể là, hoạt động Na_v1.6, như động kinh và/hoặc rối loạn co giật động kinh.

Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



trong đó:

q là 1 hoặc 2;

r là 1 hoặc 2;

R¹ là hydro hoặc alkyl;

R² là thiazolyl, isothiazolyl hoặc isoxazolyl;

mỗi R^{3a} và R^{3b} độc lập là hydro hoặc alkyl;

mỗi R⁴ độc lập là halo hoặc alkyl;

R⁵ là halo;

mỗi R⁶ độc lập là halo hoặc alkoxy;

R⁷ là azabixyclo[2.2.1]heptanylalkyl hoặc R⁷ là ((metyl)(prop-2-yl)amino)alkyl khi r là 2 và ít nhất một R⁶ là alkoxy;

ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng.

Hợp chất theo sáng chế, là hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở trên, ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc ở dạng muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, hữu dụng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến kênh natri đóng mở tùy thuộc điện áp, tốt hơn là Na_v1.6. Tốt hơn là, hợp chất theo sáng chế là chất ức chế Na_v1.6. Tốt hơn nữa là, hợp chất theo sáng chế thể hiện

tính chọn lọc việc ức chế NaV1.6 so với việc ức chế NaV1.5 và/hoặc NaV1.1 . Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, tính chọn lọc này được cho là có lợi để giảm tác dụng phụ bất kỳ có thể liên quan đến việc ức chế NaV1.5 và/hoặc NaV1.1 .

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa tá dược được dụng và hợp chất có công thức (I), như được mô tả ở trên, ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc muối được dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị động kinh và/hoặc rối loạn co giật động kinh ở động vật có vú, tốt hơn là người, trong đó phương pháp này bao gồm cho động vật có vú cần điều trị dùng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây, ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc muối được dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, hoặc được phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây, ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, và tá dược được dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc làm giảm bớt mức độ nghiêm trọng của bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn ở động vật có vú trong đó hoạt tính hoặc hoạt động quá mức của NaV1.6 có liên quan đến bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn, trong đó phương pháp này bao gồm cho động vật có vú cần điều trị dùng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây, ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc muối được dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, hoặc được phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây, ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, và tá dược được dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc cải thiện, không phải ngăn ngừa, động kinh và/hoặc rối loạn co giật động kinh ở động vật có vú, trong đó phương pháp này bao gồm cho động vật có vú cần điều trị dùng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây, ở dạng chất đồng

phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, solvat hoặc tiền được chất của chúng, hoặc được phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây, ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, solvat hoặc tiền được chất của chúng, và tá được dụng dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất liệu pháp được phẩm kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất khác theo sáng chế hoặc một hoặc nhiều liệu pháp được chấp nhận khác hoặc ở dạng kết hợp bất kỳ của chúng để tăng hiệu lực của liệu pháp thuốc hiện tại hoặc trong tương lai hoặc để giảm tác động bất lợi liên quan đến liệu pháp được chấp nhận. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến được phẩm kết hợp các hợp chất theo sáng chế với liệu pháp đã được xây dựng hoặc trong tương lai cho các chỉ định được liệt kê trong bản mô tả này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế chọn lọc kênh natri đóng mở tùy thuộc điện áp thứ nhất ở động vật có vú trên kênh natri đóng mở tùy thuộc điện áp thứ hai, trong đó phương pháp này bao gồm cho động vật có vú dùng lượng ức chế của hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây, ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc muối được dụng, solvat hoặc tiền được chất của chúng, hoặc được phẩm chứa lượng ức chế của hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây, ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, solvat hoặc tiền được chất của chúng, và tá được dụng dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây, ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, solvat hoặc tiền được chất của chúng, hoặc việc sử dụng được phẩm chứa tá được dụng dụng và hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây, ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, solvat hoặc tiền được chất của chúng, trong bào chế thuốc để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến hoạt động của kênh natri đóng mở tùy thuộc điện áp, tốt hơn là $Na_v1.6$, ở động vật có vú và tốt hơn là trong đó bệnh hoặc

tình trạng bệnh là động kinh và/hoặc rối loạn co giật động kinh.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Một số nhóm hóa học được gọi tên trong bản mô tả này có thể được đặt phía trước nó là ký hiệu tốc ký biểu thị tổng số nguyên tử cacbon được tìm thấy trong nhóm hóa học được chỉ định. Ví dụ; C₇-C₁₂alkyl mô tả nhóm alkyl, như được định nghĩa dưới đây, có tổng số từ 7 đến 12 nguyên tử cacbon, và C₄-C₁₂xycloalkylalkyl mô tả nhóm xycloalkylalkyl, như được định nghĩa dưới đây, có tổng số từ 4 đến 12 nguyên tử cacbon. Tổng số cacbon trong ký hiệu tốc ký không bao gồm cacbon mà có thể tồn tại trong phần tử thế của nhóm được mô tả.

Ngoài những điều đã được đề cập ở trên, như được sử dụng trong bản mô tả này và các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo, trừ khi được quy định ngược lại, các thuật ngữ sau đây có ý nghĩa được chỉ định:

"Alkyl" đề cập đến gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ bao gồm nguyên tử cacbon và hydro, không chứa thành phần không no, có từ một đến mười hai nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ một đến tám nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là từ một đến sáu nguyên tử cacbon, và được gắn với phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn, ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, 1-metyletyl (*iso*-propyl), *n*-butyl, *n*-pentyl, 1,1-dimetyletyl (*t*-butyl), 3-metylhexyl, 2-metylhexyl, và tương tự. Khi được nêu cụ thể trong bản mô tả này, nhóm alkyl có thể tùy ý được thế bằng một trong các nhóm sau đây: alkyl, alkenyl, halo, haloalkenyl, xyano, nitro, aryl, xycloalkyl, heteroxyclyl, heteroaryl, oxo, trimetylsilanyl, -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)₂, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)OR²², -N(R²⁰)C(O)R²², -N(R²⁰)S(O)_pR²² (trong đó p là 1 đến 2), -S(O)_pOR²² (trong đó p là 1 đến 2), -S(O)_tR²² (trong đó t là 0 đến 2), và -S(O)_pN(R²⁰)₂ (trong đó p là 1 đến 2) trong đó mỗi R²⁰ độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl; và mỗi R²² là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl.

"Alkenyl" đề cập đến nhóm gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ bao gồm nguyên tử cacbon và hydro, chứa ít nhất một liên kết đôi, có từ hai đến

mười hai nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ hai đến tám nguyên tử cacbon và được gắn vào phần còn lại của nguyên tử bằng liên kết đơn, *ví dụ*, etenyl, prop-1-enyl, but-1-enyl, pent-1-enyl, penta-1,4-dienyl, và tương tự. Khi được nêu cụ thể trong bản mô tả này, nhóm alkenyl có thể tùy ý được thế bằng một trong các nhóm sau đây: halo, xyano, nitro, aryl, xycloalkyl, heteroxycyl, heteroaryl, oxo, trimetylsilanyl, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (trong đó p là 1 đến 2), $-S(O)_pOR^{22}$ (trong đó p là 1 đến 2), $-S(O)_tR^{22}$ (trong đó t là 0 đến 2), và $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (trong đó p là 1 đến 2) trong đó mỗi R^{20} độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl; và mỗi R^{22} là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl.

"Alkoxy" đề cập đến gốc có công thức $-OR_a$ trong đó R_a là nhóm alkyl như được định nghĩa ở trên, *ví dụ*, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy và tương tự. Khi được nêu cụ thể trong bản mô tả này, nhóm alkyl có thể tùy ý được thế như được định nghĩa ở trên cho gốc alkyl. Tốt hơn là, "alkoxy" đề cập đến metoxy hoặc isopropoxy.

"Alkylen" hoặc "mạch alkylen" đề cập đến mạch hydrocacbon hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh liên kết phần còn lại của phân tử với nhóm gốc hoặc liên kết hai phần của phân tử, chỉ bao gồm cacbon và hydro, không chứa thành phần không no và có từ một đến mười hai nguyên tử cacbon, *ví dụ*, metylen, etylen, propylen, *n*-butylen, và tương tự. Mạch alkylen có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trong đó cacbon trong mạch alkylen được thay thế bằng nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh. Mạch alkylen được gắn với phần còn lại của phân tử qua liên kết đơn và với nhóm gốc qua liên kết đơn hoặc được gắn với hai phần của phân tử qua liên kết đơn tại mỗi điểm gắn. Khi được nêu cụ thể trong bản mô tả này, mạch alkylen có thể tùy ý được thế bằng một trong các nhóm sau đây: alkyl, alkenyl, halo, haloalkenyl, xyano, nitro, aryl, xycloalkyl, heteroxycyl, heteroaryl, oxo, trimetylsilanyl, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (trong đó p là 1 đến 2), $-S(O)_pOR^{22}$ (trong đó p là 1 đến 2), $-S(O)_tR^{22}$ (trong đó t là 0 đến 2), và $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (trong đó p là 1 đến 2) trong đó

mỗi R^{20} độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl; và mỗi R^{22} là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl.

"Aryl" đề cập đến gốc hệ vòng hydrocacbon chứa hydro, từ 6 đến 18 nguyên tử cacbon và ít nhất một vòng thơm. Đối với mục đích của sáng chế, gốc aryl có thể là hệ vòng một vòng, hai vòng, ba vòng hoặc bốn vòng, có thể bao gồm hệ vòng ngưng tụ hoặc vòng cầu. Gốc aryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, gốc aryl có nguồn gốc từ axeanthrylen, axenaphtylen, axephenantrylen, anthraxen, azulen, benzen, crysen, floranthen, floren, *as*-indaxen, *s*-indaxen, indan, inden, naphtalen, phenalen, phenanthren, pleiaden, pyren, và triphenylen. Khi được nêu cụ thể trong bản mô tả này, nhóm aryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, halo, haloalkyl, haloalkenyl, xyano, nitro, aryl, aralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})-R^{23}-OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (trong đó p là 1 đến 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (trong đó p là 1 đến 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (trong đó t là 0 đến 2), và $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (trong đó p là 1 đến 2) trong đó mỗi R^{20} độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl; mỗi R^{21} độc lập là liên kết trực tiếp hoặc mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh; mỗi R^{22} là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl, và mỗi R^{23} là liên kết trực tiếp hoặc mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Tốt hơn là, phần tử thế tùy ý trên nhóm aryl tùy ý được thế đối với R^1 trong bản mô tả này là alkyl, xycloalkyl tùy ý được thế, halo, haloalkyl, xyano, heteroxycyl tùy ý được thế, heteroxycylalkyl tùy ý được thế, heteroaryl $-R^{21}-OR^{20}$ và $-R^{21}-N(R^{20})_2$ tùy ý được thế, (trong đó R^{20} và R^{21} như được định nghĩa ở trên).

"Xycloalkyl" đề cập đến gốc hydrocacbon bền không thơm một vòng hoặc nhiều vòng chỉ bao gồm nguyên tử cacbon và hydro, có thể bao gồm hệ vòng ngưng tụ hoặc vòng cầu, có từ ba đến mười lăm nguyên tử cacbon, tốt hơn là có từ ba đến

muội nguyên tử cacbon, và no hoặc không no và được gắn với phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn. Gốc một vòng bao gồm, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và xyclooctyl. Gốc nhiều vòng bao gồm, ví dụ, adamantyl, norbornyl, decaliny, và tương tự. Khi được nêu cụ thể trong bản mô tả này, nhóm xycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, halo, haloalkyl, haloalkenyl, xyano, nitro, oxo, aryl, aralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})-R^{23}-OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (trong đó p là 1 đến 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (trong đó p là 1 đến 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (trong đó t là 0 đến 2), và $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (trong đó p là 1 đến 2) trong đó mỗi R^{20} độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl; mỗi R^{21} độc lập là liên kết trực tiếp hoặc mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh; mỗi R^{22} là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl, và mỗi R^{23} là liên kết trực tiếp hoặc mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

"Xycloalkylalkyl" đề cập đến gốc có công thức $-R_bR_g$ trong đó R_b là mạch alkylen như được định nghĩa ở trên và R_g là gốc xycloalkyl như được định nghĩa ở trên. Khi được nêu cụ thể trong bản mô tả này, mạch alkylen và/hoặc gốc xycloalkyl có thể tùy ý được thế như được định nghĩa ở trên cho mạch alkylen tùy ý được thế và xycloalkyl tùy ý được thế.

"Halo" đề cập đến brom, clo, flo hoặc iot.

"Haloalkyl" đề cập đến gốc alkyl, như được định nghĩa ở trên, được thế bằng một hoặc nhiều gốc halo, như được định nghĩa ở trên, ví dụ, triflometyl, diflometyl, triclometyl, 2,2,2-trifloetyl, 1-flometyl-2-floetyl, 3-brom-2-flopropyl, 1-brommetyl-2-brometyl, và tương tự. Phần alkyl của gốc haloalkyl có thể tùy ý được thế như được định nghĩa ở trên cho nhóm alkyl.

"Heteroxycyl" đề cập đến gốc vòng ben không thơm có từ 3 đến 18 cạnh bao gồm từ hai đến mười hai nguyên tử cacbon và từ một đến sáu nguyên tử khác

loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh. Trừ khi có quy định khác trong bản mô tả, gốc heterocyclyl có thể là hệ vòng một vòng, hai vòng, ba vòng hoặc bốn vòng, có thể bao gồm hệ vòng ngưng tụ, vòng cầu và vòng xoắn; và nguyên tử nitơ, cacbon hoặc lưu huỳnh trong gốc heterocyclyl có thể tùy ý được oxy hóa; nguyên tử nitơ có thể tùy ý được tạo bậc bốn; và gốc heterocyclyl có thể no một phần hoặc hoàn toàn. Ví dụ về gốc heterocyclyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, azetidiny, 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl, 1-azaspiro[3.3]heptan-1-yl, 5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl, azabicyclo[2.2.1]heptanyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl, 1-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-6-yl, 1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl, 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-yl, 6-azaspiro[3.4]octan-6-yl, 7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-yl, 2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl, dioxolanyl, dioxinyl, thienyl[1,3]dithianyl, decahydroisoquinolyl, imidazoliny, imidazolidinyl, isothiazolidinyl, isoxazolidinyl, morpholiny, octahydroindolyl, octahydroisindolyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, oxazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, 4-piperidonyl, pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, quinuclidinyl, thiazolidinyl, 1,2,4-thiadiazol-5(4*H*)-yliden, tetrahydrofuryl, trioxanyl, trithianyl, triazinanyl, tetrahydropyranly, thiomorpholiny, thiamorpholiny, 1-oxo-thiomorpholiny, và 1,1-dioxo-thiomorpholiny. Khi được nêu cụ thể trong bản mô tả này, nhóm heterocyclyl có thể tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, halo, haloalkyl, haloalkenyl, xyano, oxo, thioxo, nitro, aryl, aralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})-R^{23}-OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (trong đó p là 1 đến 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (trong đó p là 1 đến 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (trong đó t là 0 đến 2), và $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (trong đó p là 1 đến 2) trong đó mỗi R^{20} độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl; mỗi R^{21} độc lập là liên kết trực tiếp hoặc mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh; mỗi R^{22} là alkyl, alkenyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl, và mỗi R^{23} là liên kết trực tiếp hoặc mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

"Heteroxyclylalkyl" đề cập đến gốc có công thức $-R_bR_h$ trong đó R_b là mạch alkylen như được định nghĩa ở trên và R_h là gốc heteroxyclyl như được định nghĩa ở trên, và nếu heteroxyclyl là heteroxyclyl chứa nitơ, heteroxyclyl có thể được gắn với gốc alkyl ở nguyên tử nitơ. Khi được nêu cụ thể trong bản mô tả này, mạch alkylen của gốc heteroxyclylalkyl có thể tùy ý được thể như được định nghĩa ở trên cho mạch alkylen tùy ý được thể. Khi được nêu cụ thể trong bản mô tả này, phần heteroxyclyl của gốc heteroxyclylalkyl có thể tùy ý được thể như được định nghĩa ở trên cho nhóm heteroxyclyl tùy ý được thể. Tốt hơn là phần tử thể tùy ý trên nhóm heteroxyclylalkyl tùy ý được thể đối với R^5 trong bản mô tả này là halo.

"Azabixyclo[2.2.1]heptanylalkyl" đề cập đến gốc có công thức $-R_bR_j$ trong đó R_b là mạch alkylen như được định nghĩa ở trên và R_j là azabixyclo[2.2.1]heptanyl. Tốt hơn là, R_b là mạch hydrocacbon hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ bao gồm cacbon và hydro, không chứa thành phần không no và có từ một đến tám nguyên tử cacbon, tốt hơn là mạch hydrocacbon hóa trị hai mạch thẳng bao gồm một cacbon hoặc cacbon hóa trị hai mạch nhánh bao gồm hai cacbon.

"((Metyl)(prop-2-yl)amino)alkyl" đề cập đến gốc có công thức $-R_bN(R_a)_2$ trong đó R_b là mạch alkylen như được định nghĩa ở trên và một R_a là metyl và R_a khác là prop-2-yl. Tốt hơn là, R_b là mạch hydrocacbon hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ bao gồm nguyên tử cacbon và hydro, không chứa thành phần không no và có từ một đến tám nguyên tử cacbon, tốt hơn là một nguyên tử cacbon.

"Heteroaryl" đề cập đến gốc hệ vòng có từ 5 đến 14 cạnh chứa nguyên tử hydro, từ một đến mười ba nguyên tử cacbon, từ một đến sáu nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và ít nhất một vòng thơm. Đối với mục đích của sáng chế, gốc heteroaryl có thể là hệ vòng một vòng, hai vòng, ba vòng hoặc bốn vòng, có thể bao gồm hệ vòng ngưng tụ hoặc vòng cầu; và nguyên tử nitơ, cacbon hoặc lưu huỳnh trong gốc heteroaryl có thể tùy ý được oxy hóa; nguyên tử nitơ có thể tùy ý được tạo bậc bốn. Ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, azepinyl, acridinyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzindolyl, benzodioxolyl, benzofuranyl, benzoaxazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzo[b][1,4]dioxepinyl, 1,4-benzodioxanyl, benzonaphthofuranyl, benzoxazolyl, benzodioxolyl, benzodioxinyl, benzopyranyl, benzopyranonyl, benzofuranyl,

benzofuranonyl, benzothienyl (benzothiophenyl), benzotriazolyl, benzo[4,6]imidazo[1,2-*a*]pyridinyl, benzoxazolinonyl, benzimidazolthionyl, carbazolyl, xinnoliny, dibenzofuranyl, dibenzothiophenyl, furanyl, furanonyl, isothiazolyl, imidazolyl, indazolyl, indolyl, indazolyl, isoindolyl, indoliny, isoindoliny, isoquinolyl, indoliziny, isoxazolyl, naphthyridinyl, oxadiazolyl, 2-oxoazepiny, oxazolyl, oxiranyl, 1-oxidopyridinyl, 1-oxidopyrimidinyl, 1-oxidopyrazinyl, 1-oxidopyridazinyl, 1-phenyl-1*H*-pyroly, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, phtalazinyl, pteridinyl, pteridinonyl, purinyl, pyroly, pyrazolyl, pyridinyl, pyridinonyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pryrimidinonyl, pyridazinyl, pyroly, pyrido[2,3-*d*]pyrimidinonyl, quinazoliny, quinazolinonyl, quinoxaliny, quinoxalinonyl, quinoliny, isoquinoliny, tetrahydroquinoliny, thiazolyl, thiadiazolyl, thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-onyl, thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-onyl, triazolyl, tetrazolyl, triazinyl, và thiophenyl (tức là thienyl). Khi được nêu cụ thể trong bản mô tả này, nhóm heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, halo, haloalkyl, haloalkenyl, xyano, oxo, thioxo, nitro, thioxo, aryl, aralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, -R²¹-OR²⁰, -R²¹-OC(O)-R²⁰, -R²¹-N(R²⁰)-R²³-OR²⁰, -R²¹-N(R²⁰)₂, -R²¹-C(O)R²⁰, -R²¹-C(O)OR²⁰, -R²¹-C(O)N(R²⁰)₂, -R²¹-N(R²⁰)C(O)OR²², -R²¹-N(R²⁰)C(O)R²², -R²¹-N(R²⁰)S(O)_pR²² (trong đó p là 1 đến 2), -R²¹-N=C(OR²⁰)R²⁰, -R²¹-S(O)_pOR²² (trong đó p là 1 đến 2), -R²¹-S(O)_tR²² (trong đó t là 0 đến 2), và -R²¹-S(O)_pN(R²⁰)₂ (trong đó p là 1 đến 2) trong đó mỗi R²⁰ độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl; mỗi R²¹ độc lập là liên kết trực tiếp hoặc mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh; mỗi R²² là alkyl, alkenyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl, và mỗi R²³ là liên kết trực tiếp hoặc mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Tốt hơn là, phần tử thế tùy ý trên nhóm heteroaryl hai vòng tùy ý được thế đối với R¹ trong bản mô tả này là halo. Tốt hơn là, phần tử thế tùy ý trên nhóm heteroaryl một vòng tùy ý được thế đối với R¹ trong bản mô tả này là alkyl.

"Heteroarylalkyl" đề cập đến gốc có công thức -R_bR_i trong đó R_b là mạch

alkylen như được định nghĩa ở trên và R_i là gốc heteroaryl như được định nghĩa ở trên. Khi được nêu cụ thể trong bản mô tả này, phần heteroaryl của gốc heteroarylalkyl có thể tùy ý được thế như được định nghĩa ở trên cho nhóm heteroaryl tùy ý được thế. Khi được nêu cụ thể trong bản mô tả này, phần mạch alkylen của gốc heteroarylalkyl có thể tùy ý được thế như được định nghĩa ở trên cho mạch alkylen tùy ý được thế.

"Tiền dược chất" có nghĩa là biểu thị hợp chất có thể được chuyển hóa trong các điều kiện sinh lý hoặc bằng cách phân ly trong dung môi thành hợp chất có hoạt tính sinh học theo sáng chế. Do đó, thuật ngữ "tiền dược chất" đề cập đến tiền chất chuyển hóa của hợp chất theo sáng chế là dược dụng. Tiền dược chất có thể bất hoạt khi dùng cho đối tượng cần chúng, nhưng bị chuyển hóa *in vivo* thành hoạt chất theo sáng chế. Tiền dược chất thường được biến đổi *in vivo* nhanh chóng để tạo ra hợp chất gốc theo sáng chế, ví dụ, bằng cách thủy phân trong máu. Hợp chất tiền dược chất thường cung cấp các ưu điểm về khả năng hòa tan, tương thích mô hoặc giải phóng chậm ở cơ thể động vật có vú (xem, Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), trang 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)). Thảo luận về tiền dược chất được cung cấp trong Higuchi, T., *et al.*, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, và trong Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, cả hai tài liệu đều được kết hợp đầy đủ bằng cách viện dẫn trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "tiền dược chất" cũng có nghĩa là bao gồm chất mang dược liên kết cộng hóa trị bất kỳ, giải phóng hoạt chất theo sáng chế *in vivo* khi tiền dược chất được sử dụng cho đối tượng là động vật có vú. Tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách cải biến nhóm chức có mặt trong hợp chất theo sáng chế theo cách mà các cải biến được chia tách, trong thao tác thông thường hoặc *in vivo*, thành hợp chất gốc theo sáng chế. Tiền dược chất bao gồm hợp chất theo sáng chế trong đó nhóm hydroxy, amino hoặc mercapto được liên kết với nhóm bất kỳ mà, khi tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế được sử dụng cho đối tượng là động vật có vú, chia tách để tạo ra nhóm không chứa hydroxy, không chứa amino hoặc không chứa mercapto, tương ứng. Ví dụ về tiền dược chất bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các dẫn xuất axetat, format và benzoat của rượu hoặc

dẫn xuất amit của nhóm chức amin trong hợp chất theo sáng chế và tương tự.

Sáng chế được mô tả trong bản mô tả này cũng có nghĩa là bao gồm tất cả các hợp chất được dụng có công thức (I) được đánh dấu đồng vị bằng cách có một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác nhau. Ví dụ về đồng vị mà có thể được kết hợp vào hợp chất được mô tả bao gồm đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, clo, và iot, như ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , và ^{125}I , tương ứng. Các hợp chất được đánh dấu phóng xạ này có thể hữu dụng để giúp xác định hoặc đo hiệu quả của hợp chất, bằng cách chỉ rõ, ví dụ, vị trí hoặc cơ chế tác dụng trên các kênh natri, hoặc ái lực liên kết với vị trí hoạt động quan trọng về mặt dược lý trên các kênh natri. Một số hợp chất được đánh dấu đồng vị có công thức (I), ví dụ, các chất kết hợp đồng vị phóng xạ, là hữu dụng trong các nghiên cứu phân bố thuốc và/hoặc cơ chất trong mô. Chất đồng vị phóng xạ triti, *tức là* ^3H , và cacbon-14, *tức là* ^{14}C , là đặc biệt hữu dụng cho mục đích này do tính dễ kết hợp của chúng và các phương pháp phát hiện sẵn có.

Việc thay thế chất đồng vị nặng hơn như đoteri, *tức là* ^2H , có thể tạo ra một số lợi ích điều trị nhất định do độ ổn định chuyển hóa cao hơn, ví dụ, tăng thời gian bán thải *in vivo* hoặc giảm yêu cầu về liều, và do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Theo một phương án của sáng chế, hợp chất có công thức (I) được làm giàu đoteri. Các hợp chất đoteri này có thể đạt được bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, như trao đổi proton với đoteri hoặc bằng cách tổng hợp phân tử bằng nguyên liệu khởi đầu đã được làm giàu.

Việc thay thế bằng các chất đồng vị phát xạ positron, như ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O và ^{13}N , có thể là hữu dụng trong nghiên cứu chụp cắt lớp phát xạ positron (PET: Positron Emission Topography) để kiểm tra sự chiếm chỗ thụ thể của cơ chất. Hợp chất được đánh dấu đồng vị có công thức (I) có thể được điều chế bằng kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc bằng quy trình tương tự với các quy trình được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế và điều chế như được chỉ ra dưới đây bằng cách sử dụng chất phản ứng được đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được đánh dấu được sử dụng trước đó.

Sáng chế được mô tả trong bản mô tả này cũng có nghĩa là bao gồm sản phẩm chuyển hóa *in vivo* của hợp chất được mô tả. Các sản phẩm này có thể là do, ví dụ, quá trình oxy hóa, quá trình khử, thủy phân, amit hóa, este hóa, và quá trình tương tự của hợp chất được sử dụng, chủ yếu là do quá trình enzym. Theo đó, sáng chế bao gồm hợp chất được sản xuất bằng quy trình bao gồm cho hợp chất của sáng chế tiếp xúc với động vật có vú trong khoảng thời gian đủ để tạo ra sản phẩm chuyển hóa của chúng. Các sản phẩm này thường được xác định bằng cách sử dụng hợp chất được đánh dấu phóng xạ theo sáng chế ở liều phát hiện được cho động vật, như chuột cống, chuột nhắt, chuột lang, khỉ, hoặc cho người, trong khoảng thời gian đủ để sự chuyển hóa xảy ra, và phân tách các sản phẩm chuyển hóa của nó từ nước tiểu, máu hoặc các mẫu sinh học khác.

"Hợp chất ổn định" và "cấu trúc ổn định" có nghĩa là biểu thị hợp chất đủ mạnh để tồn tại khi phân tách đến mức độ tinh khiết hữu dụng từ hỗn hợp phản ứng, và bào chế thành chất trị liệu hiệu quả.

"Động vật có vú" bao gồm con người và cả vật nuôi như động vật trong phòng thí nghiệm và vật nuôi trong nhà, (ví dụ, mèo, chó, lợn, trâu bò, cừu, dê, ngựa, thỏ), và động vật không phải vật nuôi như động vật hoang dã và tương tự.

"Tùy ý" hoặc "một cách tùy ý" có nghĩa là sự kiện hoàn cảnh được mô tả sau đó có thể xảy ra hoặc có thể không xảy ra, và phần mô tả bao gồm trường hợp mà sự kiện hoặc tình huống đã nêu xảy ra và trường hợp mà nó không xảy ra. Ví dụ, "aryl tùy ý được thế" có nghĩa là gốc aryl có thể được thế hoặc có thể không được thế và phần mô tả bao gồm cả trường hợp gốc aryl được thế và gốc aryl không thế ("không được thế"). Khi nhóm chức được mô tả ở dạng "tùy ý được thế," và kết quả là, các phần tử thế trên nhóm chức cũng "tùy ý được thế" và như vậy, đối với mục đích của sáng chế, các lặp lại này được giới hạn đến năm, tốt hơn là các lặp lại này được giới hạn đến hai.

"Chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng" bao gồm không giới hạn ở chế phẩm phụ trợ, chất mang, tá dược, chất làm trơn, chất làm ngọt, chất pha loãng, chất bảo quản, thuốc nhuộm/chất tạo màu, chất tạo hương vị, chất hoạt động bề mặt, chất làm ướt, chất phân tán, chất tạo huyền phù, chất ổn định, chất đẳng trương, dung môi, hoặc chất nhũ hóa bất kỳ đã được phê duyệt bởi Cục quản lý

Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA: Food and Drug Administration) có thể chấp nhận để sử dụng cho người hoặc vật nuôi.

"Muối được dụng" bao gồm cả muối cộng axit và bazơ.

"Muối cộng axit được dụng" đề cập đến muối giữ được hiệu quả sinh học và tính chất của bazơ tự do, không phải là muối sinh học hoặc nói cách khác là không mong muốn, và được tạo thành với axit vô cơ như, nhưng không giới hạn ở, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và tương tự, và axit hữu cơ như, nhưng không giới hạn ở, axit axetic, axit 2,2-dicloaxetic, axit adipic, axit alginic, axit ascorbic, axit aspartic, axit benzensulfonic, axit benzoic, axit 4-axetamidobenzoic, axit camphoric, axit camphor-10-sulfonic, axit capric, axit caproic, axit caprylic, axit cacbonic, axit xinamic, axit xitric, axit xyclamic, axit dodexylsulfuric, axit etan-1,2-disulfonic, axit etansulfonic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit formic, axit fumaric, axit galactaric, axit gentisic, axit glucoheptonic, axit gluconic, axit glucuronic, axit glutamic, axit glutaric, axit 2-oxo-glutaric, axit glyxerophosphoric, axit glycolic, axit hippuric, axit isobutyric, axit lactic, axit lactobionic, axit lauric, axit maleic, axit malic, axit malonic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit mucic, axit naphtalen-1,5-disulfonic, axit naphtalen-2-sulfonic, axit 1-hydroxy-2-naphtoic, axit nicotinic, axit oleic, axit orotic, axit oxalic, axit palmitic, axit pamoic, axit propionic, axit pyroglutamic, axit pyruvic, axit salixylic, axit 4-aminosalixylic, axit sebaxic, axit stearic, axit succinic, axit tartaric, axit thioxyanic, axit *p*-toluensulfonic, axit trifloaxetic, axit undexylenic, và axit tương tự.

"Muối cộng bazơ được dụng" đề cập đến muối giữ được hiệu quả sinh học và tính chất của axit tự do, không phải là muối sinh học hoặc không mong muốn khác. Các muối này được điều chế bằng cách bổ sung bazơ vô cơ hoặc bazơ hữu cơ vào axit tự do. Muối thu được từ bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối natri, kali, liti, amoni, canxi, magie, sắt, kẽm, đồng, mangan, nhôm và tương tự. Muối vô cơ được ưu tiên là các muối amoni, natri, kali, canxi, và magie. Muối thu được từ bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối của amin bậc một, bậc hai, và bậc ba, amin được thể bao gồm amin được thể có trong tự nhiên, amin vòng và nhựa trao đổi ion bazơ, như amoni, isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, dietanolamin, etanolamin, deanol, 2-

dimethylaminoethanol, 2-diethylaminoethanol, dicyclohexylamin, lysin, arginin, histidin, caffein, procain, hydrabamin, cholin, betain, benethamin, benzathin, etylendiamin, glucosamin, metylglucamin, theobrom, trietanolamin, tromethamin, purin, piperazin, piperidin, *N*-etylpiiperidin, nhựa polyamin và tương tự. Bazo hữu cơ được ưu tiên cụ thể là isopropylamin, dietylamin, etanolamin, trimetylamin, dicyclohexylamin, cholin và caffein.

Thông thường quá trình kết tinh tạo ra solvat của hợp chất theo sáng chế. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "solvat" đề cập đến tập hợp chứa một hoặc nhiều phân tử của hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều phân tử của dung môi. Dung môi có thể là nước, trong đó solvat có thể là hydrat. Theo cách khác, dung môi có thể là dung môi hữu cơ. Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng hydrat, bao gồm monohydrat, dihydrat, hemihydrat, sesquihydrat, trihydrat, tetrahydrat và tương tự, cũng như dạng solvat tương ứng. Hợp chất theo sáng chế có thể là solvat thực sự, trong các trường hợp khác, hợp chất theo sáng chế có thể chỉ giữ được nước tự nhiên hoặc là hỗn hợp của nước với một số dung môi tự nhiên.

"Dược phẩm" đề cập đến chế phẩm của hợp chất theo sáng chế và môi trường thường được chấp nhận trong lĩnh vực kỹ thuật để phân phối hợp chất có hoạt tính sinh học cho động vật có vú, ví dụ, con người. Môi trường này bao gồm tất cả các chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng của chúng.

"Lượng hữu hiệu điều trị" đề cập đến lượng hợp chất theo sáng chế mà, khi được sử dụng cho động vật có vú, tốt hơn là người, là đủ để điều trị hiệu quả, như được định nghĩa dưới đây, bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian kênh natri ở động vật có vú, tốt hơn là người. Lượng hợp chất theo sáng chế cấu thành "lượng hữu hiệu điều trị" sẽ thay đổi dựa trên hợp chất, tình trạng bệnh và mức độ nghiêm trọng của nó, cách thức sử dụng, và độ tuổi của động vật có vú cần được điều trị, nhưng có thể được xác định đều đặn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có liên quan tới kiến thức của họ và sáng chế này.

"Điều trị" hoặc "việc điều trị" như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh của động vật có vú đang nghiên cứu, tốt hơn là người, có bệnh hoặc tình trạng bệnh đáng chú ý, và bao gồm:

(a) ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh xảy ra ở động vật có vú, cụ thể là, khi động vật có vú này có khả năng mắc bệnh nhưng vẫn chưa được chẩn đoán là mắc bệnh;

(b) ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh, *tức là*, ngăn chặn sự phát triển của nó;

(c) làm giảm (hoặc cải thiện) bệnh hoặc tình trạng bệnh, *tức là*, gây ra sự thoái trào của bệnh hoặc tình trạng bệnh; hoặc

(d) làm giảm (hoặc cải thiện) triệu chứng do bệnh hoặc tình trạng bệnh, *ví dụ*, làm giảm động kinh mà không giải quyết bệnh hoặc tình trạng bệnh có từ trước.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "bệnh" và "tình trạng bệnh" có thể được sử dụng thay thế lẫn nhau hoặc có thể khác biệt ở chỗ bệnh tật hoặc tình trạng bệnh cụ thể có thể không có tác nhân gây bệnh đã biết (do đó nguyên nhân gây bệnh vẫn chưa được tìm ra) và do vậy vẫn chưa được nhận ra ở dạng bệnh mà chỉ ở dạng tình trạng bệnh không mong muốn hoặc hội chứng, trong đó tập hợp các triệu chứng rất đặc trưng hoặc ít đặc trưng đã được xác định bởi bác sỹ lâm sàng.

Hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của chúng có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và do đó có thể làm phát sinh chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các dạng đồng phân lập thể khác có thể được định nghĩa, về mặt hóa học lập thể tuyệt đối, ở dạng (*R*)- hoặc (*S*)- hoặc, ở dạng (*D*)- hoặc (*L*)- cho axit amin. Sáng chế có nghĩa là bao gồm tất cả các chất đồng phân có thể này, cũng như dạng raxemic và dạng tinh khiết về mặt quang học của chúng. Đồng phân hoạt tính quang học (+) và (-), (*R*)- và (*S*)-, hoặc (*D*)- và (*L*)- có thể được điều chế bằng cách sử dụng synthon bất đối xứng hoặc chất phản ứng bất đối xứng, hoặc được phân giải bằng cách sử dụng kỹ thuật thông thường, ví dụ, sắc ký và kết tinh phân đoạn. Kỹ thuật thông thường để điều chế/phân tách chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ bao gồm tổng hợp bất đối xứng từ tiền chất tinh khiết quang học thích hợp hoặc sự phân giải raxemic (hoặc raxemic của muối hoặc dẫn xuất) bằng cách sử dụng, ví dụ, sắc ký lỏng áp suất cao bất đối xứng (HPLC: high pressure liquid chromatography). Khi các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa các liên kết đôi olefin hoặc các tâm hình học không đối xứng khác, và trừ khi

có quy định khác, các hợp chất được dự tính là bao gồm cả chất đồng phân hình học E và Z. Tương tự, tất cả các dạng chất hỗ biến cũng dự định được bao gồm.

“Chất đồng phân lập thể” đề cập đến hợp chất được tạo ra từ các nguyên tử giống nhau được liên kết bằng liên kết giống nhau nhưng có cấu trúc ba chiều khác nhau, mà không thay thế lẫn nhau được. Sáng chế đề xuất các chất đồng phân lập thể khác nhau và hỗn hợp của chúng và bao gồm chất đồng phân đối ảnh, đề cập đến hai chất đồng phân lập thể mà phân tử của chúng là hình ảnh qua gương không chồng khít với nhau. Xem, ví dụ, Smith, M.B. and J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th edition (Wiley, 2007), cho phần mô tả chi tiết cấu trúc và tính chất của chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân lập thể.

“Chất hỗ biến” đề cập đến sự dịch chuyển proton từ một nguyên tử của phân tử sang nguyên tử khác của cùng phân tử đó. Sáng chế bao gồm chất hỗ biến của hợp chất bất kỳ đã nêu.

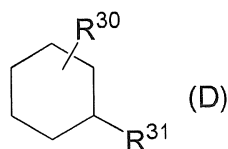
Việc sử dụng dấu ngoặc tròn và dấu ngoặc đơn ở nhóm thế được sử dụng trong bản mô tả này để bảo toàn không gian. Theo đó, việc sử dụng dấu ngoặc tròn trong nhóm thế biểu thị rằng nhóm được chứa trong dấu ngoặc tròn được gắn trực tiếp với nguyên tử đứng trước dấu ngoặc tròn. Việc sử dụng dấu ngoặc đơn trong nhóm thế biểu thị rằng nhóm được chứa trong dấu ngoặc đơn cũng được gắn trực tiếp với nguyên tử đứng trước dấu ngoặc tròn.

“Chất đồng phân đối ảnh” đề cập đến phân tử không đối xứng có thể tồn tại ở hai dạng đồng phân khác nhau có các cấu hình khác nhau trong không gian. Các thuật ngữ khác được sử dụng để chỉ hoặc đề cập đến chất đồng phân đối ảnh bao gồm “chất đồng phân lập thể” (bởi vì sự sắp xếp hoặc hóa học lập thể khác nhau xung quanh tâm bất đối xứng; mặc dù tất cả chất đồng phân đối ảnh là chất đồng phân lập thể, nhưng không phải tất cả chất đồng phân lập thể là chất đồng phân đối ảnh) hoặc “chất đồng phân quang học” (bởi vì hoạt tính quang học của chất đồng phân đối ảnh tinh khiết, là khả năng làm quay mặt phẳng ánh sáng phân cực theo các hướng khác nhau của các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết khác nhau).

Ký hiệu, “R” và “S”, cho cấu hình tuyệt đối của chất đồng phân đối ảnh theo sáng chế có thể xuất hiện ở dạng tiền tố hoặc ở dạng hậu tố trong tên của hợp chất;

chúng có thể được tách hoặc có thể không được tách khỏi tên chất đồng phân đối ảnh bằng dấu gạch nối; chúng có thể được gạch nối hoặc có thể không được gạch nối; và chúng có thể được bao quanh hoặc có thể không được bao quanh bởi dấu ngoặc tròn.

Theo công thức được mô tả trong bản mô tả này, liên kết với nhóm thế và/hoặc liên kết mà kết nối đoạn phân tử với phần còn lại của hợp chất có thể được thể hiện ở dạng giao nhau giữa một hoặc nhiều liên kết trong cấu trúc vòng. Điều này biểu thị rằng liên kết có thể được gắn với một nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử mà cấu thành cấu trúc vòng, với điều kiện là nguyên tử hydro có thể có mặt tại nguyên tử đó. Khi không có (các) phần tử thế cụ thể được xác định cho vị trí cụ thể trong cấu trúc, thì (các) hydro có mặt tại vị trí đó. Ví dụ, theo cấu trúc (D) sau đây, liên kết gắn phần tử thế R^{30} có thể ở trên cacbon bất kỳ, bao gồm cacbon mà R^{31} được gắn vào, với điều kiện là hóa trị cho phép gắn như vậy:

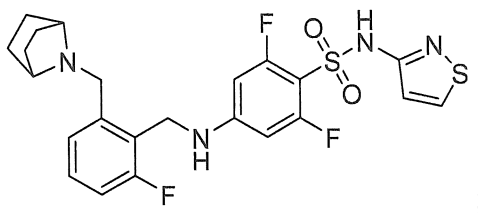


"Việc phân giải" hoặc "phân giải" khi được sử dụng để chỉ hợp raxemat hoặc hỗn hợp raxemic của hợp chất theo sáng chế đề cập đến việc tách hợp raxemat hoặc hỗn hợp raxemic thành hai dạng đồng phân đối ảnh của chúng (*tức là*, dạng (+) và (-); dạng (*R*) và (*S*)).

Sơ đồ cấu trúc và cách gọi tên hóa chất được sử dụng trong bản mô tả này là dạng sửa đổi của hệ thống danh pháp I.U.P.A.C., sử dụng chương trình phần mềm ChemDraw Professional Version 18.0.0.231, trong đó hợp chất theo sáng chế được gọi tên trong bản mô tả này, ví dụ, ở dạng dẫn xuất của cấu trúc lõi trung tâm, *ví dụ*, cấu trúc benzensulfonamit. Đối với các tên hóa chất phức tạp được sử dụng trong bản mô tả này, nhóm thế được gọi tên trước khi nó được gắn vào nhóm. Ví dụ, xyclopropyletyl bao gồm khung etyl với phần tử thế xyclopropyl. Theo sơ đồ cấu trúc hóa học, tất cả các liên kết được xác định, ngoại trừ một số nguyên tử cacbon, được giả định là được liên kết với nguyên tử hydro đủ để hoàn thành hóa trị.

Theo đó, hợp chất có công thức (I), như được mô tả ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, trong đó q và r đều là 1, R^1 là hydro, R^2 là isothiazol-3-

yl, mỗi R^{3a} và R^{3b} là hydro, R^4 là flo, R^6 là flo và R^7 là (7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl, tức là, hợp chất có cấu trúc dưới đây:



được gọi tên trong bản mô tả này là 4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-2,6-diflo-N-(isothiazol-3-yl)benzensulfonamit.

Các phương án của sáng chế

Một khía cạnh của sáng chế là hợp chất có công thức (I), như đã nêu trên đây trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗn biến riêng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc muối được dụng, solvat hoặc tiền được chất của chúng.

Một phương án của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^7 là azabixyclo[2.2.1]heptanylalkyl.

Phương án khác của phương án này là hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là isothiazolyl.

Phương án được ưu tiên của phương án khác này được chọn từ:

4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-2,6-diflo-N-(isothiazol-3-yl)benzensulfonamit; và

4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-2,3-diflo-N-(isothiazol-3-yl)benzensulfonamit 2,2,2-trifloaxetat.

Theo một phương án, trong đó R^7 là azabixyclo[2.2.1]heptanylalkyl, phương án khác là hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là thiazolyl.

Một phương án khác của phương án này là hợp chất có công thức (I) trong đó r là 1.

Phương án được ưu tiên của phương án khác này được chọn từ:

4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-2,3-diflo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit;

4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flobenzyl)amino)-3-clo-2-flo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid 2,2,2-trifloaxetat;

4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flobenzyl)amino)-2-flo-3-methyl-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid 2,2,2-trifloaxetat; và

4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid 2,2,2-trifloaxetat.

Theo phương án khác trong đó R^2 là thiazolyl, phương án khác nữa là hợp chất có công thức (I) trong đó r là 2.

Phương án được ưu tiên của phương án khác này được chọn từ:

4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-3,6-diflobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid;

4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flo-3-metoxibenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid 2,2,2-trifloaxetat;

4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flo-3-metoxibenzyl)amino)-2,3-diflo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid 2,2,2-trifloaxetat;

4-((2-(1-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)etyl)-3,6-diflobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid 2,2,2-trifloaxetat;

(*S*)-4-((2-(1-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)etyl)-3,6-diflobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid; và

(*R*)-4-((2-(1-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)etyl)-3,6-diflobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid.

Theo một phương án trong đó R^7 là azabicyclo[2.2.1]heptanylalkyl, phương án khác là hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là isoxazolyl.

Phương án được ưu tiên của phương án này là hợp chất có công thức (I) được chọn từ:

4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(isoxazol-3-yl)-3-methylbenzensulfonamid; và

4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flobenzyl)amino)-2-flo-*N*-(isoxazol-3-yl)-3-methylbenzensulfonamid 2,2,2-trifloaxetat.

Phương án khác theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^7 là azabixyclo[2.2.1]heptanylalkyl.

Phương án khác của phương án này là hợp chất có công thức (I) trong đó R^7 là ((metyl)(prop-2-yl)amino)alkyl, với điều kiện là r là 2 và ít nhất một R^6 là alkoxy.

Phương án khác của phương án khác này là hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là isothiazolyl.

Theo phương án khác trong đó R^7 là ((metyl)(prop-2-yl)amino)alkyl, r là 2 và ít nhất một R^6 là alkoxy, phương án khác nữa là hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là thiazolyl.

Trong phương án khác này, hợp chất được ưu tiên có công thức (I) được chọn từ:

2,6-diflo-4-((6-flo-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)-3-metoxymethyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid;

2,6-diflo-4-((6-flo-3-isopropoxy-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)methyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid;

2,3-diflo-4-((6-flo-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)-3-metoxymethyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid;

5-clo-2-flo-4-((6-flo-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)-3-metoxymethyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid 2,2,2-trifloaxetat; và

2-flo-4-((6-flo-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)-3-metoxymethyl)amino)-5-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid 2,2,2-trifloaxetat.

Theo phương án khác trong đó R^7 là ((metyl)(prop-2-yl)amino)alkyl, r là 2 và ít nhất một R^6 là alkoxy, phương án khác nữa là hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là isoxazolyl.

Phương án khác theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó một R^4 là ở vị trí ortho so với phần tử thế $-S(O)_2-N(H)-R^2$.

Phương án khác theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó một R^4 là ở vị trí ortho so với $-C(R^{3a})(R^{3b})-$.

Phương án khác theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó một R^6

là ở vị trí ortho so với $-C(R^{3a})(R^{3b})-$.

Phương án khác theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^5 là flo.

Phương án khác theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó một R^4 là flo.

Phương án khác theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó một R^4 là clo.

Phương án khác theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó một R^4 là metyl.

Phương án khác theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó một R^4 là flo và R^4 khác là metyl.

Phương án khác theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó một R^6 là flo.

Phương án khác theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó một R^6 là flo và R^6 khác là metoxy.

Phương án khác theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó một R^6 là flo và R^6 khác là isopropoxy.

Phương án khác theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó một R^6 là flo và R^6 khác là flo.

Phương án khác theo sáng chế là phương pháp sử dụng hợp chất có công thức (I) làm chất chuẩn hoặc đối chứng trong thử nghiệm *in vitro* hoặc *in vivo* trong việc xác định hiệu quả của hợp chất thử nghiệm trong việc điều hòa kênh natri phụ thuộc điện áp.

Phương án khác theo sáng chế là hợp chất có công thức (Ia), hợp chất có công thức (Ib), hợp chất có công thức (Ic), hợp chất có công thức (Id), hợp chất có công thức (Id), hợp chất có công thức (Ie), hợp chất có công thức (If), hợp chất có công thức (Ig), hợp chất có công thức (Ih), hợp chất có công thức (Ii), hợp chất có công thức (Ij) hoặc hợp chất có công thức (Ik), ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗn biến riêng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc muối được dụng, solvat hoặc tiền được chất của chúng, như được mô tả dưới đây

trong phần điều chế hợp chất theo sáng chế.

Phương án khác theo sáng chế là phương pháp điều chế hợp chất có công thức (Ia), ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc muối được dụng của chúng, như được mô tả ở đây trong Sơ đồ phản ứng 1.

Phương án khác theo sáng chế là phương pháp điều chế hợp chất có công thức (Ib), ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc muối được dụng của chúng, như được mô tả ở đây trong Sơ đồ phản ứng 2.

Phương án khác theo sáng chế là phương pháp điều chế hợp chất có công thức (Ic), ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc muối được dụng của chúng, như được mô tả ở đây trong Sơ đồ phản ứng 3.

Phương án khác theo sáng chế là phương pháp điều chế hợp chất có công thức (If), ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc muối được dụng của chúng, như được mô tả ở đây trong Sơ đồ phản ứng 3.

Phương án khác theo sáng chế là phương pháp điều chế hợp chất có công thức (Ig), ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc muối được dụng của chúng, như được mô tả ở đây trong Sơ đồ phản ứng 3.

Phương án khác theo sáng chế là phương pháp điều chế hợp chất có công thức (Id), ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc muối được dụng của chúng, như được mô tả ở đây trong Sơ đồ phản ứng 4.

Phương án khác theo sáng chế là phương pháp điều chế hợp chất có công thức (Ie), ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc muối được dụng của chúng, như được mô tả ở đây trong Sơ đồ phản ứng 5.

Phương án khác theo sáng chế là phương pháp điều chế hợp chất có công

thức (Ia), ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc muối được dụng của chúng, như được mô tả ở đây trong Sơ đồ phản ứng 6.

Phương án khác theo sáng chế là phương pháp điều chế hợp chất có công thức (Ih), ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc muối được dụng của chúng, như được mô tả ở đây trong Sơ đồ phản ứng 7.

Phương án khác theo sáng chế là phương pháp điều chế hợp chất có công thức (Ii), ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc muối được dụng của chúng, như được mô tả ở đây trong Sơ đồ phản ứng 8.

Phương án khác theo sáng chế là phương pháp điều chế hợp chất có công thức (Ij), ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc muối được dụng của chúng, như được mô tả ở đây trong Sơ đồ phản ứng 9.

Phương án khác theo sáng chế là phương pháp điều chế hợp chất có công thức (Ik), ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc muối được dụng của chúng, như được mô tả ở đây trong Sơ đồ phản ứng 9.

Cần được hiểu rằng phương án bất kỳ của hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây, và phần tử thế cụ thể bất kỳ được đề cập trong bản mô tả này cho phần tử thế cụ thể R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^5 , R^6 và R^7 ở hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây, có thể độc lập được kết hợp với các phương án khác và/hoặc phần tử thế khác của hợp chất theo sáng chế để tạo ra các phương án của sáng chế không được đề cập cụ thể ở trên. Ngoài ra, trong trường hợp mà danh sách các phần tử thế được mô tả cho phần tử thế cụ thể R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 và R^7 bất kỳ theo một phương án và/hoặc điểm yêu cầu bảo hộ cụ thể, cần được hiểu rằng một hoặc nhiều phần tử thế có thể được xóa khỏi danh sách và danh sách các phần tử thế còn lại sẽ được xem là một phương án theo sáng chế.

Khía cạnh khác theo sáng chế là được phẩm chứa tá được dụng dụng và hợp chất theo sáng chế, như được mô tả ở trên, ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng

phân đổi ảnh hoặc chất hồ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc muối được dụng, solvat hoặc tiền được chất của chúng.

Khía cạnh khác theo sáng chế là phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến hoạt động $Na_v1.6$ ở động vật có vú trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh là động kinh và/hoặc rối loạn co giật động kinh và trong đó phương pháp này bao gồm cho động vật có vú cần điều trị dùng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, như được mô tả ở trên, ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đổi ảnh hoặc chất hồ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc muối được dụng, solvat hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một phương án của khía cạnh này, động kinh hoặc rối loạn co giật động kinh được chọn từ động kinh cảm quang, tự ngắt, động kinh co giật, hội chứng Angelman, động kinh rolandic lành tính, rối loạn CDKL5, động kinh không có ý thức ở trẻ em và động kinh không có ý thức ở thanh thiếu niên, hội chứng Dravet, động kinh thùy trán, hội chứng thiếu hụt Glut1, u mô thừa ở vùng dưới đồi, co thắt ở trẻ sơ sinh/hội chứng West, động kinh giật cơ tuổi vị thành niên, hội chứng Landau-Kleffner, hội chứng Lennox-Gastaut (LGS: Lennox-Gastaut syndrome), động kinh không có rung giật cơ, hội chứng Ohtahara, hội chứng Panayiotopoulos, động kinh PCDH19, động kinh giật cơ tăng dần, hội chứng Rasmussen, hội chứng nhiễm sắc thể vòng 20, động kinh phản xạ, động kinh thùy thái dương, động kinh giật cơ tăng dần Lafora, hội chứng thần kinh da, phức hợp có mấu xơ cứng, bệnh não động kinh ở trẻ sơ sinh, bệnh não động kinh khởi phát sớm, động kinh toàn thân với co giật do sốt +, hội chứng Rett, bệnh đa xơ cứng, bệnh Alzheimer, tự kỷ, mất điều hòa, giảm tính trương và rối loạn vận động kịch phát.

Theo một phương án của phương án này, động kinh hoặc rối loạn co giật động kinh được chọn từ hội chứng Dravet, co thắt ở trẻ sơ sinh/hội chứng West, động kinh thùy thái dương, hội chứng Lennox-Gastaut, động kinh toàn thân với co giật do sốt + và bệnh não động kinh ở trẻ sơ sinh.

Khía cạnh khác theo sáng chế là phương pháp làm giảm dòng ion vào qua $Na_v1.6$ ở tế bào động vật có vú, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế, như được mô tả ở trên, ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đổi ảnh hoặc chất hồ biến của chúng hoặc hỗn hợp của

chúng; hoặc muối được dụng, solvat hoặc tiền được chất của chúng.

Khía cạnh khác theo sáng chế là phương pháp ức chế chọn lọc kênh natri đóng mở tùy thuộc điện áp thứ nhất so với kênh natri đóng mở tùy thuộc điện áp thứ hai ở động vật có vú, trong đó phương pháp này bao gồm việc sử dụng cho động vật có vú lượng điều biến của hợp chất theo sáng chế, như được mô tả ở trên, ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗn biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc muối được dụng, solvat hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một phương án của khía cạnh này, kênh natri đóng mở tùy thuộc điện áp thứ nhất là $Na_v1.6$.

Theo phương án khác của khía cạnh này, kênh natri đóng mở tùy thuộc điện áp thứ nhất là $Na_v1.6$ và kênh natri đóng mở tùy thuộc điện áp thứ hai là $Na_v1.5$.

Theo phương án khác của khía cạnh này, kênh natri đóng mở tùy thuộc điện áp thứ nhất là $Na_v1.6$ và kênh natri đóng mở tùy thuộc điện áp thứ hai là $Na_v1.1$.

Phương án cụ thể của hợp chất theo sáng chế được mô tả chi tiết hơn dưới đây trong phần điều chế hợp chất theo sáng chế và trong phần ví dụ thực hiện sáng chế.

Sử dụng và thử nghiệm hợp chất theo sáng chế

Hợp chất theo sáng chế điều hòa, tốt hơn là ức chế, dòng ion đi qua kênh natri phụ thuộc điện áp, tốt hơn là $Na_v1.6$, ở động vật có vú, đặc biệt là ở người. Việc điều hòa nêu trên bất kỳ, dù là ức chế hoặc ngăn một phần hay hoàn toàn dòng ion, đôi khi còn được đề cập trong bản mô tả này là "phong bế" và hợp chất tương ứng là "chất phong bế" hoặc "chất ức chế". Nói chung, các hợp chất theo sáng chế điều hòa giảm hoạt động của kênh natri đóng mở tùy thuộc điện áp bằng cách ức chế hoạt động phụ thuộc điện áp của kênh natri này, và/hoặc làm giảm hoặc ngăn dòng ion natri đi qua màng tế bào bằng cách ngăn hoạt động của kênh natri như dòng ion.

Hợp chất theo sáng chế ức chế dòng ion đi qua kênh natri phụ thuộc điện áp, tốt hơn là $Na_v1.6$. Hợp chất theo sáng chế là chất điều biến phụ thuộc trạng thái hoặc tần suất của kênh natri, có ái lực thấp đối với trạng thái nghỉ/đóng và ái lực cao đối với trạng thái không hoạt động. Các hợp chất này có thể tương tác với các vị trí

chồng lập nằm trong khoang trong của lỗ dẫn natri của kênh tương tự như được mô tả đối với các chất phong bế kênh natri phụ thuộc trạng thái khác (Cestèle, S., *et al.*, *op. cit.*). Các hợp chất này cũng có thể tương tác với các vị trí bên ngoài khoang trong này và có hiệu ứng dị lập thể đến sự dẫn ion natri qua lỗ kênh.

Bất kỳ trong số các kết quả này cuối cùng có thể dẫn đến lợi ích điều trị chung được cung cấp bởi các hợp chất này.

Theo đó, hợp chất theo sáng chế là chất ức chế kênh natri đóng mở tùy thuộc điện áp, tốt hơn là chất ức chế $Na_v1.6$, và do vậy hữu dụng để điều trị bệnh và tình trạng bệnh, tốt hơn là động kinh và/hoặc rối loạn co giật động kinh, ở động vật có vú, tốt hơn là ở người, và các sinh vật khác, bao gồm tất cả các bệnh và tình trạng bệnh ở người là kết quả của hoạt động sinh học bất thường của kênh natri phụ thuộc điện áp, tốt hơn là hoạt động $Na_v1.6$ bất thường, hoặc có thể được cải thiện bằng cách điều hòa hoạt động sinh học của kênh natri phụ thuộc điện áp. Cụ thể là, hợp chất theo sáng chế, *tức là*, hợp chất có công thức (I), như đã nêu trên đây trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗn biến riêng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc ở dạng muối được dụng, solvat hoặc tiền được chất của chúng, hữu dụng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh ở động vật có vú, tốt hơn là ở người, là kết quả của hoạt động sinh học bất thường của $Na_v1.6$ phụ thuộc điện áp hoặc có thể được cải thiện bằng cách điều hòa, tốt hơn là ức chế, hoạt động sinh học của $Na_v1.6$. Tốt hơn là hợp chất theo sáng chế ức chế chọn lọc $Na_v1.6$ so với $Na_v1.5$ và/hoặc $Na_v1.1$.

Như được định nghĩa trong bản mô tả này, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến hoạt động $Na_v1.6$ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, động kinh và/hoặc rối loạn co giật động kinh. Động kinh và/hoặc rối loạn co giật động kinh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, động kinh cảm quang, tự ngắt, động kinh co giật, hội chứng Angelman, động kinh rolandic lành tính, rối loạn CDKL5, động kinh không có ý thức ở trẻ em và động kinh không có ý thức ở thanh thiếu niên, hội chứng Dravet, động kinh thùy trán, hội chứng thiếu hụt Glut1, u mô thừa ở vùng dưới đồi, co thắt ở trẻ sơ sinh/hội chứng West, động kinh giật cơ tuổi vị thành niên, hội chứng Landau-Kleffner, hội chứng Lennox-Gastaut (LGS), động kinh không có rung giật cơ, hội chứng Ohtahara, hội chứng Panayiotopoulos, động kinh PCDH19, động kinh giật cơ tăng dần, hội chứng Rasmussen, hội chứng nhiễm sắc thể vòng

20, động kinh phản xạ, động kinh thùy thái dương, động kinh giật cơ tăng dần Lafora, hội chứng thần kinh da, phức hợp có mấu xơ cứng, bệnh não động kinh ở trẻ sơ sinh, bệnh não động kinh khởi phát sớm, động kinh toàn thân với co giật do sốt +, hội chứng Rett, bệnh đa xơ cứng, bệnh Alzheimer, tự kỷ, mất điều hòa, giảm tính trương và rối loạn vận động kịch phát.

Do vậy sáng chế đề cập đến hợp chất, dược phẩm và phương pháp sử dụng hợp chất và dược phẩm để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến hoạt động của $Na_v1.6$ ở động vật có vú, tốt hơn là người, bằng cách sử dụng cho động vật có vú, tốt hơn là người, cần điều trị lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế.

Giá trị chung của hợp chất theo sáng chế trong việc ức chế dòng ion $Na_v1.6$ có thể được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm được mô tả dưới đây trong phần thử nghiệm sinh học. Theo cách khác, giá trị chung của hợp chất trong việc điều trị bệnh và tình trạng bệnh ở người có thể được xây dựng ở mô hình động vật chuẩn công nghiệp để chứng minh hiệu quả của hợp chất trong điều trị động kinh và/hoặc rối loạn co giật động kinh. Mô hình động vật về tình trạng bệnh động kinh ở người đã được phát triển dẫn đến các khiếm khuyết về cảm giác có thể tái tạo trong một khoảng thời gian dài có thể được đánh giá bằng cách thử nghiệm cảm giác.

Ví dụ, nhiều mô hình động vật gặm nhấm đã được phát triển để đánh giá xu hướng co giật hoặc hoạt động động kinh (Klein, B.R. *et al.*, (2016), "Models Currently in Active Use. In: Epilepsy Therapy Screening Program", Vol. 2016, National Institute of Neurological Disorders and Stroke). Chúng bao gồm tổn thương hóa học cấp tính hoặc tổn thương điện cấp tính gây ra co giật, cũng như tổn thương hóa học mãn tính hoặc tổn thương di truyền mãn tính khiến động vật dễ bị co giật. Các mô hình này có thể được sử dụng để xác định khả năng tương đối của hợp chất để thúc đẩy hoặc ngăn ngừa hoạt động co giật. Thử nghiệm co giật sốc điện cực đại (MES: maximal electroshock seizure) và thử nghiệm co giật tâm thần vận động 6 hertz (6Hz) là hai ví dụ của thử nghiệm co giật tổn thương cấp tính được sử dụng để đánh giá sự can thiệp chống co giật (Suzuki, F. *et al.*, *Neuroscience* (1995), Vol. 64, pp. 665-674; Barton, M.E. *et al.*, *Epilepsy Research* (2001), Vol. 47, pp. 217-227). Cả hai thử nghiệm bao gồm tổn thương điện được áp dụng với điện

cực được đặt lên giác mạc hoặc tai để gây ra cơn động kinh cấp tính. Cơn co giật cấp tính có thể cũng được gây ra về mặt hóa học, ví dụ bằng cách sử dụng hợp chất ete gây co giật flurotyl (Makinson, C.D. *et al.*, *Exp. Neurol.* (2016), Vol. 275, Pt 1, pp. 46-58).

Động kinh di truyền được liên kết với nhiều gen riêng biệt, bao gồm nhiều gen kênh natri đóng mở tùy thuộc điện áp. Chuột biến đổi gen có thể được tạo ra chứa các đột biến đã được xác định ở bệnh nhân là người. Trong một số trường hợp các biến đổi gen này dẫn đến động vật hành động giống như bệnh nhân là người mà trong đó thay đổi gen đã được xác định từ đầu. Chuột đột biến có thể được sử dụng để thử nghiệm can thiệp chống co giật. Thử nghiệm này có thể bao gồm ngăn ngừa co giật tự phát, hoặc có thể sử dụng kích thích để gây ra co giật tương tự như thử nghiệm được thực hiện ở chuột kiểu dại. Mô hình động vật về bệnh não động kinh ở trẻ sơ sinh 6 (EIEE6: early infantile epileptic encephalopathy 6), cũng được biết là động kinh giật cơ nghiêm trọng ở trẻ nhỏ hoặc hội chứng Dravet, được tạo ra bằng cách đột biến gen SCN1A mã hóa kênh natri đóng mở tùy thuộc điện áp Nav1.1 (Yu, F.H. *et al.*, *Nat. Neurosci.* (2006), Vol. 9, pp. 1142-1149). Mô hình của EIEE13 được tạo ra tương tự bằng cách đột biến gen SCN6A mã hóa kênh natri đóng mở tùy thuộc điện áp Nav1.6 (Wagnon, J.L. *et al.*, *Human Molecular Genetics*(2014)). Cả hai chủng chuột này tạo ra cơ hội để đánh giá can thiệp điều trị tiềm năng mà có thể chứng minh hữu dụng ở quần thể bệnh nhân lâm sàng (Martin, M.S. *et al.*, *J. Biol. Chem.* (2010), Vol. 285, pp. 9823-9834; và Martin, M.S. *et al.*, *Human Molecular Genetics* (2007), Vol. 16, pp. 2892-2899).

Sáng chế sẵn sàng cung cấp nhiều ý nghĩa khác cho việc xác định chất ức chế Nav1.6 hữu dụng ở dạng chất trị liệu. Việc xác định chất ức chế Nav1.6 có thể được đánh giá bằng cách sử dụng nhiều thử nghiệm *in vitro* và *in vivo*, ví dụ, đo dòng, đo điện áp màng, đo dòng ion, (ví dụ, natri hoặc guanidin), đo nồng độ natri, đo chất truyền tin thứ hai và mức độ phiên mã, và sử dụng ví dụ, thuốc nhuộm nhạy với điện áp, các vết phóng xạ, và điện sinh lý kẹp miếng.

Một quy trình này bao gồm sàng lọc tác nhân hóa học để có khả năng điều biến hoạt động của kênh natri nhờ đó xác định nó là chất điều biến.

Thử nghiệm phổ biến được mô tả trong Bean *et al.*, *J. General Physiology*

(1983), 83:613-642, và Leuwer, M., *et al.*, *Br. J. Pharmacol* (2004), 141(1):47-54, sử dụng kỹ thuật kẹp miếng để nghiên cứu hoạt động của các kênh. Kỹ thuật này được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, và có thể được phát triển, sử dụng công nghệ hiện nay, vào thử nghiệm hiệu suất thấp hoặc trung bình để đánh giá hợp chất về khả năng của chúng để điều biến hoạt động của kênh natri.

Hiệu suất của các hợp chất thử nghiệm là yếu tố quan trọng trong việc lựa chọn thử nghiệm sàng lọc cần sử dụng. Trong một số chiến lược, trong đó hàng trăm ngàn hợp chất cần được thử nghiệm, không mong muốn sử dụng các phương pháp có hiệu suất thấp. Tuy nhiên, trong các trường hợp khác, hiệu suất thấp là đủ để xác định sự khác biệt quan trọng giữa một số lượng hợp chất giới hạn. Việc kết hợp các loại thử nghiệm thường là cần thiết để xác định các hợp chất điều biến kênh natri đặc hiệu.

Thử nghiệm điện sinh lý sử dụng kỹ thuật kẹp miếng được chấp nhận là tiêu chuẩn vàng để đánh giá chi tiết tương tác hợp chất kênh natri, và được mô tả trong Bean *et al.*, *op. cit.* và Leuwer, M., *et al.*, *op. cit.* Phương pháp sàng lọc hiệu suất thấp (LTS: low-throughput screening) thủ công có thể so sánh từ 2 đến 10 hợp chất mỗi ngày; hệ thống được phát triển gần đây để sàng lọc hiệu suất trung bình (MTS: medium-throughput screening) tự động ở từ 20 đến 50 miếng (tức là hợp chất) mỗi ngày; và công nghệ từ Molecular Devices Corporation (Sunnyvale, CA) cho phép sàng lọc hiệu suất cao (HTS: high-throughput screening) tự động ở từ 1000 đến 3000 miếng (tức là hợp chất) mỗi ngày.

Một hệ thống kẹp miếng tự động hóa sử dụng công nghệ điện cực phẳng để gia tăng tỷ lệ phát hiện thuốc. Điện cực phẳng có khả năng đạt được điện trở cao, lớp hàn kín gắn với các tế bào, tiếp theo là bản ghi toàn tế bào ổn định, độ nhiễu thấp mà có thể so sánh với phép ghi thông thường. Thiết bị thích hợp là PatchXpress 7000A (Axon Instruments Inc, Union City, CA). Các dòng tế bào và kỹ thuật nuôi cấy khác nhau, bao gồm tế bào bám dính cũng như tế bào phát triển tự phát trong huyền phù được xếp hạng về tỷ lệ bịt kín thành công và độ ổn định. Tế bào được làm bất tử (ví dụ HEK và CHO) biểu hiện ổn định ở mức độ cao của kênh ion natri thích hợp có thể được đưa vào môi trường nuôi cấy huyền phù mật độ cao.

Các thử nghiệm khác có thể được chọn mà cho phép nhà nghiên cứu xác

định hợp chất phong bế trạng thái đặc hiệu của kênh, như trạng thái mở, trạng thái đóng hoặc trạng thái nghỉ, hoặc phong bế sự chuyển tiếp từ trạng thái mở sang đóng, trạng thái đóng sang nghỉ hoặc trạng thái nghỉ sang trạng thái mở. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này thường quen thuộc với các thử nghiệm này.

Các thử nghiệm liên kết cũng sẵn có. Thiết kế bao gồm các thử nghiệm liên kết dựa trên bộ lọc phóng xạ truyền thống hoặc hệ thống huỳnh quang dựa trên đồng tiêu có sẵn từ Tập đoàn Evotec OAI (Hamburg, Germany), cả hai đều là HTS.

Các thử nghiệm dòng phóng xạ cũng có thể được sử dụng. Theo thử nghiệm này, kênh được kích thích để mở bằng veratridin hoặc aconitin và được giữ ở trạng thái mở ổn định bằng độc tố, và chất phong bế kênh được xác định bằng khả năng ngăn chặn dòng ion vào. Thử nghiệm có thể sử dụng ion guanidin $^{22}\text{[Na]}$ và $^{14}\text{[C]}$ phóng xạ làm chất đánh dấu. Tấm FlashPlate & Cytostar-T trong tế bào sống tránh các bước phân tách và phù hợp với HTS. Công nghệ tấm nhấp nháy cũng cải tiến phương pháp này để phù hợp với HTS. Nhờ các khía cạnh hữu dụng của thử nghiệm này, nên nội dung thông tin là tương đối tốt.

Một dạng thử nghiệm khác đo sự phân bố lại của điện áp màng bằng cách sử dụng kit điện áp màng hệ thống FLIPR (HTS) sẵn có từ Molecular Dynamics (một bộ phận của Amersham Biosciences, Piscataway, NJ). Phương pháp này bị giới hạn ở các thay đổi điện áp màng chậm. Một số vấn đề có thể là do nền huỳnh quang của các hợp chất. Các hợp chất thử nghiệm cũng có thể ảnh hưởng trực tiếp đến tính lưu động của màng tế bào và dẫn đến sự tăng nồng độ thuốc nhuộm trong tế bào. Vẫn nhờ các khía cạnh hữu dụng của thử nghiệm này, nội dung thông tin là tương đối tốt.

Thuốc nhuộm natri có thể được sử dụng để đo tỷ lệ hoặc lượng dòng ion natri đi vào qua kênh. Loại thử nghiệm này cung cấp nội dung thông tin rất cao về các chất phong bế kênh điện áp. Thử nghiệm này là hữu dụng và sẽ đo trực tiếp dòng Na^+ vào. CoroNa đỏ, SBFI và/hoặc natri xanh lá cây (Molecular Probes, Inc. Eugene OR) có thể được sử dụng để đo dòng Na vào; tất cả là thuốc nhuộm đáp ứng Na. Chúng có thể được sử dụng kết hợp với thiết bị FLIPR. Việc sử dụng các thuốc nhuộm này trong sàng lọc chưa từng được mô tả trước đây trong các tài liệu. Thuốc nhuộm canxi cũng có thể có tiềm năng trong dạng thử nghiệm này.

