



(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)



1-0051875

(51)^{2020.01} A61P 35/00; A61K 31/4545; C07D
401/12; A61P 37/00; C07D 211/24;
A61K 31/445

(13) B

(21) 1-2021-05122

(22) 17/04/2020

(86) PCT/EP2020/060879 17/04/2020

(87) WO2020/212581 22/10/2020

(30) 1905520.1 18/04/2019 GB

(45) 25/09/2025 450

(43) 25/07/2022 412A

(73) ISTESEO THERAPEUTICS LIMITED (GB)

2nd Floor 3 Pancras Square, King Cross, London N1C 4AG, United Kingdom

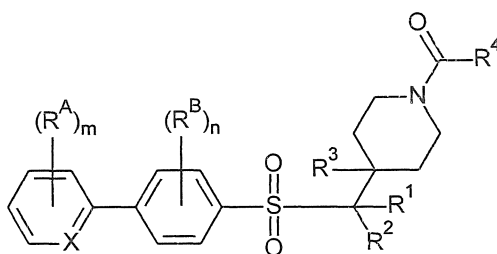
(72) PATEL, Lisa (GB); SMITH, Stephen Allan (GB); COLLINGWOOD, Stephen Paul (GB).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT N-AXYL- $\{4-[(4\text{-ARYLPHENYL})\text{SULFONYLMETYL}]\text{PIPERIDIN}\}$
VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-05122

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất N-axyl-{4-[(4-aryl-phenyl)sulfonylmetyl]piperidin} được thể có công thức sau (được gọi chung trong bản mô tả này là các hợp chất NASMP) là hữu ích, ví dụ, để điều trị các rối loạn (ví dụ, các bệnh) bao gồm, ví dụ, bệnh đa u tủy, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, bệnh bạch cầu ái toan, u nguyên bào thần kinh đệm, u ác tính, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư kháng hóa trị, ung thư kháng bức xạ, bệnh viêm khớp, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh vảy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), viêm thận luput, bệnh hen suyễn, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), bệnh viêm tuyến mô hôi mủ (Hidradenitis suppurativa), bệnh viêm gan tự miễn, v.v. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất N-axyl-{4-[(4-aryl-phenyl)sulfonylmetyl]piperidin} (trong bản mô tả này được gọi chung là các hợp chất NASMP) là hữu ích, ví dụ, trong điều trị các rối loạn (ví dụ, các bệnh) bao gồm, ví dụ, bệnh đa u tuỷ, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, bệnh bạch cầu ái toan, u nguyên bào thần kinh đệm, u ác tính, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư kháng hóa trị, bệnh ung thư kháng bức xạ, bệnh viêm khớp, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh vảy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), bệnh viêm thận luput, bệnh hen suyễn, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ (Hidradenitis suppurativa), bệnh viêm gan tự miễn, v.v. Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Một số ấn phẩm được trích dẫn trong bản mô tả này để mô tả và bộc lộ đầy đủ hơn về sáng chế và tình trạng kỹ thuật của sáng chế. Mỗi ấn phẩm trong số này được kết hợp vào bản mô tả này theo cách viện dẫn toàn bộ, ở mức độ tương tự như thể mỗi ấn phẩm riêng lẻ được chỉ ra cụ thể và riêng lẻ để đưa vào bằng cách viện dẫn. Trong suốt bản mô tả này, bao gồm yêu cầu bảo hộ sau đây, trừ khi ngữ cảnh yêu cầu khác, từ “chứa” và các biến thể của từ như như “có chứa” và “bao gồm,” sẽ được hiểu là bao hàm dấu hiệu hoặc bước hoặc nhóm của dấu hiệu hoặc bước chỉ ra nhưng không loại trừ bất kỳ dấu hiệu hoặc bước chỉ ra hoặc nhóm của dấu hiệu hoặc bước khác.

Cần phải lưu ý rằng, như được sử dụng trong bản mô tả này và yêu cầu bảo hộ kèm theo, các dạng số ít trong bản mô tả tiếng Anh “a,” “an” và “the” bao gồm các tham chiếu số nhiều trừ khi ngữ cảnh quy định rõ ràng khác đi. Vì vậy, ví dụ, tham chiếu đến “chất mang được dụng” bao gồm hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất mang như vậy và tương tự.

Phạm vi thường được thể hiện ở bản mô tả này là từ “khoảng” một giá trị cụ thể và/hoặc đến “khoảng” một giá trị cụ thể khác. Khi phạm vi như vậy được biểu thị, một

phương án khác bao gồm từ một giá trị cụ thể và/hoặc đến giá trị cụ thể khác. Tương tự như vậy, khi các giá trị được biểu thị dưới dạng xấp xỉ, bằng cách sử dụng tiền đề “khoảng”, nó sẽ được hiểu rằng giá trị cụ thể tạo thành một phương án khác. Sáng chế bao gồm thông tin có thể hữu ích để hiểu sáng chế. Không phải thừa nhận rằng bất kỳ thông tin nào được cung cấp trong bản mô tả này là tình trạng kỹ thuật hoặc có liên quan đến đánh giá sáng chế đòi hỏi bảo hộ, hoặc bất kỳ ấn phẩm nào được đề cập cụ thể hoặc ngầm hiểu là tình trạng kỹ thuật.

Trao đổi chất tế bào

Trao đổi chất tế bào là một tập hợp các chuỗi phản ứng sinh hóa phức tạp xảy ra trong tế bào của cơ thể sống để duy trì sự sống. Mỗi chuỗi phản ứng được gọi là một con đường trao đổi chất, và những con đường này hoạt động phối hợp để cung cấp năng lượng, tổng hợp các phân tử mới và phá vỡ và loại bỏ các phân tử khác trong tế bào. Một con đường chuyên hóa quan trọng được gọi là quá trình phosphoryl hóa oxy hóa, quá trình mà năng lượng, dưới dạng adenosin triphosphat (ATP: adenosine triphosphate), được hình thành bằng cách chuyển các điện tử qua các chất mang được gọi là phức hợp vận chuyển điện tử. Các ví dụ khác về con đường trao đổi chất bao gồm quá trình đường phân, quá trình glucoza bị phân hủy để giải phóng ATP và quá trình oxy hóa beta, quá trình mà các axit béo bị phân hủy. Quá trình đường phân xảy ra trong tế bào chất. Glucoza, cơ chất cho quá trình đường phân, được chuyển thành pyruvat thông qua một loạt các phản ứng do mười enzym xúc tác. Đến lượt nó, pyruvat này được chuyển thành axit lactic, sản phẩm cuối cùng của quá trình đường phân. ATP được hình thành trực tiếp thông qua chuyển photphat từ cơ chất sang ATP, hoặc quá trình phosphoryl hóa cơ chất. Một số pyruvat đi vào chu trình tricarboxylic (TCA: tricarboxylic), trong khi hầu hết sản phẩm cuối cùng, axit lactic, được thải ra khỏi tế bào. Quá trình phosphoryl hóa oxy hóa xảy ra trong ty thể của tế bào. Glutamin, glucoza hoặc axit béo là những chất cung cấp cho chuỗi vận chuyển điện tử và ATP được hình thành thông qua một loạt các phản ứng oxy hóa khử liên quan đến oxy là chất nhận điện tử cuối cùng. Chuỗi các phản ứng oxy hóa khử xảy ra thông qua bốn phức hợp của chuỗi vận chuyển điện tử, sau đó tạo ra một gradien điện hóa ở màng trong của ty thể. Các proton quay trở lại chất nền ty thể

thông qua ATP synthaza, và quá trình này được kết hợp với quá trình tổng hợp ATP. Tổng số 36 mol ATP được tạo ra trên 1 mol glucosơ.

Đặc tính trao đổi chất của một số loại tế bào có thể khác nhau rất nhiều. Ví dụ, sản xuất năng lượng trong tế bào bệnh ung thư bị lệch một cách bất thường đối với quá trình đường phân hiếu khí (một quá trình được gọi là Hiệu ứng Warburg), cũng như cho thấy sự tổng hợp axit béo tăng lên và tăng tốc độ chuyển hóa axit amin glutamin. Ngoài ra, các thay đổi trong quá trình trao đổi chất của tế bào bệnh ung thư có thể khiến chúng kháng lại liệu pháp và một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng sự kháng hóa chất, ít nhất một phần, được thúc đẩy bởi sự trao đổi chất của ty thể và quá trình phosphoryl hóa oxy hóa, trong khi mức độ cao của ATP trong tế bào bệnh ung thư có thể dẫn đến tăng dòng chảy của các tác nhân hóa trị liệu và thúc đẩy tình trạng kháng thuốc do thiếu oxy. Tương tự như tế bào bệnh ung thư, tế bào miễn dịch cho thấy các thay đổi trong quá trình trao đổi chất tùy thuộc vào trạng thái kích hoạt của chúng và các tín hiệu kích thích mà chúng nhận được. Lĩnh vực chuyển hóa miễn dịch là nghiên cứu về mối liên hệ giữa miễn dịch học và chuyển hóa vì nó liên quan đến cả việc quản lý chức năng của các tế bào miễn dịch và vai trò của chúng trong bệnh viêm mãn tính và bệnh ung thư, trong số các bệnh khác.

Bệnh viêm mãn tính

Viêm là phản ứng miễn dịch chứa các mô do cơ thể bị tổn thương. Viêm cấp tính là một phản ứng bảo vệ bình thường nhằm bảo vệ và chữa lành cơ thể sau chấn thương hoặc nhiễm trùng thể chất, đặc trưng bởi sự sốt, sưng và đỏ tại vị trí chấn thương. Tuy nhiên, nếu tình trạng viêm nhiễm diễn ra trong dài sẽ trở thành mãn tính. Viêm mãn tính là dấu hiệu nhận biết và là yếu tố góp phần gây ra một loạt các tình trạng bệnh bao gồm bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm ruột, bệnh luput ban đỏ hệ thống, bệnh đa xơ cứng và bệnh vẩy nến.

Quá trình viêm rất phức tạp và bao gồm một chuỗi sinh học của các tín hiệu phân tử và tế bào làm thay đổi các phản ứng sinh lý. Tại vị trí tổn thương, các tế bào giải phóng các tín hiệu phân tử như xytokin và interleukin gây ra một số thay đổi ở khu vực bị ảnh hưởng bao gồm giãn nở mạch máu, tăng lưu lượng máu, tăng tính thấm thành mạch, xâm nhập bởi bạch cầu (bạch cầu), và tiết dịch có chứa protein như immunoglobulin (kháng thể). Một số loại bạch cầu khác nhau, bao gồm bạch cầu hạt,

bạch cầu đơn nhân và tế bào lympho, có liên quan đến chuỗi dây chuyền viêm. Tuy nhiên, viêm mãn tính chủ yếu qua trung gian của bạch cầu đơn nhân và đại thực bào tồn tại lâu dài; bạch cầu đơn nhân trưởng thành thành đại thực bào khi chúng rời khỏi dòng máu và đi vào các mô. Các đại thực bào hấp thụ và tiêu hóa các vi sinh vật, những tác nhân xâm nhập lạ và các tế bào già và đại thực bào giải phóng một số chất trung gian hóa học khác nhau, bao gồm Yếu tố hoại tử khối u-alpha (TNF α), các interleukin (ví dụ, IL-1, IL-6, IL-12 và IL-23) và các prostaglandin gây ra phản ứng viêm. Ở giai đoạn sau, các tế bào khác, bao gồm cả tế bào lympho, xâm nhập vào các mô bị ảnh hưởng.

Bằng chứng gần đây đã chỉ ra rằng nhiều phản ứng miễn dịch không bình thường xảy ra do gián đoạn các quá trình trao đổi chất và thay đổi chuyển hóa tế bào có thể tăng cường hoặc làm giảm các phản ứng miễn dịch. Các thay đổi trong quá trình trao đổi chất ở bạch cầu đơn nhân, đại thực bào và tế bào lympho (chuyển hóa miễn dịch) do đó rất quan trọng trong việc dẫn đến bệnh tật. Do đó, có một bệnh lý phổ biến tiềm ẩn nhiều loại tình trạng viêm mãn tính.

Ngoài ra, các đặc điểm của viêm mãn tính cũng được quan sát thấy trong các bệnh khác bao gồm bệnh ung thư và các bệnh chuyển hóa như bệnh béo phì, xơ vữa động mạch, và bệnh đái tháo đường.

Một trong những tình trạng viêm mãn tính phổ biến nhất là bệnh viêm khớp dạng thấp (RA), một tình trạng ảnh hưởng đến 2% dân số trên toàn thế giới. Mặc dù nó là một bệnh phức tạp, có một số yếu tố sinh lý, tế bào và sinh hóa liên quan đến sự tiến triển của RA mà phổ biến đối với một loạt các bệnh khác, bao gồm cả những bệnh có thành phần tự miễn (ví dụ, bệnh đa xơ cứng), bệnh viêm (ví dụ, xơ vữa động mạch và bệnh ung thư), chứng mất xương (ví dụ, bệnh loãng xương) và tăng sinh (ví dụ, khối u ác tính huyết học). Điều này làm cho sự hiểu biết về RA không chỉ quan trọng đối với việc nghiên cứu nhiều loại bệnh hơn, mà còn gợi ý rằng các tác nhân được phẩm hoạt động thông qua việc sửa đổi các quy trình phổ biến này có thể có tác dụng ngoài RA. Cơ chế sửa đổi này được tạo ra bởi thực hành lâm sàng, trong đó các loại thuốc RA đã được chứng minh là có công dụng rộng rãi trên nhiều bệnh lý khác nhau.

Viêm khớp dạng thấp và các bệnh tự miễn/viêm liên quan

Viêm khớp dạng thấp (RA) là một rối loạn tự miễn đặc trưng bởi tình trạng viêm mãn tính của màng hoạt dịch chứa nhiều khớp cùng với sự thoái hóa khớp tiến

triển. RA thường ảnh hưởng đến các khớp cổ tay và bàn tay và cũng có thể ảnh hưởng đến khuỷu tay, vai, hông, cổ và đầu gối dẫn đến đau và tàn tật nghiêm trọng (xem, ví dụ, Scott và cộng sự, 2010). Cập nhật Gánh nặng bệnh tật toàn cầu năm 2010 của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) (World Health Organisation Global Burden of Disease 2010) ước tính có 23,7 triệu người bị RA, với tỷ lệ mắc bệnh tăng lên do mối liên hệ giữa tình trạng bệnh và tuổi tác ngày càng tăng.

Nguyên nhân chính xác của RA, cũng như tất cả các rối loạn tự miễn, vẫn chưa rõ ràng, mặc dù các yếu tố khởi phát có thể bao gồm giảm khả năng tự dung nạp, phản ứng bất thường với các yếu tố môi trường, tác nhân lây nhiễm và kích thích nội tiết tố (xem, ví dụ, Klareskog và cộng sự, 2006; Firestein và cộng sự, 2005). Đặc điểm trung tâm của tình trạng này là sự rối loạn điều hòa miễn dịch bẩm sinh và thích ứng, với sự mất cân bằng trong các xytokin tiền viêm và chống viêm và sự thay đổi sự cân bằng giữa sự thoái hóa qua trung gian tế bào xương và sự lắng đọng qua trung gian nguyên bào xương trong khoang tủy xương (xem, ví dụ, Kleyer và cộng sự, 2014; Jung và cộng sự, 2014).

Ở cấp độ tế bào, sự phát triển của RA thường bắt đầu với các tế bào T thâm nhập vào màng hoạt dịch lót khớp bị ảnh hưởng; điều này sau đó dẫn đến sự hoạt hóa của bạch cầu đơn nhân, đại thực bào và nguyên bào sợi hoạt dịch bằng cách tiếp xúc tế bào và sau đó giải phóng các xytokin khác nhau, bao gồm yếu tố hoại tử khối u-alpha (TNF α : tumour necrosis factor-alpha) và các interleukin tiền viêm như IL-1, IL-6, IL-12 và IL-23 (xem, ví dụ, Astry và cộng sự, 2011). Sau đó, các xytokin gây viêm này là công cụ điều phối một số dãy dẫn truyền tín hiệu phức tạp, bao gồm NF κ B, Yếu tố điều tiết Interferon (IRF: Interferon Regulatory Factor), thụ thể giống Toll (TLR: Tolllike receptor) và con đường Jak/STAT (xem, ví dụ, Malemud và cộng sự, 2010) dẫn đến việc cảm ứng các gen mã hóa cho các sản phẩm khác nhau truyền bá phản ứng viêm và cũng thúc đẩy sự phá hủy mô. Các sản phẩm này bao gồm các enzym phân hủy mô như collagenaza, metalloproteinaza chất nền (MMP: matrix metalloproteinase), cathepsin và các yếu tố gây viêm khác như selectin, integrin, leukotriene, prostaglandin, chemokin và các xytokin khác (xem, ví dụ, McInnes và cộng sự, 2011; Chimenti và cộng sự, 2015). Ngoài ra, những tế bào này cũng làm tăng sản xuất MMP, dẫn đến sự suy thoái của chất nền tế bào phụ và mất sụn trong khớp (xem, ví dụ, Sun,

2010), một quá trình cũng liên quan đến một lớp tế bào chuyên biệt được gọi là hủy cốt bào và một yếu tố được gọi là Chất kích hoạt thụ thể của Phôi tử Yếu tố hạt nhân Kappa-B (RANKL: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand) (xem, ví dụ, Takayanagi, 2009).

RANKL là yếu tố cần thiết để tạo ra các tế bào hủy xương, và việc sản xuất RANKL được điều chỉnh tăng dẫn đến tăng sự biệt hóa của tế bào hủy xương và cuối cùng là phá hủy xương (xem, ví dụ, Long và cộng sự, 2012). Phản ứng viêm trong RA dẫn đến sự tích tụ của tế bào lympho, tế bào đuôi gai và đại thực bào, tất cả đều hoạt động cục bộ để tạo ra xytokin và các chất trung gian gây viêm khác như TNF α và IL-6, làm tăng thêm tác dụng của RANKL đối với sự phá hủy xương. Ngoài ra, đẫy viêm dẫn đến sự tăng sản của các tế bào hoạt dịch (xem, ví dụ, Takayanagi, 2009), từ đó dẫn đến sự dày lên và co mạch của bao hoạt dịch thành một mô phá hủy và tích cực được gọi là dịch rỉ viêm khớp. Dịch rỉ viêm khớp chứa cả tế bào hủy xương, có tác dụng phá hủy xương và metalloproteinaza, có liên quan đến sự phá hủy sụn. Do đó, trục RANKL rất quan trọng đối với sự tiến triển và bệnh lý của RA cũng như hệ thống xương miễn dịch (tác động qua lại giữa hệ thống miễn dịch và hệ xương), là trung tâm của bệnh lý của một số tình trạng bệnh khác nhau.

Vai trò của chuyển hóa miễn dịch trong RA

Tất cả các tế bào đều tạo ra adenosin triphosphat (ATP: adenosine triphosphate), một phân tử năng lượng cao đóng vai trò như nhiên liệu và tổng hợp các đại phân tử để duy trì các chức năng tế bào cơ bản của chúng, cho dù chúng đang hoạt động, tái tạo hay ngừng hoạt động (xem, ví dụ, Spies và cộng sự, 2012). Những nhu cầu về năng lượng sinh học này được đáp ứng bằng các con đường trao đổi chất liên kết với nhau trong tế bào: đường phân (bước đầu tiên trong quá trình phân hủy glucoza), chu trình axit tricarboxylic (một loạt các phản ứng giải phóng năng lượng dự trữ từ cacbohydrat, chất béo và protein) và quá trình phosphoryl hóa oxy hóa (quá trình tạo thành ATP bằng cách chuyển điện tử). Các thay đổi trong các con đường này thúc đẩy các chức năng tác động của các tế bào miễn dịch từ tế bào bạch huyết sang tế bào đơn nhân và đại thực bào và tế bào đuôi gai, đồng thời cũng có thể điều chỉnh số phận của tế bào.

Trong các bệnh viêm mãn tính bao gồm RA, một lượng rất lớn năng lượng (lên đến 2000 kJ/ngày) được tiêu thụ do hoạt động của hệ thống miễn dịch (xem, ví dụ, Straub và cộng sự, 2010). Năng lượng này, ít nhất một phần, được sử dụng bởi hệ thống miễn dịch để duy trì trạng thái viêm mãn tính để đáp ứng với các tín hiệu môi trường (xem, ví dụ, Procaccini và cộng sự, 2012; Nutsch và cộng sự, 2011) và tác động qua lại giữa miễn dịch học và do đó chuyển hóa đóng vai trò trung tâm trong sinh lý bệnh của các bệnh viêm mãn tính (xem, ví dụ, Perl, 2017; Ganeshan và cộng sự, 2014). Một số thay đổi chuyển hóa trong các tế bào tham gia vào quá trình viêm được thấy trong các tế bào miễn dịch trong RA (xem, ví dụ, Weyand và cộng sự, 2017a). Kích thích mãn tính và vi môi trường hoạt dịch làm thay đổi sự trao đổi chất của tế bào T và đại thực bào trong RA. Ví dụ, các tế bào T của đối tượng bị bệnh RA cho thấy sự giảm biểu hiện của 6-phosphofructo 2-kinaza/fructoza-2,6-bisphosphataza 3 (PFKFB3: 6-phosphofructo 2-kinaza/fructoza-2,6 bisphosphataza 3), một loại enzym liên quan đến quá trình tạo ATP và tự thực tế bào (autophagy) (xem, ví dụ, Yang và cộng sự, 2013), trong khi các đại thực bào từ đối tượng bị bệnh RA tạo ra mức ATP cao hơn so với các tế bào từ những người khỏe mạnh (xem, ví dụ, Weyand và cộng sự, 2017b). Ngoài các thay đổi trực tiếp trong tế bào, môi trường thiếu oxy trong màng hoạt dịch RA (xem, ví dụ, Fearon và cộng sự, 2016) tạo ra tăng phân cực ty thể mãn tính, cũng được thấy trong bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE) và trong các tế bào hoạt dịch giống nguyên bào sợi từ đối tượng bị bệnh RA; có một sự thay đổi sang quá trình đường phân so với các tế bào từ môi trường không viêm (xem, ví dụ, Garcia-Carbonnel và cộng sự, 2016). Do đó, có rất nhiều tiềm năng cho các tác nhân điều chỉnh ATP hoặc thay đổi sự trao đổi chất của tế bào miễn dịch hữu ích trong việc điều trị các bệnh viêm mãn tính như RA, SLE, bệnh viêm ruột (IBD), bệnh vẩy nến, và xơ vữa động mạch.

Chuyển hóa tế bào và bệnh ung thư

Năng lượng tế bào dưới dạng ATP được tạo ra thông qua hai con đường chính: phosphoryl hóa oxy hóa ty thể và đường phân tế bào chất. Trong các tế bào bình thường, quá trình đường phân được theo sau bởi quá trình oxy hóa pyruvat sử dụng cơ chế phosphoryl oxy hóa của ty thể và đây là con đường chủ yếu để tạo ra ATP. Tuy nhiên, ở các tế bào bệnh ung thư, quá trình đường phân được điều hòa tăng và axit lactic được lên men trong dịch bào của tế bào trong một quá trình được gọi là hiệu ứng

Warburg. Do đó, sự trao đổi chất được lập trình lại là một dấu hiệu của bệnh ung thư, và tạo điều kiện cho sự phát triển và tăng sinh của các tế bào trong điều kiện căng thẳng. Sự trao đổi chất của ty thể cũng rất quan trọng đối với việc tạo ra các khối xây dựng cần thiết cho sự tăng sinh của tế bào bệnh ung thư và các tế bào bệnh ung thư cũng yêu cầu sự chuyển hóa oxy hóa của ty thể để duy trì sự cân bằng oxy hóa khử của chúng. Phần lớn các tế bào bệnh ung thư hiển thị các ty thể chức năng và có thể tạo ra ATP thông qua quá trình trao đổi chất của ty thể (xem, ví dụ: Koppenol, 2011). Tùy thuộc vào bối cảnh tế bào, ty thể đóng góp đáng kể vào việc tạo ra các loại oxy phản ứng tế bào (ROS) như một sản phẩm phụ tự nhiên của quá trình tạo ATP ty thể. Sự hình thành ROS xảy ra do sự khử oxy phân tử không hoàn toàn và trong các tế bào bệnh ung thư, ROS đã được chứng minh là thúc đẩy sự phát triển và tiến triển của khối u bằng cách gây ra tín hiệu gây ung thư, sự không ổn định di truyền và đột biến ADN (xem, ví dụ, Weinberg và cộng sự, 2010). Tuy nhiên, khi sản xuất ROS vượt quá khả năng của hệ thống giải độc ROS nội bào, kết quả là gây độc tế bào. Do đó, các tế bào bệnh ung thư phải kiểm soát chặt chẽ bộ máy trao đổi chất của chúng để duy trì sự cân bằng giữa quá trình tạo và thanh lọc ROS.

Do đó, các thay đổi trong quá trình trao đổi chất của tế bào và ty thể là rất quan trọng đối với sự phát triển và tăng sinh của các khối u. Thật vậy, quá trình sinh học ty thể và sự gia tăng liên quan đến quá trình phosphoryl hóa oxy hóa đã được chứng minh là thúc đẩy sự di căn của khối u (xem, ví dụ, LeBleu và cộng sự, 2014), trong khi việc giảm quá trình phosphoryl hóa oxy hóa cũng được đề xuất như một phương tiện để nhắm mục tiêu vào các tế bào gốc bệnh ung thư (xem, ví dụ, Fiorillo và cộng sự, 2016). Dữ liệu cũng cho thấy việc nhắm mục tiêu các thành phần của chuỗi vận chuyển điện tử ty thể có thể có tác dụng chống bệnh ung thư. Ví dụ, sự ức chế phức hợp I bởi metformin chống đái tháo đường ức chế sự hình thành khối u (xem, ví dụ, Evans và cộng sự, 2005; Pollak và cộng sự, 2014; Wheaton và cộng sự, 2014; Bridges và cộng sự, 2014) trong khi tiểu thuyết nhỏ các chất ức chế phân tử vận chuyển điện tử cũng cho thấy hoạt động chống khối u trong mô hình xenograft của bệnh ung thư (xem, ví dụ, Ellinghaus và cộng sự, 2013). Do đó, thay đổi sự trao đổi chất của tế bào đang nổi lên như một phương tiện để ngăn chặn sự phát triển và tiến triển của bệnh ung thư, cũng như để vượt qua khả năng kháng hóa trị và phòng ngừa di căn.

Hệ thống miễn dịch xương và rối loạn xương

Hệ thống miễn dịch xương là một thuật ngữ chỉ sự tác động qua lại kết hợp và liên quan giữa hệ thống miễn dịch và hệ thống xương.

Trong điều kiện sinh lý bình thường, hệ thống xương cung cấp sự hỗ trợ, khả năng vận động, bảo vệ các cơ quan quan trọng và là nguồn cung cấp khoáng chất cho canxi và photphat. Để đạt được và thích ứng với các chức năng này, khung xương tồn tại ở trạng thái cân bằng động, đặc trưng bởi sự tiêu xương liên tục qua trung gian nguyên bào xương và lắng đọng xương qua trung gian nguyên bào (xem, ví dụ, Karsenty và cộng sự, 2002). Quá trình sinh học này được gọi là “tái tạo xương” và xảy ra theo kiểu kết hợp với nguyên bào xương tạo ra các yếu tố biệt hóa chính của tế bào hủy xương, bao gồm RANKL, được mô tả ở trên, và các tế bào hủy xương thúc đẩy quá trình hình thành xương bằng cách tạo ra các chất trung gian tạo xương khi chúng phân hủy xương.

Cả tế bào miễn dịch bẩm sinh và thích ứng đều tác động lên tế bào hủy xương và nguyên bào xương thông qua nhiều chất trung gian bề mặt tế bào và chất trung gian tiết ra (xem, ví dụ, Takayanagi, 2009). Việc kích hoạt thụ thể RANKL (RANK) trên các tiền chất của tế bào hủy xương bắt đầu một chuỗi các thay đổi phiên mã dẫn đến việc hình thành các tế bào hủy xương và biểu hiện của bộ máy cần thiết cho quá trình hủy xương bao gồm các phân tử cần thiết để gắn vào xương, tiết axit và phân giải protein. Nhiều yếu tố phiên mã quan trọng đối với sự biệt hóa của tế bào hủy xương là những yếu tố điều hòa chính của các phản ứng miễn dịch, như NF κ B và yếu tố nhân của tế bào T hoạt hóa c1 (NFATc1: nuclear factor of activated T cells c1) và quá trình này cũng được thúc đẩy bởi các yếu tố liên quan đến viêm như TNF α và IL 6. Ngoài vai trò quan trọng của nó trong sự tiến triển và cơ chế bệnh sinh của RA, hệ thống miễn dịch xương đóng một vai trò quan trọng trong một số bệnh khác bao gồm loãng xương và các rối loạn xương khác và bệnh ung thư (xem, ví dụ, Dallas và cộng sự, 2011).

Bệnh loãng xương là một căn bệnh phổ biến đặc trưng bởi mật độ xương giảm, mô xương bị suy thoái và tăng nguy cơ gãy xương. Nhiều yếu tố góp phần vào cơ chế bệnh sinh của loãng xương bao gồm chế độ ăn uống nghèo nàn, lười vận động, hút thuốc và uống quá nhiều rượu. Loãng xương cũng phát sinh liên quan đến các bệnh

viêm nhiễm như viêm khớp dạng thấp, các bệnh nội tiết như nhiễm độc giáp, và với một số phương pháp điều trị bằng thuốc như điều trị bằng glucocorticoid. Thật vậy, gãy xương dễ gãy liên quan đến loãng xương là một trong những biến chứng quan trọng nhất có thể xảy ra ở những đối tượng bị bệnh mắc các bệnh thấp khớp như RA, bệnh luput ban đỏ hệ thống và viêm cột sống dính khớp.

Bệnh Paget của xương là một tình trạng phổ biến không rõ nguyên nhân, đặc trưng bởi sự gia tăng chu chuyển xương và tái tạo xương vô tổ chức, với các khu vực tăng hoạt động của tế bào xương và nguyên bào xương. Mặc dù xương Pagetic thường đặc hơn bình thường, nhưng cấu trúc bất thường khiến xương yếu về mặt cơ học, dẫn đến biến dạng xương và dễ bị gãy xương bệnh lý.

Tín hiệu IL-6, TNF α và RANKL đã được chứng minh là đóng một vai trò quan trọng trong quá trình hoạt động quá mức của tế bào hủy xương và hậu quả là làm tăng mất xương (xem, ví dụ, Tanaka và cộng sự, 2003; Roodman, 2006). Việc sử dụng các loại thuốc ảnh hưởng đến những con đường này đã được xác nhận bằng cách hoàn thành các thử nghiệm lâm sàng về kháng thể đơn dòng chống lại RANKL, AMG-162 (Denosumab®, Amgen), để điều trị loãng xương/đau u tủy, cũng như cơ thể ngày càng tăng bằng chứng cho thấy liệu pháp kháng TNF α và kháng IL-6 cũng phòng ngừa mất xương trong các bệnh khớp (xem, ví dụ, Ogata và cộng sự, 2012; Billiau, 2010). Hệ miễn dịch xương và bệnh ung thư Nhiều loại bệnh ung thư ảnh hưởng đến xương. Bệnh xương liên quan đến bệnh ung thư có thể được biểu hiện bằng sự xuất hiện của tăng canxi huyết hoặc sự phát triển của di căn xương và/hoặc tiêu xương. Tăng tiêu xương tạo cốt bào đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của cả hai tình trạng này. Trong khi hầu hết mọi bệnh ung thư đều có thể phức tạp do di căn xương, các nguồn phổ biến nhất là đau u tủy, bệnh ung thư biểu mô vú và bệnh ung thư biểu mô tuyến tiền liệt. Các khối u phổ biến nhất liên quan đến tăng canxi máu là đau u tủy, bệnh ung thư biểu mô vú và bệnh ung thư biểu mô phổi.

Như đã mô tả ở trên, tín hiệu RANK/RANKL cần thiết cho sự hình thành tế bào hủy xương và quá trình tiêu xương xảy ra trong quá trình tái tạo xương. Trong khi mức độ sinh lý của tín hiệu RANK/RANKL kích thích sự tăng sinh và tồn tại tế bào của các tế bào biểu mô tuyến vú, tín hiệu RANK/RANKL không bình thường trong các mô này gần đây đã được chứng minh là ảnh hưởng đến sự khởi đầu và tiến triển của khối u vú

và ngăn chặn tín hiệu RANKL bằng cách sử dụng denosumab (Xgeva®, Amgen) đã được chứng minh là có hiệu quả trong việc phòng ngừa các biến chứng thứ phát của di căn xương, như gãy xương bệnh lý và tăng canxi huyết ở đối tượng bị bệnh ung thư vú (xem, ví dụ, Steger và cộng sự, 2011).

Các liệu pháp ngăn chặn tín hiệu RANK/RANKL cũng có thể làm giảm khả năng di căn đến xương của bệnh ung thư tủy xương. Tín hiệu thông qua RANK trên bề mặt của các tế bào khối u biểu mô của người cũng như các tế bào u ác tính đã được chứng minh là gây ra phản ứng hóa học trong các tế bào khối u này trong khi ở mô hình chuột di căn khối u ác tính, điều trị cho chuột bằng osteoprotegrin, chất vô hiệu hóa thụ thể RANKL, RANK, giảm đáng kể gánh nặng khối u trong xương chứ không phải các cơ quan khác.

Ngoài vai trò đối với RANKL trong bệnh ung thư, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy việc kích hoạt NF κ B thông qua các phân tử như TNF α có thể đóng một vai trò quan trọng trong việc thúc đẩy và tiến triển cả các khối u ác tính huyết học, như u tủy và u lympho, và các khối u rắn, như bệnh ung thư vú, tuyến tiền liệt và bệnh ung thư phổi (xem, ví dụ, Baud và cộng sự, 2009). Người ta cũng nâng cao nhận thức về vai trò và tầm quan trọng của chứng viêm và hệ thống miễn dịch xương trong bệnh ung thư và trong việc phát triển khả năng kháng xạ trị và các tác nhân hóa trị liệu. Hơn nữa, người ta cho rằng trên thực tế, viêm là một trong những dấu hiệu cơ bản của bệnh ung thư (xem, ví dụ, Mantovani, 2009). Do đó, cải thiện hiệu quả của các phương pháp điều trị chống ung thư bằng cách phòng ngừa kích hoạt NF κ B là một chiến lược đầy hứa hẹn để tăng cường các chế độ điều trị hiện có và hiện đang được nghiên cứu, đáng chú ý nhất là để điều trị bệnh đa u tủy.

Các khiếm khuyết trong các con đường chết rụng bình thường cũng liên quan đến sự phát triển và tiến triển của sự phát triển tế bào khối u cũng như trong tình trạng viêm. Apoptosis (sự chết tế bào theo chương trình - chết rụng) đóng một vai trò quan trọng trong việc loại bỏ các tế bào bất thường; khiếm khuyết trong các tầng tín hiệu, thường dẫn đến cảm ứng của nó, đóng một vai trò quan trọng trong quá trình sinh ung thư. Xạ trị và nhiều tác nhân hóa trị liệu hoạt động bằng cách gây ra tổn thương tế bào, mà thông thường sẽ gây ra quá trình chết rụng; các khuyết tật trên đường dẫn do đó cũng sẽ làm giảm hiệu quả của các tác nhân đó. Các phân tử tác động quan trọng nhất

trong con đường tín hiệu dẫn đến quá trình chết rụng được gọi là các caspase, có thể được kích hoạt bởi một số kích thích, bao gồm cả TNF α liên kết với thụ thể của nó. Các đột biến trong gen mã hóa các caspase đã được tìm thấy trong một số loại khối u, bao gồm bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tế bào thận và cổ tử cung cũng như thường gặp trong u lympho nguyên bào tế bào T và u nguyên bào tạo tế bào đáy (xem, ví dụ, Philchenkov và cộng sự, 2004). Các hợp chất kích hoạt caspase, và do đó làm nhạy cảm các tế bào với quá trình apoptosis, sẽ có hiệu quả cao trong điều trị bệnh ung thư hoặc dưới dạng tác nhân đơn lẻ hoặc trong việc tăng cường hiệu quả của hóa trị và xạ trị bệnh ung thư hiện có.

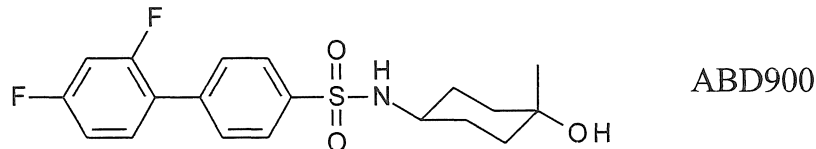
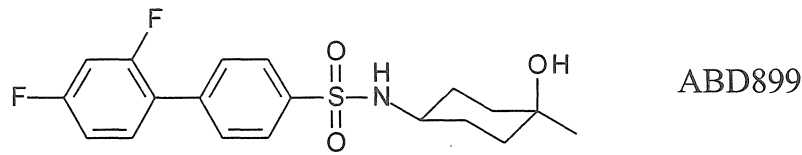
Tác nhân điều chỉnh sự trao đổi chất tế bào và miễn dịch, phòng ngừa viêm và sửa đổi hệ thống miễn dịch xương

Các tác giả sáng chế đã xác định được các hợp chất mới, ví dụ, điều chỉnh sự trao đổi chất của tế bào và miễn dịch, phòng ngừa viêm và sửa đổi hệ thống miễn dịch xương, và do đó, hữu ích trong điều trị các rối loạn tương ứng, như được mô tả trong bản mô tả này.

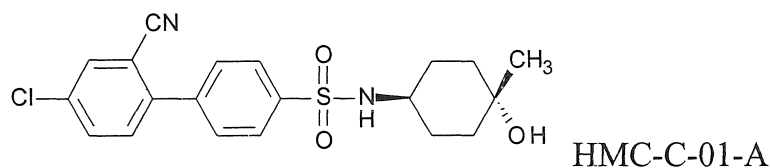
Không muốn bị ràng buộc bởi bất kỳ lý thuyết cụ thể nào, các tác giả sáng chế tin rằng tác động này có thể thông qua một cơ chế liên quan đến việc điều chỉnh sự trao đổi chất của tế bào và tế bào miễn dịch bằng cách giảm ATP của tế bào, với hậu quả là tác động lên tín hiệu viêm.

Hợp chất đã biết

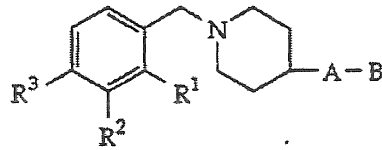
Greig và cộng sự, 2010a, mô tả một số amit axit biphenyl-4-sulfonic để điều trị viêm và/hoặc phá hủy khớp và/hoặc mất xương; rối loạn qua trung gian của sự kích hoạt quá mức và/hoặc không thích hợp và/hoặc kéo dài của hệ thống miễn dịch; rối loạn viêm và tự miễn, ví dụ, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến, bệnh viêm khớp vẩy nến, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), xơ vữa động mạch, bệnh viêm ruột, và viêm cột sống dính khớp; rối loạn liên quan đến chứng mất xương, như chứng mất xương liên quan đến hoạt động quá mức của tế bào hủy xương trong bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh loãng xương, bệnh xương liên quan đến bệnh ung thư, và bệnh Paget; và bệnh ung thư, như bệnh ác tính huyết học và khối u rắn. Ví dụ về các hợp chất được trình bày trong đó bao gồm:



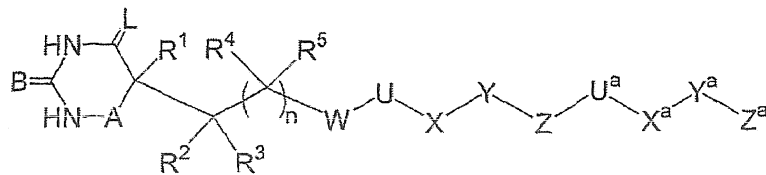
Patel và cộng sự, 2014 và Patel và cộng sự, 2016 mô tả các hợp chất N-(4-hydroxy-4-metyl-xyclohexyl)-4-phenyl-benzensulfonamid và N-(4-hydroxy-4-metyl-xyclohexyl)-4-(2-pyridyl)benzensulfonamid được thể nhất định (ví dụ, HMC-C-01, được thể hiện dưới đây) để điều trị viêm và/hoặc phá hủy khớp và/hoặc mất xương; rối loạn qua trung gian của sự kích hoạt quá mức và/hoặc không thích hợp và/hoặc kéo dài của hệ thống miễn dịch; rối loạn viêm và tự miễn, ví dụ, bệnh viêm đa khớp dạng thấp; bệnh vảy nến; bệnh viêm khớp vảy nến; bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD); bệnh hen suyễn; xơ vữa động mạch; bệnh viêm ruột; viêm cột sống dính khớp; bệnh đa xơ cứng; bệnh luput ban đỏ hệ thống; hội chứng Sjogren; rối loạn liên quan đến mất xương, như mất xương liên quan đến hoạt động quá mức của tế bào hủy xương trong bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh loãng xương, bệnh xương liên quan đến bệnh ung thư, hoặc bệnh Paget; bệnh ung thư, như bệnh ác tính về huyết học, như bệnh đa u tủy, bệnh bạch cầu, hoặc u lympho, hoặc bệnh ung thư khối u rắn, như bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư vú (nữ và/hoặc nam), bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư não, bệnh ung thư da, bệnh ung thư tuyến giáp, u nguyên bào tủy, hoặc u ác tính; rối loạn liên quan đến chứng xơ hoá, như bệnh xơ cứng hệ thống hoặc bệnh xơ cứng bì; hoặc bệnh mạch máu hiếm gặp, như bệnh Behçet.



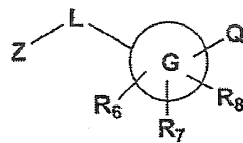
Riemer *et al.*, 1996, mô tả một số dẫn xuất benzyl piperidin có công thức sau được cho là hữu ích trong điều trị các rối loạn tâm thần do tổn thương hệ thống dopamine.



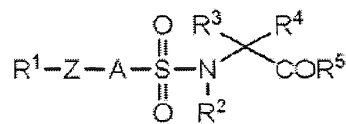
Duan *et al.*, 2003, mô tả một số dẫn xuất axit barbituric có công thức sau được cho là hữu ích làm chất ức chế TACE.



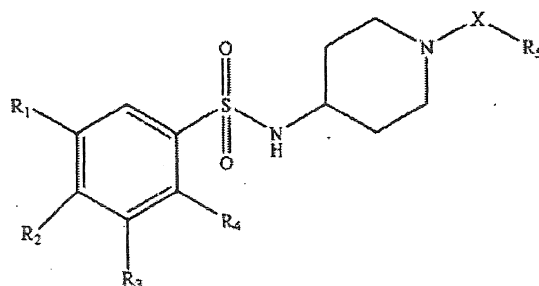
Li *et al.*, 2006, mô tả một số hợp chất có công thức sau được cho là chất ức chế 11-beta hydroxysteroid dehydroaza loại I (11 β -HSD1).



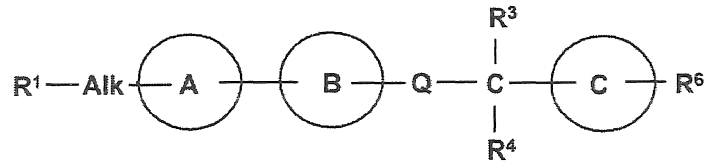
Hayashi *et al.*, 2007, mô tả một số hợp chất có công thức sau được cho là hữu ích làm chất ức chế chọn lọc MMP-13.



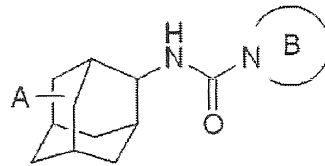
Moore *et al.*, 2008, mô tả các hợp chất nhất định có công thức sau được cho là hữu ích dưới dạng chất điều biến của protein-1 có liên quan được tiết ra để điều trị bệnh loãng xương, viêm khớp, COPD, v.v.



Fang *et al.*, 2008, mô tả một số hợp chất có công thức sau được cho là hữu ích trong điều trị các bệnh rối loạn chuyển hóa như bệnh đái tháo đường (typ I và typ II), béo phì và các rối loạn liên quan.

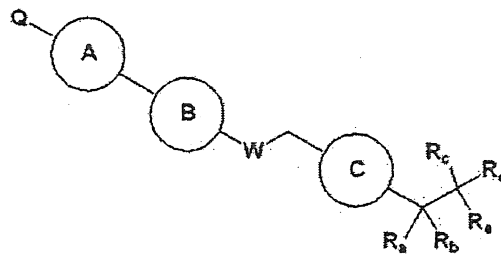


Horiuchi *et al.*, 2009, mô tả một số hợp chất có công thức sau được cho là hữu ích trong điều trị bệnh đái tháo đường.

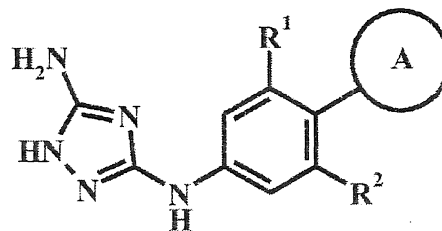


Lack *et al.*, 2011, mô tả các hợp chất nhất định (xem Bảng 1 trên trang 8566 trong đó) được cho là hữu ích làm chất ức chế thụ thể vàrogen để điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Lee *et al.*, 2003, mô tả một số dẫn xuất piperidin có công thức sau được cho là hữu ích làm chất chủ vận GPR119.



Bilotta *et al.*, 2014, mô tả một số hợp chất có công thức sau được cho là hữu ích trong điều trị lây nhiễm HCV.



Hợp chất mới với các thuộc tính được cải thiện

Ngoài việc có các đặc tính sinh học tuyệt vời, ví dụ, tương tự hoặc tốt hơn các hợp chất sulfonamid tương ứng liên quan (ví dụ, như được mô tả trong Greig và cộng sự, 2010a, Patel và cộng sự, 2014, và Patel và cộng sự, 2016), Các hợp chất NASMP được mô tả ở đây có lợi thế bổ sung là tạo ra ít hoặc không có hợp chất chuyển hóa sulphonamid không mong muốn.

Ví dụ, như được chứng minh bởi dữ liệu được trình bày ở đây, các hợp chất sulfonamid tương ứng (ví dụ, hợp chất đối chứng HMC-C-01-A) tạo ra hợp chất chuyển hóa biaryl sulphonamid (ví dụ, MET-001) có thời gian bán thải dài và do đó tồn tại trong tuần hoàn. Hợp chất chuyển hóa biaryl sulphonamid có thể gây cảm ứng quá trình trao đổi chất ở chuột nhắt, do đó làm phức tạp việc đánh giá độc tính ở loài gặm nhấm và có khả năng ảnh hưởng đến khả năng phát triển của các hợp chất để dùng cho người. Do đó, các hợp chất có xu hướng tạo thành hợp chất chuyển hóa biaryl sulphonamid thấp hơn có tiềm năng phát triển cao hơn để dùng cho người.

Như được chứng minh bởi dữ liệu được trình bày ở đây, các hợp chất NASMP cho thấy xu hướng hình thành hợp chất chuyển hóa biaryl sulphonamid giảm đáng kể, và do đó đã làm tăng đáng kể tính phù hợp để phát triển cho mục đích sử dụng của con người, so với các hợp chất sulfonamid đã biết.

Ngoài ra, các hợp chất NASMP được mô tả ở đây có các đặc tính thuận lợi khác, bằng và thường tốt hơn các đặc tính của các hợp chất sulfonamid tương ứng, bao gồm, ví dụ, cải thiện sự trao đổi chất và tính hòa tan.

Nếu một loại thuốc được sử dụng trong lâm sàng, nó phải có profin dược động học phù hợp. Nó phải cho thấy sự hấp thu đầy đủ để cho phép dùng thuốc ở người ở các mức độ thích hợp để tác động vào đích điều trị. Độ hòa tan là một yếu tố quan trọng trong việc thúc đẩy sự hấp thụ của các hợp chất vào vòng tuần hoàn từ đường tiêu hóa. Ngoài ra, thuốc phải có cấu trúc phân bố và chuyển hóa đầy đủ để đảm bảo việc dùng thuốc có thể diễn ra đều đặn, ví dụ, một hoặc hai lần mỗi ngày.

Các hợp chất NASMP được mô tả ở đây cũng cho thấy những lợi thế đáng kể về sự ổn định trao đổi chất *in vitro* của chúng và xu hướng giảm của chúng để tạo thành

hợp chất chuyển hóa tạo ra hợp chất chuyển hóa biaryl sulphonamid, ví dụ, tương tự như MET-001.

Việc tối ưu hóa các đặc tính chuyển hóa và dược động học (hấp thu, phân bố, chuyển hóa, bài tiết - ADME) của thuốc là một rào cản phát triển đầy thách thức và tầm quan trọng ngang nhau so với việc tối ưu hóa đặc tính dược lực học (tác dụng của thuốc trên cơ thể) và an toàn (tác dụng phụ). Các hợp chất NASMP được mô tả ở đây cung cấp những lợi thế đáng kể như là các chất điều trị dùng qua đường miệng (so với các hợp chất đã biết) bằng cách cải thiện các đặc tính chuyển hóa và dược động học của chúng mà không làm mất đi ít hoặc không làm mất hiệu lực so với đích sinh học. Các hợp chất NASMP được mô tả trong bản mô tả này kết hợp các đặc điểm cần thiết của các tác nhân để điều trị, ví dụ, các tình trạng tự miễn/viêm và bệnh ung thư, như được mô tả trong bản mô tả này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất N-axyl-{4-[(4-arylphenyl)sulfonylmethyl]piperidin} (được gọi chung trong bản mô tả này là các hợp chất NASMP), như mô tả trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm (ví dụ, dược phẩm) chứa hợp chất NASMP, như mô tả trong bản mô tả này, và chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược (ví dụ, chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược dược dụng).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm (ví dụ, dược phẩm) bao gồm bước trộn hợp chất NASMP, như mô tả trong bản mô tả này, và chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược (ví dụ, chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược dược dụng).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả hợp chất NASMP, như mô tả trong bản mô tả này, để sử dụng trong phương pháp điều trị cơ thể người hoặc động vật bằng phép trị liệu, ví dụ, để dùng trong phương pháp điều trị rối loạn (ví dụ, bệnh) như mô tả trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất NASMP, như mô tả trong bản mô tả này, để bào chế thuốc điều trị, ví dụ, điều trị rối loạn (ví dụ, bệnh) như mô tả trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị, ví dụ, rối loạn (ví dụ, bệnh) như mô tả trong bản mô tả này, bao gồm bước cho đối tượng bị bệnh cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất NASMP, như mô tả trong bản mô tả này, tốt hơn nếu dưới dạng dược phẩm.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kit chứa (a) hợp chất NASMP, như mô tả trong bản mô tả này, tốt hơn nếu được cung cấp dưới dạng dược phẩm và trong đồ chứa thích hợp và/hoặc với bao gói thích hợp; và (b) các chỉ dẫn sử dụng, ví dụ, các chỉ dẫn viết về cách dùng hợp chất.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất NASMP có thể thu được bằng phương pháp tổng hợp như mô tả trong bản mô tả này, hoặc phương pháp bao gồm phương pháp tổng hợp như mô tả trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất NASMP thu được bằng phương pháp tổng hợp như mô tả trong bản mô tả này, hoặc phương pháp bao gồm phương pháp tổng hợp như mô tả trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất trung gian mới, như mô tả trong bản mô tả này, là thích hợp để sử dụng trong phương pháp tổng hợp được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng các hợp chất trung gian mới như vậy, như mô tả trong bản mô tả này, trong các phương pháp tổng hợp được mô tả trong bản mô tả này.

Như sẽ được đánh giá bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, các dấu hiệu và các phương án được ưu tiên theo một khía cạnh, sáng chế cũng sẽ liên quan đến các khía cạnh khác của sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là đồ thị về chỉ số khớp trung bình dưới dạng hàm theo thời gian (ngày định liều) đối với hợp chất theo sáng chế NASMP-01-A định liều ở 10 mg/kg/ngày qua đường miệng (nốt tròn trắng) và đối chứng (nốt tròn đen).

Fig.2 là đồ thị về chỉ số khớp trung bình dưới dạng hàm theo thời gian (ngày định liều) đối với hợp chất tham chiếu CHMSA-01-A định liều ở 10 mg/kg/ngày qua đường miệng (nốt tròn trắng) và đối chứng (nốt tròn đen).

Fig.3 là đồ thị về chỉ số khớp trung bình dưới dạng hàm theo thời gian (ngày định liều) đối với hợp chất tham chiếu thử nghiệm CHMSA-03-A định liều ở 10 mg/kg/ngày qua đường miệng (nốt tròn trắng) và đối chứng (nốt tròn đen)

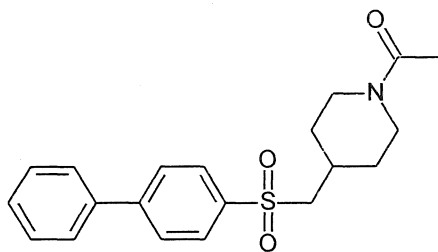
Fig.4 là đồ thị về chỉ số khớp dưới dạng hàm theo thời gian (ngày định liều) đối với hợp chất tham chiếu ABD899 định liều ở 10 mg/kg/ngày (nốt tròn trắng), đối chứng (nốt tròn đen), và đối chứng dương tính, thuốc etanercept trên thị trường (nốt tam giác).

Fig.5 là đồ thị về chỉ số khớp dưới dạng hàm theo thời gian (ngày định liều) đối với hợp chất tham chiếu HMC-C-01-A định liều ở 10 mg/kg/ngày (nốt tròn trắng), và đối chứng (nốt tròn đen).

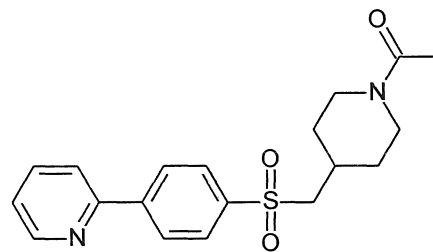
Mô tả chi tiết sáng chế

Các hợp chất

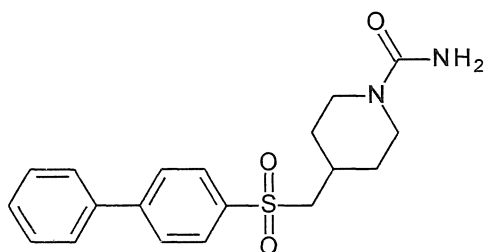
Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất N-axyl-{4-[(4-aryl-phenyl) sulfonylmethyl]piperidin} liên quan đến các hợp chất biphenyl và pyridyl phenyl sau:



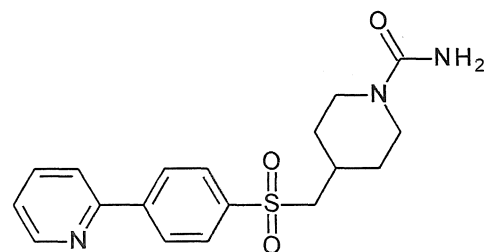
1-[4-[(4-phenylphenyl)
sulfonylmethyl]-
1-piperidyl]etanon



1-[4-[[4-(2-pyridyl)phenyl]
sulfonylmethyl]-
1-piperidyl]etanon



4-[(4-phenylphenyl)

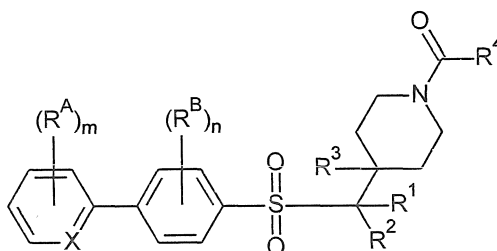


4-[[4-(2-pyridyl)phenyl]

sulfonylmetyl]piperidin-
1-carboxamit

sulfonylmetyl]piperidin-
1-carboxamit

Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức sau, hoặc muối hoặc solvat được dựng của nó, trong đó =X-, -R¹, -R², -R³, -R⁴, -R^A, -R^B, m, và n là như được xác định trong bản mô tả này (để thuận tiện, được gọi chung trong bản mô tả này là “hợp chất “N-axyl-{4-[(4-aryl-phenyl)sulfonylmetyl]piperidin}” và “hợp chất NASMP”):



Vòng piperidin

Trừ khi có quy định khác, dự định rằng tất cả các hướng tương đối của các phần tử thể trên vòng piperidin, và tất cả các cấu dạng của vòng piperidin (“ghế”, “thuyền”, “xoắn”, v.v.) được bao gồm bằng cách viện dẫn đến hợp chất mà không chỉ rõ hướng và/hoặc cấu trúc cụ thể.

