



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)^{2020.01} C07D 405/10; A61K 31/506; A61P 25/24 (13) B



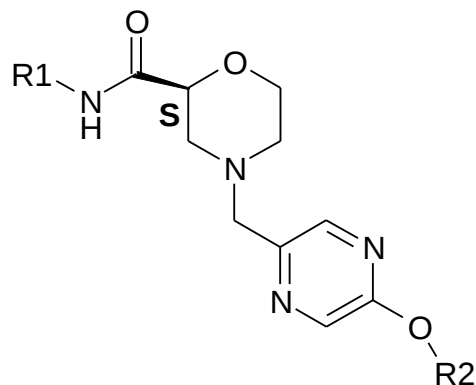
1-0044934

(21) 1-2021-02574 (22) 16/10/2019
(86) PCT/EP2019/078027 16/10/2019 (87) WO2020/079039 23/04/2020
(30) 18200943.1 17/10/2018 EP
(45) 25/04/2025 445 (43) 26/07/2021 400A
(71) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)
Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, Germany
(72) GIOVANNINI, Riccardo (IT); CECI, Angelo (IT); DORNER-CIOSSEK, Cornelia
(DE); PFAU, Roland (DE); WIEDENMAYER, Dieter (DE).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) DẪN XUẤT 4-PYRAZIN-2-YLMETYL-MORPHOLIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(21) 1-2021-02574

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất 4-pyrazin-2-ylmethyl-morpholin có công thức chung **A**:

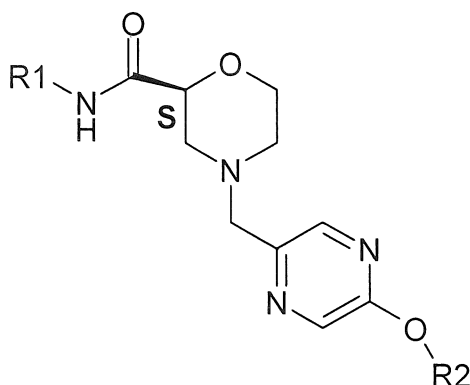


A,

quy trình điều chế chúng, và được phẩm chứa hợp chất này. Hợp chất này là hữu ích trong điều trị hoặc ngăn ngừa các tình trạng có liên quan đến các đặc tính điều biến dị lập thể âm tính với NR2B.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất 4-pyrazin-2-ylmethyl-morpholin có công thức chung A:



A,

quy trình điều chế chúng, và dược phẩm chứa chúng. Hợp chất này là hữu ích trong điều trị hoặc ngăn ngừa các tình trạng có liên quan đến các đặc tính điều biến dị lập thể âm tính với NR2B.

Các hợp chất có công thức chung A theo sáng chế thể hiện các đặc tính điều biến dị lập thể âm tính với NR2B.

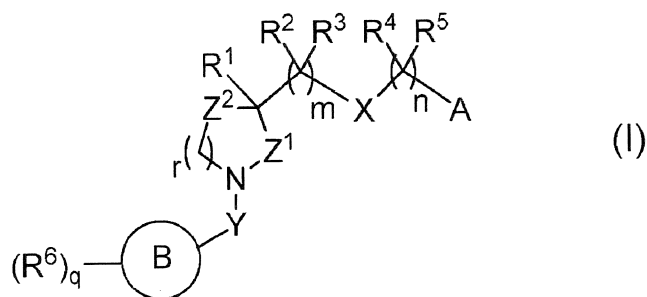
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các nghiên cứu sâu rộng trong 20 năm qua đã cho thấy rằng các thụ thể N-methyl-D-aspartat (NMDA) đóng vai trò liên quan trong bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, rối loạn vận động, đột quỵ, bệnh neuron vận động, rối loạn tâm thần, bệnh động kinh, lo âu, tâm thần phân liệt và đau.

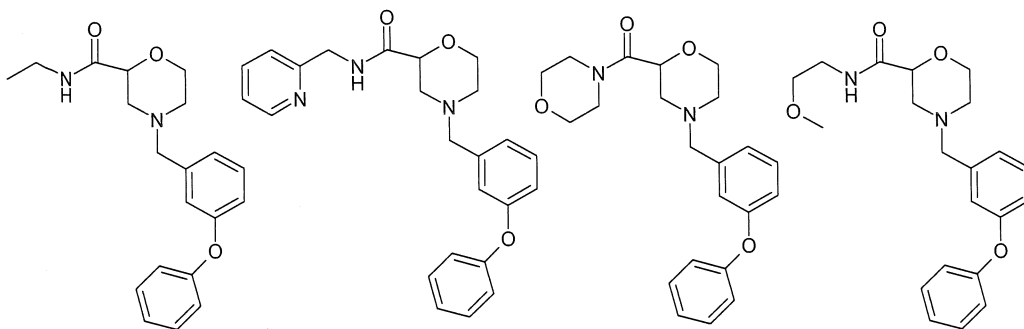
Ketamin đối kháng thụ thể NMDA không chọn lọc, (dạng racemic cũng như dạng đồng phân đối ảnh S), một loại thuốc chủ yếu được sử dụng để bắt đầu và duy trì sự gây mê, trong những năm qua đã chứng tỏ hiệu lực trong điều trị rối loạn trầm cảm chính (major depressive disorder - MDD) với liều dưới mức gây mê (Murrough et al. 2013, Am J Psychiatry. 170: 1134; Singh et al. 2016, Biol Psychiatry. 80: 424). Chính xác hơn, ketamin khởi phát hiệu lực nhanh kéo dài trong vài ngày ở bệnh nhân MDD không đáp ứng đủ với liệu pháp sử dụng thuốc tiêu chuẩn (Berman et al. 2000. Biol Psychiatry 47:351, Serafini et al. 2014. Curr. Neuropharmacol, 12:444). Tuy nhiên, các chất đối kháng thụ thể NMDA không chọn lọc có khoảng tác dụng không mong

muốn khiến cho việc sử dụng chúng bị giới hạn. Cụ thể, các tác dụng phụ về khả năng phân ly và về tâm lý là đáng chú ý đối với các chất đối kháng thụ thể NMDA không chọn lọc như ketamin (Krystal et al. 1994. Arch. Gen. Psychiatry 51:199). Đầu những năm 1990, đã phát hiện rằng tồn tại nhiều phân nhóm thụ thể NMDA, chứa các tiểu đơn vị NR2(A-D) khác nhau (Paoletti et al., 2013 Nat Rev. Neurosci 14:383). Gần đây hơn, các chất điều biến dị lập thể âm tính thụ thể NMDA chọn lọc phân nhóm NR2B (NR2B NAM) đã thu hút sự quan tâm và đã thể hiện tiềm năng trong nhiều loại chỉ định lâm sàng, như chú ý, tình cảm, tâm trạng, và đau, cũng như các chỉ định có liên quan đến một số rối loạn khác nhau ở người (Mony et. al. 2009. Br. J. Pharmacol. 157:1301; Chaffey et al., Current Anaesthesia & Critical Care 19, 183). Cụ thể, NR2B NAM cũng đã chứng tỏ là có hiệu quả chống trầm cảm ở giai đoạn sớm của các thử nghiệm lâm sàng (Preskorn et al. 2008. J Clin Psychopharmacol 70:58). Các nghiên cứu tiền lâm sàng sử dụng NR2B NAM cũng như sử dụng nhiều chủng chuột nhất chuyển gen khác nhau đã thể hiện rằng các thụ thể NMDA chứa NR2B trung gian chỉ hiệu quả dương của ketamin ví dụ, trong thử nghiệm bơi cưỡng bức (Miller et al. 2014 eLife 3:e03581; Kiselycznyk et al. 2015, Behav Brain Res, 287:89). Hơn nữa, NR2B NAM chọn lọc có ưu điểm với các chất đối kháng thụ thể NMDA không chọn lọc, như ketamin, nhờ giảm được nhiều tác dụng phụ liên quan đến khả năng phân ly và tác dụng phụ giống như loạn tâm thần (Jimenez-Sanchez et al. 2014. Neuropsychopharmacology 39:2673). NR2B NAM được mô tả cho đến nay đã thể hiện các hạn chế có liên quan đến dược lý học thụ thể của chúng và/hoặc đến các đặc tính dược khác mà hạn chế tiềm năng sử dụng trong liệu pháp dùng thuốc cho người (Taylor, et al., 2006, Clin Pharmacokinet, 45: 989; Addy et al. 2009 J of Clinical Pharmacology 49:856)).

WO2015/130905 bộc lộ các hợp chất có công thức (I):



là các chất ức chế Nav 1.6 hữu ích trong việc điều trị bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm đa thần kinh, bệnh viêm đa dây thần kinh, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh Alzheimer hoặc bệnh Parkinson. WO2015/130905 bộc lộ các ví dụ cụ thể **100**, **105**, **106** và **107** trong đó nhân B tương ứng với nhân phenyl được thế hai lần ở vị trí meta.



Ví dụ 100

Ví dụ 105

Ví dụ 106

Ví dụ 107

WO2015/130905 thông báo các ví dụ cụ thể **100**, **105**, **106** và **107** là chất ức chế Nav 1.6 yếu (sự phong bế Nav 1.6 của các ví dụ **100**, **105** và **107** ở 1-5 μ M, và sự phong bế Nav 1.6 của các ví dụ **106** ở >5 μ M).

Các hợp chất theo sáng chế nói chung được bao hàm bởi công thức (I) của WO2015/130905. Các hợp chất theo sáng chế khác biệt về mặt cấu trúc với các ví dụ **100**, **105**, **106** và **107** được bộc lộ cụ thể trong WO2015/130905 ở chỗ chúng chứa cấu trúc phụ pyrazinyl được thế hai lần ở vị trí para thay cho nhân phenyl được thế hai lần ở vị trí meta.

Sự khác biệt về mặt cấu trúc bất ngờ tạo ra chất điều biến dị lập thể âm tính NR2B công hiệu (xem Bảng 1), trong khi các ví dụ cụ thể **100**, **105**, **106** và **107** của WO2015/130905 không thể hiện hoạt tính bất kỳ đối với kênh ion NR1-NR2B (xem Bảng 2). Hơn thế nữa, các hợp chất theo sáng chế không ức chế Nav 1.6 với nồng độ tại đó các ví dụ cụ thể **100** và **105** của WO2015/130905 ức chế Nav 1.6 (5 μ M; xem Bảng 3 và 4).

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế thể hiện tính thấm qua màng tốt và không có sự thất thoát in vitro (xem Bảng 5 trong thử nghiệm MDCK MDR1 (P-gp)). Do đó, các hợp chất theo sáng chế được mong đợi là thể hiện khả năng thâm nhập não có lợi cần thiết để làm thuốc CNS hữu hiệu.

Các thử nghiệm MDCK cung cấp thông tin về tiềm năng của hợp chất về khả năng vượt qua hàng rào máu não. Số đo tính thấm qua các lớp tế bào MDCK-MDR1

đơn hợp dòng, phân cực phát triển trên giá thể lọc thấm qua được được sử dụng làm mô hình hấp thu in vitro: hệ số thấm biểu kiến (PE) của các hợp chất qua các lớp tế bào MDCK-MDR1 đơn được xác định (độ pH 7,4, 37°C) theo chiều vận chuyển từ đỉnh đến đáy (AB: apical-to-basal) và từ đáy đến đỉnh (BA: basal-to-apical). Tính thấm AB (PEAB) biểu thị sự hấp thu thuốc từ máu vào não và tính thấm BA (PEBA) biểu thị sự thất thoát thuốc từ não trở lại vào trong máu thông qua cả tính thấm thụ động cũng như các cơ chế vận chuyển chủ động qua trung gian các yếu tố vận chuyển dòng ra và các yếu tố vận chuyển hấp thu được biểu hiện trên các tế bào MDCK-MDR1, chủ yếu bằng cách biểu hiện quá mức MDR1 người. Tính thấm giống nhau hoặc tương tự theo cả hai chiều vận chuyển cho biết sự thấm thụ động ($PEBA/PEAB \leq 1$), tính thấm có hướng hướng tới các cơ chế vận chuyển tích cực bổ sung. PEBA cao hơn so với PEAB ($PEBA/PEAB > 5$) cho thấy sự liên quan của dòng ra chủ động qua trung gian MDR1, mà có thể thỏa hiệp mục đích là đạt được mức độ phơi nhiễm đủ ở não. Do đó, thử nghiệm này cung cấp sự hỗ trợ có giá trị cho việc chọn lọc các hợp chất ứng dụng được để tiếp tục thử nghiệm in vivo. Tính thấm cao không bị giới hạn bởi sự thất thoát ở hàng rào máu não là đặc tính có lợi cho các hợp chất cần sử dụng làm thuốc hoạt động chủ yếu ở CNS.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế là ổn định về mặt chuyển hóa trong các microsom gan người (xem Bảng 6, độ ổn định chuyển hoá). Do đó, các hợp chất theo sáng chế được mong đợi là có độ thanh thải in vivo có lợi và do đó có được khoảng thời gian tác động mong muốn ở người.

Độ ổn định trong các microsom gan người chỉ độ mẫn cảm của các hợp chất với sự biến đổi sinh học trong ngữ cảnh chọn lọc và/hoặc thiết kế các thuốc với đặc tính dược động học có lợi. Vị trí chuyển hóa chủ yếu của nhiều loại thuốc là gan. Các microsom gan người chứa các xytocrom P450 (CYP), và do đó là hệ mô hình để nghiên cứu cơ chế chuyển hóa thuốc in vitro. Độ ổn định tăng cường trong các microsom gan người có liên quan đến một số ưu điểm, bao gồm độ sinh khả dụng tăng và thời gian bán thải đủ, mà khiến cho có thể định liều thấp hơn và ít thường xuyên hơn cho bệnh nhân. Do đó, độ ổn định tăng cường trong các microsom gan người là đặc tính có lợi đối với các hợp chất cần sử dụng làm thuốc.

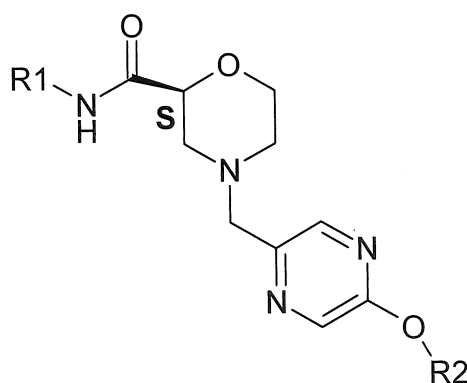
Kết quả là, các hợp chất theo sáng chế cần phải khả dụng hơn để dùng cho người.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, vấn đề kỹ thuật được hướng tới ở đây là đề xuất các chất điều biến dị lập thể âm tính NR2B chọn lọc và công hiệu.

Sáng chế đề xuất các hợp chất 4-pyrazin-2-ylmethyl-morpholin mới có công thức

A:



A

trong đó:

R¹ là metyl, etyl, propyl, *iso*-propyl, xyclopropyl, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, xyclobutyl;

R² là phenyl mà tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, metyl, etyl, xyclopropyl;

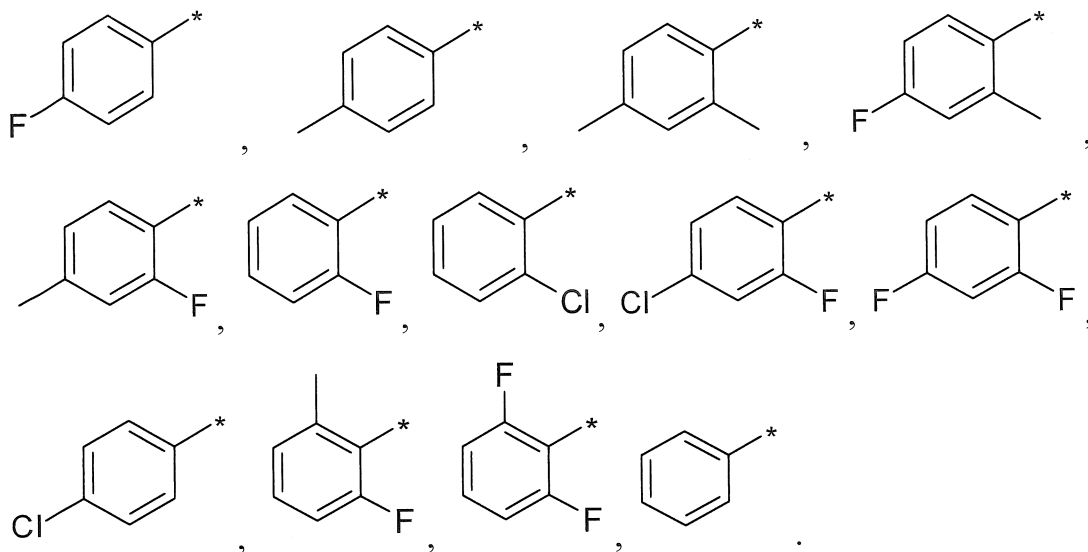
hoặc muối của chúng, cụ thể là muối được dùng của chúng.