Trong thử nghiệm khác, cảm biến điện áp dựa trên FRET được sử dụng để đo khả năng của hợp chất thử nghiệm để phong bế trực tiếp dòng Na vào. Hệ HTS đã có trên thị trường bao gồm hệ VIPR™ II FRET (Aurora Biosciences Corporation, San Diego, CA, một bộ phận của Vertex Pharmaceuticals, Inc.) có thể được sử dụng kết hợp với thuốc nhuộm FRET, cũng được cung cấp bởi Aurora Biosciences. Thử nghiệm này đo các đáp ứng phụ thứ hai với các thay đổi điện áp. Không có yêu cầu đối với chất biến đổi chức năng kênh. Thử nghiệm này đo sự khử phân cực và tăng phân cực, và cho các kết quả tỉ lệ để định lượng. Phiên bản MTS ít đắt đỏ hơn của thử nghiệm này sử dụng FLEXstation™ (Molecular Devices Corporation) kết hợp với thuốc nhuộm FRET từ Aurora Biosciences. Các phương pháp khác về thử nghiệm hợp chất được mô tả trong bản mô tả này cũng dễ dàng được biết và sẵn có đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các kết quả này cung cấp cơ sở để phân tích mối quan hệ cấu trúc-hoạt tính (SAR: structure-activity relationship) giữa hợp chất thử nghiệm và kênh natri. Một số phân tử thể nhất định trên cấu trúc lõi của hợp chất thử nghiệm có xu hướng tạo ra các hợp chất ức chế mạnh hơn. Phân tích SAR là một trong các công cụ mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể sử dụng ngay để xác định phương án ưu tiên của hợp chất theo sáng chế để sử dụng làm chất trị liệu.

Sau đó các chất điều biến được xác định như vậy được thử nghiệm trong nhiều mô hình *in vivo* khác nhau để xác định liệu chúng có hữu dụng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến hoạt động của kênh natri được quan tâm, tốt hơn là Nav1.6, với sự kiện bất lợi tối thiểu hay không. Thử nghiệm được mô tả dưới đây trong phần thử nghiệm sinh học hữu dụng trong việc đánh giá hoạt tính sinh học của hợp chất này.

Thông thường, hiệu quả của hợp chất theo sáng chế được biểu hiện bằng giá trị IC₅₀ của nó ("nồng độ ức chế – 50%"), là phép đo lượng hợp chất được yêu cầu để đạt ức chế 50% hoạt tính của kênh natri đích trong khoảng thời gian cụ thể.

Theo cách sử dụng khác của sáng chế, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong nghiên cứu *in vitro* hoặc *in vivo* là chất mẫu cho mục đích so sánh để tìm ra các hợp chất khác cũng hữu dụng trong việc điều trị, hoặc bảo vệ khỏi, các bệnh khác nhau được mô tả trong bản mô tả này.

Khía cạnh khác theo sáng chế đề cập đến việc ức chế hoạt động $Na_v1.6$ trong mẫu sinh học hoặc động vật có vú, tốt hơn là người, phương pháp bao gồm bước sử dụng cho động vật có vú, tốt hơn là người, hoặc cho mẫu sinh học tiếp xúc với hợp chất có công thức (I) hoặc dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I). Thuật ngữ "mẫu sinh học", như được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm, không giới hạn ở, dịch nuôi cấy tế bào hoặc dịch chiết của chúng; nguyên liệu sinh thiết thu được từ động vật có vú hoặc dịch chiết của chúng; và máu, nước bọt, nước tiểu, phân, tinh dịch, nước mắt, hoặc các dịch cơ thể khác hoặc dịch chiết của chúng.

Việc ức chế hoạt động $Na_v1.6$ trong mẫu sinh học là hữu dụng cho nhiều mục đích khác nhau đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ của các mục đích này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nghiên cứu về kênh ion natri trong các hiện tượng sinh học và bệnh lý; và đánh giá so sánh chất ức chế kênh ion natri mới.

Hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, chất hổ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, và/hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này chứa tá dược được dụng và một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hổ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, có thể được sử dụng trong việc bào chế thuốc để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến hoạt tính kênh natri đóng mở tùy thuộc điện áp, tốt hơn là hoạt động $Na_v1.6$, ở động vật có vú.

Dược phẩm theo sáng chế và việc sử dụng chúng

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế trong chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng được dụng và với lượng hữu hiệu để điều biến, tốt hơn là ức chế, dòng ion qua kênh natri phụ thuộc điện áp để điều trị bệnh trung gian qua kênh natri, như động kinh và/hoặc rối loạn co giật động kinh, khi được sử dụng cho động vật, tốt hơn là động vật có vú, tốt nhất là bệnh nhân là người.

Việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, ở dạng tinh khiết hoặc trong dược phẩm thích hợp, có thể được thực hiện qua cách dùng được chấp nhận bất kỳ đối với các chất để đáp ứng các công dụng tương tự. Dược phẩm theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất theo sáng chế với chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng thích hợp, và có thể được bào chế thành các chế phẩm ở dạng rắn, bán rắn, lỏng hoặc khí, như viên nén, viên nang, bột, hạt, mỡ, dung dịch, thuốc đạn, dạng tiêm, dạng xông hít, dạng gel, hạt vi cầu, và khí dung. Cách thông thường để sử dụng dược phẩm này bao gồm, không giới hạn ở, qua đường miệng, dùng tại chỗ, qua da, xông, ngoài đường tiêu hóa, dưới lưỡi, trực tràng, âm đạo, và trong mũi. Thuật ngữ "ngoài đường tiêu hóa" như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm các kỹ thuật tiêm dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong xương ức hoặc truyền. Dược phẩm theo sáng chế được bào chế để cho phép thành phần hoạt chất được chứa trong dược phẩm có khả năng sinh học khi sử dụng chế phẩm cho bệnh nhân. Chế phẩm sẽ được sử dụng cho đối tượng hoặc bệnh nhân ở dạng một hoặc nhiều liều đơn vị, trong đó ví dụ, viên nén có thể là một đơn vị liều, và vật chứa hợp chất theo sáng chế ở dạng khí dung có thể chứa nhiều liều đơn vị. Phương pháp thực tế để điều chế các dạng liều này đã được biết, hoặc sẽ rõ ràng, đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này; ví dụ, xem *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). Dược phẩm được sử dụng, trong bất kỳ trường hợp nào, chứa lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh đang nghiên cứu theo mô tả của sáng chế.

Dược phẩm hữu dụng trong bản mô tả này cũng chứa chất mang dược dụng, bao gồm chất pha loãng hoặc tá dược thích hợp bất kỳ, bao gồm dược chất bất kỳ mà bản thân nó không tạo ra kháng thể có hại với cá thể nhận chế phẩm, và có thể được sử dụng mà không gây độc quá mức. Chất mang dược dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất lỏng, như nước, nước muối, glyxerol và etanol, và tương tự. Phần thảo luận kỹ về chất mang dược dụng, chất pha loãng, và các tá dược khác được trình bày ở *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Pub. Co., N.J., current edition).

Dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng rắn hoặc dạng lỏng. Theo một khía

cạnh, (các) chất mang là hạt, do vậy dược phẩm là, ví dụ, ở dạng viên nén hoặc dạng bột. (Các) chất mang có thể là chất lỏng, với các dược phẩm là, ví dụ, xirô dùng qua đường miệng, chất lỏng có thể tiêm hoặc khí dung, là hữu dụng trong, ví dụ, việc sử dụng bằng đường xông.

Khi dược dự định cho dùng qua đường miệng, dược phẩm tốt hơn là ở dạng rắn hoặc dạng lỏng, trong đó dạng bán rắn, bán lỏng, huyền phù và gel cũng được bao gồm trong các dạng dược xem xét trong bản mô tả này ở dạng rắn hoặc lỏng.

Đối với dược phẩm rắn để dùng qua đường miệng, dược phẩm có thể được bào chế thành bột, hạt, viên nén, viên tròn, viên nang, dạng kẹo gôm, viên nhện hoặc dạng tương tự. Dược phẩm rắn thường sẽ chứa một hoặc nhiều chất pha loãng trợ hoặc chất mang ăn được. Ngoài ra, một hoặc nhiều chất sau đây có thể có mặt: chất kết dính như carboxymethylxenluloza, etyl xenluloza, xenluloza vi tinh thể, gôm tragacanth hoặc gelatin; tá dược như tinh bột, lactoza hoặc dextrin, chất gây rã như axit alginic, natri alginat, primogel, tinh bột ngô và tương tự; chất bôi trơn như magie stearat hoặc sterotex; chất làm trượt như silic dioxit dạng keo; chất làm ngọt như sucroza hoặc sacarin; chất tạo hương vị như bạc hà, metyl salixylat hoặc chất tạo hương vị cam; và chất tạo màu.

Khi dược phẩm ở dạng viên nang, ví dụ, viên nang gelatin, nó có thể chứa, ngoài nguyên liệu thuộc loại nêu trên, chất mang dạng lỏng như polyetylen glycol hoặc dầu.

Dược phẩm có thể ở dạng lỏng, ví dụ, cồn ngọt, xirô, dung dịch, nhũ tương hoặc huyền phù. Chất lỏng có thể để dùng qua đường miệng hoặc phân phối bằng cách tiêm, ở dạng hai ví dụ. Khi dược dự định cho dùng qua đường miệng, dược phẩm được ưu tiên chứa, ngoài hợp chất theo sáng chế, một hoặc nhiều chất làm ngọt, chất bảo quản, thuốc nhuộm/chất tạo màu và chất tạo hương vị. Trong dược phẩm được dự định sử dụng bằng cách tiêm, một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt, chất bảo quản, chất làm ướt, chất phân tán, chất tạo huyền phù, chất đệm, chất ổn định và chất đẳng trương có thể được bao gồm.

Dược phẩm dạng lỏng theo sáng chế, bất kể chúng là dung dịch, huyền phù hoặc dạng tương tự khác, có thể bao gồm một hoặc nhiều tá dược sau đây: chất pha loãng vô trùng như nước để tiêm, dung dịch nước muối, tốt hơn là nước muối sinh

lý, dung dịch Ringer, natri clorua đẳng trương, dầu không bay hơi như mono hoặc diglycerit tổng hợp có thể đóng vai trò là dung môi hoặc môi trường huyền phù, polyetylen glycol, glyxerin, propylen glycol hoặc các dung môi khác; chất chống vi khuẩn như rượu benzyl hoặc metyl paraben; chất chống oxy hóa như axit ascorbic hoặc natri bisulfit; chất tạo chelat như axit etylendiamintetraaxetic; chất đệm như axetat, xitrat hoặc phosphat và chất điều chỉnh tính trương như natri clorua hoặc dextroza. Dạng bào chế dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được chứa trong ống thuốc tiêm, xylanh dùng một lần hoặc lọ đa liều được làm từ thủy tinh hoặc nhựa. Nước muối sinh lý là tá dược ưu tiên. Dược phẩm tiêm được tốt hơn là tiệt trùng.

Dược phẩm dạng lỏng theo sáng chế được dự định để dùng ngoài đường tiêu hóa hoặc dùng qua đường miệng nên chứa lượng hợp chất theo sáng chế sao cho thu được liều thích hợp. Thông thường, lượng này ít nhất là 0,01% của hợp chất theo sáng chế trong chế phẩm. Khi được dự định để dùng qua đường miệng, lượng này có thể được thay đổi để nằm trong khoảng từ 0,1 đến khoảng 70% khối lượng của chế phẩm. Dược phẩm dùng qua đường miệng được ưu tiên chứa khoảng từ khoảng 4% đến khoảng 50% của hợp chất theo sáng chế. Dược phẩm ưu tiên và chế phẩm theo sáng chế được điều chế sao cho đơn vị liều ngoài đường tiêu hóa chứa khoảng từ 0,01 đến 10% khối lượng của hợp chất trước khi pha loãng theo sáng chế.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được dự định để sử dụng tại chỗ, trong trường hợp chất mang có thể bao gồm dung dịch, nhũ tương, thuốc mỡ hoặc chất nền gel một cách thích hợp. Chất nền, ví dụ, có thể chứa một hoặc nhiều chất sau: vazolin, lanolin, polyetylen glycol, sáp ong, dầu khoáng, chất pha loãng như nước và rượu, và chất nhũ hóa và chất ổn định. Chất làm đặc có thể có trong dược phẩm để sử dụng tại chỗ. Khi được dự định sử dụng qua da, chế phẩm có thể bao gồm miếng dán trên da hoặc thiết bị điện di ion. Chế phẩm khu trú có thể chứa nồng độ của hợp chất theo sáng chế nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến khoảng 10% w/v (khối lượng trên đơn vị thể tích).

Dược phẩm theo sáng chế có thể được dự định để sử dụng qua đường trực tràng, ở dạng, ví dụ, dạng thuốc đạn, sẽ được tan ra trong trực tràng và giải phóng thuốc. Chế phẩm để sử dụng qua đường trực tràng có thể chứa chất nền dầu ở dạng tá dược không gây kích thích thích hợp. Các chất nền này bao gồm, không giới hạn ở, lanolin, bơ cacao và polyetylen glycol.

Dược phẩm theo sáng chế có thể bao gồm các nguyên liệu khác nhau, sửa đổi dạng vật lý của liều đơn vị dạng rắn hoặc dạng lỏng. Ví dụ, chế phẩm có thể bao gồm nguyên liệu tạo thành lớp vỏ bọc xung quanh thành phần hoạt tính. Nguyên liệu tạo thành lớp vỏ bọc thường trơ, và có thể được chọn từ, ví dụ, đường, senlac, và các chất bao tan trong ruột khác. Nói cách khác, thành phần hoạt tính có thể được bọc lại trong viên nang gelatin.

Dược phẩm theo sáng chế ở dạng rắn hoặc dạng lỏng có thể bao gồm chất liên kết với hợp chất theo sáng chế và nhờ đó hỗ trợ trong việc phân phối hợp chất. Chất thích hợp có thể hoạt động với khả năng này bao gồm kháng thể đơn dòng hoặc đa dòng, protein hoặc liposom.

Dược phẩm theo sáng chế có thể bao gồm liều đơn vị mà có thể được sử dụng ở dạng khí dung. Thuật ngữ khí dung được sử dụng để biểu thị nhiều hệ khác nhau từ hệ có bản chất keo đến hệ bao gồm gói được nén. Việc phân phối có thể bằng khí hóa lỏng hoặc khí nén hoặc bằng hệ thống bơm thích hợp phân phối các thành phần hoạt tính. Khí dung của hợp chất theo sáng chế có thể được phân phối trong hệ một pha, hai pha, hoặc ba pha để phân phối (các) thành phần hoạt tính. Việc phân phối khí dung bao gồm vật chứa cần thiết, chất hoạt hóa, van, vật chứa phụ, và tương tự, có thể cùng nhau tạo thành kit. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, không cần thí nghiệm quá mức có thể xác định khí dung được ưu tiên.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được điều chế bằng phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực dược này. Ví dụ, dược phẩm được dự định được sử dụng bằng cách tiêm có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất theo sáng chế với nước cất vô trùng để tạo thành dung dịch. Chất hoạt động bề mặt có thể được bổ sung để tạo điều kiện cho việc tạo thành dung dịch đồng nhất hoặc huyền phù. Chất hoạt động bề mặt là hợp chất mà tương tác không cộng hóa trị với hợp chất theo sáng chế để tạo điều kiện cho việc hòa tan hoặc tạo huyền phù đồng nhất của hợp chất trong hệ phân phối có nước.

Hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, được sử dụng với lượng hữu hiệu điều trị, sẽ thay đổi tùy thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng; độ ổn định chuyển hóa và thời gian hoạt động

của hợp chất; độ tuổi, khối lượng cơ thể, tình trạng sức khỏe chung, giới tính, và chế độ ăn của bệnh nhân; cách thức và thời gian sử dụng; tốc độ bài tiết; việc kết hợp thuốc; mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh hoặc rối loạn cụ thể; và liệu pháp đang dùng cho đối tượng. Thông thường, liều hằng ngày hữu hiệu điều trị (cho động vật có vú 70 Kg) nằm trong khoảng từ khoảng 0,001 mg/Kg (tức là, 0,07 mg) đến khoảng 100 mg/Kg (tức là, 7,0 g); tốt hơn là liều hữu hiệu điều trị (cho động vật có vú 70 Kg) nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 mg/Kg (tức là, 0,7 mg) đến khoảng 50 mg/Kg (tức là, 3,5 g); tốt hơn nữa là liều hữu hiệu điều trị (cho động vật có vú 70 Kg) nằm trong khoảng từ khoảng 1 mg/kg (tức là, 70 mg) đến khoảng 25 mg/Kg (tức là, 1,75 g).

Khoảng liều hữu hiệu được đề xuất trong bản mô tả này không được dự định là làm giới hạn và thể hiện khoảng liều ưu tiên. Tuy nhiên, hầu hết liều ưu tiên sẽ được hiệu chỉnh cho từng đối tượng riêng biệt, được hiểu và có thể xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật liên quan (xem, ví dụ, Berkow *et al.*, eds., *The Merck Manual*, 19th edition, Merck and Co., Rahway, N.J., 2011; Brunton *et al.* eds., *Goodman and Cilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th edition, McGraw-Hill 2011; Avery's Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 3rd edition, ADIS Press, LTD., Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (1987), Ebadi, *Pharmacology*, Little, Brown and Co., Boston, (1985); Osolci al., eds., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, current edition, Mack Publishing Co., Easton, PA; Katzung, *Basic and Clinical Pharmacology*, Appleton and Lange, Norwalk, CT (1992)).

Tổng liều được yêu cầu cho mỗi lần điều trị có thể được sử dụng bằng nhiều liều hoặc trong một liều duy nhất trong ngày, nếu muốn. Nói chung, việc điều trị được bắt đầu với liều nhỏ hơn, ít hơn liều tối ưu của hợp chất. Sau đó, liều được tăng lượng gia nhỏ đến khi đạt được hiệu quả tối ưu. Hợp chất được hoặc được phẩm chẩn đoán có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các chẩn đoán khác và/hoặc được phẩm khác hướng đến bệnh lý, hoặc hướng đến các triệu chứng khác của bệnh lý. Đối tượng nhận sử dụng hợp chất và/hoặc chế phẩm theo sáng chế có thể là động vật có xương sống bất kỳ, như động vật có vú. Trong số động vật có vú, đối tượng nhận được ưu tiên là động vật có vú thuộc Bộ Linh trưởng (bao gồm người, vượn và khỉ), Bộ Guốc chẵn (bao gồm ngựa, dê, bò, cừu, lợn), Bộ Gặm

nhấm (bao gồm chuột nhắt, chuột cống và chuột hang), Bộ Thỏ (bao gồm thỏ) và Bộ Ăn thịt (bao gồm mèo và chó). Trong số các loài chim, đối tượng nhận được ưu tiên là gà tây, gà và các thành viên khác thuộc cùng bộ. Đối tượng nhận được ưu tiên nhất là người.

Với việc sử dụng tại chỗ, được ưu tiên sử dụng lượng hữu hiệu của dược phẩm theo sáng chế cho vùng đích, ví dụ, bề mặt da, màng niêm mạc, và tương tự, liền kề với neuron ngoại biên cần được điều trị. Lượng này thường nằm trong khoảng từ khoảng 0,0001 mg đến khoảng 1 g hợp chất theo sáng chế cho mỗi lần sử dụng, phụ thuộc vào vùng cần điều trị, bất kể việc sử dụng là chẩn đoán, phòng ngừa hay trị liệu, mức độ nghiêm trọng của triệu chứng, và bản chất của chất dẫn thuốc khu trú được sử dụng. Chế phẩm khu trú được ưu tiên là thuốc mỡ, trong đó từ khoảng 0,001 đến khoảng 50 mg thành phần hoạt tính được sử dụng cho mỗi cc chất nền thuốc mỡ. Dược phẩm có thể được bào chế ở dạng chế phẩm qua da hoặc thiết bị phân phối qua da (“miếng dán”). Các chế phẩm này bao gồm, ví dụ, lớp nền, vật chứa thành phần hoạt tính, màng kiểm soát, lớp lót và chất kết dính tiếp xúc. Các miếng dán qua da này có thể được sử dụng để cung cấp việc phân phối đều đặn liên tục, hoặc phân phối theo nhu cầu hợp chất theo sáng chế như mong muốn.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được bào chế để cung cấp việc giải phóng thành phần hoạt tính nhanh chóng, duy trì hoặc chậm sau khi sử dụng cho bệnh nhân bằng cách thực hiện quy trình đã biết trong lĩnh vực này. Hệ thống phân phối thuốc giải phóng có kiểm soát đã được biết rõ trong lĩnh vực này và bao gồm hệ thống bơm thẩm thấu và hệ thống có thể hòa tan chứa vật chứa được bọc polyme hoặc chế phẩm nền polyme thuốc.

Chế phẩm theo sáng chế cũng có thể được phân phối qua hệ thống phân phối thuốc trong mũi cho liệu pháp y học khu trú, hệ thống, và từ mũi đến não. Công nghệ phân tán hạt có kiểm soát (Controlled Particle Dispersion (CPD)TM), chai xịt mũi truyền thống, ống hít hoặc bình khí dung được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cung cấp sự phân phối thuốc khu trú và hệ thống một cách hiệu quả bằng cách nhắm đích vùng khứu giác và vùng xoang cạnh mũi.

Sáng chế còn đề cập đến hệ thống phân phối lớp vỏ hoặc lõi thuốc trong âm đạo để sử dụng cho người hoặc động vật giống cái. Thiết bị có thể chứa thành phần

hoạt tính được trong nền polyme, được bao quanh bởi vỏ bọc, và có khả năng giải phóng hợp chất về cơ bản theo mẫu bậc không hàng ngày tương tự với thiết bị được dùng để sử dụng testosterone như được mô tả trong công bố đơn PCT số WO 98/50016.

Phương pháp phân phối vào mắt bao gồm việc sử dụng tại chỗ (thuốc nhỏ mắt), tiêm dưới kết mạc, tiêm quanh mắt, tiêm vào dịch kính, cấy ghép phẫu thuật và điện di ion (sử dụng dòng điện nhỏ để vận chuyển thuốc được ion hóa vào và qua các mô trong cơ thể). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ kết hợp tá dược phù hợp nhất với hợp chất để sử dụng trong mắt an toàn và hiệu quả.

Con đường thích hợp nhất sẽ phụ thuộc vào bản chất và mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh được điều trị. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng quen với việc xác định phương pháp sử dụng (ví dụ, qua đường miệng, trong tĩnh mạch, hít, dưới da, qua trực tràng v.v.), dạng liều, tá dược thích hợp và các chất khác liên quan đến việc phân phối hợp chất cho đối tượng cần điều trị.

Liệu pháp kết hợp

Hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp hữu dụng với một hoặc nhiều hợp chất khác theo sáng chế hoặc một hoặc nhiều chất trị liệu khác hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến hoạt tính kênh natri đóng mở tùy thuộc điện áp. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng đồng thời, lần lượt hoặc riêng biệt kết hợp với các chất trị liệu khác, bao gồm, nhưng không giới hạn ở:

- chất giảm đau opiat, ví dụ, morphin, heroin, cocain, oxymorphin, levorphanol, levallorphan, oxycodon, codein, dihydrocodein, propoxyphen, nalmefen, fentanyl, hydrocodon, hydromorphon, meripidin, methadon, nalorphin, naloxon, naltrexon, buprenorphin, butorphanol, nalbuphin và pentazoxin;
- chất giảm đau không opiat, ví dụ, axetaminophen, salixylat (ví dụ, aspirin);
- Thuốc chống viêm không chứa steroid (NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug), ví dụ, ibuprofen, naproxen, fenoprofen, ketoprofen, celecoxib, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal,

flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, axit meclofenamic, axit mefenamic, meloxicam, nabumeton, naproxen, nimesulit, nitroflurbiprofen, olsalazin, oxaprozin, phenylbutazon, piroxicam, sulfasalazin, sulindac, tolmetin và zomepirac;

- thuốc chống co giật, ví dụ, carbamazepin, oxcarbazepin, lamotrigin, valproat, topiramát, gabapentin và pregabalin;
- thuốc chống trầm cảm như thuốc chống trầm cảm ba vòng, ví dụ, amitriptylin, clomipramin, despramin, imipramin và nortriptylin;
- chất ức chế chọn lọc COX-2, ví dụ, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, và lumiracoxib;
- chất tác động lên thụ thể alpha-adrenergic, ví dụ, doxazosin, tamsulosin, clonidin, guanfacin, dexmetatomidin, modafinil, và 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-metan sulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazolin;
- thuốc an thần barbiturat, ví dụ, amobarbital, aprobarbital, butobarbital, butabital, mephobarbital, metharbital, methohexital, pentobarbital, phenobarbital, secobarbital, talbutal, theamylal và thiopental;
- chất đối kháng tachykinin (NK), cụ thể là chất đối kháng NK-3, NK-2 hoặc NK-1, ví dụ, (α R, 9R)-7-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-8,9,10,11-tetrahydro-9-methyl-5-(4-methylphenyl)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naphthyridin-6-13-dion (TAK-637), 5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy-3-(4-fluorophenyl)-4-morpholinyl]-methyl]-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant hoặc 3-[[2-methoxy-5-(trifluoromethoxy)phenyl]-methylamino]-2-phenylpiperidin (2S,3S);
- chất giảm đau từ nhựa than đá, cụ thể là paracetamol;
- chất ức chế tái hấp thu serotonin, ví dụ, paroxetine, sertraline, norfluoxetine (sản phẩm chuyển hóa của fluoxetine desmethyl), sản phẩm chuyển hóa của demethylsertraline, 3-fluvoxamine, paroxetine, xitalopram, sản phẩm chuyển hóa xitalopram desmethylxitalopram, esxitalopram, d,l-fenfluramine, femoxetine, ifoxetine, xanodothiepin, litoxetine, dapoxetine, nefazodone, xericlamine,

trazodon và fluoxetin;

- chất ức chế tái hấp thu noradrenalin (norepinephrin), ví dụ, maprotilin, lofepramin, mirtazepin, oxaprotilin, fezolamin, tomoxetin, mianserin, bupropion, sản phẩm chuyển hóa bupropion hydroxybupropion, nomifensin và viloxazin (Vivalan®)), đặc biệt là chất ức chế tái hấp thu noradrenalin chọn lọc như reboxetin, cụ thể là thuốc an thần giảm đau/chống lo âu (S,S)-reboxetin và venlafaxin duloxetine;
- chất ức chế tái hấp thu kép serotonin-noradrenalin, như venlafaxin, sản phẩm chuyển hóa venlafaxin *O*-desmethylvenlafaxin, clomipramin, sản phẩm chuyển hóa clomipramin desmethylclomipramin, duloxetine, milnacipran và imipramin;
- chất ức chế axetylcholinesteraza như donepezil;
- chất đối kháng 5-HT₃ như ondansetron;
- chất đối kháng thụ thể liên quan đến chuyển hóa glutamat (mGluR);
- thuốc gây tê khu trú như mexiletin và lidocain;
- corticosteroid như dexamethason;
- thuốc chống loạn nhịp tim, ví dụ, mexiletin và phenytoin;
- chất đối kháng muscarinic, ví dụ, tolterodin, propiverin, tropium clorua, darifenacin, solifenacin, temiverin và ipratropium;
- cannabinoit;
- chất chủ vận thụ thể vanilloit (ví dụ, resiniferatoxin) hoặc chất đối kháng (ví dụ, capsazepin);
- thuốc an thần, ví dụ, glutethimil, meprobamat, methaqualon, và dicloralphenazon;
- chất chống lo âu như benzodiazepin,
- thuốc chống trầm cảm như mirtazapin,
- thuốc dùng tại chỗ (ví dụ, lidocain, capsaicin và resiniferotoxin);

- chất giãn cơ như benzodiazepin, baclofen, carisoprodol, clorzoxazon, xyclobenzaprin, methocarbamol và orphenadin;
- chất kháng histamin hoặc chất đối kháng H1;
- chất đối kháng NMDA;
- chất chủ vận/chất đối kháng thụ thể 5-HT;
- chất ức chế PDEV;
- Tramadol®;
- chất giảm đau cholinergic (nicotinic);
- phối tử alpha-2-delta;
- chất đối kháng prostaglandin typ phụ E2;
- chất đối kháng leukotrien B4;
- chất ức chế 5-lipoxaza; và
- chất đối kháng 5-HT₃.

Như được sử dụng trong bản mô tả này “việc kết hợp” đề cập đến hỗn hợp hoặc hoán vị bất kỳ của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều hợp chất khác theo sáng chế hoặc một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung. Trừ khi ngữ cảnh quy định rõ ràng khác, “việc kết hợp” có thể bao gồm phân phối đồng thời hoặc lần lượt hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều chất trị liệu. Trừ khi ngữ cảnh quy định rõ ràng khác, “việc kết hợp” có thể bao gồm dạng liều của hợp chất theo sáng chế với chất trị liệu khác. Trừ khi ngữ cảnh quy định rõ ràng khác, “việc kết hợp” có thể bao gồm các đường dùng hợp chất theo sáng chế với chất trị liệu khác. Trừ khi ngữ cảnh quy định rõ ràng khác, “việc kết hợp” có thể bao gồm các chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế với chất trị liệu khác. Dạng liều, đường dùng và dược phẩm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các đối tượng được mô tả trong bản mô tả này.

Các thành phần của kit

Sáng chế cũng đề xuất kit chứa dược phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế. Kit cũng bao gồm hướng dẫn sử dụng dược phẩm cho việc ức

chế hoạt động của kênh natri đóng mở tùy thuộc điện áp, tốt hơn là $Na^+1.6$, cho việc điều trị động kinh, cũng như các công dụng khác như được mô tả trong bản mô tả này. Tốt hơn là, gói thương mại sẽ chứa một hoặc nhiều liều đơn vị dược phẩm. Ví dụ, liều đơn vị này có thể là lượng đủ cho dạng bào chế để tiêm tĩnh mạch. Nó sẽ là bằng chứng để người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này thấy rằng hợp chất nhạy cảm với ánh sáng và/hoặc không khí có thể cần bao bì đặc biệt và/hoặc dạng bào chế đặc biệt. Ví dụ, bao bì có thể được sử dụng là mờ đục với ánh sáng, và/hoặc được bịt kín để tránh tiếp xúc với không khí xung quanh, và/hoặc được bào chế với chất bọc hoặc tá dược thích hợp.

Điều chế hợp chất theo sáng chế

Sơ đồ phản ứng sau đây minh họa phương pháp để tạo ra hợp chất có công thức (I), ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗn biến riêng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc ở dạng muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, như được mô tả ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế.

Cần được hiểu rằng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ có thể tạo ra, theo cách tương tự như được mô tả dưới đây, các hợp chất khác theo sáng chế mà không được minh họa cụ thể dưới đây bằng cách sử dụng các thành phần khởi đầu thích hợp và sửa đổi các tham số của quá trình tổng hợp khi cần thiết. Cũng cần được hiểu rằng việc biến đổi nhóm chức đơn giản (xem, ví dụ, Larock, R.C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd edition (Wiley, 1999) có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Nói chung, thành phần khởi đầu có thể thu được từ các nguồn như Sigma Aldrich, Combi-Blocks, Oakwood Chemicals, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, and Fluorochem USA, v.v. hoặc được tổng hợp theo các nguồn đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (xem, ví dụ, Smith, M.B. and J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th edition (Wiley, 2007)) hoặc được điều chế như được mô tả trong bản mô tả này.

Cũng cần được hiểu rằng trong phần mô tả sau đây, việc kết hợp các phân tử thể và/hoặc các biến của công thức được mô tả chỉ cho phép nếu các đóng góp đó

tạo ra hợp chất ổn định.

Cũng sẽ được hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này là trong quy trình được mô tả dưới đây nhóm chức của các hợp chất trung gian có thể cần được bảo vệ bằng các nhóm bảo vệ thích hợp. Các nhóm chức này bao gồm hydroxy, amino, mercapto và axit carboxylic. Nhóm bảo vệ thích hợp cho hydroxy bao gồm trialkylsilyl hoặc diarylalkylsilyl (ví dụ, *t*-butyldimethylsilyl, *t*-butyldiphenylsilyl hoặc trimethylsilyl), tetrahydropyranyl, benzyl, và tương tự. Nhóm bảo vệ thích hợp cho amino bao gồm *t*-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, trimethylsilyletoxymethyl và tương tự. Nhóm bảo vệ thích hợp cho mercapto bao gồm -C(O)-R" (trong đó R" là alkyl, aryl hoặc aralkyl), *p*-methoxybenzyl, trityl và tương tự. Nhóm bảo vệ thích hợp cho axit carboxylic bao gồm alkyl, aryl hoặc arylalkyl este.

Nhóm bảo vệ có thể được bổ sung hoặc loại bỏ theo các kỹ thuật tiêu chuẩn, đã được biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và như được mô tả trong bản mô tả này.

Việc sử dụng nhóm bảo vệ được mô tả chi tiết trong Greene, T.W. and P.G.M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (current edition), Wiley. Nhóm bảo vệ cũng có thể là nhựa polyme như nhựa Wang hoặc nhựa 2-clotrityl-clorua.