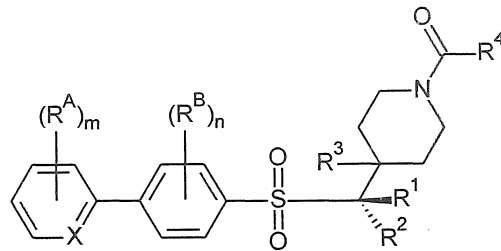
Việc nối liên kết nguyên tử nitơ của vòng piperidin với nhóm C(=O)R₄ có thể bị hạn chế quay và có thể làm phát sinh rotame. Trừ khi có quy định khác, dự định rằng tất cả các rotame như vậy được bao gồm bằng cách viện dẫn đến hợp chất mà không chỉ rõ rotame cụ thể.

Cấu dạng của cacbon mà -R¹ và -R² được gắn vào

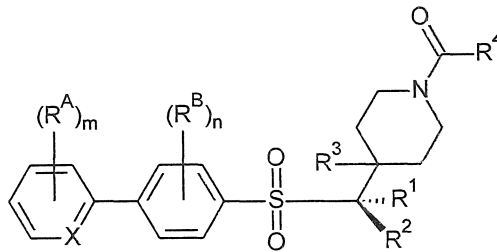
Lưu ý rằng, tùy thuộc vào nhận dạng của các nhóm -R₁ và -R₂, nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào có thể là bất đối xứng, và do đó có thể ở cấu dạng (*R*) hoặc (*S*).

Trừ khi có quy định khác, dự định rằng tất cả các cấu dạng như vậy được bao gồm bằng cách viện dẫn đến hợp chất mà không chỉ rõ cấu dạng cụ thể.

Các hợp chất trong một cấu dạng có thể được chỉ ra như sau:



Hợp chất trong cấu dạng khác có thể được chỉ ra như sau:

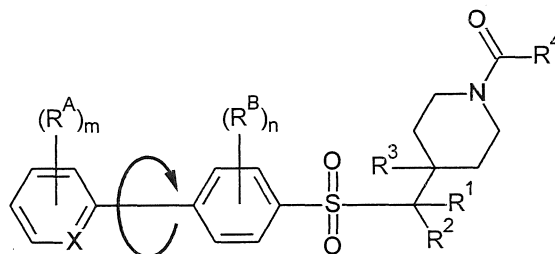


Các phần tử thế khác trên vòng piperidin

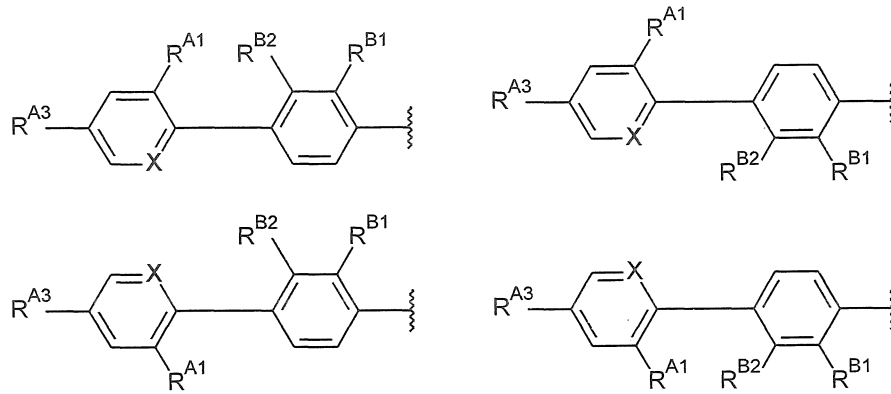
Để tránh nhầm lẫn, dự định rằng, ngoài $-R^3$ (có thể là $-H$) và $-C(=O)R^4$, vòng piperidin không có phần tử thế không phải hydro khác.

Cấu dạng nhóm biaryl

Lưu ý rằng, tùy thuộc vào việc nhận diện các nhóm “m” $-R^A$, các nhóm “n” $-R^B$, và X, có thể có sự quay tự do quanh liên kết đơn tham gia vào hai nhóm aryl.



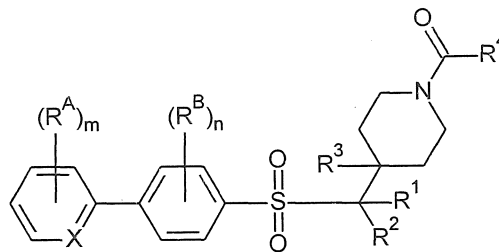
Để tránh nhầm lẫn, dự định rằng tất cả các cấu dạng quay như vậy (tức là các phép quay khác nhau quanh liên kết đơn nối hai nhóm aryl) được bao gồm. Ví dụ, các công thức sau được dự định là tương đương và đại diện cho cùng một nhóm:



Các phương án

Một số các phương án theo sáng chế bao gồm sau đây:

(1) Hợp chất có công thức sau:



hoặc muối hoặc solvat được dựng của nó;

trong đó:

-X= độc lập là -CH= hoặc -N=;

“m” độc lập bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

mỗi -R^A độc lập là -F, -Cl, -R^{AC}, -R^{AF}, hoặc -CN;

-R^{AC} độc lập là C₁₋₃alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no;

-R^{AF} độc lập là C₁₋₃flualkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no;

“n” độc lập bằng 0, 1, hoặc 2;

mỗi -R^B độc lập là -F, -Cl, -R^{BC}, -R^{BF}, hoặc -CN;

-R^{BC} độc lập là C₁₋₃alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no;

-R^{BF} độc lập là C₁₋₃flualkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no;

-R¹ độc lập là -H hoặc -R^{1X};

-R^{1X} độc lập là -F, -R^{1C}, hoặc -R^{1F};

$-R^{1C}$ độc lập là C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no;

$-R^{1F}$ độc lập là C_{1-3} floalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no;

$-R^2$ độc lập là -H hoặc $-R^{2X}$;

$-R^{2X}$ độc lập là -F, $-R^{2C}$, hoặc $-R^{2F}$;

$-R^{2C}$ độc lập là C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no;

$-R^{2F}$ độc lập là C_{1-3} floalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no;

hoặc $-R^1$ và $-R^2$, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành C_{3-6} xycloalkyl no;

$-R^3$ độc lập là -H hoặc $-R^{3X}$;

$-R^{3X}$ độc lập là $-R^{3C}$ hoặc $-R^{3F}$;

$-R^{3C}$ độc lập là C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no;

$-R^{3F}$ độc lập là C_{1-3} floalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no;

$-R^4$ độc lập là $-R^{4C}$, $-R^{4CC}$, hoặc $-N(R^{4N1})(R^{4N2})$;

$-R^{4C}$ độc lập là C_{1-6} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no;

$-R^{4CC}$ độc lập là C_{3-6} xycloalkyl no;

$-R^{4N1}$ độc lập là -H hoặc $-R^{4N1C}$;

$-R^{4N1C}$ độc lập là C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no;

$-R^{4N2}$ độc lập là -H hoặc $-R^{4N2C}$; và

$-R^{4N2C}$ độc lập là C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no;

hoặc $-N(R^{4N1})(R^{4N2})$ độc lập là azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, hoặc morpholinyl, và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no.

Trừ khi có quy định khác, khi một hợp chất được thể hiện hoặc mô tả có một hoặc nhiều tâm bất đối xứng và có thể có hai hoặc nhiều đồng phân lập thể, tất cả các đồng phân lập thể như vậy được bộc lộ và bao gồm, cả hai đều riêng lẻ (ví dụ, được phân lập từ (các) đồng phân lập thể khác) và dưới dạng hỗn hợp (ví dụ, dưới dạng hỗn hợp đẳng mol hoặc không đẳng mol của hai hoặc nhiều đồng phân lập thể). Ví dụ, trừ

khi có quy định khác, trong đó một hợp chất có một tâm bất đối xứng, mỗi đồng phân đối quang (*R*) và (*S*) được bộc lộ và bao gồm, cả riêng lẻ (ví dụ, được phân lập từ đồng phân đối ảnh khác) và dưới dạng hỗn hợp (ví dụ, dưới dạng hỗn hợp đẳng mol hoặc không đẳng mol của hai chất đồng phân đối ảnh).

Để tránh nhầm lẫn, khi $-X=$ là $-CH=$, và “*m*” là khác 0, thì $-X=$ có thể là $-C(R^A)=$.

Thuật ngữ “ C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh bão hoà” dùng để chỉ $-CH_3$ (metyl), $-CH_2CH_3$ (etyl), $-CH_2CH_2CH_3$ (*n*-propyl), và $-CH(CH_3)_2$ (iso-propyl).

Thuật ngữ “ C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no” bao gồm bổ sung $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ (*n*-butyl), $-CH_2CH(CH_3)_2$ (iso-butyl), $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ (sec-butyl), và $-C(CH_3)_3$ (tert-butyl).

Thuật ngữ “ C_{1-6} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no” bao gồm bổ sung, ví dụ, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ (*n*-pentyl), $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ (iso-pentyl), $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ (*n*-hexyl), $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ (iso-hexyl), v.v.

Thuật ngữ “ C_{1-3} fluoralkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no” nghĩa là nhóm C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no được thế bằng một hoặc nhiều nhóm flo. Theo đó, C_{1-3} fluoralkyl bao gồm, ví dụ, $-CF_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2F$, v.v.

Thuật ngữ “ C_{3-6} xycloalkyl no” nghĩa là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl.

Nhóm $=X-$

(2) Hợp chất theo phương án (1), trong đó $-X=$ là $-CH=$.

(3) Hợp chất theo phương án (1), trong đó $-X=$ là $-N=$.

Chỉ số “*m*”

(4) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (3), trong đó “*m*” độc lập bằng 0, 1, hoặc 2.

(5) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (3), trong đó “*m*” bằng 1 hoặc 2 hoặc 3.

(6) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (3), trong đó “m” bằng 1 hoặc 2.

(7) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (3), trong đó “m” bằng 1.

(8) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (3), trong đó “m” bằng 2.

(9) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (3), trong đó “m” bằng 3.

Nhóm -R^A

(10) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (9), trong đó mỗi -R^A, nếu có mặt, độc lập là -F, -Cl, hoặc -CN.

(11) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (9), trong đó mỗi -R^A, nếu có mặt, là -F.

(12) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (9), trong đó mỗi -R^A, nếu có mặt, là -Cl.

Nhóm -R^{AC}

(13) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (12), trong đó mỗi -R^{AC}, nếu có mặt, là -CH₃.

Nhóm -R^{AF}

(14) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (13), trong đó mỗi -R^{AF}, nếu có mặt, là -CF₃.

Chỉ số “n”

(15) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (14), trong đó “n” độc lập bằng 1 hoặc 2.

(16) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (14), trong đó “n” bằng 0.

(17) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (14), trong đó “n” bằng 1.

(18) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (14), trong đó “n” bằng 2.

Nhóm $-R^B$

(19) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (18), trong đó mỗi $-R^B$, nếu có mặt, độc lập là $-F$, $-Cl$, hoặc $-CN$.

(20) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (18), trong đó mỗi $-R^B$, nếu có mặt, là $-F$.

(21) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (18), trong đó mỗi $-R^B$, nếu có mặt, là $-Cl$.

Nhóm $-R^{BC}$

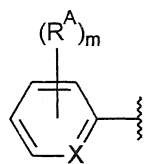
(22) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (21), trong đó mỗi $-R^{BC}$, nếu có mặt, là $-CH_3$.

Nhóm $-R^{BF}$

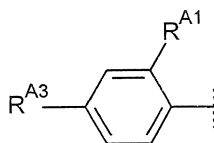
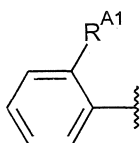
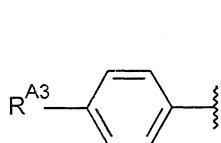
(23) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (22), trong đó mỗi $-R^{BF}$, nếu có mặt, là $-CF_3$.

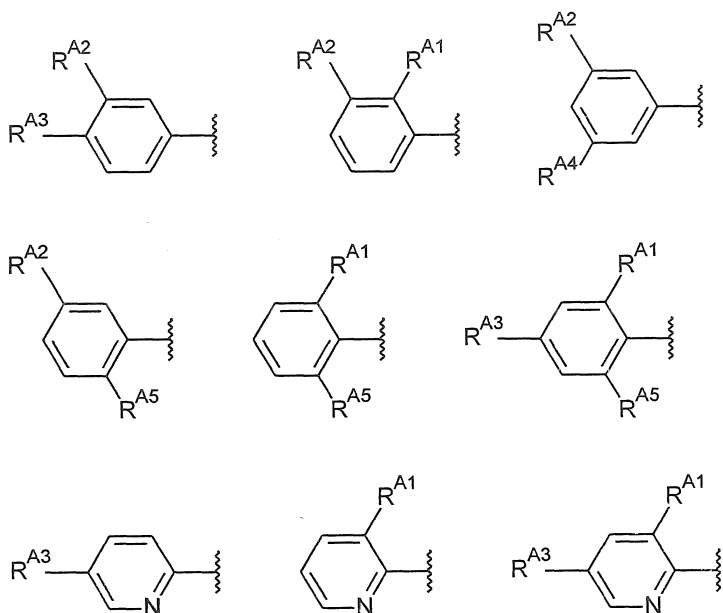
Nhóm aryl tận cùng

(24) Hợp chất theo phương án (1), trong đó nhóm:



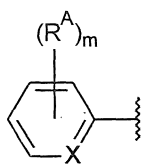
độc lập được chọn từ:



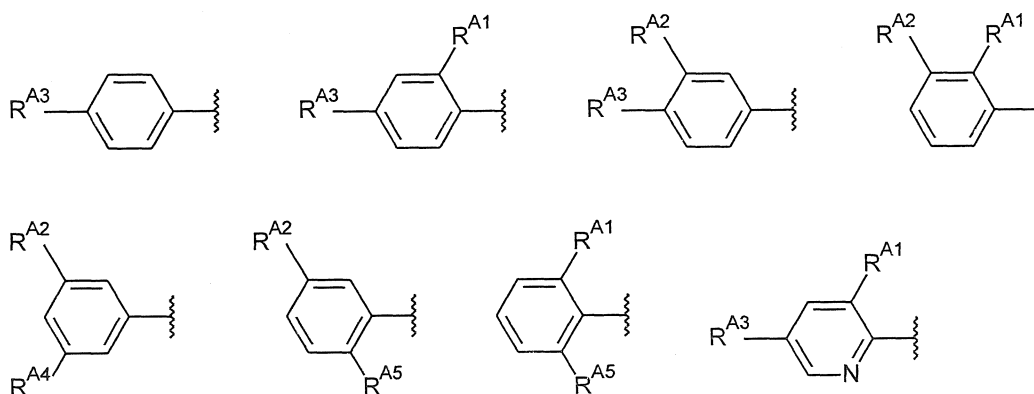


trong đó mỗi $-R^{A1}$, $-R^{A2}$, $-R^{A3}$, $-R^{A4}$, và $-R^{A5}$ độc lập như được xác định đối với $-R^A$.

(25) Hợp chất theo phương án (1), trong đó nhóm:

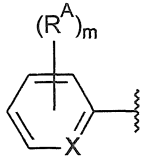


độc lập được chọn từ:

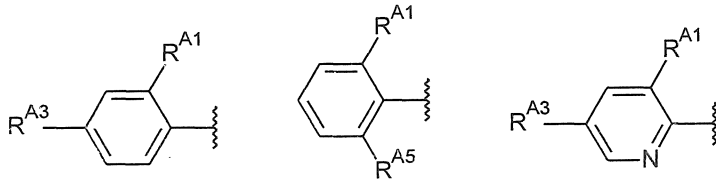


trong đó mỗi $-R^{A1}$, $-R^{A2}$, $-R^{A3}$, $-R^{A4}$, và $-R^{A5}$ độc lập như được xác định đối với $-R^A$.

(26) Hợp chất theo phương án (1), trong đó nhóm:

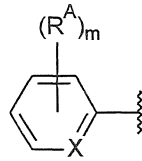


độc lập được chọn từ:

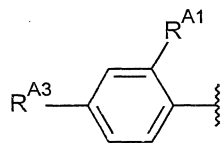


trong đó mỗi $-R^{A1}$, $-R^{A3}$, và $-R^{A5}$ độc lập như được xác định đối với $-R^A$.

(27) Hợp chất theo phương án (1), trong đó nhóm:



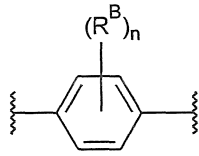
là:



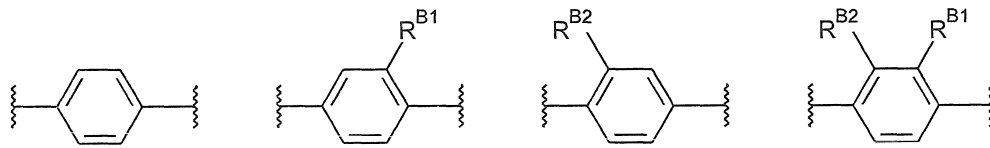
trong đó mỗi $-R^{A1}$ và $-R^{A3}$ độc lập như được xác định đối với $-R^A$.

Nhóm phenylen liên kết

(28) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) và (24) đến (27), trong đó nhóm:

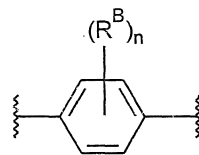


độc lập được chọn từ:

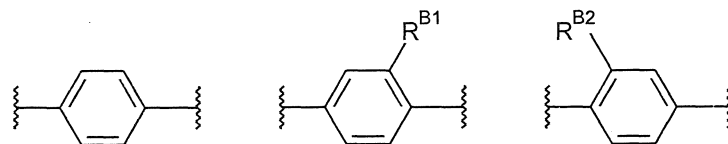


trong đó mỗi $-R^{B1}$ và $-R^{B2}$ độc lập như được xác định đối với $-R^B$.

(29) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) và (24) đến (27), trong đó nhóm:

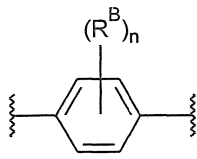


độc lập được chọn từ:

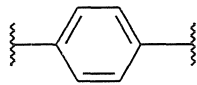


trong đó mỗi $-R^{B1}$ và $-R^{B2}$ độc lập như được xác định đối với $-R^B$.

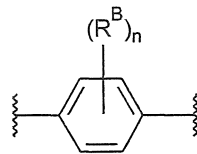
(30) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) và (24) đến (27), trong đó nhóm:



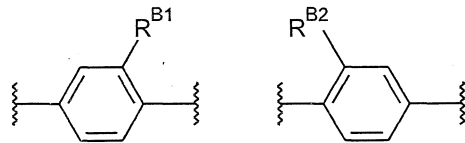
là:



(31) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) và (24) đến (27), trong đó nhóm:



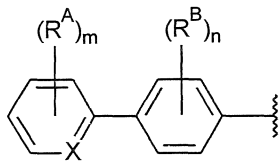
độc lập được chọn từ:



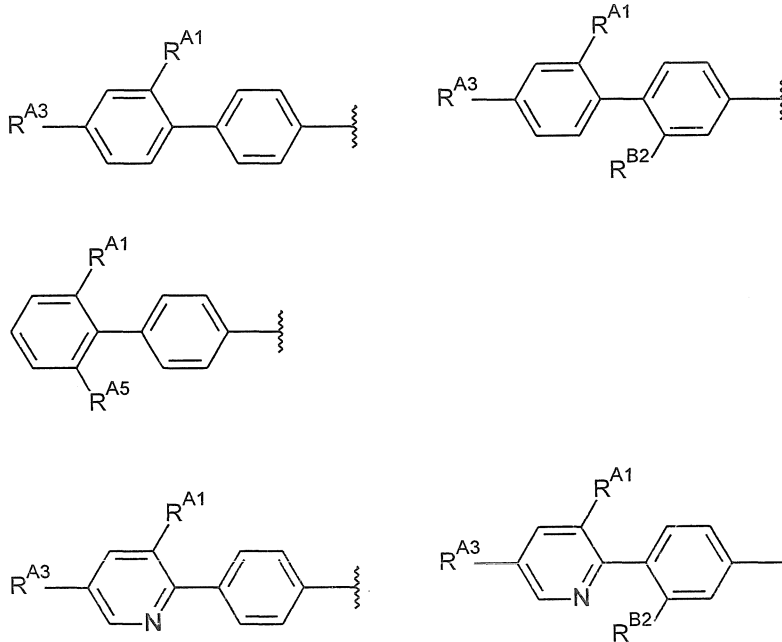
trong đó mỗi $-R^{B1}$ và $-R^{B2}$ độc lập như được xác định đối với $-R^B$.

Nhóm biaryl

(32) Hợp chất theo phương án (1), trong đó nhóm:



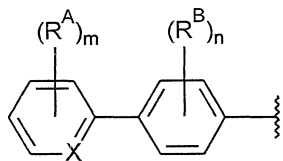
độc lập được chọn từ:



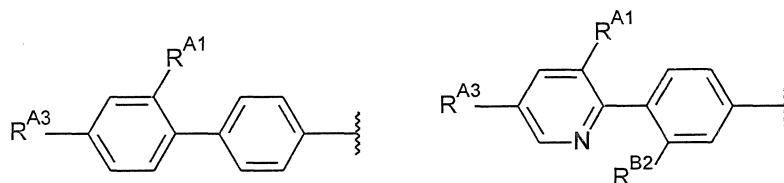
trong đó:

mỗi $-R^{A1}$, $-R^{A3}$, và $-R^{A5}$ độc lập như được xác định đối với $-R^A$; và $-R^{B2}$ độc lập như được xác định đối với $-R^B$.

(33) Hợp chất theo phương án (1), trong đó nhóm:



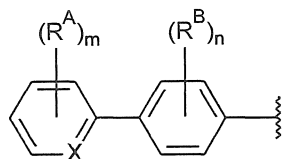
độc lập được chọn từ:



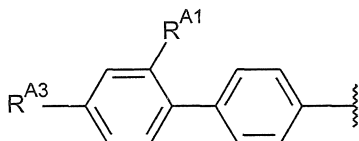
trong đó:

mỗi $-R^{A1}$ và $-R^{A3}$ độc lập như được xác định đối với $-R^A$; và $-R^{B2}$ độc lập như được xác định đối với $-R^B$.

(34) Hợp chất theo phương án (1), trong đó nhóm:



là:



trong đó mỗi $-R^{A1}$ và $-R^{A3}$ độc lập như được xác định đối với $-R^A$.

Nhóm $-R^{A1}$

(35) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (34), trong đó $-R^{A1}$, nếu có mặt, độc lập là $-F$, $-Cl$, $-R^{A1C}$, $-R^{A1F}$, hoặc $-CN$.

(36) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (34), trong đó $-R^{A1}$, nếu có mặt, độc lập là $-F$, $-Cl$, hoặc $-CN$.

(37) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (34), trong đó $-R^{A1}$, nếu có mặt, là $-F$.

(38) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (34), trong đó $-R^{A1}$, nếu có mặt, là $-Cl$.

(39) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (34), trong đó $-R^{A1}$, nếu có mặt, là $-CN$.

(40) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (34), trong đó $-R^{A1}$, nếu có mặt, là $-R^{A1C}$.

(41) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (34), trong đó $-R^{A1}$, nếu có mặt, là $-R^{A1F}$.

Nhóm $-R^{A1C}$

(42) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (41), trong đó $-R^{A1C}$, nếu có mặt, là $-CH_3$.

Nhóm $-R^{A1F}$

(43) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (42), trong đó $-R^{A1F}$, nếu có mặt, là $-CF_3$.

Nhóm $-R^{A2}$

(44) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (43), trong đó $-R^{A2}$, nếu có mặt, độc lập là $-F$, $-Cl$, $-R^{A2C}$, $-R^{A2F}$, hoặc $-CN$.

(45) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (43), trong đó $-R^{A2}$, nếu có mặt, độc lập là $-F$, $-Cl$, hoặc $-CN$.

(46) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (43), trong đó $-R^{A2}$, nếu có mặt, là $-F$.

(47) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (43), trong đó $-R^{A2}$, nếu có mặt, là $-Cl$.

(48) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (43), trong đó $-R^{A2}$, nếu có mặt, là $-CN$.

(49) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (43), trong đó $-R^{A2}$, nếu có mặt, là $-R^{A2C}$.

(50) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (43), trong đó $-R^{A2}$, nếu có mặt, là $-R^{A2F}$.

Nhóm $-R^{A2C}$

(51) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (50), trong đó $-R^{A2C}$, nếu có mặt, là $-CH_3$.

Nhóm $-R^{A2F}$

(52) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (51), trong đó $-R^{A2F}$, nếu có mặt, là $-CF_3$.

Nhóm $-R^{A3}$

(53) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (52), trong đó $-R^{A3}$, nếu có mặt, độc lập là $-F$, $-Cl$, $-R^{A3C}$, $-R^{A3F}$, hoặc $-CN$.

(54) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (52), trong đó $-R^{A3}$, nếu có mặt, độc lập là -F, -Cl, hoặc -CN.

(55) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (52), trong đó $-R^{A3}$, nếu có mặt, là -F.

(56) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (52), trong đó $-R^{A3}$, nếu có mặt, là -Cl.

(57) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (52), trong đó $-R^{A3}$, nếu có mặt, là -CN.

(58) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (52), trong đó $-R^{A3}$, nếu có mặt, là $-R^{A3C}$.

(59) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (52), trong đó $-R^{A3}$, nếu có mặt, là $-R^{A3F}$.

Nhóm $-R^{A3C}$

(60) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (59), trong đó $-R^{A3C}$, nếu có mặt, là $-CH_3$.

Nhóm $-R^{A3F}$

(61) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (60), trong đó $-R^{A3F}$, nếu có mặt, là $-CF_3$.

Nhóm $-R^{A4}$

(62) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (61), trong đó $-R^{A4}$, nếu có mặt, độc lập là -F, -Cl, $-R^{A4C}$, $-R^{A4F}$, hoặc -CN.

(63) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (61), trong đó $-R^{A4}$, nếu có mặt, độc lập là -F, -Cl, hoặc -CN.

(64) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (61), trong đó $-R^{A4}$, nếu có mặt, là -F.

(65) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (61), trong đó $-R^{A4}$, nếu có mặt, là -Cl.

(66) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (61), trong đó $-R^{A4}$, nếu có mặt, là $-CN$.

(67) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (61), trong đó $-R^{A4}$, nếu có mặt, là $-R^{A4C}$.

(68) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (61), trong đó $-R^{A4}$, nếu có mặt, là $-R^{A4F}$.

Nhóm $-R^{A4C}$

(69) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (68), trong đó $-R^{A4C}$, nếu có mặt, là $-CH_3$.

Nhóm $-R^{A4F}$

(70) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (69), trong đó $-R^{A4F}$, nếu có mặt, là $-CF_3$.

Nhóm $-R^{A5}$

(71) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (70), trong đó $-R^{A5}$, nếu có mặt, độc lập là $-F$, $-Cl$, $-R^{A5C}$, $-R^{A5F}$, hoặc $-CN$.

(72) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (70), trong đó $-R^{A5}$, nếu có mặt, độc lập là $-F$, $-Cl$, hoặc $-CN$.

(73) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (70), trong đó $-R^{A5}$, nếu có mặt, là $-F$.

(74) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (70), trong đó $-R^{A5}$, nếu có mặt, là $-Cl$.

(75) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (70), trong đó $-R^{A5}$, nếu có mặt, là $-CN$.

(76) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (70), trong đó $-R^{A5}$, nếu có mặt, là $-R^{A5C}$.

(77) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (70), trong đó $-R^{A5}$, nếu có mặt, là $-R^{A5F}$.

Nhóm -R^{A5C}

(78) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (77), trong đó -R^{A5C}, nếu có mặt, là -CH₃.

Nhóm -R^{A5F}

(79) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (24) đến (78), trong đó -R^{A5F}, nếu có mặt, là -CF₃.

Nhóm -R^{B1}

(80) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (28) đến (79), trong đó -R^{B1}, nếu có mặt, độc lập là -F, -Cl, -R^{B1C}, -R^{B1F}, hoặc -CN.

(81) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (28) đến (79), trong đó -R^{B1}, nếu có mặt, độc lập là -F, -Cl, hoặc -CN.

(82) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (28) đến (79), trong đó -R^{B1}, nếu có mặt, là -F.

(83) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (28) đến (79), trong đó -R^{B1}, nếu có mặt, là -Cl.

(84) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (28) đến (79), trong đó -R^{B1}, nếu có mặt, là -CN.

(85) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (28) đến (79), trong đó -R^{B1}, nếu có mặt, là -R^{B1C}.

(86) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (28) đến (79), trong đó -R^{B1}, nếu có mặt, là -R^{B1F}.

Nhóm -R^{B1C}

(87) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (28) đến (86), trong đó -R^{B1C}, nếu có mặt, là -CH₃.

Nhóm -R^{B1F}

(88) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (28) đến (87), trong đó -R^{B1F}, nếu có mặt, là -CF₃.

Nhóm -R^{B2}

(89) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (28) đến (88), trong đó -R^{B2}, nếu có mặt, độc lập là -F, -Cl, -R^{B2C}, -R^{B2F}, hoặc -CN.

(90) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (28) đến (88), trong đó -R^{B2}, nếu có mặt, độc lập là -F, -Cl, hoặc -CN.

(91) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (28) đến (88), trong đó -R^{B2}, nếu có mặt, là -F.

(92) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (28) đến (88), trong đó -R^{B2}, nếu có mặt, là -Cl.

(93) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (28) đến (88), trong đó -R^{B2}, nếu có mặt, là -CN.

(94) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (28) đến (88), trong đó -R^{B2}, nếu có mặt, là -R^{B2C}.

(95) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (28) đến (88), trong đó -R^{B2}, nếu có mặt, là -R^{B2F}.

Nhóm -R^{B2C}

(96) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (28) đến (95), trong đó -R^{B2C}, nếu có mặt, là -CH₃.

Nhóm -R^{B2F}

(97) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (28) đến (96), trong đó -R^{B2F}, nếu có mặt, là -CF₃.

Nhóm -R¹

(98) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (97), trong đó -R¹ là -R^{1X}.

(99) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (97), trong đó -R¹ là -H.

Nhóm $-R^{1X}$

(100) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (99), trong đó $-R^{1X}$, nếu có mặt, độc lập là $-F$, $-R^{1C}$, hoặc $-R^{1F}$.

(101) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (99), trong đó $-R^{1X}$, nếu có mặt, là $-F$.

(102) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (99), trong đó $-R^{1X}$, nếu có mặt, là $-R^{1C}$.

(103) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (99), trong đó $-R^{1X}$, nếu có mặt, là $-R^{1F}$.

Nhóm $-R^{1C}$

(104) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (103), trong đó $-R^{1C}$, nếu có mặt, là $-CH_3$.

Nhóm $-R^{1F}$

(105) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (104), trong đó $-R^{1F}$, nếu có mặt, là $-CF_3$.

Nhóm $-R^2$

(106) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (105), trong đó $-R^2$ là $-R^{2X}$.

(107) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (105), trong đó $-R^2$ là $-H$.

Nhóm $-R^{2X}$

(108) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (107), trong đó $-R^{2X}$, nếu có mặt, độc lập là $-F$, $-R^{2C}$, hoặc $-R^{2F}$.

(109) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (107), trong đó $-R^{2X}$, nếu có mặt, là $-F$.

(110) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (107), trong đó $-R^{2X}$, nếu có mặt, là $-R^{2C}$.

(111) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (107), trong đó $-R^{2X}$, nếu có mặt, là $-R^{2F}$.

Nhóm $-R^{2C}$

(112) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (111), trong đó $-R^{2C}$, nếu có mặt, là $-CH_3$.

Nhóm $-R^{2F}$

(113) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (112), trong đó $-R^{2F}$, nếu có mặt, là $-CF_3$.

Các nhóm $-R^1$ và $-R^2$ cùng nhau

(114) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (97), trong đó $-R^1$ và $-R^2$, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành C_3 - α cycloalkyl no.

(115) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (97), trong đó $-R^1$ và $-R^2$, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành xyclopropyl.

(116) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (97), trong đó $-R^1$ và $-R^2$, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành xyclobutyl.

(117) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (97), trong đó $-R^1$ và $-R^{62}$, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành xyclopentyl.

(118) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (97), trong đó $-R^1$ và $-R^2$, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành xyclohexyl.

Nhóm $-R^3$

(119) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (118), trong đó $-R^3$ là $-R^{3X}$.

(120) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (118), trong đó $-R^3$ là $-H$.

Nhóm -R^{3X}

(121) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (120), trong đó -R^{3X}, nếu có mặt, là -R^{3C}.

(122) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (120), trong đó -R^{3X}, nếu có mặt, là -R^{3F}.

Nhóm -R^{3C}

(123) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (122), trong đó -R^{3C}, nếu có mặt, là -CH₃.

Nhóm -R^{3F}

(124) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (123), trong đó -R^{3F}, nếu có mặt, là -CF₃.

Nhóm -R⁴

(125) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (124), trong đó -R⁴ là -R^{4C}.

(126) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (124), trong đó -R⁴ là -R^{4CC}.

(127) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (124), trong đó -R⁴ là -N(R^{4N1})(R^{4N2}).

Nhóm -R^{4C}

(128) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (127), trong đó -R^{4C}, nếu có mặt, C₁₋₄alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no.

(129) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (127), trong đó -R^{4C}, nếu có mặt, C₁₋₃alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no.

(130) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (127), trong đó -R^{4C}, nếu có mặt, là -CH₃ hoặc -CH₂CH₃.

(131) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (127), trong đó -R^{4C}, nếu có mặt, là -CH₃.

Nhóm -R^{4CC}

(132) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (131), trong đó -R^{4CC}, nếu có mặt, là xyclopropyl.

(133) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (131), trong đó -R^{4CC}, nếu có mặt, là xyclobutyl.

(134) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (131), trong đó -R^{4CC}, nếu có mặt, là xyclopentyl.

(135) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (131), trong đó -R^{4CC}, nếu có mặt, là xyclohexyl.

Nhóm -R^{4N1}

(136) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (135), trong đó -R^{4N1}, nếu có mặt, là -R^{4N1C}.

(137) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (135), trong đó -R^{4N1}, nếu có mặt, là -H.

Nhóm -R^{4N1C}

(138) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (137), trong đó -R^{4N1C}, nếu có mặt, C₁₋₃alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no.

(139) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (137), trong đó -R^{4N1C}, nếu có mặt, là -CH₃ hoặc -CH₂CH₃.

(140) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (137), trong đó -R^{4N1C}, nếu có mặt, là -CH₃.

Nhóm -R^{4N2}

(141) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (140), trong đó -R^{4N2}, nếu có mặt, là -R^{4N2C}.

(142) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (140), trong đó -R^{4N2}, nếu có mặt, là -H.

Nhóm $-R^{4N2C}$

(143) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (142), trong đó $-R^{4N2C}$, nếu có mặt, C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no.

(144) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (142), trong đó $-R^{4N2C}$, nếu có mặt, là $-CH_3$ hoặc $-CH_2CH_3$.

(145) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (142), trong đó $-R^{4N2C}$, nếu có mặt, là $-CH_3$.

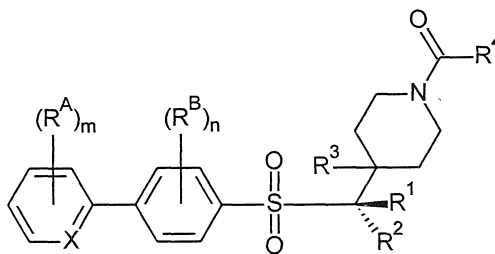
Nhóm $-N(R^{4N1})(R^{4N2})$ (khi là vòng)

(146) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (127), trong đó $-N(R^{4N1})(R^{4N2})$, nếu có mặt, độc lập là pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, hoặc morpholinyl; và và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc.

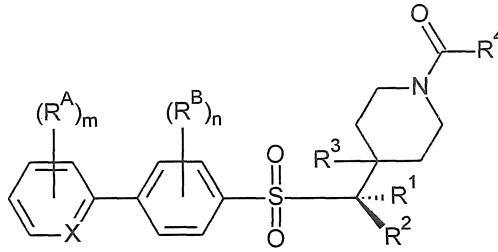
(147) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (127), trong đó $-N(R^{4N1})(R^{4N2})$, nếu có mặt, độc lập là pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, hoặc morpholinyl.

Cấu hình của cacbon mà $-R^1$ và $-R^2$ được gắn vào

(148) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (147), trong đó $-R^1$ và $-R^2$ là khác nhau, và hợp chất này là hợp chất có công thức sau, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó:



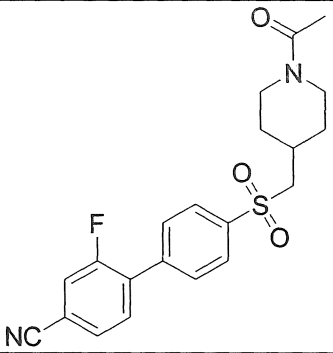
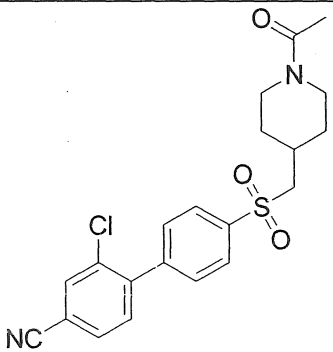
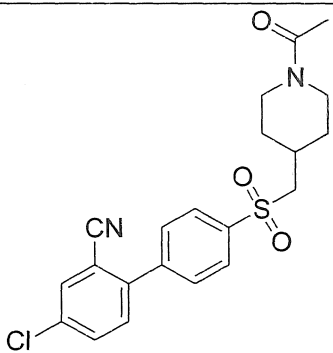
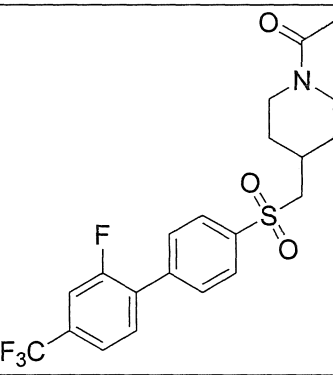
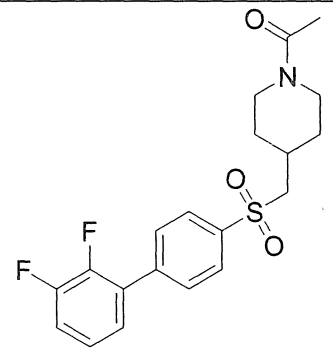
(149) Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (147), trong đó $-R^1$ và $-R^2$ là khác nhau, và hợp chất này là hợp chất có công thức sau, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó:

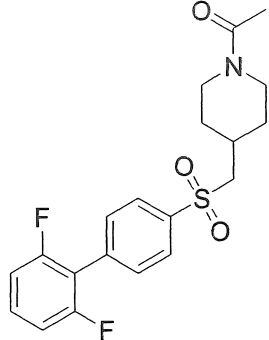
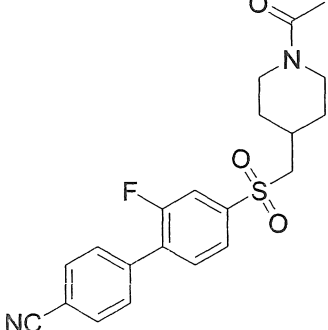
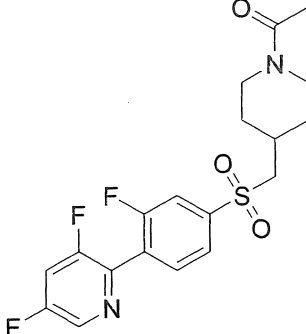
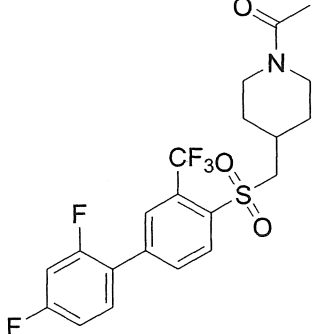
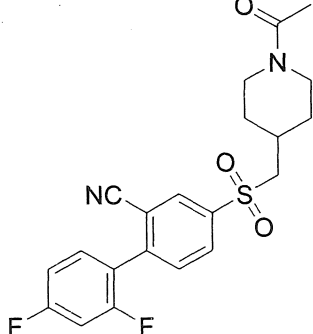


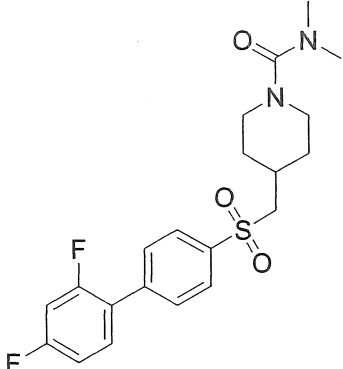
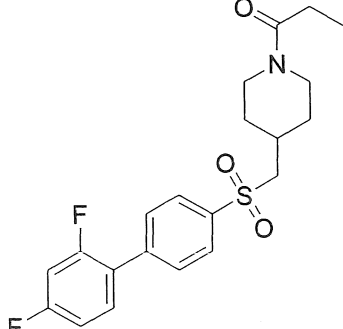
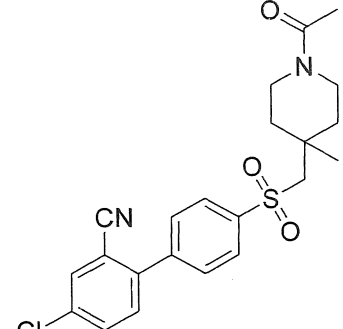
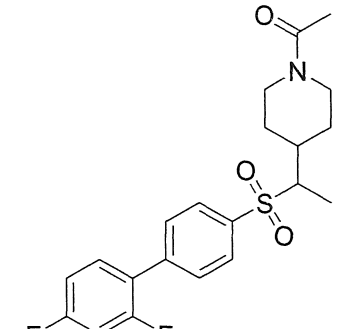
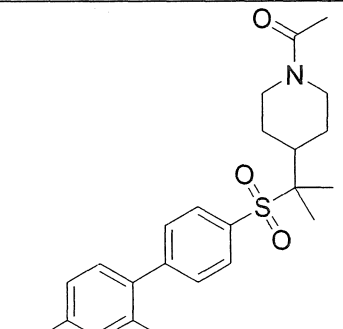
Một số hợp chất được ưu tiên

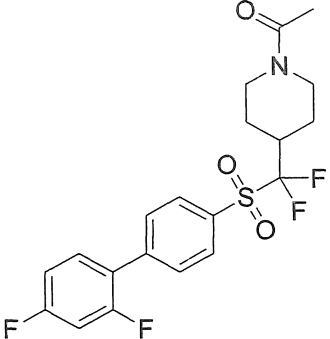
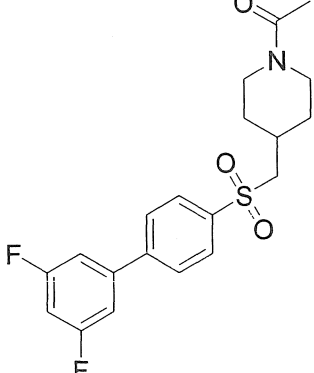
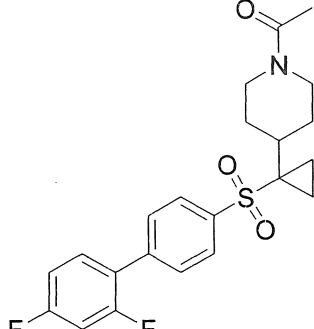
(150) Hợp chất theo phương án (1), là hợp chất có một trong số các công thức sau, hoặc muối hoặc solvat được dựng của nó:

| Hợp chất | Cấu trúc |
|----------|----------|
| NASMP-01 | |
| NASMP-02 | |
| NASMP-03 | |

| | |
|----------|--|
| NASMP-04 |  <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)S(=O)(=O)Nc2ccc(cc2)c3ccc(F)c(C#N)c3</chem> |
| NASMP-05 |  <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)S(=O)(=O)Nc2ccc(cc2)c3ccc(Cl)c(C#N)c3</chem> |
| NASMP-06 |  <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)S(=O)(=O)Nc2ccc(cc2)c3cc(Cl)cc(C#N)c3</chem> |
| NASMP-07 |  <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)S(=O)(=O)Nc2ccc(cc2)c3cc(F)c(C(F)(F)F)c3</chem> |
| NASMP-08 |  <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)S(=O)(=O)Nc2ccc(cc2)c3cc(F)c(F)c3</chem> |

| | |
|----------|--|
| NASMP-09 |  |
| NASMP-10 |  |
| NASMP-11 |  |
| NASMP-12 |  |
| NASMP-13 |  |

| | |
|----------|--|
| NASMP-14 |  |
| NASMP-15 |  |
| NASMP-16 |  |
| NASMP-17 |  |
| NASMP-18 |  |

| | |
|----------|---|
| NASMP-19 |  |
| NASMP-20 |  |
| NASMP-21 |  |

Kết hợp

Đánh giá rằng một số dấu hiệu theo sáng chế, để rõ ràng, được mô tả trong ngữ cảnh của các phương án riêng biệt, cũng có thể được tạo ra kết hợp trong một phương án duy nhất. Ngược lại, các dấu hiệu khác nhau theo sáng chế, để ngắn gọn, được mô tả trong ngữ cảnh của một phương án, cũng có thể được tạo ra riêng rẽ hoặc trong tổ hợp phụ phù hợp bất kỳ. Tất cả các kết hợp của các phương án liên quan đến các nhóm hóa học được đại diện bởi các biến (ví dụ, =X-, m, -R^A, -R^{AC}, -R^{AF}, n, -R^B, -R^{BC}, -R^{BF}, -R^{A1}, -R^{A1C}, -R^{A1F}, -R^{A2}, -R^{A2C}, -R^{A2F}, -R^{A3}, -R^{A3C}, -R^{A3F}, -R^{A4}, -R^{A4C}, -R^{A4F}, -R^{A5}, -R^{A5C}, -R^{A5F}, -R^{B1}, -R^{B1C}, -R^{B1F}, -R^{B2}, -R^{B2C}, -R^{B2F}, -R¹, -R^{1X}, -R^{1C}, -R^{1F}, -R², -R^{2X}, -R^{2C}, -R^{2F}, -R³, -R^{3X}, -R^{3C}, -R^{3F}, -R⁴, -R^{4C}, -R^{4CC}, -R^{4N1}, -R^{4N1C}, -R^{4N2}, -R^{4N2C}, v.v.) được bao gồm cụ thể bởi sáng chế và bộc lộ trong bản mô tả này giống như thể mỗi và mọi kết hợp được bộc lộ riêng lẻ và rõ ràng, trong phạm vi mà các kết hợp như vậy bao gồm các hợp chất là các hợp chất ổn định (nghĩa là các hợp chất có thể được phân lập, đặc tả và thử nghiệm hoạt

tính sinh học). Trong bản mô tả này, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ dễ dàng đánh giá được rằng một số kết hợp nhất định của các nhóm (ví dụ, phần tử thể) có thể tạo ra các hợp chất có thể không được tổng hợp dễ dàng và/hoặc không ổn định về mặt hóa học. Ngoài ra, tất cả các kết hợp phụ của các nhóm hóa học được liệt kê trong các phương án mô tả các biến số như vậy cũng được bao gồm trong sáng chế cụ thể và bộc lộ trong bản mô tả này giống như thể mỗi và mọi kết hợp phụ như vậy của các nhóm hóa học được bộc lộ riêng lẻ và rõ ràng trong bản mô tả này.

Các dạng về cơ bản được tinh chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến các hợp chất NASMP, như mô tả trong bản mô tả này, ở về cơ bản được tinh chế và/hoặc ở dạng về cơ bản không chứa tạp chất.

Theo một phương án, dạng về cơ bản được tinh chế là dạng ít nhất 50% khối lượng, ví dụ, ít nhất 60% khối lượng, ví dụ, ít nhất 70% khối lượng, ví dụ, ít nhất 80% khối lượng, ví dụ, ít nhất 90% khối lượng, ví dụ, ít nhất 95% khối lượng, ví dụ, ít nhất 97% khối lượng, ví dụ, ít nhất 98% khối lượng, ví dụ, ít nhất 99% khối lượng. Trừ khi có quy định khác, dạng về cơ bản được tinh chế dùng để chỉ hợp chất ở bất kỳ dạng đồng phân lập thể hoặc đồng phân đối quang nào. ví dụ, theo một phương án, dạng về cơ bản được tinh chế dùng để chỉ hỗn hợp gồm chất đồng phân lập thể, tức là được tinh chế so với các hợp chất khác. Theo một phương án, dạng về cơ bản được tinh chế dùng để chỉ một đồng phân lập thể, ví dụ, đồng phân lập thể tinh khiết về mặt quang học. Theo một phương án, dạng về cơ bản được tinh chế dùng để chỉ hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối quang. Theo một phương án, dạng về cơ bản được tinh chế dùng để chỉ hỗn hợp của các chất đồng phân đối quang đẳng mol (tức là hỗn hợp raxemic, raxemat). Theo một phương án, dạng về cơ bản được tinh chế dùng để chỉ một chất đồng phân đối quang, ví dụ, chất đồng phân đối quang tinh khiết về mặt quang học.

Theo một phương án, tạp chất chiếm không nhiều hơn 50% khối lượng, ví dụ, không nhiều hơn 40% khối lượng, ví dụ, không nhiều hơn 30% khối lượng, ví dụ, không nhiều hơn 20% khối lượng, ví dụ, không nhiều hơn 10% khối lượng, ví dụ, không nhiều hơn 5% khối lượng, ví dụ, không nhiều hơn 3% khối lượng, ví dụ, không nhiều hơn 2% khối lượng, ví dụ, không nhiều hơn 1% khối lượng.

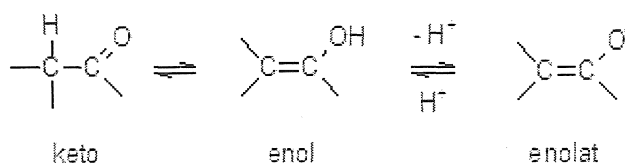
Trừ khi có quy định khác, các tạp chất dùng để chỉ các hợp chất khác, nghĩa là không phải là đồng phân lập thể hoặc đồng phân đối quang. Theo một phương án, các tạp chất dùng để chỉ các hợp chất khác và các chất đồng phân lập thể khác. Theo một phương án, chất gây ô nhiễm đề cập đến các hợp chất khác và chất đồng phân đối quang khác.

Theo một phương án, dạng về cơ bản được tinh chế là ít nhất 60% tinh khiết về mặt quang học (tức là 60% hợp chất, tính theo mol, là chất đồng phân lập thể hoặc chất đồng phân đối quang mong muốn, và 40% là đồng phân lập thể hoặc chất đồng phân đối quang không mong muốn), ví dụ, ít nhất 70% tinh khiết về mặt quang học, ví dụ, ít nhất 80% tinh khiết về mặt quang học, ví dụ, ít nhất 90% tinh khiết về mặt quang học, ví dụ, ít nhất 95% tinh khiết về mặt quang học, ví dụ, ít nhất 97% tinh khiết về mặt quang học, ví dụ, ít nhất 98% tinh khiết về mặt quang học, ví dụ, ít nhất 99% tinh khiết quang.

Chất đồng phân

Một số hợp chất có thể tồn tại ở một hoặc nhiều dạng hình học, quang học, đồng phân đối quang, đồng phân đối quang, đồng phân epime, atropic, đồng phân lập thể, tautome, cấu dạng hoặc anome, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dạng cis và trans; dạng E và Z; các dạng c, t, và r; dạng endo- và exo-; R, S và các dạng meso; dạng D và L; dạng d và l; dạng (+) và (-); các dạng keto, enol và enolat; các dạng syn và anti-; các dạng nếp lõm và nếp lồi (synclinal và anticlinal); dạng α và β ; dạng trục và dạng xích đạo; các dạng thuyền, ghế, xoắn, phong bì, và ghế ngồi bệt; và sự kết hợp của chúng, sau đây được gọi chung là “chất đồng phân” (hoặc “dạng đồng phân”). Tham khảo đến một nhóm cấu trúc cũng có thể bao gồm các dạng đồng phân cấu trúc thuộc nhóm đó (ví dụ, C_{1-3} alkyl bao gồm n propyl và iso propyl; butyl bao gồm n, iso, sec và tert butyl; metoxyphenyl bao gồm ortho, meta và para metoxyphenyl). Tuy nhiên, việc tham khảo đến một nhóm cụ thể hoặc dạng thay thế không được dự định để bao gồm các đồng phân cấu trúc (hoặc các đồng phân cấu tạo) khác mà khác xét về các liên kết giữa các nguyên tử hơn là các vị trí trong không gian. Ví dụ, tham khảo đến nhóm metoxy, $-OCH_3$, không được hiểu là tham khảo đến đồng phân cấu trúc của nó, nhóm hydroxymethyl, $-CH_2OH$.

Việc loại trừ ở trên không liên quan đến các dạng đồng phân tautome, ví dụ, dạng xeto, enol và enolat, như trong các cặp đồng phân sau: keto/enol (được minh họa dưới đây), imin/enamin, amit/rượu imino, amitin/amitin, nitroso/oxim, thioketon/enethiol, N-nitroso/hydroxyazo và nitro/axi-nitro. Tham khảo trong bản mô tả này đến một tautome nhằm bao gồm cả hai đồng phân tautome.



Lưu ý rằng được bao gồm cụ thể trong thuật ngữ “đồng phân” là các hợp chất có một hoặc nhiều thay thế đồng vị. Ví dụ, H có thể ở bất kỳ dạng đồng vị nào, bao gồm ^1H , ^2H (D), và ^3H (T); C có thể ở bất kỳ dạng đồng vị nào, bao gồm ^{12}C , ^{13}C , và ^{14}C ; O có thể ở bất kỳ dạng đồng vị nào, bao gồm ^{16}O và ^{18}O ; và các dạng tương tự.

Trừ khi có quy định khác, tham chiếu đến một hợp chất cụ thể bao gồm tất cả các dạng đồng phân như vậy, bao gồm cả hỗn hợp (ví dụ, hỗn hợp raxemic) của chúng. Các phương pháp điều chế (ví dụ, tổng hợp không đối xứng) và tách (ví dụ, phương pháp kết tinh phân đoạn và sắc ký) của các dạng đồng phân như vậy hoặc đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật hoặc dễ dàng thu được bằng cách điều chỉnh các phương pháp được hướng dẫn trong bản mô tả này, hoặc các phương pháp đã biết, theo cách đã biết.

Muối

Có thể thuận tiện hoặc mong muốn để điều chế, tinh chế và/hoặc xử lý muối tương ứng của hợp chất, ví dụ, muối dược dụng. Các ví dụ về muối dược dụng được thảo luận trong Berge và cộng sự, 1977, “Pharmaceutically Acceptable Salts,” J. Pharm. Sci., tập 66, trang 1-19.

Ví dụ, nếu hợp chất là anion hoặc có nhóm chức, có thể là anion (ví dụ, $-\text{COOH}$ có thể là $-\text{COO}^-$), thì muối có thể được tạo thành với cation thích hợp. Ví dụ về các cation vô cơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các ion kim loại kiềm như Na^+ và K^+ , các cation kiềm thổ như Ca^{2+} và Mg^{2+} , và các cation khác như Al^{3+} cũng như ion amoni (tức là, NH_4^+). Ví dụ về các cation hữu cơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các ion amoni được thế (ví dụ, NH_3R^+ , NH_2R^{2+} , NHR^{3+} , NR^{4+}), ví dụ, trong đó mỗi R độc lập là $\text{C}_{1-18}\text{alkyl}$, $\text{C}_{3-8}\text{xyloalkyl}$, $\text{C}_{3-8}\text{xyloalkyl-C}_{1-6}\text{alkyl}$, và

phenyl-C₁₋₆alkyl, mạch thẳng hoặc mạch nhánh bão hoà trong đó nhóm phenyl tùy ý được thế. ví dụ về một số ion amoni được thế thích hợp là các ion thu được từ: etylamin, dietylamín, đixyclohexylamin, trietylamin, butylamin, etylendiámin, etanolamin, dietanolamin, piperazin, benzylamin, phenylbenzylamin, cholin, meglumin, và tromethamin, cũng như axit amin, như lysin và arginin. Một ví dụ về ion amoni bậc bốn phổ biến là $N(CH_3)^{4+}$.

Nếu hợp chất là cation, hoặc có một nhóm chức, mà khi proton hóa có thể trở thành cation (ví dụ, $-NH_2$ có thể trở thành $-NH_3^+$), thì muối có thể được tạo thành với anion thích hợp.

Ví dụ, nếu cấu trúc mẹ chứa nhóm cation (ví dụ, $-NMe^{2+}$) hoặc có nhóm chức mà khi proton hóa có thể trở thành cation (ví dụ, $-NH_2$ có thể trở thành $-NH_3^+$), thì muối có thể được tạo thành với anion thích hợp. Trong trường hợp của hợp chất amoni bậc bốn, một anion trái dấu thường luôn có mặt để cân bằng điện tích dương. Nếu, ngoài nhóm cation (ví dụ, $-NMe^{2+}$, $-NH_3^+$), hợp chất còn chứa một nhóm có khả năng tạo anion (ví dụ, $-COOH$), thì muối bên trong (còn được gọi là chất lưỡng tính) có thể được tạo thành.