Theo phương án khác, trong công thức chung A, **R²** có cùng ý nghĩa như xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, và

R¹ là metyl, etyl.

Theo phương án khác, trong công thức chung A, **R¹** có cùng ý nghĩa như xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, và

R² là



Sáng chế đề xuất hợp chất 4-pyrazin-2-ylmethyl-morpholin mới có công thức chung **A** mà bất ngờ là chất điều biến dị lập thể âm tính NR2B chọn lọc và công hiệu.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức **A** làm chất điều biến dị lập thể âm tính NR2B chọn lọc và công hiệu có tính thấm qua màng cao và không có sự thất thoát in vitro.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức **A** làm chất điều biến dị lập thể âm tính chọn lựa NR2B chọn lọc và công hiệu có độ ổn định chuyển hoá cao trong microsom gan người.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức **A** làm chất điều biến dị lập thể âm tính NR2B chọn lọc và công hiệu có tính thấm qua màng cao, không có sự thất thoát in vitro, và có độ ổn định chuyển hoá cao trong microsom gan người.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm, chứa ít nhất một hợp chất có công thức **A** tùy ý cùng với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc chất pha loãng trợ.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức **A**, để sử dụng trong ngăn ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn có liên quan đến chất điều biến dị lập thể âm tính NR2B.

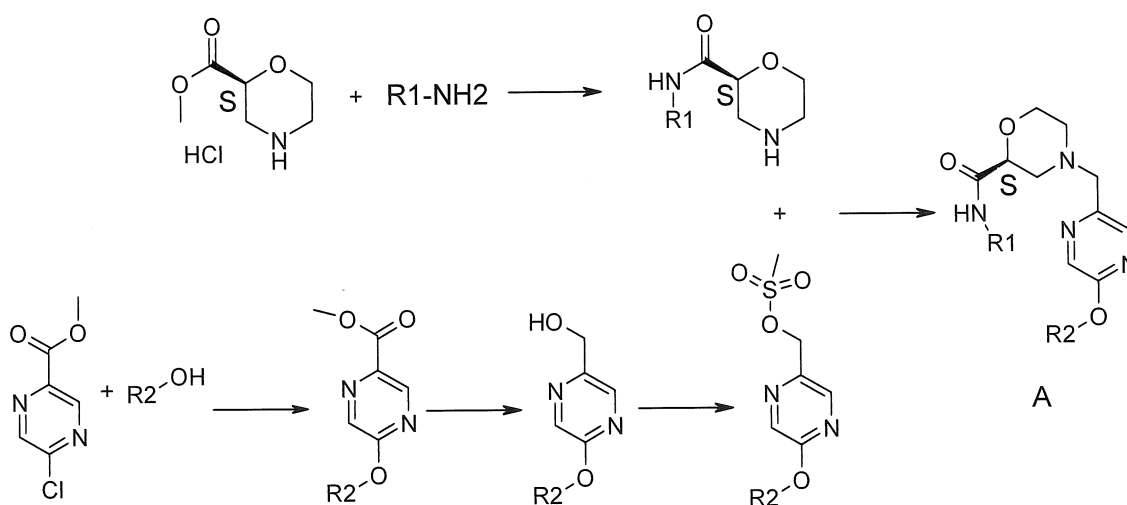
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Điều chế

Các sơ đồ sau minh họa chung cách điều chế hợp chất có công thức **A** và các hợp chất trung gian tương ứng bằng cách ví dụ. Các phần tử thế được viết tắt có thể như đã được xác định trên đây nếu như không có quy định khác trong ngữ cảnh của sơ đồ này.

Sơ đồ 1



Sơ đồ 1 minh họa quy trình tổng hợp dẫn xuất pyrazin có công thức chung **A**. Bước thứ nhất là thay thế ái nhân của dẫn xuất phenol $R_2\text{-OH}$ được thế và methyl este của axit 5-clo-pyrazin-2-carboxylic; nhóm este này được khử thành rượu tương ứng bằng NaBH_4 ; tiếp theo, nhóm hydroxy được chuyển hóa thành nhóm rời chuyển được (ví dụ, mesylat).

Bước cuối cùng được thể hiện bằng việc thế ái nhân bằng cách sử dụng mesylat và lượng dư một chút của dẫn xuất amit của axit (S)-morpholin-2-carboxylic thu được bằng cách cho methyl este của axit (S)-morpholin-2-carboxylic phản ứng với amin $R_1\text{-NH}_2$ tương ứng.

Phương pháp tổng hợp được mô tả có thể còn được sử dụng cho việc tổng hợp quy mô gam bằng cách áp dụng các kỹ thuật khác nhau như kết tinh hoặc sắc ký cột.

Định nghĩa chung

Các thuật ngữ không được xác định cụ thể ở đây lấy nghĩa được gán cho chúng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực theo phần mô tả và theo ngữ cảnh.

Kênh ion NR2B cần được hiểu là thụ thể NMDA chứa protein NR2B.

Trong trường hợp hợp chất theo sáng chế được mô tả ở dạng tên hóa học cũng như dạng công thức, thì công thức chiếm ưu thế trong trường hợp có bất kỳ sự không nhất quán nào.

Dấu hoa thị có thể được sử dụng trong các công thức để chỉ ra liên kết được kết nối với phân tử lõi, hoặc với phân tử thế mà chúng gắn vào như đã được xác định.

Thuật ngữ "được thế" như được sử dụng ở đây có nghĩa là một hoặc nhiều hydro bất kỳ trên nguyên tử xác định được thay thế bằng cách lựa chọn từ nhóm chỉ định, với điều kiện không được vượt quá số hóa trị khả dụng của nguyên tử xác định, và sự thế dẫn đến một hợp chất ổn định.

Hóa học lập thể

Thuật ngữ "được thế" như được sử dụng ở đây có nghĩa là một hoặc nhiều hydro bất kỳ trên nguyên tử xác định được thay thế bằng cách lựa chọn từ nhóm chỉ định, với điều kiện không được vượt quá số hóa trị khả dụng của nguyên tử xác định, và sự thế dẫn đến một hợp chất ổn định.

Muối

Thuật ngữ "được dùng" được dùng ở đây để chỉ các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm, và/hoặc các dạng bào chế mà, trong phạm vi của quy định y tế hợp lý, là thích hợp để dùng tiếp xúc với mô người và động vật mà không gây độc hại, kích ứng, phản ứng dị ứng quá mức hoặc không gây ra vấn đề hoặc biến chứng khác, và tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Như được sử dụng ở đây, "muối được dùng" chỉ các dẫn xuất của các hợp chất được bộc lộ, trong đó hợp chất gốc tạo ra các muối hoặc phức với axit hoặc bazơ.

Ví dụ về các axit tạo muối được dùng với hợp chất gốc chứa gốc bazơ bao gồm các axit hữu cơ hoặc vô cơ như axit benzensulfonic, axit benzoic, axit xitric, axit etansulfonic, axit fumaric, axit gentisic, axit bromhydric, axit clohydric, axit maleic, axit malic, axit malonic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit 4-metylbenzensulfonic, axit phosphoric, axit salixylic, axit succinic, axit sulfuric hoặc axit tartaric.

Ví dụ về các cation và bazơ tạo muối được dùng với hợp chất gốc chứa gốc axit bao gồm Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , NH_4^+ , L-arginin, 2,2'-iminobisethanol, L-lysin, N-metyl-D-glucamin hoặc tris(hydroxymetyl)-aminometan.

Các muối được dùng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà chứa gốc axit hoặc bazơ bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng đủ của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong chất pha loãng hữu cơ như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril, hoặc hỗn hợp của chúng. Muối của các axit khác không phải các axit được đề cập trên đây mà, ví dụ hữu dụng để tinh chế hoặc tách các hợp chất theo sáng chế (ví dụ, các muối trifloaxetat), cũng là một phần của sáng chế.

Thử nghiệm sinh học và dữ liệu

Danh sách các chữ viết tắt

DMEM	Môi trường Eagle được cải biến Dulbecco
FBS	huyết thanh thai bê
FLIPR	bộ đọc đĩa tạo hình ảnh đo độ phát quang
HEK293	dòng tế bào thu được từ tế bào thận phôi người
HEPES	đệm axit hydroxyetyl-piperazinetan-sulfonic
IC50	Nồng độ ức chế bán tối đa
MDCK	thận chó Madin-Darby
MDR1	protein kháng nhiều thuốc 1
P-gp	p-Glycoprotein
SEM	trung bình sai số tiêu chuẩn
EGTA	(etylen glycol-bis(β -aminoethyl ete)-N,N,N',N'-tetraaxetic axit), còn được gọi là axit egtazic

Hoạt tính in-vitro

Xác định hoạt tính dược lý in vitro

Hoạt tính của các hợp chất theo sáng chế có thể được chứng minh bằng cách sử dụng các thử nghiệm in vitro trên tế bào NMDA NR1/NR2B sau đây:

Phương pháp

Dòng tế bào HEK293 người biểu hiện thụ thể NMDA NR1/NR2B cảm ứng được bằng tetraoxycyclin được sử dụng làm hệ thử nghiệm về hiệu lực và năng lực của hợp chất. Dòng tế bào này được mua từ hãng ChanTest, Catalog #CT6121. Hoạt tính của hợp chất được xác định bằng cách đo hiệu quả của các hợp chất ở nồng độ canxi

nội bào được cảm ứng bằng cơ chế chủ vận glyxin/glutamat trong hệ FLIPRtetra (Molecular Devices).

Sản phẩm nuôi cấy tế bào

Các thể bào thu được dưới dạng tế bào lạnh đông trong các lọ lưu trữ lạnh và bảo quản ở -150°C đến khi sử dụng.

Các tế bào được nuôi trong môi trường nuôi cấy (DMEM/F12, 10% FBS, $5\mu\text{g/mL}$ Blasticidin, $150\mu\text{g/mL}$ Zeozin, $500\mu\text{g/mL}$ Geneticin). Quan trọng là mật độ không được vượt quá 80% mức hợp dòng. Để nuôi cấy cấp hai, các tế bào được tách khỏi bình bằng Versene. Để thử nghiệm, các tế bào được tách ra, rửa hai lần bằng môi trường cảm ứng (DMEM/F12 không chứa glutamin, 10% FBS, $2\mu\text{g/mL}$ Tetracycline, 2mM Ketamin) và cấy vào các đĩa 384 giếng được phủ amin tinh khiết (Becton Dickinson, 50000 tế bào trong một giếng trong $50\mu\text{l}$) 48 giờ trước khi thử nghiệm trong môi trường cảm ứng.

Điều chế hợp chất

Các chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO 100% ở nồng độ 10mM và được pha loãng bước đầu trong DMSO tới nồng độ 5mM , tiếp theo là các bước pha loãng theo dãy trong DMSO 100%. Hệ số pha loãng và số bước pha loãng có thể thay đổi theo nhu cầu. 8 nồng độ khác nhau điển hình bằng cách pha loãng tỷ lệ 1:5 được chuẩn bị theo bộ đôi, những lần pha loãng trung gian khác (tỷ lệ 1:37,5) của các chất được thực hiện bằng dung dịch đệm thử nghiệm trong nước ($\text{NaCl } 137\text{mM}$, $\text{KCl } 4\text{mM}$, $\text{CaCl}_2 1,8\text{mM}$, $\text{HEPES } 10\text{mM}$, glucoza 10mM , độ pH = 7,4) tạo ra nồng độ hợp chất gấp 3 lần nồng độ thử nghiệm cuối trên đây và DMSO ở 2,7% tạo ra nồng độ DMSO cuối 0,9% trong thử nghiệm.

Thử nghiệm FLIPR

Vào ngày thử nghiệm, các tế bào được rửa 3 lần bằng đệm thử nghiệm (như được mô tả trên đây), $10\mu\text{L}$ đệm còn lại trong các giếng sau khi rửa. $10\mu\text{L}$ đệm nạp kit Ca (AAT Bioquest; được điều chế từ kit chứa các hợp phần sau: Thành phần A : Fluo-8 NW được hòa tan trong $200\mu\text{L}$ DMSO và $20\mu\text{l}$ dung dịch này được trộn với 10ml dung dịch đệm được điều chế không có hợp phần B và C, Hợp phần B: $10\times$ Pluronic® F127 Plus được pha loãng với tỷ lệ 1:10 trong hợp phần C, Hợp phần C: HHBS (Hanks với 20mM Hepes) được bổ sung vào các tế bào và các đĩa được ủ có

đậy nắp trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. 20 μ L đệm thử nghiệm chứa glyxin 60 μ M (nồng độ cuối 20 μ M) và glutamat 3 μ M (nồng độ cuối 1 μ M) được bổ sung vào cột 1-23, cột 24 chứa đệm thử nghiệm không có glyxin/glutamat để dùng làm đối chứng không được kích thích âm. Huỳnh quang (chỉ thị dòng canxi vào do sự hoạt hóa kênh ion NR1/NR2B) được đọc trên thiết bị FLIPRtetra trong 60 giây để theo dõi các tác dụng do glutamat cảm ứng. Sau 2 phút, 20 μ L hợp chất pha loãng được điều chế như mô tả trên đây hoặc đối chứng (hàng 1-22) trong đệm thử nghiệm được cẩn thận bổ sung vào các giếng. Huỳnh quang được đọc trên thiết bị FLIPR tetra trong thêm 6 phút nữa để theo dõi các tác dụng do hợp chất cảm ứng sau khi hoạt hóa bằng các chất chủ vận. Giá trị trung bình của 2 lần đo ở 5 phút và 5 phút 10 giây sau khi bổ sung hợp chất được tính toán và sử dụng tiếp để tính IC₅₀. Mỗi đĩa hợp chất pha loãng thử nghiệm vi chuẩn bao gồm các giếng (ở cột 23 hoặc 24) với đối chứng DMSO thay cho hợp chất để làm đối chứng cho huỳnh quang được cảm ứng bằng glyxin/glutamat (đối chứng cao) và các giếng với 1 μ M chất tham chiếu NR2B NAM làm đối chứng thấp (hợp chất 22; tham chiếu: Layton, Mark E et al, ACS Chemical Neuroscience 2011, 2(7), 352-362).

Đánh giá và tính toán số liệu

Tập tin đầu ra của thiết bị đọc chứa số giếng và các đơn vị huỳnh quang trung bình đo được. Để đánh giá và tính toán số liệu, số đo của đối chứng thấp được đặt làm đối chứng 0% và số đo của đối chứng cao được đặt làm đối chứng 100%. Các giá trị IC₅₀ được tính toán sử dụng công thức hồi quy logic 4 tham số chuẩn. Tính toán: $[y=(a-d)/(1+(x/c)^b)+d]$, = giá trị thấp, d = giá trị cao; x = nồng độ M; c=IC₅₀ M; b = độ dốc.

Chất điều biến dị lập thể âm tính NR2B có công thức chung A và thể hiện giá trị IC₅₀ thấp được ưu tiên.

Bảng 1: Ái lực NR2B in vitro của các hợp chất theo sáng chế thu được qua thử nghiệm FLIPR

Ví dụ số	IC ₅₀ [nM]
1	968
2	123
3	690

Ví dụ số	IC50 [nM]
4	1200
5	110
6	87
7	1002
8	856
9	210
18	222
30	595
31	524
33	807
34	644
35	197
36	542

Bảng 2: Ải lực in vitro của các hợp chất đã biết gần nhất (hợp chất ví dụ số **100**, **105**, **106**, **107** trong WO2015/130905) thu được trong cùng thử nghiệm FLIPR với các hợp chất trong Bảng 1

Ví dụ số trong WO2015/130905	IC50 [nM]
100	>8887
105	>9261
106	>9255
107	>9257

Xác định mức độ ức chế Nav 1.6

Thiết bị

Nền tảng sinh lý điện IonWorks Quattro

Chuẩn bị đĩa hợp chất

Các hợp chất được điều chế trong DMSO với 300x nồng độ thử nghiệm cuối cùng là 1 và 5 μ M.

Dung dịch gốc 300x DMSO được chuyển vào các đĩa thử nghiệm tại đó đã được cho 2 μ l 300x dung dịch gốc mỗi lỗ. Toàn bộ các đĩa thử nghiệm được bảo quản ở -80°C cho đến ngày thử nghiệm.

Vào ngày thử nghiệm, đĩa thử nghiệm phù hợp được làm rã đông ở nhiệt độ trong phòng, ly tâm, và 198 μ l dung dịch ghi ngoại được bổ sung và trộn kỹ.