Cũng sẽ được hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, mặc dù dẫn xuất được bảo vệ của hợp chất theo sáng chế có thể không có được được tính theo đúng nghĩa, nhưng chúng có thể được sử dụng cho động vật có vú và sau đó được chuyển hóa trong cơ thể để tạo ra hợp chất theo sáng chế có hoạt tính dược lý. Do vậy, các dẫn xuất này có thể được mô tả ở dạng "tiền dược chất". Tất cả các tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

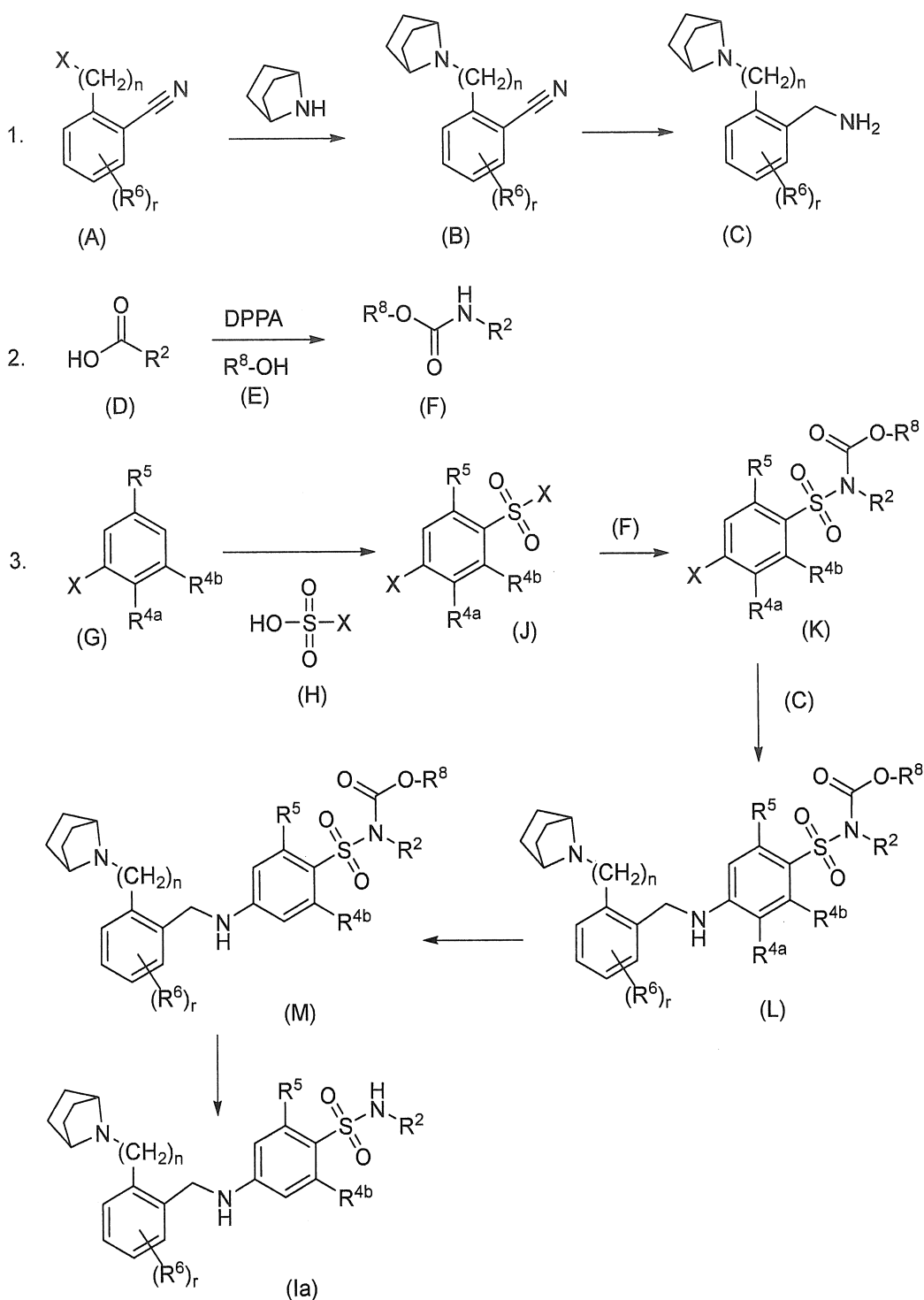
Hợp chất có công thức (I) có thể chứa ít nhất một nguyên tử cacbon không đối xứng và do đó có thể tồn tại ở dạng racemat, chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang. Chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang cụ thể có thể được điều chế bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu bất đối xứng thích hợp. Theo cách khác, hỗn hợp đồng phân không đối quang

hoặc hỗn hợp raxemic của hợp chất có công thức (I) có thể được phân giải thành chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang tương ứng của chúng. Phương pháp phân giải hỗn hợp đồng phân không đối quang hoặc hỗn hợp raxemic của hợp chất có công thức (I), như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc hợp chất trung gian được điều chế trong bản mô tả này, cũng được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, E.L. Eliel and S.H. Wilen, trong *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley & Sons: New York, 1994; Chapter 7, và các tài liệu tham khảo được trích dẫn trong đó). Quy trình thích hợp như kết tinh (ví dụ, kết tinh ưu tiên, kết tinh ưu tiên khi có mặt chất phụ gia), biến đổi không đối xứng của raxemat, phân tách hóa học (ví dụ, tạo thành và phân tách các chất đồng phân không đối quang như hỗn hợp muối đồng phân không đối quang hoặc việc sử dụng các chất phân giải khác; phân tách thông qua phức chất và các hợp chất kèm theo), phân giải động học (ví dụ, với xúc tác titan tartrat), phân giải enzym (ví dụ, lipaza trung gian) và phân tách sắc ký (ví dụ, HPLC với pha tĩnh bất đối xứng và/hoặc với công nghệ mô phỏng tầng chuyển động, hoặc sắc ký lỏng siêu tới hạn và các kỹ thuật liên quan) là một số ví dụ có thể được áp dụng (xem ví dụ, T.J. Ward, *Analytical Chemistry*, 2002, 2863-2872).

Điều chế hợp chất có công thức (I)

Hợp chất có công thức (Ia) là hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế trong đó q là 1, mỗi R^{3a} và R^{3b} là hydro, và R^7 là azabixyclo[2.2.1]heptanylmetyl, và mỗi r, R^1 , R^2 , R^5 và R^6 là như được định nghĩa trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế và có thể được điều chế bằng phương pháp được mô tả dưới đây trong Sơ đồ phản ứng 1 trong đó n là 1 đến 6, mỗi X độc lập là flo, clo hoặc brom, R^{4a} là brom, R^{4b} là flo, R^8 là alkyl và DPPA là diphenyl phosphoryl azit:

Sơ đồ phản ứng 1



Hợp chất có công thức (A), (B), (D), (E), (G) và (H) là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc bằng phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Nói chung, hợp chất có công thức (Ia) được điều chế như được mô tả ở trên trong Sơ đồ phản ứng 1 như sau:

Hợp chất có công thức (A) được xử lý đầu tiên bằng azabicyclo[2.2.1]heptan

trong điều kiện phản ứng tiêu chuẩn, như, nhưng không giới hạn ở, việc sử dụng dung môi aprotic phân cực, như, nhưng không giới hạn ở, dimetyl sulfoxit, với sự có mặt của bazơ, như, nhưng không giới hạn ở, kali cacbonat, ở nhiệt độ khoảng từ 0°C đến 80°C, trong khoảng từ 1 đến 48 giờ để thu được hợp chất có công thức (B).

Hợp chất có công thức (B) sau đó được xử lý trong điều kiện hydro hóa xúc tác tiêu chuẩn, như sử dụng Raney-Ni với sự có mặt của amoni hydroxit, để thu được hợp chất có công thức (C).

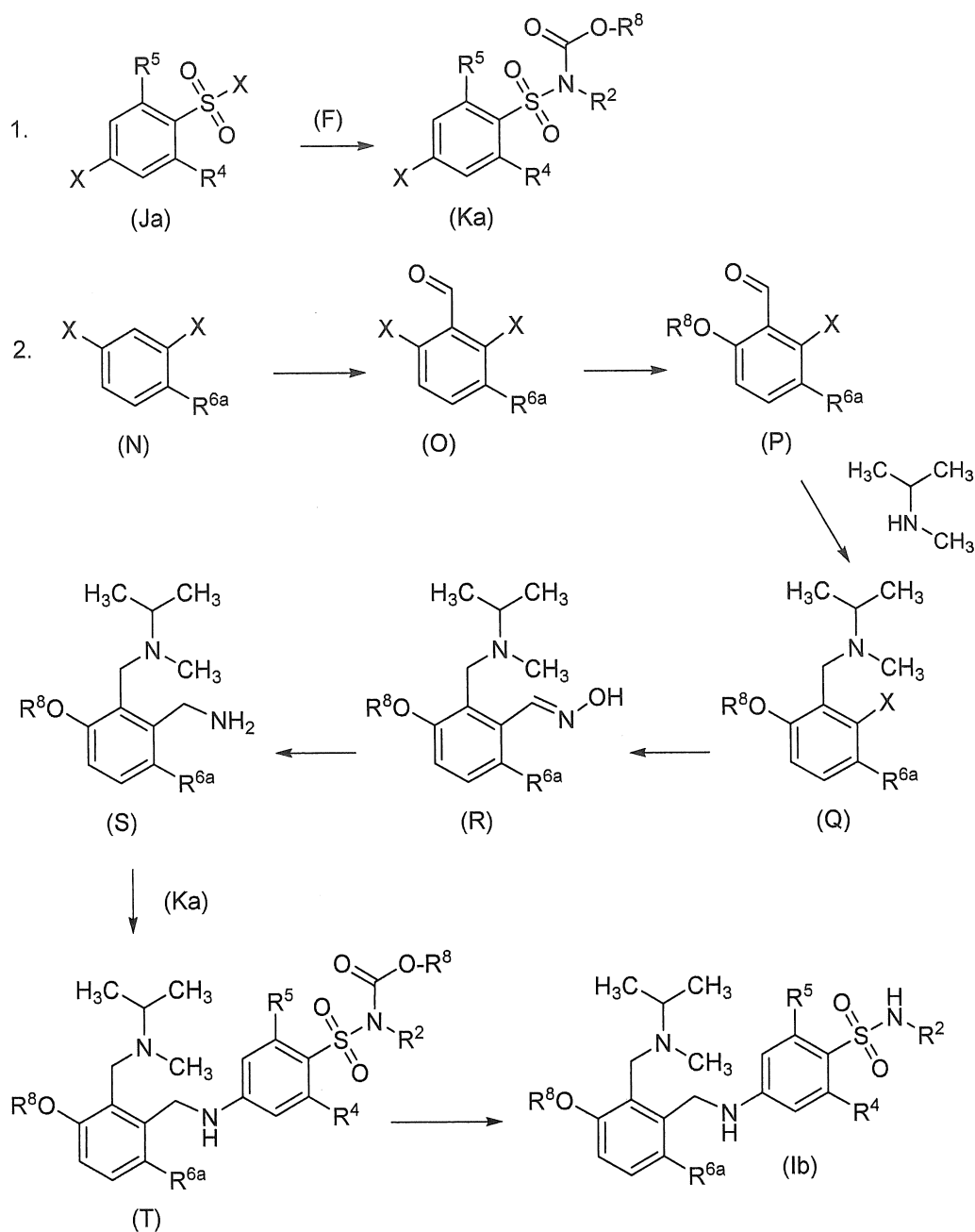
Hợp chất có công thức (D) được xử lý bằng azit thích hợp, như diphenyl phosphoryl azit và hợp chất có công thức (E) trong điều kiện sắp xếp lại Schmidt tiêu chuẩn để tạo thành hợp chất có công thức (F).

Hợp chất có công thức (G) được xử lý bằng lượng dư hợp chất có công thức (H) trong điều kiện sulfonyl hóa aren tiêu chuẩn để tạo thành hợp chất có công thức (J). Hợp chất có công thức (F) sau đó được xử lý bằng hợp chất có công thức (J) trong điều kiện sulfonyl hóa carbamat tiêu chuẩn để tạo thành hợp chất có công thức (K). Hợp chất có công thức (K) sau đó được xử lý bằng hợp chất có công thức (C) trong điều kiện thế ái nhân thơm tiêu chuẩn, như, nhưng không giới hạn ở, việc sử dụng dung môi aprotic phân cực, như, nhưng không giới hạn ở, dimetyl sulfoxit, với sự có mặt của bazơ, như *N,N*-diisopropyletylamin, ở nhiệt độ khoảng từ 0°C đến 80°C, trong khoảng từ 1 đến 48 giờ để tạo thành hợp chất có công thức (L).

Hợp chất có công thức (L) sau đó được xử lý trong điều kiện loại halogen sớm aren tiêu chuẩn để tạo thành hợp chất có công thức (M), mà sau đó được xử lý trong điều kiện khử bảo vệ nitơ tiêu chuẩn để tạo thành hợp chất có công thức (Ia).

Hợp chất có công thức (Ib) là hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế trong đó q là 1, r là 2, R¹ là hydro, mỗi R^{3a} và R^{3b} là hydro, R⁴ là halo, một R⁶ là halo, một R⁶ là alkoxy (-OR⁸) và R⁷ là ((metyl)(prop-2-yl)amino)metyl, và mỗi R² và R⁵ là như được định nghĩa trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế và có thể được điều chế bằng phương pháp được mô tả dưới đây trong Sơ đồ phản ứng 2 trong đó mỗi X độc lập là flo, clo hoặc brom, R^{6a} là halo và R⁸ là alkyl:

Sơ đồ phản ứng 2



Hợp chất có công thức (F) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả ở trên trong Sơ đồ phản ứng 1. Hợp chất có công thức (Ja) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả ở trên trong Sơ đồ phản ứng 1 cho hợp chất có công thức (J). Hợp chất có công thức (N) có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc bằng phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Nói chung, hợp chất có công thức (Ib) được điều chế như được mô tả ở trên trong Sơ đồ phản ứng 2 như sau:

Hợp chất có công thức (Ja) được xử lý bằng hợp chất có công thức (F) để tạo

thành hợp chất có công thức (Ka) theo cách tương tự như được mô tả ở trên trong Sơ đồ phản ứng 1 để điều chế hợp chất có công thức (K) từ hợp chất có công thức (J) và hợp chất có công thức (F).

Hợp chất có công thức (N) được xử lý trong điều kiện formyl hóa aren tiêu chuẩn để tạo ra hợp chất aldehyt có công thức (O), sau đó được xử lý trong điều kiện thế ái nhân thơm tiêu chuẩn để tạo thành hợp chất có công thức (P).

Hợp chất có công thức (P) sau đó được xử lý trong điều kiện amin hóa khử tiêu chuẩn để tạo thành hợp chất có công thức (Q).

Hợp chất có công thức (Q) sau đó được xử lý trong điều kiện hình thành trao đổi kim loại-halogen/formyl hóa/oxim tiêu chuẩn để tạo thành hợp chất có công thức (R).

Hợp chất có công thức (R) sau đó được xử lý trong điều kiện khử oxim tiêu chuẩn để tạo thành hợp chất có công thức (S), sau đó được xử lý bằng hợp chất có công thức (Ka) trong điều kiện phản ứng thế ái nhân thơm tiêu chuẩn, như, nhưng không giới hạn ở, việc sử dụng dung môi aprotic phân cực, như, nhưng không giới hạn ở, dimetyl sulfoxit, với sự có mặt của bazơ, như *N,N*-diisopropyletylamin, ở nhiệt độ khoảng từ 0°C đến 80°C, trong khoảng từ 1 đến 48 giờ để tạo thành hợp chất có công thức (T).

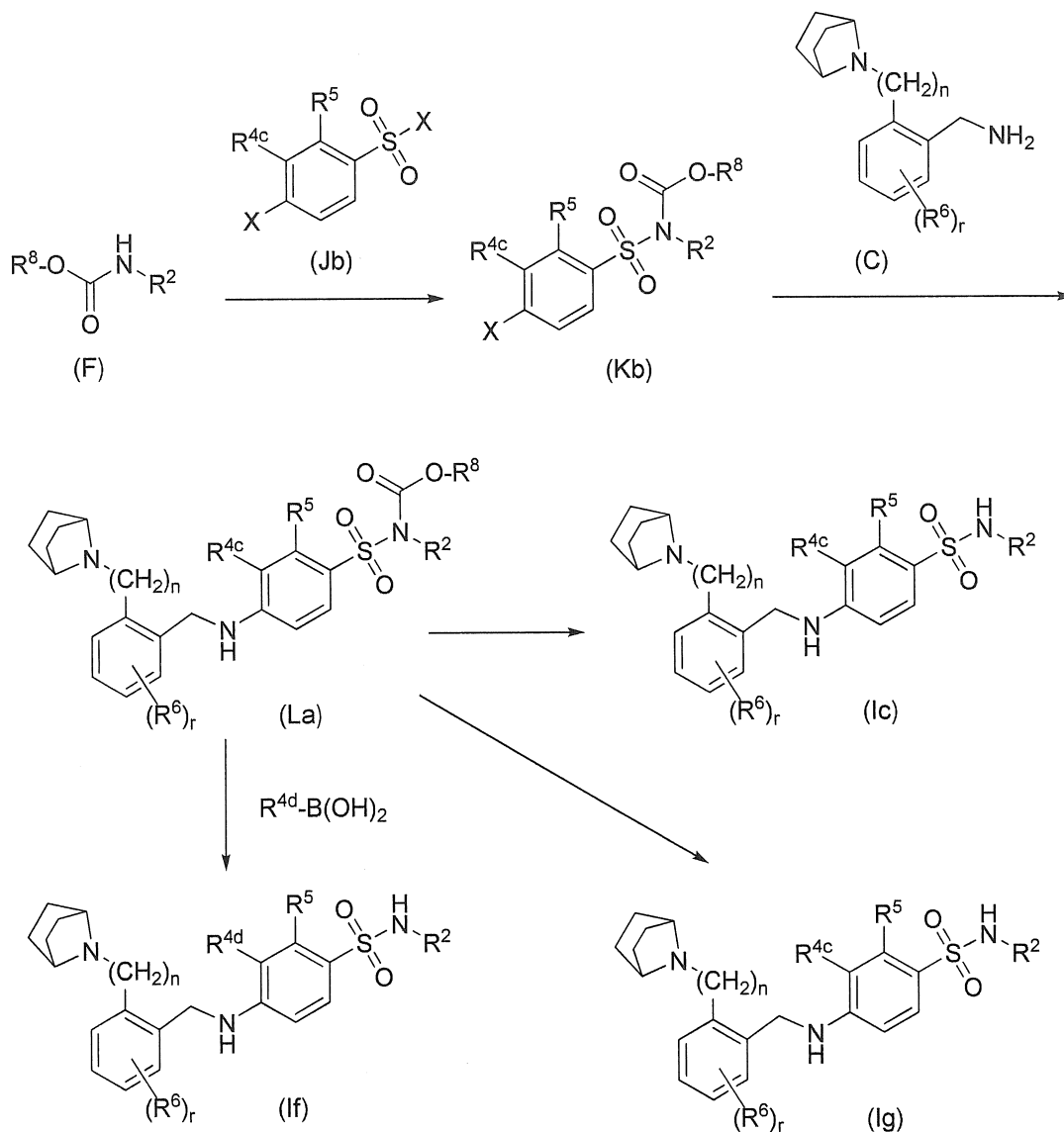
Hợp chất có công thức (T) sau đó được xử lý trong điều kiện khử bảo vệ nito tiêu chuẩn để tạo thành hợp chất có công thức (Ib).

Theo cách khác, hợp chất có công thức (P) trong đó R⁸ là metyl được xử lý trong điều kiện khử metyl hóa tiêu chuẩn, như, nhưng không giới hạn ở, xử lý bằng bo tribromua, để tạo thành hợp chất hydroxy tương ứng, sau đó được xử lý bằng alkyl halogenua trong điều kiện tổng hợp ete Williamson tiêu chuẩn để tạo thành hợp chất alkoxy tương ứng, sau đó được xử lý trong điều kiện tương tự như được mô tả ở trên từ việc điều chế hợp chất có công thức (Q) để tạo thành hợp chất có công thức (Ib).

Hợp chất có công thức (Ic), công thức (If) và công thức (Ig) là hợp chất có công thức (I), như được mô tả ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế trong đó q là 1, mỗi R^{3a} và R^{3b} là hydro, và R⁷ là azabicyclo[2.2.1]heptanylmetyl,

và mỗi r , R^1 , R^2 , R^5 và R^6 là như được định nghĩa trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế và có thể được điều chế bằng phương pháp được mô tả dưới đây trong Sơ đồ phản ứng 3 trong đó n là 1 đến 6, mỗi X độc lập là flo, clo hoặc brom, R^{4d} là alkyl, R^{4c} là clo hoặc flo và R^8 là alkyl:

Sơ đồ phản ứng 3



Hợp chất có công thức (F), (Jb) và (C) có thể được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Nói chung, hợp chất có công thức (Ia) được điều chế như được mô tả ở trên trong Sơ đồ phản ứng 3 như sau:

Hợp chất có công thức (F) được xử lý bằng hợp chất có công thức (Ja) trong điều kiện sulfonyl hóa carbamat tiêu chuẩn để tạo thành hợp chất có công thức (Kb). Hợp chất có công thức (Kb) sau đó được xử lý bằng hợp chất có công thức (C) trong điều kiện thế ái nhân thơm tiêu chuẩn, như, nhưng không giới hạn ở, việc

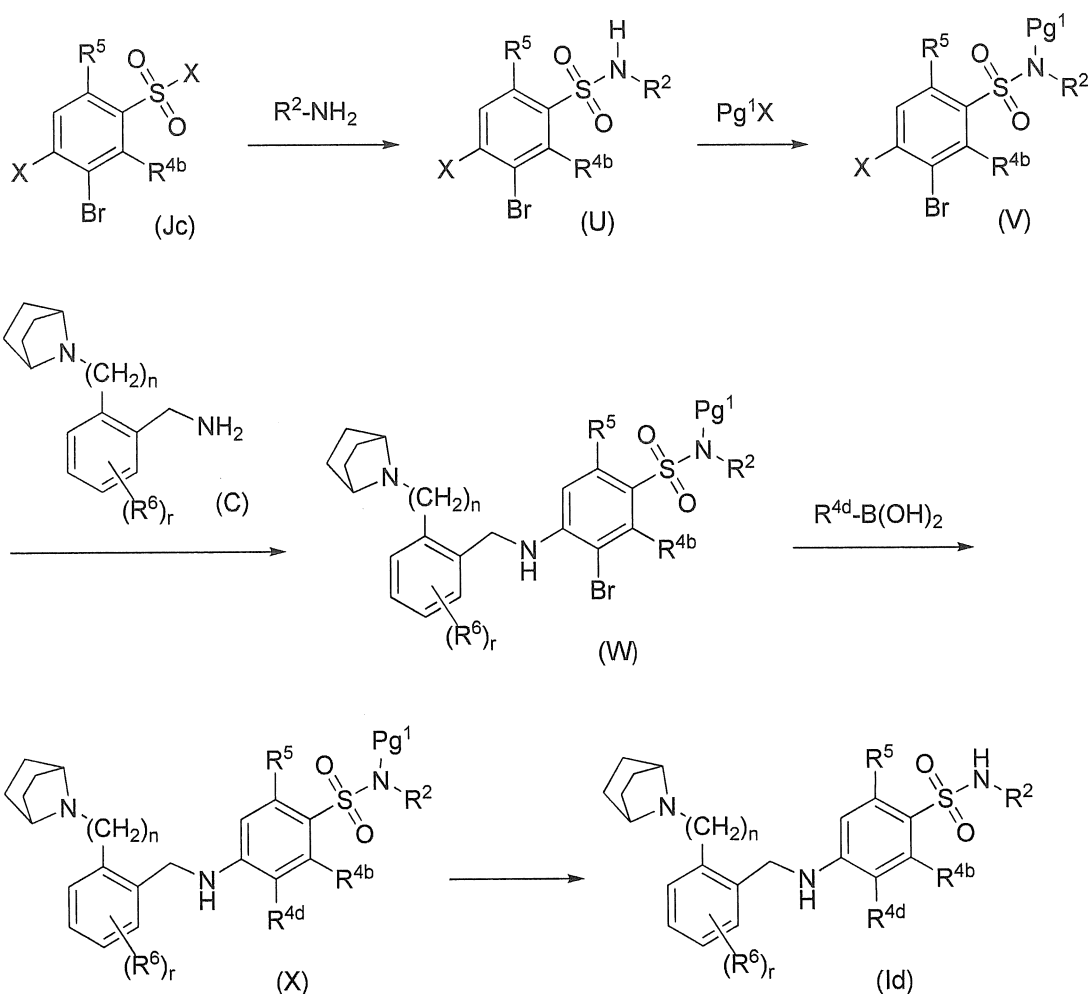
sử dụng dung môi aprotic phân cực, như, nhưng không giới hạn ở, dimetyl sulfoxit, với sự có mặt của bazơ, như *N,N*-diisopropyletylamin, ở nhiệt độ khoảng từ 0°C đến 80°C, trong khoảng từ 1 đến 48 giờ để tạo thành hợp chất có công thức (La), sau đó được xử lý trong điều kiện khử bảo vệ nitơ tiêu chuẩn để tạo thành hợp chất có công thức (Ic).

Theo cách khác, hợp chất có công thức (La) được phản ứng với dẫn xuất axit boronic, như, nhưng không giới hạn ở, $R^{4d}\text{-B(OH)}_2$, trong điều kiện ghép cặp Suzuki-Miyaura tiêu chuẩn, như, nhưng không giới hạn ở, việc sử dụng dung môi như, nhưng không giới hạn ở, 1,4-dioxan, với sự có mặt của bazơ, như, nhưng không giới hạn ở, kali phosphat tribasic, và với sự có mặt của xúc tác paladi gồm, ví dụ, nhưng không giới hạn ở, *tetrakis*(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc paladi(II) axetat và trixyclohexylphosphin tetrafloroborat, ở nhiệt độ khoảng từ nhiệt độ môi trường đến khoảng 150°C, trong khoảng từ 30 phút đến 16 giờ để tạo ra sản phẩm, sau đó được khử bảo vệ trong điều kiện khử bảo vệ nitơ tiêu chuẩn để tạo thành hợp chất có công thức (If).

Hợp chất có công thức (La) được tùy ý xử lý trong điều kiện khử bảo vệ nitơ để tạo thành hợp chất có công thức (Ig).

Hợp chất có công thức (Id) là hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế trong đó q là 2, mỗi R^{3a} và R^{3b} là hydro, R^7 là azabixyclo[2.2.1]heptanylmetyl, và mỗi r , R^1 , R^2 , R^5 và R^6 là như được định nghĩa trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế và có thể được điều chế bằng phương pháp được mô tả dưới đây trong Sơ đồ phản ứng 3 trong đó n là 1 đến 6, mỗi X là flo, clo hoặc brom, R^{4d} là alkyl, R^{4b} là flo và Pg^1 là nhóm bảo vệ nitơ, như 4-metoxymethyl hoặc 2-(trimetylsilyl)etoxi:

Sơ đồ phản ứng 4



Hợp chất có công thức (Jc) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả ở trên trong Sơ đồ phản ứng 1 cho hợp chất có công thức (J). Hợp chất có công thức (C) được điều chế theo cách tương tự được mô tả ở trên trong Sơ đồ phản ứng 1 cho hợp chất có công thức (C). Nói chung, hợp chất có công thức (Id) được điều chế như được mô tả ở trên trong Sơ đồ phản ứng 4 như sau:

Hợp chất có công thức R^2-NH_2 , có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, được xử lý bằng hợp chất có công thức (Jc) trong điều kiện tạo thành sulfonamit tiêu chuẩn để tạo thành hợp chất có công thức (U).

Hợp chất có công thức (U) được bảo vệ trong các điều kiện bảo vệ nitơ tiêu chuẩn để tạo thành hợp chất có công thức (V).

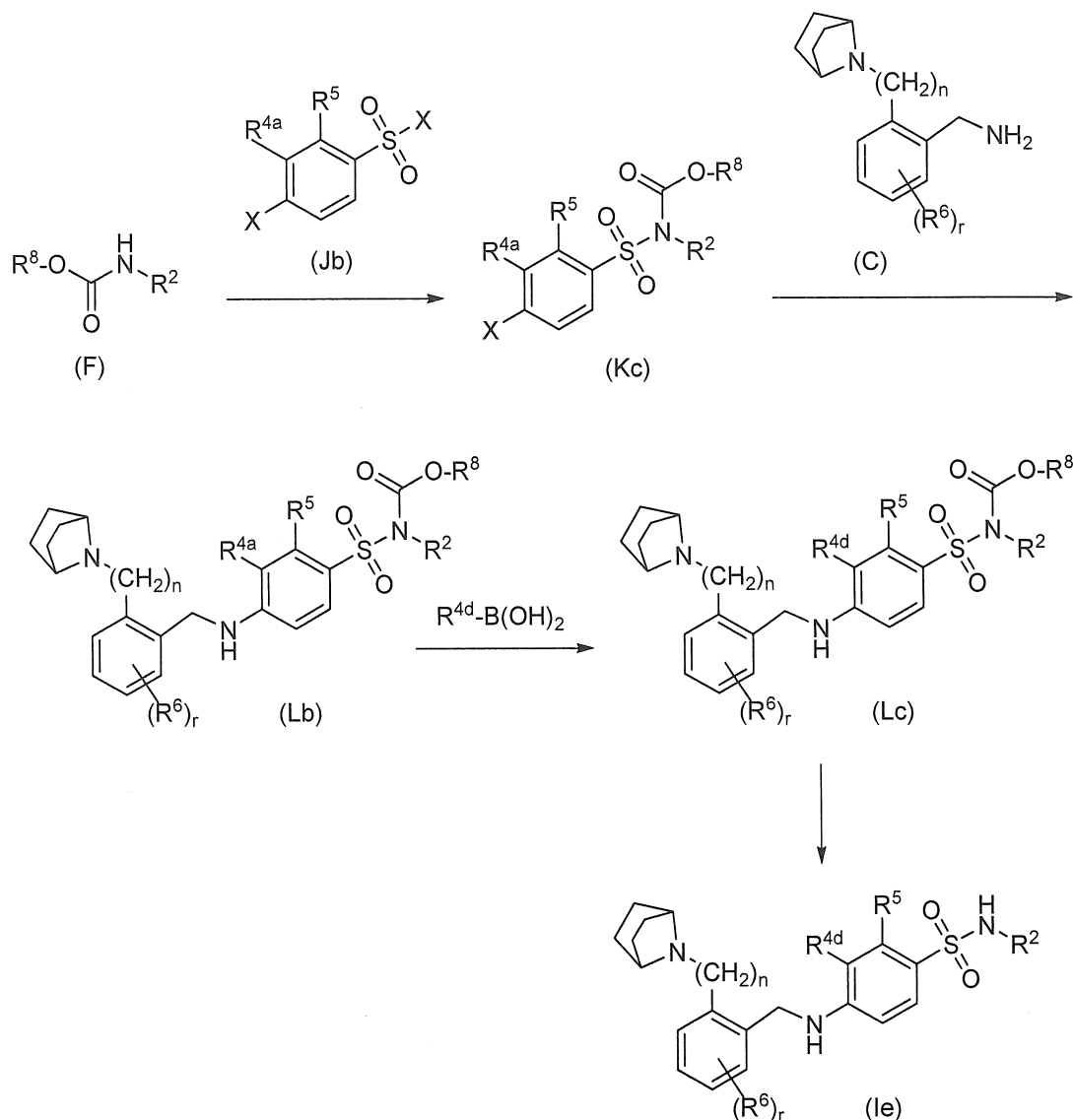
Hợp chất có công thức (V) sau đó được xử lý bằng hợp chất có công thức (C) trong điều kiện thế ái nhân thom tiêu chuẩn, như, nhưng không giới hạn ở, việc sử

dụng dung môi aprotic phân cực, như, nhưng không giới hạn ở, dimethyl sulfoxit, với sự có mặt của bazơ, như *N,N*-diisopropyletylamin, ở nhiệt độ khoảng từ 0°C đến 80°C, trong khoảng từ 1 đến 48 giờ để tạo thành hợp chất có công thức (W).

Hợp chất có công thức (W) sau đó được phản ứng với dẫn xuất axit boronic như, nhưng không giới hạn ở, $R^{4d}\text{-B(OH)}_2$, trong điều kiện ghép cặp Suzuki-Miyaura tiêu chuẩn, như, nhưng không giới hạn ở, việc sử dụng dung môi, như, nhưng không giới hạn ở, 1,4-dioxan, với sự có mặt của bazơ, như, nhưng không giới hạn ở, kali phosphat tribasic, và với sự có mặt của xúc tác paladi gồm, ví dụ, nhưng không giới hạn ở, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc paladi(II) axetat và trixyclohexylphosphin tetrafloroborat, ở nhiệt độ khoảng từ nhiệt độ môi trường đến khoảng 150°C, trong khoảng 30 phút đến 16 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (X), được khử bảo vệ trong điều kiện khử bảo vệ nitơ tiêu chuẩn để tạo thành hợp chất có công thức (Id).

Hợp chất có công thức (Ie) là hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế trong đó q là 1, mỗi R^{3a} và R^{3b} là hydro, một R^4 là alkyl và R^4 khác là halo, R^7 là azabixyclo[2.2.1]heptanylmetyl, và mỗi r, R^1 , R^2 , R^5 và R^6 là như được định nghĩa trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế và có thể được điều chế bằng phương pháp được mô tả dưới đây trong Sơ đồ phản ứng 5 trong đó n là 1 đến 6, X là flo, clo hoặc brom, R^{4a} là brom, R^{4d} là alkyl, và R^8 là alkyl:

Sơ đồ phản ứng 5



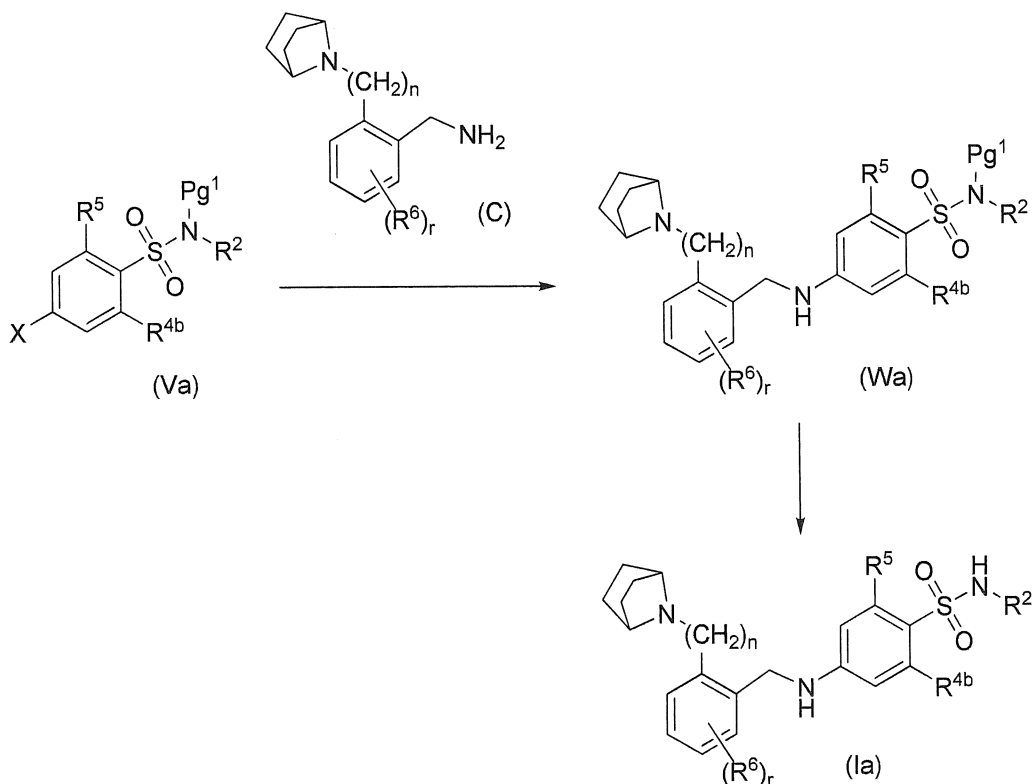
Hợp chất có công thức (F) được điều chế như được mô tả ở trên trong Sơ đồ phản ứng 1. Hợp chất có công thức (Jb) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả trong bản mô tả này cho hợp chất có công thức (J). Hợp chất có công thức (C) như được mô tả ở trên trong Sơ đồ phản ứng 1. Nói chung, hợp chất có công thức (Ie) được điều chế như được mô tả ở trên trong Sơ đồ phản ứng 5 như sau:

Hợp chất có công thức (F) được xử lý đầu tiên trong điều kiện sulfonyl hóa carbamat tiêu chuẩn để tạo thành hợp chất có công thức (Kc), sau đó được xử lý bằng hợp chất có công thức (C) trong điều kiện thế ái nhân thơm tiêu chuẩn, như, nhưng không giới hạn ở, với sự có mặt của bazơ, như, nhưng không giới hạn ở, dimethyl sulfoxit, với sự có mặt của bazơ, như *N,N*-diisopropyletylamin, ở nhiệt độ môi trường trong khoảng từ 1 đến 20 giờ để tạo thành hợp chất có công thức (Lb).

Hợp chất có công thức (Lb) sau đó được phản ứng với dẫn xuất axit boronic như, nhưng không giới hạn ở, R^{4d} -B(OH)₂, trong điều kiện ghép cặp Suzuki-Miyaura tiêu chuẩn, như, nhưng không giới hạn ở, việc sử dụng dung môi, như, nhưng không giới hạn ở, 1,4-dioxan, với sự có mặt của bazơ, như, nhưng không giới hạn ở, kali phosphat tribasic, và với sự có mặt của xúc tác paladi gồm, ví dụ, nhưng không giới hạn ở, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc paladi(II) axetat và trixyclohexylphosphin tetrafloroborat, ở nhiệt độ khoảng từ nhiệt độ môi trường đến khoảng 150°C, trong khoảng từ 30 phút đến 16 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (Lc), được khử bảo vệ trong điều kiện khử bảo vệ nitơ tiêu chuẩn để tạo thành hợp chất có công thức (Ie).