Ví dụ về các anion vô cơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các anion có nguồn gốc từ các axit vô cơ sau: clohydric, bromhydric, hydroiodic, sulfuric, sulfurơ, nitric, nitơ, phosphoric, và phosphorơ.

Ví dụ về các anion hữu cơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các anion có nguồn gốc từ các axit hữu cơ sau: 2-axetyloxybenzoic, axetic, trifloaxetic, ascorbic, aspartic, benzoic, camphorsulfonic, xinamic, xitric, edetic, 1,2-etandisulfonic, etansulfonic, fumaric, glucoheptonic, gluconic, glutamic, glycolic, hydroxymaleic, hydroxynaphtalen carboxylic, làethionic, lactic, lactobionic, lauric, maleic, malic, metansulfonic, mucic, oleic, oxalic, palmitic, pamoic, pantothenic, phenylaxetic, phenylsulfonic, propionic, pyruvic, salixylic, stearic, suxinic, sulfanilic, tarttric, toluensulfonic, và valeric. ví dụ về các anion hữu cơ cao phân tử thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các anion có nguồn gốc từ các axit cao phân tử sau: axit tanic, cacboxymetyl xenluloza.

Ví dụ về các ion đối ứng thích hợp đặc biệt thích hợp với các hợp chất amoni bậc bốn (ví dụ, các hợp chất có nhóm pendant $-NMe_3^+$) bao gồm 1-adamantanesulfonat,

benzensulfonat, bisulfat, bromua, clorua, iđũa, metansulfonat, metylsulfat, 1,5-naphthalen-bis-sulfonat, 4-nitrobenzensulfonat, format, tartrat, tosylat, trifloaxetat, triflometylsulfonat, sulphat. Một lần nữa, nếu hợp chất cũng chứa một nhóm có khả năng tạo thành anion (ví dụ, -COOH), thì một muối nội có thể được tạo thành.

Trừ khi có quy định khác, viện dẫn đến một hợp chất cụ thể cũng bao gồm các dạng muối của chúng

Solvat và hydrat

Có thể thuận tiện hoặc mong muốn để chuẩn bị, tinh chế và/hoặc xử lý solvat hóa tương ứng của hợp chất. Thuật ngữ “solvat” được sử dụng ở bản mô tả này theo nghĩa thông thường để chỉ phức chất hòa tan (ví dụ, hợp chất, muối của hợp chất) và dung môi. Nếu dung môi là nước, solvat có thể được gọi một cách thuận tiện là hydrat, ví dụ, mono-hydrat, di-hydrat, tri-hydrat, v.v.

Trừ khi có quy định khác, viện dẫn đến một hợp chất cụ thể cũng bao gồm các dạng solvat và hydrat của chúng.

Các dạng được bảo vệ về mặt hóa học

Có thể thuận tiện hoặc mong muốn để chuẩn bị, tinh chế và/hoặc xử lý hợp chất ở dạng được bảo vệ về mặt hóa học. Thuật ngữ “dạng được bảo vệ về mặt hóa học” được sử dụng ở bản mô tả này theo nghĩa hóa học thông thường và liên quan đến hợp chất trong đó một hoặc nhiều nhóm chức phản ứng được bảo vệ khỏi các phản ứng hóa học không mong muốn trong các điều kiện nhất định (ví dụ, pH, nhiệt độ, bức xạ, dung môi và điều kiện tương tự). Trong thực tế, các phương pháp hóa học đã biết rõ được sử dụng để làm cho một nhóm chức không hoạt động một cách thuận nghịch, nếu không, nhóm chức này sẽ phản ứng trong các điều kiện nhất định. Ở dạng được bảo vệ về mặt hóa học, một hoặc nhiều nhóm chức phản ứng ở dạng nhóm được bảo vệ hoặc bảo vệ (cách khác là nhóm được che hoặc nhóm che hoặc nhóm được phong bế hoặc phong bế). Bằng cách bảo vệ một nhóm chức phản ứng, các phản ứng liên quan đến các nhóm chức phản ứng không được bảo vệ khác có thể được thực hiện mà không ảnh hưởng đến nhóm được bảo vệ; nhóm bảo vệ có thể bị loại bỏ hoặc nhóm che được biến đổi, thường là ở bước tiếp theo, mà không ảnh hưởng đáng kể đến phần còn lại của phân tử.

Ví dụ, xem các Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green và P. Wuts; Phiên bản thứ 4; John Wiley và Sons, 2006).

Nhiều phương pháp “bảo vệ”, “bao vây” hoặc “che” như vậy được sử dụng rộng rãi và đã biết trong tổng hợp hữu cơ. Ví dụ, một hợp chất có hai nhóm chức phản ứng hóa trị khác nhau, cả hai đều sẽ phản ứng trong các điều kiện cụ thể, có thể được tạo dẫn xuất để tạo ra một trong các nhóm chức “được bảo vệ” và do đó không hoạt động, trong các điều kiện quy định; do vậy được bảo vệ, hợp chất có thể được sử dụng làm chất phản ứng mà chỉ có một nhóm chức phản ứng hiệu quả. Sau khi phản ứng mong muốn (liên quan đến nhóm chức khác) hoàn tất, nhóm được bảo vệ có thể được “khử bảo vệ” để đưa nó trở lại nhóm chức ban đầu.

Ví dụ, một nhóm hydroxy có thể được bảo vệ dưới dạng ete (-OR) hoặc este (-OC(=O)R), ví dụ, như: một t-butyl ete; benzyl, benzhydryl (diphenylmetyl), hoặc trityl (triphenylmetyl) ete; trimetylsilyl hoặc t-butylđimetylsilyl ete; hoặc axetyl este (-OC(=O)CH₃, -OAc).

Tiền dược chất

Có thể thuận tiện hoặc mong muốn để điều chế, tinh chế và/hoặc xử lý hợp chất ở dạng tiền dược chất. Thuật ngữ “tiền dược chất”, như được sử dụng ở bản mô tả này, liên quan đến hợp chất, tạo ra hợp chất mong muốn *in vivo*. Thông thường, tiền dược chất không hoạt động, hoặc ít hoạt tính hơn hoạt chất mong muốn, nhưng có thể cung cấp các đặc tính xử lý, sử dụng hoặc chuyển hóa có lợi. Ví dụ, một số tiền dược chất là các este của hoạt chất (ví dụ, một este không bền về mặt chuyển hóa dược dụng). Trong quá trình chuyển hóa, nhóm este (-C(=O)OR) được phân cắt để tạo ra hoạt chất. Các este như vậy có thể được tạo ra bằng cách este hóa, ví dụ, của bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm axit cacboxylic (-C(=O)OH) trong hợp chất gốc, nếu thích hợp, trước khi bảo vệ bất kỳ nhóm phản ứng nào khác có trong hợp chất gốc, sau đó bằng cách khử bảo vệ nếu cần thiết.

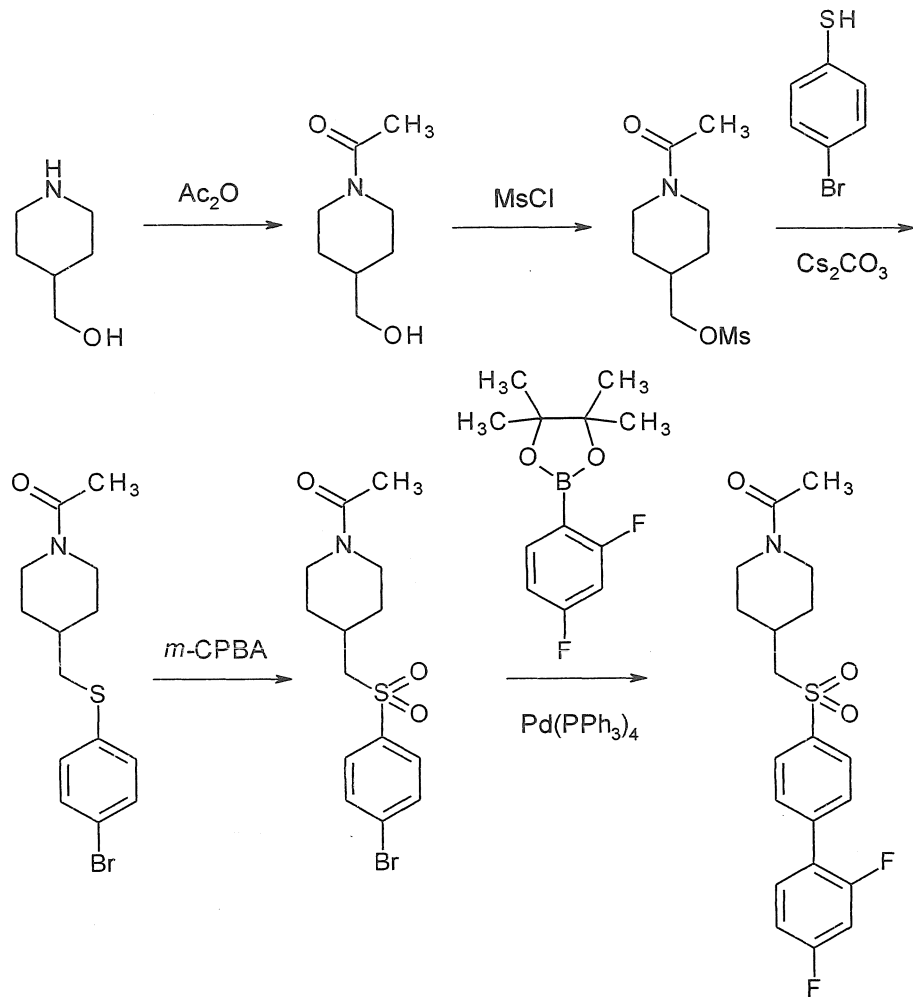
Ngoài ra, một số tiền dược chất được kích hoạt bằng enzym để tạo ra các hoạt chất, hoặc một hợp chất, mà sau phản ứng hóa học tiếp theo, tạo ra hoạt chất (ví dụ, như trong liệu pháp tiền chất enzym hướng vào kháng thể (ADEPT: antibody directed enzyme prodrug therapy), liệu pháp tiền chất enzym hướng gen (GDEPT: gene directed enzyme prodrug therapy), liệu pháp tiền chất enzyme hướng dẫn lipid (LIDEPT: lipid

directed enzyme prodrug therapy), v.v.). Ví dụ, tiền chất có thể là một dẫn xuất đường hoặc liên hợp glycosit khác, hoặc có thể là một dẫn xuất este của axit amin.

Phương pháp tổng hợp hóa học chung
Các phương pháp tổng hợp hóa học của các hợp chất NASMP được mô tả trong bản mô tả này. Các phương pháp này và/hoặc các phương pháp đã biết rõ khác có thể được sửa đổi và/hoặc điều chỉnh trong những cách đã biết để cung cấp các phương pháp tổng hợp thay thế hoặc cải tiến.

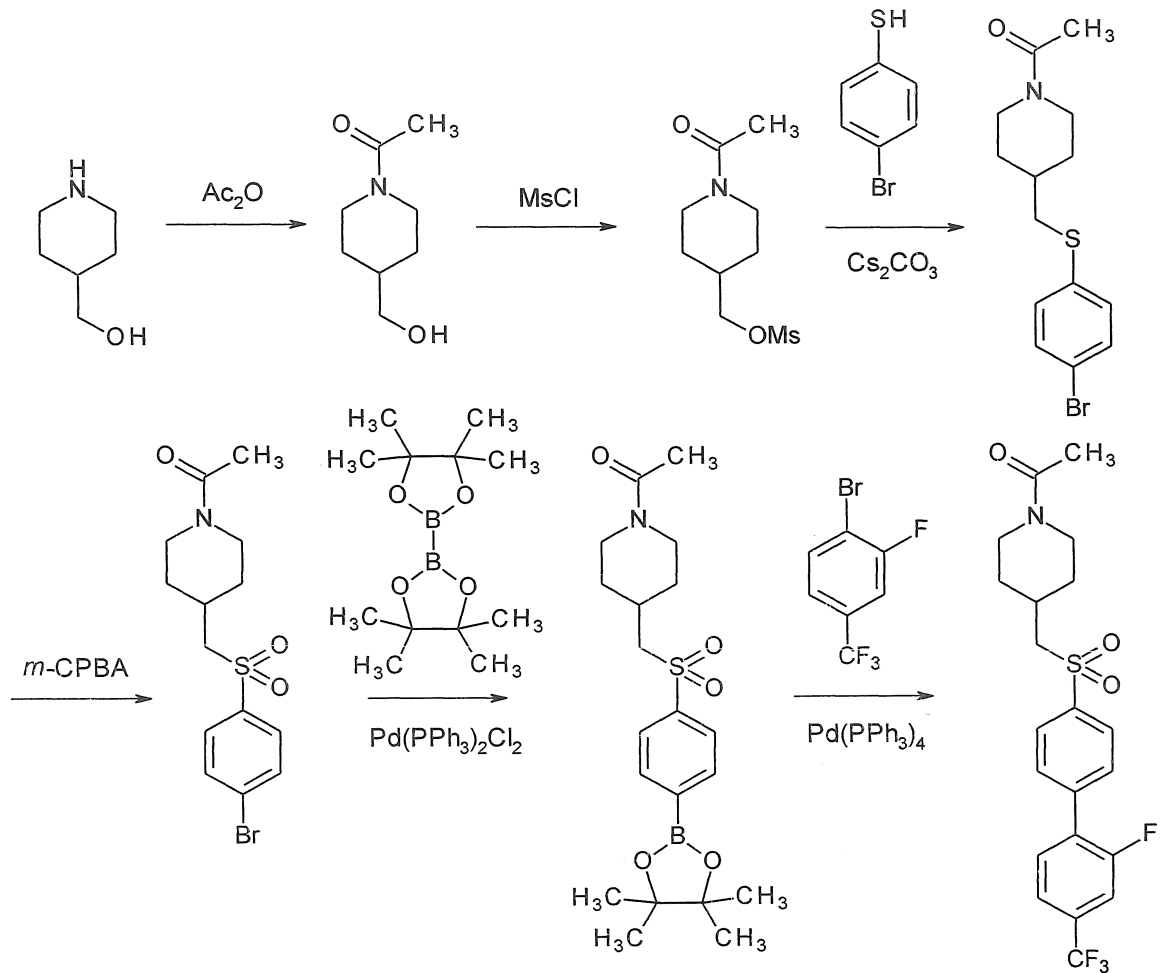
Theo một cách tiếp cận (như được minh họa trong Sơ đồ A), piperidin-4-metanol được N-axyl hóa hoặc N-carbamoyl hóa bằng, ví dụ, axetic anhydrua hoặc axetyl clorua với sự có mặt của bazơ như trimetylamin. Dẫn xuất N-axyl hóa or N-carbamoyl sau đó được chuyển đổi thành mesylat bằng metansulphonyl clorua (MsCl) với sự có mặt của bazơ như trietylamin. Mesylat được thay thế bằng anion thiolat thơm bằng cách sử dụng bazơ như xesi cacbonat (Cs_2CO_3) và dẫn xuất sulphua được tạo thành được oxy hóa thành sulphon bằng cách sử dụng axit *m*-cloperbenzoic (*m*-CPBA) hoặc kali permanganat (KMnO_4). Biaryl sulphon được tạo thành bằng cách ngẫu hợp este boronic thơm hoặc axit thích hợp với bromphenyl sulphon sử dụng chất xúc tác kim loại chuyển tiếp như tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$).

Sơ đồ A



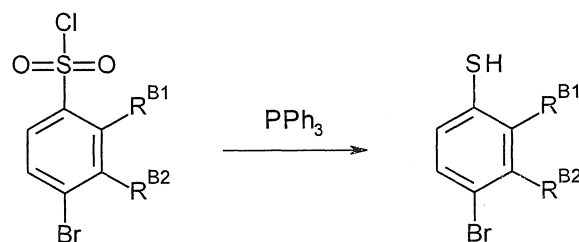
Trong cách tiếp cận thứ hai, (như được minh họa trong Sơ đồ B), brom(mono)phenyl sulphon được tạo thành trong Sơ đồ A được chuyển hóa thành este boronic bằng cách sử dụng 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan và chất xúc tác kim loại chuyển tiếp như bis(triphenylphosphin) paladi (II) diclorua ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$). Biaryl sulphon được tạo thành bằng cách ngẫu hợp este boronic với bromua, iodua hoặc triflat thích hợp bằng cách sử dụng chất xúc tác kim loại chuyển tiếp như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) hoặc [1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$).

Sơ đồ B



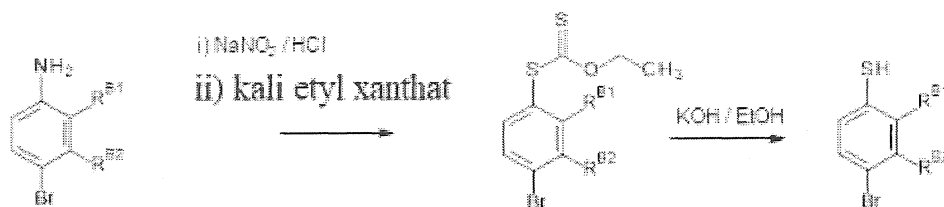
Trong các trường hợp trong đó thiol thơm thích hợp không có sẵn trên thị trường, nó có thể được điều chế bằng cách khử sulphonyl clorua tương ứng bằng tác nhân khử như triphenylphosphin (PPh_3) (như được minh họa trong Sơ đồ C).

Sơ đồ C



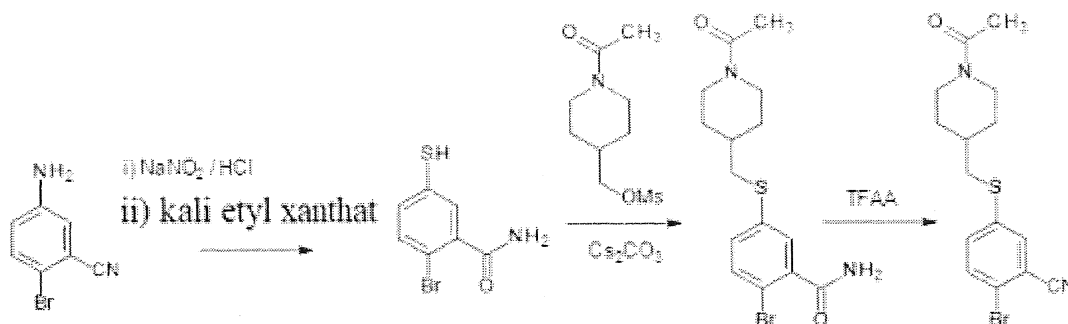
Theo cách khác (như được minh họa trong Sơ đồ D1), anilin được thế thích hợp có thể được diazot hóa bằng natri nitrit (NaNO_2) và axit như axit clohydric (HCl). Muối diazoni sau đó được phản ứng với kali etyl xanthat và sau đó được thủy phân bằng kali hydroxit (KOH) để thu được thiol thơm.

Sơ đồ D1



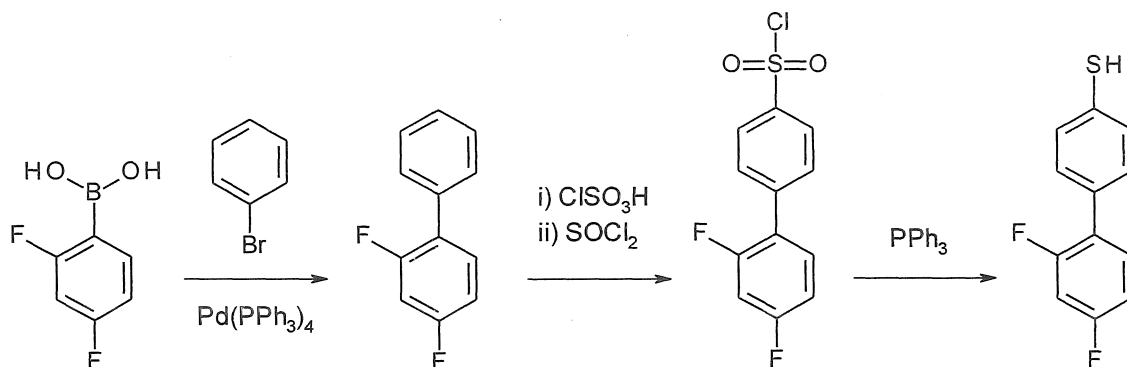
Trong trường hợp trong đó một trong các phần tử thế là nhóm nitril (như được minh họa trong Sơ đồ D2), nitril có thể bị hydrat hóa thành amit bậc một trong quá trình thủy phân kali hydroxit. Nếu trường hợp như vậy, thiol thơm chứa phần tử thế amit bậc một được ngẫu hợp với bromua như trong các Sơ đồ A và B và sau đó được xử lý bằng tác nhân khử nước như trifloaxetic anhydrua (TFAA) để tái tạo nitril từ amit bậc một.

Sơ đồ D2



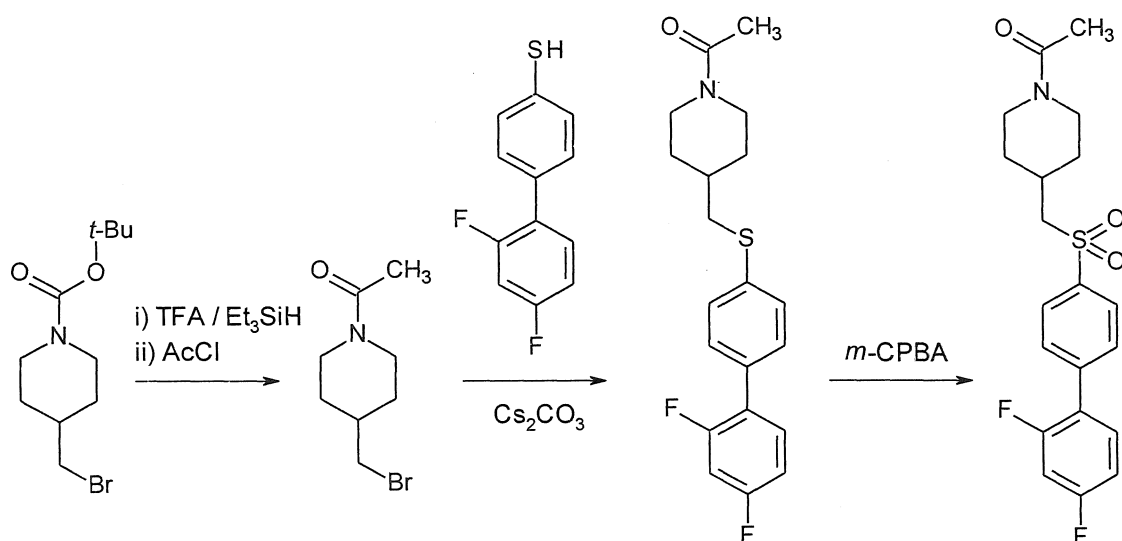
Việc tiếp cận với thiol biaryl có thể đạt được như sau (như được minh họa trong Sơ đồ E): Hợp chất biphenyl thích hợp được điều chế từ axit boronic và halobenzen bằng phản ứng ngẫu hợp Suzuki. Biphenyl được sulfonyl hóa bằng cách sử dụng axit closulfonic (ClSO_3H) để thu được tương ứng axit sulfonic. Axit sau đó được phản ứng với thionyl clorua (SOCl_2) để thu được aryl sulfonyl clorua tương ứng. Việc khử sulphonyl clorua bằng, ví dụ, triphenylphosphin (PPh_3), thu được dẫn xuất biarylthiol.

Sơ đồ E



Biaryl thiol có thể được phản ứng với dẫn xuất N-axyl hóa/N-carbamoyl hóa O-mesyl hóa-piperidin-4-metanol, ví dụ, như trong các Sơ đồ A và B. Theo cách khác (như được minh họa trong Sơ đồ F), *tert*-butyl 4-(brommetyl)piperidin-1-carboxylat có thể được xử lý bằng axit trifloaxetic (TFA) với sự có mặt của trietylsilan (Et₃SiH) để loại bỏ nhóm Boc. Sản phẩm thu được sau đó có thể được N-axetyl hóa hoặc N-carbamoyl hóa với sự có mặt của bazơ như pyridin. Brommetylpiperidin có thể được phản ứng với biaryl thiol với sự có mặt của bazơ như caesi cacbonat (Cs₂CO₃) và sulphua tạo ra như vậy được oxy hóa với, ví dụ, axit *m*cloperbenzoic (*m*-CPBA) hoặc kali permanganat (KMnO₄) để thu được hợp chất đích.

Sơ đồ F

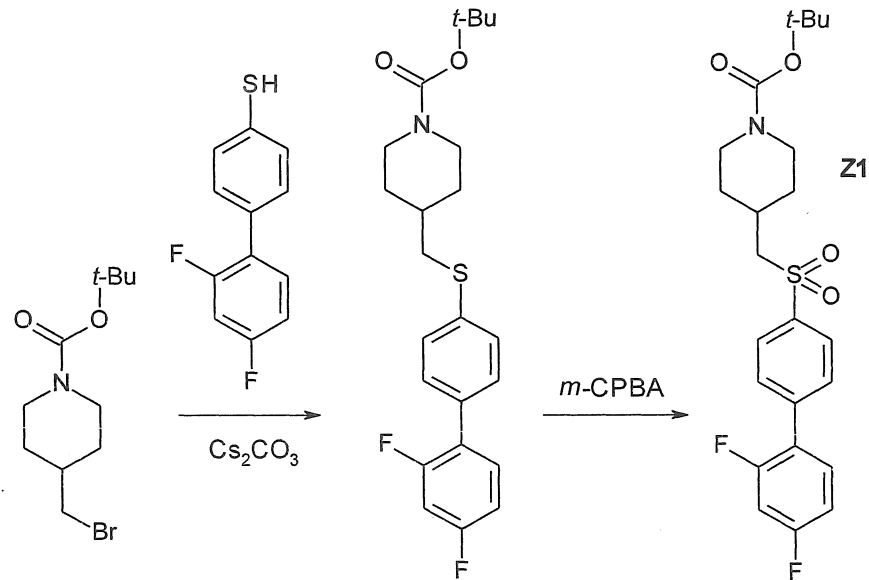


Brommetylpiperidin đã được N-axyl hóa cũng có thể được sử dụng thay cho mesylat trong các Sơ đồ A và B.

Theo cách tiếp cận thay thế (như được minh họa trong Sơ đồ G1), biaryl thiol có thể được phản ứng với N-Boc-4-brommetylpiperidin hoặc N-Boc-4-

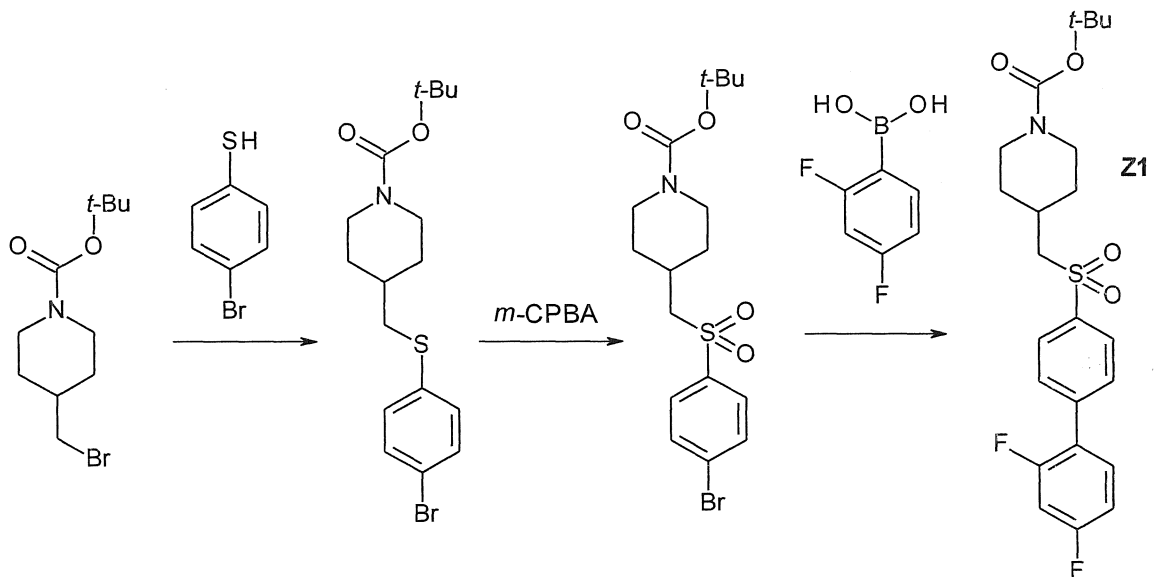
metansulphonyloxymethylpiperidin để thu được sulphua được oxy hóa với, ví dụ, axit *m*-cloperbenzoic (*m*-CPBA) để thu được biaryl sulphon (Z1).

Sơ đồ G1



Theo cách tiếp cận thay thế (như được minh họa trong Sơ đồ G2), biaryl có thể được tạo thành thông qua phản ứng của monoaryl thiol thích hợp, oxy hóa, và ngẫu hợp với axit boronic hoặc dẫn xuất este thích hợp như trong Sơ đồ A.

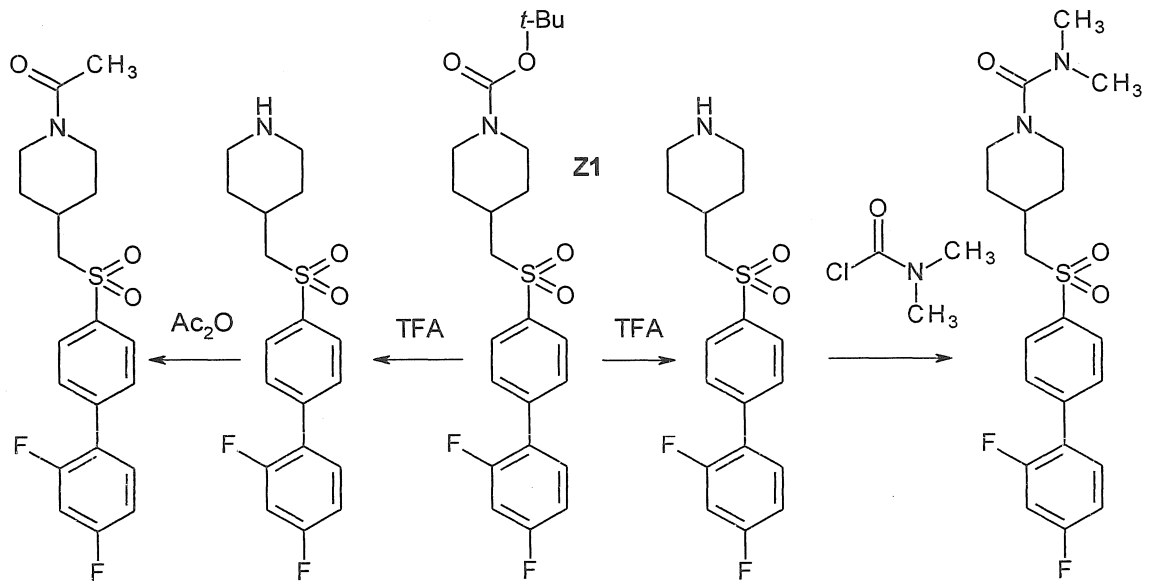
Sơ đồ G2



Đối với các hợp chất trong đó $R^1 = R^2 = H$ trong biaryl sulphon (Z1), nhóm Boc có thể được loại bỏ bằng cách xử lý bằng axit trifloaxetic và piperidin tạo ra như

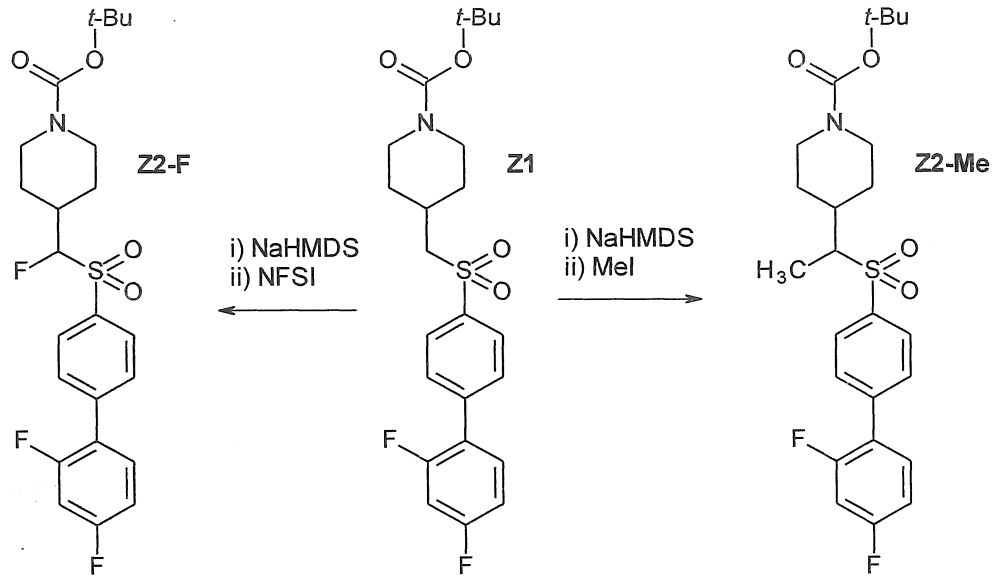
vậy sau đó có thể được N-axyl hóa hoặc N-carbamoyl hóa (ví dụ, như được minh họa trong Sơ đồ H).

Sơ đồ H



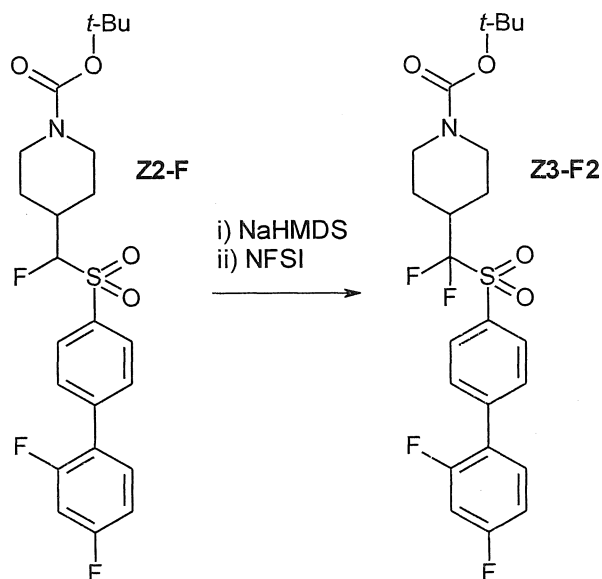
Ngoài ra, (như được minh họa trong Sơ đồ J1), biaryl sulphon (Z1) có thể được xử lý bằng bazơ như natri hexametyldisilazit (NaHMDS) tiếp theo là hoặc tác nhân flo hóa như N-flobenzensulfonimit (NFSI) hoặc tác nhân alkyl hóa như metyl iodua (MeI) để thu được biaryl sulphon với lần lượt $R^1 = \text{flo}$ (Z2-F) hoặc $R^1 = \text{metyl}$ (Z2-Me). Nhóm Boc sau đó có thể được loại bỏ bằng cách xử lý bằng axit trifloaxetic và piperidin tạo ra như vậy sau đó có thể được N-axyl hóa hoặc N-carbamoyl hóa. Các chất đồng phân có thể được tách nếu muốn.

Sơ đồ J1



Ngoài ra, (như được minh họa trong Sơ đồ J2), biaryl sulphon với $R^1 = \text{flo}$ (Z2-F) có thể sau đó được xử lý bằng bazơ như natri hexametyldisilazit (NaHMDS) tiếp theo là tác nhân flo hóa như N-flobenzensulfonimit (NFSI) để thu được hợp chất với $R^1 = R^2 = \text{F}$ (Z3-F2). Nhóm Boc sau đó có thể được loại bỏ bằng cách xử lý bằng axit trifloaxetic và piperidin tạo ra như vậy sau đó có thể được N-axyl hóa hoặc N-carbamoyl hóa.

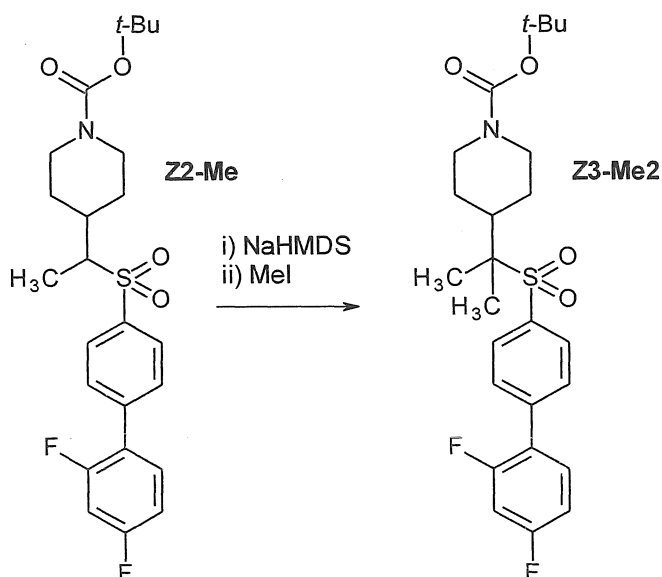
Sơ đồ J2



Theo cách tương tự (như được minh họa trong Sơ đồ J3), biaryl sulphon với $R^1 = \text{alkyl}$, ví dụ, metyl (Z2-Me), có thể được xử lý bằng bazơ tương tự tiếp theo là tác nhân alkyl hóa như metyl iodua để thu được hợp chất với $R^1 = R^2 = \text{alkyl}$, ví dụ, metyl

(Z3-Me2). Nhóm Boc sau đó có thể được loại bỏ bằng cách xử lý bằng axit trifloaxetic và piperidin tạo ra như vậy sau đó có thể được N-axyl hóa hoặc N-carbamoyl hóa.

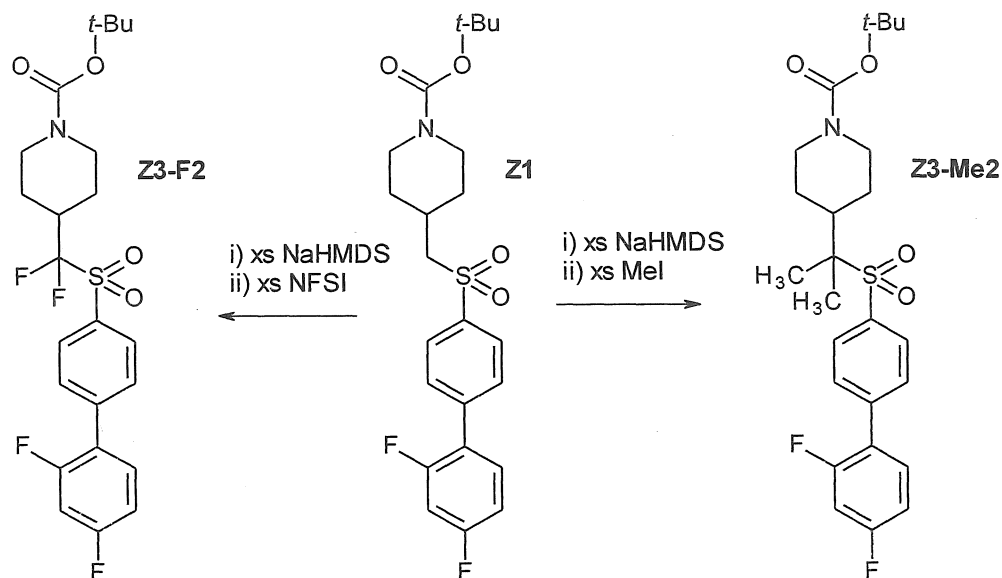
Sơ đồ J3



Ngoài ra, biaryl sulphon (ví dụ, Z2-F, với $R^1 = \text{flo}$; Z2-Me, với $R^1 = \text{metyl}$) có thể được xử lý bằng bazơ, ví dụ, lithi diisopropylamit (LDA), tiếp theo là hoặc tác nhân flo hóa, ví dụ, N-flobenzensulfonimit (NFSI), hoặc tác nhân alkyl hóa, ví dụ, MeI, để thu được biaryl sulphon với $R^2 = \text{flo}$ hoặc $R^2 = \text{alkyl}$ (ví dụ, metyl). Theo cách này, hợp chất trong đó R^1 và R^2 là khác nhau (ví dụ, $R^1 = \text{flo}$ và $R^2 = \text{metyl}$; $R^1 = \text{metyl}$ và $R^2 = \text{etyl}$; v.v), có thể được điều chế. Trong trường hợp trong đó R^1 không giống như R^2 , các chất đồng phân có thể được tách nếu muốn.

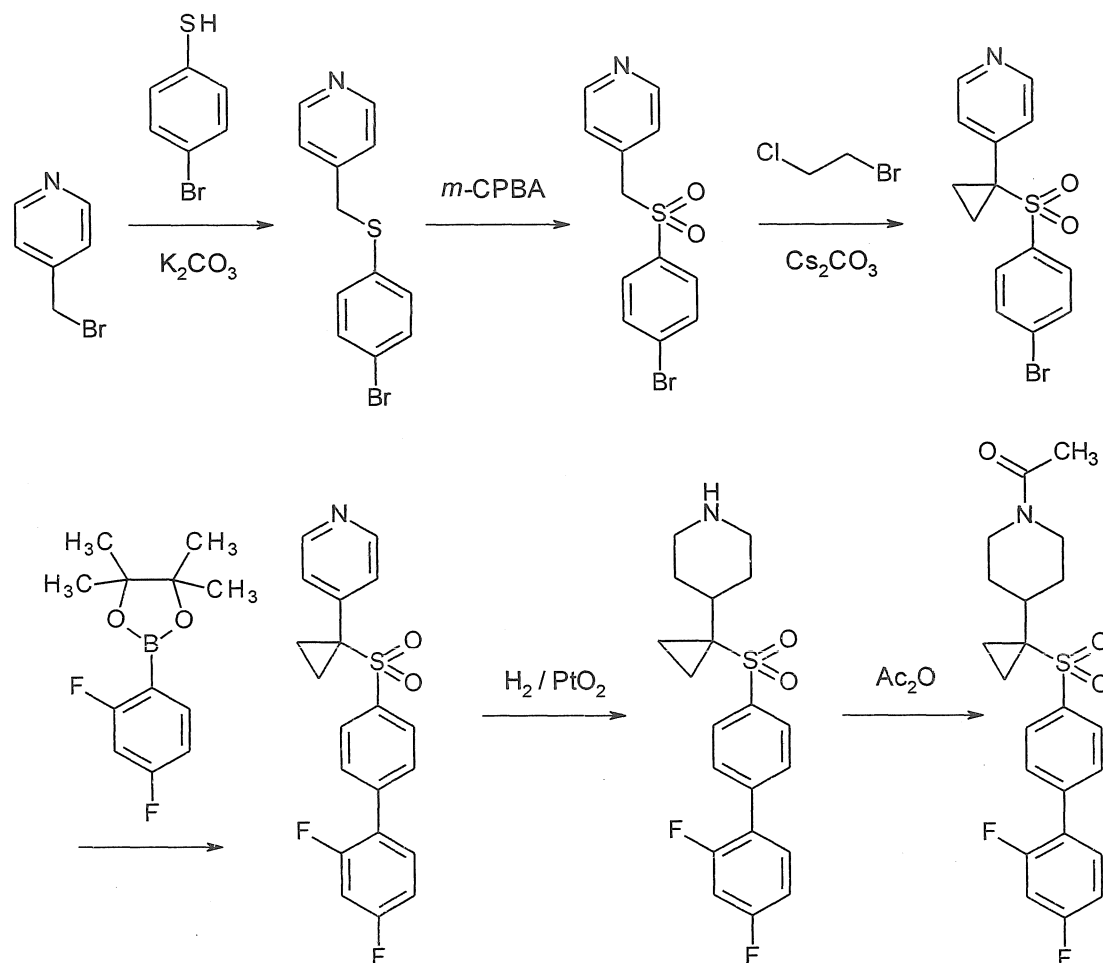
Theo cách khác (như được minh họa trong Sơ đồ J4), trong trường hợp trong đó $R^1 = R^2$, biaryl sulphon (Z1) có thể được xử lý bằng một lượng dư của natri hexametyldisilazit (NaHMDS) và một lượng dư của alkyl halogenua hoặc N-flobenzensulfonimit (NFSI) để trực tiếp dẫn đến sulphon được thế hai lần với $R^1 = R^2 = \text{alkyl}$ hoặc $R^1 = R^2 = \text{flo}$. Nhóm Boc sau đó có thể được loại bỏ bằng cách xử lý bằng axit trifloaxetic và piperidin tạo ra như vậy sau đó có thể được N-axyl hóa hoặc N-carbamoyl hóa.

Sơ đồ J4



Theo cách tiếp cận khác nữa, (như được minh họa trong Sơ đồ K), 4-clometylpinyin được cho phản ứng với anion thiolat thơm bằng cách sử dụng bazơ như kali cacbonat (K_2CO_3) và dẫn xuất sulphua tạo ra như vậy được oxy hóa thành sulphon bằng cách sử dụng axit *m*-cloperbenzoic (*m*-CPBA). Sulphon này được cho phản ứng với dẫn xuất alkyl có nhóm rời chuyển trên mỗi nguyên tử cacbon tận cùng, như 1-brom-2-cloetan, với sự có mặt của bazơ như caesi cacbonat (Cs_2CO_3). Dẫn xuất xycloalkyl thu được sau đó được ngẫu hợp với đối tác aryl thích hợp, như este aryl boronic bằng cách sử dụng chất xúc tác kim loại chuyển tiếp như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), vòng pyridin được khử bằng cách sử dụng hydro (H_2) với chất xúc tác như platin dioxit (PtO_2) và đòi hỏi sản phẩm của quá trình khử sau đó được N-axyl hóa hoặc N-carbamoyl hóa.

Sơ đồ K



Các phương pháp này và/hoặc các phương pháp đã biết rõ khác có thể được sửa đổi và/hoặc điều chỉnh theo những cách đã biết để tạo điều kiện tổng hợp các hợp chất bổ sung được mô tả trong bản mô tả này. Xem, ví dụ: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd Edition (Wiley) 2010. Ed. R.C.Larock. ISBN: 978-1-118-03758-4. *Comprehensive Organic Synthesis*, 2nd Edition (Elsevier) 2014. Editor in Chiefs P. Knochel, G.A. Molander. eBook ISBN: 9780080977430. Hardcover ISBN: 9780080977423. *Science of Synthesis: Cross Coupling and Heck-Type Reactions*, Workbench Edition (Thieme) 2013. Ed. G. Molander, J.P. Wolfe, Mats Larhed. ISBN 9783131734112.

Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition (Wiley) 2006. P.G.M. Wuts, T.W. Greene. Print ISBN: 9780471697541. Online ISBN: 9780470053485.

e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, (Wiley). Online ISBN: 9780470842898. DOI: 10.1002/047084289X.

Organic Reactions: Electrophilic Fluorination with N-F Reagents, (Wiley) 2008. J. Baudoux, D. Cahard. DOI: 10.1002/0471264180.or069.02.

Chế phẩm

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến chế phẩm (ví dụ, dược phẩm) chứa hợp chất NASMP, như mô tả trong bản mô tả này, và chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược (ví dụ, chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược dược dụng). Theo một phương án, chế phẩm này còn chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4) dược chất điều trị bổ sung, như mô tả trong bản mô tả này. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm (ví dụ, dược phẩm) bao gồm việc phối trộn hợp chất NASMP, như mô tả trong bản mô tả này, và chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược (ví dụ, chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược dược dụng).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm (ví dụ, dược phẩm) bao gồm việc phối trộn hợp chất NASMP, như mô tả trong bản mô tả này; một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4) dược chất điều trị bổ sung, như mô tả trong bản mô tả này; và chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược (ví dụ, chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược dược dụng).

Sử dụng

Các hợp chất NASMP, như mô tả trong bản mô tả này, là hữu ích, ví dụ, để điều trị rối loạn (ví dụ, các bệnh) bao gồm, ví dụ, các rối loạn (ví dụ, các bệnh) được mô tả trong bản mô tả này.

Ứng dụng trong các phương pháp trị liệu
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất NASMP, như mô tả trong bản mô tả này, để sử dụng trong phương pháp điều trị cơ thể người hoặc động vật bằng phép trị liệu, ví dụ, để dùng trong phương pháp điều trị rối loạn (ví dụ, bệnh) như mô tả trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất NASMP, như mô tả trong bản mô tả này, kết hợp với một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4) dược chất điều trị bổ sung, như mô tả trong bản mô tả này, để sử dụng trong phương pháp điều trị cơ thể người

hoặc động vật bằng phép trị liệu, ví dụ, để sử dụng trong phương pháp điều trị rối loạn (ví dụ, bệnh) như mô tả trong bản mô tả này.

Ứng dụng để sản xuất thuốc

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất NASMP, như mô tả trong bản mô tả này, để bào chế thuốc điều trị, ví dụ, điều trị rối loạn (ví dụ, bệnh) như mô tả trong bản mô tả này.

Theo một phương án, thuốc này chứa hợp chất NASMP.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất NASMP, như mô tả trong bản mô tả này, và một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4) dược chất điều trị bổ sung, như mô tả trong bản mô tả này, để bào chế thuốc điều trị, ví dụ, điều trị rối loạn (ví dụ, bệnh) như mô tả trong bản mô tả này.

Theo một phương án, thuốc này chứa hợp chất NASMP và một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4) dược chất điều trị bổ sung.

Phương pháp điều trị

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị, ví dụ, rối loạn (ví dụ, bệnh) như mô tả trong bản mô tả này, bao gồm bước cho đối tượng bị bệnh cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất NASMP, như mô tả trong bản mô tả này, tốt hơn nếu dưới dạng dược phẩm.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị, ví dụ, rối loạn (ví dụ, bệnh) như mô tả trong bản mô tả này, bao gồm bước cho đối tượng bị bệnh cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất NASMP, như mô tả trong bản mô tả này, tốt hơn nếu dưới dạng dược phẩm, và một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4) dược chất điều trị bổ sung, như mô tả trong bản mô tả này, tốt hơn nếu dưới dạng dược phẩm.

Tình trạng được điều trị - Rối loạn liên quan đến các thay đổi trong chuyển hóa tế bào

Theo một phương án, điều trị này là điều trị rối loạn liên quan đến các thay đổi trong chuyển hóa tế bào.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị rối loạn trong đó chuyển hóa tế bào bị rối loạn điều hoà.

Ví dụ về các rối loạn như vậy bao gồm rối loạn trong số các rối loạn được mô tả sau đây, bao gồm, ví dụ, rối loạn tự miễn/viêm; bệnh ung thư; và rối loạn qua trung gian tế bào huỷ xương.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh đa u tủy, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, bệnh bạch cầu ái toan, u nguyên bào thần kinh đệm, u ác tính, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư kháng hóa trị, bệnh ung thư kháng bức xạ, bệnh viêm khớp, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh vảy nến, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), bệnh viêm thận luput, bệnh hen suyễn, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD).

Tình trạng được điều trị - Rối loạn tự miễn/viêm

Theo một phương án, điều trị này là điều trị rối loạn tự miễn/viêm.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh tự miễn.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị rối loạn viêm.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh viêm khớp (bao gồm, ví dụ, bệnh viêm đa khớp dạng thấp; bệnh viêm khớp vảy nến; viêm cột sống dính khớp; viêm đốt sống; bệnh viêm khớp phản ứng; bệnh viêm khớp nhiễm trùng; bệnh luput ban đỏ hệ thống; bệnh xơ cứng bì; bệnh gút; bệnh Still khởi phát ở người lớn; bệnh viêm khớp vô căn vị thành niên); bệnh vảy nến; bệnh luput ban đỏ hệ thống; bệnh viêm thận luput; bệnh xơ cứng hệ thống; bệnh xơ cứng bì; bệnh viêm gan; bệnh lạc nội mạc tử cung; hội chứng Sjogren; bệnh viêm ruột; bệnh viêm loét đại tràng; bệnh Crohn; bệnh đa xơ cứng; bệnh hen suyễn; xơ vữa động mạch; bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD); bệnh viêm màng bồ đào; bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ (Hidradenitis suppurativa); bệnh viêm gan tự miễn; bệnh xơ hoá phổi; bệnh dị ứng (bao gồm, ví dụ, phản ứng dị ứng, viêm mũi dị ứng, viêm da dị ứng, phản vệ, dị ứng aspergillosis phế quản phổi, viêm dạ dày ruột dị ứng, viêm phổi quá mẫn); bệnh dị ứng; bệnh đái tháo đường typ I; sốt thấp khớp; bệnh celiac; bệnh viêm não; viêm tắc vòi trứng; xơ gan mật tiên phát; bệnh đái tháo đường kháng insulin; suy thượng thận tự miễn (bệnh Addison); viêm tắc vòi trứng tự miễn; viêm tinh hoàn tự miễn; thiếu máu tan máu tự miễn; huyết sắc tố niệu lạnh kịch phát; bệnh Behcet; giảm tiểu cầu tự miễn; giảm bạch cầu trung tính tự miễn; thiếu máu ác tính; thiếu máu hồng cầu nguyên chất; rối loạn đông máu tự miễn; bệnh nhược cơ; viêm đa

dây thần kinh tự miễn; pemphigus; viêm tim thấp khớp; hội chứng Goodpasture; hội chứng hậu thủ thuật mở tim; bệnh viêm đa cơ; bệnh viêm da cơ; hội chứng ruột kích thích; viêm tụy; viêm dạ dày, liken phẳng; quá mẫn loại chậm; bệnh viêm phổi mãn tính; chứng viêm phế nang phổi; u hạt phổi; viêm lợi; bệnh nội nha; bệnh nha chu; viêm phổi quá mẫn; sốt mùa hè; sốc phản vệ; dị ứng da; nổi mề đay; bệnh gút; bệnh thận đa nang; hội chứng chu kỳ liên quan đến cryopyrin (CAPS); hội chứng Muckle-Wells; hội chứng Guillain-Barre; viêm đa dây thần kinh khử myelin mãn tính; phản ứng đào thải nội tạng hoặc cấy ghép; đào thải ghép cùng loài mãn tính; bệnh ghép vật chủ cấp tính hoặc mãn tính; viêm da dị ứng; bệnh Graves; viêm tuyến giáp tự miễn (Hashimoto); rối loạn phòng rộ; hội chứng viêm mạch máu; viêm mạch qua trung gian phức hợp miễn dịch; bệnh viêm phế quản; bệnh xơ nang; viêm phổi; chứng phù nề ở phổi; thuyên tắc phổi; bệnh u hạt; bệnh cao huyết áp; chứng khí thũng; suy hô hấp; hội chứng suy hô hấp cấp tính; bệnh BENTA; hoặc bệnh viêm đa cơ.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh viêm khớp (bao gồm, ví dụ, bệnh viêm đa khớp dạng thấp; bệnh viêm khớp vảy nến; viêm cột sống dính khớp; viêm đốt sống; bệnh viêm khớp phản ứng; bệnh viêm khớp nhiễm trùng; bệnh luput ban đỏ hệ thống; bệnh xơ cứng bì; bệnh gút; bệnh Still khởi phát ở người lớn; bệnh viêm khớp vô căn vị thành niên); bệnh vảy nến; bệnh luput ban đỏ hệ thống, bệnh viêm thận luput; bệnh xơ cứng hệ thống; bệnh xơ cứng bì; bệnh viêm gan; bệnh lạc nội mạc tử cung; hội chứng Sjogren; bệnh viêm ruột; bệnh viêm loét đại tràng; bệnh Crohn; bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ (Hidradenitis suppurativa); ; bệnh viêm gan tự miễn; bệnh đa xơ cứng; bệnh hen suyễn, xơ vữa động mạch; bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD); bệnh viêm màng bồ đào; hoặc bệnh xơ hoá phổi.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh viêm khớp (bao gồm, ví dụ, bệnh viêm đa khớp dạng thấp; bệnh viêm khớp vảy nến; viêm cột sống dính khớp; viêm đốt sống; bệnh viêm khớp phản ứng; bệnh viêm khớp nhiễm trùng; bệnh luput ban đỏ hệ thống; bệnh xơ cứng bì; bệnh gút; bệnh Still khởi phát ở người lớn; bệnh viêm khớp vô căn vị thành niên).

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh vảy nến; bệnh viêm khớp vảy nến; bệnh luput ban đỏ hệ thống, bệnh viêm thận luput; bệnh xơ cứng hệ thống; bệnh xơ cứng bì; bệnh viêm gan; bệnh lạc nội mạc tử cung; hội chứng Sjogren; bệnh viêm ruột;

bệnh viêm loét đại tràng; bệnh Crohn; bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ (Hidradenitis suppurativa); bệnh viêm gan tự miễn; bệnh đa xơ cứng; bệnh hen suyễn, xơ vữa động mạch; bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD); bệnh viêm màng bồ đào; hoặc bệnh xơ hoá phổi.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh viêm khớp (bao gồm, ví dụ, bệnh viêm đa khớp dạng thấp; bệnh viêm khớp vảy nến; bệnh luput ban đỏ hệ thống; bệnh viêm khớp vô căn vị thành niên); bệnh vảy nến; bệnh viêm thận luput; bệnh xơ cứng hệ thống; bệnh viêm ruột; bệnh viêm loét đại tràng; bệnh Crohn; bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ (Hidradenitis suppurativa); bệnh viêm gan tự miễn hoặc bệnh đa xơ cứng.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh viêm khớp.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh viêm đa khớp dạng thấp.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh viêm khớp vảy nến.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh luput ban đỏ hệ thống.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh viêm khớp vô căn vị thành niên.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh vảy nến.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh viêm thận luput.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh xơ cứng hệ thống.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh viêm ruột.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh viêm loét đại tràng.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh Crohn.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ (Hidradenitis suppurativa).