Quy trình này tạo ra dung dịch pha loãng theo tỷ lệ 1:100. Việc pha loãng theo tỷ lệ 1:3 xảy ra khi bổ sung vào các tế bào vào nền tảng sinh lý điện IonWorks Quattro, tạo ra dung dịch pha loãng theo tỷ lệ 1:300 tổng cộng.

Trên mỗi đĩa thử nghiệm, ít nhất 8 lỗ được dùng làm đối chứng chất dẫn thuốc (0,3% DMSO) và ít nhất 8 lỗ cho mỗi đối chứng dương cụ thể với dòng tế bào được thử nghiệm. Các đối chứng dương được thử nghiệm với nồng độ phong bế tối đa và nồng độ gần IC50. Đối chứng dương Lidocaine với nồng độ 30 và 1000 μ M được sử dụng.

Dung dịch ghi sinh lý điện

Các dung dịch để ghi dòng Nav 1.6 như sau:

Dung dịch ghi ngoại

NaCl 137mM

KCl 4mM

MgCl₂ 1mM

CaCl₂ 1,8mM

HEPES 10mM

Glucoza 10mM

pH=7,3 (chuẩn độ bằng NaOH 10M)

Dung dịch ghi nội

CsF 90mM

CsCl 45mM

HEPES 10mM

EGTA 10mM

pH=7,3 (chuẩn độ bằng CsOH 1M)

Amphotericin B được sử dụng để thu được sự truy cập điện vào bên trong tế bào ở nồng độ cuối cùng là 200 μ g/ml trong dung dịch ghi nội.

Quy trình thử nghiệm & phân tích dữ liệu

Quy trình thử nghiệm Nav 1.6

Ức chế phụ thuộc trạng thái: Các kênh natri khi được giữ ở điện thế khử cực hoặc xung thử nghiệm kéo dài, các kênh sẽ mở ra và bất hoạt rồi tiếp tục bất hoạt cho đến khi điện thế màng được đẩy lùi về điện thế siêu phân cực, khi đó các kênh bất hoạt sẽ phục hồi từ trạng thái bất hoạt thành đóng. Một ví dụ là sự ức chế Tetracaine, mà nó mạnh hơn nhiều ở điện thế khử cực so với điện thế siêu phân cực.



Phân tích dữ liệu Nav 1.6

Các tế bào được giữ ở điện thế -120mV. Để vô hiệu hóa hoàn toàn các kênh natri (xung 1), các tế bào được phát xung đến + 0mV trong 2500 mili giây và lùi về -120mV trong 10 mili giây (để phục hồi hoàn toàn sau khi bất hoạt, tuy nhiên các kênh có thuốc liên kết với chúng sẽ không phục hồi sau khi ngừng hoạt động) trước khi bước đến + 0mV trong 20 mili giây (xung 2).

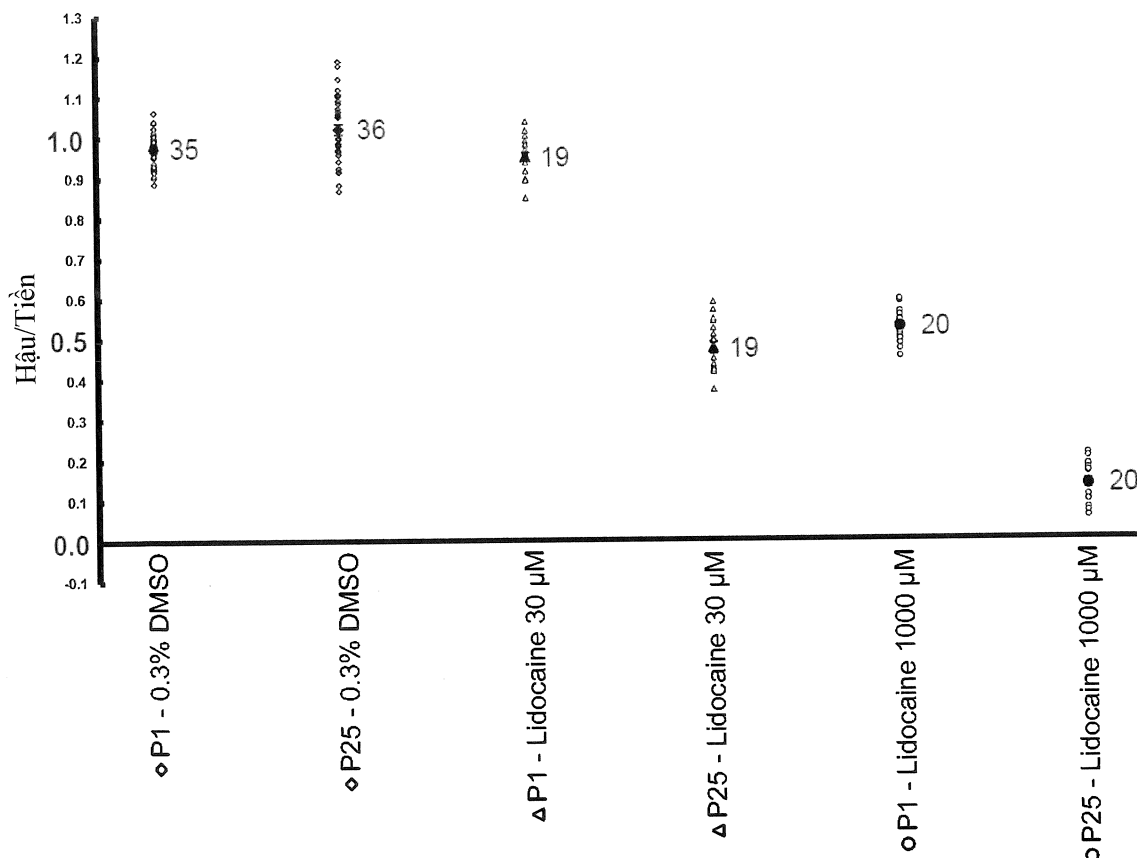
Bộ lọc dữ liệu hồ sơ IonChannel

Bộ lọc dữ liệu	Nền tảng	Tiêu chí
Chất lượng nút bịt	IonWorks Quattro	>30MΩ
Giọt bịt	IonWorks Quattro	<50% Giọt bịt (nút bịt tiền hợp chất/nút bịt hậu hợp chất)
Biên độ dòng điện	IonWorks Quattro	>200pA

Kết quả kiểm soát thử nghiệm

Cả dữ liệu dương tính và dữ liệu đối chứng chất dẫn thuốc đi kèm với mỗi dòng tế bào được thử nghiệm được trình bày dưới đây dưới dạng ví dụ. Giá trị trung bình được hiển thị cho mỗi đối chứng dương tính và âm tính dưới dạng ký hiệu kín với tổng số lần lặp lại của các lỗ riêng lẻ được đưa ra bên cạnh ký hiệu kín. Ngoài ra, các dữ liệu riêng lẻ của từng lỗ được thể hiện trên biểu đồ dưới dạng các ký hiệu rỗng để có thể dễ dàng đánh giá sự thay đổi về giá trị trung bình. Những dữ liệu này được cung cấp để hỗ trợ xác định xem một hợp chất có hoạt động trên kênh ion liên quan đến dữ liệu đối chứng hay không và cung cấp dấu hiệu về sự biến đổi của xét nghiệm và do đó được sử dụng để đánh giá kích thước ảnh hưởng của một hợp chất cụ thể có thể được phát hiện.

Dưới đây là các đối chứng xét nghiệm cho xét nghiệm Nav1.6 IonWorks Quattro. Lidocain, một hợp chất tham khảo Nav1.6, đã ức chế dòng điện kích thích theo cách phụ thuộc nồng độ và cách sử dụng như dự đoán.



P1 – xung 1; P25 – xung 25.

Trị số Hậu/Tiền là 1,0 tương ứng với mức độ ức chế 0%, trị số Hậu/Tiền là 0,0 tương ứng với mức độ ức chế 100%. Để minh họa sự biến đổi của thử nghiệm, cả ví dụ 106 của WO2015/130905 thể hiện sự ức chế 14% đối với Nav 1.6 ở 5 μM (chuẩn hóa, xem Bảng 3) và ví dụ 7 của sáng chế đều thể hiện sự ức chế 15% đối với Nav 1.6 ở 5 μM (chuẩn hóa, xem Bảng 4), lần lượt, đều nằm trong sự biến đổi của thử nghiệm khi so sánh với dữ liệu đối chứng của xét nghiệm, và do đó không thể hiện bất kỳ sự ức chế đáng kể nào đối với kênh Nav 1.6 ở 5 μM.

Bảng 3 và 4 hiển thị tỷ lệ phần trăm ức chế chuẩn hóa của kênh Nav1.6. Dữ liệu chuẩn hóa cho thấy dữ liệu của hợp chất được chuẩn hóa theo đối chứng chất dẫn thuốc (ức chế 0%) và đối chứng ức chế tối đa (ức chế 100%); sự ức chế tối đa ở P1 bởi 1000 μM lidocain (không chuẩn hóa) nằm trong khoảng từ 46,4% đến 47,2% qua các thử nghiệm. (cũng có thể xem hình vẽ Kết quả kiểm soát thử nghiệm trên đây).

Bảng 3: Sự ức chế Nav 1.6 in vitro chuẩn hóa của các hợp chất đã biết gần nhất (hợp chất ví dụ số **100**, **105**, **106**, và **107** trong WO2015/130905) thu được trong cùng thử nghiệm sinh lý điện với các hợp chất trong Bảng 4 (nồng độ: 1 μM và 5 μM).

Ví dụ số trong WO2015/130905	% ức chế chuẩn hóa ở 1 μM	% ức chế chuẩn hóa ở 5 μM	Phần trăm SEM ở 1 μM	Phần trăm SEM ở 5 μM
100	2,2	37,8	6,2	8,4
105	18,2	68	2,6	4,1
106	-0,7	14	1,6	0,4
107	-8,5	13,1	3,9	2,8

Bảng 4: Sự ức chế Nav 1.6 in vitro chuẩn hóa của các hợp chất theo sáng chế thu được trong cùng thử nghiệm sinh lý điện như các hợp chất đã biết gần nhất trong Bảng 3 (nồng độ: 1 μM và 5 μM).

Ví dụ số	% ức chế chuẩn hóa ở 1 μM	% ức chế chuẩn hóa ở 5 μM	Phần trăm SEM ở 1 μM	Phần trăm SEM ở 5 μM
1	-9	0,5	5,5	3,8
2	-4,4	-4,0	3,8	4,2
3	4,6	6,8	2,5	0,9
4	3,4	5	5,0	5,1
5	-3,9	3,7	1,9	2,2
6	5,6	0,2	2,1	2,7
7	-9	-15	5,4	1,6
8	3	1,1	5,1	4,2
9	0	4,6	0	3,8
18	-5	-10	4,3	3,7
30	-13,4	-9,4	5,3	4,6

Ví dụ số	% ức chế chuẩn hóa ở 1 μM	% ức chế chuẩn hóa ở 5 μM	Phần trăm SEM ở 1 μM	Phần trăm SEM ở 5 μM
31	-5,8	-7	3,6	1,2
33	-10,5	-6,6	4,6	1,0

Chất điều biến dị lập thể âm tính NR2B được bao hàm bởi công thức chung A mà không thể hiện khả năng ức chế Nav 1.6 đáng kể là được ưu tiên.

Các hợp chất theo sáng chế không thể hiện bất kỳ sự ức chế nào với kênh Nav 1.6 lần lượt ở nồng độ 1 và 5 μM (xem Bảng 4 và Kết quả kiểm soát thử nghiệm), trong khi các hợp chất của ví dụ **100** và **105** của WO2015/130905 lần lượt thể hiện sự ức chế 37,8% và 68% với Nav 1.6 ở nồng độ 5 μM (xem Bảng 3). Các hợp chất của Ví dụ **106** và **107** của WO2015/130905 không thể hiện bất kỳ sự ức chế đáng kể nào với kênh Nav 1.6 lần lượt ở nồng độ (nghĩa là, sự ức chế nằm trong độ biến thiên của thử nghiệm, xem Bảng 3 và Kết quả kiểm soát thử nghiệm).

Thử nghiệm MDCK P-gp

Hệ số thẩm thấu biểu kiến (Papp) của các hợp chất dọc theo các lớp đơn MDCK-MDR1 (các tế bào MDCKII được chuyển nhiễm plasmit biểu hiện cADN MDR1 người) được xác định theo chiều từ đỉnh đến đáy (AB) và từ đáy đến đỉnh (BA).

Các tế bào MDCK-MDR1 (6×10^5 tế bào/ cm^2) được cấy lên các dụng cụ lọc cài xen (Corning, Transwell, polycarbonat, cỡ lỗ 0,4 μm) và được nuôi cấy trong 9 đến 10 ngày. Các hợp chất được hòa tan trong dung dịch gốc DMSO (1 - 20 mM) được pha loãng bằng đệm HTP-4 trong nước (NaCl 128,13 mM, KCl 5,36 mM, MgSO_4 1 mM, CaCl_2 1,8 mM, NaHCO_3 4,17 mM, Na_2HPO_4 1,19 mM, NaH_2PO_4 0,41 mM, HEPES 15 mM, glucoza 20 mM, độ pH = 7,4) có bổ sung BSA 0,25% để tạo ra các dung dịch vận chuyển (nồng độ cuối: 1 hoặc 10 μM , nồng độ DMSO cuối $\leq 0,5\%$). Dung dịch vận chuyển được đưa lên bên cho ở vùng đỉnh hoặc vùng đáy bên để lần lượt xác định tính thẩm A-B hoặc B-A. Phía nhận chứa dung dịch đệm HTP-4 có bổ sung BSA 0,25%. Các mẫu được thu thập khi bắt đầu và kết thúc thử nghiệm từ bên cho và ở các khoảng giãn cách khác nhau trong thời gian không quá 2 giờ và cả từ bên nhận để xác định nồng độ bằng phương pháp HPLC-MS/MS (RapidFire High-

throughput MS System (Agilent) liên hợp với QTrap 6500 (AB Sciex) hoặc TSQ Vantage (Thermo Scientific)). Các thể tích nhận lấy mẫu được thay thế bằng dung dịch nhận mới. Tỷ lệ thải được tính bằng cách chia trị số Papp (b-a) cho trị số Papp (a-b). Kết quả được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5

Ví dụ	Papp (a-b) trung bình [10⁻⁶ cm/giây]	Tỷ lệ thải PEBA/PEAB
1	59	0,7
2	76	0,6
3	75	0,7
4	61	0,7
5	59	0,8
6	71	0,8
7	66	0,7
8	70	0,6
9	62	0,9
18	61	0,8
30	81	0,4
31	66	0,6
33	59	0,7

Kết quả thử nghiệm trên đây cho thấy rằng các hợp chất theo sáng chế là các NR2B NAM hiệu lực có tính thấm qua màng tốt và không có lượng thải in vitro cho phép dự đoán khả năng vượt qua hàng rào máu não mỹ mãn.

Độ bền chuyển hoá

Sự thoái biến do chuyển hóa của hợp chất thử nghiệm được thử nghiệm ở nhiệt độ 37°C bằng các vi thể gan người dạng gộp. Thể tích ủ cuối 60 µl cho mỗi thời điểm chứa đệm TRIS pH 7,6 ở nhiệt độ trong phòng (0,1M), magie clorua (5mM trong nước), protein vi thể (1mg/mL đối với người) và hợp chất thử nghiệm ở nồng độ cuối 1 µM. Sau thời gian ủ sơ bộ ngắn ở 37°C, các phản ứng được khởi đầu bằng cách bổ sung betanicotinamit adenin dinucleotit phosphat, ở dạng khử (NADPH, 1 mM), và

được kết thúc bằng cách chuyển một lượng phân ước vào axetonitril sau các thời điểm khác nhau. Sau khi ly tâm (10000 g, 5 phút), lượng phân ước của lớp nổi trên bề mặt được thử nghiệm bằng phương pháp HPLC-MS/MS như được mô tả trên đây với thử nghiệm MDCK P-gp về lượng hợp chất gốc. Thời gian bán hủy được xác định bằng độ dốc của đồ thị bán logarit của biên dạng nồng độ - thời gian. Kết quả được thể hiện trên Bảng 6.

Bảng 6

Ví dụ	Thời gian bán thải – t_{1/2} [phút] Vi thể gan người
1	>130
2	>130
3	>130
4	>130
5	>130
6	>130
7	>130
8	>130
9	>130
18	>130
30	>130
31	>130
33	>130

Kết quả thử nghiệm trên đây cho thấy rằng các hợp chất theo sáng chế là các NR2B NAM hiệu lực có độ bền cao trong vi thể gan người.

Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức A mà bất ngờ tạo ra tổ hợp có lợi của các tham số chính sau đây:

- 1) điều biến dị lập thể âm tính chọn lọc và công hiệu với NR2B,
- 2) độ ổn định cao trong vi thể gan người, và

- 3) tính thấm qua màng tốt và không có sự thất thoát in vitro ở yếu tố vận chuyển tế bào MDCK-MDR1.

Dược phẩm

Các chế phẩm thích hợp để sử dụng các hợp chất theo sáng chế sẽ rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này và bao gồm ví dụ viên nén, thuốc viên, viên nang, thuốc đạn, viên ngậm, viên ngậm diệt, dung dịch, xi rô, cốm ngọt, túi chứa, dạng tiêm, dạng hít, bột, v.v. Hàm lượng của (các) hợp chất có được tính thay đổi trong khoảng từ 0,1 đến 95% khối lượng, tốt hơn từ 5,0 đến 90% khối lượng của tổng chế phẩm.

Các viên nén thích hợp có thể thu được, ví dụ, bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế với tá dược đã biết, ví dụ chất pha loãng, chất mang, chất gây rã, chất phụ trợ, chất hoạt động bề mặt, chất kết dính và/hoặc chất làm trơn trơn và ép hỗn hợp thu được thành dạng viên nén.

Sử dụng trong điều trị/phương pháp sử dụng

Các ứng dụng của NR2B NAM trong điều trị cho người đã được tổng kết trong các bào điểm sách của Traynelis và các đồng tác giả (Traynelis et al., Pharmacology Reviews, 2010, 62:405), Beinat et al. (Beinat et al., Current Medicinal Chemistry, 2010, 17:4166) và Mony et al. (Mony et al., British J. Pharmacology, 2009, 157:1301).

Sáng chế đề cập đến các hợp chất hữu dụng trong điều trị rối loạn, bệnh và tình trạng tâm thần trong đó sự điều biến dị lập thể âm tính của NR2B là có lợi về mặt điều trị, bao gồm: (1) rối loạn tâm tính và rối loạn ảnh hưởng tâm tính; (2) rối loạn phổ tâm thần phân liệt; (3) rối loạn tâm căn có liên quan đến căng thẳng và dạng cơ thể; (4) rối loạn phát triển tâm lý; (5) các hội chứng hành vi liên quan đến rối loạn tâm lý và các yếu tố sinh lý; (6) các rối loạn liên quan đến lạm dụng chất và chất gây nghiện; (7) bệnh liên quan đến các triệu chứng tác động tích cực hoặc tiêu cực; (8) chứng đau; (9) các bệnh mạch não; (10) bệnh chu kỳ và kịch phát; (11) bệnh thoái hóa thần kinh.

Về mặt tác dụng dược lý của chúng, các hợp chất theo sáng chế thích hợp để sử dụng trong điều trị rối loạn, bệnh hoặc tình trạng được chọn từ nhóm gồm

(1) điều trị rối loạn tâm tính và rối loạn ảnh hưởng tâm tính bao gồm rối loạn lưỡng cực trầm cảm I, dạng hưng cảm, hưng cảm nhẹ và hỗn hợp; rối loạn lưỡng cực II; rối loạn trầm cảm, như cơn trầm cảm đơn hoặc rối loạn trầm cảm chính hồi quy, rối

loạn trầm cảm thứ yếu, rối loạn trầm cảm khởi phát sau sinh, rối loạn trầm cảm với các triệu chứng tâm thần; rối loạn trầm cảm chính có hoặc không lo âu lan tỏa, thể hỗn hợp, thể u sầu, thể phi điển hình, thể tâm thần phù hợp tâm trạng, thể tâm thần không phù hợp tâm trạng, hội chứng căng trương lực (catatonia).

(2) điều trị rối loạn tâm tính thuộc phổ tâm thần phân liệt và các rối loạn tình cảm khác và rối loạn phân liệt cảm xúc có liên quan đến các triệu chứng tiêu cực và các triệu chứng nhận thức.

(3) điều trị các rối loạn thuộc rối loạn tâm căn có liên quan đến căng thẳng và dạng cơ thể bao gồm rối loạn lo âu, rối loạn lo âu toàn thể, rối loạn hoảng hốt có hoặc không sợ khoảng rộng, ám ảnh cụ thể, ám ảnh xã hội, rối loạn lo âu mãn tính; rối loạn ám ảnh cưỡng chế; phản ứng với căng thẳng nghiêm trọng và rối loạn điều chỉnh, như rối loạn căng thẳng sau chấn thương; các rối loạn tâm căn khác như hội chứng giải thể nhân cách-tri giác sai thực tại.

(4) điều trị các rối loạn phát triển tâm lý bao gồm rối loạn phát triển lan tỏa, bao gồm hội chứng Asperger và hội chứng Rett, rối loạn tự kỷ, tự kỷ ở trẻ em và rối loạn tăng hoạt có liên quan đến chậm phát triển tâm thần và các động tác định hình, rối loạn phát triển tâm thần cụ thể về chức năng vận động, rối loạn phát triển tâm thần cụ thể về kỹ năng học tập, rối loạn giảm chú ý/tăng động.

(5) điều trị các hội chứng hành vi liên quan đến rối loạn tâm lý và các yếu tố sinh lý bao gồm rối loạn tâm thần và hành vi liên quan đến thai kỳ, bao gồm trầm cảm sau sinh và hậu sản; rối loạn ăn uống, bao gồm chán ăn tâm thần và ăn ỏi và các rối loạn kiểm soát xung động khác.

(6) điều trị các rối loạn liên quan đến lạm dụng chất và chất gây nghiện, là rối loạn sử dụng chất do rượu, cần sa, tác nhân gây ảo giác, chất kích thích, chất gây ngủ, thuốc lá gây ra.

(7) điều trị bệnh liên quan đến các triệu chứng tác động tích cực hoặc tiêu cực bao gồm mất khoái cảm, đe dọa và mất mát kéo dài (sustained threat and loss), tự tưởng tự sát.

(8) điều trị các chứng đau cấp tính và mãn tính có liên quan đến bệnh thần kinh, ví dụ, bệnh thần kinh do đái tháo đường hoặc bệnh viêm đa dây thần kinh, rối loạn cơ thể và các quá trình sinh lý bao gồm ví dụ, chứng đau lưng dưới, chứng đau khớp, bệnh

của hệ cơ xương và mô liên kết, ví dụ, thấp khớp, đau cơ, rối loạn dây thần kinh, rễ thần kinh và đám rối, ví dụ, hội chứng “cánh tay ma” kèm theo đau, hội chứng ống cổ tay.

(9) điều trị các bệnh mạch não, ví dụ, xuất huyết dưới màng nhện hoặc trong não, nhồi máu não, đột quỵ, nghẽn tắc và hẹp mạch não, xơ vữa động mạch não, bệnh mạch máu dạng bột.

(10) điều trị bệnh chu kỳ và kịch phát, ví dụ, động kinh.

(11) điều trị bệnh bao gồm các dạng thoái hóa thần kinh, ví dụ, đột quỵ, bệnh Alzheimer và bệnh Huntington.

Như được sử dụng ở đây, trừ khi được lưu ý khác, các thuật ngữ “điều trị”, “việc điều trị” sẽ bao gồm việc quản lý và chăm sóc đối tượng là người hoặc bệnh nhân là người nhằm mục đích chống lại bệnh, tình trạng, hoặc rối loạn và bao gồm việc cho sử dụng hợp chất theo sáng chế để ngăn ngừa sự khởi phát của các triệu chứng hoặc biến chứng, làm giảm nhẹ các triệu chứng hoặc biến chứng, hoặc loại trừ bệnh, tình trạng, hoặc rối loạn.

Như được sử dụng ở đây, trừ khi được lưu ý khác, thuật ngữ “ngăn ngừa” sẽ bao gồm (a) làm giảm tần suất của một hoặc nhiều triệu chứng; (b) giảm mức độ nghiêm trọng của một hoặc nhiều triệu chứng; (c) làm chậm hoặc tránh được sự phát triển của các triệu chứng khác; và/hoặc (d) làm chậm hoặc tránh được sự phát triển của rối loạn hoặc tình trạng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức A hoặc muối được dụng của nó để sử dụng trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa các tình trạng nêu trên.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức A theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên khác biệt ở chỗ hợp chất có công thức A được sử dụng thêm vào liệu pháp hành vi, kích thích từ xuyên sọ (transcranial magnetic stimulation - TMS), liệu pháp sốc điện (electroconvulsive therapy - ECT) và các liệu pháp khác.

Điều trị phối hợp

Các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các lựa chọn điều trị khác đã biết là được sử dụng trong lĩnh vực này kết hợp với việc điều trị chỉ định bất kỳ mà việc điều trị nó được sáng chế tập trung.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức A theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên khác biệt ở chỗ hợp chất có công thức A được sử dụng thêm cùng với điều trị bằng một hoặc nhiều chất chống trầm cảm được chọn từ danh mục gồm duloxetine, escitalopram, bupropion, venlafaxine, desvenlafaxine, sertraline, paroxetine, fluoxetine, vortioxetine, mirtazapine, citalopram, vilazodone, trazodone, amitriptyline, clomipramine, agomelatine, levomilnacipran, lithi, doxepin, nortriptyline. Thuật ngữ “chất chống trầm cảm” sẽ chỉ được chất hoặc thuốc bất kỳ mà có thể được sử dụng để điều trị trầm cảm hoặc bệnh liên quan đến các triệu chứng trầm cảm.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức A theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên khác biệt ở chỗ hợp chất có công thức A được sử dụng thêm cùng với điều trị bằng một hoặc nhiều chất chống loạn thần được chọn từ danh mục gồm aripiprazole, paliperidone palmitate, lurasidone, quetiapine, risperidone, olanzapine, paliperidone, brexpiprazole, clozapine, asenapine, chlorpromazine, haloperidol, cariprazine, ziprasidone, amisulpride, iloperidone, fluphenazine, blonanserin, aripiprazole lauroxil. Thuật ngữ “chất chống loạn thần” sẽ chỉ được chất hoặc thuốc bất kỳ mà có thể được sử dụng để điều trị bệnh có liên quan đến các triệu chứng tâm thần hoặc trầm cảm.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức A theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên khác biệt ở chỗ hợp chất có công thức A được sử dụng thêm cùng với điều trị bằng một hoặc nhiều chất kích thích tâm lý được chọn từ danh mục gồm lisdexamfetamine, methylphenidat, amfetamine, dexamfetamine, dexmethylphenidat, armodafinil, modafinil. Thuật ngữ “chất kích thích tâm lý” sẽ chỉ được chất hoặc thuốc bất kỳ mà có thể được sử dụng để điều trị bệnh như rối loạn tâm tính, hoặc rối loạn kiểm soát xung động.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức A theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên khác biệt ở chỗ hợp chất có công thức A được sử dụng thêm cùng với điều trị bằng một hoặc nhiều chất tăng cường trí nhớ (nootropic) được chọn từ danh mục gồm oxiracetam, piracetam, hoặc sản phẩm tự nhiên từ cây ban St John.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức A được sử dụng thêm cùng với điều trị bằng một hoặc nhiều chất chống trầm cảm, chất chống loạn thần, chất kích thích tâm lý, chất tăng cường trí nhớ hoặc sản phẩm tự nhiên theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên khác biệt ở chỗ tổ hợp của hợp chất có công thức A và một hoặc nhiều chất chống trầm cảm, chất chống loạn thần, chất kích thích tâm lý, chất tăng cường trí nhớ hoặc sản phẩm tự nhiên được sử dụng thêm vào liệu pháp hành vi, TMS (kích thích từ xuyên sọ), ECT (liệu pháp sốc điện) và các liệu pháp khác.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các chữ viết tắt

ACN	axetonitril
APCI	ion hóa hóa học ở áp suất khí quyển
Boc	tert-butyloxycarbonyl
CDI	1,1'-carbonyldiimidazol
CO ₂	carbon dioxid
D	ngày
DA	mảng diot
DCM	diclometan
DIPE	diisopropylete
DIPEA	diisopropyletylamin
DMF	dimetylformamit
e.e.	lượng dư chất đồng phân đối ảnh
ESI	ion hóa phun điện (trong MS)
EtOAc	etylaxetat
EtOH	etanol
Ex.	Ví dụ
h	giờ
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni-hexaflophosphat
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
HPLC-MS	phổ khối-sắc ký lỏng hiệu năng cao kết hợp

M	nồng độ mol (mol/L)
MeOH	metanol
min	phút
MS	phổ khối
MW	phân tử lượng
NH ₃	amoniac
PSI	Pao trên inơ vuông
rt	nhiệt độ trong phòng
R _t	thời gian lưu
scCO ₂	CO ₂ siêu tới hạn
solv	dung môi
TBTU	O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetrafloborat
TEA	trietylamin
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
TLC	sắc ký lớp mỏng
SFC	sắc ký lỏng siêu tới hạn

Các chữ viết tắt trong dữ liệu phổ:

¹ H- NMR	Cộng hưởng từ hạt nhân proton
br	rộng
δ	độ chuyển dịch hóa học
d	vạch đôi
dd	cặp vạch đôi
dt	cặp vạch ba
DMSO- <i>d</i> ₆	hexa-deutero-dimetylsulfoxit
H	proton
Hz	Hec (=1/giây)
<i>J</i>	hằng số kết hợp
m	đa vạch
ppm	phần triệu
q	vạch bốn

s	vạch đơn
t	vạch ba
td	ba vạch đôi

Phân tích chung

Tất cả các phản ứng được thực hiện bằng cách sử dụng chất phản ứng và dung môi ở mức độ thương mại. Phổ NMR được ghi trên thiết bị Bruker AVANCE AVANCE HD 400 MHz sử dụng phần mềm TopSpin 3,2 pl6. Độ dịch chuyển hóa học được đưa ra dưới dạng phần triệu (ppm) xuôi từ nội tham chiếu trimethylsilan theo đơn vị δ . Các dữ liệu được chọn được báo cáo theo cách sau: độ dịch chuyển hóa học, độ bội, hằng số kết hợp (J), tích phân. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC) phân tích được tiến hành bằng cách sử dụng các tấm silica gel 60 F254 của Merck. Tất cả các hợp chất được hiện hình dưới dạng các điểm đơn sử dụng ánh sáng UV bước sóng ngắn. Phổ khối thu có độ phân giải thấp thu được sử dụng phổ khối kế sắc ký lỏng (LCMS) gồm LC loại Agilent 1100 kết hợp với phổ khối kế Agilent 6130 bốn cực (ion hóa dương phun điện tử).