Hợp chất có công thức (Ia) như được mô tả ở trên trong Sơ đồ phản ứng 1 cũng được điều chế bằng phương pháp được mô tả dưới đây trong Sơ đồ phản ứng 6 trong đó q là 1, mỗi R^{3a} và R^{3b} là hydro, và R^7 là azabixyclo[2.2.1]heptanylmetyl, và mỗi r, R^1 , R^2 , R^5 và R^6 là như được định nghĩa trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế và trong đó n là 1 đến 6, X là flo, clo hoặc brom, R^{4b} là flo và Pg^1 là nhóm bảo vệ nitơ, như 4-metoxycarbonyl hoặc 2-(trimethylsilyl)etoxycarbonyl:

Sơ đồ phản ứng 6



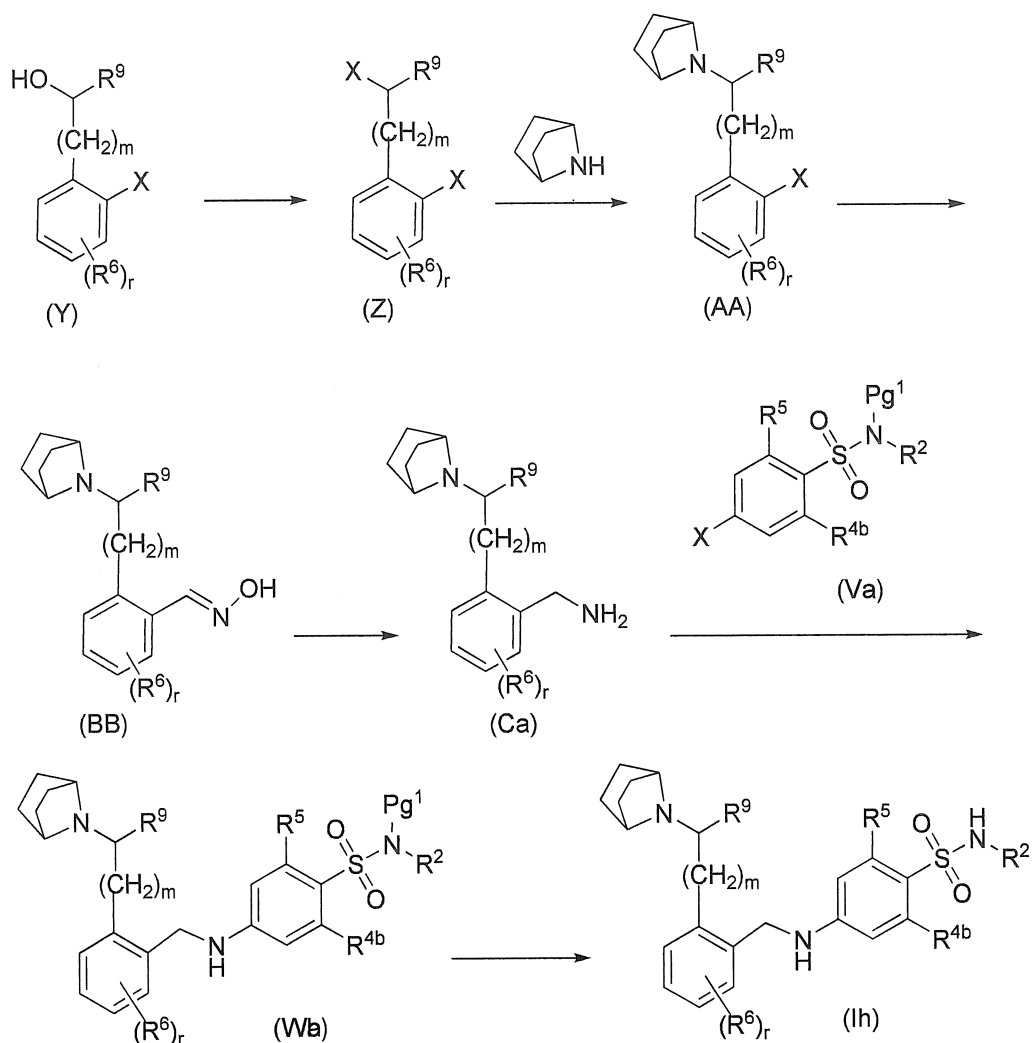
Hợp chất có công thức (Va) có thể được điều chế bằng phương pháp được

mô tả trong bản mô tả này cho hợp chất có công thức (V) hoặc bằng phương pháp được mô tả trong công bố đơn PCT số WO 2018/106284. Hợp chất có công thức (C) được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Nói chung, hợp chất có công thức (Ia) được điều chế như được mô tả ở trên trong Sơ đồ phản ứng 6 như sau:

Hợp chất có công thức (Va) được xử lý đầu tiên bằng hợp chất có công thức (C) trong điều kiện thể ái nhân thơm tiêu chuẩn, như, nhưng không giới hạn ở, việc sử dụng dung môi aprotic phân cực, như, nhưng không giới hạn ở, dimethyl sulfoxit, với sự có mặt của bazơ, như kali cacbonat, để tạo thành hợp chất có công thức (Wa), sau đó được khử bảo vệ trong điều kiện khử bảo vệ nitơ tiêu chuẩn để tạo thành hợp chất có công thức (Ia).

Hợp chất có công thức (Ih) là hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế trong đó q là 1, mỗi R^{3a} và R^{3b} là hydro, và R^7 là azabixyclo[2.2.1]heptanylmethyl và mỗi r, R^1 , R^2 , R^5 và R^6 là như được định nghĩa trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế và được điều chế như được mô tả dưới đây trong Sơ đồ phản ứng 7 trong đó m là 0 đến 5, mỗi X độc lập là flo, clo hoặc brom, R^{4b} là flo và R^9 là hydro hoặc methyl, và Pg^1 là nhóm bảo vệ nitơ, như 4-metoxymethyl hoặc 2-(trimethylsilyl)etoxy:

Sơ đồ phản ứng 7



Hợp chất có công thức (Y) có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Hợp chất có công thức (C) và (Va) được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong bản mô tả này hoặc bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Nói chung, hợp chất có công thức (Ih) được điều chế như được mô tả ở trên trong Sơ đồ phản ứng 7 như sau:

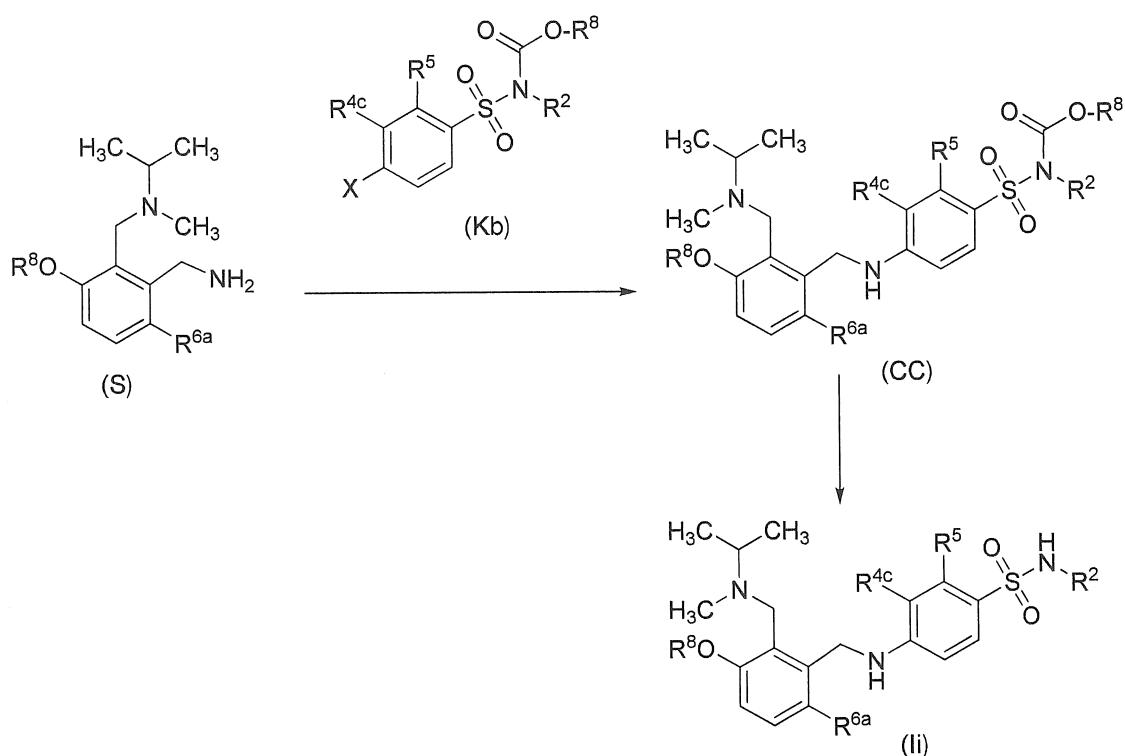
Hợp chất có công thức (Y) được xử lý đầu tiên bằng chất brom hóa trong điều kiện phản ứng Appel tiêu chuẩn để tạo thành hợp chất có công thức (Z), sau đó được xử lý bằng azabicyclo[2.2.1]heptan trong điều kiện phản ứng tiêu chuẩn, như, nhưng không giới hạn ở, việc sử dụng dung môi aprotic phân cực, như, nhưng không giới hạn ở, dimethyl sulfoxit, với sự có mặt của bazơ, như, nhưng không giới hạn ở, kali cacbonat, ở nhiệt độ khoảng từ 0°C đến khoảng 80°C , trong khoảng từ 1 đến 48 giờ để tạo thành hợp chất có công thức (AA). Hợp chất có công thức (AA)

sau đó được xử lý trong điều kiện hình thành trao đổi kim loại-halogen/formyl hóa/oxim tiêu chuẩn để tạo thành hợp chất có công thức (BB), sau đó được xử lý trong điều kiện khử oxim tiêu chuẩn để tạo thành hợp chất có công thức (Ca). Hợp chất có công thức (Ca) sau đó được xử lý bằng hợp chất có công thức (Va) trong điều kiện thế ái nhân thơm tiêu chuẩn, như, nhưng không giới hạn ở, việc sử dụng dung môi aprotic phân cực, như, nhưng không giới hạn ở, dimetyl sulfoxit, với sự có mặt của bazơ, như *N,N*-diisopropyletylamin, ở nhiệt độ khoảng từ 0°C đến khoảng 80°C, trong khoảng từ 1 đến 48 giờ để tạo thành hợp chất có công thức (Wa), sau đó được xử lý trong điều kiện khử bảo vệ nitơ tiêu chuẩn để tạo thành hợp chất có công thức (Ih).

Hợp chất có công thức (Ih) trong đó R⁸ là methyl được xử lý tiếp trong điều kiện phân giải bất đối xứng tiêu chuẩn, tốt hơn là bằng sắc ký lỏng điều chế siêu tới hạn, để tạo thành chất đồng phân đối ảnh riêng.

Hợp chất có công thức (Ii) là hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế trong đó q là 1, r là 2, mỗi R^{3a} và R^{3b} là hydro, và R⁷ là ((metyl)(prop-2-yl)amino)metyl, và mỗi R¹, R², và R⁵ là như được định nghĩa trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, và được điều chế như được mô tả dưới đây trong Sơ đồ phản ứng 8 trong đó X độc lập là flo, clo hoặc brom, R^{4c} là clo hoặc brom, R^{6a} là halo và R⁸ là alkyl:

Sơ đồ phản ứng 8

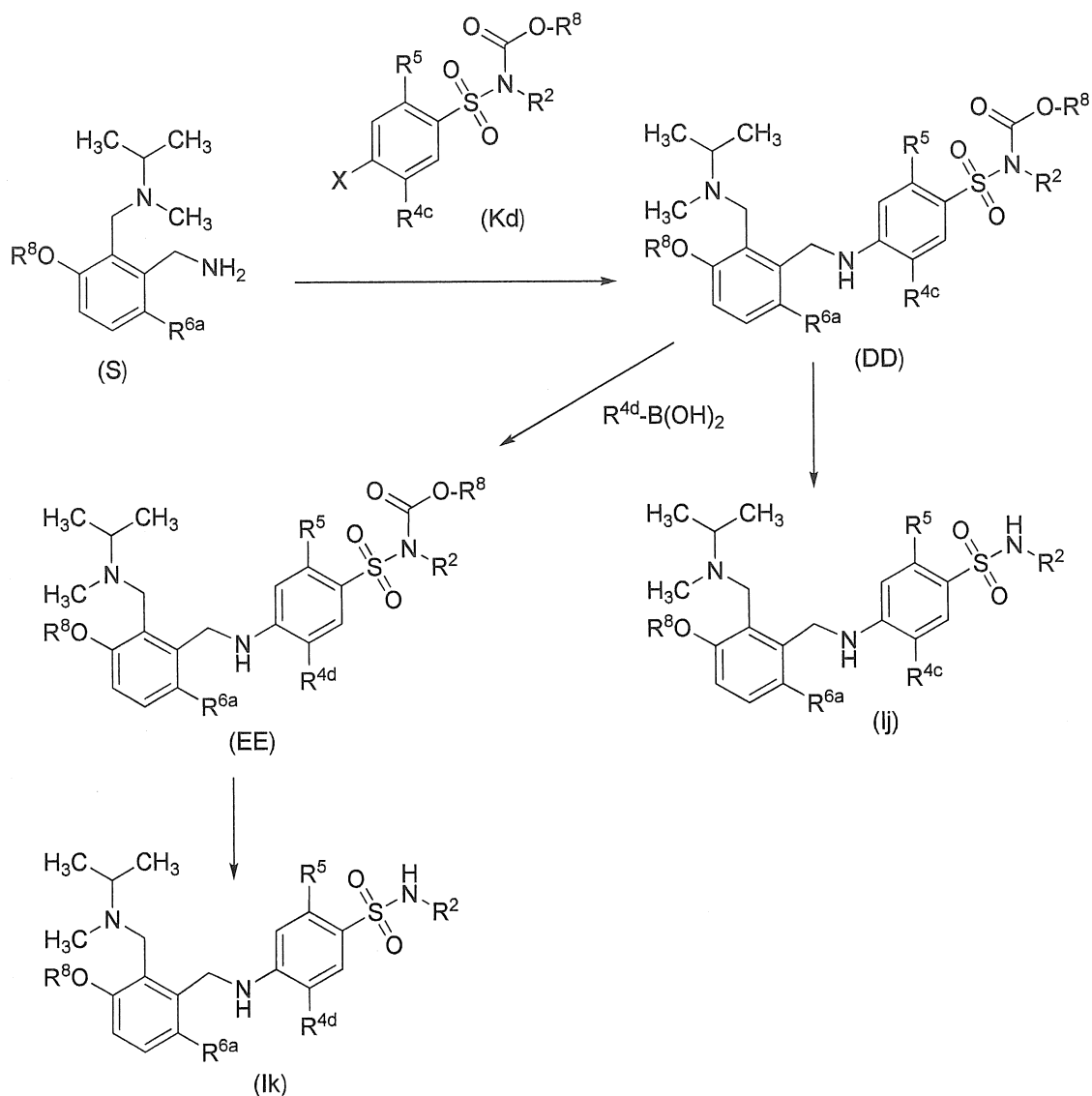


Hợp chất có công thức (S) và (Kb) được điều chế như được mô tả trong bản mô tả này. Nói chung, hợp chất có công thức (Ii) được điều chế như được mô tả ở trên trong Sơ đồ phản ứng 8 như sau:

Hợp chất có công thức (S) được xử lý đầu tiên bằng hợp chất có công thức (Kb) trong điều kiện phản ứng thể ái nhân thơm tiêu chuẩn, như, nhưng không giới hạn ở, việc sử dụng dung môi aprotic phân cực, như, nhưng không giới hạn ở, dimethyl sulfoxit, với sự có mặt của bazơ, như *N,N*-diisopropyletylamin, ở nhiệt độ khoảng từ 0°C đến khoảng 80°C , trong khoảng từ 1 đến 48 giờ để tạo thành hợp chất có công thức (CC), sau đó được xử lý trong điều kiện khử bảo vệ nitơ tiêu chuẩn để tạo thành hợp chất có công thức (Ii).

Hợp chất có công thức (Ij) và công thức (Ik) là hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế trong đó q là 1, r là 2, mỗi R^{3a} và R^{3b} là hydro, và R^7 là ((metyl)(prop-2-yl)amino)metyl, và mỗi R^1 , R^2 , và R^5 là như được định nghĩa trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, và được điều chế như được mô tả dưới đây trong Sơ đồ phản ứng 8 trong đó X độc lập là flo, clo hoặc brom, R^{4c} là clo hoặc brom, R^{4d} là alkyl, R^{6a} là halo và R^8 là alkyl:

Sơ đồ phản ứng 9



Hợp chất có công thức (S) và (Kd) được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Nói chung, hợp chất có công thức (Ij) được điều chế như được mô tả ở trên trong Sơ đồ phản ứng 9 như sau:

Hợp chất có công thức (S) được xử lý đầu tiên bằng hợp chất có công thức (Kd) trong điều kiện phản ứng thể ái nhân thơm tiêu chuẩn, như, nhưng không giới hạn ở, việc sử dụng dung môi aprotic phân cực, như, nhưng không giới hạn ở, dimethyl sulfoxit, với sự có mặt của bazơ, như *N,N*-diisopropyletylamin, ở nhiệt độ khoảng từ 0°C đến khoảng 80°C , trong khoảng từ 1 đến 48 giờ để tạo thành hợp chất có công thức (DD), sau đó được xử lý trong điều kiện khử bảo vệ nitơ tiêu chuẩn để tạo thành hợp chất có công thức (Ij).

Theo cách khác, hợp chất có công thức (DD) được phản ứng với dẫn xuất

axit boronic, như, nhưng không giới hạn ở, $R^{4d}\text{-B(OH)}_2$, trong điều kiện ghép cặp Suzuki-Miyaura tiêu chuẩn, như, nhưng không giới hạn ở, việc sử dụng dung môi như, nhưng không giới hạn ở, 1,4-dioxan, với sự có mặt của bazơ, như, nhưng không giới hạn ở, kali phosphat tribasic, và với sự có mặt của xúc tác paladi gồm, ví dụ, nhưng không giới hạn ở, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc paladi(II) axetat và trixyclohexylphosphin tetrafloroborat, ở nhiệt độ khoảng từ nhiệt độ môi trường đến khoảng 150°C , trong khoảng từ 30 phút đến 16 giờ để tạo thành hợp chất có công thức (EE), sau đó được khử bảo vệ trong điều kiện khử bảo vệ nitơ tiêu chuẩn để tạo thành hợp chất có công thức (Ik).

Tất cả các hợp chất được mô tả dưới đây đang được điều chế, mà có thể tồn tại ở dạng bazơ tự do hoặc axit tự do, có thể được chuyển thành muối được dùng của chúng bằng cách xử lý bằng bazơ hoặc axit hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp. Muối của hợp chất được điều chế dưới đây có thể được chuyển thành dạng bazơ tự do hoặc dạng axit tự do của chúng bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn. Ngoài ra, tất cả các hợp chất theo sáng chế chứa nhóm axit hoặc nhóm este có thể lần lượt được chuyển thành este hoặc axit tương ứng, bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc bằng phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

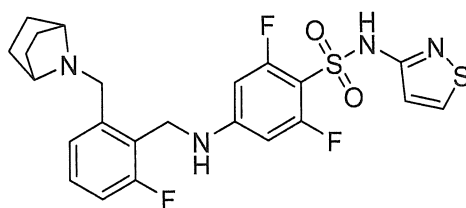
Các ví dụ sau, hướng đến việc tổng hợp hợp chất theo sáng chế, và các ví dụ sinh học sau cũng được đề xuất ở dạng hướng dẫn để hỗ trợ trong thực hiện sáng chế, và không nhằm mục đích giới hạn phạm vi sáng chế.

Theo ví dụ dưới đây, trừ khi có quy định khác, tất cả các giá trị nhiệt độ đều được thể hiện ở độ Celsius (độ C). Chất phản ứng đã có trên thị trường được mua từ nhà cung cấp như công ty Aldrich Chemical, Combi-Blocks, TCI hoặc Oakwood Chemicals và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trừ khi có quy định khác. Các phản ứng dưới đây thường được thực hiện trong áp suất dương của nitơ hoặc argon hoặc với ống sấy khô (trừ khi có quy định khác) trong dung môi khan, và bình phản ứng thường được lắp màng ngăn cao su để đưa cơ chất và chất phản ứng vào bằng xylanh. Đồ thủy tinh được sấy khô bằng lò và/hoặc được sấy bằng nhiệt. Hiệu suất chưa được tối ưu. Điểm nóng chảy được xác định trên thiết bị làm nóng

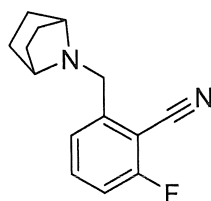
theo từng giai đoạn Büchi và không được hiệu chỉnh. Dữ liệu ^1H NMR, ^{19}F và ^{13}C NMR thu được trong dung dịch dung môi CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$, CD_3OD , CD_3CN , hoặc axeton- d_6 được đơteri hóa với độ dịch chuyển hóa học (δ) được báo cáo theo phần triệu (ppm: part-per-million) so với trimetylsilan (TMS: trimetylsilane) hoặc đỉnh dung môi không được đơteri hóa còn lại ở dạng chuẩn tham chiếu. Dữ liệu được báo cáo như sau, nếu có: độ dịch chuyển hóa học, độ bội, hằng số ghép cặp theo Hz, và số proton, nguyên tử flo hoặc nguyên tử cacbon. Khi độ bội đỉnh được báo cáo, các từ viết tắt sau được sử dụng: s (vạch đơn), d (vạch đôi), t (vạch ba), q (vạch bốn), m (nhiều vạch, br (được mở rộng), dd (vạch đôi kép), dt (vạch ba kép). Hằng số ghép cặp, khi được đưa ra, được báo cáo theo Hz (Hertz).

Ví dụ 1

Tổng hợp 4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(isothiazol-3-yl)benzensulfonamid



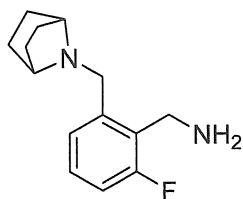
Bước 1. Điều chế 2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flobenzonitril



Dung dịch gồm 2-(brommetyl)-6-flobenzonitril (6,95 g, 32,5 mmol) và 7-azabixyclo[2.2.1]heptan hydroclorua (4,35 g, 32,5 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (60 mL) được bổ sung kali cacbonat (9,0 g, 65,2 mmol). Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ môi trường trong 12 giờ. Hỗn hợp sau đó được pha loãng với etyl axetat (400 mL) và nước (100 mL). Lớp nước được tách và được chiết bằng etyl axetat (2×100 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3×100 mL), được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và phần lọc được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien từ 0 đến 5% metanol trong diclometan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu vàng

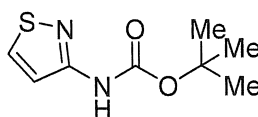
(6,40 g, hiệu suất 86%): MS (ES+) m/z 231,2 ($M + 1$).

Bước 2. Điều chế 2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flophenyl)metanamin



Huyền phù gồm 2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flobenzonitril (6,40 g, 189 mmol) và Raney-Ni (3 mL của khoảng ~50% khối lượng/khối lượng thể nhão chứa nước) trong metanol (210 mL) được bổ sung amoni hydroxit chứa nước 30% (7,5 mL). Hỗn dịch được khử khí trong chân không và được thổi hydro vài lần. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy trong khí quyển hydro (1 atm) ở nhiệt độ môi trường trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và phần lọc được cô đặc trong chân không. Cặn được hòa tan trong diclometan (250 mL) và dung dịch được làm khô bằng natri sulfat khan. Quá trình lọc và cô đặc phần lọc trong chân không đã tạo ra cặn được làm khô tiếp bằng chưng cất đẳng phí với toluen (2×50 mL), để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục ở dạng xirô màu nâu (6,70 g, hiệu suất định lượng) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,09 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,95 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,17 (t, $J = 2,0$ Hz, 2H), 2,09 (s, 2H), 1,72 (dd, $J = 0,7, 0,4$ Hz, 4H), 1,28-1,25 (m, 4H); MS (ES+) m/z 235,2 ($M + 1$).

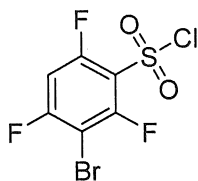
Bước 3. Điều chế *tert*-butyl isothiazol-4-ylcarbamate



Hỗn dịch khuấy gồm axit isothiazol-3-carboxylic (10,02 g, 77,6 mmol) trong *tert*-butanol khan (80 mL) và toluen khan (120 mL) được bổ sung từ từ triethylamin (13,0 mL, 93,12 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 5 phút và sau đó diphenyl phosphoryl azit (18,42 mL, 85,36 mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ, được làm ấm dần dần đến 85°C trong 1 giờ, và sau đó được gia nhiệt ở 85°C kèm khuấy trong 7 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng

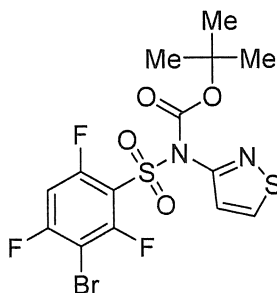
được pha loãng bằng ethyl axetat (150 mL) và natri bicacbonat chứa nước bão hòa (150 mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng ethyl axetat (2×100 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (150 mL), nước muối (150 mL), được làm khô bằng magie sulfat, và được lọc. Cô đặc phần lọc trong chân không tạo ra cặn, được tinh chế bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien từ 0 đến 10% ethyl axetat trong heptan. Việc tinh chế thêm bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien từ 0 đến 10% ethyl axetat trong diclometan, tạo thành hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn không màu (10,33 g, hiệu suất 66%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,56 (dd, $J = 4,9, 0,6$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 1,53 (s, 9H); MS (ES+) m/z 201,1 ($M + 1$).

Bước 4. Điều chế 3-brom-2,4,6-triflobenzensulfonyl clorua



2-brom-1,3,5-triflobenzen (50,0 g, 236,0 mmol) được bổ sung axit closulfonic (250 mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 12 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được rót lên nước đá và được chiết bằng ethyl axetat (2×500 mL). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và phần lọc được cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng ete dầu mỏ, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu vàng, đông đặc khi để yên (51,0 g, hiệu suất 70%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,03 (ddd, $J = 9,8, 7,8, 2,2$ Hz, 1H).

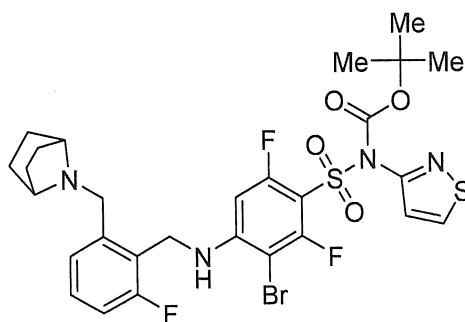
Bước 5. Điều chế *tert*-butyl ((3-brom-2,4,6-triflophenyl)sulfonyl)(isothiazol-3-yl)carbammat



Dung dịch *tert*-butyl isothiazol-3-ylcarbammat (6,03 g, 30,11 mmol) trong

tetrahydrofuran khan (150 mL) được bổ sung dung dịch liti bis(trimetylsilyl)amit 1M trong tetrahydrofuran (33 mL, 33,0 mmol) ở -78°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở -78°C , và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và được khuấy trong 1 giờ. Sau khi làm mát hỗn hợp phản ứng đến -78°C , dung dịch lạnh (-78°C) của 3-brom-2,4,6-triflobenzensulfonyl clorua (9,32 g, 30,11 mmol) trong tetrahydrofuran khan (150 mL) được bổ sung vào hỗn hợp bằng ống thông. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng đột ngột bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa (80 mL), và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (3×80 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô bằng magie sulfat, và được lọc. Quá trình cô đặc phần lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien từ 0 đến 10% etyl axetat trong heptan, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn không màu (8,35 g, hiệu suất 59%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,74 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 6,97 (ddd, $J = 9,9, 7,9, 2,1$ Hz, 1H), 1,39 (s, 9H); MS (ES +) m/z 472,8 ($M + 1$), 474,8 ($M + 1$).

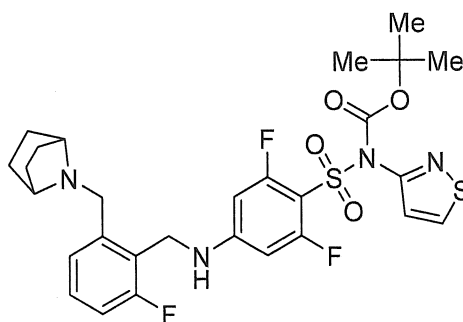
Bước 6. Điều chế *tert*-butyl ((4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-3-brom-2,6-diflophenyl)sulfonyl)(isothiazol-3-yl)carbamát



Hỗn hợp của *tert*-butyl ((3-brom-2,4,6-triflophenyl)sulfonyl)-(isothiazol-3-yl)carbamát (10,9 g, 23,03 mmol) và (2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flophenyl)metanamin (5,40 g, 23,03 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (95 mL) được bổ sung từng giọt *N,N*-diisopropyletylamin (12,00 mL, 69,09 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa (80 mL), và được chiết bằng etyl axetat (3×100 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (250 mL), được làm khô bằng magie sulfat khan, và được lọc. Cô đặc phần lọc

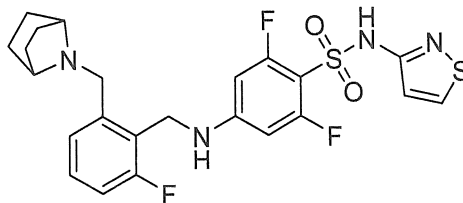
trong chân không tạo ra cặn, được hòa tan trong lượng tối thiểu diclometan. Sau đó nó được bổ sung từng giọt heptan đến khi dung dịch trở nên vẩn đục và hỗn hợp thu được được nghiền nhỏ sử dụng bể rung siêu âm. Kết tủa được lọc, được rửa bằng heptan (25 mL), và được làm khô để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục (10,4 g, hiệu suất 66%) ở dạng chất rắn không màu: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,08-6,98 (m, 2H), 6,54 (dd, $J = 13,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,35-6,28 (m, 1H), 4,68-4,59 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,28-3,18 (m, 2H), 1,82 (br s, 4H), 1,44-1,17 (m, 13H); MS (ES +) m/z 687,2 ($M + 1$), 689,2 ($M + 1$).

Bước 7. Điều chế *tert*-butyl ((4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flobenzyl)amino)-2,6-diflophenyl)sulfonyl)(isothiazol-3-yl)carbamate



Hỗn hợp của *tert*-butyl ((4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flobenzyl)amino)-3-brom-2,6-diflophenyl)sulfonyl)(isothiazol-3-yl)carbamate (19,22 g, 27,95 mmol) và triethylamin (39,0 mL, 279,5 mmol) trong 1,4-dioxan khan (280 mL) được bổ sung axit formic (5,27 mL, 139,8 mmol) và hỗn hợp được phun argon trong 20 phút. Hỗn hợp được bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (3,23 g, 2,80 mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 105°C trong 18 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng bằng etyl axetat (250 mL) và dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa (150 mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2×100 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được lọc qua đệm xelit. Phần lọc được rửa bằng nước muối (150 mL) và được làm khô bằng magie sulfat. Quá trình lọc và cô đặc phần lọc trong chân không tạo ra cặn, được nghiền nhỏ trong ethanol (150 mL). Chất rắn thu được được lọc và được tinh chế bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien từ 0 đến 20% metanol trong diclometan, để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn không màu (8,81 g, hiệu suất 52%): MS (ES+) m/z 609,2 ($M + 1$).

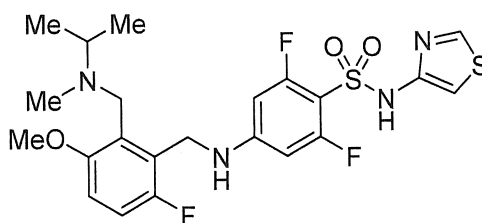
Bước 8. Điều chế 4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(isothiazol-3-yl)benzensulfonamit



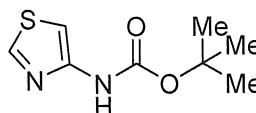
tert-butyl ((4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-2,6-diflophenyl)sulfonyl)(isothiazol-3-yl)carbamit (8,81 g, 14,47 mmol) được bổ sung etanol (360 mL) và nước (180 mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu trong 5 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Cặn được hòa tan trong etanol nóng và dung dịch thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được nghiền nhỏ với etanol để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn không màu (7,098 g, hiệu suất 96%); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,61 (s, 1H), 8,90 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,41-7,29 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 1H), 6,91 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,40-6,31 (m, 2H), 4,47-4,31 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,11 (s, 2H), 1,75-1,52 (m, 4H), 1,32-1,12 (m, 4H); ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 160,9, 160,6, 157,2, 153,5, 150,6, 141,7, 129,3, 125,7, 123,3, 114,2, 114,1, 102,7, 94,8, 58,8, 48,6, 36,9, 27,9; ^{19}F NMR (565 MHz, DMSO) δ -108,5, -117,7; MS (ES+) m/z 509,0 ($M + 1$).

Ví dụ 2

Tổng hợp 2,6-diflo-4-((6-flo-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)-3-metoxymetyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



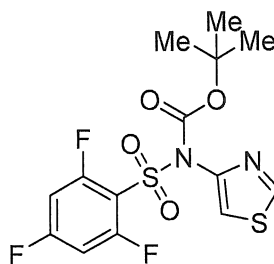
Bước 1. Điều chế *tert*-butyl thiazol-4-ylcarbamit



Dung dịch axit thiazol-4-carboxylic (150,0 g, 1,16 mol) trong *tert*-butanol

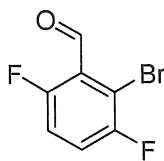
khan (1000 mL) được bổ sung từ từ triethylamin (156,7 g, 1,55 mol) và diphenyl phosphoryl azit (383,6 g, 1,39 mol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 0,5 giờ và sau đó được gia nhiệt đến 90°C trong 3 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được pha loãng bằng ete dầu mỏ (1000 mL) và nước (1000 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 12 giờ. Hỗn hợp được khuấy và bánh lọc được chiết bằng etyl axetat (3 × 1000 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3 × 1000 mL), được làm khô bằng natri sulfat khan, và được lọc. Cô đặc phần lọc tạo ra cặn được nghiền nhỏ với metanol (200 mL) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (100,0 g, hiệu suất 43%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,92 (br s, 1H), 8,65 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,35 (br s, 1H), 1,57 (s, 9H); MS (ES+) m/z 223,0 ($M + 23$).

Bước 2. Điều chế *tert*-butyl thiazol-4-yl((2,4,6-triflophenyl)sulfonyl)carbamate



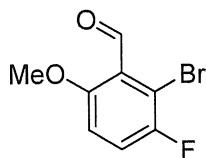
Dung dịch *tert*-butyl thiazol-4-ylcarbamate (140,0 g, 699,1 mmol) trong tetrahydrofuran khan (700 mL) được bổ sung dung dịch liti bis(trimetylsilyl)amit 1 M trong tetrahydrofuran (758,9 mL, 758,9 mmol) ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 0°C và được khuấy trong 20 phút. Sau khi làm mát hỗn hợp phản ứng đến -78°C, dung dịch 2,4,6-triflobenzensulfonyl clorua (175,0 g, 758,9 mmol) trong tetrahydrofuran khan (200 mL) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường, được khuấy trong 12 giờ, và sau đó được dừng đột ngột bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (200 mL). Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 × 1000 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (3 × 1000 mL), được làm khô bằng natri sulfat khan, và được lọc. Cô đặc trong chân không và nghiền nhỏ cặn trong metanol (100 mL) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn không màu (140,0 g, hiệu suất 58%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,85 (br t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 1,39 (s, 9H); MS (ES+) m/z 417,0 ($M + 23$).