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh viêm gan tự miễn.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh đa xơ cứng.

Tình trạng được điều trị - Bệnh ung thư

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh ung thư.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh đa u tuỷ; u lympho; bệnh bạch cầu; bệnh ung thư biểu mô; hoặc bệnh ung thư tổ chức liên kết.

Bệnh đa u tuỷ:

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh đa u tuỷ.

U lympho:

Theo một phương án, điều trị này là điều trị u lympho. Theo một phương án, điều trị này là điều trị u lympho Hodgkin; u lympho không Hodgkin; bệnh ung thư bạch cầu hạt; u lympho đơn bào; u lympho bạch cầu đơn nhân to; u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma); u lympho tế bào mantel (MCL); u lympho tế bào nang (FL); u lympho mô liên kết niêm mạc (MALT) u lympho; bệnh ung thư hạch vùng biên; u lympho tế bào T; bệnh ung thư hạch vùng biên; hoặc u lympho Burkitt.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh ung thư bạch cầu hạt; u lympho đơn bào; u lympho bạch cầu đơn nhân to; hoặc u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL). Theo một phương án, điều trị này là điều trị u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL).

Bệnh bạch cầu:

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh bạch cầu. Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh bạch cầu lympho mãn tính (CLL); bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML); bệnh bạch cầu dòng lympho cấp tính (ALL); bệnh bạch cầu tế bào T nguyên bào lympho; bệnh bạch cầu nguyên bào tủy mãn tính (CML); bệnh bạch cầu tế bào lông; bệnh bạch cầu nguyên bào T cấp tính; bệnh bạch cầu tăng bạch cầu ái toan cấp tính; bệnh bạch cầu tế bào lớn nguyên bào miễn dịch; bệnh bạch cầu dòng mẫu tiểu cầu; bệnh bạch cầu cấp tính dòng mẫu tiểu cầu; bệnh bạch cầu dạng tiền tuỷ bào; bệnh tăng sinh nguyên hồng cầu-nguyên tuỷ bào; hoặc u tương bào.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh bạch cầu lympho mãn tính (CLL); bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML); bệnh bạch cầu dòng lympho cấp tính (ALL); bệnh bạch cầu tế bào T nguyên bào lympho; bệnh bạch cầu nguyên bào tủy mãn tính (CML); hoặc bệnh bạch cầu tăng bạch cầu ái toan cấp tính.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh bạch cầu lympho mãn tính (CLL).

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML).

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh bạch cầu dòng lympho cấp tính (ALL).

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh bạch cầu tế bào T nguyên bào lympho.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh bạch cầu nguyên bào tủy mãn tính (CML).

Bệnh ung thư biểu mô:

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh ung thư biểu mô.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh ung thư ruột kết; bệnh ung thư vú; bệnh ung thư buồng trứng; bệnh ung thư phổi (bao gồm, ví dụ, bệnh ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ và bệnh ung thư biểu mô phổi không phải tế bào nhỏ); bệnh ung thư tuyến tiền liệt; bệnh ung thư khoang miệng hoặc hầu họng (bao gồm, ví dụ, bệnh ung thư môi, lưỡi, miệng, thanh quản, hầu, tuyến nước bọt, niêm mạc má); bệnh ung thư thực quản; bệnh ung thư dạ dày; bệnh ung thư ruột non; bệnh ung thư ruột già; bệnh ung thư trực tràng; bệnh ung thư gan; bệnh ung thư đường mật; bệnh ung thư tuyến tụy; bệnh ung thư xương; bệnh ung thư mô liên kết; bệnh ung thư da; bệnh ung thư cổ tử cung; bệnh ung thư tử cung; bệnh ung thư thể vàng; bệnh ung thư nội mạc tử cung; bệnh ung thư âm hộ; bệnh ung thư âm hộ; bệnh ung thư tinh hoàn; bệnh ung thư bàng quang; bệnh ung thư thận; bệnh ung thư niệu quản; bệnh ung thư niệu đạo; bệnh ung thư ống niệu rốn; bệnh ung thư mắt; u thần kinh đệm; bệnh ung thư tuỷ sống; bệnh ung thư hệ thần kinh trung ương; bệnh ung thư hệ thần kinh ngoại vi; bệnh ung thư màng não; bệnh ung thư tuyến giáp; bệnh ung thư biểu mô tuyến; u tế bào hình sao; u thần kinh thính giác; u tế bào hình sao thuật tự ghép; bệnh ung thư biểu mô tế bào đáy; u nguyên bào xốp; bệnh ung thư nhau thai; u nguyên spong; u sọ não ; u hắc tố da; bệnh ung thư biểu mô tuyến; bệnh ung thư biểu mô phổi; u màng não thất; bệnh ung thư biểu mô; bệnh ung thư dạ dày; bệnh ung thư đường sinh dục; u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng; bệnh ung thư đầu cổ

u nguyên bào máu; bệnh ung thư biểu mô tế bào gan; bệnh ung thư biểu mô tế bào thận (RCC); u gan; bệnh ung thư biểu mô tế bào lớn; bệnh ung thư biểu mô tuyến giáp thể tuỷ; u nguyên bào tuỷ; u trung biểu mô màng não; u tuỷ; u nguyên bào thần kinh; u tế bào thần kinh đệm ít gai; bệnh ung thư buồng trứng biểu mô; bệnh ung thư biểu mô nhú; bệnh ung thư biểu mô tuyến nhú; u tế bào cận hạch thần kinh; khối u tuyến cận giáp; u tuỷ thượng thận; u tuyến tùng; u tương bào; u nguyên bào võng mạc; bệnh ung thư biểu mô tuyến bã nhờn; u tinh bào; u ác tính; bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy; bệnh ung thư biểu mô tuyến mồ hôi; u bao hoạt dịch; bệnh ung thư tuyến giáp; u ác tính màng bồ đào; hoặc khối u Wilm.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh ung thư ruột kết; bệnh ung thư vú; bệnh ung thư buồng trứng; bệnh ung thư phổi (bao gồm, ví dụ, bệnh ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ và bệnh ung thư biểu mô phổi không phải tế bào nhỏ); bệnh ung thư tuyến tiền liệt; bệnh ung thư dạ dày; bệnh ung thư tuyến tụy; bệnh ung thư xương; bệnh ung thư da; bệnh ung thư cổ tử cung; bệnh ung thư tử cung; bệnh ung thư nội mạc tử cung; bệnh ung thư tinh hoàn; bệnh ung thư bàng quang; bệnh ung thư thận; bệnh ung thư mắt; bệnh ung thư gan; u thần kinh đệm; bệnh ung thư tuyến giáp; bệnh ung thư biểu mô tuyến; u tế bào hình sao; u thần kinh thính giác; u tế bào hình sao thuật tự ghép; u hắc tố da; bệnh ung thư dạ dày; u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng; bệnh ung thư đầu cổ; bệnh ung thư biểu mô tế bào gan; bệnh ung thư biểu mô tế bào thận (RCC); u ác tính; hoặc ung thư biểu mô tế bào vảy.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh ung thư ruột kết; bệnh ung thư vú; bệnh ung thư buồng trứng; bệnh ung thư phổi (bao gồm, ví dụ, bệnh ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ và bệnh ung thư biểu mô phổi không phải tế bào nhỏ); bệnh ung thư tuyến tiền liệt; bệnh ung thư tuyến tụy; bệnh ung thư xương; bệnh ung thư gan; u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng; bệnh ung thư đầu cổ; hoặc u ác tính.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị u ác tính.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh ung thư vú.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh ung thư xương.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh ung thư tuyến tụy.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh ung thư đầu cổ.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh ung thư phổi (bao gồm, ví dụ, bệnh ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ và bệnh ung thư biểu mô phổi không phải tế bào nhỏ)

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh ung thư buồng trứng.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh ung thư gan.

Bệnh ung thư tổ chức liên kết:

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh ung thư tổ chức liên kết. Theo một phương án, điều trị này là điều trị u Askin; bệnh ung thư tổ chức liên kết botryoides; bệnh ung thư tổ chức liên kết sụn; bệnh ung thư tổ chức liên kết nội mạc; bệnh ung thư tổ chức liên kết Ewing; u máu nội mô ác tính; Schwannoma ác tính; bệnh ung thư tổ chức liên kết xương; khối u mô đệm đường tiêu hóa (GIST); bệnh ung thư tổ chức liên kết niêm; bệnh ung thư tổ chức liên kết phần mềm phế nang; bệnh ung thư tổ chức liên kết mạch; bướu diệp thê; bệnh ung thư da; u xơ dạng gân; khối u tế bào tròn nhỏ xơ cứng; bệnh ung thư tổ chức liên kết sụn ngoài xương; bệnh ung thư tổ chức liên kết xương; u xơ; u tế bào quanh mao mạch; bệnh ung thư tổ chức liên kết mạch máu ác tính; bệnh ung thư tổ chức liên kết Kaposi; bệnh ung thư tổ chức liên kết cơ trơn; u mỡ; bệnh ung thư tổ chức liên kết bạch huyết; bệnh ung thư tổ chức liên kết nguyên bào nội mô bạch huyết; bệnh ung thư tổ chức liên kết lympho; khối u vỏ bọc dây thần kinh ngoại vi ác tính; u xơ thần kinh; khối u tế bào sợi (plexiform fibrohistiocytic); bệnh ung thư tổ chức liên kết cơ vân; hoặc bệnh ung thư tổ chức liên kết hoạt dịch.

Bệnh ung thư kháng trị liệu:

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh ung thư kháng trị liệu (bao gồm, ví dụ, bệnh ung thư kháng hóa trị và bệnh ung thư kháng xạ trị); bệnh ung thư di căn; di căn; hoặc bệnh ung thư tái phát.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh ung thư kháng hóa trị (bao gồm, ví dụ, bệnh đa u tủy, u lympho, bệnh bạch cầu, bệnh ung thư biểu mô, và bệnh ung thư tổ chức liên kết kháng trị liệu hoá học).

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh ung thư kháng xạ trị (bao gồm, ví dụ, bệnh đa u tủy, u lympho, bệnh bạch cầu, bệnh ung thư biểu mô, và bệnh ung thư tổ chức liên kết kháng xạ trị).

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh ung thư di căn.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị di căn.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh ung thư tái phát.

Theo một phương án, phương pháp điều trị được sử dụng trong: phòng ngừa, làm giảm, hoặc khắc phục tình trạng kháng phép xạ trị hoặc phép trị liệu hoá học (ví dụ, do các thay đổi trong chuyển hóa tế bào); phòng ngừa hoặc làm giảm sự xâm lấn khối u; phòng ngừa hoặc làm giảm sự di căn khối u; cải thiện hoạt động của tác nhân chống khối u; và/hoặc tăng cường hoạt động của các chất điều hòa miễn dịch.-

Theo một phương án, phương pháp điều trị được sử dụng trong: phòng ngừa, làm giảm, hoặc khắc phục tình trạng kháng xạ trị.

Theo một phương án, điều trị là để sử dụng: để phòng ngừa, làm giảm, hoặc khắc phục tình trạng kháng phép trị liệu hoá học.

Theo một phương án, phương pháp điều trị được sử dụng trong: phòng ngừa hoặc làm giảm sự xâm lấn khối u hoặc sự di căn khối u; cải thiện hoạt động của tác nhân chống khối u; và/hoặc tăng cường hoạt động của các chất điều hòa miễn dịch. Theo một phương án, phương pháp điều trị được sử dụng trong: cải thiện hoạt động của tác nhân chống khối u; và/hoặc tăng cường hoạt động của các chất điều hòa miễn dịch.

Theo một phương án, phương pháp điều trị được sử dụng trong: cải thiện hoạt động của các chất điều hòa miễn dịch.

Tình trạng được điều trị - Rối loạn qua trung gian tế bào hủy xương

Theo một phương án, điều trị này là điều trị rối loạn qua trung gian tế bào hủy xương.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh viêm đa khớp dạng thấp; bệnh loãng xương; bệnh Paget; hoại tử xương; bệnh viêm xương khớp; hình thành xương ngoài tử cung; chứng mất xương liên quan đến lạc nội mạc tử cung; tân sinh của

xương (bao gồm, ví dụ khối u nguyên phát hoặc là di căn và bao gồm, ví dụ, bệnh ung thư xương; bệnh ung thư tổ chức liên kết xương; hoặc u xương); bệnh xương liên quan đến ung thư (bao gồm, ví dụ, bệnh di căn xương liên quan đến, ví dụ, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, hoặc bệnh đa u tuỷ; các thay đổi khoáng hóa và mật độ xương liên quan đến bệnh ung thư, bao gồm, ví dụ, chứng tăng canxi huyết liên quan đến bệnh ung thư); di căn xương (bao gồm, ví dụ, di căn xương tiêu xương); chứng tăng canxi huyết (bao gồm, ví dụ, chứng tăng canxi huyết liên quan đến bệnh ung thư; chứng tăng canxi huyết do các tình trạng liên quan đến tăng tiêu xương (bao gồm, ví dụ, chứng tăng canxi huyết do nhiễm độc vitamin D, cường cận giáp nguyên phát hoặc bậc ba, nằm bất động, hoặc bệnh u hạt); hoặc nối lỏng vô trùng cấy ghép bộ phận giả (ví dụ, khớp nhân tạo, ví dụ, đầu gối, hông, v.v.).

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh viêm đa khớp dạng thấp; bệnh loãng xương; tân sinh của xương (bao gồm, ví dụ khối u nguyên phát hoặc như là di căn và bao gồm, ví dụ, bệnh ung thư xương; bệnh ung thư tổ chức liên kết xương; hoặc u xương); bệnh xương liên quan đến bệnh ung thư (bao gồm, ví dụ, bệnh di căn xương liên quan đến, ví dụ, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, hoặc bệnh đa u tuỷ; các thay đổi về khoáng hóa và mật độ xương liên quan đến bệnh ung thư, bao gồm, ví dụ, chứng tăng canxi huyết liên quan đến bệnh ung thư); hoặc di căn xương (bao gồm, ví dụ, di căn xương tiêu xương).

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh viêm đa khớp dạng thấp.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh loãng xương.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị tân sinh của xương (bao gồm, ví dụ khối u nguyên phát hoặc như là di căn và bao gồm, ví dụ, bệnh ung thư xương; bệnh ung thư tổ chức liên kết xương; hoặc u xương).

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh ung thư xương; bệnh ung thư tổ chức liên kết xương; hoặc u xương.

Theo một phương án, điều trị này là điều trị bệnh xương liên quan đến bệnh ung thư (bao gồm, ví dụ, bệnh di căn xương liên quan đến, ví dụ, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, hoặc bệnh đa u tuỷ; các thay đổi về khoáng hóa và

mật độ xương liên quan đến bệnh ung thư, bao gồm, ví dụ, chứng tăng canxi huyết liên quan đến bệnh ung thư).

Theo một phương án, điều trị này là điều trị di căn xương.

Điều trị

Thuật ngữ “điều trị”, như được sử dụng ở bản mô tả này trong ngữ cảnh điều trị một tình trạng, thường liên quan đến điều trị và trị liệu, cho dù là người hay động vật (ví dụ, trong các ứng dụng thú y), trong đó đạt được một số hiệu quả điều trị mong muốn, ví dụ, ức chế sự tiến triển của tình trạng, và bao gồm giảm tốc độ tiến triển, dừng tốc độ tiến triển, giảm bớt các triệu chứng của tình trạng, cải thiện tình trạng và chữa khỏi tình trạng. Điều trị như một biện pháp dự phòng (tức là phòng ngừa) cũng được bao gồm. Ví dụ, việc sử dụng cho những đối tượng bị bệnh chưa phát triển bệnh, nhưng có nguy cơ phát triển tình trạng này, được bao gồm bởi thuật ngữ “điều trị”.

Ví dụ, điều trị bệnh viêm bao gồm phòng ngừa bệnh viêm, làm giảm tỷ lệ mắc bệnh viêm, làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh viêm, giảm nhẹ các triệu chứng của bệnh viêm, v.v.

Thuật ngữ “lượng trị liệu hữu hiệu,” như được sử dụng ở bản mô tả này, liên quan đến lượng hợp chất đó, hoặc nguyên liệu, chế phẩm hoặc dạng bào chế chứa hợp chất, là hữu hiệu để tạo ra một số tác dụng điều trị mong muốn, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý, khi được dùng theo một chế độ điều trị mong muốn.

Liệu pháp kết hợp

Thuật ngữ “điều trị” bao gồm các phương pháp điều trị và liệu pháp kết hợp, trong đó hai hoặc nhiều phương pháp điều trị hoặc liệu pháp được kết hợp, ví dụ, tuần tự hoặc đồng thời. Ví dụ, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này cũng có thể được sử dụng trong các liệu pháp kết hợp, ví dụ, kết hợp với các tác nhân khác, ví dụ, chất chống viêm, v.v. Ví dụ về phương pháp điều trị và liệu pháp bao gồm hóa trị liệu (sử dụng các hoạt chất, bao gồm, ví dụ: thuốc, kháng thể (ví dụ như trong liệu pháp miễn dịch), tiền chất (ví dụ như trong liệu pháp quang động, GDEPT, ADEPT, v.v.); phẫu thuật; xạ trị; liệu pháp quang động; liệu pháp gen; và chế độ ăn uống có kiểm soát.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất như mô tả trong bản mô tả này, kết hợp với một hoặc nhiều dược chất điều trị bổ sung.

Sự kết hợp cụ thể sẽ tùy theo quyết định của bác sĩ, người sẽ chọn liều lượng sử dụng kiến thức chung phổ biến của mình và các chế độ dùng thuốc mà một bác sĩ có trình độ đã biết.

Các tác nhân (nghĩa là hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, cùng với một hoặc nhiều tác nhân khác) có thể được sử dụng đồng thời hoặc tuần tự và có thể được sử dụng theo các lịch trình liều lượng khác nhau và qua các đường dùng khác nhau. Ví dụ, khi được sử dụng tuần tự, các tác nhân có thể được sử dụng trong các khoảng thời gian cách nhau gần nhau (ví dụ, trong khoảng thời gian 5-10 phút) hoặc trong khoảng thời gian dài hơn (ví dụ, cách nhau 1, 2, 3, 4 hoặc hơn giờ, hoặc thậm chí lâu hơn cách nhau khoảng thời gian nếu cần thiết), chế độ liều lượng chính xác tương xứng với đặc tính của (các) tác nhân điều trị.

Các tác nhân (tức là hợp chất được mô tả ở bản mô tả này, cùng với một hoặc nhiều tác nhân khác) có thể được bào chế cùng nhau trong một dạng liều duy nhất, hoặc cách khác, các tác nhân riêng lẻ có thể được bào chế riêng biệt và trình bày cùng nhau dưới dạng một kit, tùy chọn kèm theo hướng dẫn để sử dụng chúng.

Các ứng dụng khác

Các hợp chất NASMP được mô tả trong bản mô tả này cũng có thể được sử dụng như một phần của thử nghiệm *in vitro*, ví dụ, để xác định xem vật chủ ứng cử viên có khả năng hưởng lợi từ việc điều trị bằng hợp chất được đề cập hay không. Các hợp chất NASMP được mô tả ở đây cũng có thể được sử dụng làm chất chuẩn, ví dụ, trong một thử nghiệm, để nhận diện các hợp chất khác, các chất chống viêm khác, v.v.

Kit

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kit chứa (a) hợp chất NASMP như mô tả trong bản mô tả này, hoặc chế phẩm chứa hợp chất NASMP như mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, tốt hơn nếu được cung cấp trong đồ chứa thích hợp và/hoặc với bao gói thích hợp; và (b) các chỉ dẫn sử dụng, ví dụ, các chỉ dẫn viết về cách dùng hợp chất hoặc chế phẩm.

Theo một phương án, kit này còn bao gồm một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4) tác nhân trị liệu bổ sung, như mô tả trong bản mô tả này.

Các hướng dẫn bằng văn bản cũng có thể bao gồm một danh sách các chỉ định mà thành phần hoạt chất là một phương pháp điều trị phù hợp.

Đường dùng

Hợp chất NASMP hoặc dược phẩm chứa hợp chất NASMP có thể được sử dụng cho đối tượng bằng bất kỳ đường dùng thuốc thuận tiện nào, cho dù toàn thân/ngoại vi hoặc khu trú (tức là tại vị trí tác dụng mong muốn).

Các đường dùng bao gồm qua đường miệng (ví dụ, bằng cách uống); trong má; dưới lưỡi; qua chân bì (bao gồm, ví dụ, bằng miếng dán, thuốc dán, v.v.); qua niêm mạc (bao gồm, ví dụ, bằng miếng dán, thuốc dán, v.v.); qua đường mũi (ví dụ, bằng cách xịt mũi, thuốc nhỏ hoặc từ máy phun sương hoặc thiết bị phân phối bột khô); nhỏ mắt (ví dụ, bằng thuốc nhỏ mắt); phổi (ví dụ, bằng liệu pháp hít hoặc thở bằng cách sử dụng, ví dụ, dạng sol khí, ví dụ, qua miệng hoặc mũi); trực tràng (ví dụ, bằng thuốc đạn hoặc thuốc xô); âm đạo (ví dụ, của thuốc đặt âm đạo); đường tiêm, ví dụ, bằng cách tiêm, bao gồm tiêm dưới da, trong da, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, trong động mạch, trong tim, nội tuỷ mạc, trong tủy sống, trong bao, dưới bao, trong ổ mắt, trong màng bụng, trong khí quản, dưới thấu kính, nội nhãn, khoang dưới nhện và trong lòng mạch; bằng cách cấy ghép một kho hoặc bể chứa, ví dụ, tiêm dưới da hoặc tiêm bắp.

Theo một phương án được ưu tiên, đường dùng là qua đường miệng (ví dụ, bằng cách uống).

Theo một phương án được ưu tiên, đường dùng là ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, bằng cách tiêm).

Đối tượng/Đối tượng bị bệnh

Đối tượng/đối tượng bị bệnh có thể là động vật có nguyên sống, động vật có xương sống, động vật có vú, động vật có vú có nhau thai, thú có túi (ví dụ, kangaroo, gấu túi), động vật gặm nhấm (ví dụ, chuột lang, chuột đồng, chuột cống, chuột nhắt), chuột (ví dụ, chuột nhắt), động vật gặm nhấm (ví dụ, thỏ), gia cầm (ví dụ, chim), chó (ví dụ, chó), mèo (ví dụ, mèo), ngựa (ví dụ, ngựa), lợn (ví dụ, lợn), cừu (ví dụ, cừu), bò (ví dụ, bò), linh trưởng, giống khỉ (ví dụ, khỉ hoặc vượn), khỉ (ví dụ, khỉ đuôi sóc, khỉ đầu

chó), vượn (ví dụ, khi đột, tinh tinh, đười ươi, vượn), hoặc người. Hơn nữa, đối tượng/đối tượng bị bệnh có thể là bất kỳ hình thức phát triển nào của nó, ví dụ, một bào thai.

Theo một phương án được ưu tiên, đối tượng/đối tượng bị bệnh là người.

Chế phẩm

Mặc dù hợp chất NASMP có thể được sử dụng đơn lẻ, nhưng tốt hơn là trình bày nó dưới dạng dược phẩm (ví dụ, chế phẩm, dạng điều chế, thuốc chữa bệnh) bao gồm ít nhất một hợp chất NASMP, như được mô tả ở bản mô tả này, cùng với một hoặc nhiều dược chất khác đã biết đối với các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm chất mang dược dụng, chất pha loãng, tá dược, chất hỗ trợ, chất độn, chất đệm, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất bôi trơn, chất ổn định, chất hòa tan, chất hoạt động bề mặt (ví dụ, chất làm ướt), chất tạo mặt nạ, chất tạo màu chất tạo vị, chất tạo vị và chất tạo ngọt. Công thức có thể bao gồm thêm các hoạt chất khác, ví dụ, các chất điều trị hoặc phòng bệnh khác.

Do đó, sáng chế cũng đề xuất dược phẩm, như được xác định trong bản mô tả này, và phương pháp bào chế dược phẩm bao gồm việc phối trộn ít nhất một hợp chất NASMP, như mô tả trong bản mô tả này, cùng với một hoặc nhiều các hợp phần dược dụng khác mà các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết, ví dụ, chất mang, chất pha loãng, tá dược, v.v. Nếu được bào chế dưới dạng đơn vị rời rạc (ví dụ, viên nén, v.v.), mỗi đơn vị chứa một lượng xác định trước (liều lượng) của hợp chất.

Thuật ngữ “dược dụng,” như được sử dụng ở bản mô tả này, dùng để chỉ các hợp chất, thành phần, vật liệu, chế phẩm, dạng bào chế, v.v., trong phạm vi đánh giá y tế hợp lý, thích hợp để sử dụng khi tiếp xúc với các mô của đối tượng liên quan (ví dụ, người) mà không có độc tính quá mức, kích ứng, phản ứng dị ứng, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý. Mỗi chất mang, chất pha loãng, tá dược, v.v. cũng phải “chấp nhận được” theo nghĩa là tương thích với các thành phần khác của công thức.

Chất mang, chất pha loãng, tá dược thích hợp, v.v. có thể được tìm thấy trong các văn bản dược phẩm tiêu chuẩn, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition,

Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; và Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th edition, 2005.

Các công thức có thể được bào chế bằng bất kỳ phương pháp nào đã biết trong lĩnh vực dược phẩm. Các phương pháp như vậy bao gồm bước đưa hợp chất kết hợp với chất mang mà là một hoặc nhiều thành phần phụ trợ. Nói chung, các công thức được bào chế bằng cách đưa hợp chất vào liên kết một cách đồng nhất và chặt chẽ với chất mang (ví dụ, chất mang lỏng, chất mang rắn được nghiền mịn, v.v.), và sau đó tạo hình sản phẩm, nếu cần.

Công thức có thể được chuẩn bị để tạo ra sự giải phóng nhanh hoặc chậm; ngay lập tức, giải phóng chậm, đúng thời gian hoặc giải phóng kéo dài; hoặc sự kết hợp của chúng.

Các công thức có thể thích hợp dưới dạng chất lỏng, dung dịch (ví dụ, nước, không chứa nước), hỗn dịch (ví dụ, dung dịch nước, không chứa nước), nhũ tương (ví dụ, dầu trong nước, nước trong dầu), cốm thuốc ngọt, xi-rô, thuốc tê, nước súc miệng, thuốc nhỏ, viên nén (bao gồm, ví dụ: viên nén bao), hạt cốm thuốc, bột, viên ngậm, viên nhào, viên nang (bao gồm, ví dụ, viên nang gelatin cứng và mềm), viên nhộng, viên thuốc tròn, ống thuốc tiêm, viên thuốc lớn, thuốc đạn, viên thuốc đặt vào âm đạo phụ nữ, cốm thuốc, gel, bột nhào, thuốc mỡ, kem, thuốc bôi xức, dầu, bọt, thuốc xịt, thuốc phun sương hoặc dạng sol khí.

Các chế phẩm có thể được cung cấp một cách thích hợp dưới dạng miếng dán, cao dán, băng, đồ băng bó, hoặc các chế phẩm tương tự được ngâm tẩm với một hoặc nhiều hợp chất và tùy ý một hoặc nhiều thành phần dược dụng khác, bao gồm, ví dụ, chất tăng cường thẩm thấu, thẩm và hấp thụ. Các công thức cũng có thể được cung cấp một cách thích hợp dưới dạng một kho hoặc bể chứa thuốc.

Hợp chất có thể được hòa tan trong, tạo hỗn dịch trong hoặc phối trộn với một hoặc nhiều thành phần dược dụng khác. Hợp chất có thể được trình bày dưới dạng liposom hoặc vi hạt khác được thiết kế để hướng đích hợp chất, ví dụ, đến các thành phần máu hoặc một hoặc nhiều cơ quan.

Các công thức thích hợp để qua đường miệng (ví dụ, bằng cách uống) bao gồm chất lỏng, dung dịch (ví dụ, trong nước, không chứa nước), hỗn dịch (ví dụ, nước, không

chứa nước), nhũ tương (ví dụ, dầu trong nước, nước trong dầu), cồn thuốc ngọt, xi-rô, thuốc kẹo thảo dược, viên nén, hạt cốm thuốc, bột, viên nang, viên nhộng, thuốc viên tròn, ống tiêm, thuốc ở dạng liều lớn.

Các công thức phù hợp để sử dụng qua má bao gồm nước súc miệng, viên kẹo ngậm, viên ngậm, cũng như các miếng dán, miếng dán dính, thuốc ở dạng depot và bể lưu trữ. Kẹo ngậm thường bao gồm hợp chất có hương vị, thường là đường sucroza và acaxia hoặc tragacan. Viên ngậm thường bao gồm hợp chất trong một chất nền trợ, như gelatin và glyxerin, hoặc sucroza và acaxia. Nước súc miệng thường bao gồm hợp chất trong một chất mang chất lỏng thích hợp.

Các công thức thích hợp để dưới lưỡi việc cấp bao gồm viên nén, viên thuốc ngậm, viên ngậm, viên nang, và viên thuốc tròn.

Các công thức phù hợp để sử dụng qua niêm mạc qua đường miệng bao gồm chất lỏng, dung dịch (ví dụ, nước, không chứa nước), hỗn dịch (ví dụ, dạng nước, không chứa nước), nhũ tương (ví dụ, dầu trong nước, nước trong dầu), nước súc miệng, viên thuốc ngậm, viên ngậm, cũng như miếng dán, miếng dán kết dính, thuốc ở dạng depot, và thuốc ở dạng bể lưu trữ.

Các công thức phù hợp để sử dụng qua niêm mạc không qua đường miệng bao gồm chất lỏng, dung dịch (ví dụ, nước, không chứa nước), hỗn dịch (ví dụ, dạng nước, không chứa nước), nhũ tương (ví dụ, dầu trong nước, nước trong dầu), thuốc đạn, thuốc bôi trơn, gel, bột nhão, thuốc mỡ, kem, nước thơm, dầu, cũng như các miếng dán, keo dán, thuốc ở dạng depot, và thuốc ở dạng bể lưu trữ.

Các công thức thích hợp để sử dụng qua chân bì bao gồm gel, bột nhão, thuốc mỡ, kem, thuốc bôi xúc và dầu, cũng như các cao dán, keo dán, băng, băng bó, thuốc ở dạng depot, và thuốc ở dạng bể lưu trữ.

Viên nén có thể được tạo ra bằng phương pháp thông thường, ví dụ, nén hoặc đúc, tùy chọn với một hoặc nhiều thành phần phụ trợ. Viên nén có thể được bào chế bằng cách nén trong một thiết bị thích hợp, hợp chất ở dạng chảy tự do như bột hoặc hạt, được trộn tùy ý với một hoặc nhiều chất gắn kết (ví dụ, Povidon, gelatin, acaxia, sorbitol, tragacan, hydroxypropylmetyl xenluloza); chất độn hoặc chất pha loãng (ví dụ, lactoza, xenluloza dạng vi tinh thể, canxi hydro phosphat); các chất làm trơn (ví

dụ, magie stearat, bột bột talc, silic đioxit); các chất gây rã (ví dụ, natri tinh bột glycolat, Povidon liên kết ngang, natri carboxymetyl xenluloza liên kết ngang); các chất hoạt động bề mặt hoặc phân tán hoặc làm ướt (ví dụ, natri lauryl sulfat); các chất bảo quản (ví dụ, metyl *p*-hydroxybenzoat, propyl *p*-hydroxybenzoat, axit sorbic); chất điều hương vị, chất tăng cường hương vị và chất tạo ngọt. Viên nén đúc có thể được tạo ra bằng cách đúc trong thiết bị thích hợp hỗn hợp của hợp chất dạng bột được làm ẩm bằng chất pha loãng lỏng trơ. Các viên nén có thể được phủ hoặc khắc rạch tùy ý và có thể được bào chế để tạo ra sự giải phóng chậm hoặc có kiểm soát của hợp chất trong đó bằng cách sử dụng, ví dụ, hydroxypropylmetyl cellulose với các tỷ lệ khác nhau để tạo ra profin giải phóng mong muốn. Các viên nén có thể tùy ý được tạo ra một lớp phủ, ví dụ, để ảnh hưởng đến sự giải phóng, ví dụ lớp phủ trong ruột, để cung cấp sự giải phóng trong các phần của ruột không phải là dạ dày.

Thuốc mỡ thường được bào chế từ hợp chất và chất nền mỡ parafin hoặc hòa tan trong nước.

Kem thường được bào chế từ hợp chất và kem nền dạng dầu trong nước. Nếu muốn, pha nước của kem nền có thể bao gồm, ví dụ, ít nhất khoảng 30% khối lượng/khối lượng rượu đa chức, tức là rượu có hai hoặc nhiều nhóm hydroxyl như propylen glycol, butan-1,3-diol, manitol, sorbitol, glyxerol và polyetylen glycol và các hỗn hợp của chúng. Các công thức dùng khu trú có thể bao gồm hợp chất giúp tăng cường sự hấp thụ hoặc thâm nhập của hợp chất qua da hoặc các khu vực bị ảnh hưởng khác. Ví dụ về các chất tăng cường thâm nhập qua da như vậy bao gồm dimetylsulfoxit và các chất tương tự liên quan.

Nhũ tương thường được bào chế từ hợp chất và pha dầu, có thể tùy ý chỉ bao gồm chất nhũ hóa (còn được gọi là tác nhân nhũ hóa), hoặc nó có thể bao gồm hỗn hợp của ít nhất một chất nhũ hóa với chất béo hoặc dầu hoặc với cả chất béo và dầu. Tốt hơn là, chất nhũ hóa ưa nước được bao gồm cùng với chất nhũ hóa ưa béo hoạt động như một chất ổn định. Cũng ưu tiên bao gồm cả dầu và chất béo. Cùng với nhau, (các) chất nhũ hóa có hoặc không có (các) chất ổn định tạo nên cái gọi là sáp nhũ hóa, và sáp cùng với dầu và/hoặc chất béo tạo nên cái gọi là nền mỡ nhũ hóa, tạo thành pha phân tán dầu của các công thức kem.

Chất tạo nhũ và chất ổn định nhũ tương thích hợp bao gồm Tween 60, Span 80, rượu cetostearyl, rượu myristyl, glyxeryl monostearat và natri lauryl sulfat. Việc lựa chọn dầu hoặc chất béo thích hợp cho công thức dựa trên việc đạt được các đặc tính mỹ phẩm mong muốn, vì độ hòa tan của hợp chất trong hầu hết các loại dầu có thể được sử dụng trong công thức nhũ tương được phẩm có thể rất thấp. Vì vậy, kem tốt nhất nên là sản phẩm không nhờn, không nhuộm màu và có thể rửa được với độ đặc phù hợp để tránh rò rỉ từ ống hoặc các vật chứa khác. Alkyl este mono- hoặc đi axit mạch thẳng hoặc mạch nhánh như di-isoadipat, làoxetyl stearat, propylen glycol dieste của các axit béo từ dừa, làopropyl myristat, dexyl oleat, làopropyl palmitat, butyl stearat, 2-ethylhexyl palmitat hoặc hỗn hợp các este mạch nhánh được gọi là Crodamol CAP có thể được sử dụng, ba chất cuối cùng là este ưu tiên. Chúng có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp tùy thuộc vào các thuộc tính yêu cầu. Ngoài ra, có thể sử dụng các chất béo có điểm nóng chảy cao như parafin mềm màu trắng và/hoặc parafin lỏng hoặc các loại dầu khoáng khác.

Các chế phẩm thích hợp để sử dụng trong mũi, trong đó chất mang là chất lỏng, bao gồm, ví dụ, thuốc xịt mũi, thuốc nhỏ mũi, hoặc bằng cách sử dụng khí dung bằng máy khí dung, bao gồm các dung dịch nước hoặc dầu của hợp chất. Các chế phẩm thích hợp để sử dụng trong mũi, trong đó chất mang là chất rắn, bao gồm, ví dụ, những chế phẩm được trình bày dưới dạng bột thô có kích thước hạt, ví dụ, trong khoảng từ 20 đến 500 micron được sử dụng theo cách hít thuốc được thực hiện, tức là, bằng cách hít nhanh qua đường mũi từ một hộp chứa bột được giữ gần mũi.

Các công thức thích hợp cho việc sử dụng qua phổi (ví dụ, bằng cách hít hoặc liệu pháp dùng bơm) bao gồm các công thức được trình bày dưới dạng sol khí dung từ một hộp có áp suất, với việc sử dụng chất đẩy thích hợp, như diclođifloetan, triclofloetan, điclo-tetrafloetan, cacbon đioxit, hoặc các chất khí thích hợp khác. Các công thức thích hợp để dùng cho mắt bao gồm thuốc nhỏ mắt trong đó hợp chất được hòa tan hoặc tạo hỗn dịch trong chất mang thích hợp, đặc biệt là dung môi nước cho hợp chất.

Các chế phẩm thích hợp cho việc sử dụng trực tràng có thể được trình bày dưới dạng thuốc đạn với nền thích hợp bao gồm, ví dụ, dầu tự nhiên hoặc cứng, sáp, chất

béo, polyol bán lỏng hoặc lỏng, ví dụ, bơ ca cao hoặc salixylat; hoặc dưới dạng dung dịch hoặc hỗn dịch để điều trị bằng cách thụt.

Các công thức phù hợp để sử dụng trong âm đạo có thể được trình bày dưới dạng viên thuốc đặt vào âm đạo, tampon, kem, gel, bột nhào, bột hoặc các chế phẩm dạng xịt có chứa ngoài hợp chất, như chất mang đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này là thích hợp.

Các công thức thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, bằng cách tiêm), bao gồm chất lỏng trong nước hoặc không chứa nước, đẳng trương, không chứa pyrogen, vô trùng (ví dụ, dung dịch, hỗn dịch), trong đó hợp chất được hòa tan, tạo hỗn dịch, hoặc được cung cấp theo cách khác (ví dụ, trong liposom hoặc vi hạt khác). Các chất lỏng như vậy có thể còn chứa các thành phần được dùng khác, như chất chống oxy hóa, chất đệm, chất bảo quản, chất ổn định, chất chống vi khuẩn, chất tạo huyền phù, chất làm đặc và chất hòa tan làm cho công thức đẳng trương với máu (hoặc chất lỏng cơ thể có liên quan khác) của người nhận. Ví dụ về tá dược bao gồm, ví dụ, nước, rượu, polyol, glyxerol, dầu thực vật, và các loại tương tự. Ví dụ về các chất mang đẳng trương thích hợp để sử dụng trong các công thức như vậy bao gồm Natri Clorua tiêm, dung dịch Ringer hoặc dịch tiêm Ringer Lactated. Thông thường, nồng độ của hợp chất trong chất lỏng nằm trong khoảng từ 1ng/mL đến 10 μ g/mL, ví dụ, nằm trong khoảng từ 10ng/mL đến 1 μ g/mL. Các chế phẩm có thể được trình bày trong các đồ chứa kín chứa đơn vị liều hoặc nhiều liều, ví dụ, ống và lọ, và có thể được bảo quản trong điều kiện đông khô (đông khô) chỉ cần bổ sung chất mang chất lỏng vô trùng, ví dụ như nước để tiêm, ngay lập tức trước khi sử dụng. Dung dịch tiêm tràn lan và hỗn dịch có thể được chuẩn bị tại chỗ từ bột, hạt và viên nén vô trùng.

Liều lượng

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ đánh giá rằng là liều lượng thích hợp của các hợp chất NASMP, và các chế phẩm chứa các hợp chất NASMP, có thể thay đổi tùy từng đối tượng bị bệnh. Việc xác định liều lượng tối ưu nói chung sẽ liên quan đến việc cân bằng mức độ lợi ích điều trị với bất kỳ nguy cơ hoặc tác dụng phụ có hại nào. Mức liều lượng được lựa chọn sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm hoạt tính của hợp chất NASMP cụ thể, đường dùng, thời gian dùng, tốc độ bài tiết của hợp chất NASMP, thời gian điều trị, các loại thuốc, hợp chất khác, và/hoặc các chất được sử dụng

kết hợp, mức độ nghiêm trọng của tình trạng, và loại, giới tính, tuổi tác, cân nặng, tình trạng, sức khỏe chung và tiền sử bệnh của đối tượng bị bệnh. Lượng hợp chất NASMP cuối cùng và đường dùng sẽ do bác sĩ, bác sĩ thú y hoặc bác sĩ lâm sàng quyết định, mặc dù nói chung, liều lượng sẽ được lựa chọn để đạt được nồng độ cục bộ tại vị trí tác động để đạt được hiệu quả mong muốn mà không gây hại đáng kể hoặc tác dụng phụ có hại.

Việc sử dụng có thể được thực hiện bằng một liều, liên tục hoặc ngắt quãng (ví dụ, chia làm nhiều lần trong các khoảng thời gian thích hợp) trong suốt quá trình điều trị. Các phương pháp xác định cách thức và liều lượng sử dụng hiệu quả nhất là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và sẽ thay đổi theo công thức được sử dụng để điều trị, mục đích của liệu pháp, (các) tế bào đích cần điều trị và đối tượng được điều trị. Có thể thực hiện điều trị một lần hoặc nhiều lần với mức liều và cách thức do bác sĩ điều trị, bác sĩ thú y hoặc bác sĩ lâm sàng lựa chọn.

Nói chung, liều lượng thích hợp của hợp chất NASMP nằm trong khoảng từ 10 μ g đến 20 mg (thường là khoảng 100 μ g đến 10 mg) cho mỗi kg thể trọng của đối tượng mỗi ngày. Trong trường hợp chất là muối, este, amit, tiền chất hoặc chất tương tự, lượng sử dụng được tính toán trên cơ sở hợp chất gốc và do đó, khối lượng thực tế được sử dụng sẽ tăng lên tương ứng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Tổng hợp hóa học

Từ viết tắt và chữ viết tắt

AcCl: axetyl clorua

Ac₂O: anhydrit axetic

B₂pin₂: bis (pinacolato) diboron

DCM: diclometan

DMAP: 4-dimetylaminopyridin

DMF: dimetylformamit

DMSO: dimetyl sulfoxit

ESI: ion hóa tia điện

Et₃N: trietylamin

EtOAc: etyl axetat

HPLC: sắc ký lỏng hiệu năng cao

LCMS: sắc ký lỏng-khối phổ

m-CPBA: axit *meta*-cloperoxybenzoic

MeOH: metanol

Ms: mesylat

m/z: tỷ lệ khối lượng trên điện tích

NaHMDS: natri bis(trimetylsilyl)amit

NFSI: N-flobensulfonimit

NMR: cộng hưởng từ hạt nhân (quang phổ)

rt: nhiệt độ phòng

TBAB: tetra-*n*-butylamoni bromua

TES: trietylsilan

TFA: axit trifloaxetic

TFAA: anhydrit trifloaxetic

THF: tetrahydrofuran

TLC: sắc ký lớp mỏng

HPLC phân tích (Phương pháp A)

Trừ khi được quy định khác, đặc tính theo HPLC phân tích của các hợp chất đích (tức là “Hợp chất tổng hợp”) được tiến hành trên hệ thống sau:

Cột: X-select CSH C18, 4,6 mm x 150 mm, ID 3,5μm

Thể tích tiêm: 5 μ L

Tốc độ dòng: 1 mL/phút

Dung môi: A: axit fomic 0,1% trong nước; axetonitril (95: 5)

B: axetonitril

Gradient (B% được tăng tuyến tính từ phút 1 đến phút 8):

| Thời gian (phút) | A% | B% |
|------------------|----|-----|
| 0 | 95 | 5 |
| 1 | 95 | 5 |
| 8 | 0 | 100 |
| 12 | 0 | 100 |
| 14 | 95 | 5 |
| 18 | 95 | 5 |

HPLC phân tích (Phương pháp B)

Đặc tả bằng HPLC phân tích các hợp chất trung gian 47, 49, 50 và 51 và cả quá trình tổng hợp trên quy mô lớn hơn của Hợp chất Tổng hợp 1 được tiến hành trên hệ thống sau:

Cột: Acquity BEH Phenyl, 4,6 mm x 30 mm, ID 1,7 μ m

Thể tích tiêm: 5 μ L

Tốc độ dòng: 2 mL/phút

Dung môi: A: 0,03% TFA trong nước

B: 0,03% TFA trong axetonitril

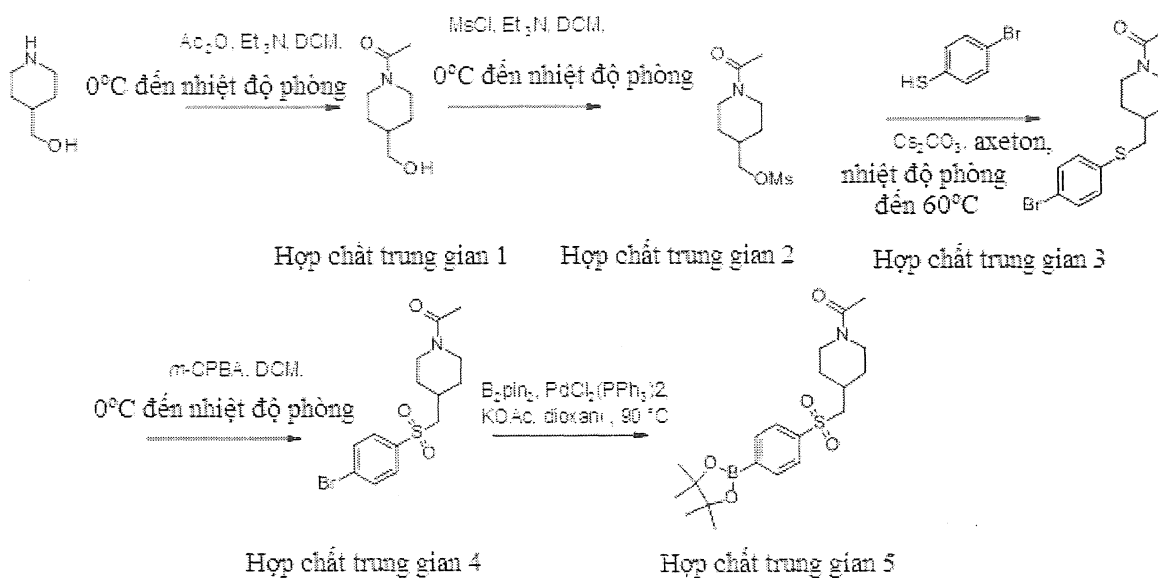
Gradient:

| Thời gian (phút) | A% | B% |
|------------------|----|----|
| 0 | 95 | 5 |
| 5,2 | 5 | 95 |
| 5,7 | 5 | 95 |
| 5,8 | 95 | 5 |
| 6,2 | 95 | 5 |

Sắc ký lớp mỏng (TLC)

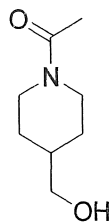
Phân tích TLC được thực hiện bằng cách sử dụng các tấm TLC đã được phủ trước bằng silicagel 60 với chỉ thị huỳnh quang UV-254 từ Loba Chemie.

Sơ đồ tổng hợp 1



Hợp chất trung gian 1

1-(4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl)etan-1-on



Triethylamin (60,50mL, 434,10mmol) và axetic anhydrit (22,56mL, 238,75mmol) được bổ sung vào dung dịch piperidin-4-yl metanol (25,00g, 217,05mmol) trong DCM (250mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 10% metanol trong DCM]. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước (250mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các lớp được phân tách. Lớp nước được chiết bằng DCM (3 x 250mL). Lớp hữu cơ thu gom được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô để thu được hợp chất trung gian 1 (20,00g, hợp chất thô) dưới dạng dầu không màu. Hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

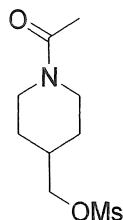
Số liệu phân tích:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 4,48 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,35 (dd, $J = 11,2, 2,0$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,25 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,97 (td, $J = 13,2,$

2,8 Hz, 1H), 2,46 (td, $J = 12,4, 2,4$ Hz, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,70 - 1,50 (m, 3H), 1,10 - 0,85 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 2

(1-axetylpiiperidin-4-yl)metyl metansulfonat



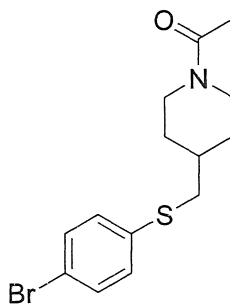
Triethylamin (35,39mL, 254,43mmol) và metansulfonyl clorua (10,83mL, 139,94mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 1-(4-(hydroxymetyl)piiperidin-1-yl)etan-1-on, hợp chất trung gian 1 (20,00g, 127,21mmol) trong DCM (200mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 4 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 10% metanol trong DCM]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước (50mL) và chiết bằng DCM (3 x 200mL). Lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô để thu được hợp chất trung gian 2 (25,00g, hợp chất thô) dưới dạng dầu màu vàng. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 235,95$ $[M + H]^+$.

Hợp chất trung gian 3

1-(4-(((4-bromphenyl)thio)metyl)piiperidin-1-yl)etan-1-on



Bổ sung xesi cacbonat (8,85g, 27,18mmol) vào dung dịch chứa 4-brombenzenthio (2,82g, 14,95mmol) trong axeton (50mL) trong môi trường argon ở nhiệt độ phòng và

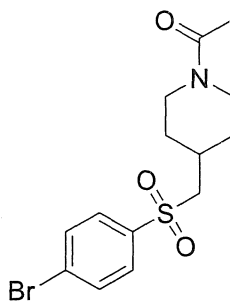
hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. Sau đó, (1-axetylpiiperidin-4-yl)metyl metansulfonat, hợp chất trung gian 2 (3,20g, 13,59mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C trong 16 giờ trong môi trường argon. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 100% etyl axetat]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, lọc qua đệm celite và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (CombiFlash®, gradient 10-100% etyl axetat trong hexan đến 5% metanol trong DCM) để thu được hợp chất trung gian 3 (3,95g, 80%) dưới dạng dầu đặc không màu.

Số liệu phân tích:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,61 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,81 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,04 - 2,95 (m, 1H), 2,90 - 2,75 (m, 2H), 2,55 - 2,45 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,96 - 1,80 (m, 2H), 1,80 - 1,65 (m, 1H), 1,25 - 1,11 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 4

1-(4-(((4-bromphenyl)sulfonyl)metyl)piiperidin-1-yl)etan-1-on



Bổ sung từng phần axit meta-cloperbenzoic (60%) (10,25g, 35,64mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 1-(4-(((4-bromphenyl)thio)metyl)piiperidin-1-yl)etan-1-on, hợp chất trung gian 3 (3,90g, 11,88mmol) trong DCM (60mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 10% metanol trong DCM]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa (50mL). Các lớp được phân tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (2 x 50mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô để thu được hợp chất trung gian 4 (4,02g, hợp chất thô) dưới dạng

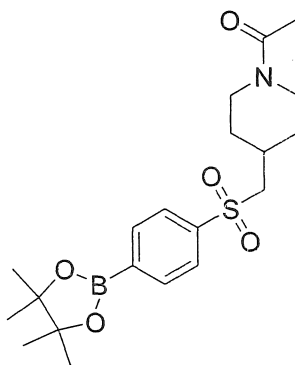
chất rắn màu trắng nhạt. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Số liệu phân tích:

LCMS (ESI): $m/z = 361,90$ $[M + H]^+$ (^{81}Br).

Hợp chất trung gian 5

1-(4-(((4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)sulfonyl)methyl)piperidin-1-yl)etan-1-on

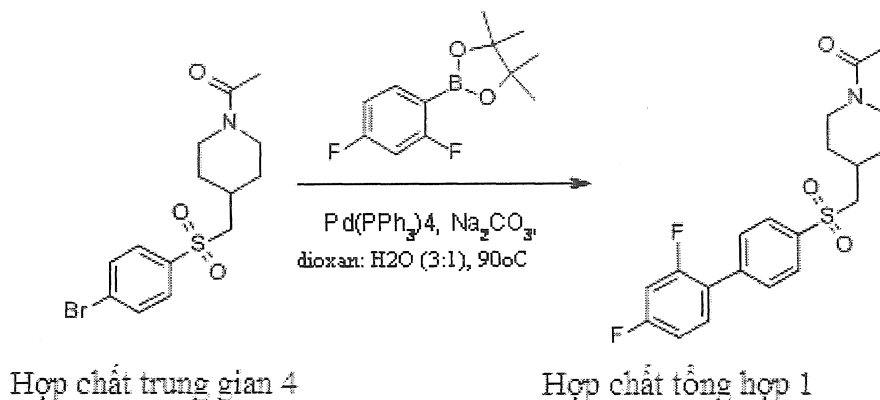


Bổ sung bis(pinacolato)diboran (1,70g, 6,66mmol) và kali axetat (1,63g, 16,65mmol) trong 1,4-dioxan (30mL) vào ống phản ứng chứa dung dịch chứa 1-(4-(((4-bromphenyl)sulfonyl)methyl)piperidin-1-yl)etan-1-on, hợp chất trung gian 4 (2,00g, 5,55mmol). Ống này được bịt kín và loại khí bằng cách sục nitơ trong 15 phút. Bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (0,060g, 0,083mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong môi trường nitơ và quá trình sục bằng nitơ được tiếp tục trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C trong 4 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 10% metanol trong DCM]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rây 100-200, gradient 0-5% metanol trong DCM) để thu được hợp chất trung gian 5 (1,50g, 66%) dưới dạng chất rắn màu đen.

Số liệu phân tích:

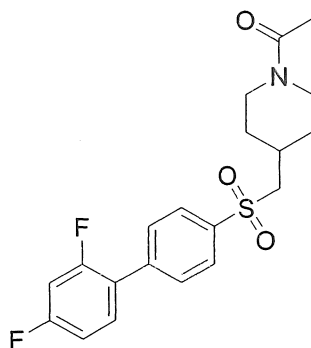
LCMS (ESI) $m/z = 408,21$ $[M + H]^+$ (este boronic), 326,04 $[M + H]^+$ (tương ứng axit boronic).

Sơ đồ tổng hợp 2



Hợp chất tổng hợp 1

1-(4-(((2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)methyl)piperidin-1-yl)etan-1-on
(NASMP-01)



Bổ sung 2-(2,4-diflophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,366g, 1,52mmol) và natri cacbonat (0,367g, 3,46mmol) trong hỗn hợp của 1,4-dioxan-nước (3:1, 8mL) vào ống phản ứng chứa dung dịch chứa 1-(4-(((4-bromphenyl)sulfonyl)methyl)piperidin-1-yl)etan-1-on, hợp chất trung gian 4 (0,500g, 1,39mmol). Ống này được bịt kín và loại khí bằng cách sục argon trong 15 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,160g, 0,139mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong môi trường argon và quá trình sục bằng argon được tiếp tục trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 12 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 10% metanol trong DCM]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rây 230-400, gradient 0-10% metanol trong DCM). Hợp chất này được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế (pha động: 0,5% axit formic trong hỗn hợp của axetonitril/nước; pha rắn: C₁₈ silic

oxit) để thu được hợp chất mong muốn Hợp chất tổng hợp 1 (0,220g, 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

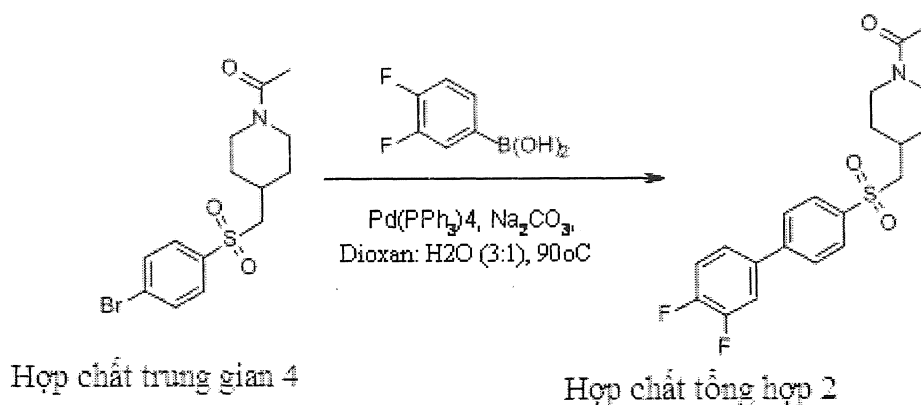
Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 394,10 [M + H]^+$.

HPLC (xem phương pháp chung): Thời gian lưu: 8,03 phút; Độ tinh khiết: 99,75%.