Phương pháp:

Phương pháp HPLC-MS:

Phương pháp 1

Tên phương pháp:	Z003_S05
Mô tả dụng cụ:	Agilent 1200 với bộ dò DA- và MS-
Cột:	XBridge C18_3,0 x 30 mm, 2,5 μ m
Nhà sản xuất cột:	Waters
Mô tả:	

Tên phương pháp:		Z003_S05			
Gradient/Dung môi Thời gian [phút]	% Sol [Nước 0,1% NH ₃]	% Sol [Axetonitril]	Lưu lượng [ml/phút]	Nhiệt độ [°C]	Áp suất ngược [PSI]
0,0	95,0	5,0	2,2	60,0	
0,2	95,0	5,0	2,2	60,0	
1,2	0,0	100,0	2,2	60,0	
1,25	0,0	100,0	3,0	60,0	
1,4	0,0	100,0	3,0	60,0	

Phương pháp 2

Tên phương pháp:	Z011_S03
Mô tả dụng cụ:	Agilent 1200 với bộ dò DA- và MS-
Cột:	XBridge C18_3,0 x 30 mm, 2,5 µm
Nhà sản xuất cột:	Waters
Mô tả:	

Gradient/Dung môi Thời gian [phút]	% Sol [Nước 0,1% NH ₃]	% Sol [Axetonitril]	Lưu lượng [ml/phút]	Nhiệt độ [°C]	Áp suất ngược [PSI]
0,0	97,0	3,0	2,2	60,0	
0,2	97,0	3,0	2,2	60,0	
1,2	0,0	100,0	2,2	60,0	
1,25	0,0	100,0	3,0	60,0	
1,4	0,0	100,0	3,0	60,0	

Phương pháp 3

Tên phương pháp:	Z017_S04
Mô tả dụng cụ:	Agilent 1200 với bộ dò DA- và MS-
Cột:	Sunfire C18_3,0 x 30 mm_1,8µm
Nhà sản xuất cột:	Waters
Mô tả:	

Gradien/Dung môi Thời gian [phút]	% Sol [Nước 0,1% TFA]	% Sol [Axetonitril]	Lưu lượng [ml/phút]	Nhiệt độ [°C]	Áp suất ngược [PSI]
0,0	97,0	3,0	2,2	60,0	
0,2	97,0	3,0	2,2	60,0	
1,2	0,0	100,0	2,2	60,0	
1,25	0,0	100,0	3,0	60,0	
1,4	0,0	100,0	3,0	60,0	

Phương pháp phân tích SFC bất đối:**Phương pháp 4: I_SA_20_IPA_NH₃_001**

Tên phương pháp:	I_SA_20_IPA_NH₃_001
Mô tả dụng cụ:	Agilent 1260 SFC với DAD và MS
Cột:	CHIRAL ART® Amylose SA_4,6 x 250 mm_5 µm
Nhà sản xuất cột:	YMC

Tên phương pháp:	I_SA_20_IPA_NH₃_001				
Gradient/Dung môi	% Sol [scCO ₂]	% Sol [ETOH 20mM NH ₃]	Lưu lượng [ml/phút]	Nhiệt độ [°C]	Áp suất ngược [PSI]
Thời gian [phút]					
0,0	85,0	15,0	4,0	40,0	2175,0
10,0	85,0	15,0	4,0	40,0	2175,0

Phương pháp 5: I_IC_30_IPA_NH₃_001

Tên phương pháp:	I_IC_30_IPA_NH₃_001
Mô tả dụng cụ:	Agilent 1260 SFC với DAD và MS
Cột:	Chiralpak® IC_4,6 x 250 mm_5 µm
Nhà sản xuất cột:	Daicel

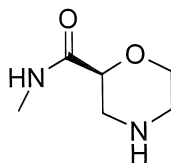
Gradient/Dung môi	% Sol [scCO ₂]	% Sol [MEOH 20mM NH ₃]	Lưu lượng [ml/phút]	Nhiệt độ [°C]	Áp suất ngược [PSI]
Thời gian [phút]					
0,0	70,0	30,0	4,0	40,0	2175,0
10,0	7,0	30,0	4,0	40,0	2175,0

Các điều kiện HPLC điều chế để tinh chế:

Thiết bị: (Agilent 1100). Dung môi rửa giải: Nước - dung dịch NH₄OH 5% trong Nước - CH₃CN; Lưu lượng: 50 ml/phút; Nhiệt độ 60°C; Cột: XBridge C18.

Điều chế các hợp chất trung gian:

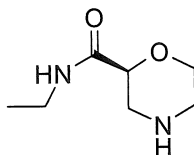
Ví dụ 1a



Metyl este hydroclorua của axit (S)-morpholin-2-carboxylic (35 g; 192,7 mmol) được trộn với 400 ml dung dịch metylamin 8M trong EtOH. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, THF (500 ml) và TEA (50 ml) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Chất kết tủa được tạo thành; huyền phù được lọc qua phễu lọc thủy tinh và dịch lọc được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Thu được 23,5 g sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn.

Ví dụ 1a: Dữ liệu phân tích	
Phương pháp SFC bất đối: I_IC_30_IPA_NH ₃ _001.M	Thời gian lưu [phút]: 3,72; e.e. 100%
MS: 145 (M+H) ⁺	

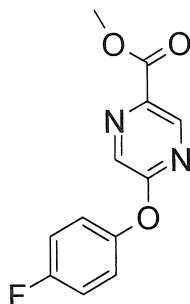
Ví dụ 1b



Metyl este hydroclorua của axit (S)-morpholin-2-carboxylic (5 g; 27,5 mmol) được trộn với 138 ml dung dịch etylamin 2M trong THF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, THF (500 ml) và TEA (50 ml) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Chất kết tủa được tạo thành; huyền phù được lọc qua phễu lọc thủy tinh và dịch lọc được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Thu được 4,3 g sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn.

Ví dụ 1b:	
Phương pháp SFC bất đối: I_IC_30_IPA_NH ₃ _001.M	Thời gian lưu [phút]: 3,23; e.e. > 99%
MS: 159 (M+H) ⁺	

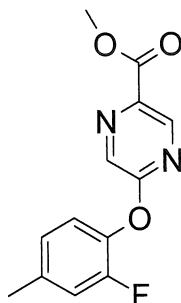
Ví dụ 2a



Metyl este của axit 5-clo-pyrazin-2-carboxylic (1g; 5,79 mmol) và 4-flo-phenol (0,78g; 6,95 mmol) được hòa tan trong DMSO (10 ml); K_2CO_3 (1,2g; 8,69 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy 45 phút ở 60°C. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (50 ml) và được khuấy 15 phút. Chất kết tủa thu được được rửa bằng nước, dung dịch nước K_2CO_3 10% và sấy khô. Thu được 1,4 g chất rắn.

Ví dụ 2a:	
HPLC-MS; Phương pháp: Z011_S03; R_t [phút] : 0,92	MS: 249 (M+H) ⁺

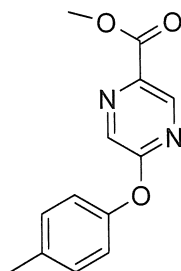
Ví dụ 2b



Hợp chất ví dụ 2b được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 2a.

Nguyên liệu ban đầu: Metyl este của axit 5-clo-pyrazin-2-carboxylic (1g; 5,79 mmol),
2-flo-4-metyl phenol (0,75 ml; 6,95 mmol). Thu được 1,5g hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn.

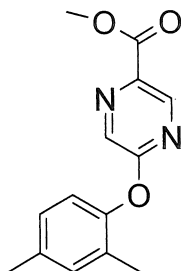
Ví dụ 2b:	
HPLC-MS; Phương pháp: Z011_S03; R_t [phút] : 0,99	MS: 263 (M+H) ⁺

Ví dụ 2c

Hợp chất ví dụ 2c được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 2a.

Nguyên liệu ban đầu: Metyl este của axit 5-clo-pyrazin-2-carboxylic (1g; 5,79 mmol), 4-metyl phenol (0,73 ml; 6,95 mmol). Thu được 1,35g hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn.

Ví dụ 2c:	
HPLC-MS; Phương pháp: Z011_S03; R _t [phút] : 0,97	MS: 245 (M+H) ⁺

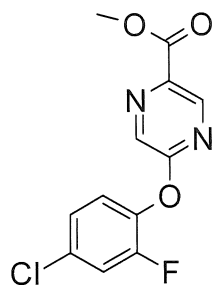
Ví dụ 2d

Hợp chất ví dụ 2d được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 2a.

Nguyên liệu ban đầu: Metyl este của axit 5-clo-pyrazin-2-carboxylic (1g; 5,79 mmol), 2,4-dimetyl phenol (0,83 ml; 6,95 mmol). Thu được 1,45g hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn.

Ví dụ 2d:	
HPLC-MS; Phương pháp: Z018_S04; R _t [phút]: 1,02	MS: 259 (M+H) ⁺

Ví dụ 2e

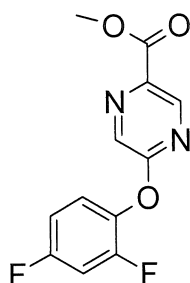


Hợp chất ví dụ 2e được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 2a.

Nguyên liệu ban đầu: Metyl este của axit 5-clo-pyrazin-2-carboxylic (1g; 5,79 mmol), 4-clo-2-flo-phenol (0,74 ml; 6,95 mmol). Thu được 1,55 g hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn.

Ví dụ 2e:	
HPLC-MS (Z011_S03): R _t [phút]: 1,01	MS: 283 và 285 (M+H) ⁺ ; quan sát được mẫu đồng vị với 1 Cl

Ví dụ 2f

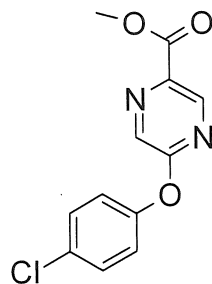


Hợp chất ví dụ 2f được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 2a.

Nguyên liệu ban đầu: Metyl este của axit 5-clo-pyrazin-2-carboxylic (1g; 5,79 mmol), 2,4-diflo phenol (0,67 ml; 6,95 mmol). Thu được 1,50 g hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn.

Ví dụ 2f:	
HPLC-MS (Z011_S03): R _t [phút]: 0,95	MS: 267 (M+H) ⁺

Ví dụ 2g

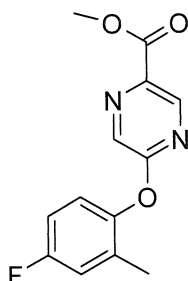


Hợp chất ví dụ 2g được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 2a.

Nguyên liệu ban đầu: Metyl este của axit 5-clo-pyrazin-2-carboxylic (1g; 5,79 mmol), 4-clo-phenol (0,89 g; 6,95 mmol). Thu được 1,5 g hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn.

Ví dụ 2g	
HPLC-MS (Z011_S03): R _t [phút]: 0,99	MS: 265 và 267 (M+H) ⁺ ; quan sát được mẫu đồng vị với 1 Cl

Ví dụ 2h

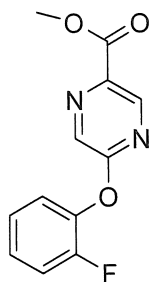


Hợp chất ví dụ 2h được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 2a.

Nguyên liệu ban đầu: Metyl este của axit 5-clo-pyrazin-2-carboxylic (1g; 5,79 mmol), 4-flo-2-metyl phenol (0,88 g; 6,95 mmol). Thu được 1,5 g hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn.

Ví dụ 2h	
HPLC-MS (Z011_S03): R _t [phút]: 0,97	MS: 263 (M+H) ⁺

Ví dụ 2i

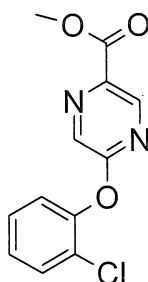


Hợp chất ví dụ 2i được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 2a.

Nguyên liệu ban đầu: Metyl este của axit 5-clo-pyrazin-2-carboxylic (1g; 5,79 mmol), 2-flo phenol (0,62 ml; 6,95 mmol). Thu được 1,22 g hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn.

Ví dụ 2i	
HPLC-MS (Z011_S03): R _t [phút]: 0,92	MS: 249 (M+H) ⁺

Ví dụ 2k

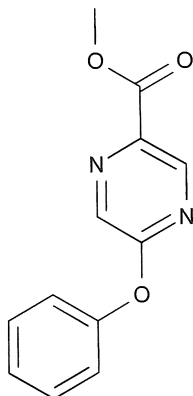


Hợp chất ví dụ 2k được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 2a.

Nguyên liệu ban đầu: Metyl este của axit 5-clo-pyrazin-2-carboxylic (1g; 5,79 mmol), 2-clo phenol (0,71 ml; 6,95 mmol). Thu được 1,51 g hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn.

Ví dụ 2k	
HPLC-MS (Z011_S03): R _t [phút]: 0,97	MS: 265 và 267 (M+H) ⁺ ; quan sát được mẫu đồng vị với 1 Cl

Ví dụ 2j

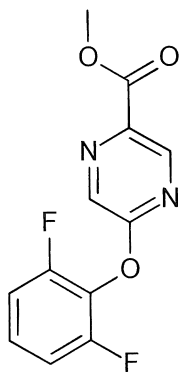


Hợp chất ví dụ 2j được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 2a.

Nguyên liệu ban đầu: Metyl este của axit 5-clo-pyrazin-2-carboxylic (1,00 g; 5,80 mmol), Phenol (0,65 g; 6,95 mmol). Thu được 1,30 g hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn.

Ví dụ 2j	
HPLC-MS (Z017_S04): R _t [phút]: 0,92	MS: 231 (M+H) ⁺

Ví dụ 2l

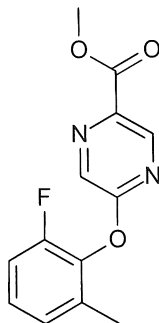


Ví dụ 2l được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 2a.

Nguyên liệu ban đầu: Metyl este của axit 5-clo-pyrazin-2-carboxylic (1,00 g; 5,80 mmol), 2,6-diflophenol (0,90 g; 6,95 mmol). Thu được 1,52 g hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn.

Ví dụ 2l	
HPLC-MS (Z017_S04): R _t [phút]: 0,97	MS: 267 (M+H) ⁺

Ví dụ 2m

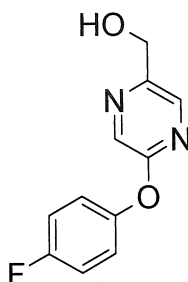


Hợp chất ví dụ 2g được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 2a.

Nguyên liệu ban đầu: Metyl este của axit 5-clo-pyrazin-2-carboxylic (320 mg; 1,85 mmol), 2-flo-6-metyl-phenol (257 mg; 2,04 mmol). Thu được 480 mg hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn.

Ví dụ 2m	
HPLC-MS (Z017_S04): R _t [phút]: 1,00	MS: 263 (M+H) ⁺

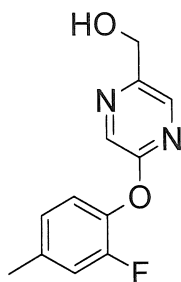
Ví dụ 3a



Ví dụ 2a (1,4g; 5,64 mmol) được hòa tan trong MeOH (15 ml); NaBH₄ (0,64g; 16,9 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung để dập tắt phản ứng; tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi dưới áp suất giảm và cặn được cho phân bố giữa EtOAc (100 ml) và dung dịch nước K₂CO₃ 10% (30 ml). Pha hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và cặn thu được sau khi làm bay hơi dung môi được tinh chế bằng sắc ký nhanh (Dung môi rửa giải: gradient bắt đầu bằng xăng/EtOAc 3/1 đến xăng/EtOAc 2/1) . Thu được 0,8 g hợp chất mong muốn (dầu).

Ví dụ 3a	
HPLC-MS; Phương pháp: Z011_S03; R _t [phút]: 0,80	MS: 221 (M+H) ⁺

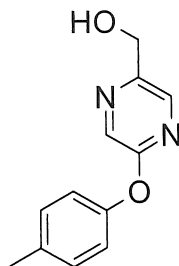
Ví dụ 3b



Hợp chất ví dụ 3b được điều chế theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 3a. Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 2b (1,5g; 5,72 mmol). Thu được 1g hợp chất mong muốn.

Ví dụ 3b	
HPLC-MS; Phương pháp: Z011_S03; R _t [phút]: 0,88	MS: 235 (M+H) ⁺

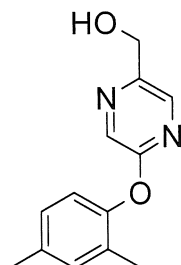
Ví dụ 3c



Hợp chất ví dụ 3c được điều chế theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 3a. Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 2c (1,35 g; 5,53 mmol). Thu được 0,95 g hợp chất mong muốn.

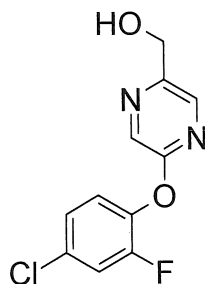
Ví dụ 3c	
HPLC-MS (Z011_S03): R _t [phút]: 0,86	MS: 217 (M+H) ⁺

Ví dụ 3d



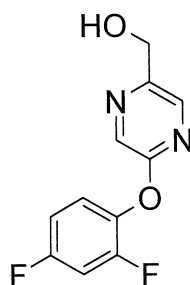
Hợp chất ví dụ 3d được điều chế theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 3a. Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 2d (1,45 g; 5,61 mmol). Thu được 0,83 g hợp chất mong muốn.

Ví dụ 3d	
HPLC-MS (Phương pháp): Z011_S03 R _t [phút] : 0,91	MS: 231 (M+H) ⁺

Ví dụ 3e

Hợp chất ví dụ 3e được điều chế theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 3a. Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 2e (1,55 g; 5,48 mmol). Thu được 1,02 g hợp chất mong muốn.

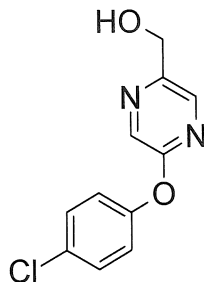
Ví dụ 3e	
HPLC-MS (Phương pháp): Z011_S03 R _t [phút] : 0,91	MS: 255 và 257 (M+H) ⁺ ; quan sát được mẫu đồng vị với 1 Cl

Ví dụ 3f

Hợp chất ví dụ 3f được điều chế theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 3a. Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 2f (1,50 g; 5,64 mmol). Thu được 1,04 g hợp chất mong muốn.

Ví dụ 3f	
HPLC-MS (Phương pháp): Z011_S03 R _t [phút] : 0,83	MS: 239 (M+H) ⁺

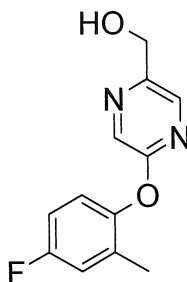
Ví dụ 3g



Hợp chất ví dụ 3g được điều chế theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 3a. Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 2g (1,5 g; 5,67 mmol). Thu được 0,83 g hợp chất mong muốn.