Bước 3. Điều chế 2-brom-3,6-diflobenzaldehyt



Dung dịch 2-brom-1,4-diflobenzen (100 g, 518 mmol) trong tetrahydrofuran khan (500 mL) được bổ sung dung dịch liti diisopropylamit (61,1 g, 570 mmol) trong tetrahydrofuran khan (100 mL) trong 30 phút ở -78°C . Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở -78°C trong 1 giờ, và *N,N*-dimetylformamit (45,5 g, 622 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 30 phút, và sau đó được dừng đột ngột bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (200 mL). Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và được chiết bằng etyl axetat (500 mL). Các dịch chiết kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và phần lọc được cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng 5% etyl axetat trong ete dầu mỏ, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu không màu (69,0 g, hiệu suất 60%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10,35-10,20 (m, 1H), 7,27 (ddd, $J = 9,2, 7,4, 4,4$ Hz, 1H), 7,08 (dt, $J = 9,2, 4,0$, Hz, 1H).

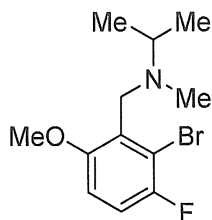
Bước 4. Điều chế 2-brom-3-flo-6-metoxybenzaldehyt



Metanol khan (750 mL) được bổ sung từ từ kim loại natri (8,62 g, 375 mmol) thành nhiều phần trong vòng 1 giờ. Sau lần bổ sung cuối, hỗn hợp được khuấy thêm 10 phút đến khi tất cả natri được hòa tan. Hỗn hợp sau đó được bổ sung 2-brom-3,6-diflobenzaldehyt (75,0 g, 341 mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu trong 20 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Cặn được hòa tan trong etyl axetat (800 mL) và được rửa bằng dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa (2×400 mL). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2×100 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2×100 mL), được làm khô bằng magie sulfat khan, và được lọc. Quá trình cô đặc phần lọc trong chân không tạo ra chất rắn màu vàng dạng sáp được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (82,6 g, hiệu suất định lượng): ^1H NMR (300 MHz,

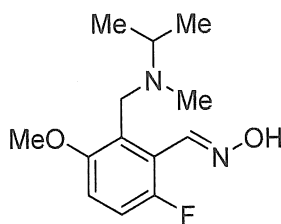
CDCl_3) δ 10,39 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 6,95 (dd, $J = 9,2, 3,8$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

Bước 5. Điều chế *N*-(2-brom-3-flo-6-metoxibenzyl)-*N*-metylpropan-2-amin



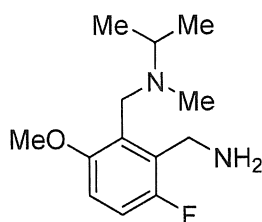
Bình được nạp 2-brom-3-flo-6-metoxibenzaldehyt (82,6 g, 354,4 mmol) được bổ sung diclometan khan (1500 mL), axit axetic băng (1 mL), và *N*-metylpropan-2-amin (40 g, 459 mmol). Bình phản ứng được đặt trong bể nước ở 21°C , và natri xyanobohydrua (13,35 g, 212,6 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng theo 5 phần (2,67 g), chờ 30 phút giữa mỗi lần bổ sung. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 8 giờ, nhiều *N*-metylpropan-2-amin (7,0 g, 96,0 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường thêm 16 giờ, và sau đó được dừng đột ngột bằng cách bổ sung dung dịch natri hydroxit 1 M (200 mL). Các lớp được tách, và thể tích của pha hữu cơ được giảm bằng một nửa trong chân không. Pha hữu cơ còn lại được rửa bằng dung dịch natri hydroxit 1 M (200 mL), nước muối (200 mL), và được làm khô bằng magie sulfat khan. Quá trình lọc và cô đặc phần lọc trong chân không tạo ra cặn, được hòa tan trong etyl axetat (400 mL) và được chiết bằng axit clohydric 3 M (100 mL, 50 mL, và 30 mL). Các lớp có nước kết hợp được làm mát đến 0°C , độ pH được điều chỉnh đến độ pH 12 bằng natri hydroxit rắn, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (3×200 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri hydroxit 1 M (100 mL), nước muối (200 mL), và được làm khô bằng magie sulfat khan. Quá trình lọc và cô đặc phần lọc trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu đỏ (81,4 g, hiệu suất 79%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,02 (dd, $J = 9,0, 8,0$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 9,0, 4,2$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,02 (dt, $J = 13,2, 6,6$ Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,13 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

Bước 6. Điều chế (*E*)-6-flo-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)-3-metoxibenzaldehyt oxim



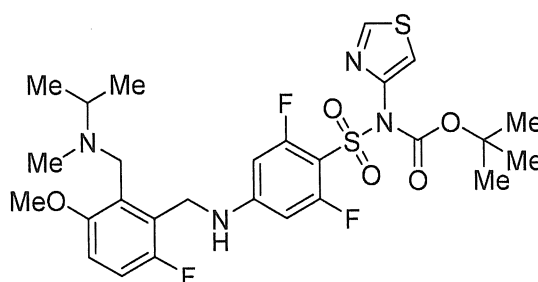
Bình được nạp *N*-(2-brom-3-flo-6-metoxibenzy)-*N*-metylpropan-2-amin (10,0 g, 34,5 mmol) được bổ sung tetrahydrofuran khan (140 mL). Dung dịch được làm mát đến nhiệt độ bên trong là 0°C sử dụng bể nước đá. Bể được loại bỏ và dung dịch phức isopropylmagie clorua liti clorua 1,3 M trong tetrahydrofuran (53 mL, 69 mmol) được bổ sung từng giọt qua phễu bổ sung trong vòng 45 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 10 phút, và dung dịch phức isopropylmagie clorua liti clorua 1,3 M bổ sung trong tetrahydrofuran (53 mL, 69 mmol) được bổ sung từng giọt trong vòng 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút và *N,N*-dimetylformamit (13 mL, 172,3 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ, dung dịch hydroxylamin hydroclorua (14,4 g, 206,8 mmol) trong nước (40 mL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được bổ sung hỗn hợp nước muối/nước (1:1, 200 mL) và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 × 50 mL). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2 × 50 mL), được làm khô bằng magie sulfat khan, và được lọc. Quá trình cô đặc phần lọc trong chân không tạo ra cặn được tinh chế bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien từ 20 đến 80% etyl axetat (chứa 2-propanol 10% và trietylamin 10%) trong heptan, để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục ở dạng sáp màu vàng (6,20 g, hiệu suất 71%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,51 (s, 1H), 7,00 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 9,1, 4,2$ Hz, 1H), 3,82 (d, $J = 3,2$ Hz, 3H), 3,69 (s, 2H), 2,89 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,10-1,06 (m, 6H), OH không được quan sát.

Bước 7. Điều chế *N*-(2-(aminometyl)-3-flo-6-metoxibenzy)-*N*-metylpropan-2-amin



Bình được nạp (*E*)-6-flo-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)-3-metoxymetanaldehyt oxim (36,8 g, 145 mmol) được bổ sung axit axetic băng (690 mL). Sau đó nó được bổ sung bột kẽm (56 g, 868 mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 65°C trong 1 giờ. Phần thứ hai của bột kẽm (56 g, 868 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 65°C trong 1 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit, và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (2 × 100 mL). Phần lọc kết hợp được cô đặc trong chân không và cặn được hòa tan trong etyl axetat (500 mL). Pha hữu cơ được bổ sung natri hydroxit 5 M đến khi lớp nước của hỗn hợp đạt đến độ pH 12. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 × 200 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200 mL), được làm khô bằng magie sulfat khan, và được lọc. Quá trình cô đặc phân lọc trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu đỏ (36,4 g, hiệu suất định lượng), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,95 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 9,0, 4,4 Hz, 1H), 3,84 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 2,99-2,83 (m, 1H), 2,47-2,42 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

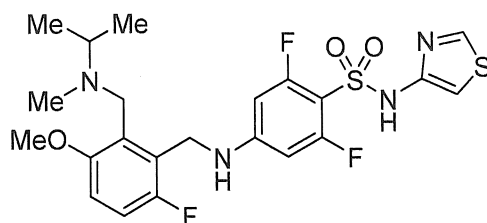
Bước 8. Điều chế *tert*-butyl ((2,6-diflo-4-((6-flo-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)-3-metoxymetanaldehyt oxim)amino)phenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbammat



Hỗn hợp của *tert*-butyl thiazol-4-yl((2,4,6-triflophenyl)sulfonyl)carbammat (26,26 g, 66,58 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (23,2 mL, 133,2 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (190 mL) được bổ sung dung dịch *N*-(2-(aminometyl)-3-flo-6-metoxymetanaldehyt oxim)-*N*-metylpropan-2-amin (21,00 g, 87,38 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (60 mL) qua phễu nhỏ giọt trong 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Hỗn hợp sau đó được pha loãng với etyl axetat (400 mL) và được rửa bằng natri bicacbonat chứa nước bão hòa (250 mL). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (200 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri

bicacbonat chứa nước bão hòa (200 mL), amoni clorua bão hòa (200 mL), nước muối (100 mL), được làm khô bằng natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô đặc trong chân không với tổng thể tích khoảng 150 mL được làm mát đến 5°C. Kết tủa thu được được lọc và được rửa bằng etyl axetat (50 mL) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn không màu (14,73 g, hiệu suất 36%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 9,2, 4,4$ Hz, 1H), 6,20 (d, $J = 12,1$ Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 2,99-2,85 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,13 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H); MS (ES+) m/z 615,2 ($M + 1$).

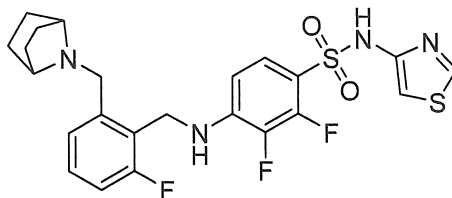
Bước 9. Điều chế 2,6-diflo-4-((6-flo-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)-3-metoxibenzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



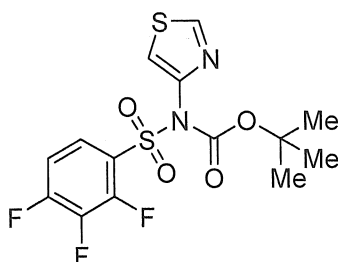
Bình chứa *tert*-butyl ((2,6-diflo-4-((6-flo-2-((isopropyl(metyl)amino)-metyl)-3-metoxibenzyl)amino)phenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamit (19,67 g, 32,01 mmol) được bổ sung 2-butanol (100 mL) và nước (40 mL). Thử nghiệm được khử khí bằng cách phun nitơ trong 15 phút và sau đó được gia nhiệt hồi lưu trong 24 giờ. Huyền phù sau đó được làm mát đến khoảng 50°C, và được pha loãng bằng ethanol (100 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt hồi lưu thêm 1 giờ, và sau đó được làm mát đến 35°C. Kết tủa được lọc và được rửa bằng ethanol (60 mL) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng nhò (15,09 g, hiệu suất 92%): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,11 (s, 1H), 8,89 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,14 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 9,2, 4,6$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 2,83-2,70 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 0,95 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H); MS (ES+) m/z 515,0 ($M + 1$).

Ví dụ 3

Tổng hợp 4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flobenzyl)amino)-2,3-diflo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit

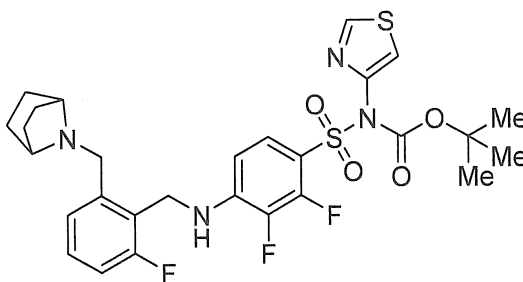


Bước 1. Điều chế *tert*-butyl thiazol-4-yl((2,3,4-triflophenyl)sulfonyl)carbamate



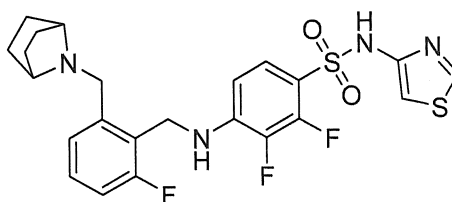
Dung dịch *tert*-butyl thiazol-4-ylcarbamate (2,87 g, 14,3 mmol) trong tetrahydrofuran khan 50 mL) được bổ sung dung dịch liti bis(trimetylsilyl)amit 1 M trong tetrahydrofuran (14,3 mL, 14,3 mmol) ở -50°C . Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 0°C và được khuấy trong 1 giờ. Sau khi làm mát hỗn hợp phản ứng đến 0°C , dung dịch 2,3,4-triflobenzensulfonyl clorua (3,0 g, 13,0 mmol) trong tetrahydrofuran khan (60 mL) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường, được khuấy trong 12 giờ, và sau đó được dừng đột ngột bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (50 mL). Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3×100 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2×50 mL), được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và phân lọc được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien từ 0-30% etyl axetat trong heptan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn không màu (4,34 g, hiệu suất 85%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,73 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,93 - 7,82 (m, 1H), 7,47 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,11 (ddt, $J = 2,2, 6,8, 9,0$ Hz, 1H), 1,29 (s, 9H); MS (ES+) m/z 295,0 (M - 99).

Bước 2. Điều chế *tert*-butyl ((4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flobenzyl)amino)-2,3-diflophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate



Dung dịch (2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-fluorophenyl)metanamin (1,19 g, 5,08 mmol) và *tert*-butyl thiazol-4-yl((2,3,4-trifluorophenyl)sulfonyl)carbamate (1,82 g, 4,62 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (35 mL) được bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (2,4 mL, 13,9 mmol)). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được bổ sung từng giọt vào dung dịch amoni clorua có nước khuấy nhanh (500 mL) và kết tủa thu được được lọc. Kết tủa được hòa tan trong etyl axetat (250 mL) với được rửa bằng nước muối (2×50 mL), được làm khô bằng natri sulfat khan và được lọc. Quá trình cô đặc phần lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien từ 0 đến 35% etyl axetat (chứa 2-propanol 10% và trimetylamin 10%) trong heptan, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn không màu (1,09 g, hiệu suất 39%): MS (ES⁺) m/z 609,1 ($M + 1$).

Bước 3. Điều chế 4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flobenzyl)amino)-2,3-diflo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit

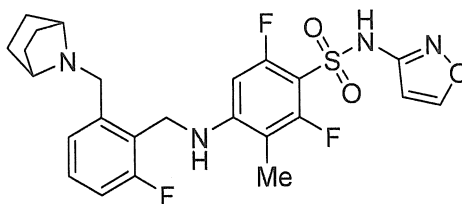


Huyền phù gồm *tert*-butyl ((4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flobenzyl)amino)-2,3-difluorophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate (1,09 g, 1,79 mmol) trong nước (20 mL) được bổ sung etanol (40 mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc nóng qua đệm xelit và sau đó được cô đặc trong chân không để tạo ra thể nhão ướt. Hỗn hợp này được bổ sung etanol (750 mL) và hỗn hợp được gia nhiệt đến khi thu được dung dịch trong suốt. Cô đặc trong chân không tạo ra cặn được hòa tan lại trong etanol (750 mL). Cô đặc trong chân không tạo ra cặn được nghiền nhỏ với lượng tối thiểu etanol để

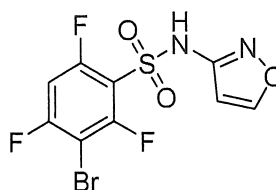
tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn không màu (0,85 g, hiệu suất 93%): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,13-11,12 (m, 1H), 8,87 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,32 (td, $J = 7,8, 5,9$ Hz, 1H), 7,18-7,12 (m, 3H), 6,96 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,92-6,86 (m, 1H), 4,52-4,51 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 1,72-1,69 (m, 4H), 1,26 (d, $J = 6,7$ Hz, 4H); ^{19}F NMR (565 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -116,6, -137,9, -160,7; MS (ES+) m/z 509,0 ($M + 1$), 510,0 ($M + 1$).

Ví dụ 4

Tổng hợp 4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(isoxazol-3-yl)-3-metylbenzensulfonamit

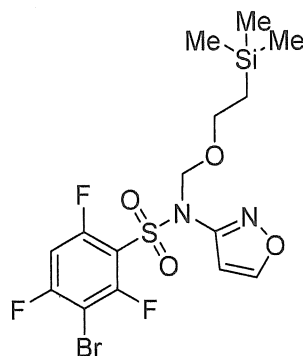


Bước 1. Điều chế 3-brom-2,4,6-triflo-*N*-(isoxazol-3-yl)benzensulfonamit



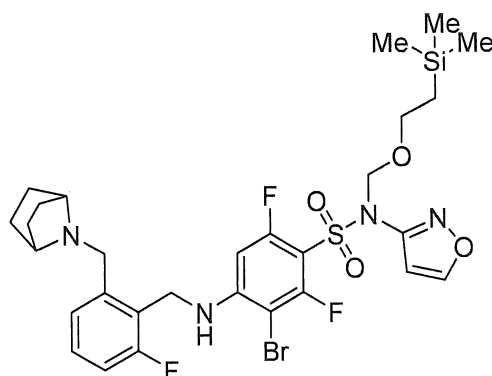
Hỗn hợp của isoxazol-3-amin (3,96 g, 47,2 mmol), 4-(dimetylamin)-pyridin (1,10 g, 9,00 mmol) và pyridin (9,09 mL, 112,5 mmol) trong diclometan khan (40 mL) được bổ sung dung dịch 3-brom-2,4,6-triflobenzen-1-sulfonyl clorua (14,0 g, 45,0 mmol) trong diclometan khan (50 mL) ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ và ở nhiệt độ môi trường trong 12 giờ. Sau khi cô đặc trong chân không, cặn được tinh chế bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien từ 30 đến 80% etyl axetat trong heptan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn không màu (6,65 g, hiệu suất 40%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8,31 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,94 (ddd, $J = 10,0, 7,8, 2,2$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), NH không quan sát được; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -90,8 (m, 1F), -96,0 (d, $J = 9,2$ Hz, 1F), -104,3 (d, $J = 12,6$ Hz, 1F).

Bước 2. Điều chế 3-brom-2,4,6-triflo-*N*-(isoxazol-3-yl)-*N*-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)benzensulfonamit



Hỗn hợp của 3-brom-2,4,6-triflo-*N*-((isoxazol-3-yl)benzensulfonamit (6,71 g, 18,8 mmol) và kali cacbonat (5,18 g, 37,6 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit khan (100 mL) được bổ sung 2-(trimethylsilyl)etoxymetyl clorua (3,76 g, 22,5 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được dừng đột ngột bằng cách bổ sung nước (300 mL), và được chiết bằng ethyl axetat (3 × 150 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3 × 100 mL), được làm khô bằng natri sulfat khan, và được lọc. Quá trình cô đặc phần lọc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien từ 0 đến 20% ethyl axetat trong heptan, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu vàng (8,24 g, hiệu suất 90%): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,31 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,89 (ddd, *J* = 10,1, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,77-3,66 (m, 2H), 0,96-0,84 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

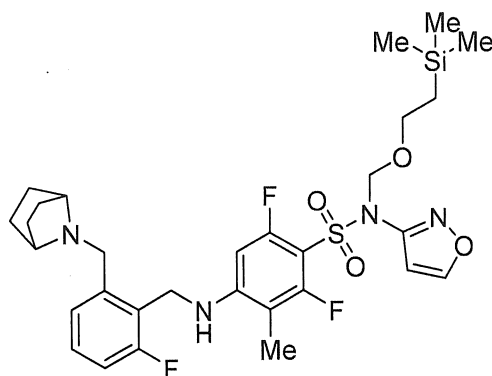
Bước 3. Điều chế 4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-3-brom-2,6-diflo-*N*-(isoxazol-3-yl)-*N*-((2-(trimethylsilyl)etoxymetyl)benzensulfonamit



Hỗn hợp của 3-brom-2,4,6-triflo-*N*-(isoxazol-3-yl)-*N*-((2-(trimethylsilyl)etoxymetyl)benzen sulfonamit (8,24 g, 16,9 mmol) và (2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flophenyl)metanamin (4,15 g, 17,8 mmol)

trong dimetyl sulfoxit khan (150 mL) được bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (6,56 g/8,8 mL, 50,7 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được bổ sung từ từ vào dung dịch amoni clorua có nước khuấy nhanh (1500 mL) và kết tủa thu được được lọc. Kết tủa sau đó được hòa tan trong etyl axetat (500 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (2×100 mL), được làm khô bằng natri sulfat khan, và được lọc. Quá trình cô đặc phân lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien từ 0 đến 20% etyl axetat (chứa 2-propanol 10% và trimetylamin 10%) trong heptan, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn không màu (6,23 g, hiệu suất 53%): MS (ES+) m/z 701,0 ($M + 1$), 703,0 ($M + 1$).

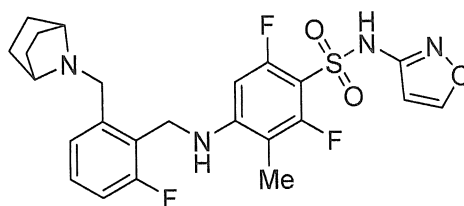
Bước 4. Điều chế 4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(isoxazol-3-yl)-3-metyl-*N*-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)benzensulfonamit



Huyền phù gồm 4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-3-brom-2,6-diflo-*N*-(isoxazol-3-yl)-*N*-((2-(trimetylsilyl)etoxy)-metyl)benzensulfonamit (5,33 g, 7,60 mmol) và kali phosphat tribasic (9,7 g, 45,6 mmol) trong 1,4-dioxan khan (190 mL) được bổ sung axit metylboronic (3,64 g, 60,8 mmol) và hỗn hợp được khử khí bằng cách phun argon trong 15 phút. Hỗn hợp sau đó được bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,88 g, 0,76 mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 90°C trong 4 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được lọc qua nút xelit. Bánh lọc được rửa bằng 1,4-dioxan (2×50 mL) và phân lọc kết hợp được cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien từ 0 đến 15% etyl axetat (chứa 2-propanol 10% và trimetylamin 10%) trong heptan, tạo ra hợp chất tiêu ở dạng chất rắn không màu (4,01 g, hiệu suất 83%): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ 8,82 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,14-7,07 (m, 1H), 6,64-6,54 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 4,54 (dd, $J = 4,6, 0,3$ Hz, 2H), 3,57 (dd, $J = 17,7, 9,7$ Hz, 4H), 3,11 (dd, $J = 0,9, 0,5$ Hz, 2H), 1,88 (d, $J = 2,0$ Hz, 3H), 1,68-1,64 (m, 4H), 1,24-1,22 (m, 4H), 0,81 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), -0,06 (s, 9H); MS (ES+) m/z 637,2 ($M + 1$).

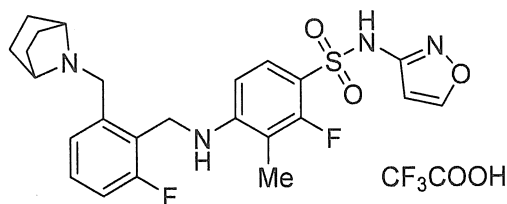
Bước 5. Điều chế 4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(isoxazol-3-yl)-3-metylbenzensulfonamit



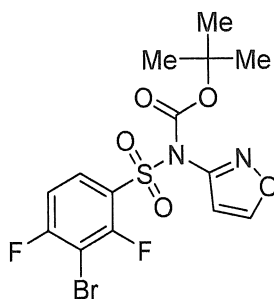
Hỗn hợp của 4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(isoxazol-3-yl)-3-metyl-*N*-((2-(trimetylsilyl)etoxy)methyl)benzensulfonamit (6,33 g, 9,94 mmol) trong 1,2-dicloetan (300 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (35 mL, 400 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ. Cô đặc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien từ 0-50% etyl axetat trong heptan, tiếp theo là gradien 0-15% metanol trong diclometan, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn không màu là muối axit trifloaxetic của nó. Nguyên liệu được hòa tan trong diclometan (500 mL) và được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa (2×200 mL). Các lớp có nước kết hợp được chiết bằng diclometan (3×200 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được cô đặc một phần, sau đó được pha loãng bằng thể tích axeton tương đương, và được cô đặc tiếp. Quy trình cô đặc và pha loãng một phần bằng axeton được lặp lại bốn lần trước khi pha hữu cơ được cô đặc đến khô. Chất rắn còn dư được nghiền nhỏ với axeton để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn không màu (3,10 g, hiệu suất 62%): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,43-11,31 (m, 1H), 8,62 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,34 (dt, $J = 7,8, 5,8$ Hz, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 6,51 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 6,41-6,37 (m, 1H), 6,28 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,50-4,49 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,29-3,26 (m, 2H), 1,89 (d, $J = 1,9$ Hz, 3H), 1,74-1,68 (m, 4H), 1,31-1,26 (m, 4H); ^{19}F NMR (565 MHz, DMSO) δ -111,0, -112,2, -116,9; MS (ES+) m/z 507,1 ($M + 1$).

Ví dụ 5

Tổng hợp 4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-2-flo-
N-(isoxazol-3-yl)-3-metylbenzensulfonamid 2,2,2-trifloaxetat



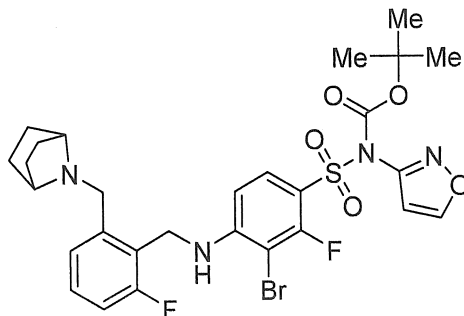
Bước 1. Điều chế *tert*-butyl ((3-brom-2,4-diflophenyl)sulfonyl)(isoxazol-3-yl)carbamate



Dung dịch *tert*-butyl isoxazol-3-ylcarbamate (3,81 g, 20,7 mmol) trong tetrahydrofuran khan (160 mL) được bổ sung dung dịch liti bis(trimetylsilyl)amit 1 M trong tetrahydrofuran (26 mL, 26,0 mmol) ở -78°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở -78°C , và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và được khuấy trong 1 giờ. Sau khi làm mát hỗn hợp phản ứng đến -78°C , dung dịch lạnh (-78°C) chứa 3-brom-2,4-diflobenzensulfonyl clorua (6,00 g, 20,7 mmol) trong tetrahydrofuran khan (100 mL) được bổ sung vào hỗn hợp bằng ống thông. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (300 mL) và được dừng đột ngột bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa (100 mL). Lớp nước được tách và được chiết bằng etyl axetat (2×100 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô bằng magie sulfat khan, và được lọc. Cô đặc phần lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng cách nghiền nhỏ trong dietyl ete (20 mL), tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (3,50 g, hiệu suất 39%): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,14 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,16 (ddd, $J = 9,1, 8,1, 5,8$ Hz, 1H), 7,63 (ddd, $J = 9,2, 7,8, 1,5$ Hz, 1H), 6,97 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 1,30 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -93,4, -98,0; MS

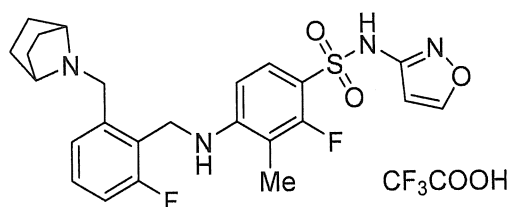
(ES+) m/z 438,9 ($M + 1$), 441,0 ($M + 1$).

Bước 2. Điều chế *tert*-butyl ((4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flophenyl)amino)-3-brom-2-flophenyl)sulfonyl)(isoxazol-3-yl)carbamate



Hỗn hợp của *tert*-butyl ((3-brom-2,4-diflophenyl)sulfonyl)(isoxazol-3-yl)carbamate (0,439 g, 1,00 mmol) và (2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flophenyl)metanamin (0,258 g, 1,10 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (10 mL) được bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (0,522 mL, 3,00 mmol) từng giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (150 mL) và dung dịch amoni clorua có nước (50 mL) và các lớp được tách. Pha có nước được chiết bằng etyl axetat (3×50 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3×30 mL), được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu vàng (0,269 g, hiệu suất 41%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm: MS (ES+) m/z 653,2 ($M + 1$), 655,2 ($M + 1$).

Bước 3. Điều chế 4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flophenyl)amino)-2-flo-*N*-(isoxazol-3-yl)-3-metylbenzensulfonamid 2,2,2-trifloaxetat

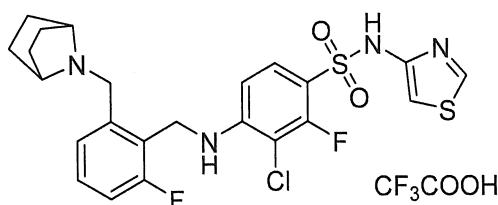


Huyền phù gồm *tert*-butyl ((4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flophenyl)amino)-3-brom-2-flophenyl)sulfonyl)(isoxazol-3-yl)carbamate (0,269 g, 0,412 mmol) và kali phosphat tribasic (0,350 g, 1,65 mmol) trong 1,4-dioxan khan (10 mL) được bổ sung axit metylboronic (0,148 g, 2,47 mmol) và hỗn hợp được khử khí bằng cách phun argon trong 15 phút. Hỗn hợp sau đó được bổ sung

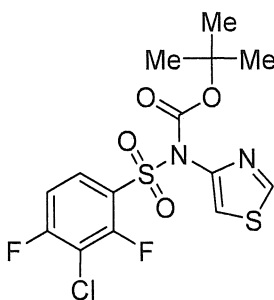
tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,047 g, 0,041 mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 90°C trong 4 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được lọc qua nút xelit. Bánh lọc được rửa bằng 1,4-dioxan (2 × 50 mL) và phần lọc kết hợp được cô đặc trong chân không. Cặn thu được được hòa tan trong diclometan (10 mL) và axit trifloaxetic (5 mL) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo sử dụng axetonitril trong nước chứa axit trifloaxetic 0,1% làm chất rửa giải, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn không màu (0,057 g, hiệu suất 22%): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,52 (s, 1H), 9,55-9,52 (m, 1H), 8,67 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,60-7,32 (m, 4H), 6,60 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,36-6,32 (m, 2H), 4,48 (td, *J* = 1,2, 0,5 Hz, 2H), 4,35-4,33 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,20-2,16 (m, 2H), 1,97-1,90 (m, 5H), 1,76-1,67 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 489,1 (*M* + 1).

Ví dụ 6

Tổng hợp 4-((2-(((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-3-clo-2-flo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit 2,2,2-trifloaxetat



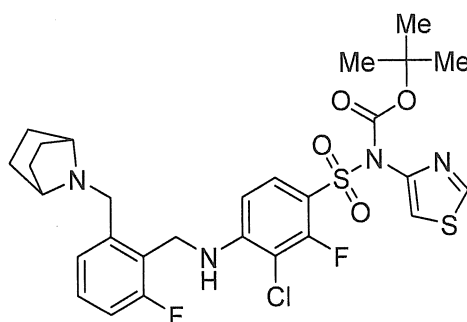
Bước 1. Điều chế *tert*-butyl ((3-clo-2,4-diflophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate



Dung dịch *tert*-butyl *N*-thiazol-4-ylcarbamate (110 g, 549 mmol) trong tetrahydrofuran (1000 mL) được bổ sung liti bis(trimetylsilyl)amit (1 M trong tetrahydrofuran, 659 mL, 659 mmol) ở -78°C. Hỗn hợp được làm ấm đến 5°C trước khi dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa 3-clo-2,4-diflobenzensulfonyl clorua (163 g, 659 mmol) trong tetrahydrofuran (300 mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn

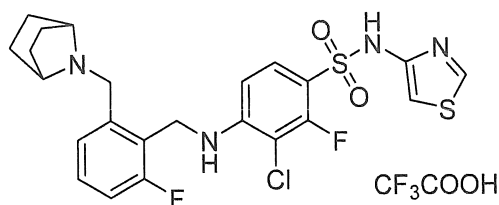
hợp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng amoni clorua chứa nước bão hòa (200 mL) và được chiết bằng etyl axetat (3×1000 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3×1000 mL), được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Cặn được nghiền nhỏ với metanol (300 mL) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn không màu (75 g, hiệu suất 33%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,14 (s, 1H), 8,26-8,09 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,66 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 1,27 (s, 9H); MS (ES+) m/z 432,8 ($M + 23$), 434,8 ($M + 23$).

Bước 2. Điều chế *tert*-butyl ((4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-3-clo-2-flophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate



Huyền phù gồm *tert*-butyl ((3-clo-2,4-diflophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate (0,410 g, 1,00 mmol) và (2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flophenyl)metanamin (0,258 g, 1,10 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (10 mL) được bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (0,522 mL, 3,00 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (150 mL) và dung dịch amoni clorua có nước (50 mL) và các lớp được tách. Pha có nước được chiết bằng etyl axetat (3×50 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3×30 mL), được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu vàng (0,338 g, hiệu suất 54%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm: MS (ES+) m/z 625,2 ($M + 1$), 627,2 ($M + 1$).

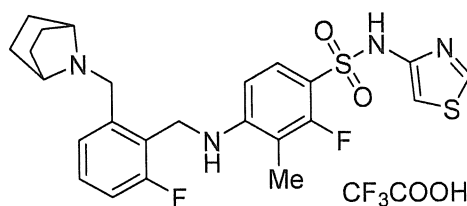
Bước 3. Điều chế 4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-3-clo-2-flo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid 2,2,2-trifloaxetat



Dung dịch *tert*-butyl ((4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flobenzyl)amino)-3-clo-2-flophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate (0,200 g, 0,320 mmol) trong diclometan (5 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (10 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc trong chân không và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo sử dụng axetonitril trong nước chứa axit trifloaxetic 0,1% làm chất rửa giải, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn không màu (0,102 g, hiệu suất 50%): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,21 (s, 1H), 9,61-9,57 (m, 1H), 8,88 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,53-7,31 (m, 3H), 6,98 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,72 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,56-4,55 (m, 2H), 4,37-4,36 (m, 2H), 4,16 (d, $J = 0,3$ Hz, 2H), 2,21-2,18 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 4H); MS (ES+) m/z 525,1 ($M + 1$), 527,1 ($M + 1$).

Ví dụ 7

Tổng hợp 4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flobenzyl)amino)-2-flo-3-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid 2,2,2-trifloaxetat

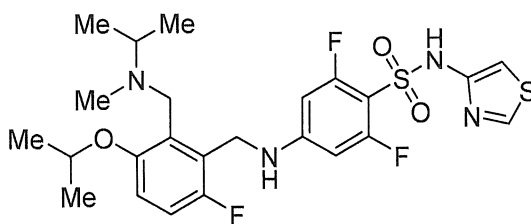


Lò vi sóng được bổ sung *tert*-butyl ((4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flobenzyl)amino)-3-clo-2-flophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate (0,138 g, 0,221 mmol), kali phosphat tribasic (0,141 g, 0,663 mmol), axit metylboronic (0,106 g, 1,77 mmol), trixyclohexylphosphin tetraflororat (0,275 g, 0,75 mmol) và 1,4-dioxan khan (4 mL). Huyền phù thu được được khử khí bằng cách phun argon trong 15 phút trước khi paladi(II) axetat (0,007 g, 0,033 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Lọ được bịt kín và sau đó được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng đến 120°C trong 3 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, hỗn

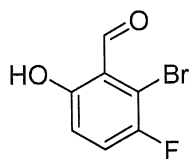
hợp phản ứng được lọc qua nút xelit. Bánh lọc được rửa bằng 1,4-dioxan (2×50 mL) và phần lọc kết hợp được cô đặc trong chân không. Cặn thu được được hòa tan trong diclometan (5 mL) và axit trifloaxetic (5 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo sử dụng axetonitril trong nước chứa axit trifloaxetic 0,1% làm chất rửa giải, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn không màu (0,043 g, hiệu suất 31%): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,05 (s, 1H), 9,50 (ddd, $J = 2,6, 1,4, 0,7$ Hz, 1H), 8,86 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,55-7,32 (m, 4H), 6,88 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,27-6,24 (m, 1H), 4,46 (dd, $J = 2,5, 0,7$ Hz, 2H), 4,33 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 4,13 (d, $J = 0,4$ Hz, 2H), 2,19-2,15 (m, 2H), 1,96 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 4H); MS (ES+) m/z 505,1 ($M + 1$).