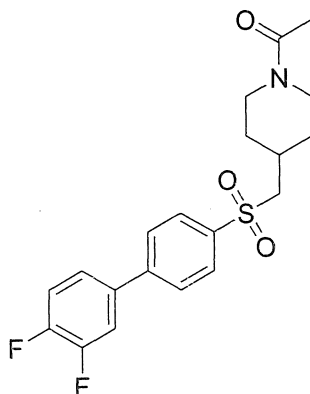
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 7,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 4,19 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,71 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,28 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,98 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,87 - 1,72 (m, 2H), 1,32 - 1,20 (m, 1H), 1,20 - 1,07 (m, 1H).

Sơ đồ tổng hợp 3



Hợp chất tổng hợp 2

1-(4-(((3',4'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)methyl)piperidin-1-yl)ethan-1-one
(NASMP-02)



Bổ sung axit (3,4-diflophenyl)boronic (0,263g, 1,66mmol) và natri cacbonat (0,367g, 3,46mmol) trong hỗn hợp của 1,4-dioxan: nước (3:1, 13mL) vào ống phản ứng chứa dung dịch chứa 1-(4-(((4-bromphenyl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-yl) etan-1-on, hợp chất trung gian 4 (0,500g, 1,38mmol). Ống này được bịt kín và loại khí bằng cách sục nitơ trong 5 phút, sau đó bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,159g, 0,138mmol) vào hỗn hợp phản ứng trong môi trường nitơ và quá trình sục bằng nitơ được tiếp tục trong 5 phút nữa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ trong môi trường nitơ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 50% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và lọc qua đệm celite. Đệm celite này được rửa bằng etyl axetat (2 x 100mL). Lớp hữu cơ thu gom được được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (CombiFlash®, gradient 10-50% etyl axetat trong hexan). Hợp chất thu được được tinh chế tiếp bằng cách nghiền với dietyl ete (25mL) và *n*-pentan (50mL), chất rắn được lọc ra và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (hợp chất tổng hợp 2) (0,410g, 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

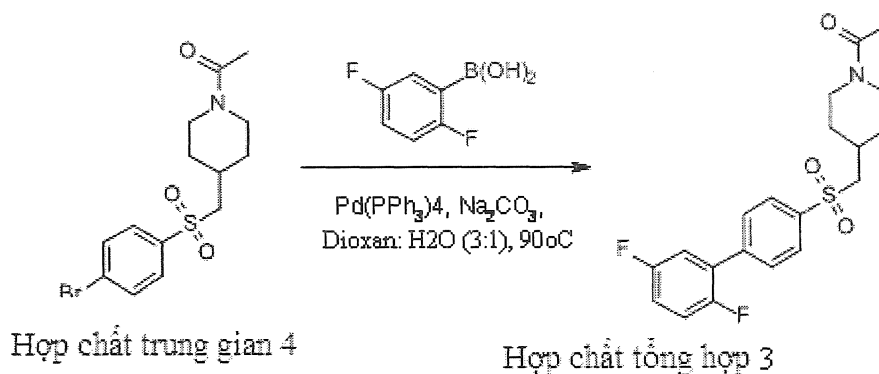
Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 393,85 [M + H]^+$.

HPLC (xem phương pháp chung): Thời gian lưu: 8,06 phút; Độ tinh khiết: 99,22%.

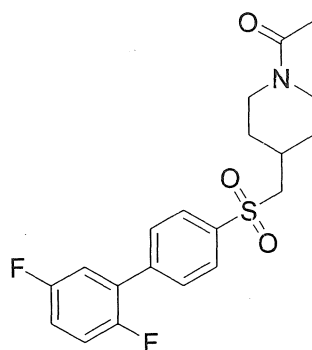
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,98 (s, 4H), 7,97 - 7,88 (m, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 4,21 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,72 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,36 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,00 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,60 - 2,50 (m, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,84 - 1,70 (m, 2H), 1,30 - 1,19 (m, 1H), 1,19 - 1,05 (m, 1H).

Sơ đồ tổng hợp 4



Hợp chất tổng hợp 3

1-(4-(((2',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-yl)etan-1-on
(NASMP-03)



Bổ sung axit (2,5-diflophenyl)boronic (0,263g, 1,66mmol) và natri cacbonat (0,367g, 3,46mmol) trong hỗn hợp của 1,4-dioxan: nước (3:1, 13mL) vào ống phản ứng chứa dung dịch chứa 1-(4-(((4-bromphenyl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-yl)etan-1-on, hợp chất trung gian 4 (0,500g, 1,38mmol). Ống này được bịt kín và loại khí bằng cách sục nitơ trong 10 phút, sau đó bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,159g, 0,138mmol) vào hỗn hợp phản ứng trong môi trường nitơ và quá trình sục bằng nitơ được tiếp tục trong 5 phút nữa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ trong môi trường nitơ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 50% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và lọc qua đệm celite. Đệm celite này được rửa bằng etyl axetat (2 x 100mL). Lớp hữu cơ thu gom được được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (CombiFlash®, gradient 10-50% etyl axetat trong hexan). Hợp chất thu được được tinh chế tiếp bằng

cách nghiền với dietyl ete và *n*-pentan (50mL), lọc và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (hợp chất tổng hợp 3) (0,430g, 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

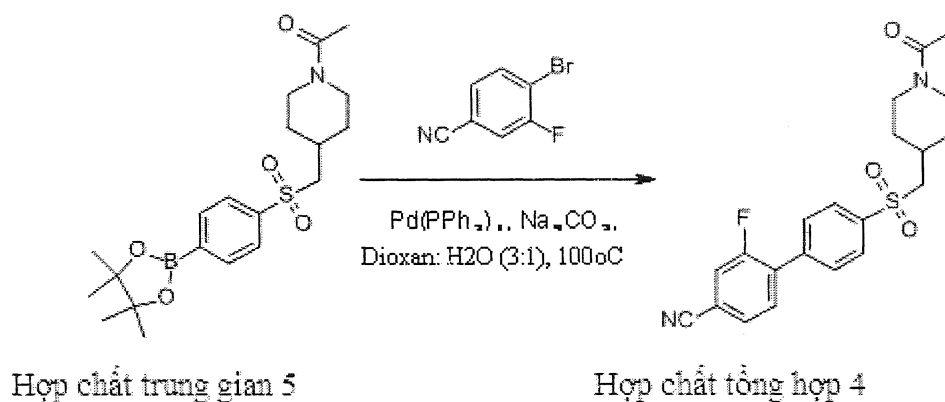
Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 394,05 [M + H]^+$.

HPLC (xem phương pháp chung): Thời gian lưu: 7,79 phút; Độ tinh khiết: 99,43%.

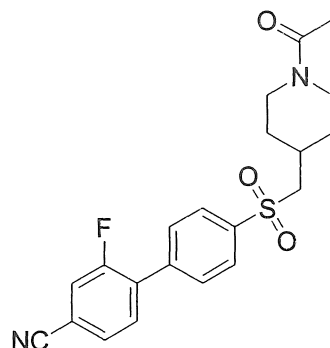
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,87 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 4,23 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,74 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,38 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,02 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,57 (t, $J = 12,4$ Hz, 1H), 2,14 - 2,03 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,80 (dd, $J = 13,6$ & 22,8 Hz, 2H), 1,32 - 1,20 (m, 1H), 1,20 - 1,06 (m, 1H).

Sơ đồ tổng hợp 5



Hợp chất tổng hợp 4

4'-(((1-axetylpiiperidin-4-yl)metyl)sulfonyl)-2-flo-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitrit
(NASMP-04)



Bổ sung 4-brom-3-flobenzonitril (0,405g, 2,03mmol) và natri cacbonat (0,487g, 4,60mmol) trong hỗn hợp của 1,4-dioxan-nước (3:1, 13mL) vào ống phản ứng chứa dung dịch chứa 1-(4-(((4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-yl)etan-1-on, hợp chất trung gian 5 (0,750g, 1,84mmol). Ống này được bịt kín và loại khí bằng cách sục argon trong 10 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,210g, 0,180mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong môi trường argon và quá trình sục bằng argon được tiếp tục trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 10% metanol trong DCM]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rây 230-400, gradient 0-5% metanol trong DCM) để thu được hợp chất mong muốn (hợp chất tổng hợp 4) (0,210g, 29%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

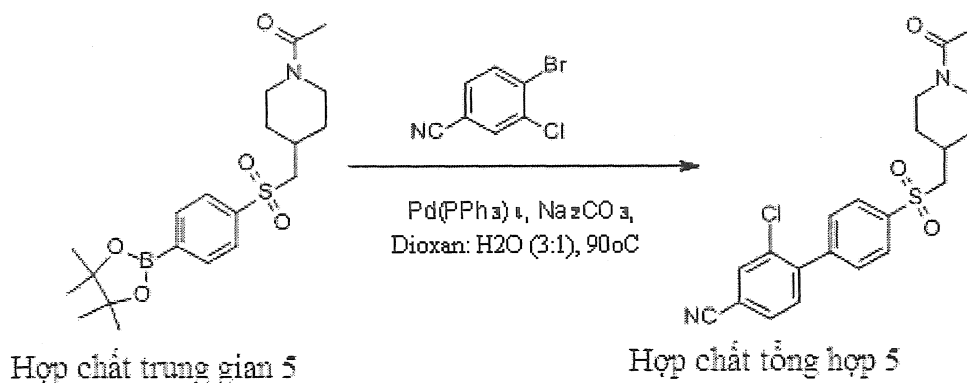
Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 401,10 [M + H]^+$.

HPLC (xem phương pháp chung): Thời gian lưu: 7,63 phút; Độ tinh khiết: 99,25%.

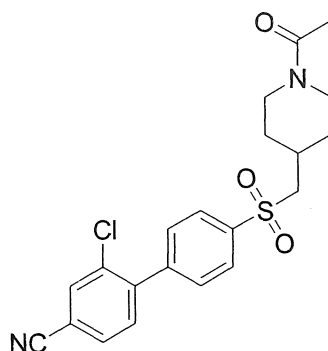
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,08 - 8,03 (m, 3H), 7,91 - 7,81 (m, 4H), 4,23 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,73 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,39 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,06 - 2,98 (m, 1H), 2,61 - 2,50 (m, 1H), 2,15 - 2,04 (br m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,87 - 1,73 (m, 2H), 1,31 - 1,20 (m, 1H), 1,20 - 1,07 (m, 1H).

Sơ đồ tổng hợp 6



Hợp chất tổng hợp 5

4'-(((1-acetylpiperidin-4-yl)methyl)sulfonyl)-2-chloro-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril
(NASMP-05)



Bổ sung 4-brom-3-clobenzonitril (0,438g, 2,03mmol) và natri cacbonat (0,487g, 4,60mmol) trong hỗn hợp của 1,4-dioxan-nước (3:1, 13mL) vào ống phản ứng chứa dung dịch chứa 1-(4-(((4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)sulfonyl)methyl)piperidin-1-yl)etan-1-on, hợp chất trung gian 5 (0,750g, 1,84mmol). Ống này được bịt kín và loại khí bằng cách sục argon trong 15 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,213g, 0,184mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong môi trường argon và quá trình sục bằng argon được tiếp tục trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 10% metanol trong DCM]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rây 230-400, gradient 0-5% metanol trong DCM). Sản phẩm này được tinh chế tiếp bằng HPLC

điều chế (pha động: 0,5% axit formic trong hỗn hợp của axetonitril/nước; pha rắn: C₁₈ silic oxit) để thu được hợp chất mong muốn (hợp chất tổng hợp 5) (0,250g, 32%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

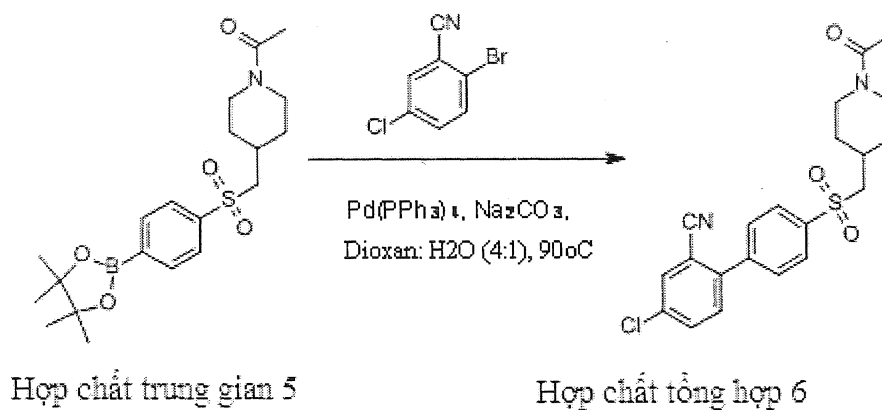
Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 417,10 [M + H]^+$.

HPLC (xem phương pháp chung): Thời gian lưu: 8,01 phút; Độ tinh khiết: 99,52%.

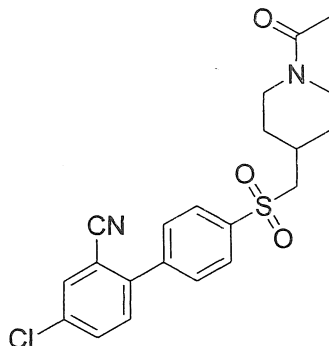
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,24 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,22 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,73 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,38 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,05 - 2,97 (m, 1H), 2,60 - 2,50 (m, 1H), 2,16 - 2,04 (br m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,86 - 1,70 (m, 2H), 1,32 - 1,20 (m, 1H), 1,20 - 1,05 (m, 1H).

Sơ đồ tổng hợp 7



Hợp chất tổng hợp 6

4'-(((1-axetylpiiperidin-4-yl)metyl)sulfonyl)-4-clo-[1,1'-biphenyl]-2-carbonitril
(NASMP-06)



Bổ sung natri cacbonat (0,68g, 6,42mmol) trong hỗn hợp của 1,4-dioxan và nước (4:1, 15mL) vào ống phản ứng chứa dung dịch chứa 2-brom-5-clobenzonitril (0,60g, 2,77mmol), 1-(4-(((4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)sulfonyl)methyl)piperidin-1-yl)etan-1-on, hợp chất trung gian 5 (1,35g, 3,32mmol). Ống này được bịt kín và loại khí bằng cách sục argon trong 15 phút, sau đó bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,32g, 0,27mmol) vào hỗn hợp phản ứng trong môi trường argon và sau đó sục bằng argon trong 5 phút. Phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 80% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, lọc qua đệm celite và đệm celite này được rửa bằng etyl axetat (300mL). Dịch lọc hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rây 230-400, gradient 50% etyl axetat trong hexan sau đó 60% etyl axetat trong DCM) để thu được hợp chất này được khuấy trong dietyl ete (25mL). Chất rắn được lọc, rửa bằng dietyl ete (50mL), pentan (50mL) và làm khô trong điều kiện áp suất giảm đến khô để thu được hợp chất mong muốn (hợp chất tổng hợp 6) (0,61 g 53%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Số liệu phân tích:

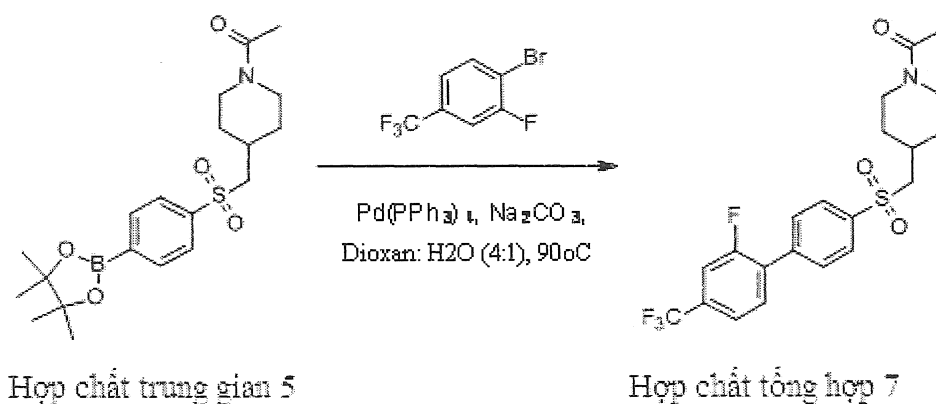
LCMS (ESI) $m/z = 416,90 [M + H]^+$.

HPLC (xem phương pháp chung): Thời gian lưu: 7,99 phút; Độ tinh khiết: 98,11%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8,23 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,93 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,22 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,73 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,41 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,06 - 2,97

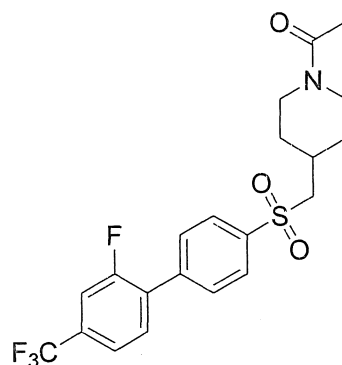
(m, 1H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,85 - 1,72 (m, 2H), 1,32 - 1,06 (m, 2H).

Sơ đồ tổng hợp 8



Hợp chất tổng hợp 7

1-(4-(((2'-flo-4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl) methyl)piperidin-1-yl)etan-1-on (NASMP-07)



Bổ sung natri cacbonat (0,653g, 6,17mmol) trong hỗn hợp của 1,4-dioxan và nước (4:1, 15mL) vào ống phản ứng chứa dung dịch chứa 1-brom-2-flo-4-(triflometyl)benzen (0,60g, 2,47mmol), 1-(4-(((4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)sulfonyl)methyl)piperidin-1-yl)etan-1-on, hợp chất trung gian 5 (1,21g, 2,96mmol). Ống này được bịt kín và loại khí bằng cách sục argon trong 15 phút, sau đó bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,29g, 0,25mmol) vào hỗn hợp phản ứng và sau đó sục bằng argon trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 80% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm

celite và đệm celite này được rửa bằng etyl axetat (2 x 150mL). Dịch lọc hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (CombiFlash®, gradient 50% etyl axetat trong hexan, sau đó 60% etyl axetat trong DCM) để thu được hợp chất này được khuấy trong dietyl ete (20mL) trong 15 phút. Chất rắn được lọc ra và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (hợp chất tổng hợp 7) (0,31g, 28%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

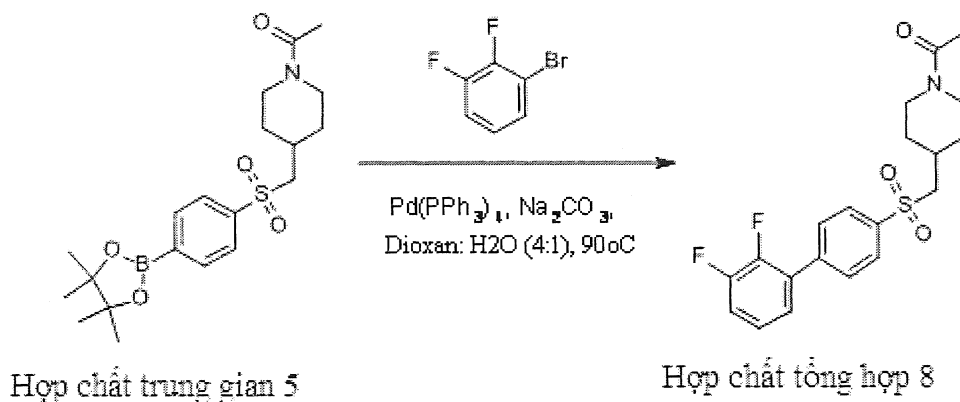
Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 443,90 [M + H]^+$.

HPLC (xem phương pháp chung): Thời gian lưu: 8,60 phút; Độ tinh khiết: 99,66%.

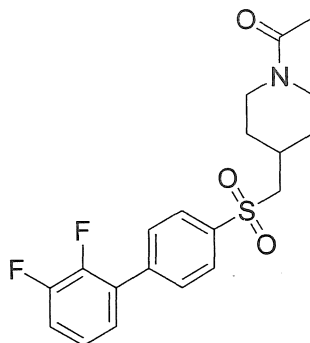
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,92 - 7,83 (m, 4H), 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,74 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,40 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,06 - 2,98 (m, 1H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,15 - 2,04 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,88 - 1,73 (m, 2H), 1,32 - 1,20 (m, 1H), 1,20 - 1,06 (m, 1H).

Sơ đồ tổng hợp 9



Hợp chất tổng hợp 8

1-(4-(((2',3'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-yl)etan-1-on
(NASMP-08)



Bổ sung natri cacbonat (0,82g, 7,77mmol) trong hỗn hợp của 1,4-dioxan và nước (4:1, 15mL) vào ống phản ứng chứa dung dịch chứa 1-brom-2,3-diflobenzen (0,60g, 3,11mmol), 1-(4-(((4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)sulfonyl)methyl)piperidin-1-yl)etan-1-on, hợp chất trung gian 5 (1,52g, 3,73mmol). Ống này được bịt kín và loại khí bằng cách sục argon trong 30 phút, sau đó bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,36g, 0,31mmol) vào hỗn hợp phản ứng và sục tiếp bằng argon trong 5 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 100% etyl axetat]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, lọc qua đệm celite, đệm celite được rửa bằng etyl axetat (50mL) và dịch lọc hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (CombiFlash®, gradient 0-100% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất mong muốn (hợp chất tổng hợp 8) (0,30g, 25%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

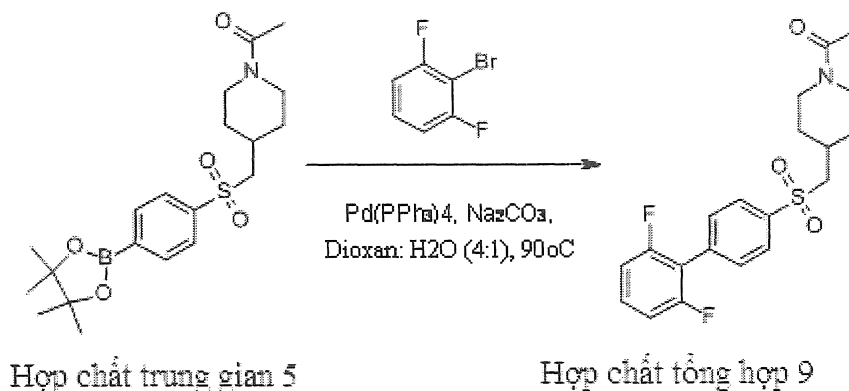
Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 393,95 [M + H]^+$.

HPLC (xem phương pháp chung): Thời gian lưu: 7,98 phút; Độ tinh khiết: 95,43%.

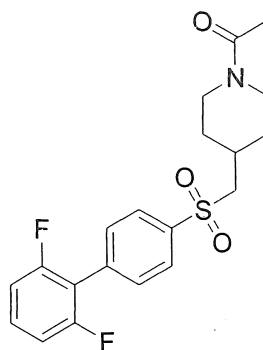
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,84 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 4,20 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,70 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,35 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,03 - 2,95 (m, 1H), 2,57 - 2,48 (m, 1H), 2,12 - 2,00 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,84 - 1,70 (m, 2H), 1,29 - 1,18 (m, 1H), 1,18 - 1,04 (m, 1H).

Sơ đồ tổng hợp 10



Hợp chất tổng hợp 9

1-(4-(((2',6'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-yl)etan-1-on
(NASMP-09)



Bổ sung natri cacbonat (0,686g, 6,47mmol) trong hỗn hợp của 1,4-dioxan và nước (4:1, 50mL) vào ống phản ứng chứa dung dịch chứa 2-brom-1,3-diflobenzen (0,500g, 2,59mmol), 1-(4-(((4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-yl)etan-1-on, hợp chất trung gian 5 (2,109g, 5,18mmol). Ống này được bịt kín và loại khí bằng cách sục argon trong 10 phút, sau đó bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,299g, 0,259mmol) vào hỗn hợp phản ứng trong môi trường argon và quá trình sục bằng argon được tiếp tục trong 5 phút nữa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ trong môi trường argon. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 5% metanol trong DCM]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm celite và đệm celite này được rửa bằng etyl axetat (2 x 150mL). Dịch lọc hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rây 230-400, gradient 100% DCM sau đó 20-50% etyl axetat trong DCM). Hợp chất thu được được tinh chế tiếp bằng cách khuấy trong dietyl ete (20mL) trong 15 phút sau đó

nghiên thành bột bằng 10% etyl axetat trong dietyl ete (15mL). Chất rắn được lọc ra và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (hợp chất tổng hợp 9) (0,190g, 19%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

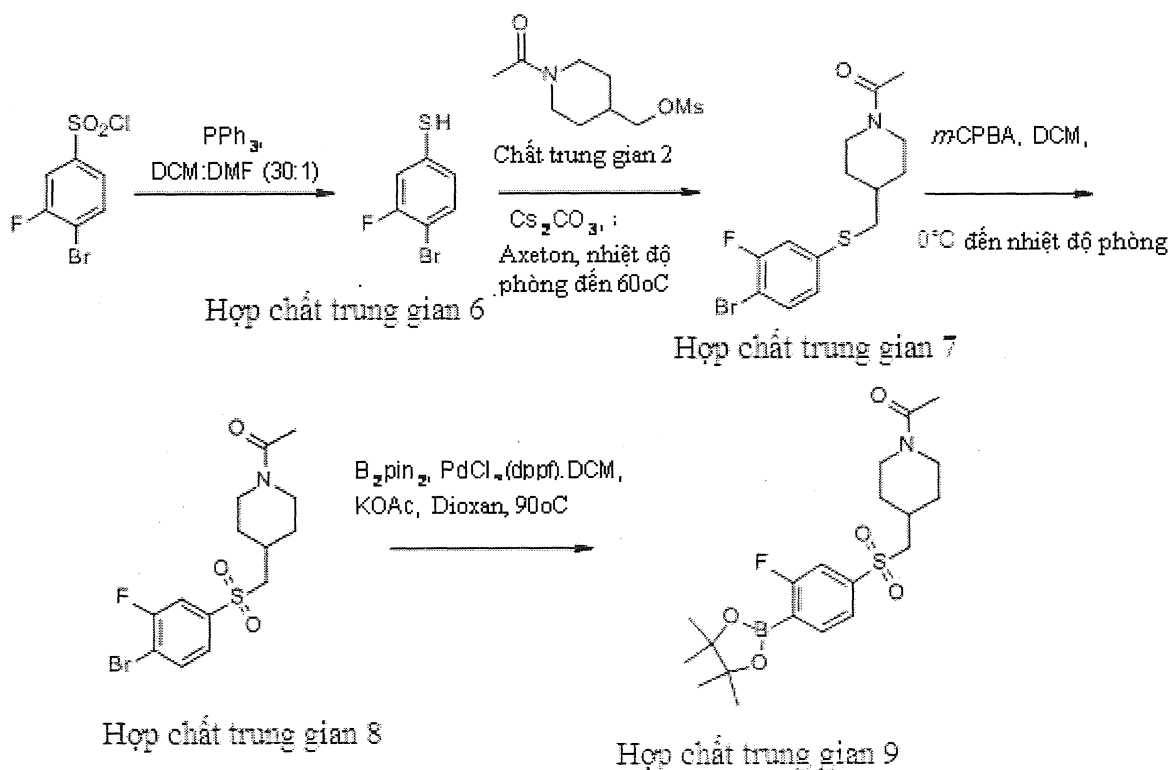
Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 394,00 [M + H]^+$.

HPLC (xem phương pháp chung): Thời gian lưu: 7,88 phút; Độ tinh khiết: 98,49%.

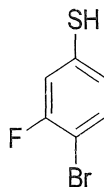
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,60 - 7,50 (m, 1H), 7,29 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,23 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,39 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,03 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,58 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,17 - 2,04 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,80 (dd, $J = 12,4$ & 25,2 Hz, 2H), 1,32 - 1,20 (m, 1H), 1,20 - 1,06 (m, 1H).

Sơ đồ tổng hợp 11



Hợp chất trung gian 6

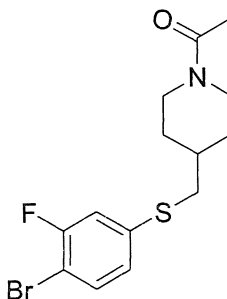
4-brom-3-flobenzthiol



Bổ sung 4-brom-3-flobenzensulfonyl clorua (3,00g, 10,97mmol) từng giọt vào dung dịch triphenylphosphin (8,63g, 32,91mmol) trong DCM (30mL) và DMF (1mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 10% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch nước HCl 1 M (50mL) vào hỗn hợp phản ứng và các lớp được phân tách. Lớp hữu cơ được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Phần còn lại được bổ sung vào trong dung dịch NaOH 1M trong nước (50mL) và hỗn hợp này được lọc qua đệm celite. Dịch lọc được rửa bằng dietyl ete (3 x 50mL), trung hòa bằng dung dịch HCl 1M trong nước (60mL) và chiết bằng dietyl ete (3 x 50mL). Lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô để thu được hợp chất trung gian 6 (1,41g, hợp chất thô) dưới dạng dầu không màu. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 7

1-(4-(((4-brom-3-flophenyl)thio)metyl)piperidin-1-yl)etan-1-on



Xesi cacbonat (3,73g, 11,46mmol) được bổ sung vào dung dịch 4-brom-3-flobenzthiol, hợp chất trung gian 6 (1,30g, 6,31mmol) trong axeton (40mL) trong môi trường argon ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. (1-axetyl-piperidin-4-yl)metyl metansulfonat, hợp chất trung gian 2 (1,35g, 5,73mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được này ở nhiệt độ phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng

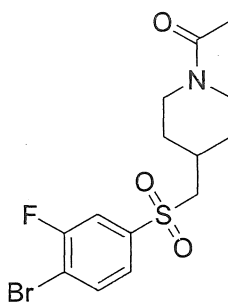
được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 50% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, lọc qua đệm celite và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (CombiFlash®, gradient 10-50% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất trung gian 7 (1,63g, 82%) dưới dạng dầu đặc màu vàng xám.

Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 348,05$ $[M + H]^+$ (^{81}Br).

Hợp chất trung gian 8

1-(4-(((4-brom-3-flophenyl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-yl)etan-1-on



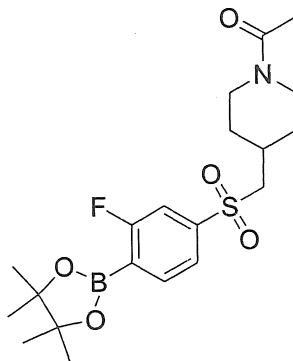
Axit *meta*-cloperbenzoic (60%) (3,98g, 13,86mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa 1-(4-(((4-brom-3-flophenyl)thio)metyl)piperidin-1-yl)etan-1-on, hợp chất trung gian 7 (1,60g, 4,62mmol) trong DCM (40mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 5% Metanol trong DCM]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa (25mL), các lớp được phân tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (2 x 25mL). Lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô để thu được hợp chất trung gian 8 (1,63g, hợp chất thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 377,80$ $[M + H]^+$ (^{79}Br).

Hợp chất trung gian 9

1-(4-(((3-flu-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-yl)etan-1-on

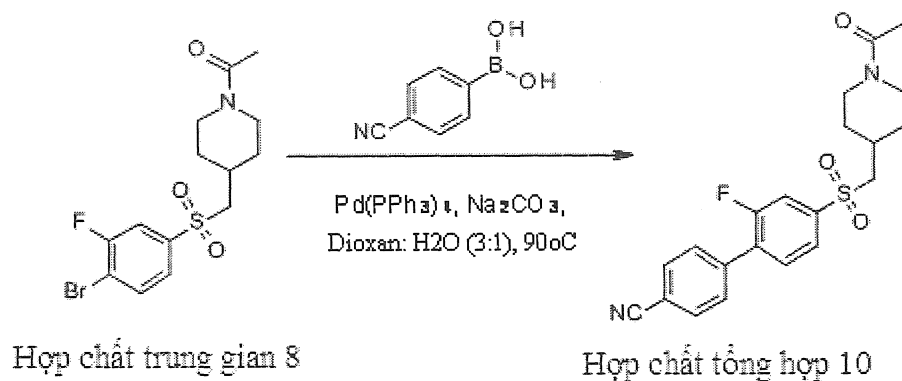


Ổng phản ứng được nạp dung dịch chứa 1-(4-(((4-brom-3-flophenyl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-yl)etan-1-on, hợp chất trung gian 8 (1,60g, 4,23mmol), bis(pinacolato)diboran (1,29g, 5,07mmol) và kali axetat (1,25g, 12,69mmol) trong 1,4-dioxan (25mL). Ổng này được bít kín và loại khí bằng cách sục khí nitơ trong 15 phút sau đó bổ sung 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi (II) diclorua, phức hợp DCM (0,104g, 0,126mmol) vào hỗn hợp phản ứng trong môi trường nitơ và quá trình sục bằng nitơ được tiếp tục trong 5 phút nữa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 5% metanol trong DCM]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, lọc qua đệm celite và rửa bằng etyl axetat (75mL). Dịch lọc hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Phần còn lại thu được được khuấy trong pentan (2 x 25mL), dung môi được lắng gạn và chất rắn được làm khô trong điều kiện áp suất giảm đến khô để thu được hợp chất trung gian 9 (3,01g, hợp chất thô) dưới dạng chất rắn màu nâu sẫm. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Số liệu phân tích:

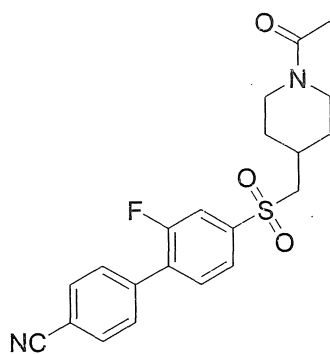
LCMS (ESI) $m/z = 343,90$ $[M + H]^+$ (tương ứng axit boronic).

Sơ đồ tổng hợp 12



Hợp chất tổng hợp 10

4'-(((1-axetyl-piperidin-4-yl)methyl)sulfonyl)-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril
(NASMP-10)



Bổ sung axit (4-xyanophenyl)boronic (0,427g, 2,91mmol) và natri cacbonat (0,700g, 6,61mmol) trong hỗn hợp của 1,4-dioxan-nước (3:1, 13mL) vào ống phản ứng chứa dung dịch chứa 1-(4-(((4-brom-3-flophenyl) sulfonyl)methyl)piperidin-1-yl)etan-1-on, hợp chất trung gian 8 (1,00g, 2,64mmol). Ống này được bịt kín và loại khí bằng cách sục argon trong 10 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,306g, 0,264mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong môi trường argon và quá trình sục bằng argon được tiếp tục trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 12 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 10% metanol trong DCM]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rây 230-400, gradient 0-10% metanol trong DCM) để thu được hợp chất mong muốn (hợp chất tổng hợp 10) (0,450g, 43%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

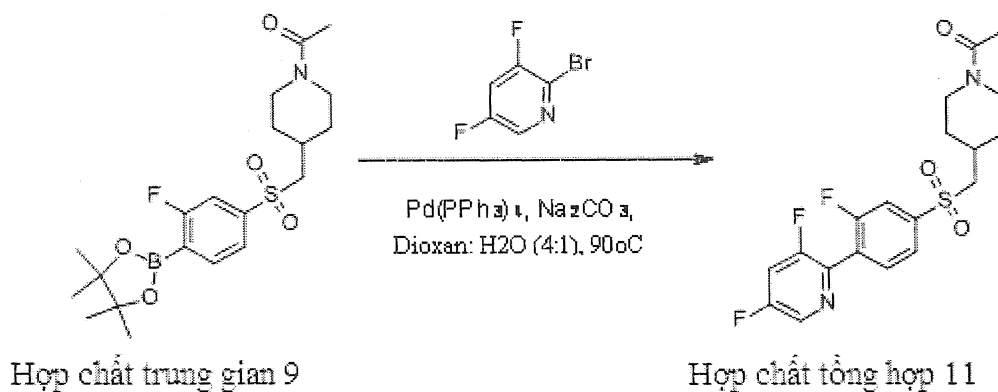
Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 401,05 [M + H]^+$.

HPLC (xem phương pháp chung): Thời gian lưu: 7,86 phút; Độ tinh khiết: 98,37%.

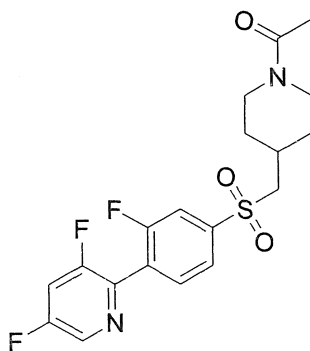
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,96 - 7,86 (m, 3H), 7,84 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,23 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,74 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,45 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,07 - 2,98 (m, 1H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,15 - 2,04 (br m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,88 - 1,73 (m, 2H), 1,32 - 1,20 (m, 1H), 1,20 - 1,08 (m, 1H).

Sơ đồ tổng hợp 13



Hợp chất tổng hợp 11

1-(4-(((4-(3,5-diflopyridin-2-yl)-3-flophenyl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-yl)etan-1-on (NASMP-11)



Bổ sung natri cacbonat (0,76g, 7,17mmol) trong hỗn hợp của 1,4-dioxan-nước (4:1, 15mL) vào ống phản ứng chứa dung dịch chứa 2-brom-3,5-diflopyridin (0,60g, 3,09mmol),

1-(4-(((3-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-

yl)phenyl)sulfonyl)methyl)piperidin-1-yl)etan-1-on, hợp chất trung gian 9 (1,45g, 3,40mmol). Ống này được bịt kín và loại khí bằng cách sục khí argon trong 15 phút sau đó bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,36g, 0,30mmol) vào hỗn hợp phản ứng trong môi trường argon và quá trình sục bằng argon được tiếp tục trong 5 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 70% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, lọc qua đệm celite và đệm celite này được rửa bằng etyl axetat (2 x 150mL). Lốp hữu cơ thu gom được được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (CombiFlash®, gradient 50-100% etyl axetat trong hexan). Hợp chất này được nghiền thành bột bằng diethyl ete (25mL), chất rắn được lọc ra và làm khô. Hợp chất này được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế (pha động: 0,5% axit formic trong hỗn hợp của axetonitril/nước; pha rắn: C₁₈ silic oxit). Sản phẩm thu được được hòa tan bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (25mL) và chiết bằng DCM (3 x 50mL). Lốp hữu cơ thu gom được được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô để thu được hợp chất mong muốn (hợp chất tổng hợp 11) (0,39g, 31%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

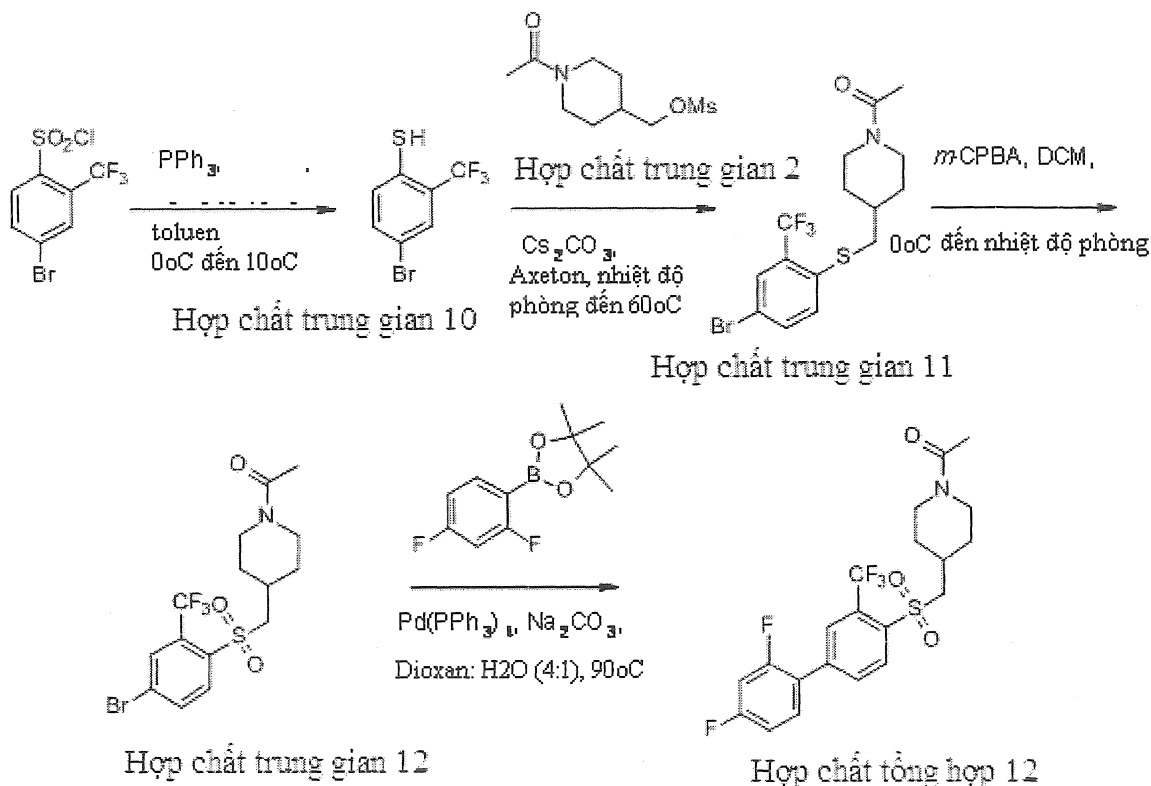
Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 412,90 [M + H]^+$.

HPLC (xem phương pháp chung): Thời gian lưu: 7,43 phút; Độ tinh khiết: 97,73%.

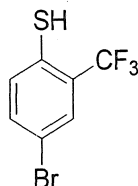
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,71 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,19 - 8,14 (m, 1H), 7,95 - 7,86 (m, 3H), 4,20 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,71 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,44 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,04 - 2,92 (m, 1H), 2,60 - 2,50 (m, 1H), 2,21 - 2,02 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,83 - 1,70 (m, 2H), 1,30 - 1,05 (m, 2H).

Sơ đồ tổng hợp 14



Hợp chất trung gian 10

4-brom-2-(triflormetyl)benzenethiol

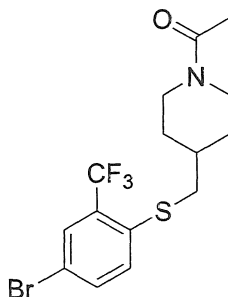


Dung dịch chứa triphenylphosphin (9,72g, 37,09mmol) trong toluen (8mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch được khuấy chứa 4-brom-2-(triflormetyl)benzenesulfonyl clorua (4,00g, 12,36mmol) trong toluen (20mL) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C đến 10°C trong 45 phút. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động, 25% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước (8mL), chất kết tủa thu được được lọc và dịch lọc được bổ sung vào phễu tách. Sau đó, dung dịch KOH 1N trong nước (20mL) được bổ sung vào dịch lọc, theo dõi được ba lớp, và lớp trên cùng được loại ra. Các lớp còn lại được chiết bằng toluen (2 x 50mL) và lớp toluen được loại ra. Lớp nước được axit hóa đến độ pH khoảng 3 bằng axit xitric và chiết bằng etyl axetat (3 x 50mL). Lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (50mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô

trong điều kiện áp suất giảm đến khô để thu được hợp chất trung gian 10 (3,00g, hợp chất thô) dưới dạng chất lỏng màu nâu. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 11

1-(4-(((4-brom-2-(triflometyl)phenyl)thio)metyl)piperidin-1-yl)etan-1-on



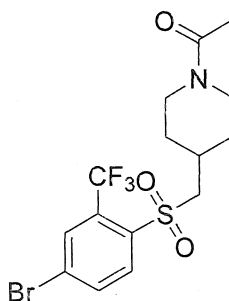
Bổ sung xesi cacbonat (6,92g, 21,24mmol) và dung dịch chứa (1-axetyl-piperidin-4-yl)metyl metansulfonat, hợp chất trung gian 2 (2,50g, 10,62mmol) trong axeton (5mL) vào dung dịch được khuấy chứa 4-brom-2-(triflometyl)benzenthio, hợp chất trung gian 10 (3,00g, 11,68mmol) trong axeton (20mL) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 70% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, lọc qua đệm celite và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (100-200, gradient 0-70% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất trung gian 11 (3,50 g 83%) dưới dạng dầu màu vàng.

Số liệu phân tích:

LCMS (ESI): $m/z = 398,15 [M + H]^+$ (^{81}Br).

Hợp chất trung gian 12

1-(4-(((4-brom-2-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-yl)etan-1-on



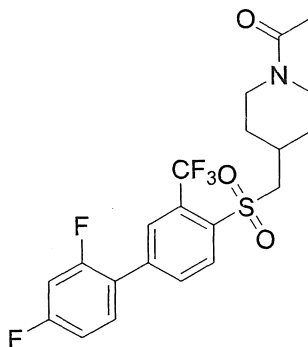
Axit *meta*-cloperbenzoic (60%) (4,57g, 26,49mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch được khuấy chứa 1-(4-(((4-brom-2-(triflometyl)phenyl)thio)metyl)piperidin-1-yl)etan-1-on, hợp chất trung gian 11 (3,50g, 8,83mmol) trong DCM (35mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 80% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa và các lớp được phân tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (2 x 50mL) và nước muối (50mL). Lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô để thu được hợp chất trung gian 12 (3,00 g) dưới dạng dầu màu vàng. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Số liệu phân tích:

LCMS (ESI): $m/z = 429,85 [M + H]^+$ (^{81}Br).

Hợp chất tổng hợp 12

1-(4-(((2',4'-diflo-3-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-yl)etan-1-on (NASMP-12)



Bổ sung 2-(2,4-diflophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,67g, 2,80mmol) và natri cacbonat (0,61g, 5,83mmol) vào ống phản ứng chứa dung dịch chứa 1-(4-(((4-brom-2-(triflometyl)phenyl) sulfonyl)metyl)piperidin-1-yl)etan-1-on, hợp chất trung gian 12 (1,00g, 2,33mmol), trong hỗn hợp của 1,4-dioxan và nước (4:1, 15mL). Ống này được bịt kín và loại khí bằng cách sục argon trong 15 phút, sau đó bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,27g, 0,23mmol) vào hỗn hợp phản ứng và sục tiếp bằng argon trong 5 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 70% etyl axetat

trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và lọc qua đệm celite và đệm celite được rửa bằng etyl axetat (50mL). Dịch lọc hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rây 230-400, gradient 0-100% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất mong muốn (hợp chất tổng hợp 12) (0,24g, 22%) dưới dạng chất rắn dính màu trắng.

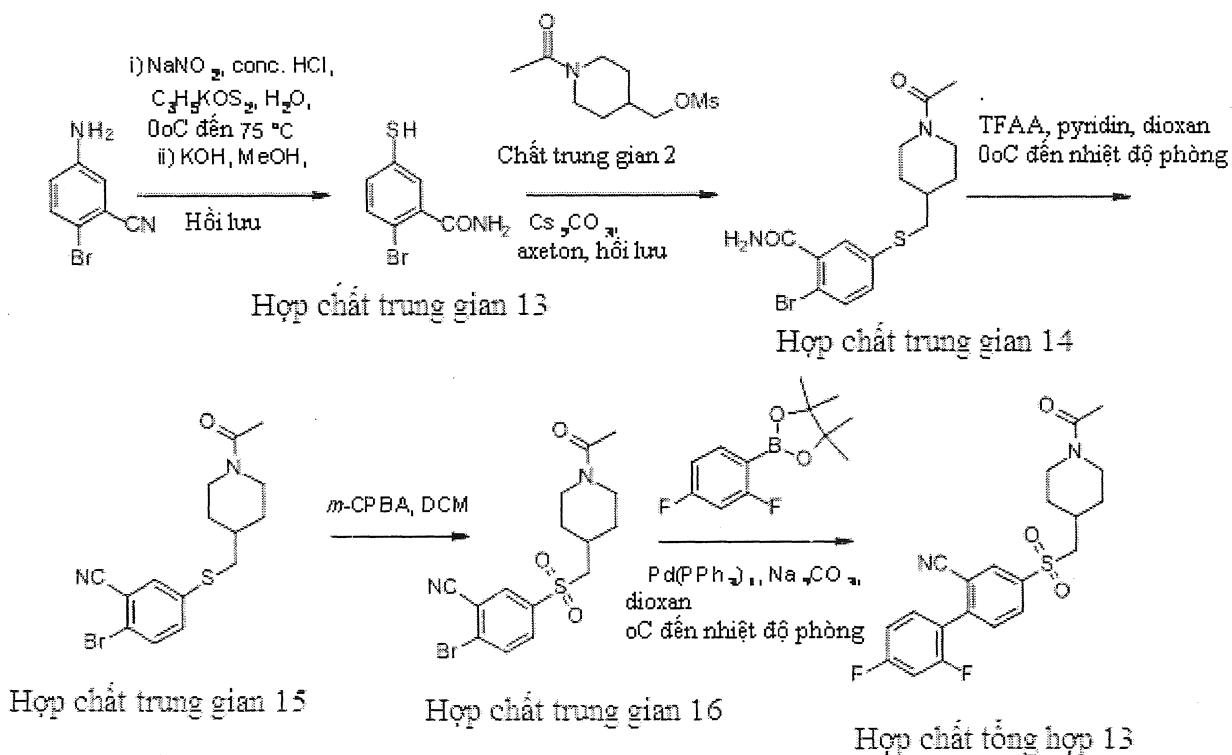
Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 461,90 [M + H]^+$.

HPLC (xem phương pháp chung): Thời gian lưu: 8,65 phút; Độ tinh khiết: 98,14%.

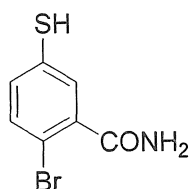
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,31 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,83 - 7,75 (m, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 4,26 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,40 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,10 - 3,00 (m, 1H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,90 - 1,75 (m, 2H), 1,35 - 1,10 (m, 2H).

Sơ đồ tổng hợp 15



Hợp chất trung gian 13

2-brom-5-mercaptopbenzamid



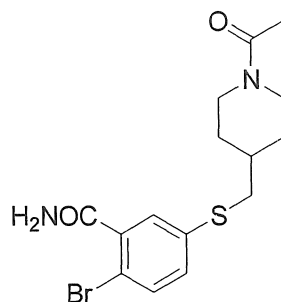
5-amino-2-brombenzonitril (2,00g, 10,15mmol) được hòa tan trong dung dịch HCl đậm đặc (4mL) và làm mát trong bể nước đá đến nhiệt độ 0°C. Dung dịch chứa NaNO₂ (0,728g, 10,55mmol) trong nước (6mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng trong 10 phút. Sau đó, dung dịch muối diazoni lạnh được bổ sung vào dung dịch chứa kali O-etyl xanthat (3,31g, 20,30mmol) trong nước (6mL). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 75°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 0°C và kiểm hóa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa đến pH 8. Hỗn hợp này được chiết bằng dietyl ete (3 x 50mL). Lớp hữu cơ thu gom được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Phần còn lại được hòa tan trong metanol (70mL) và bổ sung vào đó viên KOH vừa được nghiền (2,84g, 50,75mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu trong 17 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm. Nước (40mL) được bổ sung vào phần còn lại thu được và hỗn hợp thu được được rửa bằng dietyl ete (50mL). Lớp nước được axit hóa đến pH 1-2 bằng cách bổ sung từng giọt dung dịch H₂SO₄ 3N và chiết bằng DCM (3 x 50mL). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước (50mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô để thu được hợp chất trung gian 13 (1,20g, hợp chất thô) dưới dạng dầu màu vàng. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 233,85$ [M + H]⁺ (⁸¹Br).

Hợp chất trung gian 14

5-(((1-axetylpiiperidin-4-yl)metyl)thio)-2-brombenzamid



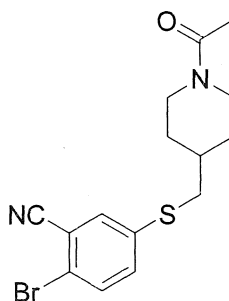
Xesi cacbonat (1,85g, 5,69mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy gồm 2-brom-5-mercaptobenzamid, hợp chất trung gian 13 (1,10g, 4,74mmol) và (1-axetylpiiperidin-4-yl)metyl metansulfonat, hợp chất trung gian 2 (1,12g, 4,74mmol) trong axeton (30mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 60% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong nước (60mL) và chiết bằng etyl axetat (3 x 50mL). Lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên natri sulphat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rây 100-200, gradient 10-50% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất trung gian 14 (1,55g, 88%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 370,95 [M + H]^+$ (^{79}Br).

Hợp chất trung gian 15

5-(((1-axetylpiiperidin-4-yl)metyl)thio)-2-brombenzonitril



Bổ sung từng giọt TFAA (0,626mL, 4,44mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 5-(((1-axetylpiiperidin-4-yl)metyl)thio)-2-brombenzamid, hợp chất trung gian 14 (1,50g,

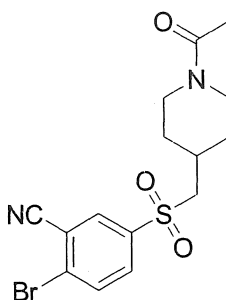
4,04mmol) và pyridin (0,652mL, 8,08mmol) trong 1,4-dioxan (30mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 1,5 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 50% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước (60mL) và chiết bằng etyl axetat (3 x 50mL). Lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên natri sulphat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rây 100-200, gradient 0-50% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất trung gian 15 (1,35g, 95%) dưới dạng dầu đặc màu vàng xám.

Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 352,95 [M + H]^+ (^{79}\text{Br})$.

Hợp chất trung gian 16

5-(((1-axetylpiiperidin-4-yl)metyl)sulfonyl)-2-brombenzonitril



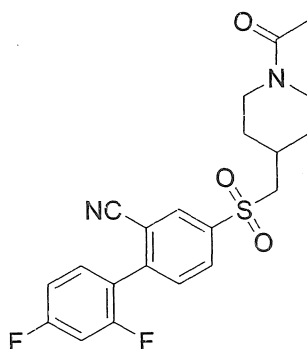
Bổ sung từng phần axit *meta*-cloperbenzoic (55%) (3,47g, 11,07mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 5-(((1-axetylpiiperidin-4-yl)metyl)thio)-2-brombenzonitril, hợp chất trung gian 15 (1,30g, 3,69mmol) trong DCM (30mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 60% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (70mL), rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (2 x 50mL) và nước muối (50mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rây 100-200, gradient 10-60% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất trung gian 16 (1,20g, 84%) dưới dạng dầu đặc màu nâu.

Số liệu phân tích:

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,44 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,41 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,03 - 2,94 (m, 1H), 2,58 - 2,48 (m, 1H), 2,08 - 1,95 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,79 - 1,67 (m, 2H), 1,25 - 1,01 (m, 2H).

Hợp chất tổng hợp 13

4-(((1-axetylpiiperidin-4-yl)metyl)sulfonyl)-2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-carbonitril (NASMP-13)



Bổ sung 2-(2,4-diflophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,897g, 3,73mmol) và natri cacbonat (0,825g, 7,78mmol) trong hỗn hợp của 1,4-dioxan: nước (5:1, 24mL) vào ống phản ứng chứa dung dịch chứa 5-(((1-axetylpiiperidin-4-yl)metyl)sulfonyl)-2-brombenzonitril, hợp chất trung gian 16 (1,20g, 3,11mmol). Ống này được bịt kín và loại khí bằng cách sục nitơ trong 15 phút sau đó bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,36g, 0,30mmol) trong môi trường nitơ và quá trình sục bằng nitơ được tiếp tục trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 60% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rây 100-200, gradient 10-60% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất mong muốn (hợp chất tổng hợp 13) (0,40g, 31%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

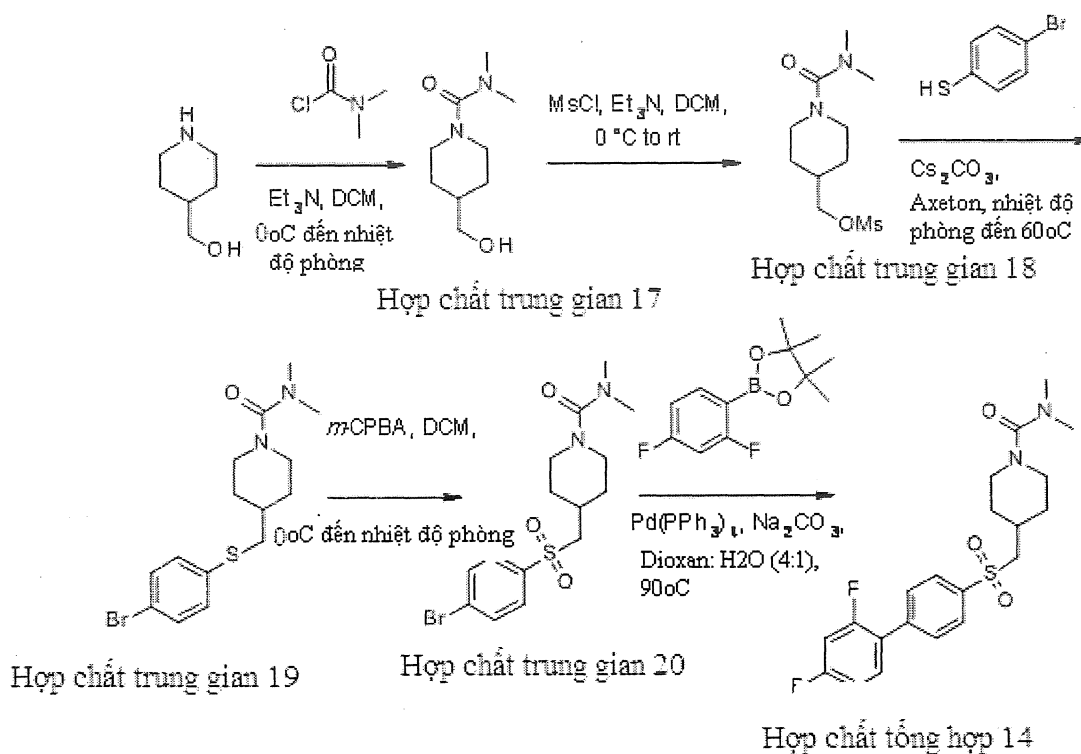
Số liệu phân tích:

LCMS (ESI): $m/z = 419,04$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

HPLC (xem phương pháp chung): Thời gian lưu: 7,87 phút; Độ tinh khiết: 98,52%.