Ví dụ 3g	
HPLC-MS (Phương pháp): Z011_S03 R _t [phút] : 0,88	MS: 237 và 239 (M+H) ⁺ ; quan sát được mẫu đồng vị với 1 Cl

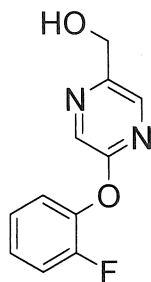
Ví dụ 3h



Hợp chất ví dụ 3h được điều chế theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 3a. Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 2h (1,5 g; 5,72 mmol). Thu được 0,86 g hợp chất mong muốn.

Ví dụ 3h	
HPLC-MS (Phương pháp): Z011_S03 R _t [phút] : 0,86	MS: 235 (M+H) ⁺

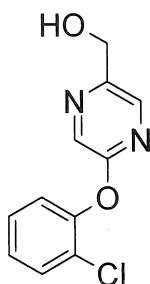
Ví dụ 3i



Hợp chất ví dụ 3i được điều chế theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 3a. Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 2i (1,22 g; 4,92 mmol). Thu được 0,75 g hợp chất mong muốn.

Ví dụ 3i	
HPLC-MS (Phương pháp): Z011_S03 R _t [phút] : 0,8	MS: 221 (M+H) ⁺

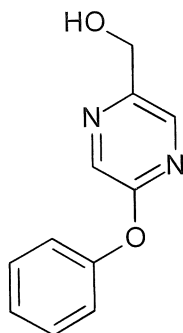
Ví dụ 3k



Hợp chất ví dụ 3k được điều chế theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 3a. Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 2k (1,51 g; 5,71 mmol). Thu được 0,85 g hợp chất mong muốn.

Ví dụ 3k	
HPLC-MS (Phương pháp): Z011_S03 R _t [phút] : 0,85	MS: 237 và 239 (M+H) ⁺ ; quan sát được mẫu đồng vị với 1 Cl

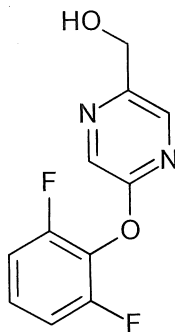
Ví dụ 3j



Hợp chất ví dụ 3j được điều chế theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 3a. Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 2k (1,30 g; 5,65 mmol). Chất thô thu được sau khi làm bay hơi dung môi hữu cơ được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. Thu được 0,98 g hợp chất mong muốn (hàm lượng 70%).

Ví dụ 3j	
HPLC-MS (Phương pháp): Z017_S04 R _t [phút] : 0,79	MS: 203 (M+H) ⁺

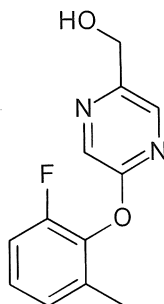
Ví dụ 3l



Ví dụ 3l được điều chế theo cách tương tự như hợp chất Ví dụ 3a. Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 2l (1,52 g; 5,71 mmol). Chất thô thu được sau khi làm bay hơi dung môi hữu cơ được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. Thu được 1,30 g hợp chất mong muốn (hàm lượng 85%).

Ví dụ 3l	
HPLC-MS (Phương pháp): Z017_S04 R _t [phút]: 0,84	MS: 238 (M*) ⁺

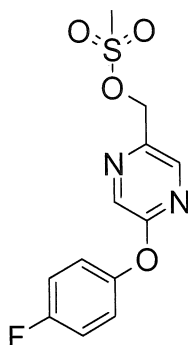
Ví dụ 3m



Hợp chất ví dụ 3m được điều chế theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 3a. Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 2m (480 mg; 1,83 mmol). Sản phẩm thô thu được sau khi làm bay hơi dung môi hữu cơ được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. Thu được 420 mg hợp chất mong muốn (hàm lượng 85%).

Ví dụ 3m	
HPLC-MS (Phương pháp): Z017_S04 R _t [phút]: 0,87	MS: 235 (M+H) ⁺

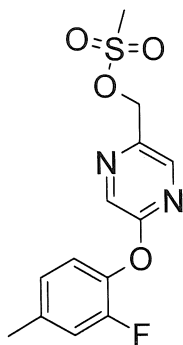
Ví dụ 4a



Ví dụ 3a (0,8 g; 3,63 mmol) được hòa tan trong 2-metyl-THF (Aldrich) (40 ml); TEA (0,76 ml; 5,45 mmol) được bổ sung nhỏ giọt, tiếp theo là metansulphonyl clorua (0,3 ml; 4 mmol). Hỗn hợp này được khuấy 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng trước khi được xử lý. Dung dịch NaHCO₃ 5% trong nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, tách các pha và làm khô trên Na₂SO₄. Chất thô thu được sau khi làm bay hơi dung môi hữu cơ được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. Thu được 1,05 g sản phẩm mong muốn.

Ví dụ 4a	
HPLC-MS (Phương pháp): Z017_S04 R _t [phút]: 0,93	MS: 299 (M+H) ⁺

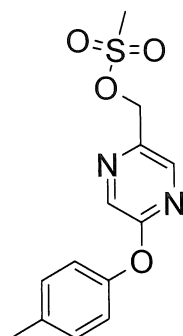
Ví dụ 4b



Hợp chất ví dụ 4b được điều chế theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 4a. Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 3b (1g; 4,27 mmol). Thu được 1,3g. Sản phẩm này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Ví dụ 4b	
HPLC-MS (Phương pháp): Z017_S04 R _t [phút]: 0,99	MS: 313 (M+H) ⁺

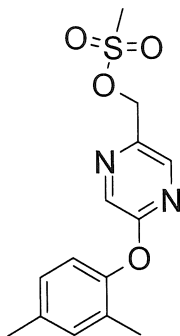
Ví dụ 4c



Hợp chất ví dụ 4c được điều chế theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 4a. Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 3c (0,95 g; 4,39 mmol). Thu được 1,25 g. Sản phẩm thu được sau khi xử lý được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Ví dụ 4c	
HPLC-MS (Phương pháp): Z017_S04 R _t [phút]: 0,98	MS: 295 (M+H) ⁺

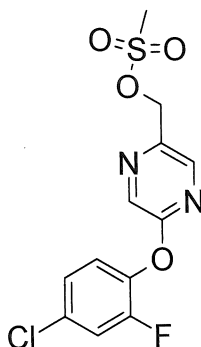
Ví dụ 4d



Hợp chất ví dụ 4d được điều chế theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 4a. Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 3d (0,83 g; 3,61 mmol). Thu được 1,1g. Sản phẩm thu được sau khi xử lý được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Ví dụ 4d	
HPLC-MS (Phương pháp): Z017_S04 R _t [phút]: 1,02	MS: 309 (M+H) ⁺

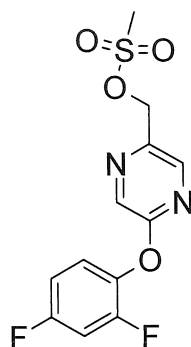
Ví dụ 4e



Hợp chất ví dụ 4e được điều chế theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 4a. Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 3e (1,02 g; 4,0 mmol). Thu được 1,32 g. Sản phẩm thu được sau khi xử lý được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Ví dụ 4e	
HPLC-MS (Phương pháp): Z017_S04 R _t [phút]: 1,01	MS: 333 và 335 (M+H) ⁺ ; quan sát được mẫu đồng vị với 1 Cl

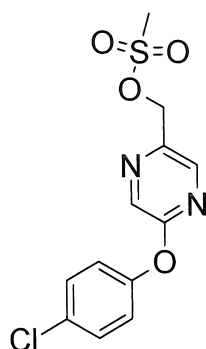
Ví dụ 4f



Hợp chất ví dụ 4f được điều chế theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 4a. Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 3f (1,04 g; 4,37 mmol). Thu được 1,35 g. Sản phẩm thu được sau khi xử lý được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Ví dụ 4f	
HPLC-MS (Phương pháp): Z017_S04 R _t [phút]: 0,95	MS: 317 (M+H) ⁺

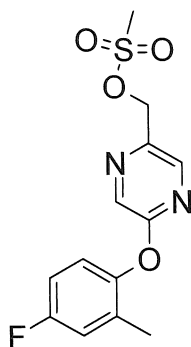
Ví dụ 4g



Hợp chất ví dụ 4g được điều chế theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 4a. Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 3g (0,83 g; 3,51 mmol). Thu được 1,1 g. Sản phẩm thu được sau khi xử lý được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Ví dụ 4g	
HPLC-MS (Phương pháp): Z017_S04 R _t [phút]: 0,99	MS: 315 và 317 (M+H) ⁺ ; quan sát được mẫu đồng vị với 1 Cl

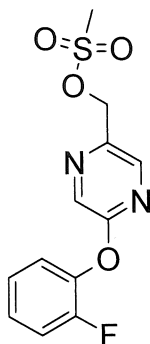
Ví dụ 4h



Hợp chất ví dụ 4h được điều chế theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 4a. Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 3h (0,86 g; 3,67 mmol). Thu được 1,12 g. Sản phẩm thu được sau khi xử lý được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Ví dụ 4h	
HPLC-MS (Phương pháp): Z017_S04 R _t [phút]: 0,97	MS: 313 (M+H) ⁺

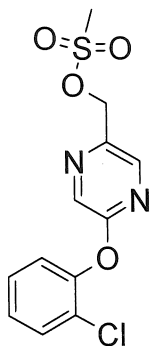
Ví dụ 4i



Hợp chất ví dụ 4i được điều chế theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 4a. Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 3i (0,75 g; 3,41 mmol). Thu được 1,0 g. Sản phẩm thu được sau khi xử lý được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Ví dụ 4i	
HPLC-MS (Phương pháp): Z017_S04 R _t [phút]: 0,93	MS: 299 (M+H) ⁺

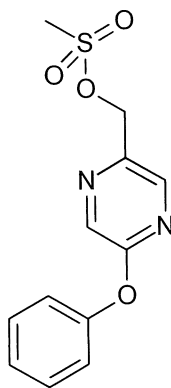
Ví dụ 4k



Hợp chất ví dụ 4k được điều chế theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 4a. Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 3k (0,85 g; 3,59 mmol). Thu được 1,1 g. Sản phẩm thu được sau khi xử lý được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Ví dụ 4k	
HPLC-MS (Phương pháp): Z017_S04 R _t [phút]: 0,97	MS: 315 và 317 (M+H) ⁺ ; quan sát được mẫu đồng vị với 1 Cl

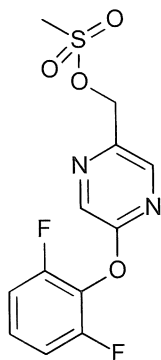
Ví dụ 4j



Hợp chất ví dụ 4j được điều chế theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 4a. Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 3k (0,98 g; hàm lượng 70%; 3,39 mmol). Sản phẩm thu được sau khi xử lý được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. Thu được 1,35 g sản phẩm mong muốn (hàm lượng 70%).

Ví dụ 4j	
HPLC-MS (Phương pháp): Z017_S04 R _t [phút]: 0,91	MS: 281 (M+H) ⁺

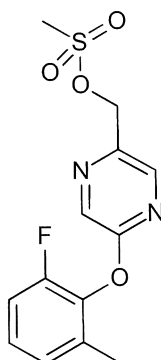
Ví dụ 4l



Hợp chất ví dụ 4g được điều chế theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 4a. Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 3l (1,30 g; hàm lượng 85%; 4,64 mmol). Sản phẩm thu được sau khi xử lý được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. Thu được 1,70 g (hàm lượng 85%).

Ví dụ 4l	
HPLC-MS (Phương pháp): Z017_S04 R _t [phút]: 0,95	MS: 317 (M+H) ⁺

Ví dụ 4m

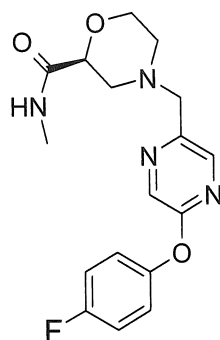


Hợp chất ví dụ 4g được điều chế theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 4a. Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 3m (0,42 g; hàm lượng 85%; 1,52 mmol). Thu được 0,55 g. Sản phẩm thu được sau khi xử lý được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Ví dụ 4m	
HPLC-MS (Phương pháp): Z017_S04 R _t [phút] : 0,98	MS: 313 (M+H) ⁺

Các phương án làm ví dụ

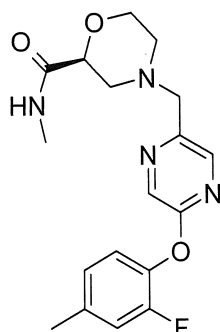
Ví dụ 1



Ví dụ 4a (100 mg; 0,34 mmol) và Ví dụ 1a (53,17 mg; 0,37 mmol) được hòa tan trong THF (5 ml); pyridin (0,08 ml; 1 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 50°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với MeOH (3 ml) và lọc qua thiết bị lọc kiểu xilanh. Dung dịch thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế. Thu được 53 mg hợp chất mong muốn.

Ví dụ 1	
HPLC-MS; Phương pháp :Z011_S03; R _t [phút] : 0,87	MS: 347 (M+H) ⁺
SFC bất đối; Phương pháp: I_SA_20_IPA_NH ₃ _001	R _t [phút]: 2,00; e.e. 100%
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 2,02 (m, 1 H); 2,17 - 2,24 (m, 1 H); 2,58 (m, 3 H); 2,66 - 2,71 (m, 1 H); 2,95 (m, 1 H); 3,54 - 3,69 (m, 3 H); 3,83 - 3,90 (m, 2 H); 7,27 (m, 4 H); 7,67 (m, 1 H); 8,19 (m, 1 H); 8,47 (m, 1 H).	

Ví dụ 2

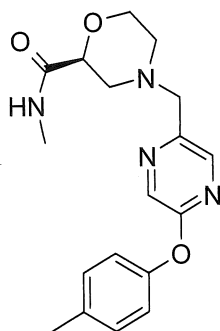


Hợp chất ví dụ 2 được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 1.

Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 4b (100 mg; 0,32 mmol) + Ví dụ 1a (50,78 mg; 0,35 mmol). Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế. Thu được 105 mg hợp chất mong muốn.

Ví dụ 2	
HPLC-MS:Phương pháp : Z011_S03; R _t [phút]: 0,93	MS: 361 (M+H) ⁺
Phương pháp SFC bất đối: I_SA_20_IPA_NH ₃ _001	R _t [phút]; 1,96; e.e. 100%
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 2,02 (m, 1 H); 2,16 - 2,24 (m, 1 H); 2,32 - 2,36 (m, 3 H); 2,57 (m, 3 H); 2,65 - 2,70 (m, 1 H); 2,94 (m, 1 H); 3,54 - 3,69 (m, 3 H); 3,83 - 3,90 (m, 2 H); 7,07 (m, 1 H); 7,21 (m, 1 H); 7,26 (m, 1 H); 7,67 (m, 1 H); 8,17 (m, 1 H); 8,55 (m, 1 H).	

Ví dụ 3

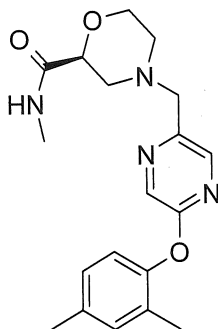


Hợp chất ví dụ 3 được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 1.

Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 4c (100 mg; 0,34 mmol) + Ví dụ 1a (53,9 mg; 0,37 mmol). Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế. Thu được 80 mg hợp chất mong muốn.

Ví dụ 3	
HPLC-MS: Phương pháp : Z011_S03; R _t [phút]: 0,91	MS; 343 (M+H) ⁺
SFC bất đối; Phương pháp: I_SA_20_IPA_NH ₃ _001	R _t [phút]: 2,34; e.e. 99,59%
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 2,02 (m, 1 H); 2,16 - 2,24 (m, 1 H); 2,30 - 2,34 (m, 3 H); 2,57 (m, 3 H); 2,68 (m, 1 H); 2,95 (m, 1 H); 3,54 - 3,68 (m, 3 H); 3,83 - 3,90 (m, 2 H); 7,06 - 7,10 (m, 2 H); 7,23 (m, 2 H); 7,63 - 7,70 (m, 1 H); 8,18 (m, 1 H); 8,43 (m, 1 H).	

Ví dụ 4

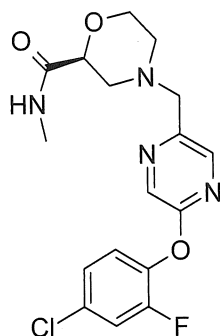


Hợp chất ví dụ 4 được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 1.

Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 4d (100 mg; 0,32 mmol) + Ví dụ 1a (51,4 mg; 0,36 mmol). Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế. Thu được 55 mg hợp chất mong muốn.

Ví dụ 4	
HPLC-MS Z003_S05: R _t [phút]: 1,14	MS: 357 (M+H) ⁺
SFC bất đối; Phương pháp: I_SA_20_IPA_NH ₃ _001	R _t [phút]: 2,07; e.e. 94%
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 1,99 - 2,07 (m, 4 H); 2,15 - 2,24 (m, 1 H); 2,26 - 2,32 (m, 3 H); 2,57 (m, 3 H); 2,68 (m, 1 H); 2,94 (m, 1 H); 3,54 - 3,67 (m, 3 H); 3,83 - 3,89 (m, 2 H); 6,97 - 7,06 (m, 2 H); 7,11 - 7,14 (m, 1 H); 7,67 (m, 1 H); 8,13 - 8,16 (m, 1 H); 8,44 (m, 1 H).	

Ví dụ 5

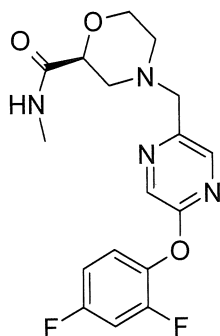


Hợp chất ví dụ 5 được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 1.

Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 4e (100 mg; 0,30 mmol) + Ví dụ 1a (47,66 mg; 0,33 mmol). Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế. Thu được 70 mg hợp chất mong muốn.

Ví dụ 5	
HPLC-MS Z011_S03: R _t [phút]: 10,96	MS: 381 và 383 (M+H) ⁺ ; quan sát được mẫu đồng vị với 1 Cl
SFC bất đối; Phương pháp: I_SA_20_IPA_NH ₃ _001	R _t [phút]: 2,27; e.e. 100%
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 2,03 (m, 1 H); 2,21 (m, 1 H); 2,57 (m, 3 H); 2,65 - 2,70 (m, 1 H); 2,94 (m, 1 H); 3,54 - 3,70 (m, 3 H); 3,83 - 3,90 (m, 2 H); 7,37 (m, 1 H); 7,47 (m, 1 H); 7,63 - 7,69 (m, 2 H); 8,20 (d, <i>J</i> =1,31 Hz, 1 H); 8,61 (d, <i>J</i> =1,33 Hz, 1 H).	

Ví dụ 6

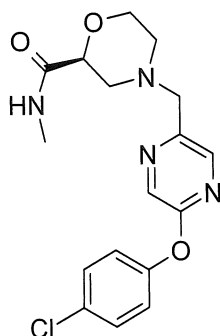


Hợp chất ví dụ 6 được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 1.

Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 4f (100 mg; 0,32 mmol) + Ví dụ 1a (50,14 mg; 0,35 mmol). Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế. Thu được 81 mg hợp chất mong muốn.

Ví dụ 6	
HPLC-MS: Phương pháp: Z003_S05; R_t [phút]: 1,05	MS: 365 (M+H) ⁺
SFC bất đối; Phương pháp: I_SA_20_IPA_NH ₃ _001	R_t [phút]: 1,67; e.e. 100%
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 1,99 - 2,07 (m, 1 H); 2,20 (m, 1 H); 2,57 (m, 3 H); 2,64 - 2,72 (m, 1 H); 2,94 (m, 1 H); 3,54 - 3,71 (m, 3 H); 3,83 - 3,90 (m, 2 H); 7,14 - 7,20 (m, 1 H); 7,44 - 7,52 (m, 2 H); 7,63 - 7,72 (m, 1 H); 8,19 (d, $J=1,37$ Hz, 1 H); 8,60 (d, $J=1,35$ Hz, 1 H).	

Ví dụ 7



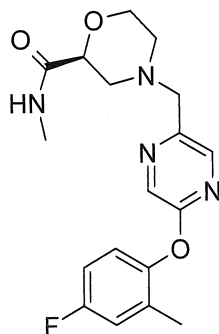
Hợp chất ví dụ 7 được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 1.

Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 4g (100 mg; 0,32 mmol) + Ví dụ 1a (50,39 mg; 0,35 mmol). Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế. Thu được 97 mg hợp chất mong muốn.

Ví dụ 7	
HPLC-MS (Phương pháp): Z011_S03; R_t [phút]: 0,93;	MS: 363 và 365 (M+H) ⁺ ; quan sát được mẫu đồng vị với 1 Cl
SFC bất đối; Phương pháp: I_SA_20_IPA_NH ₃ _001	R_t [phút]: 2,95; e.e. 100%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6); δ ppm: 2,02 (m, 1 H) 2,21 (m, 1 H) 2,57 (m, 3 H) 2,65 - 2,74 (m, 1 H) 2,96 (m, 1 H) 3,54 - 3,70 (m, 3 H) 3,83 - 3,91 (m, 2 H) 7,24 - 7,29 (m, 2 H) 7,47 - 7,51 (m, 2 H) 7,68 (m, 1 H) 8,21 (d, $J=1,35$ Hz, 1 H) 8,50 (d, $J=1,35$ Hz, 1 H)

Ví dụ 8

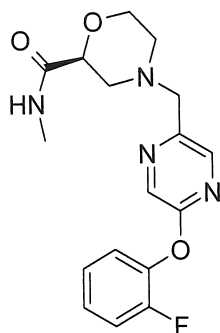


Hợp chất ví dụ 8 được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 1.

Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 4h (100 mg; 0,32 mmol) + Ví dụ 1a (50,78 mg; 0,35 mmol). Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế. Thu được 60 mg hợp chất mong muốn.

Ví dụ 8	
HPLC-MS (Phương pháp): Z003_S05; R_t [phút]: 1,09	MS: 361 (M+H) ⁺
Phương pháp SFC bất đối: I_SA_20_IPA_NH ₃ _001	R_t [phút]: 1,79 e.e. 100%
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6); δ ppm: 1,99 - 2,06 (m, 1 H); 2,08 - 2,10 (m, 3 H); 2,16 - 2,25 (m, 1 H); 2,57 (d, $J=4,74$ Hz, 3 H); 2,65 - 2,71 (m, 1 H); 2,95 (m, 1 H); 3,54 - 3,68 (m, 3 H); 3,83 - 3,90 (m, 2 H); 7,05 - 7,10 (m, 1 H); 7,16 - 7,22 (m, 2 H); 7,64 - 7,70 (m, 1 H); 8,16 (d, $J=1,33$ Hz, 1 H); 8,49 (d, $J=1,32$ Hz, 1 H).	

Ví dụ 9

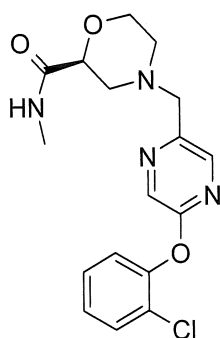


Hợp chất ví dụ 9 được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 1.

Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 4i (100 mg; 0,34 mmol) + Ví dụ 1a (53,17 mg; 0,37 mmol). Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế. Thu được 49 mg hợp chất mong muốn.

Ví dụ 9	
HPLC-MS (Phương pháp): Z003_S05; R _t [phút]: 1,03	MS: 347 (M+H) ⁺
Phương pháp SFC bất đối: I_SA_20_IPA_NH ₃ _001	R _t [phút]: 1,84; e.e. 100%
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 2,02 (m, 1 H); 2,20 (m, 1 H); 2,56 - 2,59 (m, 3 H); 2,65 - 2,70 (m, 1 H); 2,94 (m, 1 H); 3,54 - 3,70 (m, 3 H); 3,83 - 3,90 (m, 2 H); 7,25 - 7,43 (m, 4 H); 7,64 - 7,69 (m, 1 H); 8,19 (m, 1 H); 8,59 (m, 1 H).	

Ví dụ 18

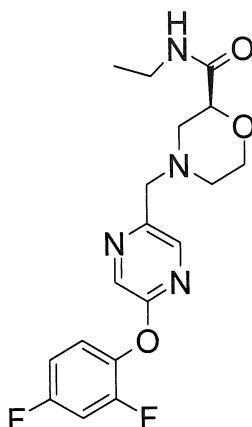


Hợp chất ví dụ 18 được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 1.

Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 4k (100 mg; 0,32 mmol) + Ví dụ 1a (50,78 mg; 0,35 mmol). Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế. Thu được 64 mg hợp chất mong muốn.

Ví dụ 18	
Phương pháp HPLC-MS: Z003_S05; R _t [phút]: 1,07	MS: 363 và 365 (M+H) ⁺ ; quan sát được mẫu đồng vị với 1 Cl
Phương pháp SFC bất đối: I_SA_20_IPA_NH ₃ _001	R _t [phút]: 2,38; e.e. 100%
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 2,02 (m, 1 H); 2,21 (m, 1 H); 2,57-2,58 (m, 3 H); 2,64 - 2,71 (m, 1 H); 2,95 (m, 1 H); 3,54 - 3,70 (m, 3 H); 3,83 - 3,90 (m, 2 H); 7,30 - 7,36 (m, 1 H); 7,38 - 7,46 (m, 2 H); 7,59 - 7,63 (m, 1 H); 7,63 - 7,70 (m, 1 H); 8,18 (d, <i>J</i> =1,33 Hz, 1 H); 8,57 (d, <i>J</i> =1,34 Hz, 1 H).	

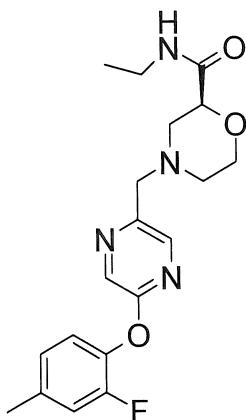
Ví dụ 30



Hợp chất ví dụ 30 được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 1.

Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 4f (100 mg; 0,32 mmol) và Ví dụ 1b (60 mg; 0,38 mmol). Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế. Thu được 58 mg.

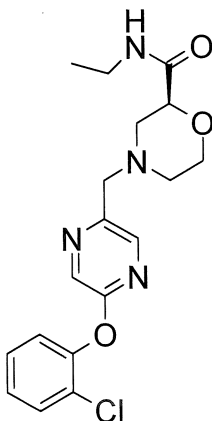
Ví dụ 30	
HPLC-MS ; Phương pháp: Z003_S05; R _t [phút]: 1,10	MS: 379 (M+H) ⁺
Phương pháp SFC bất đối: : I_SA_20_IPA_NH ₃ _001	R _t [phút]: 1,55; e.e. 100%
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 0,98 (t, <i>J</i> =7,18 Hz, 3 H); 2,02 (m, 1 H); 2,21 (m, 1 H); 2,65 - 2,70 (m, 1 H); 2,93 (m, 1 H); 3,04 - 3,11 (m, 2 H); 3,54 - 3,62 (m, 1 H); 3,64 - 3,68 (m, 2 H); 3,84 - 3,88 (m, 2 H); 7,14 - 7,20 (m, 1 H); 7,44 - 7,52 (m, 2 H); 7,69 (m, 1 H); 8,19 (br s, 1 H); 8,60 (m, 1 H).	

Ví dụ 31

Hợp chất ví dụ 31 được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 1.

Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 4b (100 mg; 0,32 mmol) và Ví dụ 1b (60 mg; 0,38 mmol). Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế. Thu được 57 mg.

Ví dụ 31	
HPLC-MS; Phương pháp: Z011_S03; R _t [phút]: 0,98	MS: 375 (M+H) ⁺
Phương pháp SFC bất đối: : I_SA_20_IPA_NH ₃ _001	R _t [phút]: 1,83; e.e. 100%
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 0,99 (t, <i>J</i> =7,16 Hz, 3 H); 2,02 (t, <i>J</i> =10,77 Hz, 1 H); 2,21 (m, 1 H); 2,32 - 2,36 (m, 3 H); 2,67 (m, 1 H); 2,93 (m, 1 H); 3,08 (m, 2 H); 3,54 - 3,69 (m, 3 H); 3,83 - 3,89 (m, 2 H); 7,07 (m, 1 H); 7,21 (m, 1 H); 7,26 (t, <i>J</i> =8,17 Hz, 1 H); 7,69 (m, 1 H); 8,17 (m, 1 H); 8,55 (m, 1 H).	

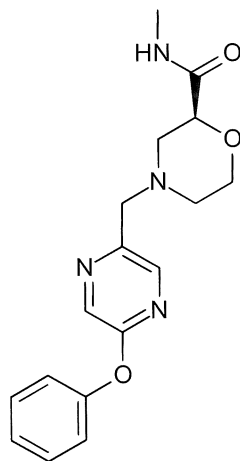
Ví dụ 33

Hợp chất ví dụ 33 được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 1.

Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 4k (100 mg; 0,32 mmol) và Ví dụ 1b (60 mg; 0,38 mmol). Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế. Thu được 37 mg.

Ví dụ 33	
HPLC-MS; Phương pháp: Z003_S05; R _t [phút]: 0,96	MS: 377 và 379 (M+H) ⁺ ; quan sát được mẫu đồng vị với 1 Cl
Phương pháp SFC bất đối: : I_SA_20_IPA_NH ₃ _001	R _t [phút]: 2,16; e.e. 100%
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 0,99 (t, <i>J</i> =7,18 Hz, 3 H); 2,02 (t, <i>J</i> =10,76 Hz, 1 H); 2,21 (td, <i>J</i> =11,31, 3,19 Hz, 1 H); 2,65 - 2,71 (m, 1 H); 2,94 (m, 1 H); 3,04 - 3,11 (m, 2 H); 3,54 - 3,70 (m, 3 H); 3,83 - 3,89 (m, 2 H); 7,30 - 7,46 (m, 3 H); 7,61 (dd, <i>J</i> =7,96, 1,44 Hz, 1 H); 7,69 (m, 1 H); 8,18 (d, <i>J</i> =1,33 Hz, 1 H); 8,57 (d, <i>J</i> =1,32 Hz, 1 H).	

Ví dụ 34

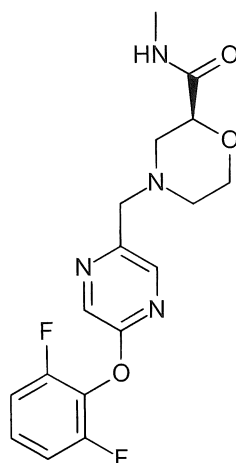


Hợp chất ví dụ 34 được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 1.

Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 4j (100 mg; hàm lượng 70%; 0,25 mmol) và Ví dụ 1a (39,6 mg; 0,28 mmol). Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế. Thu được 71,0 mg sản phẩm mong muốn.

Ví dụ 34	
HPLC-MS; Phương pháp: Z011_S03; R _t [phút]: 0,85	MS: 329 (M+H) ⁺
Phương pháp SFC bất đối: : I_SA_20_IPA_NH ₃ _001	R _t [phút]: 2,29; e.e. 100%
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 2,03 (m, 1 H); 2,21 (m, 1 H); 2,58 (m, 3 H); 2,69 (m, 1 H); 2,96 (m, 1 H); 3,54 - 3,69 (m, 3 H); 3,83 - 3,91 (m, 2 H); 7,18 - 7,28 (m, 3 H); 7,44 (m, 2 H); 7,63 - 7,71 (m, 1 H); 8,20 (d, <i>J</i> =1,37 Hz, 1 H); 8,46 (d, <i>J</i> =1,35 Hz, 1 H).	

Ví dụ 35

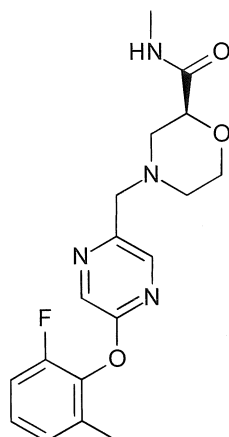


Hợp chất ví dụ 35 được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 1.

Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 4l (130 mg; 0,35 mmol) và Ví dụ 1a (55,4 mg; 0,38 mmol). Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế. Thu được 71,0 mg sản phẩm mong muốn.

Ví dụ 35	
HPLC-MS; Phương pháp: Z003_S05; R _t [phút]: 1,06	MS: 365 (M+H) ⁺
Phương pháp SFC bất đối: : I_SA_20_IPA_NH ₃ _001	R _t [phút]: 1,63; e.e. 100%
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 2,04 (m, 1 H); 2,21 (m, 1 H); 2,57 (m, 3 H); 2,63 - 2,71 (m, 1 H); 2,94 (m, 1 H); 3,57 (m, 1 H); 3,68 (s, 2 H); 3,82 - 3,91 (m, 2 H); 7,28 - 7,44 (m, 3 H); 7,60 - 7,74 (m, 1 H); 8,21 (d, <i>J</i> =1,37 Hz, 1 H); 8,71 (d, <i>J</i> =1,35 Hz, 1 H).	