Ví dụ 8

Tổng hợp 2,6-diflo-4-((6-flo-3-isopropoxy-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)benzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



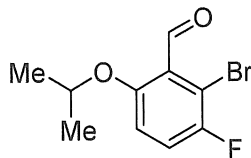
Bước 1. Điều chế 2-brom-3-flo-6-hydroxybenzaldehyt



Dung dịch 2-brom-3-flo-6-metoxibenzenaldehyt (5,0 g, 21,5 mmol) trong diclometan khan (100 mL) được bổ sung từ từ vào tribromua (2,5 mL, 25,8 mmol) ở -78°C . Phản ứng sau đó được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và được khuấy trong 18 giờ. Dung dịch được làm mát đến 0°C và được dừng đột ngột bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (100 mL). Lớp nước được chiết bằng diclometan (2×100 mL) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2×50 mL), được làm khô bằng magie sulfat khan, và được lọc. Quá trình cô đặc phân lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng từ 0 đến 100% etyl axetat

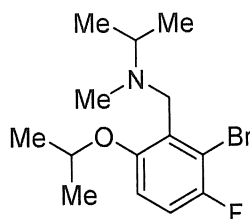
trong heptan, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu không màu (2,35 g, hiệu suất 50%): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,37-11,31 (m, 1H), 10,23 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 9,1, 8,5$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 9,2, 4,3$ Hz, 1H).

Bước 2. Điều chế 2-brom-3-flo-6-isopropoxybenzaldehyt



Hỗn hợp của 2-brom-3-flo-6-hydroxybenzaldehyt (1,41 g, 6,44 mmol) và kali cacbonat (2,67 g, 19,3 mmol) trong N,N-dimetylformamit khan (35 mL) được bổ sung 2-iotpropan (0,77 mL, 7,73 mmol) và phản ứng được gia nhiệt đến 60°C trong 18 giờ. Phản ứng sau đó được làm mát đến nhiệt độ môi trường, và được rửa giải bằng etyl axetat (50 mL) và nước (50 mL). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (3×50 mL) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2×50 mL), được làm khô bằng magie sulfat khan, và được lọc. Quá trình cô đặc phần lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien từ 5 đến 60% etyl axetat trong heptan, tạo thành hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu vàng (1,68 g, hiệu suất định lượng): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,39 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 6,96 (dd, $J = 9,2, 3,9$ Hz, 1H), 4,61 (sept, $J = 6,1$ Hz, 1H), 1,39 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H).

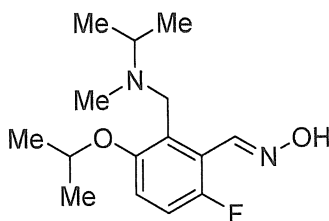
Bước 3. Điều chế N-(2-brom-3-flo-6-isopropoxybenzyl)-N-metylpropan-2-amin



Hỗn hợp của 2-brom-3-flo-6-isopropoxybenzaldehyt (1,67 g, 6,44 mmol) và N-metylpropan-2-amin (1,3 mL, 12,88 mmol) trong diclometan khan (32 mL) được bổ sung natri triaxetoxibohydrat (6,25 g, 29,6 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ và sau đó được dừng đột ngột bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa (50 mL). Lớp nước được chiết bằng diclometan (3×50 mL) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50

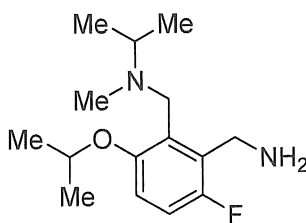
mL), được làm khô bằng magie sulfat khan, và được lọc. Quá trình cô đặc phần lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien metanol từ 0-20% trong diclometan, tạo thành hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu không màu (2,05 g, hiệu suất định lượng): MS (ES+) m/z 318,0 ($M + 1$), 320,0 ($M + 1$).

Bước 4. Điều chế (*E*)-6-flo-3-isopropoxy-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)benzaldehyt oxim



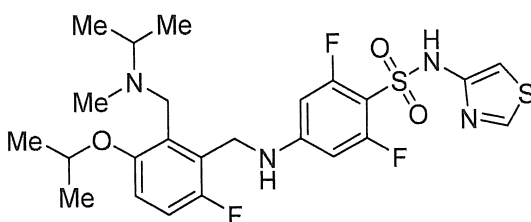
Bình được nạp *N*-(2-brom-3-flo-6-isopropoxybenzyl)-*N*-metylpropan-2-amin (2,05 g, 6,44 mmol) được bổ sung tetrahydrofuran khan (13 mL) và hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ bên trong là 0°C sử dụng bể nước đá. Hỗn hợp sau đó được bổ sung dung dịch phức isopropylmagie clorua liti clorua 1,3 M trong tetrahydrofuran (9,7 mL, 19,32 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút và phần thứ hai của dung dịch phức isopropylmagie clorua liti clorua 1,3 M trong tetrahydrofuran (9,7 mL, 19,32 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút, sau khi *N,N*-dimetylformamit khan (5 mL, 64,4 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và được khuấy trong 45 phút. Hỗn hợp sau đó được bổ sung dung dịch hydroxylamin hydroclorua 50% trong nước (4,3 mL, 64,4 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (100 mL) và nước (100 mL). Pha có nước được chiết bằng etyl axetat (3 × 50 mL), và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô bằng magie sulfat khan, và được lọc. Quá trình cô đặc phần lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien từ 10 đến 70% etyl axetat (chứa 2-propanol 10% và trietylamin 10%) trong heptan, tạo thành hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn không màu (0,778 g, hiệu suất 43%): MS (ES+) m/z 283,2 ($M + 1$).

Bước 5. Điều chế *N*-(2-(aminometyl)-3-flo-6-isopropoxybenzyl)-*N*-metylpropan-2-amin



(*E*)-6-fluoro-3-isopropoxy-2-((isopropyl(methyl)amino)methyl)benzaldehyde oxime (0,778 g, 2,75 mmol) được bổ sung axit axetic băng (14 mL) và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút trước khi được làm mát trong bể nước/đá. Hỗn hợp sau đó được bổ sung bột kẽm (1,07 g, 16,5 mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 60°C trong 1,5 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được lọc, và bánh lọc được rửa bằng diclometan (3 × 50 mL). Phần lọc hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa (3 × 100 mL), nước muối (100 mL), được làm khô bằng magie sulfat khan, và được lọc. Quá trình cô đặc phần lọc trong chân không tạo thành hợp chất nêu ở đề mục ở dạng sáp màu cam (0,498 g, hiệu suất 67%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,05-6,97 (m, 1H), 6,84-6,79 (m, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 4,14-4,09 (m, 2H), 3,91-3,84 (m, 2H), 3,53-3,48 (m, 2H), 3,14-3,05 (m, 1H), 2,28-2,24 (m, 3H), 1,38-1,30 (m, 6H), 1,17-1,08 (m, 6H).

Bước 6. Điều chế 2,6-difluoro-4-((6-fluoro-3-isopropoxy-2-((isopropyl(methyl)amino)methyl)benzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)benzenesulfonamid

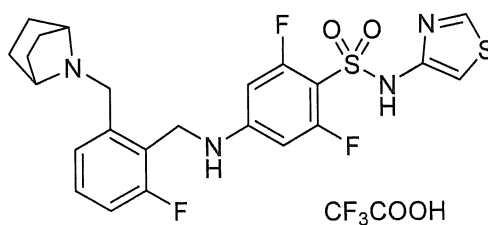


Hỗn hợp của *tert*-butyl thiazol-4-yl((2,4,6-trifluorophenyl)sulfonyl)carbamate (0,729 g, 1,85 mmol) và *N*-(2-(aminomethyl)-3-fluoro-6-isopropoxybenzyl)-*N*-methylpropan-2-amin (0,498 g, 1,85 mmol) trong dimethyl sulfoxit khan (9 mL) được bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (1,0 mL, 5,55 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Hỗn hợp sau đó được pha loãng bằng etyl axetat (50 mL) và dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa (50 mL). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (3 × 50 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô bằng magie sulfat khan, và được lọc. Phần lọc

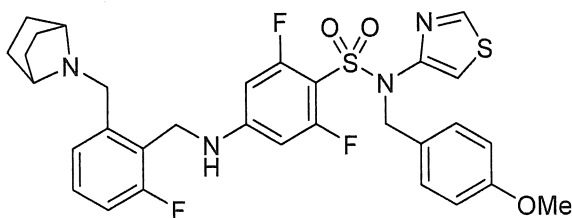
được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien từ 5 đến 60% etyl axetat (chứa 2-propanol 10% và triethylamin 10%) trong heptan để tạo thành dầu không màu. Dầu sau đó được hòa tan trong diclometan (10 mL) và axit trifloaxetic (2 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ và sau đó được cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế cạn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien từ 10 đến 80% etyl axetat (chứa etanol 20% và amoni hydroxit bão hòa 2%) trong heptan, tạo thành hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn không màu (0,304 g, hiệu suất 31%): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,22-11,08 (m, 1H), 8,89 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,17-7,09 (m, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,89 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,38-6,33 (m, 2H), 4,64-4,55 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 2H), 3,66-3,58 (m, 2H), 2,88-2,62 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 3H), 1,26 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 1,01-0,97 (m, 6H); MS (ES+) m/z 543,1 ($M + 1$).

Ví dụ 9

Tổng hợp 4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit 2,2,2-trifloaxetat



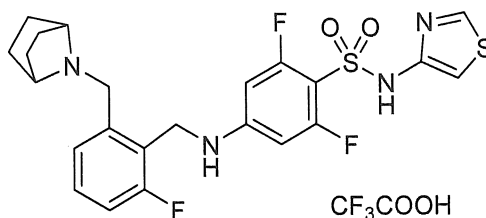
Bước 1. Điều chế 4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(4-metoxibenzyl)-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Hỗn hợp của 2,4,6-triflo-*N*-(4-metoxibenzyl)-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit (0,44 g, 1,07 mmol, được điều chế theo công bố đơn PCT số WO 2018/106284) và (2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flophenyl)metanamin (0,25 g, 1,07 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (10 mL) được bổ sung kali cacbonat (0,30 g, 2,14 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở

nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa (20 mL), và được chiết bằng etyl axetat (3 × 30 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (40 mL), nước muối (40 mL), được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien từ 0 đến 40% etyl axetat (chứa isopropanol 10% và triethylamin 10%) trong hexan, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn không màu (0,38 g, hiệu suất 56%): MS (ES+) m/z 629,3 ($M + 1$).

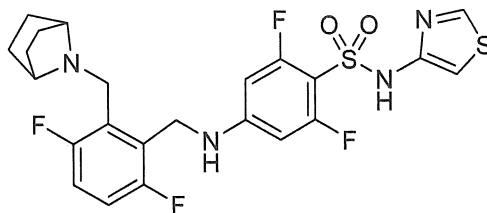
Bước 2. Điều chế 4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit 2,2,2-trifloaxetat



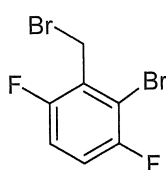
Dung dịch 4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(4-metoxibenzyl)-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit (0,38 g, 0,75 mmol) trong diclometan khan (3 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (3 mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu trong 16 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien từ 0 đến 10% metanol trong diclometan, tạo thành hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn không màu (0,29 g, hiệu suất 62%): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,23 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,90 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,59-7,30 (m, 4H), 6,92 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,41-6,32 (m, 2H), 4,39-4,06 (m, 6H), 2,22-2,06 (m, 2H), 2,01-1,86 (m, 2H), 1,78-1,57 (m, 4H); MS (ES+) m/z 509,1 ($M + 1$).

Ví dụ 10

Tổng hợp 4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-3,6-diflobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit

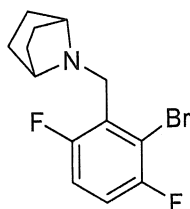


Bước 1. Điều chế 2-brom-3-(brommetyl)-1,4-diflobenzen



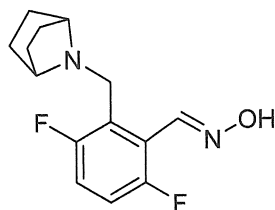
Dung dịch (2-brom-3,6-diflophenyl)metanol (10,75 g, 48,20 mmol, được điều chế theo công bố đơn PCT số WO 2018/106284) trong diclometan khan (150 mL) ở 0°C được bổ sung cacbon tetrabromua (25,58 g, 77,12 mmol) và triphenylphosphin (15,17 g, 57,84 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ và sau đó được cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien từ 0 đến 10% etyl axetat trong heptan, tạo thành hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu không màu (8,51 g, hiệu suất 62%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,14-7,01 (m, 2H), 4,66-4,61 (m, 2H); MS (ES+) m/z 286,0 ($M + 1$), 288,0 ($M + 1$).

Bước 2. Điều chế 7-(2-brom-3,6-diflobenzyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan



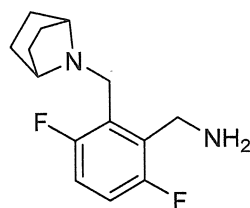
Tiếp theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 1 và thực hiện các biến đổi không quan trọng nếu được yêu cầu để thay thế 2-(brommetyl)-6-flobenzonitril bằng 2-brom-3-(brommetyl)-1,4-diflobenzen, hợp chất nêu ở đề mục thu được ở dạng chất rắn không màu (5,15 g, hiệu suất 98%): MS (ES+) m/z 302,0 ($M + 1$), 304,0 ($M + 1$).

Bước 3. Điều chế (*E*)-2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-3,6-diflobenzaldehyt oxim



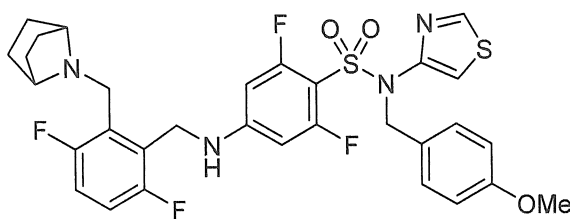
Tiếp theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 2, bước 6, và thực hiện các biến đổi không quan trọng nếu được yêu cầu để thay thế *N*-(2-brom-3-flo-6-metoxymetyl)-*N*-metylpropan-2-amin bằng 7-(2-brom-3,6-diflobenzyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan, hợp chất nêu ở đề mục thu được ở dạng chất rắn không màu (1,02 g, hiệu suất 97%): MS (ES+) m/z 267,2 ($M + 1$).

Bước 4. Điều chế (2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-3,6-diflophenyl)metanamin



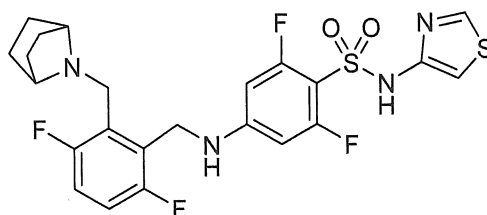
Dung dịch (*E*)-2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-3,6-diflobenzaldehyt oxim (0,53 g, 1,98 mmol) trong tetrahydrofuran khan (10 mL) ở 0°C được bổ sung dung dịch liti nhôm hydrua 1 M trong tetrahydrofuran (4,0 mL, 4,0 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 15 phút, và ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ, và sau đó được gia nhiệt hồi lưu trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 0°C và natri sulfat decahydrat (4,0 g) được bổ sung vào hỗn hợp theo các phần nhỏ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút và sau đó ở nhiệt độ môi trường trong 1,5 giờ. Hỗn hợp được lọc, và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (2 × 10 mL). Phần lọc kết hợp được làm khô bằng magie sulfat khan. Quá trình lọc và cô đặc phần lọc trong chân không tạo thành hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu nâu (0,45 g, hiệu suất 90%): MS (ES+) m/z 253,2 ($M + 1$).

Bước 5. Điều chế 4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-3,6-diflobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(4-metoxymetyl)-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Tiếp theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 9, bước 1 và thực hiện các biến đổi không quan trọng nếu được yêu cầu để thay thế (2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flophenyl)metanamin bằng (2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-3,6-diflophenyl)metanamin, hợp chất nêu ở đề mục thu được ở dạng chất rắn không màu (0,19 g, hiệu suất 16%): MS (ES+) m/z 647,2 ($M + 1$).

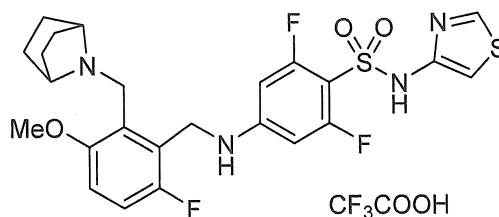
Bước 6. Điều chế 4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-3,6-diflobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid



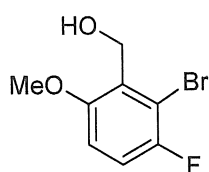
Tiếp theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 9, bước 2 và thực hiện các biến đổi không quan trọng nếu được yêu cầu để thay thế 4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(4-metoxibenzyl)-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid bằng 4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-3,6-diflobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(4-metoxibenzyl)-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid, hợp chất nêu ở đề mục thu được ở dạng chất rắn không màu (0,096 g, hiệu suất 52%): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,18 (br s, 1H), 8,89 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,46-7,21 (m, 3H), 6,90 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,42-6,30 (m, 2H), 4,51-4,39 (m, 2H), 3,61 (br s, 2H), 3,13 (br s, 2H), 1,68 (br s, 4H), 1,29 (br s, 4H); MS (ES+) m/z 527,1 ($M + 1$).

Ví dụ 11

Tổng hợp 4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-fluoro-3-methoxybenzyl)amino)-2,6-difluoro-N-(thiazol-4-yl)benzenesulfonamid 2,2,2-trifluoaxetat

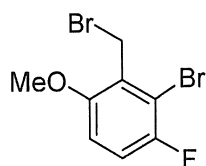


Bước 1. Điều chế (2-brom-3-fluoro-6-methoxyphenyl)metanol



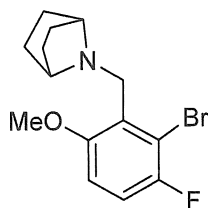
Dung dịch 2-brom-3-fluoro-6-methoxybenzaldehyt (4,19 g, 17,98 mmol) trong metanol khan (37 mL) được bổ sung natri bohđrua (1,36 g, 35,96 mmol) ở 0°C theo các phần nhỏ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và sau đó được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng bằng dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa (100 mL), và được chiết bằng etyl axetat (3 × 60 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (60 mL), được làm khô bằng magie sulfat khan, và được lọc. Quá trình cô đặc phần lọc trong chân không tạo thành hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn không màu (4,23 g, hiệu suất định lượng): MS (ES+) m/z 258,0 (M + 1), 259,8 (M + 1).

Bước 2. Điều chế 2-brom-3-(brommetyl)-1-fluoro-4-methoxybenzen



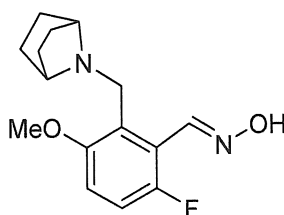
Tiếp theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 và thực hiện các biến đổi không quan trọng nếu được yêu cầu để thay thế (2-brom-3,6-diflophenyl)metanol bằng (2-brom-3-fluoro-6-methoxyphenyl)metanol, hợp chất nêu ở đề mục thu được ở dạng chất rắn không màu (2,85 g, hiệu suất 53%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,12-7,03 (m, 1H), 6,84-6,78 (m, 1H), 4,75-4,70 (m, 2H), 3,90 (s, 3H).

Bước 3. Điều chế 7-(2-brom-3-flo-6-metoxibenzyl)-7-azabixyclo[2.2.1]-heptan



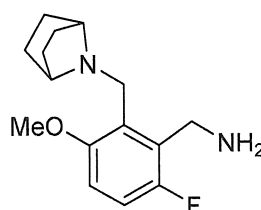
Tiếp theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 1 và thực hiện các biến đổi không quan trọng nếu được yêu cầu để thay thế 2-(brommetyl)-6-flobenzonitril bằng 2-brom-3-(brommetyl)-1-flo-4-metoxibenzen, hợp chất nêu ở đề mục thu được ở dạng chất rắn không màu (2,09 g, hiệu suất 70%): MS (ES+) m/z 314,0 ($M + 1$), 316,0 ($M + 1$).

Bước 4. Điều chế (*E*)-2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flo-3-metoxibenzaldehyt oxim



Tiếp theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 2, bước 6 và thực hiện các biến đổi không quan trọng nếu được yêu cầu để thay thế *N*-(2-brom-3-flo-6-metoxibenzyl)-*N*-metylpropan-2-amin bằng 7-(2-brom-3-flo-6-metoxibenzyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan, hợp chất nêu ở đề mục thu được ở dạng chất rắn không màu (1,9 g, hiệu suất 51%): MS (ES+) m/z 279,2 ($M + 1$).

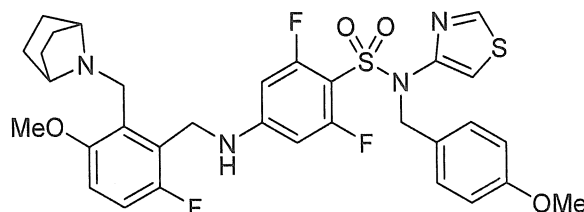
Bước 5. Điều chế (2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flo-3-metoxyphenyl)metanamin



Tiếp theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 2, bước 7 và thực hiện các biến đổi không quan trọng nếu được yêu cầu để thay thế (*E*)-6-flo-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)-3-metoxibenzaldehyt oxim bằng (*E*)-2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flo-3-metoxibenzaldehyt oxim, hợp chất nêu

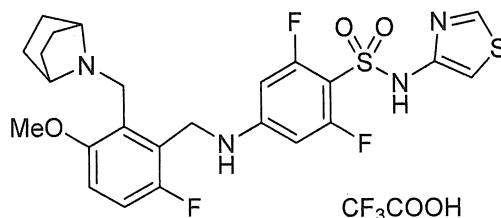
ở đề mục thu được ở dạng chất rắn không màu (0,84 g, hiệu suất 46%): MS (ES+) m/z 265,2 ($M + 1$).

Bước 6. Điều chế 4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flo-3-metoxibenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(4-metoxibenzyl)-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Tiếp theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 9, bước 1 và thực hiện các biến đổi không quan trọng nếu được yêu cầu để thay thế (2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flophenyl)metanamin bằng (2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flo-3-metoxiphenyl)metanamin, hợp chất nêu ở đề mục thu được ở dạng chất rắn không màu (0,13 g, hiệu suất 21%): MS (ES+) m/z 659,2 ($M + 1$).

Bước 7. Điều chế 4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flo-3-metoxibenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit 2,2,2-trifloaxetat

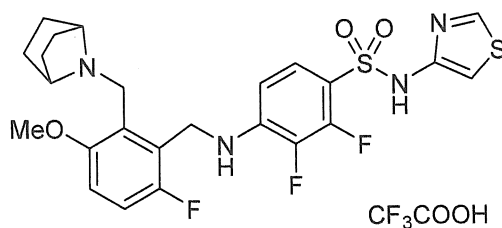


Tiếp theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 9, bước 2 và thực hiện các biến đổi không quan trọng nếu được yêu cầu để thay thế 4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(4-metoxibenzyl)-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit bằng 4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flo-3-metoxibenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(4-metoxibenzyl)-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit, hợp chất nêu ở đề mục thu được ở dạng chất rắn không màu (0,096 g, hiệu suất 75%): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,23 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,90 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,40-7,31 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 6,91 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,40-6,31 (m, 2H), 4,39-4,29 (m, 2H), 4,24-4,01 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 2,26-2,09 (m, 2H), 1,97-1,81 (m, 2H),

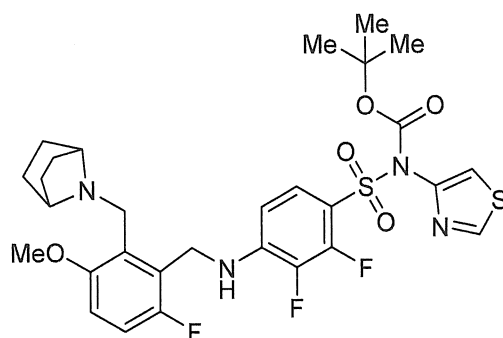
1,77-1,51 (m, 4H); MS (ES+) m/z 539,1 (M + 1).

Ví dụ 12

Tổng hợp 4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flo-3-metoxibenzyl)amino)-2,3-diflo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit 2,2,2-trifloaxetat

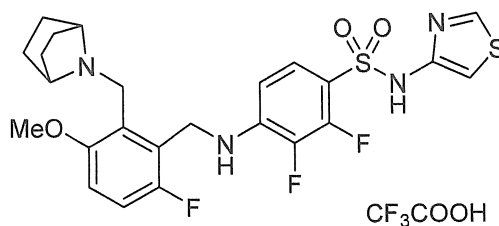


Bước 1. Điều chế *tert*-butyl ((4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flo-3-metoxibenzyl)amino)-2,3-diflophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamát



Hỗn hợp của *tert*-butyl thiazol-4-yl((2,3,4-triflophenyl)sulfonyl)carbamát (0,39 g, 0,99 mmol) và (2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flo-3-metoxiphenyl)metanamin (0,26 g, 0,99 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (10 mL) được bổ sung kali cacbonat (0,27 g, 1,98 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa (30 mL), và được chiết bằng etyl axetat (3 × 50 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được làm khô bằng magie sulfat khan, và được lọc. Quá trình cô đặc phân lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien từ 0 đến 40% etyl axetat (chứa isopropanol 10% và trietylamin 10%) trong hexan, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn không màu (0,12 g, hiệu suất 19%): MS (ES+) m/z 639,2 (M + 1).

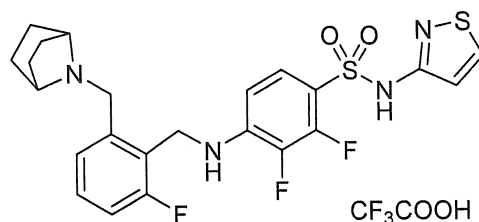
Bước 2. Điều chế 4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flo-3-metoxibenzyl)amino)-2,3-diflo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit 2,2,2-trifloaxetat



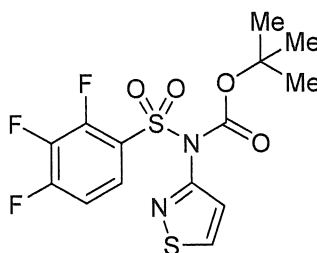
Dung dịch *tert*-butyl ((4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-fluoro-3-methoxybenzyl)amino)-2,3-difluorophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate (0,12 g, 0,19 mmol) trong diclometan (3 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (0,72 mL, 9,39 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ, và sau đó được cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien từ 0 đến 10% metanol trong diclometan, tạo thành hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn không màu (0,101 g, hiệu suất 81%): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,21 (s, 1H), 9,07-8,84 (m, 2H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 1H), 7,09-7,01 (m, 1H), 6,99 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,81-6,72 (m, 1H), 4,51-4,41 (m, 2H), 4,30-3,95 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 2,28-2,06 (m, 2H), 1,93-1,55 (m, 6H); MS (ES+) m/z 539,0 ($M + 1$).

Ví dụ 13

Tổng hợp 4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flobenzyl)amino)-2,3-diflo-*N*-(isothiazol-3-yl)benzensulfonamit 2,2,2-trifloaxetat



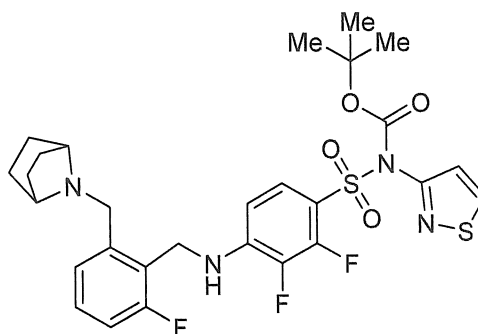
Bước 1. Điều chế *tert*-butyl isothiazol-3-yl((2,3,4-trifluorophenyl)sulfonyl)-carbamate



Tiếp theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 5 và thực hiện các biến đổi không quan trọng nếu được yêu cầu để thay thế 3-brom-2,4,6-

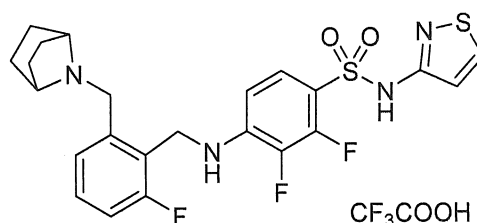
triflobenzensulfonyl clorua bằng 2,3,4-triflobenzensulfonyl clorua, hợp chất nêu ở đề mục thu được ở dạng chất rắn không màu (2,74 g, hiệu suất 46%): MS (ES+) m/z 395,0 ($M + 1$).

Bước 2. Điều chế *tert*-butyl ((4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-2,3-diflophenyl)sulfonyl)(isothiazol-3-yl)carbamate



Hỗn hợp của *tert*-butyl isothiazol-3-yl((2,3,4-triflophenyl)sulfonyl)carbamate (0,51 g, 1,30 mmol) và (2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flophenyl)metanamin (0,31 g, 1,30 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (13 mL) được bổ sung kali cacbonat (0,36 g, 2,60 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa (30 mL), và được chiết bằng etyl axetat (3×50 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được làm khô bằng magie sulfat khan, và được lọc. Quá trình cô đặc phần lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien từ 0 đến 40% etyl axetat (chứa isopropanol 10% và trietylamin 10%) trong hexan, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn không màu (0,144 g, hiệu suất 18%): MS (ES+) m/z 609,4 ($M + 1$)

Bước 3. Điều chế 4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-2,3-diflo-*N*-(isothiazol-3-yl)benzensulfonamid 2,2,2-trifloaxetat

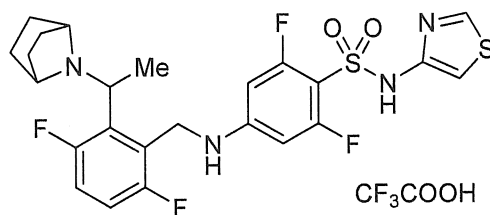


Tiếp theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 12, bước 2 và thực hiện các biến đổi không quan trọng nếu được yêu cầu để thay thế *tert*-butyl ((4-((2-((7-

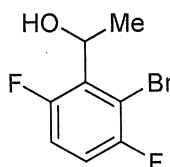
azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-fluoro-3-methoxybenzyl)amino)-2,3-diflophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate bằng *tert*-butyl ((4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-fluorobenzyl)amino)-2,3-diflophenyl)sulfonyl)(isothiazol-3-yl)carbamate, hợp chất nêu ở đề mục thu được ở dạng chất rắn không màu (0,146 g, hiệu suất 96%): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,69 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,91 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,40-7,27 (m, 2H), 7,15-7,07 (m, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 6,86-6,76 (m, 1H), 4,49 (dd, $J = 3,8, 0,4$ Hz, 2H), 4,30-4,12 (m, 2H), 4,08-3,87 (m, 2H), 2,22-1,82 (m, 4H), 1,75-1,49 (m, 4H); MS (ES+) m/z 509,0 ($M + 1$).

Ví dụ 14

Tổng hợp 4-((2-(1-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)ethyl)-3,6-diflobenzyl)amino)-2,6-difluoro-*N*-(thiazol-4-yl)benzenesulfonamide 2,2,2-trifluoroacetate



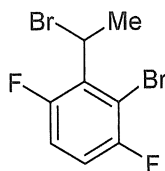
Bước 1. Điều chế 1-(2-brom-3,6-diflophenyl)etan-1-ol



Dung dịch 2-brom-3,6-diflobenzaldehyt (1 g, 4,53 mmol) trong diethyl ete khan được bổ sung từ từ dung dịch metylmagie bromua 3 M trong diethyl ete (2 mL, 5 89 mmol) ở -10°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -10°C trong 3 giờ sau khi lượng bổ sung của dung dịch metylmagie bromua 3 M trong diethyl ete (4,53 mL, 13,59 mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -10°C trong 1 giờ, và sau đó được rót vào dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa đã khuấy ở 0°C theo các phần nhỏ. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3×50 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô bằng magie sulfat khan, và được lọc. Quá trình cô đặc phần lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien từ 0 đến 20% etyl axetat trong hexan, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu không màu (0,97 g, hiệu suất 91%): ^1H

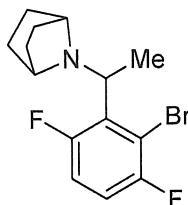
NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,07-6,99 (m, 2H), 5,41-5,30 (m, 1H), 2,56-2,44 (m, 1H), 1,65-1,59 (m, 3H); MS (ES+) m/z 260,2 ($M + 23$), 262,1 ($M + 23$).

Bước 2. Điều chế 2-brom-3-(1-brometyl)-1,4-diflobenzen



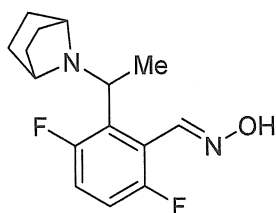
Tiếp theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 10, bước 1 và thực hiện các biến đổi không quan trọng nếu được yêu cầu để thay thế (2-brom-3,6-diflophenyl)metanol bằng 1-(2-brom-3,6-diflophenyl)etan-1-ol, hợp chất nêu ở đề mục thu được ở dạng chất rắn không màu (8,24 g, hiệu suất 65%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,12-6,99 (m, 2H), 5,72-5,57 (m, 1H), 2,18-2,04 (m, 3H).

Bước 3. Điều chế 7-(1-(2-brom-3,6-diflophenyl)etyl)-7-azabixclo[2.2.1]heptan



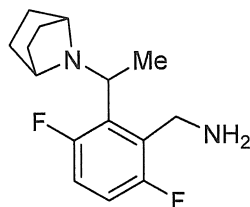
Hỗn hợp của 2-brom-3-(1-brometyl)-1,4-diflobenzen (4,2 g, 14,0 mmol) và 7-azabixclo[2.2.1]heptan hydroclorua (1,87 g, 14,0 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (25 mL) được bổ sung kali cacbonat (3,87 g, 28,0 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ, và sau đó ở 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho phép làm mát đến nhiệt độ môi trường, được pha loãng bằng nước (100 mL), và được chiết bằng etyl axetat (3×60 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (80 mL), được làm khô bằng natri sulfat khan, và được lọc. Quá trình cô đặc phần lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien từ 0 đến 10% metanol trong diclometan, tạo thành hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu vàng nhạt (2,83 g, hiệu suất 64%): MS (ES+) m/z 316,1 ($M + 1$), 318,1 ($M + 1$).

Bước 4. Điều chế (*E*)-2-(1-(7-azabixclo[2.2.1]heptan-7-yl)etyl)-3,6-diflobenzaldehyt oxim



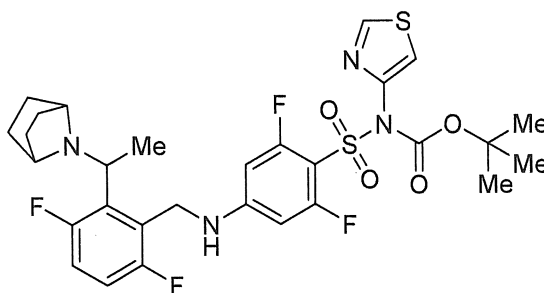
Tiếp theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 2, bước 6 và thực hiện các biến đổi không quan trọng nếu được yêu cầu để thay thế *N*-(2-brom-3-flo-6-metoxymethyl)-*N*-metylpropan-2-amin bằng 7-(1-(2-brom-3,6-diflophenyl)etyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan, hợp chất nêu ở đề mục thu được ở dạng chất rắn không màu (0,635 g, hiệu suất 27%): MS (ES+) m/z 281,2 ($M + 1$).