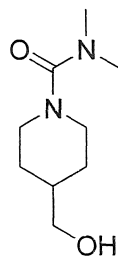
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,51 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,26 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 4,20 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,71 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,47 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,06 - 2,96 (m, 1H), 2,64 - 2,52 (m, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,85 - 1,70 (m, 2H), 1,30 - 1,19 (m, 1H), 1,17 - 1,05 (m, 1H).

Sơ đồ tổng hợp 16



Hợp chất trung gian 17

4-(hydroxymethyl)- N,N -dimethylpiperidin-1-carboxamid



Bổ sung triethylamin (12,70mL, 91,16mmol) vào dung dịch được khuấy chứa piperidin-4-ylmetanol (5,00g, 43,41mmol) trong DCM (50mL) và hỗn hợp phản ứng

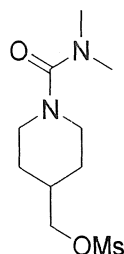
được khuấy trong 15 phút. Dimethylcarbamoyl clorua (4,19mL, 45,50mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 5% metanol trong DCM]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng bổ sung nước đá (50mL) và chiết bằng DCM (2 x 150mL). Lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô để thu được hợp chất trung gian 17 (5,05g, hợp chất thô) dưới dạng dầu đặc không màu. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 186,95 [M + H]^+$.

Hợp chất trung gian 18

(1-(dimethylcarbamoyl)piperidin-4-yl)metyl metansulfonat



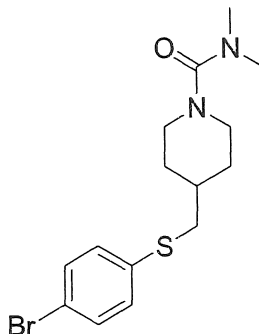
Bổ sung triethylamin (7,48mL, 53,68mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 4-(hydroxymetyl)-*N,N*-dimethylpiperidin-1-carboxamid, hợp chất trung gian 17 (5,00g, 26,84mmol) trong DCM (50mL) được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C sau đó bổ sung metansulfonyl clorua (2,28mL, 29,52mmol). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 5% metanol trong DCM]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước (50mL), các lớp được phân tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (50mL) và nước muối (50mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô để thu được hợp chất trung gian 18 (4,54g, hợp chất thô) dưới dạng dầu đặc không màu. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 265,20 [M + H]^+$.

Hợp chất trung gian 19

4-(((4-bromphenyl)thio)metyl)-*N,N*-dimethylpiperidin-1-carboxamit



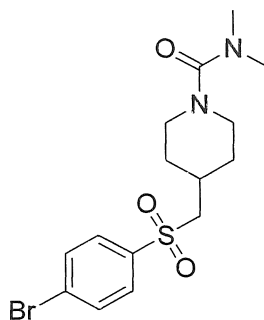
Xesi cacbonat (9,85g, 30,26mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 4-brombenzenthio (3,14g, 16,64mmol) trong axeton (70mL) trong môi trường argon và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. (1-(dimethylcarbamoyl)piperidin-4-yl)metyl metansulfonat, hợp chất trung gian 18 (4,00g, 15,13mmol) được bổ sung vào hỗn hợp thu được và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 50% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm celite và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (CombiFlash®, gradient 50-100% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất trung gian 19 (3,20g, 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 359,05 [M + H]^+ (^{81}\text{Br})$.

Hợp chất trung gian 20

4-(((4-bromphenyl)sulfonyl)metyl)-*N,N*-dimethylpiperidin-1-carboxamit



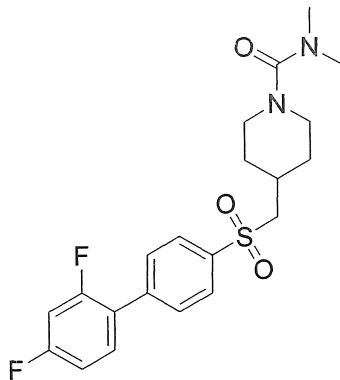
Axit *meta*-cloperbenzoic (60%) (7,48g, 26,02mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 4-(((4-bromphenyl)thio)metyl)-*N,N*-dimethylpiperidin-1-carboxamit, hợp chất trung gian 19 (3,10g, 8,67mmol) trong DCM (50mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 5% metanol trong DCM]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa (50mL), các lớp được phân tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (2 x 50mL). Lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô để thu được hợp chất trung gian 20 (3,00g, hợp chất thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 388,90$ $[M + H]^+$ (^{79}Br).

Hợp chất tổng hợp 14

4-(((2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)metyl)-*N,N*-dimethylpiperidin-1-carboxamit (NASMP-14)



Bổ sung 2-(2,4-diflophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,678g, 2,82mmol) và natri cacbonat (0,629g, 5,93mmol) trong hỗn hợp của 1,4-dioxan và nước (4:1, 15mL) vào ống phản ứng chứa dung dịch chứa 4-(((4-bromphenyl)sulfonyl)metyl)-*N,N*-dimetylpiperidin-1-carboxamit, hợp chất trung gian 20 (1,00g, 2,56mmol). Ống này được bịt kín và loại khí bằng argon trong 15 phút, sau đó bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,296g, 0,25mmol) trong môi trường argon và quá trình sục bằng argon được tiếp tục trong 5 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 60% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm celite và đệm celite này được rửa bằng etyl axetat (2 x 150mL). Dịch lọc hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (CombiFlash®, gradient 50-100% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất, chất này được khuấy trong dietyl ete (25mL) trong 15 phút. Chất rắn được lọc, rửa bằng dietyl ete (15mL) và pentan (15mL), và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (hợp chất tổng hợp 14) (0,69g, 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

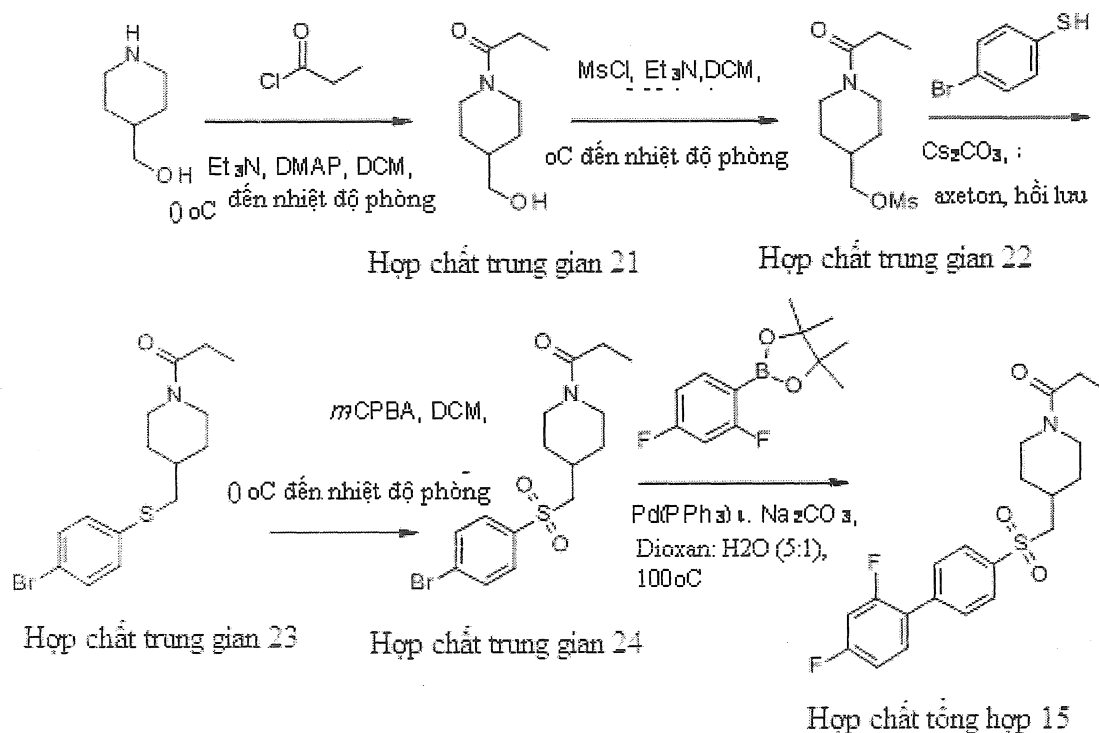
Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 422,95 [M + H]^+$.

HPLC (xem phương pháp chung): Thời gian lưu: 8,33 phút; Độ tinh khiết: 99,26%.

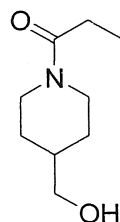
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,82 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,72 - 7,58 (m, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 3,46 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 3,36 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,69 (s, 6H), 2,72 - 2,62 (m, 2H), 2,08 - 1,94 (m, 1H), 1,77 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 1,32 - 1,20 (m, 2H).

Sơ đồ tổng hợp 17



Hợp chất trung gian 21

1-(4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl)propan-1-on



Bổ sung triethylamin (7,87mL, 56,43mmol) và DMAP (1,06g, 8,68mmol) vào dung dịch được khuấy chứa piperidin-4-ylmetanol (5,00g, 43,41mmol) trong DCM (60mL) và hỗn hợp phản ứng được làm mát trong bể nước đá đến nhiệt độ 0°C. Sau đó, cho propionyl clorua (4,17mL, 47,75mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 10% metanol trong DCM]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100mL) và chiết bằng DCM (3 x 50mL). Lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô để thu được hợp chất trung gian 21 (4,25g, hợp chất thô)

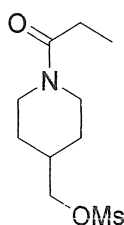
dưới dạng dầu không màu. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 172,00$ $[M + H]^+$.

Hợp chất trung gian 22

(1-propionylpiperidin-4-yl)metyl metansulfonat



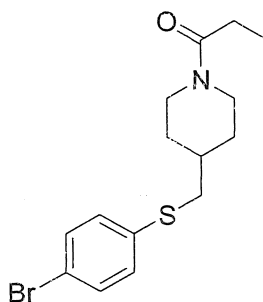
Bổ sung triethylamin (4,44mL, 31,88mmol) sau đó metansulfonyl clorua (2,28mL, 29,43mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 1-(4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)propan-1-on, hợp chất trung gian 21 (4,20g, 24,53mmol) trong DCM (50mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 5% metanol trong DCM]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (70mL) và chiết bằng DCM (2 x 60mL). Lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô để thu được hợp chất trung gian 22 (4,41g, hợp chất thô) dưới dạng dầu màu nâu. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 250,10$ $[M + H]^+$.

Hợp chất trung gian 23

1-(4-(((4-bromphenyl)thio)metyl)piperidin-1-yl)propan-1-on



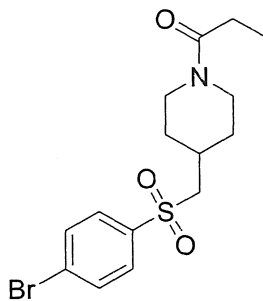
Bổ sung xesi cacbonat (6,74g, 20,70mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (1-propionylpiperidin-4-yl)metyl metansulfonat, hợp chất trung gian 22 (4,30g, 17,25mmol) và 4-brombenzenthioi (3,59g, 18,97mmol) trong axeton (60mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 60% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Nước (80mL) được bổ sung vào phần còn lại thu được và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 60mL). Lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (30mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rây 100-200, gradient 10-60% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất trung gian 23 (4,85g, 82%) dưới dạng dầu màu vàng dính.

Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 344,15$ $[M + H]^+$ (^{81}Br).

Hợp chất trung gian 24

1-(4-(((4-bromphenyl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-yl)propan-1-on



Bổ sung từng phần axit *meta*-cloperbenzoic (55%) (13,24g, 42,21mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 1-(4-(((4-bromphenyl)thio)metyl)piperidin-1-yl)propan-1-on, hợp chất trung gian 23 (4,80g, 14,02mmol) trong DCM (60mL), ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 80% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (100mL), rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (100mL) và nước muối (50mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rây 100-200, gradient 10-80% etyl axetat

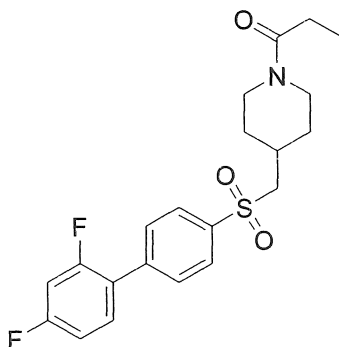
trong hexan) để thu được hợp chất trung gian 24 (4,30g, 82%) dưới dạng dầu đặc màu vàng.

Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 374,10$ $[M + H]^+$ (^{79}Br).

Hợp chất tổng hợp 15

1-(4-(((2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-yl)propan-1-on
(NASMP-15)



Bổ sung 2-(2,4-diflophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (1,23g, 5,13mmol) và natri cacbonat (1,13g, 10,72mmol) trong hỗn hợp của 1,4-dioxan-nước (5:1, 30mL) vào ống phản ứng chứa dung dịch chứa 1-(4-(((4-bromphenyl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-yl)propan-1-on, hợp chất trung gian 24 (1,60g, 4,27mmol). Ống này được bịt kín và loại khí bằng cách sục argon trong 15 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,495g, 0,427mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong môi trường argon và sau đó sục bằng argon trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 60% etyl axetat]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rây 100-200, gradient 10-70% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất mong muốn (hợp chất tổng hợp 15) (0,73g, 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

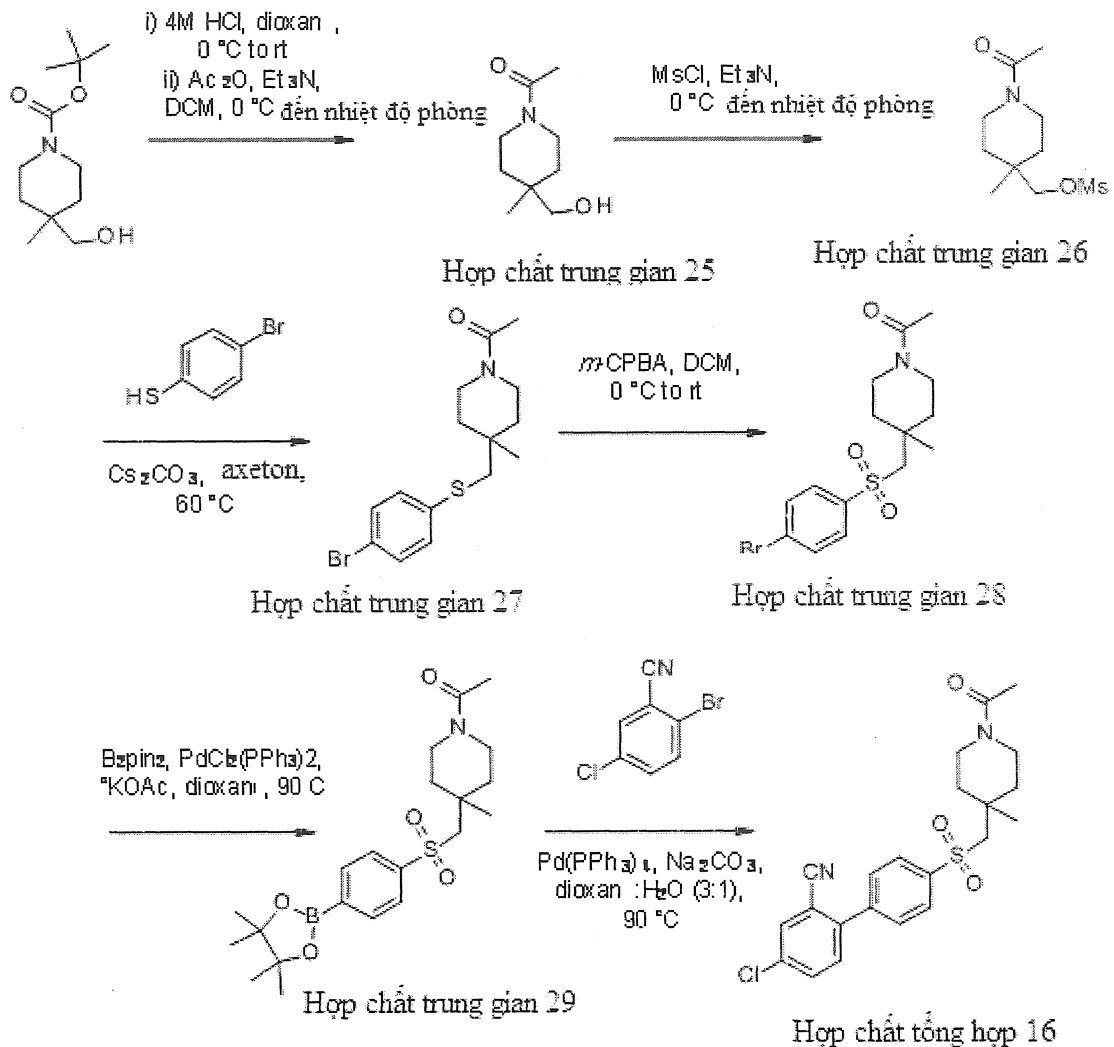
Số liệu phân tích:

LCMS (ESI): $m/z = 408,10$ $[M + H]^+$.

HPLC (xem phương pháp chung): Thời gian lưu: 8,40 phút; Độ tinh khiết: 99,03%.

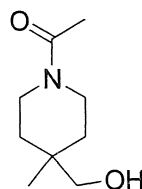
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,82 (dd, $J = 7,6, 0,8$ Hz, 2H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,48 - 7,46 (m, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 4,25 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,36 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,99 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,58 (t, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,27 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,14 - 2,02 (m, 1H), 1,87 - 1,73 (m, 2H), 1,30 - 1,06 (m, 2H), 0,96 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Sơ đồ tổng hợp 18



Hợp chất trung gian 25

1-(4-(hydroxymethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)etan-1-on



Bổ sung HCl 4 M trong 1,4-dioxan (15mL) vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl 4-(hydroxymethyl)-4-methylpiperidin-1-carboxylat (2,50g, 10,90mmol) trong 1,4-dioxan (25mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 4 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 5% metanol trong DCM]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô trong

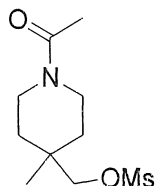
điều kiện áp suất giảm đến khô để tạo ra chất rắn màu trắng (1,90g, hợp chất thô). Triethylamin (6,40mL, 45,84mmol) sau đó axetic anhydrit (1,20mL, 12,61mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất thô này trong DCM (40mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 5 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 5% metanol trong DCM]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (25mL) và chiết bằng DCM (3 x 25mL). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (50mL), làm khô trên natri sulphat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô để thu được hợp chất trung gian 25 (1,59g, hợp chất thô) dưới dạng dầu màu vàng. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 171,90 [M + H]^+$.

Hợp chất trung gian 26

(1-axetyl-4-metylpiperidin-4-yl)metyl metansulfonat



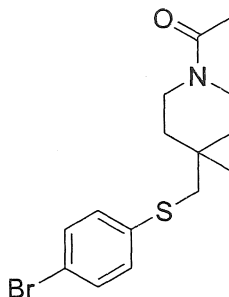
Bổ sung triethylamin (2,58mL, 18,57mmol) sau đó là metansulfonyl clorua (0,79mL, 10,21mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 1-(4-(hydroxymetyl)-4-metylpiperidin-1-yl)etan-1-on, hợp chất trung gian 25 (1,59g, 9,28mmol) trong DCM (15mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 5% metanol trong DCM]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (50mL), rửa bằng nước (50mL) và nước muối (25mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô để thu được hợp chất trung gian 26 (1,88g, hợp chất thô) dưới dạng dầu màu vàng. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 250,00 [M + H]^+$.

Hợp chất trung gian 27

1-(4-(((4-bromphenyl)thio)metyl)-4-metylpiperidin-1-yl)etan-1-on



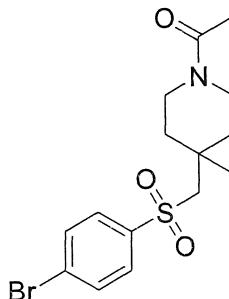
Bổ sung xesi cacbonat (4,91g, 15,08mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (1-axetyl-4-metylpiperidin-4-yl)metyl metansulfonat, hợp chất trung gian 26 (1,88g, 7,54mmol) và 4-brombenzenthio (1,56g, 8,29mmol) trong axeton (35mL) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 70% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rây 100-200, gradient 0-70% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất trung gian 27 (1,00g, 39%) dưới dạng dầu màu vàng.

Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 343,90$ $[M + H]^+$ (^{81}Br).

Hợp chất trung gian 28

1-(4-(((4-bromphenyl)sulfonyl)metyl)-4-metylpiperidin-1-yl)etan-1-on



Bổ sung axit *meta*-cloperbenzoic (60%) (2,52g, 8,76mmol) từng phần vào dung dịch được khuấy chứa 1-(4-(((4-bromphenyl)thio)metyl)-4-metylpiperidin-1-yl)etan-1-on, hợp chất trung gian 27 (1,00g, 2,92mmol) trong DCM (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 6 h. Tiến trình

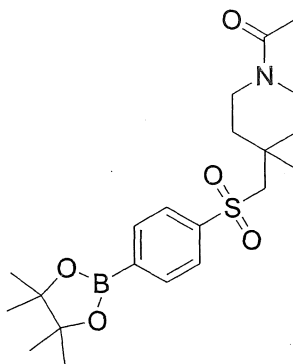
của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 70% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa (10mL) và khuấy cho đến khi tất cả chất rắn được hòa tan. Lớp hữu cơ được phân tách, rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (2 x 25mL) và nước muối (25mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô để thu được hợp chất trung gian 28 (1,00g, hợp chất thô) dưới dạng dầu màu vàng. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 376,05 [M + H]^+ (^{81}\text{Br})$.

Hợp chất trung gian 29

1-(4-metyl-4-(((4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-yl)etan-1-on



Bổ sung bis(pinacolato)diboran (0,814g, 3,20mmol) và kali axetat (0,786g, 8,01mmol) trong 1,4-dioxan (10mL) vào ống phản ứng chứa dung dịch chứa 1-(4-(((4-bromphenyl)sulfonyl)metyl)-4-metylpiperidin-1-yl)etan-1-on, hợp chất trung gian 28 (1,00g, 2,67mmol). Ống này được bịt kín và loại khí bằng cách sục nitơ trong 15 phút sau đó bổ sung bis(triphenylphosphin)paladi (II) diclorua (0,038g, 0,053mmol) vào hỗn hợp phản ứng trong môi trường nitơ và sau đó sục tiếp bằng nitơ trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 100% etyl axetat]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, lọc qua đệm celite và đệm celite này được rửa bằng etyl axetat (50mL). Dịch lọc hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Phần còn lại được nghiền thành bột bằng pentan (2 x 25mL), chất rắn được lọc ra và làm khô

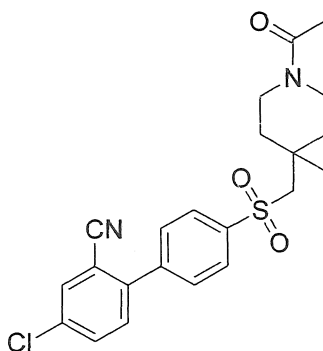
trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất trung gian 29 (0,93g, hợp chất thô) dưới dạng chất rắn màu nâu. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 340,05$ $[M + H]^+$ (tương ứng axit boronic).

Hợp chất tổng hợp 16

4'-(((1-axetyl-4-metylpiiperidin-4-yl)metyl)sulfonyl)-4-clo-[1,1'-biphenyl]-2-carbonitril (NASMP-16)



Bổ sung natri cacbonat (0,490g, 4,63mmol) trong hỗn hợp của 1,4-dioxan: nước (3:1, 13mL) vào ống phản ứng chứa dung dịch chứa 2-brom-5-clobenzonitril (0,400g, 1,85mmol), 1-(4-metyl-4-(((4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)sulfonyl)metyl)piiperidin-1-yl)etan-1-on, hợp chất trung gian 29 (0,934g, 2,22mmol). Ống này được bịt kín và loại khí bằng cách sục argon trong 15 phút, sau đó bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,213g, 0,184mmol) vào hỗn hợp phản ứng trong môi trường argon và sau đó sục tiếp bằng argon trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 100% etyl axetat]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, lọc qua đệm celite và đệm celite này được rửa bằng etyl axetat (50mL). Dịch lọc hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rây 100-200, gradient 0-100% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất mong muốn (hợp chất tổng hợp 16) (0,50g, 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

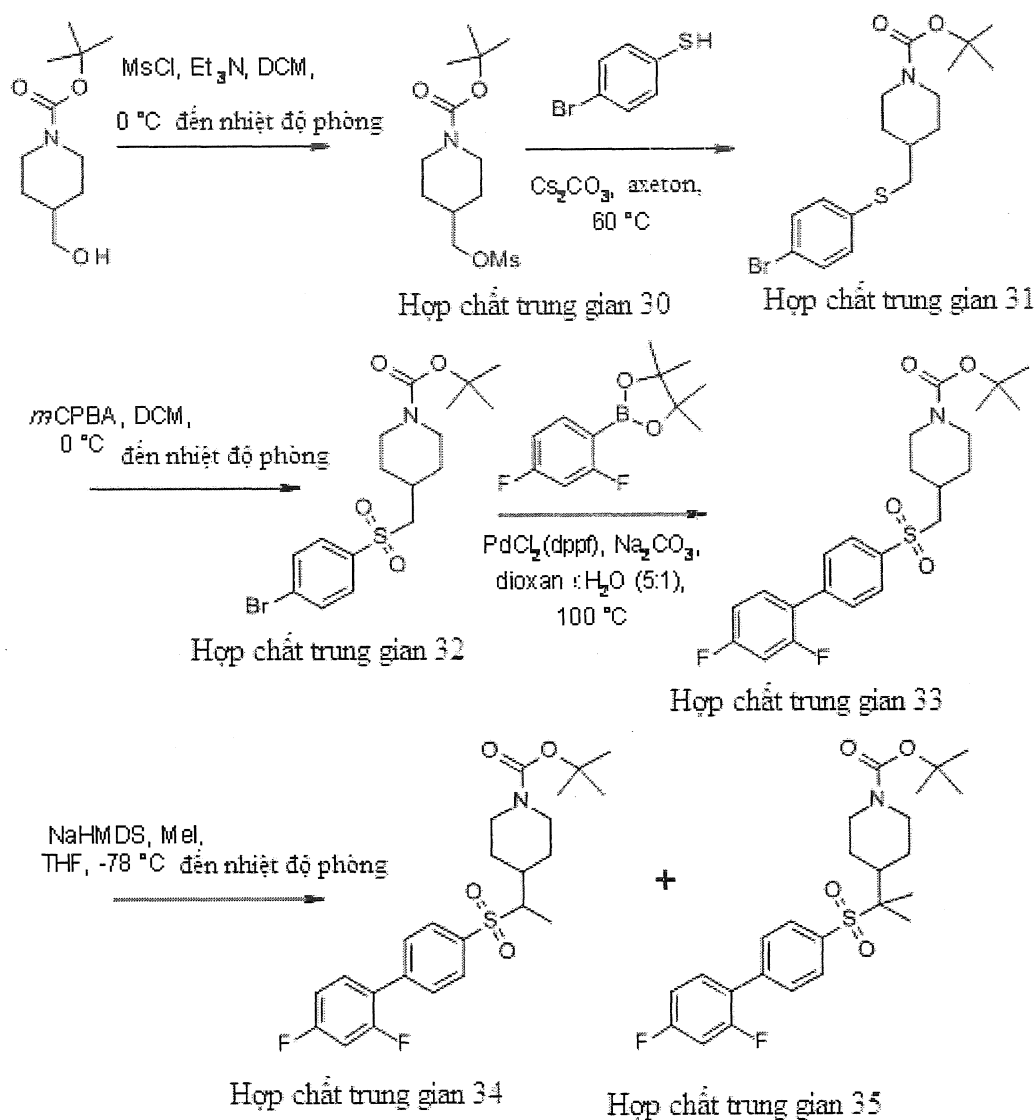
Số liệu phân tích:

LCMS (ESI): $m/z = 431,05$ $[M + H]^+$.

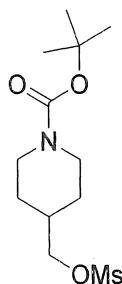
HPLC (xem phương pháp chung): Thời gian lưu: 8,26 phút; Độ tinh khiết: 98,56%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,23 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,93 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,58 - 3,42 (m, 2H), 3,50 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 3,38 - 3,28 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,78 - 1,70 (m, 1H), 1,66 - 1,58 (m, 1H), 1,52 - 1,44 (m, 1H), 1,40 - 1,32 (m, 1H), 1,26 (s, 3H).

Sơ đồ tổng hợp 19



Hợp chất trung gian 30

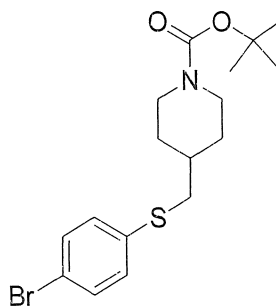
tert-butyl 4-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)piperidin-1-carboxylat

Triethylamin (19,42mL, 139,34mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl 4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (15,0g, 69,67mmol) trong DCM (80mL) ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong 10 phút ở cùng nhiệt độ. Sau đó, metansulfonyl clorua (5,93mL, 76,64mmol) được bổ sung vào từng giọt phản ứng này ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 24 h. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 30% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, phản ứng được dừng bằng nước (100mL) và chiết bằng DCM (3 x 60mL). Lốp hữu cơ thu gom được được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô để thu được hợp chất trung gian 30 (21,0g, hợp chất thô) dưới dạng dầu nhớt màu vàng. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Số liệu phân tích:

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 4,06 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,95 (br d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,70 (br s, 2H), 1,92 - 1,78 (m, 1H), 1,65 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,14 - 1,02 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 31

tert-butyl 4-(((4-bromphenyl)thio)metyl)piperidin-1-carboxylat

4-brombenzenthioi (14,88g, 78,73mmol) và xesi cacbonat (46,64g, 143,15mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl 4-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)piperidin-1-carboxylat, hợp chất trung gian 30 (21,0g, 71,57mmol) trong axeton (150mL) trong môi trường nitơ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 50% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm. Nước (100mL) được bổ sung vào phần còn lại thu được và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 70mL). Lốp hữu cơ thu gom được được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô để thu được hợp chất trung gian 31 (18,0g, hợp chất thô) dưới dạng chất rắn màu nâu. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

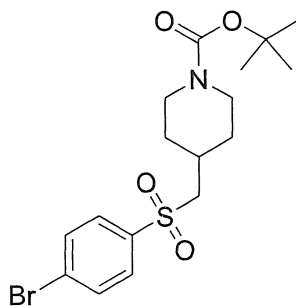
Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 332,00$ $[M - 'Bu + H]^+$ (^{81}Br).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,43 - 7,39 (m, 2H), 7,21 - 7,17 (m, 2H), 4,11 (br s, 2H), 2,83 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,71 - 1,60 (m, 1H), 1,83 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,24 - 1,12 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 32

tert-butyl 4-(((4-bromphenyl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-carboxylat



Bổ sung từng phần axit *meta*-cloperbenzoic (60%) (40,2g, 139,76mmol) vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl 4-(((4-bromphenyl)thio)metyl)piperidin-1-carboxylat, hợp chất trung gian 31 (18,0g, 46,58mmol) trong DCM (200mL) trong 20 phút ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 40% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (100mL) và rửa

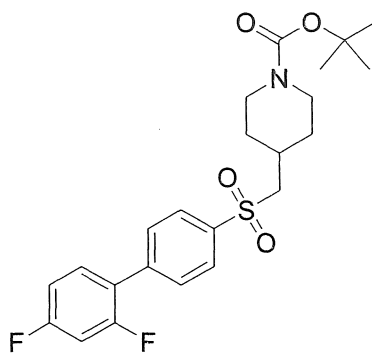
bằng dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa (100mL) và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (100mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rây 100-200, gradient 0-40% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất trung gian 32 (9,50g, 49%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Số liệu phân tích:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,82 - 7,71 (m, 4H), 4,07 (br s, 2H), 3,01 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,75 (t, $J = 12,4$ Hz, 2H), 2,24 - 2,12 (m, 1H), 1,88 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,33 - 1,20 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 33

tert-butyl 4-(((2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-carboxylat



Bổ sung natri cacbonat (1,51g, 14,34mmol) trong hỗn hợp của 1,4-dioxan: nước (5:1, 12mL) vào ống phản ứng chứa dung dịch chứa *tert*-butyl 4-(((4-bromphenyl)sulfonyl)metyl) piperidin-1-carboxylat, hợp chất trung gian 32 (2,00g, 4,78mmol), 2-(2,4-diflophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (1,37g, 5,73mmol). Ống này được bịt kín và loại khí bằng cách sục nitơ trong 10 phút sau đó bổ sung [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua (0,349g, 0,478mmol) trong môi trường nitơ và quá trình sục bằng khí nitơ được tiếp tục trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ trong môi trường nitơ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 40% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rây

100-200, gradient 10-70% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất trung gian 33 (1,80g, 84%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

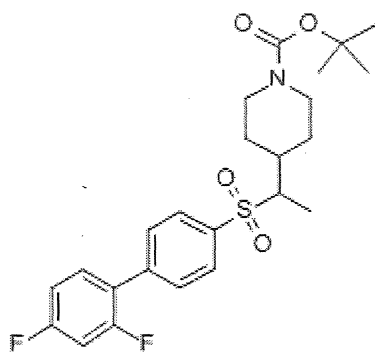
Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 352,05$ [M - Boc + H]⁺.

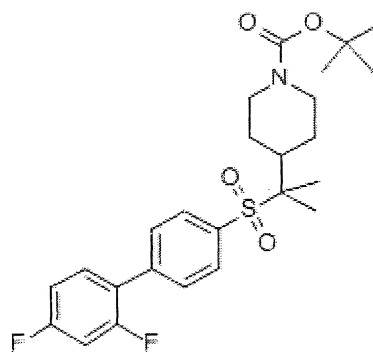
Hợp chất trung gian 34 và hợp chất trung gian 35

tert-butyl 4-(1-((2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)etyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất trung gian 34) và

tert-butyl 4-(2-((2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất trung gian 35)



Hợp chất trung gian 34



Hợp chất trung gian 35

Bổ sung từng giọt dung dịch NaHMDS (17,72mL, 17,72mmol, 1 M trong THF) vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl 4-(((2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-carboxylat, hợp chất trung gian 33 (1,00g, 2,21mmol) trong THF (100mL) ở nhiệt độ -78°C và khuấy trong 30 phút ở cùng nhiệt độ. Sau đó, metyl iodua (1,10mL, 17,72mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ. Phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 40% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, phản ứng này được dừng bằng bão hòa dung dịch nước amoni clorua (30mL) và chiết bằng etyl axetat (3 x 30mL). Lốp hữu cơ thu gom được được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rây 100-200, gradient 0-40% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất trung gian 35 (0,350g, 33%) dưới dạng chất rắn màu trắng

cùng với hợp chất mono metyl hóa, hợp chất trung gian 34 (0,055g, 5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Số liệu phân tích:

Hợp chất trung gian 34:

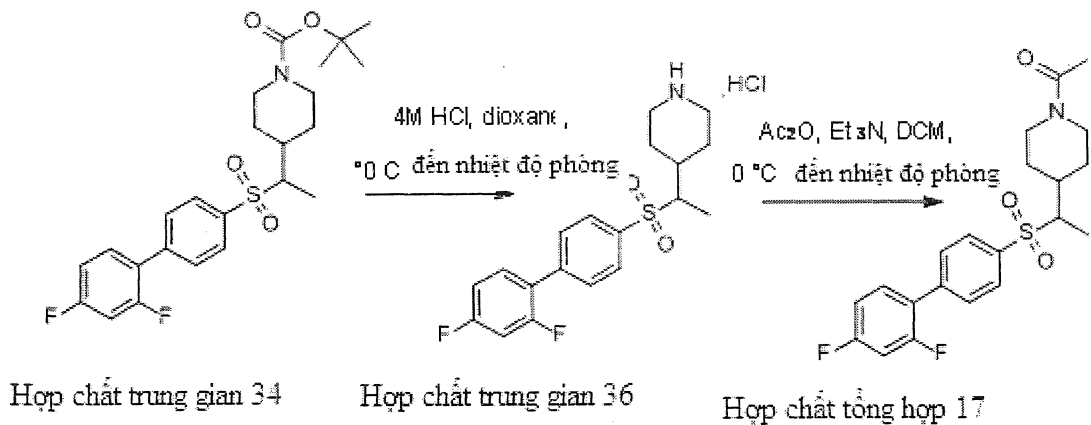
LCMS (ESI) $m/z = 488,15 [M + Na]^+$.

Hợp chất trung gian 35:

LCMS (ESI) $m/z = 502,60 [M + Na]^+$.

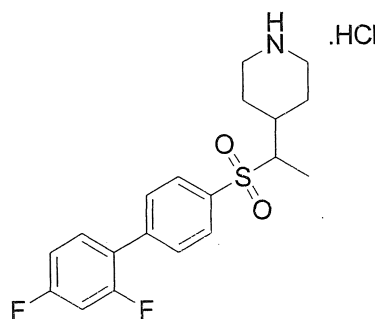
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 4,00 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 2,76 - 2,55 (m, 2H), 2,00 - 1,88 (m, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,30 - 1,18 (m, 2H), 1,18 (s, 6H).

Sơ đồ tổng hợp 20



Hợp chất trung gian 36

4-(1-((2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)etyl)piperidin hydroclorua



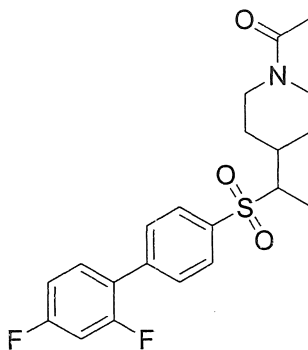
Bổ sung dung dịch HCl 4M trong 1,4-dioxan (2mL) vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl 4-(1-((2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)etyl)piperidin-1-carboxylat, hợp chất trung gian 34 (0,055g, 0,118mmol) trong 1,4-dioxan (2mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 60% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô để thu được hợp chất trung gian 36 (0,045g, hợp chất thô) dưới dạng chất rắn màu nâu ở dạng muối hydroclorua. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 366,10 [M + H]^+$ (bazơ tự do).

Hợp chất tổng hợp 17

1-(4-(1-((2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)etyl)piperidin-1-yl)etan-1-on
(NASMP-17)



Bổ sung triethylamin (0,039mL, 0,280mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 4-(1-((2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)etyl)piperidin hydroclorua, hợp chất trung gian 36 (0,045g, 0,112mmol) trong DCM (4mL) ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong 10 phút. Axetic anhydrit (0,011mL, 0,112mmol) sau đó được bổ sung vào phản ứng này ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 60% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rây 100-200, gradient 10-50% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất mong muốn (hợp chất tổng hợp 17) (0,012g, 26%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

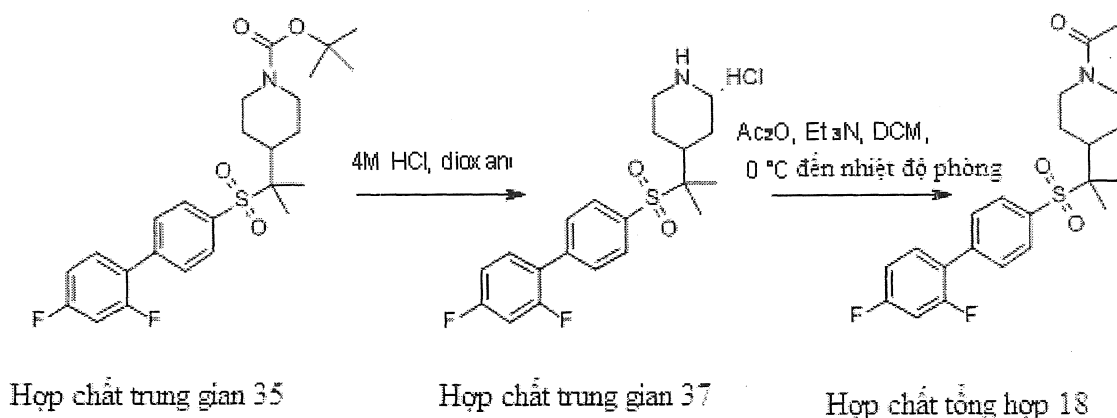
Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 408,05 [M + H]^+$.

HPLC (xem phương pháp chung): Thời gian lưu: 8,26 phút; Độ tinh khiết: 96,98%.

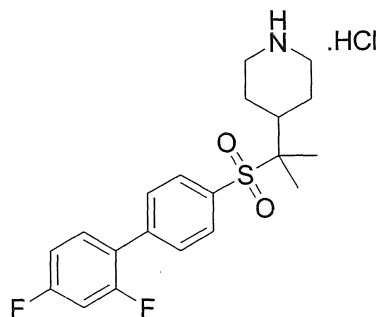
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 7,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,82 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,26 (dt, $J = 2,0$ & 8,4 Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,44 - 3,35 (m, 1H), 3,06 - 2,92 (m, 1H), 2,60 - 2,40 (m, 1H; lẫn với pic của dung môi), 2,35 - 2,25 (m, 1H), 1,97 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,81 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 1,67 - 1,55 (m, 1H), 1,45 - 1,30 (m, 1H), 1,30 - 1,15 (m, 1H), 1,10 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Sơ đồ tổng hợp 21



Hợp chất trung gian 37

4-(2-((2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin hydroclorua



Bổ sung HCl 4M trong 1,4-dioxan (2mL) vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl 4-(2-((2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxylat,

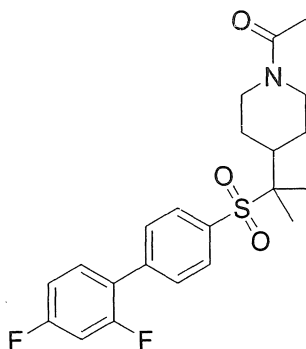
hợp chất trung gian 35 (0,350g, 0,729mmol) trong 1,4-dioxan (2mL) ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 40% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô để thu được hợp chất trung gian 37 (0,22g, hợp chất thô) dưới dạng chất rắn màu nâu ở dạng muối hydroclorua. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 380,40$ $[M + H]^+$ (bazơ tự do).

Hợp chất tổng hợp 18

1-(4-(2-((2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-yl)etan-1-on (NASMP-18)



Bổ sung triethylamin (0,184mL, 1,32mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 4-(2-((2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin hydroclorua, hợp chất trung gian 37 (0,220g, 0,529mmol) trong DCM (5mL) ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong 10 phút. Sau đó, axetic anhydrit (0,050mL, 0,529mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 60% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rây 100-200, gradient 10-60% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất mong muốn (hợp chất tổng hợp 18) (0,208g, 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

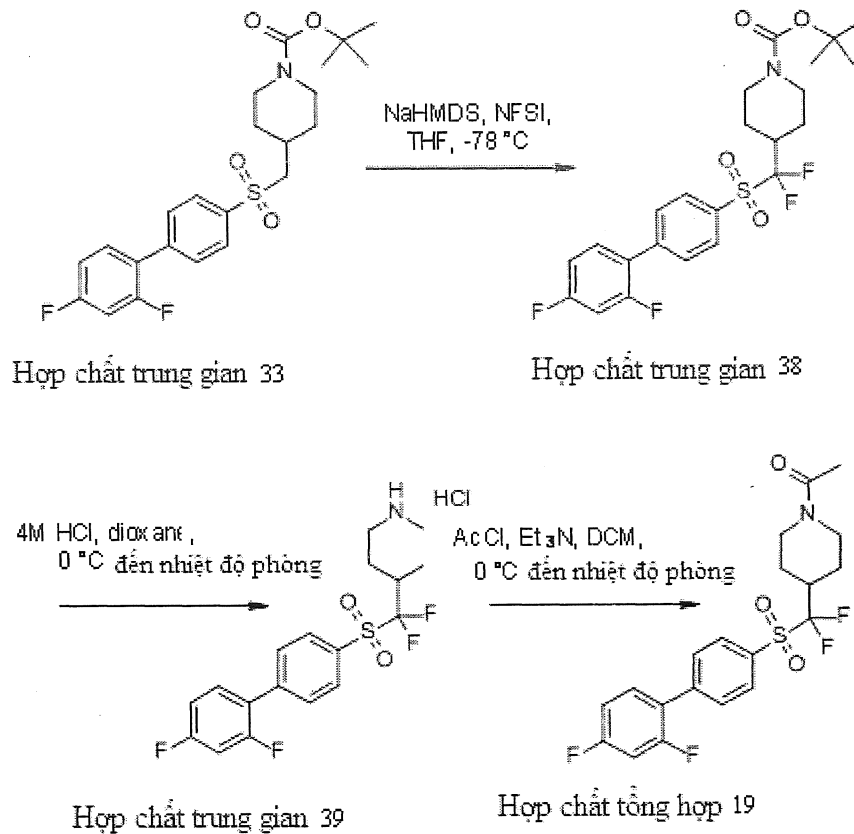
Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 422,05$ $[M + H]^+$.

HPLC (xem phương pháp chung): Thời gian lưu: 8,48 phút; Độ tinh khiết: 99,53%.

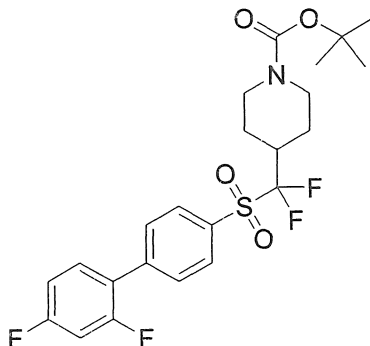
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 4,45 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,87 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,97 (t, $J = 12,4$ Hz, 1H), 2,43 (t, $J = 12,4$ Hz, 1H), 2,08 - 1,88 (m, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,41 - 1,30 (m, 1H), 1,25 - 1,12 (m, 1H), 1,18 (s, 6H).

Sơ đồ tổng hợp 22



Hợp chất trung gian 38

tert-butyl 4-(((2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)diflometyl)piperidin-1-carboxylat



Dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl 4-(((2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-carboxylat, hợp chất trung gian 33 (0,800g, 1,77mmol) trong THF khô (20mL) được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C . Sau đó, dung dịch *N*-flobenzensulfonimit (NFSI) (2,79g, 8,85mmol) trong THF khô (5mL) được bổ sung vào, sau đó dung dịch NaHMDS (7,08mL, 14,17mmol, 2 M trong THF) ở nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 30% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và dừng phản ứng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (10mL). Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (50mL) và chiết bằng etyl axetat (3 x 30mL). Lốp hữu cơ thu gom được được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rây 100-200, gradient 0-25% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất trung gian 38 (0,665g, 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

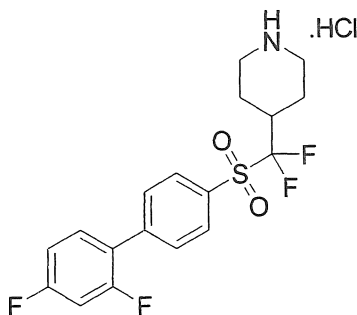
Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 432,30$ $[\text{M} - \text{tBu} + \text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,06 - 6,95 (m, 2H), 4,26 (br s, 2H), 2,85 - 2,65 (m, 3H), 2,12 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,70 - 1,55 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 39

4-(((2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)diflometyl)piperidin hydroclorua



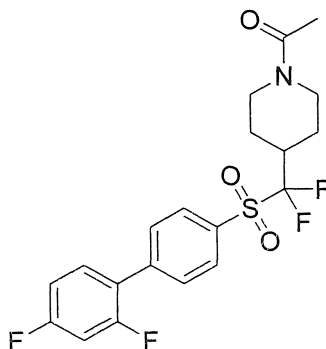
Bổ sung dung dịch HCl 4M trong 1,4-dioxan (20mL) vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl 4-(((2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)diflometyl)piperidin-1-carboxylat, hợp chất trung gian 38 (0,660g, 1,35mmol) trong 1,4-dioxan (20mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 70% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô để thu được hợp chất trung gian 39 (0,500g, hợp chất thô) dưới dạng gồm màu hơi vàng ở dạng muối hydroclorua. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 388,30 [M + H]^+$ (bazơ tự do).

Hợp chất tổng hợp 19

1-(4-(((2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)diflometyl)piperidin-1-yl)etan-1-on (NASMP-19)



Bổ sung triethylamin (0,329mL, 2,359mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 4-(((2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)diflometyl)piperidin hydroclorua, hợp chất

trung gian 39 (0,400g, 0,943mmol) trong DCM (10mL) ở nhiệt độ 0°C và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Sau đó, axetyl clorua (0,081mL, 1,132mmol) được bổ sung vào phản ứng này ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 60% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, phản ứng này được dừng bằng nước (30mL) và chiết bằng DCM (3 x 20mL). Lốp hữu cơ thu gom được được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rây 100-200, gradient 0-50% etyl axetat trong hexan) để tạo ra (hợp chất tổng hợp 19) (0,205g, 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

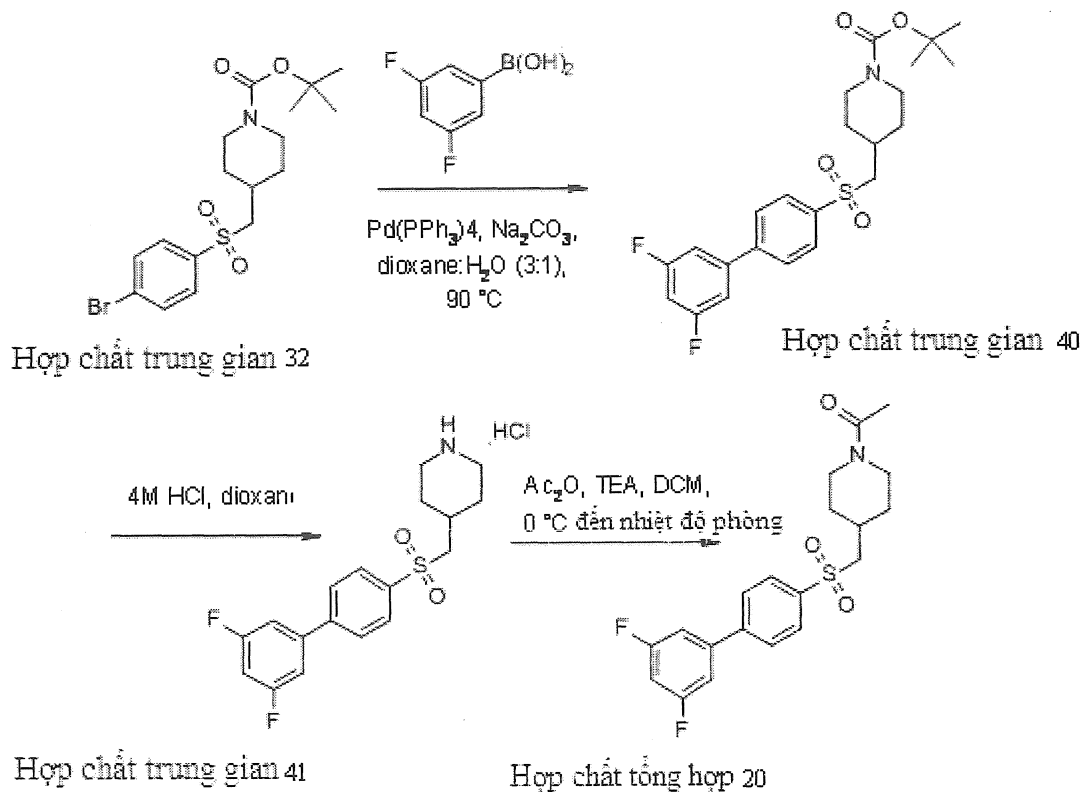
Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 430,05 [M + H]^+$.

HPLC [Phương pháp: Cột: X-Select CSH C18 (4,6*150) mm, 5 μ ; Pha động: A - 0,1% TFA trong nước; B - Axetonitril; Thể tích phun: 5,0 μ L; Tốc độ dòng: 1,2 mL/phút; Chương trình gradient: Thời gian (phút)/nồng độ B: 0,01/5, 1,0/5, 8,0/100, 12,0/100, 14,0/5, 18,0/5; Thời gian lưu: 8,37 phút; Độ tinh khiết: 95,96%.

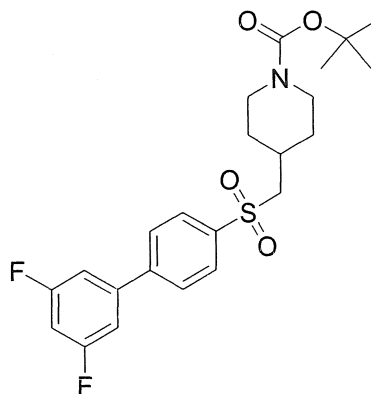
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,06 - 6,95 (m, 2H), 4,80 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,96 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,16 (t, $J = 13,6$ Hz, 1H), 2,92 - 2,75 (m, 1H), 2,62 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,25 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 2,17 - 2,10 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,74 - 1,55 (m, 2H).

Sơ đồ tổng hợp 23



Hợp chất trung gian 40

tert-butyl 4-(((3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-carboxylat



Bổ sung axit (3,5-diflophenyl)boronic (0,566g, 3,585mmol) và natri cacbonat (0,633g, 5,975mmol) trong hỗn hợp của 1,4-dioxan: nước (3:1, 21mL) vào ống phản ứng chứa dung dịch chứa *tert*-butyl 4-(((4-bromphenyl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-carboxylat, hợp chất trung gian 32 (1,00g, 2,39mmol),. Ống này được bịt kín và loại khí bằng cách

sục argon trong 10 phút, sau đó bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,276g, 0,239mmol) vào hỗn hợp phản ứng trong môi trường argon và quá trình sục bằng argon được tiếp tục trong 5 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ trong môi trường argon. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 80% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và lọc qua đệm celite. Đệm celite này được rửa bằng etyl axetat (2 x 50mL). Lớp hữu cơ thu gom được được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (CombiFlash®, gradient 0-80% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất trung gian 40 (0,650g, 60%) dưới dạng dầu màu vàng.

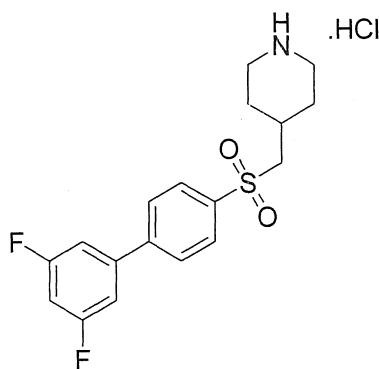
Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 351,95 [M - \text{Boc} + \text{H}]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 6,92 - 6,85 (m, 1H), 4,16 - 4,02 (m, 2H), 3,06 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,76 (t, $J = 10,8$ Hz, 2H), 2,30 - 2,18 (m, 1H), 1,91 (br d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,35 - 1,22 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 41

4-(((3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)metyl)piperidin hydroclorua



Bổ sung dung dịch HCl 4M trong 1,4-dioxan (10mL) vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl 4-(((3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-carboxylat, hợp chất trung gian 40 (0,650g, 1,439mmol) trong 1,4-dioxan (1mL) ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 4 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 80% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô để thu được hợp chất trung gian 41

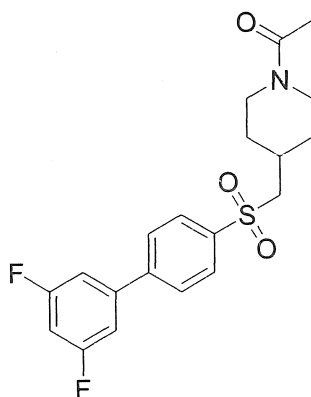
(0,460g, hợp chất thô) dưới dạng chất rắn màu trắng ở dạng muối hydroclorua. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 352,00$ $[M + H]^+$ (bazơ tự do).