Ví dụ 36



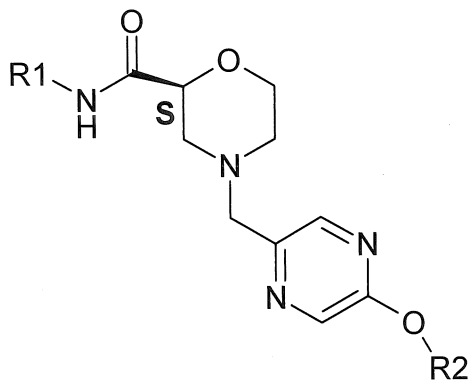
Hợp chất ví dụ 36 được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất ví dụ 1.

Nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 4m (130 mg; 0,42 mmol) và Ví dụ 1a (66,0 mg; 0,46 mmol). Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế. Thu được 87,0 mg sản phẩm mong muốn.

Ví dụ 36	
HPLC-MS; Phương pháp: Z011_S03; R _t [phút]: 0,92	MS: 361 (M+H) ⁺
Phương pháp SFC bất đối: : I_SA_20_IPA_NH ₃ _001	R _t [phút]: 1,71; e.e. 100%
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 2,03 (m, 1 H); 2,15 - 2,22 (m, 4 H); 2,57 (m, 3 H); 2,62 - 2,75 (m, 1 H); 2,95 (m, 1 H); 3,52 - 3,61 (m, 1 H); 3,66 (s, 2 H); 3,80 - 3,93 (m, 2 H); 7,12 - 7,27 (m, 3 H); 7,62 - 7,74 (m, 1 H); 8,16 (d, <i>J</i> =1,38 Hz, 1 H); 8,62 (d, <i>J</i> =1,35 Hz, 1 H).	

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức A:



A

trong đó

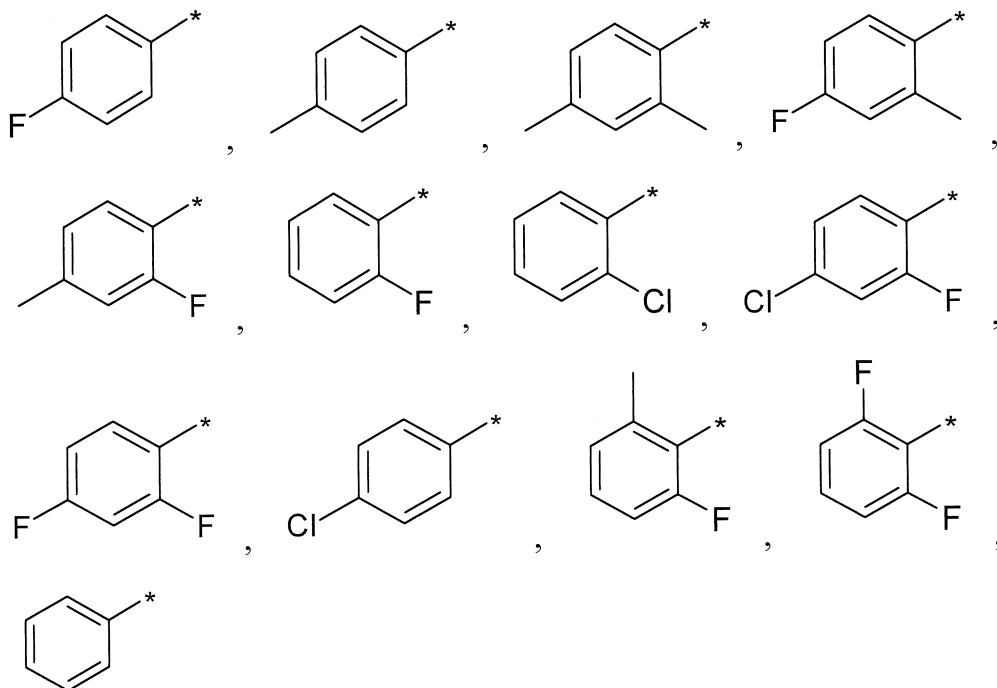
R¹ là metyl, etyl, propyl, *iso*-propyl, xyclopropyl, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, xyclobutyl;

R² là phenyl mà tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, metyl, etyl, xyclopropyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó

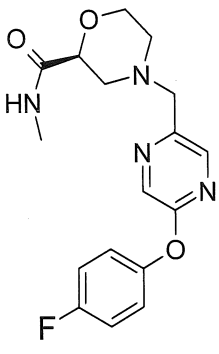
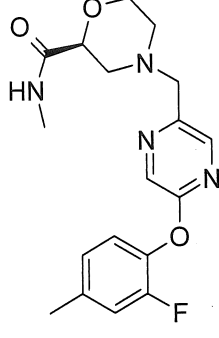
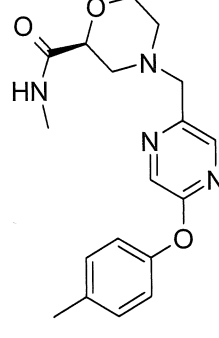
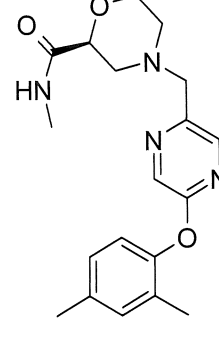
R¹ là metyl, etyl;

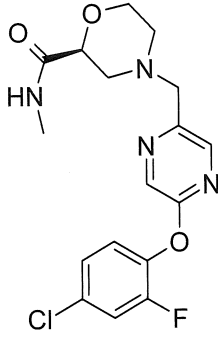
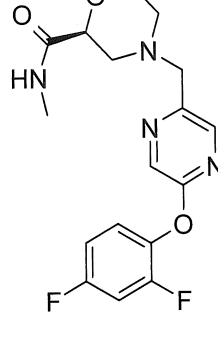
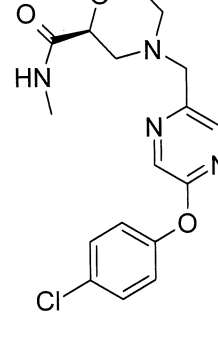
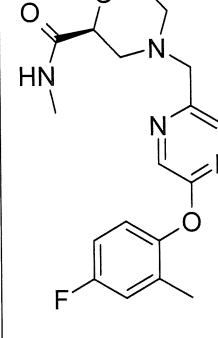
R² là

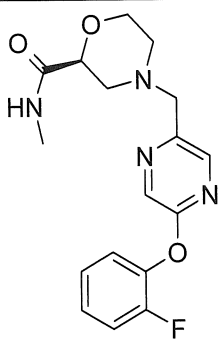
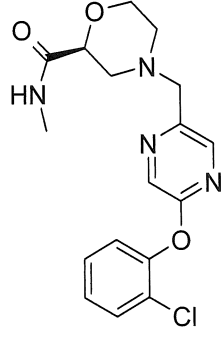
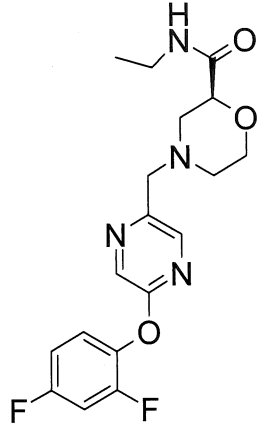
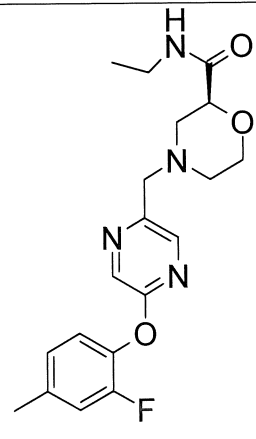


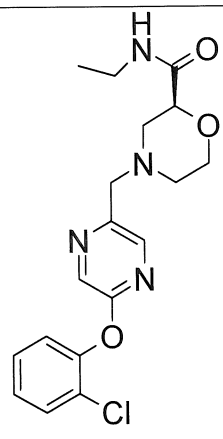
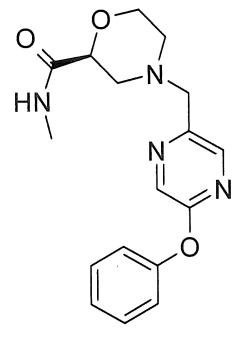
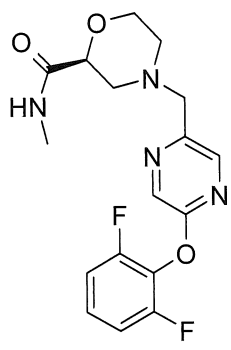
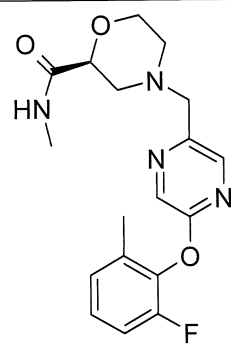
3. Chất đồng phân đối ảnh (*S*) theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 2, tức là hợp chất được chọn từ nhóm gồm:

5

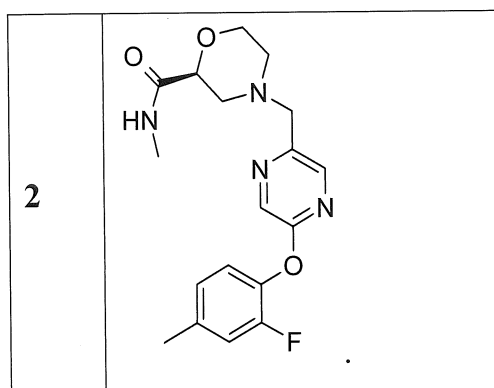
VD	
1	
2	
3	
4	

VD	
5	
6	
7	
8	

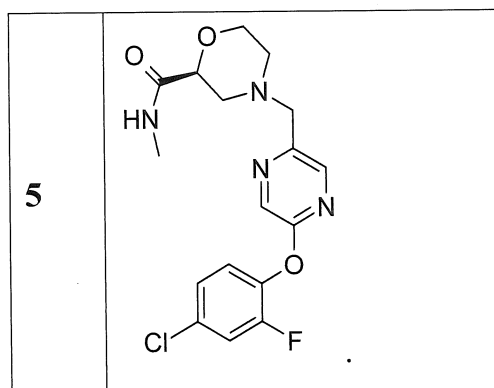
VD	
9	
18	
30	
31	

VD	
33	
34	
35	
36	

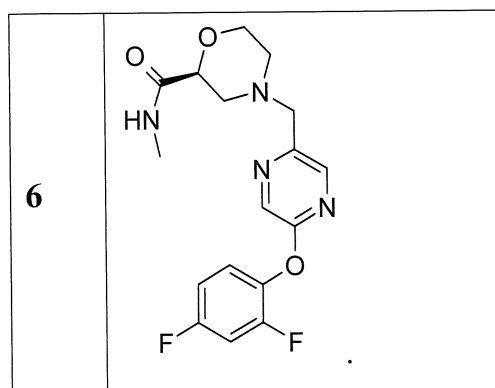
4. Chất đồng phân đối ảnh (S) theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất này có công thức cấu tạo:



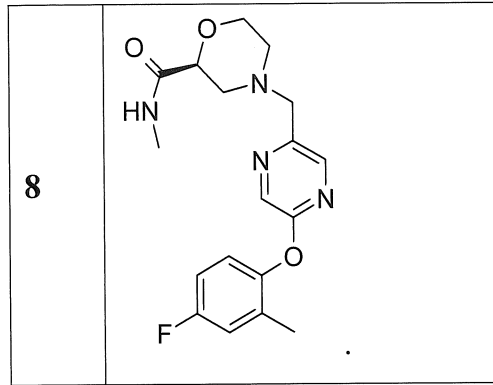
5. Chất đồng phân đối ảnh (S) theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất này có công thức cấu tạo:



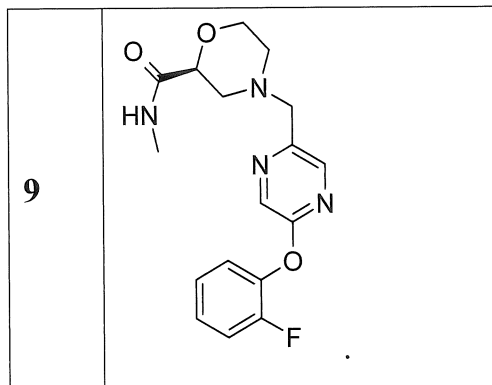
6. Chất đồng phân đối ảnh (S) theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất này có công thức cấu tạo:



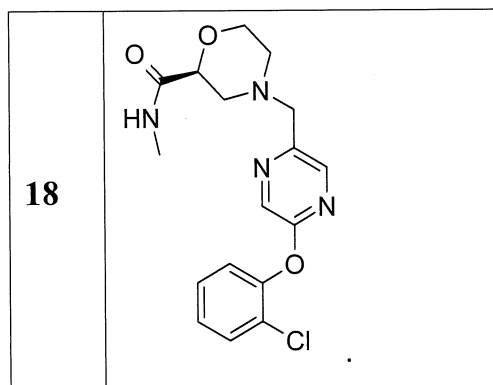
7. Chất đồng phân đối ảnh (S) theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất này có công thức cấu tạo:



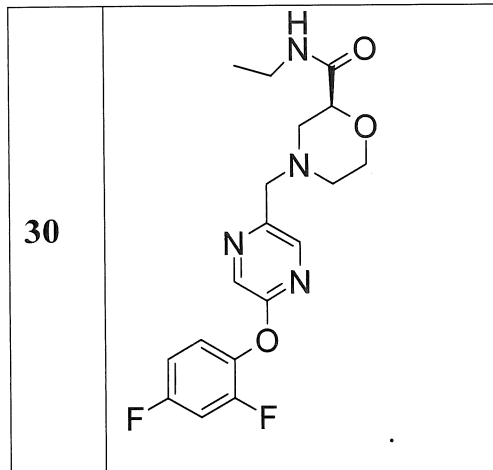
8. Chất đồng phân đối ảnh (S) theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất này có công thức cấu tạo:



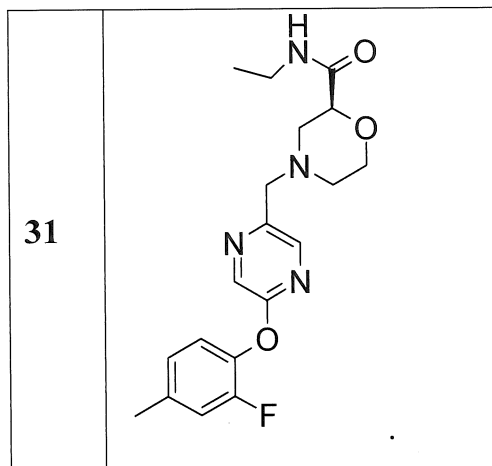
9. Chất đồng phân đối ảnh (S) theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất này có công thức cấu tạo:



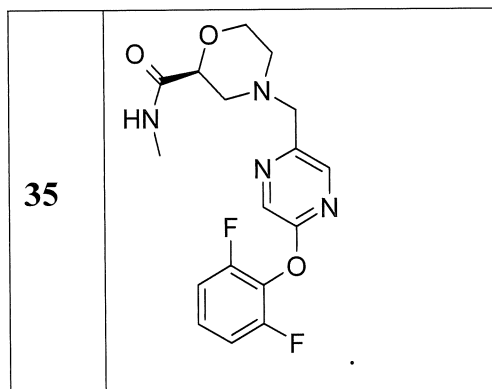
10. Chất đồng phân đối ảnh (S) theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất này có công thức cấu tạo:



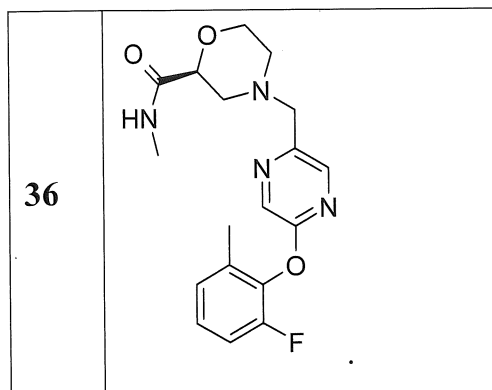
11. Chất đồng phân đối ảnh (S) theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất này có công thức cấu tạo:



12. Chất đồng phân đối ảnh (S) theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất này có công thức cấu tạo:



13. Chất đồng phân đối ảnh (S) theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất này có công thức cấu tạo:



14. Muối được dụng của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13.
15. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 hoặc muối theo điểm 14 trong hỗn hợp với tá dược, chất làm loãng và/hoặc chất mang được dụng.