Bước 5. Điều chế (2-(1-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)etyl)-3,6-diflophenyl)metanamin



Tiếp theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 2, bước 7 và thực hiện các biến đổi không quan trọng nếu được yêu cầu để thay thế (*E*)-6-flo-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)-3-metoxymethylbenzaldehyt oxim bằng (*E*)-2-(1-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)etyl)-3,6-diflobenzaldehyt oxim, hợp chất nêu ở đề mục thu được ở dạng dầu màu vàng nhạt (0,53 g, hiệu suất 88%): MS (ES+) m/z 267,2 ($M + 1$).

Bước 6. Điều chế *tert*-butyl ((4-((2-(1-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)etyl)-3,6-diflobenzyl)amino)-2,6-diflophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate

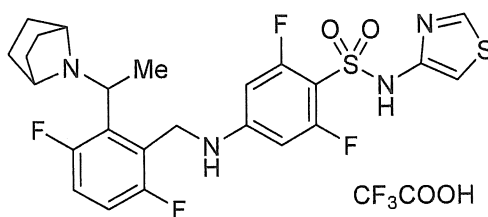


Hỗn hợp *tert*-butyl thiazol-4-yl((2,4,6-triflophenyl)sulfonyl)carbamate

(0,77 g, 1,95 mmol) và (2-(1-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)etyl)-3,6-

diflophenyl)metanamin (0,52 g, 1,95 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (20 mL) được bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (1,02 mL, 5,85 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa (30 mL), và được chiết bằng etyl axetat (3×50 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được làm khô bằng magie sulfat khan, và được lọc. Quá trình cô đặc phân lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien từ 0 đến 40% etyl axetat (chứa isopropanol 10% và trietylamin 10%) trong hexan, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn không màu (0,58 g, hiệu suất 46%): MS (ES+) m/z 641,3 ($M + 1$).

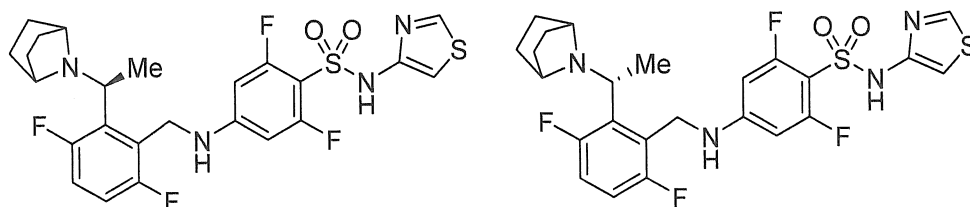
Bước 7. Điều chế 4-((2-(1-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)etyl)-3,6-diflobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit 2,2,2-trifloaxetat



Tiếp theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 12, bước 2 và thực hiện các biến đổi không quan trọng nếu được yêu cầu để thay thế *tert*-butyl ((4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flo-3-metoxybenzyl)amino)-2,3-diflophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate bằng *tert*-butyl ((4-((2-(1-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)etyl)-3,6-diflobenzyl)amino)-2,6-diflophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate, hợp chất nêu ở đề mục thu được ở dạng chất rắn không màu (0,47 g, hiệu suất 83%): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,24 (s, 1H), 9,49-9,34 (m, 1H), 8,90 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,57-7,44 (m, 2H), 7,45-7,36 (m, 1H), 6,92 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,45-6,31 (m, 2H), 4,47-4,11 (m, 4H), 3,60 (s, 1H), 2,28-2,08 (m, 2H), 1,98-1,47 (m, 9H); MS (ES+) m/z 541,3 ($M + 1$).

Ví dụ 15A và 15B

Tổng hợp (S)-4-((2-(1-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)etyl)-3,6-diflobenzyl)amino)-2,6-diflo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit và (R)-4-((2-(1-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)etyl)-3,6-diflobenzyl)amino)-2,6-diflo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit

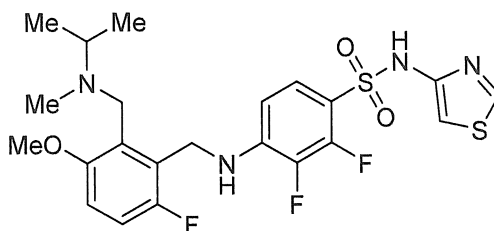


Hỗn hợp của 4-((2-(1-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)etyl)-3,6-diflobenzyl)amino)-2,6-diflo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit 2,2,2-trifloaxetat (0,100 g, 0,153 mmol) trong etyl axetat (50 mL) và nước (10 mL) được bổ sung amoni hydroxit có nước (0,2 mL dung dịch từ 25-28%). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 30 phút. Lọc hữu cơ được tách, được làm khô bằng natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Quá trình tinh chế và phân giải cặn bằng sắc ký lỏng điều chế siêu tới hạn, sử dụng etanol 30% (chứa amoni hydroxit 0,1%) trong cacbon đioxit siêu tới hạn làm chất rửa giải và cột Chiralpak AS (250 × 30 mm, 5 μm), tạo ra (S)-4-((2-(1-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)etyl)-3,6-diflobenzyl)amino)-2,6-diflo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit (chất rắn không màu, 0,014 g, hiệu suất 17%, lượng dư đồng phân đối ảnh (ee) 99%) ở dạng chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất và (R)-4-((2-(1-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)etyl)-3,6-diflobenzyl)amino)-2,6-diflo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit (chất rắn không màu, 0,015 g, hiệu suất 18%, lượng dư đồng phân đối ảnh (ee) 96%) ở dạng chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai. Cấu hình tuyệt đối được chỉ định tùy ý. Dữ liệu cho (S)-4-((2-(1-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)etyl)-3,6-diflobenzyl)amino)-2,6-diflo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,97-7,00 (m, 2H), 6,10-6,13 (m, 2H), 4,72 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,43 (dd, *J* = 13,6, 2,8 Hz, 1H), 4,13-4,19 (m, 1H), 3,62 (brs, 1H), 2,93 (m, 1H), 1,90-1,96 (m, 2H), 1,72-1,78 (m, 2H), 1,41-1,43 (m, 4H), 1,28-1,37 (m, 3H), 2 NH không quan sát được; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -107,8 (s, 2F), -119,0 (d, *J* = 17,6, 1F), -119,6 (d, *J* = 17,5, 1F); MS (ES⁺) *m/z* 541,4 (*M* + 1). Dữ liệu cho (R)-

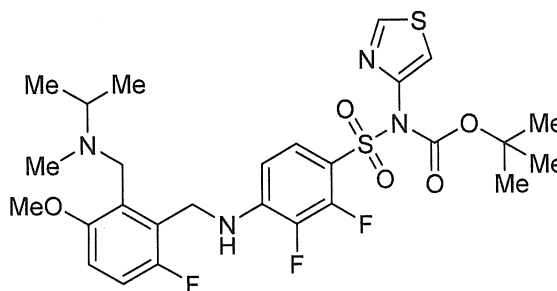
4-((2-(1-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)ethyl)-3,6-diflobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,90–7,00 (m, 2H), 6,10–6,13 (m, 2H), 4,72 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,42 (dd, $J = 13,6, 2,8$ Hz, 1H), 4,13–4,18 (m, 1H), 3,62 (brs, 1H), 2,93 (m, 1H), 1,90–1,96 (m, 2H), 1,72–1,78 (m, 2H), 1,41–1,43 (m, 4H), 1,28–1,37 (m, 3H), 2 NH không quan sát được; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -107,7 (s, 2F), -119,0 (d, $J = 17,5$, 1F), -119,6 (d, $J = 17,4$, 1F); MS (ES+) m/z 541,4 ($M + 1$).

Ví dụ 16

Tổng hợp 2,3-diflo-4-((6-flo-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)-3-metoxibenzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid

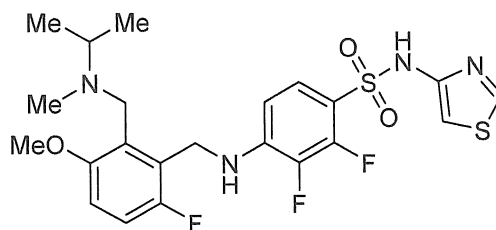


Bước 1. Điều chế *tert*-butyl ((2,3-diflo-4-((6-flo-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)-3-metoxibenzyl)amino)phenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate



Tiếp theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 12, bước 1 và thực hiện các biến đổi không quan trọng nếu được yêu cầu để thay thế (2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flo-3-metoxyphenyl)metanamin bằng *N*-(2-(aminometyl)-3-flo-6-metoxibenzyl)-*N*-metylpropan-2-amin, hợp chất nêu ở đề mục thu được ở dạng chất rắn không màu (0,06 g, hiệu suất 12%): MS (ES+) m/z 615,2 ($M + 1$).

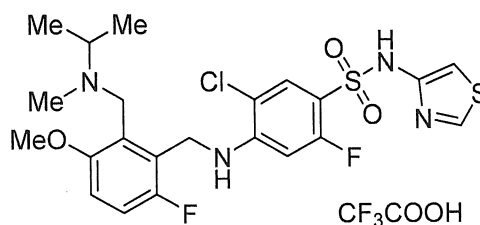
Bước 2. Điều chế 2,3-diflo-4-((6-flo-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)-3-metoxibenzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid



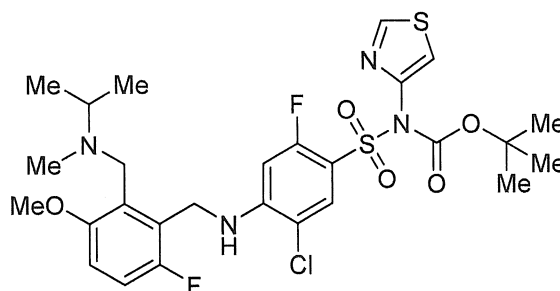
Tiếp theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 12, bước 2 và thực hiện các biến đổi không quan trọng nếu được yêu cầu để thay thế *tert*-butyl ((4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-fluoro-3-methoxybenzyl)amino)-2,3-difluorophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate bằng *tert*-butyl ((2,3-difluoro-4-((6-fluoro-2-((isopropyl(methyl)amino)methyl)-3-methoxybenzyl)amino)phenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate, hợp chất nêu ở đề mục thu được ở dạng chất rắn không màu (0,059, 97%): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47-7,38 (m, 1H), 7,26-7,13 (m, 1H), 7,09-7,01 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,89-6,76 (m, 1H), 4,52-4,37 (m, 2H), 3,95-3,61 (m, 5H), 2,91 (br s, 1H), 2,09 (br s, 3H), 1,08 (br s, 6H); MS (ES $^+$) m/z 515,1 ($M + 1$).

Ví dụ 17

Tổng hợp 5-clo-2-fluoro-4-((6-fluoro-2-((isopropyl(methyl)amino)methyl)-3-methoxybenzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)benzenesulfonamid 2,2,2-trifluoaxetat



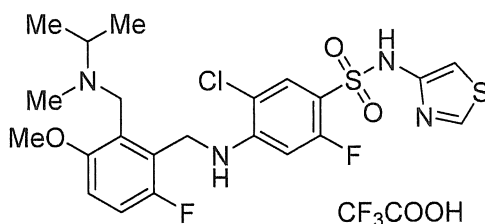
Bước 1. Điều chế *tert*-butyl ((5-clo-2-fluoro-4-((6-fluoro-2-((isopropyl(methyl)amino)methyl)-3-methoxybenzyl)amino)phenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate



Hỗn hợp của *tert*-butyl ((5-clo-2,4-difluorophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate (0,85 g, 2,08 mmol, được điều chế theo công bố đơn Mỹ số

2017/0334902) và *N*-(2-(aminometyl)-3-flo-6-metoxibenzyl)-*N*-metylpropan-2-amin (0,50 g, 2,08 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (17 mL) được bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (1,09 mL, 6,24 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa (30 mL), và được chiết bằng etyl axetat (3×50 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được làm khô bằng magie sulfat khan, và được lọc. Quá trình cô đặc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien từ 0 đến 40% etyl axetat (chứa isopropanol 10% và trietylamin 10%) trong hexan, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn không màu (0,60 g, hiệu suất 46%): MS (ES+) m/z 631,1 ($M + 1$), 633,1 ($M + 1$).

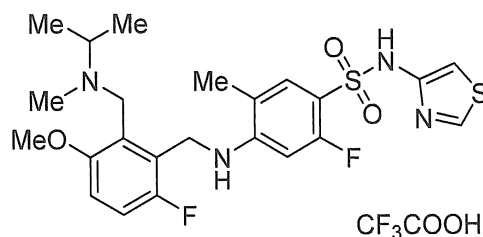
Bước 2. Điều chế 5-clo-2-flo-4-((6-flo-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)-3-metoxibenzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit 2,2,2-trifloaxetat



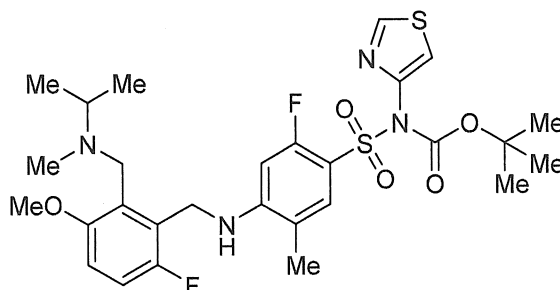
Tiếp theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 12, bước 2 và thực hiện các biến đổi không quan trọng nếu được yêu cầu để thay thế *tert*-butyl ((4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flo-3-metoxibenzyl)amino)-2,3-diflophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamit bằng *tert*-butyl ((5-clo-2-flo-4-((6-flo-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)-3-metoxibenzyl)amino)phenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamit, hợp chất nêu ở đề mục thu được ở dạng chất rắn không màu (0,139, 90%): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,17 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,21-7,09 (m, 1H), 7,00 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,86-6,78 (m, 1H), 6,75-6,71 (m, 1H), 4,59-4,36 (m, 3H), 4,21-4,06 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,68-3,54 (m, 1H), 2,59 (d, $J = 4,3$ Hz, 3H), 1,33 (dd, $J = 15,4, 6,4$ Hz, 6H); MS (ES+) m/z 531,0 ($M + 1$), 533,0 ($M + 1$).

Ví dụ 18

Tổng hợp 2-flo-4-((6-flo-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)-3-metoxymetyl)amino)-5-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid 2,2,2-trifloaxetat



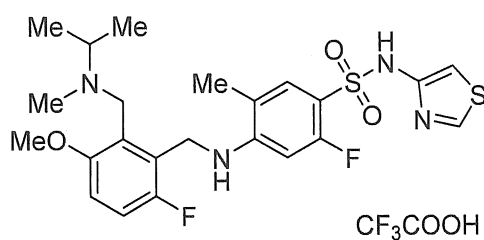
Bước 1. Điều chế *tert*-butyl ((2-flo-4-((6-flo-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)-3-metoxymetyl)amino)-5-metylphenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate



Hỗn hợp của *tert*-butyl ((5-clo-2-flo-4-((6-flo-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)-3-metoxymetyl)amino)phenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate (0,26 g, 0,41 mmol) và axit metylboronic (0,196 g, 3,28 mmol) trong 1,4-dioxan khan (10 mL) được bổ sung kali phosphat tribasic (0,21 g, 1,24 mmol) và hỗn hợp được làm sạch bằng argon trong 20 phút. Sau đó hỗn hợp trixyclohexylphosphoni tetrafloroborat (0,45 g, 0,12 mmol) và paladi(II) axetat (0,014 g, 0,062 mmol) và hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 105°C. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit. Đệm lọc được rửa bằng etyl axetat (20 mL) và phần lọc kết hợp được cô đặc trong chân không. Cặn thu được được pha loãng bằng dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa (20 mL), và được chiết bằng etyl axetat (3 × 30 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (40 mL), được làm khô bằng magie sulfat khan, và được lọc. Quá trình cô đặc phần lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien từ 0 đến 10% metanol trong diclometan, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu nâu nhạt (0,25 g, hiệu suất định lượng): MS (ES+) m/z 611,1 ($M + 1$).

Bước 2. Điều chế 2-flo-4-((6-flo-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)-3-

metoxybenzyl)amino)-5-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit 2,2,2-trifloaxetat



Tiếp theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 12, bước 2 và thực hiện các biến đổi không quan trọng nếu được yêu cầu để thay thế *tert*-butyl ((4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-fluoro-3-methoxybenzyl)amino)-2,3-difluorophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate bằng *tert*-butyl ((2-fluoro-4-((6-fluoro-2-((isopropyl(methyl)amino)methyl)-3-methoxybenzyl)amino)-5-methylphenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate, hợp chất nêu ở đề mục thu được ở dạng chất rắn không màu (0,131, 51%): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,00 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 6,28-6,21 (m, 1H), 4,50-4,30 (m, 3H), 4,18-4,05 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,66-3,52 (m, 1H), 2,60 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,31 (dd, $J = 15,0, 6,5$ Hz, 6H); MS (ES+) m/z 511,1 ($M + 1$).

Thử nghiệm sinh học

Các kỹ thuật khác nhau đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật để thử nghiệm hoạt tính của hợp chất theo sáng chế hoặc để xác định độ hòa tan của chúng trong các tá dược được dụng đã biết. Các thử nghiệm sinh học dưới đây được nêu để sáng chế được mô tả trong bản mô tả này có thể được hiểu đầy đủ hơn. Cần được hiểu rằng các ví dụ chỉ nhằm mục đích minh họa và không được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ.

Ví dụ sinh học 1

Thử nghiệm điện sinh lý (thử nghiệm *in vitro*)

Kỹ thuật điện sinh lý dùng miếng kẹp điện áp cho phép đo trực tiếp và định lượng sự phong bế kênh natri đóng mở tùy thuộc điện áp (Na^+ 's), và cho phép xác định sự phụ thuộc thời gian và điện áp của việc phong bế được hiểu là liên kết khác biệt với các trạng thái nghỉ, mở, và không hoạt động của kênh natri (Hille, B., *Journal of General Physiology* (1977), 69: 497-515).

Nghiên cứu điện sinh lý dùng miếng kẹp điện áp dưới đây có thể được thực hiện trên hợp chất đại diện theo sáng chế sử dụng tế bào thận phôi người (HEK: human embryonic kidney), chuyển nhiễm vĩnh viễn bằng vector biểu hiện chứa cDNA có độ dài đầy đủ mã hóa cho tiểu đơn vị α kênh natri ở người được mong muốn, được phát triển trong môi trường nuôi cấy chứa FBS 10%, PSG 1%, và G418 0,5 mg/mL ở 37°C với CO₂ 5%. Các ghi chép tế bào HEK được sử dụng cho điện sinh lý (EP: electrophysiology) có số lần cấy chuyển ít hơn 40 cho tất cả các nghiên cứu và được sử dụng trong vòng ba ngày kể từ thời điểm cấy. cDNA Na_v1.1, Na_v1.5 và Na_v1.6 (NM_001165964 (SCN1A), NM_000335 (SCN5A) và NM_014191 (SCN8A), tương ứng) được biểu hiện ổn định trong tế bào HEK-293.

Dòng natri được đo bằng cách sử dụng kỹ thuật kẹp miếng trong cấu hình toàn tế bào sử dụng kẹp điện áp tự động PatchXpress hay thủ công sử dụng bộ khuếch đại Axopatch 200B (thiết bị Axon) hoặc Model 2400 (hệ A-M). Quy trình kẹp điện áp thủ công là như sau: Micropipet thủy tinh bosilicat được đánh bóng bằng lửa để đường kính đầu tạo ra điện trở khoảng từ 2-4 Mohm trong dung dịch hoạt động. Pipet được làm đầy bằng dung dịch bao gồm: NaCl 5 mM, CsCl 10 mM, CsF 120 mM, CaCl₂ 0,1 mM, MgCl₂ 2 mM, HEPES 10 mM, EGTA 10 mM; và được điều chỉnh đến độ pH 7,2 bằng CsOH. Dung dịch bên ngoài có các hợp chất sau: NaCl 140 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 10 mM; và được điều chỉnh đến độ pH 7,4 bằng NaOH. Theo một số nghiên cứu, natri bên ngoài có thể được giảm bằng thay thế đẳng mol với cholin. Nồng độ mol trong dung dịch CsF bên trong và NaCl bên ngoài lần lượt được điều chỉnh đến 300 mOsm/kg và 310 mOsm/kg bằng glucoza. Tất cả các ghi chép được thực hiện ở nhiệt độ môi trường trong buồng với thể tích là 150 μ L. Dòng natri đối chứng được đo trong DMSO 0,5%. Hợp chất đối chứng và hợp chất đại diện theo sáng chế được dùng cho buồng ghi thông qua hệ truyền dịch bình van 4 châu hoặc 8 châu được sản xuất bởi ALA Scientific Instruments.

Dòng được ghi lại ở tần số lấy mẫu 40 kHz, được lọc ở 5 Hz, và được lưu trữ sử dụng giao diện tương tự/số Digidata-1322A bằng phần mềm pClamp (Axon Instruments). Chuỗi bù điện trở được sử dụng (60-80%). Tế bào bị từ chối nếu dòng biểu hiện kiểm soát điện áp không đủ (như được đánh giá bởi mối quan hệ IV trong quá trình hoạt hóa từng bước). Tất cả các thống kê trong nghiên cứu này có ý nghĩa

là trung bình $\pm$ SD.

Điện áp màng được duy trì ở điện áp trong đó quá trình không hoạt động của kênh được hoàn thành. Điện áp sau đó được từng bước lùi về điện áp rất âm ($V_{hold} = -150\text{mV}$) trong 20 ms và sau đó xung thử nghiệm được áp dụng để định lượng hợp chất phong bế. Việc tái phân cực ngắn 20 ms là đủ dài cho kênh không chứa hợp chất để phục hồi hoàn toàn từ quá trình bất hoạt nhanh, nhưng kênh liên kết hợp chất phục hồi chậm hơn do vậy việc phục hồi không đáng kể có thể xảy ra trong khoảng thời gian này. Phần trăm giảm dòng natri sau khi rửa hợp chất được coi như là phần trăm phong bế của kênh natri.

Ví dụ sinh học 2

Thử nghiệm dòng natri (thử nghiệm in vitro)

Thử nghiệm dòng natri này sử dụng thuốc nhuộm ANG2 nhạy với natri, có thể thẩm thấu qua tế bào để định lượng dòng ion natri qua kênh natri được duy trì trong trạng thái mở bằng cách sử dụng tác nhân điều biến kênh natri. Thử nghiệm dòng natri hiệu suất cao này cho phép định hình nhanh chóng và xác định đặc tính của chất phong bế kênh natri.

Nói chung, tế bào Trex HEK293 được truyền nhiễm một cách ổn định với vector biểu hiện cảm ứng chứa cDNA độ dài đầy đủ mã hóa cho tiểu đơn vị α kênh natri ở người mong muốn và với vector biểu hiện chứa cDNA độ dài đầy đủ mã hóa cho tiểu đơn vị $\beta 1$. Dòng tế bào biểu hiện kênh natri được cảm ứng với tetracyclin ($1\mu\text{g/mL}$) và cấy trên các đĩa phủ PDL 384 lỗ ở mật độ 25K-30K tế bào/ lỗ trong môi trường nuôi cấy (DMEM, chứa FBS 10% và L-glutamin 1%). Sau khi ủ qua đêm (37°C , CO_2 5%), môi trường nuôi cấy được loại bỏ và tế bào được tải nạp thuốc nhuộm ANG2 $5\mu\text{M}$ trong khoảng từ 1-1,5 giờ trong chất đệm 1 (NMDG 155 mM, KCl 5 mM, CaCl_2 2 mM, MgCl_2 1 mM, HEPES 10 mM, glucoza 10 mM, được điều chỉnh bằng Tris đến độ pH 7,4). Thuốc nhuộm tiếp cận được loại bỏ và tế bào được ủ với hợp chất thử nghiệm trong 1 giờ trong chất đệm 1 chứa (các) tác nhân điều biến kênh natri ở nhiệt độ phòng. Hamamatsu FDSS μCell được sử dụng để thực hiện bổ sung theo tỷ lệ 1:1 chất đệm thử thách Na/K (NaCl 140 mM, HEPES 20 mM, CaCl_2 1 mM, KCl 15 mM, MgCl_2 1 mM, glucoza 10 mM, được điều chỉnh bằng Tris đến độ pH 7,4) và đồng thời đọc các đĩa ở bước sóng kích

thích 530 nm và bước sóng phát xạ đặt ở 558 nm. Phần trăm ức chế dòng ion natri được tính toán cho mỗi hợp chất thử nghiệm ở mỗi nồng độ thử nghiệm để xác định giá trị IC_{50} .

Hợp chất đại diện theo sáng chế, khi được thử nghiệm trong mô hình này, đã thể hiện ái lực đối với trạng thái không hoạt động của Nav1.6, Nav1.5 và Nav1.1 như được nêu trong bảng 1.

Số lượng ví dụ được đề xuất trong bảng 1 tương ứng với số lượng ví dụ ở trong bản mô tả này và "dòng" đề cập đến thử nghiệm dòng natri:

Bảng 1: Ức chế Nav1.1, Nav1.5, và Nav1.6

Ví dụ số	Dòng Nav1.6 IC_{50} (μM)	Dòng Nav1.5 IC_{50} (μM)	Dòng Nav1.1 IC_{50} (μM)
1	0,015	>30,000	9,603
2	0,027	28,259	27,539
3	0,142	>30,000	>30,000
4	0,047	>30,000	16,982
5	0,617	>30,000	>30,000
6	0,095	15,272	5,227
7	0,181	21,314	7,441
8	0,026	11,074	27,982
9	0,026	20,428	7,845
10	0,028	25,357	7,932
11	0,002	27,488	5,911
12	0,054	>30,000	>30,000
13	0,270	>30,000	23,741
14	0,653	12,787	>30,000

Ví dụ số	Dòng Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	Dòng Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	Dòng Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)
15a	0,530	>30,000	>30,000
15b	0,821	>30,000	>30,000
16	0,031	9,459	>30,000
17	0,012	16,285	>30,000
18	0,016	11,817	>30,000

Ví dụ sinh học 3

Thử nghiệm co giật kích thích bằng điện

Nhiều thử nghiệm co giật kích thích bằng điện được sử dụng để xác định hợp chất với hoạt động chống co giật, *tức là*, tăng ngưỡng co giật. Hai ví dụ của thử nghiệm co giật kích thích bằng điện thường được sử dụng trong lĩnh vực là thử nghiệm co giật tâm thần vận động 6Hz (6Hz) và co giật sốc điện cực đại (MES: maximal electroshock seizure). Thử nghiệm 6Hz được xem là mô hình co giật một phần được quan sát ở người (Löscher, W. and Schmidt, D., *Epilepsy Res.* (1988), Vol. 2, pp 145-81; Barton, M.E. *et al.*, *Epilepsy Res.* (2001), Vol. 47, pp. 217-27). Thử nghiệm MES là mô hình cơn co cứng giật rung toàn thân ở người và cung cấp dấu hiệu khả năng của hợp chất để ngăn ngừa co giật lan truyền khi tất cả mạch tế bào thần kinh trong não hoạt động tối đa. Các cơn co giật này có khả năng tái phát cao và phù hợp điện sinh lý với cơn co giật ở người (Toman *et al.*, 1946; Piredda *et al.*, 1984; White *et al.*, 1995). Thử nghiệm có thể được thực hiện với động vật khỏe mạnh, hoặc với động vật dễ bị co giật đã được biến đổi gen để mô hình hóa hội chứng động kinh di truyền (Piredda, S. G. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1985), Vol. 232, pp. 741-5; Toman, J.E. *et al.*, *J. Neurophysiol.* (1946), Vol. 9, pp. 231-9; and White, H.S. *et al.*, *Ital. J. Neurol. Sci.* (1995), Vol. 16 (1-2), pp. 73-7).

Để tạo thuận lợi cho việc kiểm tra chuột có thể được xử lý trước với hợp chất thử nghiệm hoặc với chất dẫn thích hợp trước khi sử dụng sốc điện. Mỗi nhóm điều trị (n = 4-8 chuột / nhóm) được kiểm tra hiệu quả chống co giật ở các thời điểm

khác nhau sau khi sử dụng hợp chất và chất dẫn. Mắt của chuột được gây mê đầu tiên với việc sử dụng tại chỗ Alcaine (proparacain hydroclorua) 0,5%, một giọt ở mỗi mắt 30 phút trước khi kích thích. Con co giật sau đó được gây ra bằng cách đặt điện cực lên trên mắt để tạo ra dòng điện xuyên màng.

Thử nghiệm co giật tâm thần vận động 6Hz:

Sau khi xử lý trước, mỗi con chuột được thử với tần số thấp (6 Hz, độ rộng xung 0,3 ms) kích thích trong 3 giây, được phân phối qua điện cực màng ở một số cường độ (12-44 mA). Động vật được ngăn giữ thủ công được thả ra ngay sau khi kích thích và được quan sát việc có hay không có hoạt động co giật. Thông thường, kích thích 6 Hz dẫn đến con co giật được đặc trưng bởi pha giật rung tối thiểu tiếp theo là hành vi rập khuôn, tự động, bao gồm co giật râu, và đuôi Straub hoặc bằng cách co cứng giật rung toàn thân. Sự có mặt, loại và độ trễ đối với con co giật (theo giây) sau khi áp dụng dòng được theo dõi. Động vật không biểu hiện co giật rung hoặc co cứng giật rung toàn thân được xem là “được bảo vệ”. Tất cả các động vật được gây chết không đau khi kết thúc thử nghiệm. Mẫu huyết tương và mẫu não được thu thập.

Thử nghiệm co giật sốc điện cực đại (MES):

Sau khi xử lý trước, mỗi con chuột được thử với dòng thay thế (60 Hz, độ rộng xung 0,4-0,6 ms) trong 0,2-0,5 giây. được phân phối qua điện cực màng ở cường độ (44-55 mA).

Thông thường, kích thích MES dẫn đến co giật cứng toàn thân có thể được theo sau là con co giật rung, hành vi tự động và đuôi Straub. Sự có mặt, loại và độ trễ đối với con co giật (theo giây) sau khi áp dụng dòng được theo dõi. Động vật được xem là “được bảo vệ” khỏi con co giật gây ra bởi MES khi loại bỏ thành phần cơ duỗi co cứng chân sau của con co giật. Sau con co giật, chuột được kỳ vọng tiếp tục hành vi thăm dò bình thường trong vòng từ 1 đến 4 phút. Độ trễ đối với con co giật được ghi lại bằng với thời gian ngắt một phút sau khi tất cả động vật được gây chết không đau.

* * * * *

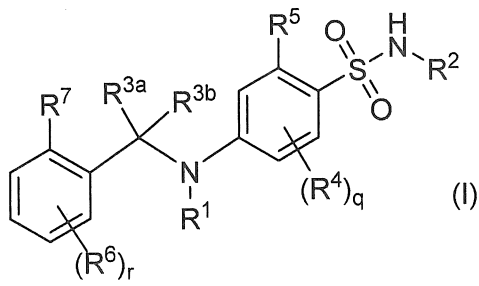
Tất cả các patent Mỹ, công bố đơn Mỹ, đơn yêu cầu cấp patent Mỹ, patent

nước ngoài, đơn yêu cầu cấp patent nước ngoài và các công bố không phải là tài liệu sáng chế được đề cập trong bản mô tả này được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Mặc dù sáng chế đã được mô tả chi tiết để có thể hiểu được dễ dàng, nhưng rõ ràng là các thay đổi và cải biến nhất định có thể được thực hiện trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo. Theo đó, các phương án đã mô tả được xem là minh họa và không làm giới hạn, và sáng chế không bị giới hạn ở các chi tiết đã đưa ra ở trong bản mô tả này, mà có thể được cải biến trong phạm vi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo và tương đương với các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗn biến riêng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:

q là 1 hoặc 2;

r là 1 hoặc 2;

R¹ là hydro hoặc alkyl;

R² là thiazolyl, isothiazolyl hoặc isoxazolyl;

mỗi R^{3a} và R^{3b} độc lập là hydro hoặc alkyl;

mỗi R⁴ độc lập là halo hoặc alkyl;

R⁵ là halo;

mỗi R⁶ độc lập là halo hoặc alkoxy; và

R⁷ là azabixyclo[2.2.1]heptanylalkyl hoặc R⁷ là ((metyl)(prop-2-yl)amino)alkyl khi r là 2 và ít nhất một R⁶ là alkoxy.

2. Hợp chất theo điểm 1, ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗn biến riêng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R⁷ là azabixyclo[2.2.1]heptanylalkyl.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗn biến riêng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R² là isothiazolyl.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 được chọn từ:

4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-2,6-diflo-

N-(isothiazol-3-yl)benzensulfonamit; và

4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flobenzyl)amino)-2,3-diflo-
N-(isothiazol-3-yl)benzensulfonamit;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

5. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^2 là thiazolyl.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 và 5, ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, trong đó r là 1.

7. Hợp chất theo điểm 6 được chọn từ:

4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flobenzyl)amino)-2,3-diflo-
N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit;

4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flobenzyl)amino)-3-clo-2-
flo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit;

4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flobenzyl)amino)-2-flo-3-
methyl-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit; và

4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flobenzyl)amino)-2,6-diflo-
N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 và 5, hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, trong đó r là 2.

9. Hợp chất theo điểm 8 được chọn từ:

4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-3,6-diflobenzyl)amino)-2,6-
diflo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit;

4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flo-3-metoxymethyl)amino)-
2,6-diflo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit;

4-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl)-6-flo-3-metoxymethyl)amino)-

2,3-diflo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit;

54-((2-(1-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)etyl)-3,6-diflobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit;

(*S*)-4-((2-(1-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)etyl)-3,6-diflobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit; và

(*R*)-4-((2-(1-(7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)etyl)-3,6-diflobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

10. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R² là isoxazolyl.

11. Hợp chất theo điểm 10 được chọn từ:

4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(isoxazol-3-yl)-3-metylbenzensulfonamit; và

4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-2-flo-*N*-(isoxazol-3-yl)-3-metylbenzensulfonamit;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 3, 5 và 10, ở dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R⁷ là ((metyl)(prop-2-yl)amino)alkyl, với điều kiện r là 2 và ít nhất một R⁶ là alkoxy.

13. Hợp chất theo điểm 5 được chọn từ:

2,6-diflo-4-((6-flo-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)-3-metoxibenzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit;

2,6-diflo-4-((6-flo-3-isopropoxy-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)benzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit;

2,3-diflo-4-((6-flo-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)-3-metoxibenzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit;

5-clo-2-flo-4-((6-flo-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)-3-

metoxybenzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit; và

2-flo-4-((6-flo-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)-3-metoxibenzyl)amino)-5-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

14. Hợp chất theo điểm 1, là 4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(isothiazol-3-yl)benzensulfonamit, hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

15. Hợp chất theo điểm 1, là 2,6-diflo-4-((6-flo-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)-3-metoxibenzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit, hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

16. Hợp chất theo điểm 1, là 4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-2,3-diflo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit, hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

17. Hợp chất theo điểm 1, là 4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(isoxazol-3-yl)-3-metylbenzensulfonamit, hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

18. Hợp chất theo điểm 1, là 4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-2-flo-*N*-(isoxazol-3-yl)-3-metylbenzensulfonamit, hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

19. Hợp chất theo điểm 1, là 4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-2-flo-3-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit, ở dạng chất đồng phân lập thể riêng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

20. Hợp chất theo điểm 1, là 4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flo-3-metoxibenzyl)amino)-2,6-diflo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit, hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

21. Hợp chất theo điểm 1, là 4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flo-3-metoxibenzyl)amino)-2,3-diflo-*N*-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit, hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

22. Hợp chất theo điểm 1, là 4-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-

flobenzyl)amino)-2,3-diflo-N-(isothiazol-3-yl)benzensulfonamit, hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

23. Hợp chất theo điểm 1, là 2-flo-4-((6-flo-2-((isopropyl(metyl)amino)metyl)-3-metoxymethyl)amino)-5-metyl-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit, hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

24. Dược phẩm chứa tá dược được dụng và hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 23, hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.