Hợp chất tổng hợp 20

1-(4-(((3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-yl)etan-1-on
(NASMP-20)



Bổ sung triethylamin (0,495mL, 3,555mmol) sau đó axetic anhydrit (0,144mL, 1,422mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 4-(((3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)metyl)piperidin hydroclorua, hợp chất trung gian 41 (0,460g, 1,185mmol) trong DCM (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Phản ứng này sau đó được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 5% metanol trong DCM]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (50mL), rửa bằng nước (2 x 25mL) và nước muối (2 x 25mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng cách nghiền cùng dietyl ete (2 x 25mL), chất rắn được lọc ra và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (hợp chất tổng hợp 20) (0,310g, 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

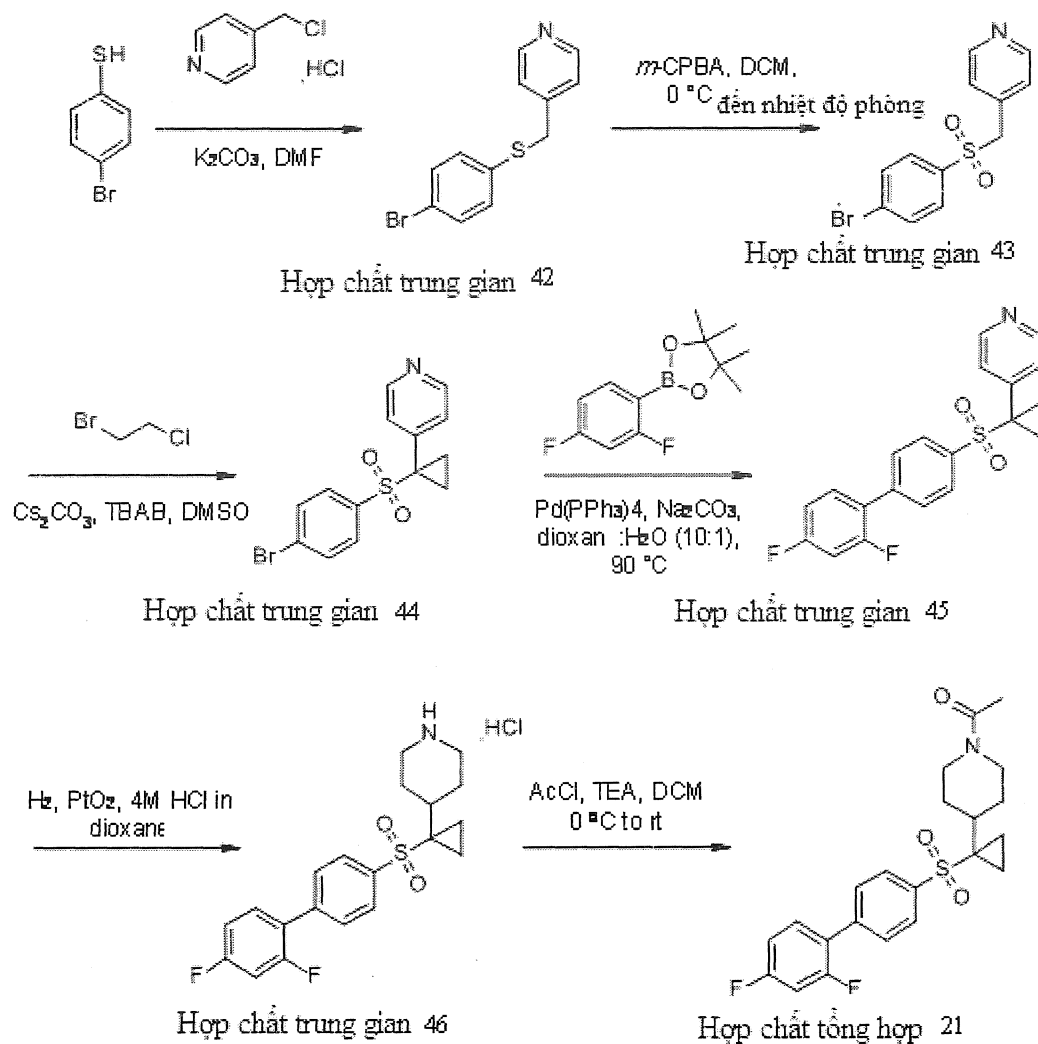
Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 394,00$ $[M + H]^+$.

HPLC (xem phương pháp chung): Thời gian lưu: 8,12 phút; Độ tinh khiết: 99,24%.

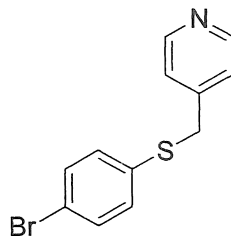
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,06 - 7,98 (m, 4H), 7,58 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 4,23 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,73 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,38 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,04 - 2,96 (m, 1H), 2,60 - 2,50 (m, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,85 - 1,71 (m, 2H), 1,30 - 1,19 (m, 1H), 1,19 - 1,05 (m, 1H).

Sơ đồ tổng hợp 24



Hợp chất trung gian 42

4-(((4-bromphenyl)thio)metyl)pyridin



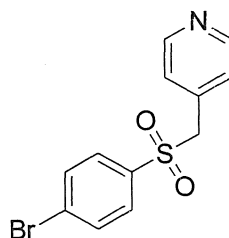
Bổ sung 4-(clometyl)pyridin hydroclorua (4,33g, 26,44mmol) và kali cacbonat (12,79g, 92,55mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 4-brombenzenthio (5,00g, 26,44mmol) trong DMF (50mL) ở nhiệt độ phòng và phản ứng này được khuấy trong 16 giờ. Tiến trình phản ứng này được theo dõi bằng TLC [pha động: 30% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước (200mL) và chiết bằng etyl axetat (4 x 60mL). Lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (50mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô để thu được hợp chất trung gian 42 (6,00g, hợp chất thô) dưới dạng chất rắn màu nâu. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 281,75 [M + H]^+ (^{81}\text{Br})$.

Hợp chất trung gian 43

4-(((4-bromphenyl)sulfonyl)metyl)pyridin



Bổ sung từng phần axit *meta*-cloperbenzoic (60%) (13,55g, 47,11mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 4-(((4-bromphenyl)thio)metyl)pyridin, hợp chất trung gian 42 (6,00g, 21,41mmol) trong DCM (100mL), đã được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C trong 20 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 3 giờ. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 50% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (100mL) và

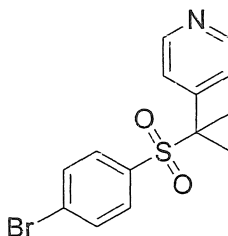
rửa bằng dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa (50mL) và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (50mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rây 100-200, gradient 0-40% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất trung gian 43 (3,30g, 49%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 313,85 [M + H]^+$ (^{81}Br).

Hợp chất trung gian 44

4-(1-((4-bromphenyl)sulfonyl)xyclopropyl)pyridin



Bổ sung 1-brom-2-cloetan (2,76g, 19,22mmol), xesi cacbonat (6,26g, 19,22mmol) và tetra-*n*-butylamoni bromua (0,413g, 1,28mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 4-(((4-bromphenyl)sulfonyl)metyl)pyridin, hợp chất trung gian 43 (2,00g, 6,41mmol) trong DMSO (10mL) ở nhiệt độ phòng và phản ứng này được khuấy trong 3 giờ. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 50% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, phản ứng này được dừng bằng nước (100mL) và chiết bằng etyl axetat (3 x 40mL). Lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước (2 x 40mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rây 100-200, gradient 0-25% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất trung gian 44 (1,50g, 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

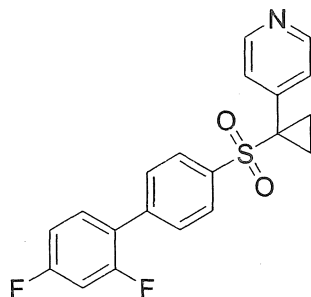
Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 339,75 [M + H]^+$ (^{81}Br).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,48 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,90 - 1,84 (m, 2H), 1,47 - 1,40 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 45

4-(1-((2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)xylopropyl)pyridin



Bổ sung 2-(2,4-diflophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,851g, 3,55mmol) và natri cacbonat (0,783g, 7,39mmol) trong hỗn hợp của 1,4-dioxan:nước (10:1, 11mL) vào ống phản ứng chứa dung dịch chứa 4-(1-((4-bromphenyl)sulfonyl)xylopropyl)pyridin, hợp chất trung gian 44 (1,00g, 2,96mmol). Ống này được bịt kín và loại khí bằng cách sục nitơ trong 10 phút, sau đó bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,341g, 0,296mmol) vào hỗn hợp phản ứng trong môi trường nitơ và quá trình sục bằng nitơ được tiếp tục trong 5 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ trong môi trường nitơ. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 60% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rây 100-200, gradient 0-40% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất trung gian 45 (0,800g, 73%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

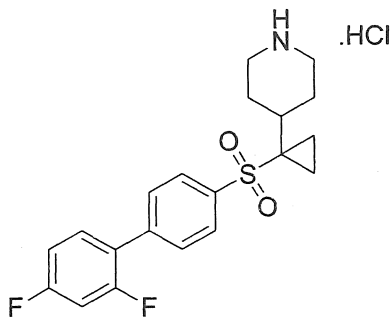
Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 372,00$ $[M + H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,47 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,48 - 7,40 (m, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 7,14 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 1,93 - 1,86 (m, 2H), 1,49 - 1,42 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 46

4-(1-((2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)xyclopropyl)piperidin hydroclorua



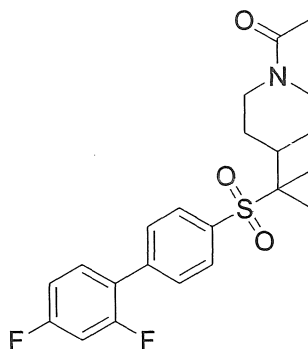
Bổ sung dung dịch chứa 4-(1-((2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)xyclopropyl)pyridin, hợp chất trung gian 45 (0,500g, 1,35mmol) trong dung dịch HCl 4M trong 1,4-dioxan (10mL) vào bình phản ứng Parr. Bình phản ứng Parr được hút chân không và đổ đầy nitơ. Bổ sung platin dioxit (50 mg, 10% khối lượng/khối lượng) vào hỗn hợp phản ứng trong môi trường nitơ. Bình phản ứng Parr được hút chân không và nạp đầy khí hydro. Phản ứng này sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ trong môi trường hydro ở áp suất 100 psi. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 70% etyl axetat trong hexan]. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm celite và đệm celite này được rửa bằng metanol (100mL) và nước (50mL). Dịch lọc hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô để thu được hợp chất trung gian 46 (0,410g, hợp chất thô, có độ tinh khiết 35% theo LCMS) dưới dạng chất lỏng nhớt là muối hydroclorua. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 378,00$ $[M + H]^+$ (bazơ tự do).

Hợp chất tổng hợp 21

1-(4-(1-((2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)xylopropyl)piperidin-1-yl)etan-1-on (NASMP-21)



Bổ sung trietylamin (0,097mL, 0,691mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 4-(1-((2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)xylopropyl)piperidin hydroclorua, hợp chất trung gian 46 [0,410g (độ tinh khiết 35%), 0,346mmol] trong DCM (5mL) ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong 10 phút sau đó bổ sung axetyl clorua (0,030mL, 0,415mmol) vào phản ứng này. Phản ứng này sau đó được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng TLC [pha động: 80% etyl axetat trong hexan]. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rây 230-400, gradient 0-60% etyl axetat trong hexan). Sản phẩm này được nghiền tiếp thành bột bằng dietyl ete (2 x 5mL) ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Chất rắn được lọc ra và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (hợp chất tổng hợp 21) (0,073g, 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

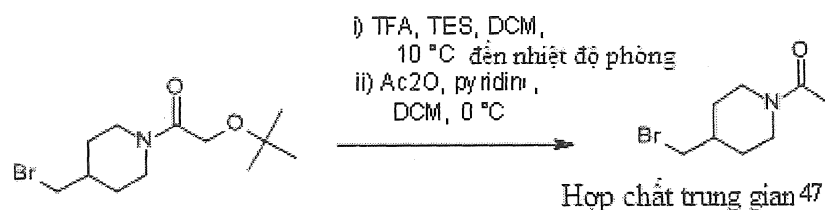
Số liệu phân tích:

LCMS (ESI) $m/z = 420,10 [M + H]^+$.

HPLC (xem phương pháp chung): Thời gian lưu: 8,32 phút; Độ tinh khiết: 95,11%.

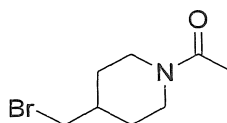
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,82 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 4,32 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,72 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 2,88 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,33 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,54 - 1,40 (m, 2H), 1,40 (br s, 2H), 1,08 (br s, 2H), 1,10 - 0,97 (m, 1H), 0,92 - 0,80 (m, 1H).

Sơ đồ tổng hợp 25



Hợp chất trung gian 47

1-[4-(brommetyl)piperidin-1-yl]etanon



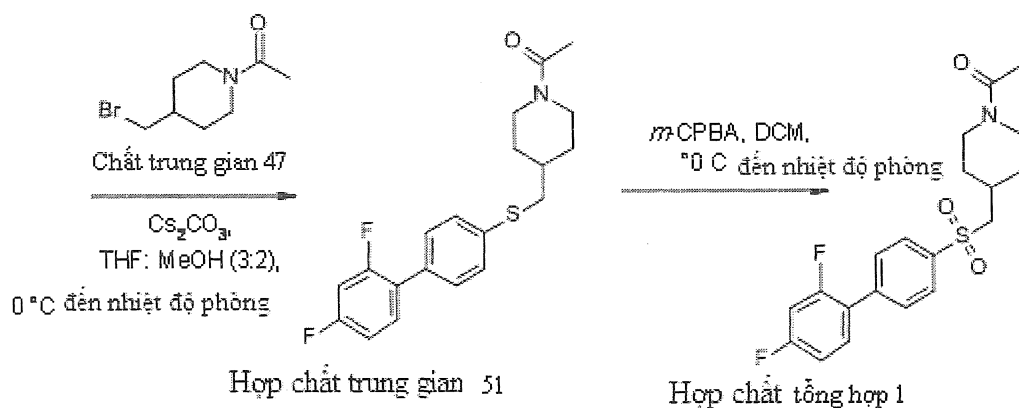
Bổ sung 1-[4-(brommetyl)piperidin-1-yl]-2-(*tert*-butoxy) bằng cách lọc (45g, 0,153 mol), DCM (900mL) và trietylsilan (21,6mL, 0,255 mol) vào bình uốn cạnh dung tích 2L trong điều kiện khí N₂ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống 10°C và TFA (107,1mL, 0,631 mol) được bổ sung vào từng giọt trong 15 phút ở nhiệt độ 10-15°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ, cho đến khi HPLC cho thấy không còn lại nguyên liệu. Hỗn hợp phản ứng khi đó được cô trong chân không để tạo ra dầu thô. Dầu này được hấp thu trong DCM (450mL) và làm mát đến nhiệt độ 0°C. Pyridin (39,1mL, 0,483 mol) khi đó được bổ sung vào từng giọt ở nhiệt độ 0-5°C trong 15 phút sau đó bổ sung Ac₂O (46,1mL, 0,488 mol) ở nhiệt độ 0-5°C trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 0-5°C đến khi HPLC cho thấy có 2,0% hợp chất trung gian và 93,8% hợp chất mong muốn. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng HCl 1M (225mL) và dung dịch nước được chiết lại bằng DCM (225mL). Các chất hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước (225mL x 2) và 10% nước muối (225mL x 2). Các chất hữu cơ được phân tách và làm khô trên magie sulfat trước khi được cô để tạo ra 50,4 g hợp chất thô có độ tinh khiết 94,31% bằng HPLC. Hợp chất thô này sau đó được tinh chế trên silic oxit (2,25 kg) được nạp trong 1% MeOH/DCM và rửa giải bằng cách sử dụng 1-3% MeOH/DCM. Các phân đoạn sạch theo TLC được cô

trong chân không để thu được hợp chất trung gian 47 (29,7g, 88%) có độ tinh khiết 98,9% theo HPLC và >95% theo NMR.

Số liệu phân tích:

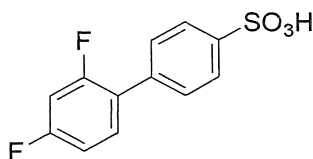
^1H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) δ (ppm): 4,67 - 4,61 (m, 1H), 3,87 - 3,82 (m, 1H), 3,30 (dq, $J = 8,0, 12,0$ Hz, 2H), 3,05 (td, $J = 4,0, 12,0$ Hz, 1H), 2,53 (td, $J = 4,0, 12,0$ Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,97 - 1,80 (m, 3H), 1,28 - 1,13 (m, 2H).

Sơ đồ tổng hợp 26



Hợp chất trung gian 48

Axit 2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-sulfonic



Bổ sung 2,4-diflobiphenyl (90g, 0,473 mol) và clorofom (509mL) vào bình có gờ dung tích 1L trong điều kiện khí N_2 . Khi đó axit closulfonic (53,1mL, 0,799 mol) được bổ sung từng giọt vào ở nhiệt độ -15°C trong 5 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ trong đó theo HPLC có 0,9% hợp chất ban đầu và 95,4% hợp chất mong muốn. N_2 sau đó được thổi qua hỗn hợp phản ứng trong 15 phút trước khi cô trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng. Khi đó chất rắn được hấp thu trong EtOAc (422mL) và dừng phản ứng bằng nước (333mL). Dung dịch nước khi đó được phân tách (tách kém) và nước muối bão hòa (422mL) được bổ sung từng giọt vào các chất hữu cơ trong 15 phút để tạo ra hỗn dịch trắng đặc. Chất rắn được phân tách và

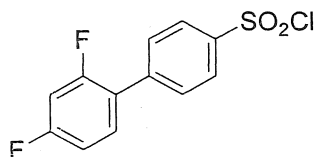
rửa bằng EtOAc (90mL x 2) trước khi làm khô qua đêm ở nhiệt độ 50°C. Quá trình này tạo ra Hợp chất trung gian 48 (98,8g, hợp chất thô) có độ tinh khiết >95% theo NMR.

Số liệu phân tích:

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,69 - 7,66 (m, 2H), 7,55 (dt, $J = 6,7, 8,9$ Hz, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 2H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 4,05 (br s, 1H).

Hợp chất trung gian 49

2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-sulfonyl clorua



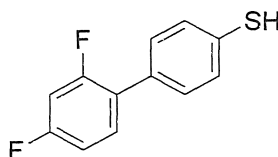
Bổ sung axit 2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-sulfonic Hợp chất trung gian 48 (98,8g, 0,366 mol), thionyl clorua (766mL, 10,50 mol) và DMF (1mL, 12,9mmol) vào bình có gờ dung tích 2L trong điều kiện khí N_2 . Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu (79°C) trong 8 h trong đó phân tích HPLC cho thấy còn 3,4% hợp chất ban đầu và 95,0% hợp chất mong muốn. Phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ phòng trước khi được cô trong chân không và sau đó được tạo hỗn hợp đẳng phí từ toluen (350mL x 2). Phần còn lại sau đó được hấp thu trong EtOAc và rửa bằng nước (500mL) tiếp theo nước muối 10% (500mL). Các chất hữu cơ được phân tách và làm khô trên magie sulfat trước khi được cô trong chân không. Quá trình này tạo ra Hợp chất trung gian 49 (95,6g, hợp chất thô) có độ tinh khiết 93,8% theo HPLC và >90% theo NMR.

Số liệu phân tích:

^1H NMR (400 MHz, Clorofom- d) δ (ppm): 8,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,76 (dd, $J = 4,0, 12,0$ Hz, 2H), 7,48 (dt, $J = 4,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,08 - 6,95 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 50

2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-thiol



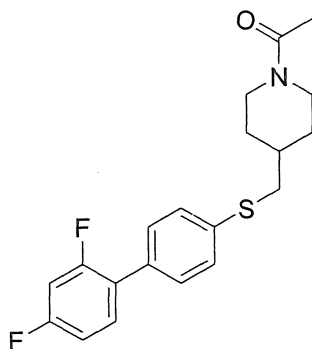
Bổ sung 2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-sulfonyl clorua, hợp chất trung gian 49 (90,0g, 0,312 mol) và toluen (900mL) vào bình có gờ dung tích 2L trong điều kiện khí N₂. Hỗn hợp phản ứng khi đó được làm mát đến nhiệt độ 0°C và dung dịch triphenylphosphin (245,5g, 0,936 mol) trong toluen (450mL) được bổ sung vào từng giọt ở nhiệt độ 0-5°C trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ đến khi HPLC cho thấy không còn lại nguyên liệu. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng HCl 1M (225mL) sau đó được cô trong chân không để loại bỏ toluen. Lọc dung dịch nước còn lại khi đó được điều chỉnh đến pH 10-11 bằng cách sử dụng 2 M kali hydroxit (450mL) để tạo ra hỗn dịch. Chất rắn được loại ra bằng cách lọc và rửa bằng nước (900mL x 2). Dịch lọc sau đó được rửa bằng ete (900mL x 4). Dung dịch nước sau đó được điều chỉnh pH đến độ pH 3-4 bằng cách sử dụng HCl 1M (1L) trước khi được chiết bằng etyl axetat (900mL + 450mL). Các chất hữu cơ sau đó được tách ra và làm khô trên magie sulfat và cô trong chân không. Quá trình này tạo ra Hợp chất trung gian 50 (82,0g, hợp chất thô) có độ tinh khiết 93,8% theo HPLC và 75% theo NMR.

Số liệu phân tích:

¹H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) δ (ppm): 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 6,97 - 6,87 (m, 2H), 3,53 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 51

1-[4-({2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl} sulfanyl)piperidin-1-yl]etanon



Bổ sung 2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-thiol Hợp chất trung gian 50 (47,7g, 0,215 mol), THF (180mL) và MeOH (120mL) vào bình ba cổ dung tích 500mL trong điều kiện khí N₂. Hỗn hợp phản ứng khi đó được làm mát đến nhiệt độ 0°C và xesi cacbonat (87,7g, 0,269 mol) khi đó được bổ sung vào từng phần ở nhiệt độ 0-5°C trong 15 phút. 1-[4-(brommetyl)piperidin-1-yl]etanon, hợp chất trung gian 47 (29,5g, 0,134 mol) trong THF

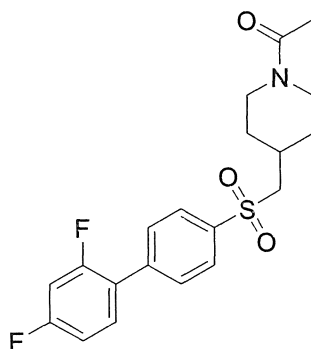
(60mL) khi đó được bổ sung vào từng giọt ở nhiệt độ 5-10°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C trong 45 phút trong đó HPLC cho thấy không còn 1-[4-(brommetyl)piperidin-1-yl]etanon, hợp chất trung gian 47. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và lọc; chất rắn được rửa bằng THF (150mL). Dịch lọc được cô trong chân không và phần còn lại được chia tách giữa EtOAc (600mL) và nước (450mL). Các lớp được phân tách và dung dịch nước được chiết lại bằng EtOAc (300mL). Các chất hữu cơ được kết hợp và làm khô trên magie sulfat trước khi được cô trong chân không. Quá trình này tạo ra 63,6 g hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế trên silic oxit (3 kg) rửa giải bằng 1% MeOH/DCM. Các phân đoạn sạch được cô trong chân không để thu được hợp chất trung gian 51 (33,9g, 70%) có độ tinh khiết 97,9% theo HPLC và >95% theo NMR.

Số liệu phân tích:

¹H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) δ (ppm): 7,44 - 7,33 (m, 5H), 6,97 - 6,86 (m, 2H), 4,66 - 4,59 (m, 1H), 3,85 - 3,78 (m, 1H), 3,05 - 2,96 (m, 1H), 2,95 - 2,81 (m, 2H), 2,57 - 2,47 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,01 - 1,86 (m, 2H), 1,85 - 1,74 (m, 1H), 1,27 - 1,13 (m, 2H).

Hợp chất tổng hợp 1

1-(4-(((2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-yl)etan-1-on
(NASMP-01)



Bổ sung 1-[4-((2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfanyl)piperidin-1-yl]etanon, hợp chất trung gian 51 (33,5g, 0,093 mol) và DCM (400mL) vào bình có gờ dung tích 1L trong điều kiện khí N₂. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 0°C và *m*-CPBA (77%) (45,7g, 0,278 mol) được bổ sung vào từng phần ở nhiệt độ 0-5°C trong 45 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ. HPLC cho

thấy không còn lại nguyên liệu. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần chất lỏng được đưa trở lại bình. Phần chất lỏng sau đó được làm mát đến nhiệt độ 0°C và dừng phản ứng bằng natri bicacbonat bão hòa (340mL). Các lớp được phân tách, và các chất hữu cơ rửa bằng natri thiosulfat bão hòa (340mL). Các chất hữu cơ sau đó được phân tách và rửa bằng natri bicacbonat (340mL x 2 + 170mL) và natri thiosulfat (340mL x 2 + 170mL). HPLC cho thấy không còn lại *m*-CPBA/axit clobenzoic. Các chất hữu cơ sau đó được phân tách, làm khô trên magie sulfat và cô trong chân không. Quá trình này tạo ra (hợp chất tổng hợp 1) (31,0g, 84%) có độ tinh khiết 95,8% theo HPLC và >95% theo NMR.

Số liệu phân tích:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,69 (td, *J* = 8,0, 12,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 4,28 - 4,20 (m, 1H), 3,78 - 3,70 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,06 - 2,96 (m, 1H), 2,57 (td, *J* = 4,0, 12,0 Hz, 1H), 2,15 - 2,03 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,88 - 1,74 (m, 2H), 1,26 (ddd, *J* = 4,0, 12,0 Hz, 1H), 1,13 (ddd, *J* = 4,0, 12,0 Hz, 1H).

Nghiên cứu sinh học

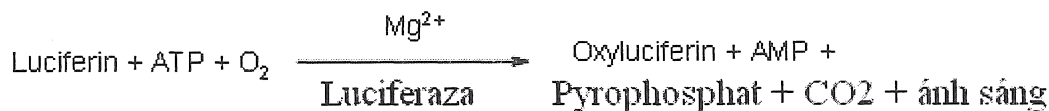
Nghiên cứu sinh học 1

Thử nghiệm sản xuất ATP của bạch cầu đơn nhân

Hiệu lực *in vitro* của các hợp chất thử nghiệm được xác định bằng cách ủ với tế bào bạch cầu đơn nhân Thp1 của người và sau đó xác định mức Adenosin TriPhosphat (ATP: Adenosine TriPhosphate) bằng cách sử dụng luciferaza đom đóm.

ATP có trong tất cả các tế bào hoạt động trao đổi chất. Khi tế bào mất tính toàn vẹn, khả năng tổng hợp ATP của chúng sẽ bị mất nhanh chóng. Do đó, nồng độ ATP bị giảm khi tế bào trải qua quá trình hoại tử hoặc chết theo chương trình (apoptosis) và nồng độ của nó thường được sử dụng như một dấu hiệu đánh dấu khả năng tồn tại của tế bào hoặc sự tăng sinh tế bào. Xem, ví dụ, Kang và cộng sự, 2015; Jiang và cộng sự, 2013. Mức ATP có thể được theo dõi bằng cách sử dụng một hệ thống dựa trên luciferaza của đom đóm (*Photinus pyralis*) (xem, ví dụ, Auld và cộng sự, 2009) bằng cách sử dụng các kit có bán trên thị trường. Một hệ thống được gọi là ATPlite™ đã được sử dụng để đo lường tác động của các hợp chất thử nghiệm đối với khả năng tồn tại của tế bào *in vitro*. Hệ thống xét nghiệm một bước này là một hệ thống giám sát adenosin triphosphat (ATP)

dựa trên việc tạo ra ánh sáng do phản ứng của ATP từ các tế bào có thêm luciferaza và D-luciferin, như được minh họa trong sơ đồ phản ứng dưới đây:



* Ánh sáng phát ra tỷ lệ với nồng độ ATP.

Tế bào Thp1 được bổ sung vào đĩa với lượng 112500 tế bào mỗi giếng trong 125µl RPMI 1640 (không có glucoza) với 1% FBS trong đĩa 96 giếng. Các hợp chất thử nghiệm được chuẩn bị dưới dạng dung dịch chứa 100 mM trong DMSO. Các dung dịch gốc này được pha loãng trong DMSO và sau đó được pha loãng 1000 lần trong môi trường nuôi cấy (RPMI) trước khi được bổ sung trực tiếp vào các giếng để tạo ra nồng độ hợp chất cuối cùng mong muốn. Sau 24 giờ ủ ở 37°C/5% CO₂, ATPLite™ (Perkin Elmer) được bổ sung vào mỗi giếng (1: 10 thể tích/thể tích, 10µl). Sau đó, tấm này được ủ ở nhiệt độ phòng trong 5 phút và ánh sáng phát ra được định lượng trên Viewlux với thời gian đo bằng 0,3 giây và độ phân giải 4x4.

* Kết quả trung bình cho mỗi hợp chất thử nghiệm được biểu thị bằng phần trăm (%) của giá trị đối chứng trung bình phản ánh khả năng sống sót của tế bào. Các giá trị trung bình trên các nồng độ được thử nghiệm sau đó được vẽ biểu đồ và IC₅₀ được tính toán bằng cách khớp dữ liệu với phương trình IC₅₀ 4 tham số bằng phần mềm của Grafit (Erithacus Software). Mỗi thử nghiệm được lặp lại hai lần và dữ liệu được trình bày dưới dạng IC₅₀ trung bình từ cả hai thử nghiệm.

Kết quả được tóm tắt trong bảng sau.

Bảng 1: Thử nghiệm ATP đơn bào Thp1

| Hợp chất | IC ₅₀ (µM) ⁽¹⁾ |
|------------|--------------------------------------|
| HMC-C-01-A | 0,63 |
| ABD899 | 0,2 |
| ABD900 | 1,1 |
| NASMP-01 | 1,0 |
| NASMP-02 | 7,9 |
| NASMP-03 | 3,0 |

| Hợp chất | IC ₅₀ (μM) ⁽¹⁾ |
|----------|--------------------------------------|
| NASMP-04 | 1,7 |
| NASMP-05 | 1,1 |
| NASMP-06 | 0,9 |
| NASMP-07 | 0,8 |
| NASMP-08 | 3,8 |
| NASMP-09 | 1,4 |
| NASMP-10 | 3,5 |
| NASMP-11 | 1,6 |
| NASMP-12 | 0,1 |
| NASMP-13 | 1,7 |
| NASMP-14 | 1,4 |
| NASMP-15 | 0,6 |
| NASMP-16 | 1,5 |
| NASMP-17 | 4,6 |
| NASMP-18 | 28,5 ⁽²⁾ |
| NASMP-19 | 2,8 |
| NASMP-20 | 18,1 ⁽²⁾ |
| NASMP-21 | 6,1 |

⁽¹⁾ Thu được bằng cách sử dụng dải nồng độ 9 điểm từ 10μM đến 10 nM với n = 2 lần lặp lại trên mỗi nồng độ. Dữ liệu là giá trị trung bình từ 2 thử nghiệm độc lập.

⁽²⁾ Thu được bằng cách sử dụng dải nồng độ 8 điểm từ 100μM đến 100 nM với n = 2 lần lặp lại trên mỗi nồng độ. Dữ liệu là giá trị trung bình từ 2 thử nghiệm độc lập.

Dữ liệu này chứng minh rằng nhiều hợp chất NASMP được mô tả trong bản mô tả này và đặc biệt là các hợp chất NASMP 01, NASMP 07, NASMP 12 và NASMP 15 cho thấy hiệu lực tuyệt vời trong xét nghiệm ATP đơn cầu Thp1, cũng như không mất hiệu lực so với tài liệu tham khảo Các hợp chất.

Nghiên cứu sinh học 2

Nghiên cứu tế bào gan ở người

Độ ổn định chuyển hóa của các hợp chất thử nghiệm được đo bằng cách xác định tốc độ biến mất của hợp chất khi được ủ với sự hiện diện của tế bào gan người, một nguồn chính của các enzym quan trọng nhất (cytochrom P450s) tham gia vào quá trình chuyển hóa thuốc. Nghiên cứu độ ổn định của thuốc khi có tế bào gan nguyên phát được chấp nhận như một mô hình có giá trị cho phép dự đoán nhanh về độ ổn định của thuốc *in vivo*.

Tế bào gan của người được lấy từ nguồn thương mại và khả năng sống được đánh giá bằng cách sử dụng dung dịch xanh trypan trước khi sử dụng. Các hợp chất thử nghiệm (nồng độ cuối cùng 1 μ M, 0,1% DMSO, 0,9% axetonitril) hoặc chất đánh dấu (diclofenac hoặc diltiazem, nồng độ thử nghiệm cuối cùng 1 μ M, 0,1% DMSO, 0,9% acetonitril) được ủ với tế bào gan gộp lại trong khoảng thời gian 60 phút và các mẫu được loại bỏ ở tối đa 6 thời điểm và LC MS/MS phân tích sự hiện diện/lượng hợp chất thử nghiệm.

Mỗi hợp chất được ủ trong 0, 5, 15, 30, 45 hoặc 60 phút. Các phản ứng được dừng lại bằng cách thêm metanol có chứa chất chuẩn nội (1 μ M Tolbutamit) vào các thời điểm thích hợp, trộn và đặt ở -20°C trong 1 giờ để dập tắt và cho phép protein kết tủa. Tất cả các mẫu được ly tâm (2500 xg, 20 phút, 4°C). Các phân phân ước được phân tích bằng LC MS/MS. Các phản ứng được thực hiện lặp lại hai lần ở 37°C.

Dữ liệu đã được xử lý và kết quả được vẽ biểu đồ dưới dạng ln (nồng độ) so với thời gian. Hằng số tốc độ thanh thải (độ dốc của đường hồi quy, k) được tính theo công thức sau, trong đó $C(t)$ là nồng độ tại thời điểm t và $C(0)$ là nồng độ ban đầu:

$$k = \frac{\ln C(0) - \ln C(t)}{t}$$

Thời gian bán thải ($t_{1/2}$) được tính theo công thức sau:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$$

Độ thanh thải nội tại (Cl_{int}) được tính theo công thức sau, trong đó $[cell]$ là nồng độ tế bào gan trong thử nghiệm:

$$Cl_{int} = \frac{k}{[cell]}$$

Dữ liệu được tóm tắt trong bảng sau.

Bảng 2: Độ ổn định tế bào gan người

| Hợp chất | $t_{1/2}$ người (phút) | Cl_{int} người (uL/phút/triệu tế bào) |
|------------|------------------------|---|
| HMC-C-01-A | 154 | 7,6 |
| ABD899 | 149 | 9 |
| ABD900 | 220 | 6,3 |
| NASMP-01 | > 460,0 | < 3,0 |
| NASMP-02 | > 460,0 | < 3,0 |
| NASMP-03 | > 460,0 | < 3,0 |
| NASMP-05 | NC | NC |
| NASMP-06 | > 60,0 | NC |
| NASMP-07 | > 60,0 | 1,1 |
| NASMP-09 | > 412,5 | < 3,4 |
| NASMP-11 | > 60,0 | 3,3 |
| NASMP-12 | NC | NC |
| NASMP-14 | 58,2 | 28,2 |
| NASMP-15 | > 60,0 | NC |
| NASMP-16 | > 60,0 | NC |
| NASMP-18 | 352,2 | 3,8 |
| NASMP-19 | 114,9 | 11,7 |
| NASMP-20 | > 460,0 | < 3,0 |
| NASMP-21 | 104,2 | 13,4 |

(NC = Không được tính toán do độ ổn định cao)

Dữ liệu chứng minh rằng nhiều hợp chất NASMP được mô tả trong bản mô tả này cho thấy độ ổn định trao đổi chất cao hơn so với các hợp chất tham chiếu, với NASMP 01, NASMP 02, NASMP 03, NASMP 05, NASMP 06, NASMP 09, NASMP 12, NASMP 15, NASMP 16, NASMP 18 và NASMP 20 cho thấy độ ổn định đặc biệt tốt.

Nghiên cứu sinh học 3

Độ hòa tan trong nước

Độ hòa tan trong nước được đo bằng cách cân bằng các hợp chất với dịch ruột mô phỏng ở trạng thái nhịn ăn (FaSSIF) và đo quang phổ định lượng.

FaSSIF đã được chuẩn bị như mô tả sau đây:

Chuẩn bị FaSSIF trống: 0,21 g viên natri hydroxit (NaOH), 1,97 g dihydro natri phosphat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) và 3,09 g natri clorua (NaCl) được hòa tan trong 400mL nước đã khử ion. Độ pH được điều chỉnh đến 6,5 bằng cách sử dụng axit clohydric 1M và thêm nước khử ion đến thể tích cuối cùng là 500mL.

Chuẩn bị FaSSIF: 0,056 g Bột SIF (chứa natri taurocholat và lecithin) (Phares AG) được hòa tan trong 25mL FaSSIF trống và khuấy cho đến khi bột được hòa tan hoàn toàn. Dung dịch được để trong 2 giờ, trong đó nó trở nên trắng đục; dung dịch này đã được sử dụng trong vòng 24 giờ. Thành phần dung dịch cuối cùng được đặc trưng như sau:

Natri taurocholat: 3 mM

Lexithin: 0,75 mM

Độ osmol: 270 ± 10 mOsmol

pH: 6,5

Độ hòa tan trong nước được xác định bằng cách cho một nồng độ đã biết của hợp chất thử nghiệm (hòa tan trong DMSO) vào FaSSIF, sau đó ủ trong 16 giờ. Mật độ quang học được đo ở cuối thời kỳ ủ đối với các hợp chất thử nghiệm và mẫu đối chứng được sử dụng để xác định độ hòa tan. Tóm lại, hai mẫu được chuẩn bị cho mỗi lần xác định: một mẫu đối chứng bao gồm dung dịch gốc của hợp chất thử nghiệm trong DMSO được pha loãng trong dung dịch hệ thống (dung dịch đệm hấp thụ thấp, không chứa phosphat) và propanol; và một mẫu thử (được chuẩn bị trong ba lần) bao gồm 0,5mL FaSSIF được bổ sung thêm hợp chất thử nghiệm ở 0,2 mM. Mỗi mẫu được ủ ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ với lắc liên tục ở tốc độ 250 vòng/phút. Vào cuối giai đoạn ủ, 0,3 ml mỗi mẫu được lọc qua tấm lọc pION (PION, Woburn MA), pha loãng 1:1 với propanol và quét bằng phép đo quang phổ UV ở λ_{\max} (190-400 nM) bằng Spectra Max Plus - Phiên bản 2.1000 (Thiết bị phân tử, Sunnyvale, CA), với phần mềm xác định độ hòa tan μ SOL Explorer (pION, Woburn, MA). Độ hòa tan FaSSIF được tính theo công thức sau:

$$\text{Độ hòa tan FaSSIF} \frac{\text{mg}}{\text{mL}} = \frac{\left[\frac{150}{75} \right] * \left[\frac{\text{OD mẫu}}{\text{OD tham chiếu}} \right] * \text{Cr} * \text{trọng lượng phân tử}}{10^6}$$

trong đó:

“OD” là mật độ quang học;

“Cr” là nồng độ của chất chuẩn (33,4 μ M); và

“Khối lượng phân tử” đối với hợp chất thử nghiệm (ví dụ: 381,44 cho ABD735).

Dữ liệu được tóm tắt trong bảng sau.

Bảng 3: Độ hòa tan FaSSIF

| Hợp chất | Độ hòa tan (mg/mL) ⁽¹⁾ | Độ hòa tan (mg/mL) ⁽²⁾ |
|------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| HMC-C-01-A | 0,06 ⁽³⁾ | |
| ABD899 | 0,06 ⁽³⁾ | 0,13 |
| ABD900 | | 0,12 |
| NASMP-01 | 0,075 | |
| NASMP-02 | 0,032 | |
| NASMP-03 | 0,042 | |
| NASMP-05 | 0,062 | |
| NASMP-06 | 0,083 | |
| NASMP-07 | 0,089 | |
| NASMP-09 | 0,028 | |
| NASMP-12 | 0,068 | |
| NASMP-15 | 0,073 | |
| NASMP-17 | 0,077 | |
| NASMP-18 | 0,039 | |
| NASMP-19 | 0,027 | |
| NASMP-20 | 0,037 | |
| NASMP-21 | 0,071 | |

⁽¹⁾ Hai lần lặp lại được thực hiện cho mỗi nghiên cứu ở pH 6,5.

⁽²⁾ Hai lần lặp lại được thực hiện cho mỗi nghiên cứu ở pH 6,8.

⁽³⁾ Ba lần lặp lại được chạy cho các hợp chất HMC-C-01-A và ABD899.

Dữ liệu này chứng minh rằng các hợp chất NASMP được mô tả bản mô tả này cho thấy khả năng hòa tan tương đương với các hợp chất tham chiếu với các hợp chất NASMP 05, NASMP 06, NASMP 07, NASMP 12, NASMP 15, NASMP 17 và NASMP 21 cho thấy khả năng hòa tan đặc biệt tốt.

Nghiên cứu sinh học 4

Nhận dạng hợp chất chuyển hóa

Sự hình thành các hợp chất chuyển hóa ở người, chuột và chó được đánh giá để xác định xu hướng của các hợp chất để tạo thành hợp chất chuyển hóa biaryl.

Các hợp chất sulfonamid liên quan (ví dụ, hợp chất tham chiếu HMC-C-01-A) tạo ra hợp chất chuyển hóa biaryl sulphonamid (MET-001) bền và có thời gian bán thải dài. Ngoài ra, hợp chất chuyển hóa hoạt động như một chất cảm ứng quá trình trao đổi chất ở chuột, có thể làm phức tạp việc đánh giá độc tính ở loài gặm nhấm. Do đó, xu hướng hình

thành hợp chất chuyển hóa biaryl càng thấp, thì hợp chất này càng phù hợp để phát triển cho con người.

Bảng 4: Hợp chất tham chiếu HMC-C-01-A và hợp chất chuyển hóa biaryl sulfonamid (MET-001)

| | |
|------------|--|
| HMC-C-01-A | |
| MET-001 | |

Bảng 5: Hợp chất NASMP-01, hợp chất chuyển hóa biaryl thử nghiệm (MET-002), và dẫn xuất biaryl sulphonamid MET-002 (CMPD-003) (MET-002 và CMPD-003 không được dự đoán và không được phát hiện)

| | |
|----------|--|
| NASMP-01 | |
| MET-002 | |
| CMPD-003 | |

Các nghiên cứu *in vitro* về chuyển hóa của thuốc thường được thực hiện bằng cách sử dụng các chế phẩm gan như gan truyền dịch cô lập, cắt gan, đồng nhất gan, tế bào gan được bảo quản lạnh được phân tách, phân đoạn gan dưới tế bào (S9, cytosol, và microsome), hoặc các enzym chuyển hóa tái tổ hợp bị biểu hiện quá mức trên hệ thống tế bào không biểu hiện, đặc biệt là các enzym CYP. Tế bào gan được bảo quản lạnh chứa tất cả các enzym và đồng yếu tố cần thiết cho quá trình chuyển hóa thuốc ở pha I và pha II, làm cho chúng trở thành một mô hình *in vitro* tuyệt vời để đánh giá sự ổn định chuyển hóa thuốc và định dạng hợp chất chuyển hóa.

Tế bào gan của người, chuột (Sprague Dawley) và chó (Beagle) được bảo quản lạnh được hồi sinh từ nitơ lỏng và bổ sung vào đĩa ở mật độ hạt 2×10^6 tế bào/mL (khả năng sống > 95%). Sau khi ủ 15 phút ở 37°C , mẫu được lấy ra để đánh giá thời gian không (0) phút. Sau đó, hợp chất thử nghiệm được bổ sung vào ở nồng độ cuối cùng bằng $10\mu\text{M}$ và phản ứng bắt đầu bằng cách thêm $250\mu\text{l}$ Krebs Henseleit Buffer (KHB, pH 7,4). Các mẫu được ủ trong 5, 15, 30 và 60 phút ở $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$.

Tất cả các mẫu được xử lý để phân tích bằng cách kết tủa protein bằng cách sử dụng $500\mu\text{l}$ axetonitril làm lạnh bằng đá và phân tích bằng phương pháp LC-MS/MS phù hợp với mục đích.

Khi hoàn thành nghiên cứu, kết quả được thể hiện khi phát hiện hợp chất chuyển hóa biaryl ở thời điểm cuối cùng.

Bảng sau đây cho thấy sự hiện diện hoặc không có của hợp chất chuyển hóa biaryl trong quá trình ủ tế bào gan sơ cấp đối với hợp chất tham chiếu HMC C 01 A và NASMP 01.

Bảng 6: Phát hiện hợp chất chuyển hóa biaryl

| Hợp chất | Hợp chất chuyển hóa biaryl được phát hiện? |
|------------|--|
| HMC-C-01-A | Có (MET-001) |
| NASMP-01 | Không |

Dữ liệu này chứng minh rằng các hợp chất NASMP được mô tả bản mô tả này cho thấy mức độ phù hợp cao hơn rất nhiều để phát triển cho mục đích sử dụng của con người, so với Hợp chất tham chiếu (HMC-C-01-A).

Trong khi hợp chất tham chiếu HMC-C-01-A đã tạo ra hợp chất chuyển hóa biaryl sulphonamit (MET-001) với số lượng lớn, thì hợp chất NASMP-01 không tạo ra hợp chất chuyển hóa biaryl sulphonamit, CMPD-03 hoặc hợp chất chuyển hóa axit biaryl sulphonic, MET-002.

Nghiên cứu sinh học 5

Thử nghiệm kênh ion hERG

Sự ức chế kênh ion Ether-à-go-go-Related Gene (hERG) của con người làm trung gian cho dòng IKr tái phân cực trong điện thế hoạt động của tim, do đó chỉ ra rằng nó góp phần vào hoạt động điện điều phối nhịp đập của tim. Khi khả năng dẫn dòng điện qua màng tế bào của hERG bị ức chế hoặc bị tổn hại, nó có thể dẫn đến một rối loạn có khả

năng gây tử vong được gọi là hội chứng QT dài. Mối liên quan giữa hERG và hội chứng QT dài đã làm cho việc ức chế hERG trở thành một mục tiêu chống quan trọng cần phải tránh trong quá trình phát triển thuốc.

Hoạt động của các hợp chất chống lại kênh ion hERG đã được kiểm tra bằng cách sử dụng một thử nghiệm liên kết trong các tế bào Thận phôi người được chuyển nạp ổn định (hERG HEK293). Tế bào hERG HEK293 được nuôi cấy trong môi trường MEM (Invitrogen) + 10% FBS, glutamin và các axit amin không thiết yếu ở 37°C. Để chuẩn bị màng, các tế bào được đồng nhất trên đá, ly tâm ở 650 x g trong 10 phút ở + 4°C, và dịch nổi phía trên kết quả được ly tâm ở 48000 x g trong 10 phút ở + 4°C. Viên được tái tạo hỗn dịch trong dung dịch đệm Tris-HCl 50 mM được làm lạnh bằng đá, 5 mM KCl (pH 8,5) và bảo quản đông lạnh trong các khoảng thời gian cho đến khi sử dụng.

Đối với các thử nghiệm liên kết, màng được rửa đông, được tái tạo hỗn dịch trong dung dịch đệm thử nghiệm (10 mM HEPES pH 7,4, 0,1% BSA, 5 mM kali clorua, 0,8 mM magie clorua, 130 mM natri clorua, 1 mM natri-EGTA, 10 mM glucoza) và ủ với astemizol ^3H (1,5 nM), và có hoặc không có hợp chất thử nghiệm ở 25°C trong 60 phút. Sự liên kết được xác định sau khi lọc màng và rửa trong đệm Tris HCl bằng cách đếm astemizole ^3H .

Mức độ liên kết của các hợp chất với kênh ion hERG (%) thu được bằng cách đo độ liên kết của astemizole ^3H và sự dịch chuyển của nó bằng hợp chất thử nghiệm. Giá trị 0% cho biết không có liên kết và giá trị 100% cho biết sự dịch chuyển hoàn toàn của phối tử được đánh dấu phóng xạ.

Kết quả được tóm tắt trong bảng sau.

Bảng 7: Số liệu thử nghiệm kênh ion hERG

| Hợp chất | % ức chế ở 30 μM |
|------------|-----------------------------|
| HMC-C-01-A | 18 ⁽¹⁾ |
| NASMP-01 | 14 |
| NASMP-02 | 30 |
| NASMP-03 | 20 |
| NASMP-05 | 23 |
| NASMP-06 | 35 |
| NASMP-07 | 79 |
| NASMP-09 | 7 |
| NASMP-12 | 35 |
| NASMP-15 | 45 |
| NASMP-17 | 14 |

| | |
|----------|----|
| NASMP-18 | 14 |
| NASMP-19 | 21 |
| NASMP-20 | 39 |
| NASMP-21 | 1 |

⁽¹⁾ Được thử nghiệm ở 25 μ M.

Dữ liệu này chứng minh rằng các hợp chất NASMP được mô tả trong bản mô tả này có các đặc tính an toàn tim mạch cần thiết cho một loại thuốc hoạt động bằng đường uống và có các lợi thế an toàn so với các Hợp chất tham chiếu, chẳng hạn như HMC-C-01-A, với NASMP-01, NASMP-09, NASMP-17, NASMP-18 và NASMP-21 cho thấy một profin đặc biệt tích cực.

Nghiên cứu sinh học 6

Thử nghiệm ức chế Cytochrome P450 ở người

Sự ức chế các enzym cytochrom P450 (CYP450) là một trong những lý do chính gây ra tương tác thuốc trong sử dụng lâm sàng và có thể làm phức tạp hoặc ngừng sự phát triển của một loại thuốc mới.

Khả năng của các hợp chất thử nghiệm để ức chế năm trong số các enzym cytochrom P450 có liên quan nhất được đo bằng cách xác định hoạt tính của các enzym cytochrom P450 trong các chế phẩm cytochrom tái tổ hợp, được gọi là Bactosomes (Cypex Ltd, Dundee, Scotland UK DD2 1NH), với sự hiện diện của a chất nền thăm dò cụ thể. Bactosomes là một nguồn CYP450 tái tổ hợp hiệu quả và tiết kiệm chi phí, có hoạt tính đặc hiệu của enzym cao hơn so với các nguồn khác, chẳng hạn như microsomes gan. Nếu một hợp chất ức chế hoạt động của enzym, tốc độ biến mất của cơ chất mẫu dò sẽ giảm. Các isoform CYP450 sau đây đã được thử nghiệm: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 và CYP3A4. Nghiên cứu về khả năng ức chế CYP450 trong Bactosomes được chấp nhận như một mô hình có giá trị cho phép dự đoán nhanh các tương tác thuốc-thuốc tiềm năng *in vivo* (xem, ví dụ, Weaver và cộng sự, 2003).

Bactosomes được lấy từ một nguồn thương mại (Cypex, Scotland, Vương quốc Anh). Các hợp chất thử nghiệm được ủ với Bactosomes ở 6 nồng độ. Các mẫu được ủ trong 10 phút, sau đó phản ứng dừng lại và các mẫu được phân tích bằng theo dõi nhiều phản ứng LC-MS/MS Multiple Reaction Monitoring (MRM) để tìm sự hiện diện/số lượng của mẫu dò cơ chất.

Các enzym CYP450 (protein cuối cùng 75 pmol/mL đối với CYP1A2; 12,5 pmol/mL đối với CYP2C19; và 25 pmol/mL đối với CYP2C9, 2D6 và 3A4), dung dịch đệm phosphat 0,1 M pH 7,4, mẫu dò và hợp chất thử nghiệm (nồng độ cuối cùng 50, 15,8, 5, 1,58, 0,5 và 0,158 μ M; được pha loãng từ dung dịch gốc 10 mM để có nồng độ DMSO cuối cùng bằng 1%) được ủ trước ở 37°C trong 5 phút. Phản ứng được bắt đầu bằng cách thêm 20 μ l 10 mM NADPH vào đệm phosphat. Thể tích ủ cuối cùng là 200 μ l. Các chất ức chế đối chứng sau đây được sử dụng cho mỗi thử nghiệm ức chế CYP450: CYP1A2: α -naphthoflavone; CYP2C9: sulfaphenazole; CYP2C19: tranlycypromine; CYP2D6: quinidine; CYP3A4: ketoconazole.

Mỗi hợp chất được ủ trong 10 phút ở 37°C. Các phản ứng được dừng lại bằng cách thêm metanol (chế phẩm cuối cùng 1: 1, dung dịch nước: metanol). Các đĩa ủ được lắc, làm lạnh ở 20°C trong 2 giờ, và ly tâm ở 3500 vòng/phút trong 15 phút ở 4°C để kết tủa protein. Sau đó, dịch nổi phía trên được chuyển vào các lọ để phân tích bằng MS/MRM, với các điều kiện được trình bày trong bảng sau.

Bảng 8: Điều kiện MS

| | |
|---------------------------|---|
| HPLC: | Waters Alliance 2790 |
| MS/MS: | Triple Quadrupole Quattro Ultima (Micromass, Manchester) |
| Phần mềm: | Analyst 1.5 |
| Chế độ ion hóa: | ESI+ |
| Chế độ quét: | Giám sát nhiều phản ứng Multiple reaction monitoring (MRM) |
| Cột: | Devosil C30 |
| Nhiệt độ cột (°C): | 40 |
| Pha A: | 0,1% axit formic trong nước |
| Pha B: | 0,1% axit formic trong metanol |
| Gradient | 97% A (0-0,3 phút), 5% A (0,55-1,55 phút), 97% A (1,6 phút) |
| Thời gian dừng | 2,5 phút |
| Thể tích tiêm (μ L): | 30 |
| Tốc độ dòng (mL/phút): | 1,2 |

Giá trị IC₅₀ được xác định bằng phép biến đổi tuyến tính trong Microsoft Excel.

Dữ liệu được tóm tắt trong bảng sau.

Bảng 9: Ức chế CYP450 ở người

| Hợp chất | IC ₅₀ (μM) | | | | |
|------------|-----------------------|--------|---------|--------|--------|
| | CYP1A2 | CYP2C9 | CYP2C19 | CYP2D6 | CYP3A4 |
| ABD899 | >25 | 3,9 | 7,3 | 45,3 | 21,6 |
| HMC-C-01-A | 25 | 21 | >25 | 16,6 | >25 |
| HMC-C-08-A | 27 | 6,7 | 30 | 19 | 29 |
| HMC-C-09-A | 23 | 34 | >50 | >50 | 33 |
| HMC-C-10-B | >16 | 2,4 | 8,5 | >16 | 9,2 |
| HMC-C-11-A | 11 | 2,7 | 5,1 | 9,3 | 12 |
| HMC-N-05-A | 36 | 27 | >50 | >50 | >50 |
| NASMP-01 | >50 | >50 | >50 | >50 | >50 |
| NASMP-05 | >50 | >50 | >50 | >50 | >50 |
| NASMP-06 | >50 | 42,7 | >50 | >50 | >50 |
| NASMP-07 | >50 | 19,6 | 36,4 | >50 | >50 |
| NASMP-09 | >50 | >50 | 17,8 | >50 | 44,5 |
| NASMP-12 | >50 | 15,4 | >50 | 45,4 | >50 |
| NASMP-15 | >50 | 21,5 | >50 | >50 | >50 |

Dữ liệu này chứng minh rằng các hợp chất NASMP được mô tả trong bản mô tả này cho thấy khả năng tương tác thuốc-thuốc giảm so với các hợp chất tham chiếu, với các hợp chất NASMP-01 và NASMP-05 cho thấy đặc tính đặc biệt tốt.

Nghiên cứu sinh học 7

Nghiên cứu dược động học của loài gặm nhấm

Sự ổn định hấp thu và chuyển hóa đã được nghiên cứu bằng cách sử dụng một thử nghiệm dược động học *in vivo*.

Chuột Han Wistar đực, 196-329g, được định lượng với các hợp chất thử nghiệm dùng đường uống hoặc đường tiêm tĩnh mạch (mức liều 0,25 mg/kg thể trọng tiêm tĩnh mạch hoặc 1,25 mg/kg thể trọng đường uống). Các hợp chất thử nghiệm được bào chế dưới dạng 0,5% carboxymethylxenluloza (CMC)/0,1% Tween 80 để dùng qua đường uống, hoặc trong 5% DMSO/10% solutol trong nước muối để dùng qua đường tĩnh mạch. Đối với hợp chất HMC-C-01-A, đường uống được pha chế trong 2% dimetylxetamit/20% hydroxypropyl-β-cyclodextrin trong nước. Động vật được tiếp cận miễn phí thức ăn trong suốt nghiên cứu ngoại trừ nhịn ăn qua đêm và cho đến 2 giờ sau khi uống thuốc vào ngày dùng thuốc.

Các mẫu máu được lấy từ đám rối quỹ đạo sau tại các thời điểm sau và đặt trong các vi ống chứa dung dịch K₂EDTA 20%:

Liều uống: liều trước; 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 và 24 giờ sau liều.

Liều lượng tiêm tĩnh mạch: liều trước; 0,033, 0,1, 0,167, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 và 24 giờ sau liều.

Các mẫu máu được ly tâm để lấy huyết tương, được sử dụng trực tiếp trong một thùng chứa riêng và đông lạnh ở 20°C.

Để phân tích, các mẫu được rã đông ở nhiệt độ phòng và chuẩn bị bằng cách kết tủa protein với axetonitril được bổ sung chất chuẩn nội (500 ng/mL glipizide) theo tỷ lệ 1: 4 với huyết tương. Nồng độ của hợp chất thử nghiệm trong các mẫu huyết tương chuột được xác định bằng cách sử dụng LC-MS/MS, với các điều kiện được trình bày trong bảng sau.

Bảng 10: Điều kiện LC-MS/MS

| Hợp chất | Tham chiếu | NASMP-01 | NASMP-06, -12, -15 |
|------------------------|---|--|---|
| HPLC/UHPLC: | Schimadzu Agilent | Vanquish Flex | Vanquish |
| MS/MS: | API 4000 | Q-Exactive | TSQ Quantiva |
| Chế độ ion hóa: | Phun nhanh, chế độ âm | Dương tính | Dương tính |
| Chế độ quét: | Giám sát nhiều phản ứng (MRM) | | |
| Cột | Waters, Xterra, MS-C18 (2) 5 μ m 50 x 3,0 mm; Discovery Grace Smart RP183 μ , 150 x 2,1, 3 μ M; Waters Symmetry Shelf C18 75 x 4,6, 3,5 μ M; Agilent Zorbax XDB, 150 x 4,6, 5 μ M | Luna Omega Polar C18, 50 x 2,1mm, 1,6 μ m. | Phenomenex Luna Omega 1,6 μ m, C18 100Å, 50 x 2,1mm |
| Nhiệt độ cột (°C): | 40 | 65 | 65 |
| Pha A: | Axetonitril + 0,1% axit formic | MilliQ nước + 0,1% axit formic | MilliQ nước + 0,1% axit formic |
| Pha B: | 0,1% axit formic | Metanol + 0,1% axit formic | Metanol + 0,1% axit formic |
| Tốc độ dòng (mL/phút): | 0,8-1,2 | 0,8 | 0,8 |

Các thông số dược động học của các hợp chất thử nghiệm được tính toán bằng Phoenix WinNonlin phiên bản 8.0 (Certara, CA) sử dụng các phương pháp tiêu chuẩn không ngăn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) và thời gian của nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max}) là các giá trị quan sát được. Diện tích dưới đường cong thời gian nồng độ trong huyết tương (AUC) được xác định bằng cách sử dụng quy tắc hình thang tuyến tính cho đến nồng độ cuối cùng có thể đo được (AUC_{last}) và sau đó bằng cách ngoại suy giai đoạn loại bỏ đầu cuối đến vô cùng (AUC_{inf}). Chu kỳ bán thải của pha loại bỏ ($t_{1/2}$) được tính bằng $0,693/k_{el}$. Sinh khả dụng dự kiến qua đường uống (F) được tính bằng cách chia AUC (0-24 giờ) sau khi uống cho AUC đã điều chỉnh (0-8 giờ) sau khi tiêm tĩnh

mạch (tức là, $F = AUC (\text{đường uống}) \times \text{Liều} (\text{đường tĩnh mạch}) / AUC (\text{đường tĩnh mạch}) \times \text{Liều lượng} (\text{đường uống})$) và báo cáo dưới dạng phần trăm (%). *

Dữ liệu dược động học được tóm tắt trong bảng sau.

Bảng 11: Dữ liệu dược động học

| Hợp chất | Độ sinh khả dụng, F (%) | AUC đường tĩnh mạch (ng/mL/phút) | AUC đường uống (ng/mL/phút) | T _{1/2} (giờ) |
|------------------------------|-------------------------|----------------------------------|-----------------------------|------------------------|
| ABD899 | 50 | 2133 | 10740 ⁽⁴⁾ | 10,8 |
| REF001 | 50 | 963 | 4766 ⁽⁴⁾ | 7,2 |
| HMC-C-07-B ⁽¹⁾⁽²⁾ | 100 | 24072 | 146299 ⁽³⁾ | 9,7 |
| HMC-C-07-B ⁽³⁾ | 86 | 11627 | 39463 | 9,0 |
| HMC-N-05-A ⁽¹⁾ | 88 | 891 | 3937 | 0,8 |
| NASMP-01-A | 56 | 816 | 2299 | 6,6 |
| NASMP-06-A | 24 | 349 | 3030 | 3,3 |
| NASMP-12-A | >69 | 581 | 3160 | 5,1 |
| NASMP-15-A | >62 | 282 | 1750 | 4,9 |

⁽¹⁾ Hợp chất được định lượng trong 5% DMSO/10% solutol trong nước muối để cấp qua cả đường uống và đường tĩnh mạch.

⁽²⁾ Mẫu được thu thập ở: liều trước, 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 23 và 24 giờ sau khi dùng thuốc tiêm tĩnh mạch, và ở liều trước, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 23 và 24 giờ sau khi uống thuốc.

⁽³⁾ Mẫu được thu thập ở: liều trước, 0,03, 0,1, 0,167, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 và 24 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch.

⁽⁴⁾ Liều 5 mg/kg uống.

⁽⁵⁾ Liều 10 mg/kg uống.

Các dữ liệu này chứng minh rằng các hợp chất NASMP được mô tả bản mô tả này có các đặc tính dược động học đường uống tuyệt vời có thể so sánh với các đặc tính dược động học của các hợp chất đối chứng. Điều này cho thấy rằng các hợp chất này có khả năng thích hợp để sử dụng làm thuốc uống. *

Nghiên cứu sinh học 8

Bệnh viêm khớp do collagen ở chuột

Chuột DBA/1j được từ bảy đến tám tuần tuổi được sử dụng cho tất cả các quy trình. Các chuột được nuôi theo nhóm 10 con, và duy trì ở nhiệt độ $21^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ theo chu kỳ sáng/tối 12 giờ với thức ăn và nước uống. Thuốc bổ trợ hoàn chỉnh của Freund (CFA) được điều chế bằng cách nhũ hóa collagen loại II của bò ở 4 mg/m với hỗn dịch 4 mg/mL của *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra trong Thuốc bổ trợ của Freund không hoàn chỉnh (IFA) (0,85mL dầu parafin và 0,15mL mannid monooleat) theo Tỷ lệ 1:1 (thể tích/thể tích). Tất cả các chuột đều được tiêm dưới da với 200 μg collagen loại II bò trong CFA. 21 ngày sau, tất cả các chuột đều được tiêm dưới da 100 μg collagen loại II của bò trong IFA. Các chuột bắt đầu phát triển các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh viêm khớp sau khi tiêm chủng “tăng cường”.

Để đánh giá vĩ mô về bệnh viêm khớp, các dấu hiệu sau đây được theo dõi ở mỗi chân của mỗi chuột ba lần mỗi tuần và tổng hợp để tạo ra chỉ số khớp (AI) (AI tối đa cho một con vật bằng 16):

0 = không có tác động rõ ràng của bệnh viêm khớp.

1 = phù và/hoặc ban đỏ có 1 chi.

2 = phù và/hoặc ban đỏ có 2 chi.

3 = phù và/hoặc ban đỏ trên 2 chi.

4 = viêm khớp nặng của toàn bộ bàn chân và các chi.

Động vật được sắp xếp vào các nhóm điều trị với chỉ số khớp trung bình là 2,5 và sau đó được dùng liều một lần mỗi ngày trong 14 ngày với hợp chất: bằng đường miệng cho các hợp chất thử nghiệm, hoặc bằng cách tiêm dưới da với liều 10 mg/kg đối với đối chứng dương tính, etanercept. Sau khi hoàn thành thí nghiệm, các chuột đã được giết.

Dữ liệu được phân tích bằng cách tạo ra chỉ số khớp trung bình trên mỗi nhóm điều trị. Chỉ số khớp trung bình sau đó được so sánh với chỉ số khớp của động vật đối chứng (không được điều trị) theo công thức sau đây để tạo ra tỷ lệ phần trăm ức chế bệnh tật.

$$\% \text{ ức chế bệnh} = 100 - \left[\frac{\text{chỉ số khớp trung bình: động vật xử lý}}{\text{chỉ số khớp trung bình: động vật không xử lý}} * 100 \right]$$

Dữ liệu được tóm tắt trong bảng sau.

Bảng 12: Ức chế viêm khớp

| Hợp chất | Liều lượng hợp chất (mg/kg/ngày) | % ức chế bệnh tật |
|------------|----------------------------------|-------------------|
| ABD899 | 10 | 77 |
| HMC-C-01-A | 10 | 40 |
| HMC-N-01-A | 10 | 45 |
| HMC-C-01-B | 10 | 26 |
| HMC-N-01-B | 10→1 (*) | 38 |
| CHMSA-01-A | 10 | 63 |
| CHMSA-03-A | 10 | 62 |
| NASMP-01-A | 10 | 64 |

Các dữ liệu này chỉ ra rằng các hợp chất NASMP được mô tả trong bản mô tả này cho thấy hoạt tính *in vivo* qua đường miệng tuyệt vời trong việc phòng ngừa sự tiến triển của bệnh viêm khớp nặng, đã hình thành.

Tài liệu tham khảo

Một số ấn phẩm được trích dẫn ở đây để mô tả và bộc lộ đầy đủ hơn về sáng chế và tình trạng kỹ thuật mà sáng chế đề cập đến. Các trích dẫn đầy đủ cho các ấn phẩm này được cung cấp dưới đây. Mỗi ấn phẩm trong số này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ sáng chế, ở mức độ tương tự như thể mỗi ấn phẩm riêng lẻ được chỉ ra cụ thể và riêng lẻ để được đưa vào bằng cách viện dẫn.

Astry *et al.*, 2011, “A cytokine-centric view of the pathogenesis and treatment of autoimmune arthritis”, J Interferon Cytokine Res., Vol. 31, pp.927-940.

Auld *et al.*, 2009, “A basis for reduced chemical library inhibition of firefly luciferase obtained from directed evolution”, J. Med. Chem., Vol. 52, No. 5, pp. 1450-1458.

Baud *et al.*, 2009, “Is NFκB a good target for cancer therapy? Hopes and pitfalls”, Nat. Rev. Drug Disc., Vol. 8, pp. 33-40.

Billiau, 2010, "Etanercept improves linear growth and bone mass acquisition in MTX-resistant polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis", *Rheumatology (Oxford)*, Vol. 49, pp. 1550-1558.

Bilotta *et al.*, 2014, "Antiviral compounds", international patent application publication number WO 2014/135495 A1, published 12 September 2014.

Bradley *et al.*, 2007, "GPCR Agonists", international patent application publication number WO 2007/003962 A2, published 11 January 2007.

Bridges *et al.*, 2014, "Effects of metformin and other biguanides on oxidative phosphorylation in mitochondria", *Biochem. J.*, Vol. 462, No. 3, pp. 475-487.

Chakravarty *et al.*, 2009, "Substituted aryl sulfone derivatives as calcium channel blockers", international patent application publication number WO 2009/045382 A1, published 09 April 2009.

Chimenti *et al.*, 2015, "The interplay between inflammation and metabolism in rheumatoid arthritis", *Cell Death and Disease*, Vol. 17, No. 6, e1887.

Dallas *et al.*, 2011, "Osteoimmunology at the nexus of arthritis, osteoporosis, cancer, và infection", *J. Clin. Invest.*, Vol. 121, pp. 2534-2542.

Duan *et al.*, 2003, "Barbituric acid derivatives as inhibitors of TNF-alpha converting enzyme (TACE) và/or matrix metalloproteinases", international patent application publication number WO 03/053941 A2, published 03 July 2003.

Ellinghaus *et al.*, 2013, "BAY 87-2243, a highly potent and selective inhibitor of hypoxia-induced gene activation has antitumor activities by inhibition of mitochondrial complex I", *Cancer Med.*, Vol. 2, No. 5, pp. 611-624.

Evans *et al.*, 2005, "Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients", *BMJ*, Vol. 330, pp. 1304-1305.

Fang *et al.*, 2008, "Chemical compounds and uses", international patent application publication number WO 2008/070692 A2, published 12 June 2008.

Fearon *et al.*, 2016 "Hypoxia, mitochondrial dysfunction and synovial invasiveness in rheumatoid arthritis", *Nat. Rev. Rheumatol.*, Vol. 12, pp. 385-397.

Fiorillo *et al.*, 2016, “Repurposing atovaquone: targeting mitochondrial complex III and OXPHOS to eradicate cancer stem cells”, *Oncotarget*, Vol. 7, pp. 34084-34099.

Firestein, 2005 “Immunologic mechanisms in the pathogenesis of rheumatoid arthritis”, *J. Clin. Rheumatol.*, Vol. 11. pp. S39-S44.

Ganeshan *et al.*, 2014, “Metabolic Regulation of Immune Responses”, *Ann. Rev. Immunol.*, Vol. 32, pp. 609-634.

Garcia-Carbonnel *et al.*, 2016, “Critical Role of Glucose Metabolism in Rheumatoid Arthritis Fibroblast-like Synoviocytes”, *Arthritis Rheumatol.*, Vol. 68, No. 7, pp. 1614-1626.

Greig *et al.*, 2010a, “Aryl-phenyl-sulfonamido-xycloalkyl compounds and their use”, international patent publication number WO 2010/032009 A1 published 25 March 2010.

Greig *et al.*, 2010b, “Aryl-phenyl-sulfonamido-phenylene compounds and their use”, international patent publication number WO 2010/032010 A1 published 25 March 2010.

Hayashi *et al.*, 2007, “MMP-13 selective inhibitor”, international patent application publication number WO 2007/102392 A1, published 13 September 2007.

Horiuchi *et al.*, 2009, “Adamantylurea derivative”, international patent application publication number WO 2009/020140 A1, published 12 February 2009.

Jiang *et al.*, 2013, “Letm1, the mitochondrial Ca²⁺/H⁺ antiporter, is essential for normal glucose metabolism and alters brain function in Wolf-Hirschhorn syndrome”, *PNAS*, E2249-E2254.

Jung *et al.*, 2014, “Cytokine-mediated bone destruction in rheumatoid arthritis”, *J. Immunol. Res.*, Vol. 2014, p. 263625.

Kang *et al.*, 2015, “Combinations of kinase inhibitors protecting myoblasts against hypoxia”, *PLOS, PLoS ONE* 10(6): e0126718.

Karsenty *et al.*, 2002, “Revealing a genetic and molecular understanding of skeletal development”, *Dev. Cell.*, Vol. 2, pp. 389-406.

Klareskog *et al.*, 2006, "Mechanisms of disease: Genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis," *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, Vol. 2, pp. 425-433.

Kleyer *et al.*, 2014, "Arthritis and bone loss: a hen and egg story", *Curr. Opin. Rheumatol.*, Vol. 26, No. 1, pp. 80-84.

Koppenol *et al.*, 2011, "Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism", *Nat. Rev. Cancer*, Vol. 11, No. 5, pp. 325-337.

Lack *et al.*, 2011, "Targeting the binding function 3 (BF3) site of the human androgen receptor through virtual screening", *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 54, No. 24, pp. 8563-8573.

LeBleu *et al.*, 2014, "PGC-1 α mediates mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation in cancer cells to promote metastasis", *Nat. Cell Biol.*, Vol. 16, pp. 992-1003.

Lee *et al.*, 2003, "Piperidin derivatives for GPR119 agonist", international patent application publication number WO 2013/187646 A1, published 19 December 2013.

Li *et al.*, 2006, "Inhibitors of 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase type I", international patent application publication number WO 2006/113261 A2, published 26 October 2006.

Long, 2012, "Osteoimmunology: the expanding role of immunoreceptors in osteoclasts and bone remodeling", *Bone Key Rep.*, Vol. 1, p. 59.

Malemud *et al.*, 2010, "Myeloid-related protein activity in Rheumatoid Arthritis", *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*, Vol. 2, pp. 97-111.

Mantovani, 2009, "Inflaming metastasis", *Nature*, Vol. 457, pp. 36-37.

McInnes *et al.*, 2011, "The pathogenesis of rheumatoid arthritis", *N. Engl. J. Med.*, Vol. 365, No. 23, 2205-2219.

Moore *et al.*, 2008, "N-Substituted piperidinyl 4-arylsulfonamides as modulators of the secreted frizzled related protein-1", international patent application publication number WO 2008/061016 A1, published 22 May 2008.

Nutsch *et al.* 2011, “When T cells run out of breath: the HIF-1 α story”, *Cell*, Vol. 146, No. 5 pp. 673-674.

Ogata *et al.*, 2012, “Safety and Efficacy of Tocilizumab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis”, *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.*, Vol. 5, pp. 27-42.

Oslob *et al.*, 2016, “4-Methylsulfonyl-substituted piperidin urea compounds for the treatment of dilated cardiomyopathy (DCM)”, international patent publication number WO 2016/118774 A1 published 28 July 2016.

Patel *et al.*, 2014, “*N*-(4-hydroxy-4-methyl-xyclohexyl)-4-phenylbenzenesulfonamide and *N*-(4-hydroxy-4-methyl-xyclohexyl)-4-(2-pyridyl)benzenesulfonamide compounds and their therapeutic use”, international patent publication number WO 2014/207445 A1 published 31 December 2014.

Patel *et al.*, 2016, “*N*-(4-hydroxy-4-methyl-xyclohexyl)-4-phenylbenzenesulfonamide and *N*-(4-hydroxy-4-methyl-xyclohexyl)-4-(2-pyridyl)benzenesulfonamide compounds and their therapeutic use”, international patent publication number WO 2016/097001 A1 published 23 June 2016.

Perl, 2017, “Metabolic Control of Immune System Activation in Rheumatic Diseases”, *Arthritis & Rheumatology*, Vol. 69, No. 12, pp. 2259-2270.

Philchenkov *et al.*, 2004, “Caspases and cancer: mechanisms of inactivation and new treatment modalities”, *Exp. Oncol.*, Vol 26, pp 82-97.

Pollak, 2014, “Overcoming drug development bottlenecks with repurposing: repurposing biguanides to target energy metabolism for cancer treatment”, *Nat. Med.*, Vol. 20, No. 6, pp. 591-593.

Procaccini *et al.*, 2012, “Intracellular metabolic pathways control immune tolerance”, *Trends Immunol.*, Vol. 33, No. 1, pp. 1-7.

Riemer *et al.*, 1996, “Benzyl piperidin derivatives as pharmaceutical agents”, international patent application publication number WO 96/35666 A1, published 14 November 1996.

Roodman, 2006, "Regulation of osteoclast differentiation", *Ann. N. Y. Acad. Sci.* , Vol. 1068, pp. 100-109.

Scott *et al.*, 2010, "Rheumatoid Arthritis", *Lancet*, Vol. 376, pp. 1094-1108.

Smolen *et al.*, 2015, "Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges", *Nat. Rev. Rheumatol.*, Vol. 11, pp. 276-289.

Spies *et al.*, 2012, "Energy metabolism and rheumatic diseases: from cell to organism", *Arthritis Research & Therapy*, Vol. 14, p. 216.

Steger *et al.*, 2011, "Denosumab for the treatment of bone metastases in breast cancer: evidence and opinion", *Ther. Adv. Med. Oncol.*, Vol. 3, pp. 233-243.

Straub *et al.*, 2010, "Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases", *J. Intern. Med.*, Vol. 267, No. 6, pp. 543-560.

Sun, 2010, "Mechanical loading, cartilage degradation and arthritis", *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 1211, pp. 37-50.

Takayanagi, 2009, "Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone", *Nature Reviews Rheumatology*, Vol. 5, pp. 667-676.

Tanaka *et al.*, 2003, "Signal transduction pathways regulating osteoclast differentiation and function", *J. Bone Miner. Metab.*, Vol. 21, pp. 123-133.

Weaver, *et al.*, 2003, "Cytochrome p450 inhibition using recombinant proteins and mass spectrometry/multiple reaction monitoring technology in a cassette incubation", *Drug Metabolism and Disposition*, Vol. 31, No. 7, pp. 955-966.

Weinberg *et al.*, 2010, "Mitochondrial metabolism and ROS generation are essential for Kras-mediated tumorigenicity", *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, Vol. 107, No. 19, pp. 8788-8793.

Weyand *et al.*, 2017a, "Immunometabolism in early and late stages of rheumatoid arthritis", *Nature Reviews Rheumatology*, Vol. 13, pp. 291-301.

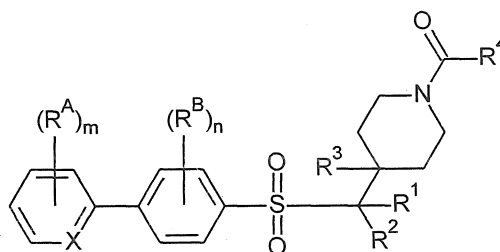
Weyand *et al.*, 2017b, "Metabolic Signatures of T-cells and Macrophages in Rheumatoid Arthritis", *Curr. Opin. Immunol.*, Vol. 46, pp. 112-120.

Wheaton *et al.*, 2014, "Metformin inhibits mitochondrial complex I of cancer cells to reduce tumorigenesis", *eLife*, Vol. 3, e02242.

Yang *et al.*, 2013, "Phosphofructokinase deficiency impairs ATP generation, autophagy, and redox balance in rheumatoid arthritis T cells", *J. Exp. Med.*, Vol. 210, pp. 2119-2134.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:



hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó;

trong đó:

$-X=$ độc lập là $-CH=$ hoặc $-N=$;

“m” độc lập bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

mỗi $-R^A$ độc lập là $-F$, $-Cl$, $-R^{AC}$, $-R^{AF}$, hoặc $-CN$;

$-R^{AC}$ độc lập là C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no;

$-R^{AF}$ độc lập là C_{1-3} floalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no;

“n” độc lập bằng 0, 1, hoặc 2;

mỗi $-R^B$ độc lập là $-F$, $-Cl$, $-R^{BC}$, $-R^{BF}$, hoặc $-CN$;

$-R^{BC}$ độc lập là C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no;

$-R^{BF}$ độc lập là C_{1-3} floalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no;

$-R^1$ độc lập là $-H$ hoặc $-R^{1X}$;

$-R^{1X}$ độc lập là $-F$, $-R^{1C}$, hoặc $-R^{1F}$;

$-R^{1C}$ độc lập là C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no;

$-R^{1F}$ độc lập là C_{1-3} floalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no;

$-R^2$ độc lập là $-H$ hoặc $-R^{2X}$;

$-R^{2X}$ độc lập là $-F$, $-R^{2C}$, hoặc $-R^{2F}$;

$-R^{2C}$ độc lập là C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no;

$-R^{2F}$ độc lập là C_{1-3} floalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no;

hoặc $-R^1$ và $-R^2$, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành C_{3-6} xycloalkyl no;

$-R^3$ độc lập là $-H$ hoặc $-R^{3X}$;

$-R^{3X}$ độc lập là $-R^{3C}$ hoặc $-R^{3F}$;

$-R^{3C}$ độc lập là C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no;

$-R^{3F}$ độc lập là C_{1-3} floalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no;

$-R^4$ độc lập là $-R^{4C}$, $-R^{4CC}$, hoặc $-N(R^{4N1})(R^{4N2})$;

$-R^{4C}$ độc lập là C_{1-6} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no;

$-R^{4CC}$ độc lập là C_{3-6} xycloalkyl no;

$-R^{4N1}$ độc lập là $-H$ hoặc $-R^{4N1C}$;

$-R^{4N1C}$ độc lập là C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no;

$-R^{4N2}$ độc lập là $-H$ hoặc $-R^{4N2C}$; và

$-R^{4N2C}$ độc lập là C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no;

hoặc $-N(R^{4N1})(R^{4N2})$ độc lập là azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, hoặc morpholinyl, và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó $-X=$ là $-CH=$.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó $-X=$ là $-N=$.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó “m” độc lập bằng 0, 1, hoặc 2.

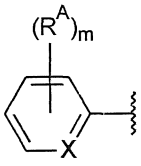
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó “m” bằng 1 hoặc 2.

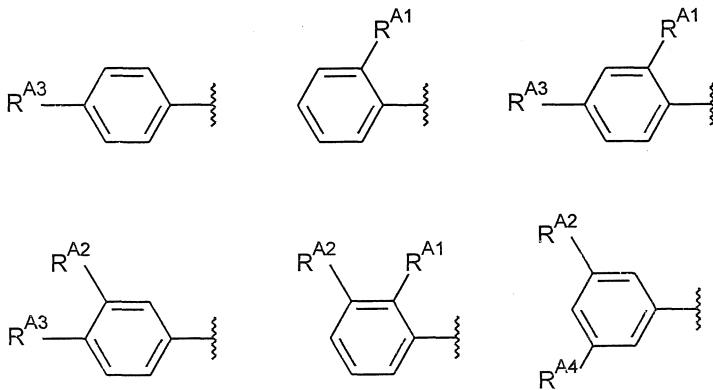
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó mỗi $-R^A$, nếu có mặt, độc lập là $-F$, $-Cl$, hoặc $-CN$.

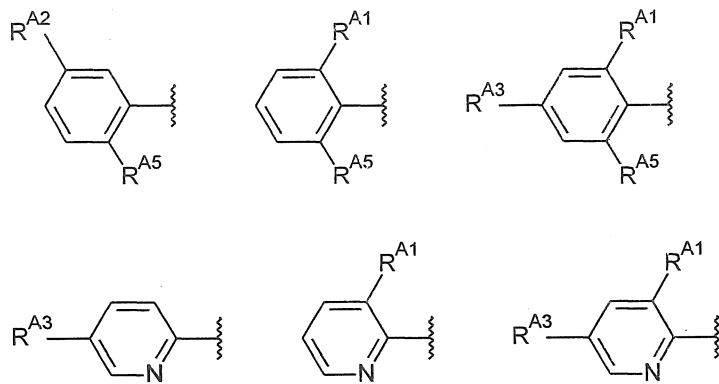
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó mỗi $-R^A$, nếu có mặt, là $-F$.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó mỗi $-R^A$, nếu có mặt, là $-Cl$.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó mỗi $-R^{AC}$, nếu có mặt, là $-CH_3$.
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó mỗi $-R^{AF}$, nếu có mặt, là $-CF_3$.
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó “n” độc lập bằng 1 hoặc 2.
12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó “n” bằng 0.
13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó mỗi $-R^B$, nếu có mặt, độc lập là $-F$, $-Cl$, hoặc $-CN$.
14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó mỗi $-R^B$, nếu có mặt, là $-F$.
15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó mỗi $-R^B$, nếu có mặt, là $-Cl$.
16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó mỗi $-R^{BC}$, nếu có mặt, là $-CH_3$.
17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, trong đó mỗi $-R^{BF}$, nếu có mặt, là $-CF_3$.

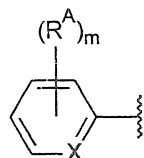
18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó nhóm  độc lập được chọn từ:



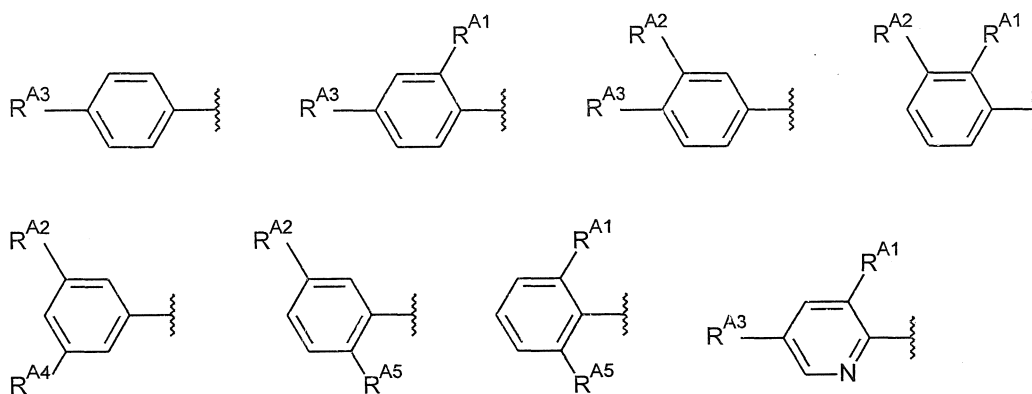


trong đó mỗi $-R^{A1}$, $-R^{A2}$, $-R^{A3}$, $-R^{A4}$, và $-R^{A5}$ độc lập như được xác định đối với $-R^A$.

19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó nhóm

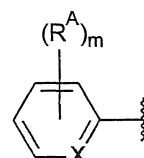


độc lập được chọn từ:

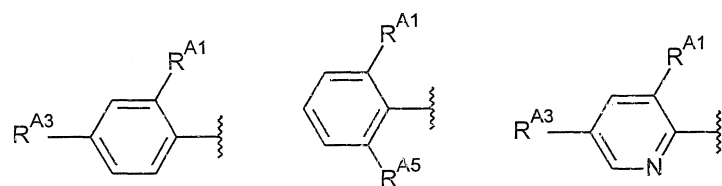


trong đó mỗi $-R^{A1}$, $-R^{A2}$, $-R^{A3}$, $-R^{A4}$, và $-R^{A5}$ độc lập như được xác định đối với $-R^A$.

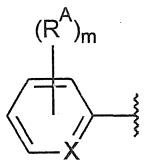
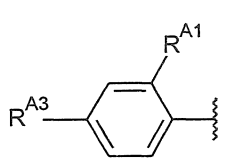
20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó nhóm



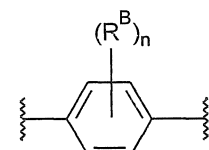
độc lập được chọn từ:

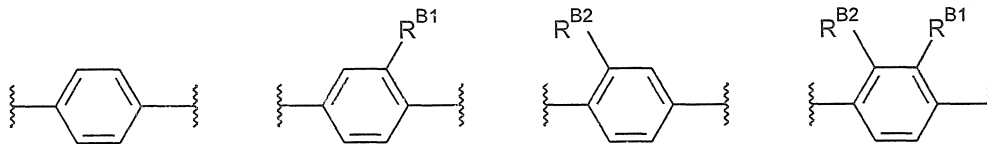


trong đó mỗi $-R^{A1}$, $-R^{A3}$, và $-R^{A5}$ độc lập như được xác định đối với $-R^A$.

21. Hợp chất theo điểm 1, trong đó nhóm  là , trong đó mỗi -R^{A1} và -R^{A3} độc lập như được xác định đối với -R^A.

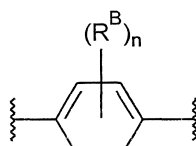
22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 18 đến 21, trong đó

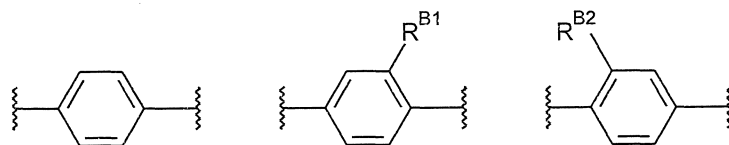
nhóm  độc lập được chọn từ:



trong đó mỗi -R^{B1} và -R^{B2} độc lập như được xác định đối với -R^B.

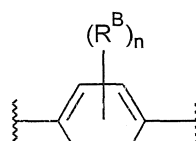
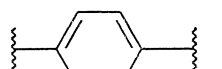
23. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 18 đến 21, trong đó nhóm

 độc lập được chọn từ:

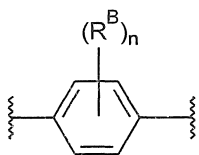


trong đó mỗi -R^{B1} và -R^{B2} độc lập như được xác định đối với -R^B.

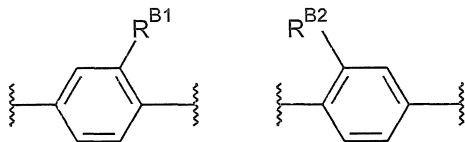
24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 18 đến 21, trong đó nhóm

 là .

25. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 18 đến 21, trong đó nhóm



độc lập được chọn từ:



trong đó mỗi $-R^{B1}$ và $-R^{B2}$ độc lập như được xác định đối với $-R^B$.

26. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, trong đó $-R^1$ là $-R^{1X}$.

27. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, trong đó $-R^1$ là $-H$.

28. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 27, trong đó $-R^{1X}$, nếu có mặt, độc lập là $-F$, $-R^{1C}$, hoặc $-R^{1F}$.

29. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 27, trong đó $-R^{1X}$, nếu có mặt, là $-F$.

30. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 27, trong đó $-R^{1X}$, nếu có mặt, là $-R^{1C}$.

31. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 30, trong đó $-R^{1C}$, nếu có mặt, là $-CH_3$.

32. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 31, trong đó $-R^2$ là $-R^{2X}$.

33. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 31, trong đó $-R^2$ là $-H$.

34. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 33, trong đó $-R^{2X}$, nếu có mặt, độc lập là $-F$, $-R^{2C}$, hoặc $-R^{2F}$.

35. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 33, trong đó $-R^{2X}$, nếu có mặt, là $-F$.

36. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 33, trong đó $-R^{2X}$, nếu có mặt, là $-R^{2C}$.

37. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 36, trong đó $-R^{2C}$, nếu có mặt, là $-CH_3$.

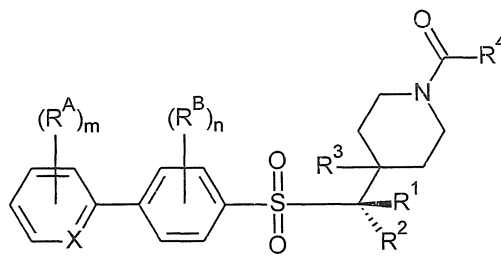
38. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, trong đó $-R^1$ và $-R^2$, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành C_{3-6} cycloalkyl no.
39. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 38, trong đó $-R^3$ là $-R^{3X}$.
40. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 38, trong đó $-R^3$ là $-H$.
41. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 40, trong đó $-R^{3X}$, nếu có mặt, là $-R^{3C}$.
42. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 41, trong đó $-R^{3C}$, nếu có mặt, là $-CH_3$.
43. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 42, trong đó $-R^4$ là $-R^{4C}$.
44. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 42, trong đó $-R^4$ là $-R^{4CC}$.
45. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 42, trong đó $-R^4$ là $-N(R^{4N1})(R^{4N2})$.
46. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 45, trong đó $-R^{4C}$, nếu có mặt, là C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no.
47. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 45, trong đó $-R^{4C}$, nếu có mặt, là $-CH_3$ hoặc $-CH_2CH_3$.
48. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 47, trong đó $-R^{4N1}$, nếu có mặt, là $-R^{4N1C}$.
49. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 47, trong đó $-R^{4N1}$, nếu có mặt, là $-H$.
50. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 49, trong đó $-R^{4N1C}$, nếu có mặt, là C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no.
51. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 49, trong đó $-R^{4N1C}$, nếu có mặt, là $-CH_3$ hoặc $-CH_2CH_3$.
52. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 51, trong đó $-R^{4N2}$, nếu có mặt, là $-R^{4N2C}$.
53. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 51, trong đó $-R^{4N2}$, nếu có mặt, là $-H$.

54. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 53, trong đó $-R^{4N2C}$, nếu có mặt, là C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no.

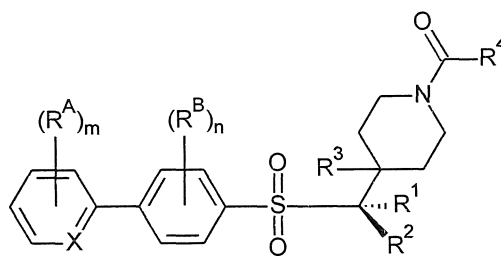
55. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 53, trong đó $-R^{4N2C}$, nếu có mặt, là $-CH_3$ hoặc $-CH_2CH_3$.

56. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 45, trong đó $-N(R^{4N1})(R^{4N2})$, nếu có mặt, độc lập là pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, hoặc morpholinyl; và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no.

57. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 56, trong đó $-R^1$ và $-R^2$ là khác nhau, và hợp chất này là hợp chất có công thức sau, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó:

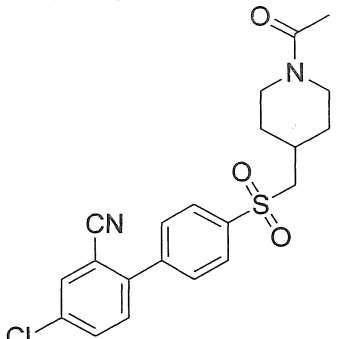
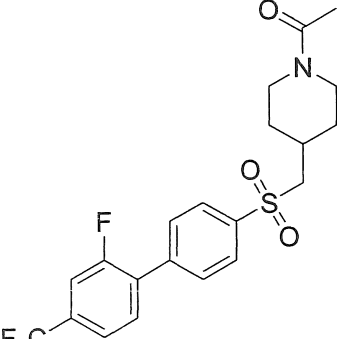
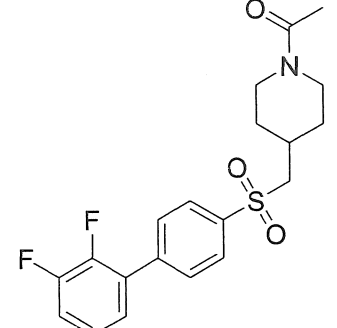
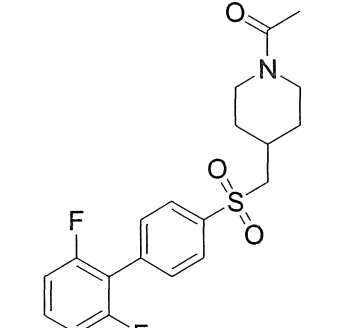
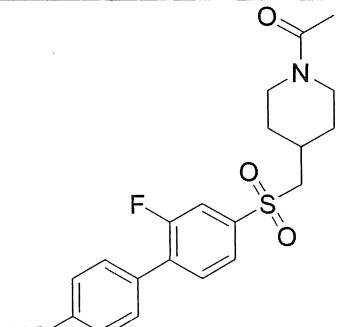


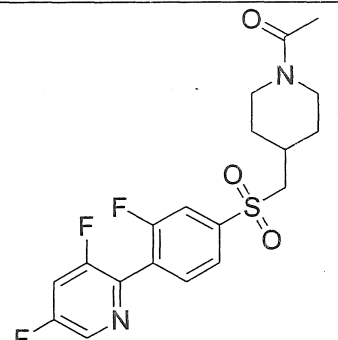
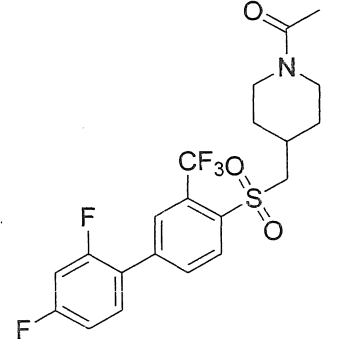
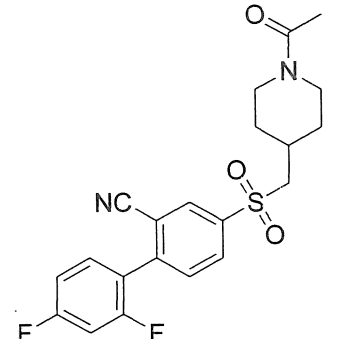
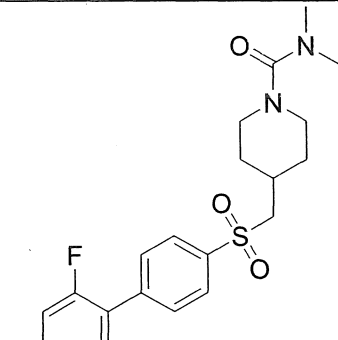
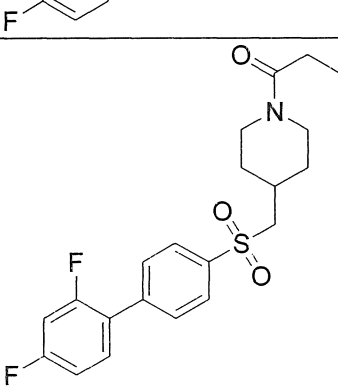
58. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 56, trong đó $-R^1$ và $-R^2$ là khác nhau, và hợp chất này là hợp chất có công thức sau, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó:

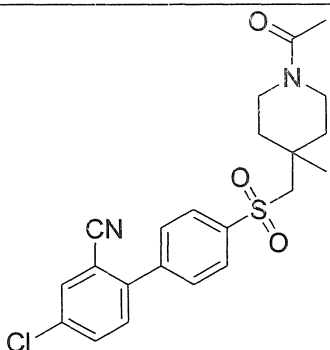
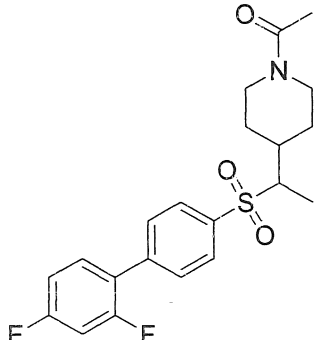
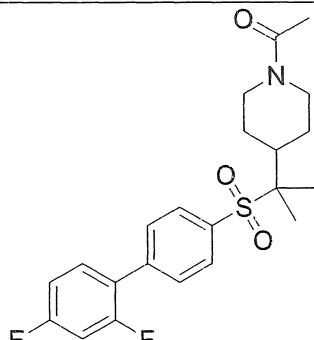
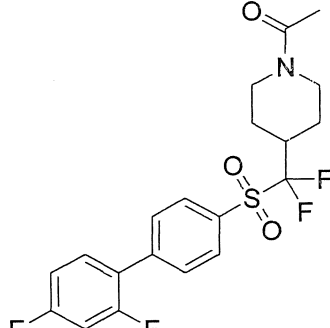
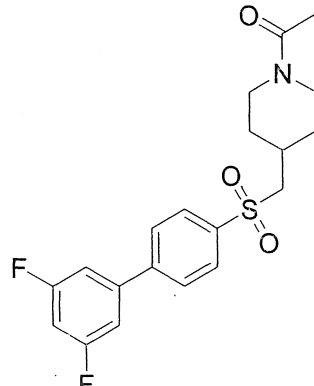


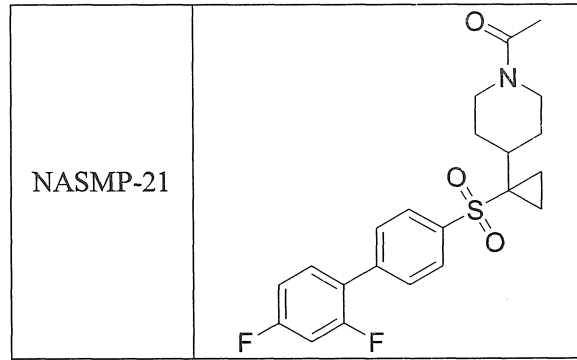
59. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có một trong số các công thức sau, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó:

| Hợp chất | Cấu trúc |
|----------|--|
| NASMP-01 | <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)CS(=O)(=O)Nc2ccc(cc2)-c3ccc(F)c(F)c3</chem> |
| NASMP-02 | <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)CS(=O)(=O)Nc2ccc(cc2)-c3cc(F)c(F)cc3</chem> |
| NASMP-03 | <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)CS(=O)(=O)Nc2ccc(cc2)-c3cc(F)c(F)cc3</chem> |
| NASMP-04 | <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)CS(=O)(=O)Nc2ccc(cc2)-c3cc(F)c(C#N)cc3</chem> |
| NASMP-05 | <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)CS(=O)(=O)Nc2ccc(cc2)-c3cc(Cl)c(C#N)cc3</chem> |

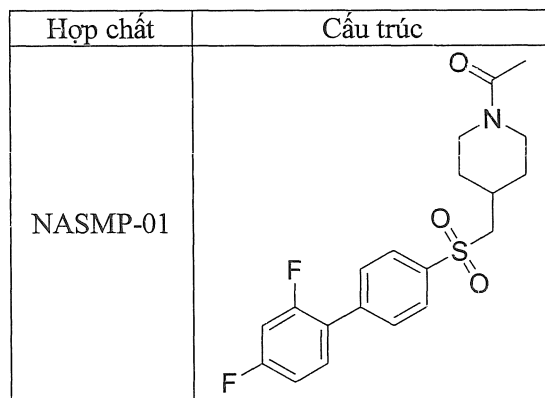
| | |
|----------|--|
| NASMP-06 |  <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)CS(=O)(=O)Nc2ccc(Cl)c(C#N)c2</chem> |
| NASMP-07 |  <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)CS(=O)(=O)Nc2ccc(C(F)(F)F)c(F)c2</chem> |
| NASMP-08 |  <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)CS(=O)(=O)Nc2ccc(F)c(F)c2</chem> |
| NASMP-09 |  <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)CS(=O)(=O)Nc2ccc(F)c(F)c2</chem> |
| NASMP-10 |  <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)CS(=O)(=O)Nc2ccc(F)c(C#N)c2</chem> |

| | |
|----------|--|
| NASMP-11 |  |
| NASMP-12 |  |
| NASMP-13 |  |
| NASMP-14 |  |
| NASMP-15 |  |

| | |
|----------|--|
| NASMP-16 |  |
| NASMP-17 |  |
| NASMP-18 |  |
| NASMP-19 |  |
| NASMP-20 |  |

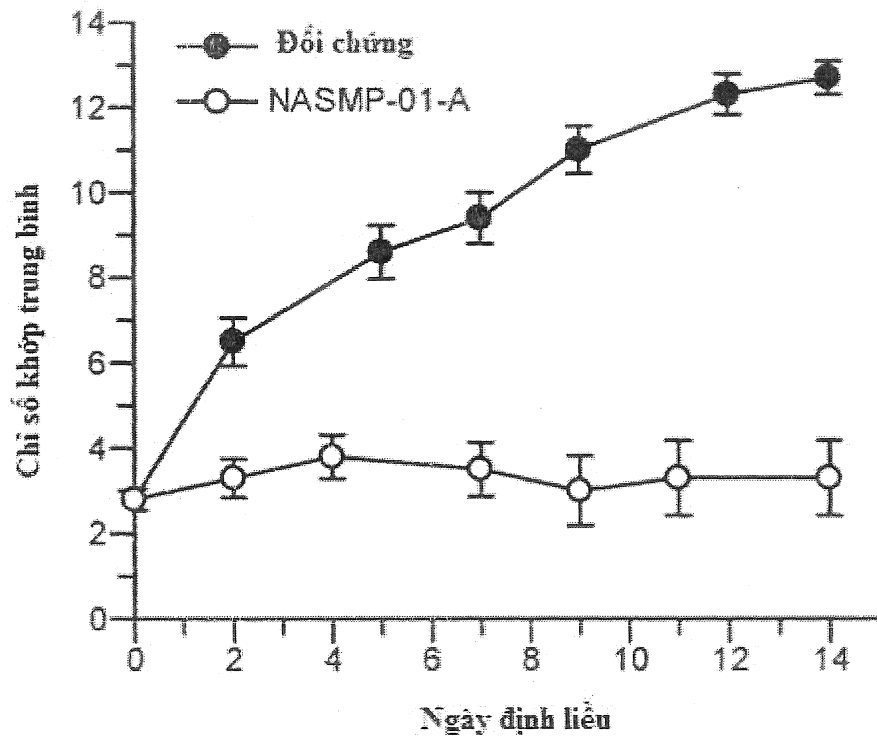
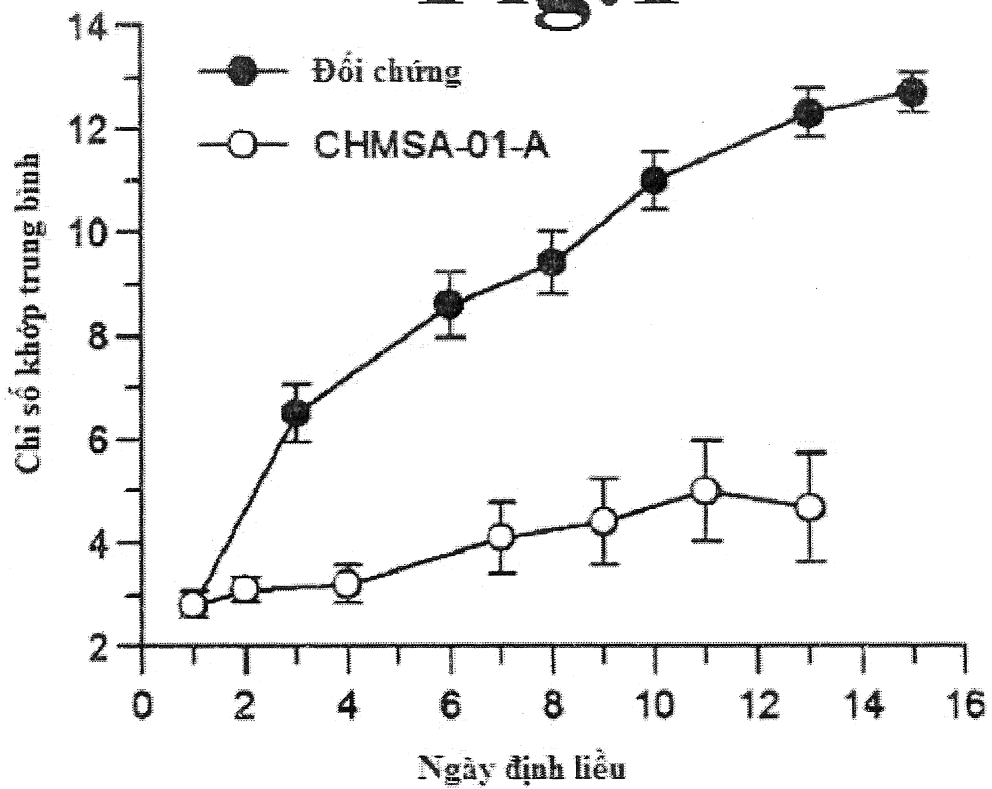


60. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức sau, hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó:



61. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 60, và chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược.

62. Phương pháp bào chế dược phẩm bao gồm bước trộn hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 60 và chất mang hoặc chất pha loãng.

**Fig.1****Fig.2**

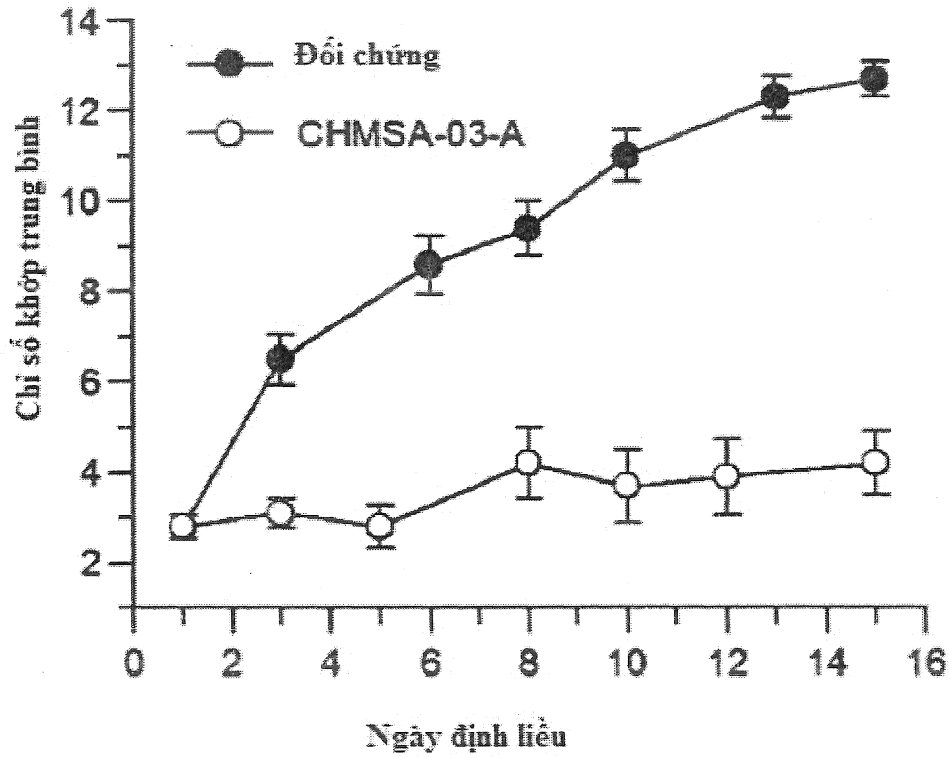


Fig.3

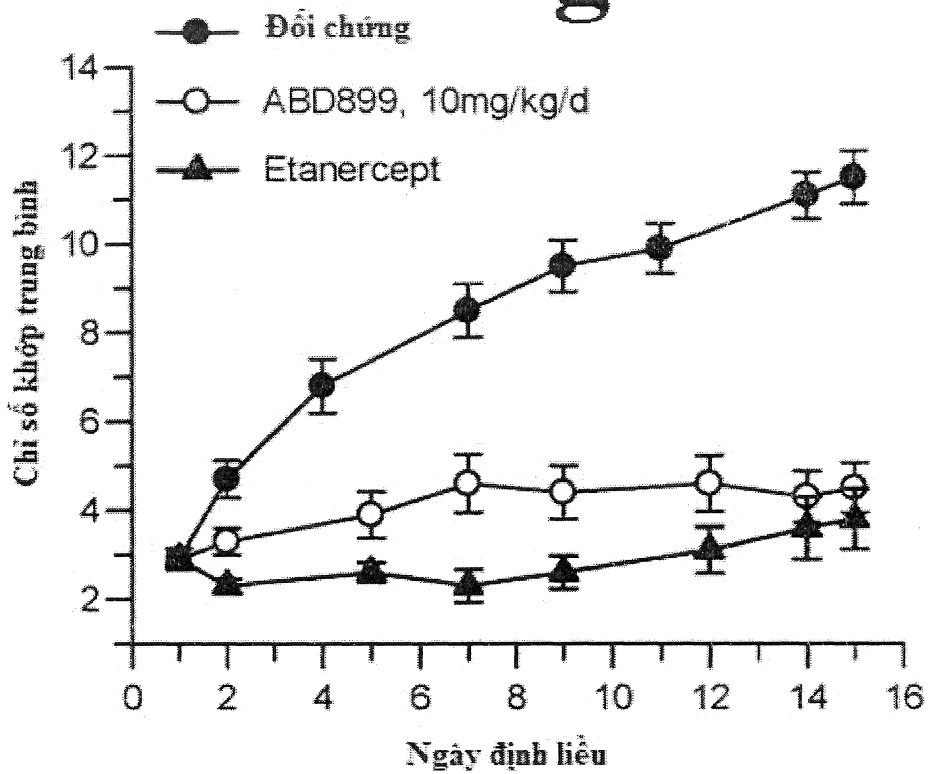


Fig.4

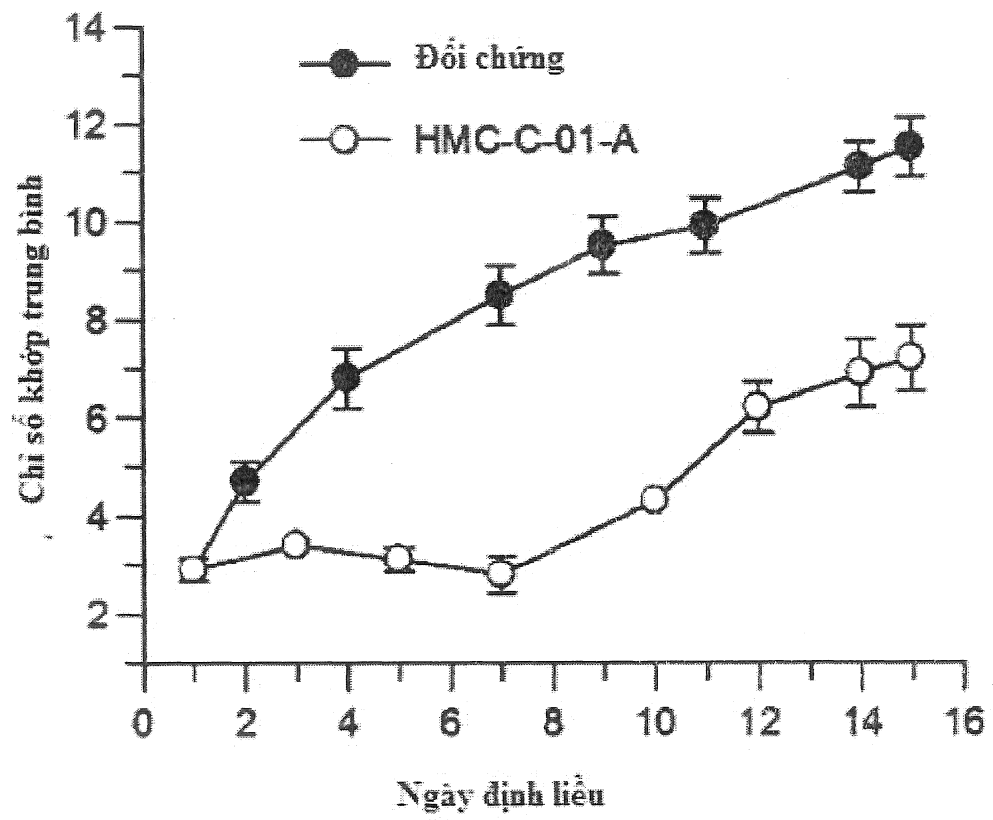


Fig.5