



(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)



1-0052033

A61P 25/00; A61K 31/496; A61P 25/16; (13) B

A61P 25/18; C07D 413/04; A61P 25/24;

(51)^{2021.01} A61P 25/28; A61P 43/00; C07D 261/20;

C07D 401/04; A61K 31/454; A61P
25/20

(21) 1-2022-04550

(22) 23/12/2020

(86) PCT/JP2020/048117 23/12/2020

(87) WO 2021/132311 01/07/2021

(30) 2019-232927 24/12/2019 JP

(45) 25/09/2025 450

(43) 26/09/2022 414A

(73) SUMITOMO PHARMA CO., LTD. (JP)

6-8, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

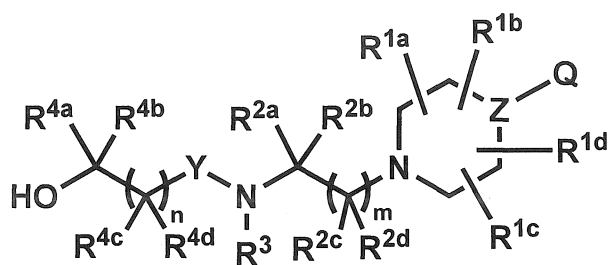
(72) FUJII, Yuki (JP); SAKUMA, Masayuki (JP); AIHARA, Yoshinori (JP); BESNARD, Jeremy (FR); BELL, Andrew Simon (GB).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) DẪN XUẤT AMIT CỦA AXIT BÉO VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA DẪN XUẤT NÀY

(21) 1-2022-04550

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (1):



(1)

hợp chất này có hoạt tính đối kháng chống lại thụ thể serotonin 5-HT_{2A} và thụ thể serotonin 5-HT₇; hoặc muối được dụng của hợp chất này. Trong công thức, Z là nguyên tử nitơ và tương tự; Y là carbonyl và tương tự; m và n là 1 và tương tự; R^{1a} đến R^{1d}, R^{2a} đến R^{2d}, và R^{4a} đến R^{4d} là nguyên tử hydro và tương tự; R³ là alkyl và tương tự; và Q là nhóm hai vòng cụ thể. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm để điều trị bệnh tâm thần hoặc bệnh hệ thần kinh trung tâm, bao gồm hợp chất này làm hoạt chất.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất amit của axit béo có hoạt tính đối kháng đối với thụ thể serotonin 5-HT_{2A} và thụ thể serotonin 5-HT₇, hoặc muối được dụng của nó, và được phẩm để điều trị bệnh tâm thần kinh chứa dẫn xuất này làm hoạt chất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Serotonin (5-hydroxytryptamin; sau đây còn được gọi là "5-HT") được biết là một trong số chất dẫn truyền thần kinh chính trong hệ thần kinh trung tâm, và cũng được biết là serotonin tham gia vào các chức năng khác nhau của não như phản ứng cảm xúc và chức năng nhận thức.

Thụ thể 5-HT_{2A} mà là một trong số loại con của thụ thể 5-HT là thụ thể kết hợp với protein Gq/11, và được biểu hiện cao trong, ví dụ, vỏ não, hồi hải mã và nhân raphe. Các dược chất có hoạt tính đối kháng đối với thụ thể 5-HT_{2A} bao gồm các dược chất chống trầm cảm, mianserin và mirtazapin. Các dược chất chống loạn thần không điển hình mà có hoạt tính đối kháng đối với thụ thể 5-HT_{2A} được sử dụng làm dược phẩm để điều trị các bệnh như bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, trầm cảm nặng, và rối loạn phổ tự kỷ (Tài liệu phi sáng chế 1, Tài liệu phi sáng chế 2).

Thụ thể 5-HT₇ là thụ thể kết hợp với protein Gs, và được biểu hiện rộng rãi trong, ví dụ, vùng dưới đồi, đồi thị, hồi hải mã, và nhân raphe (Tài liệu phi sáng chế 9). Các dược chất có hoạt tính đối kháng đối với thụ thể 5-HT₇ bao gồm Lurasidone mà được sử dụng làm dược phẩm để điều trị bệnh tâm thần phân liệt và rối loạn lưỡng cực và Vortioxetine mà được sử dụng để điều trị trầm cảm nặng. Tuy nhiên, không có dược chất thương mại nào có hoạt tính đối kháng chọn lọc đối với thụ thể 5-HT₇. Lurasidone được sử dụng để điều trị bệnh tâm thần phân liệt và rối loạn lưỡng cực, và Vortioxetine được sử dụng để điều trị trầm cảm nặng (Tài liệu phi sáng chế 3, Tài liệu phi sáng chế 4, và Tài liệu phi sáng chế 5). Cũng được biết đến là trong một số mẫu động vật, việc đối kháng thụ thể 5-HT₇ dẫn đến hiệu quả chống trầm cảm và giải lo âu, và hiệu quả cải thiện chức năng nhận thức (Tài liệu phi sáng chế 6, Tài liệu phi sáng chế 7). Cũng được biết đến là

chuột thiếu thụ thể 5-HT₇ thể hiện hiệu quả chống trầm cảm (Tài liệu phi sáng chế 8).

Như được mô tả ở trên, được thể hiện là các tác nhân đối kháng đối với thụ thể 5-HT_{2A} và thụ thể 5-HT₇ là hữu ích riêng biệt cho nhiều bệnh tâm thần kinh, nhưng không có dược chất có hoạt tính đối kháng đối với thụ thể 5-HT_{2A} và thụ thể 5-HT₇ theo cách hiệu nghiệm và có chọn lọc nào được báo cáo.

Danh mục tài liệu trích dẫn

Tài liệu phi sáng chế

[Tài liệu phi sáng chế 1] P. Seeman, Can. J. Psychiatry. 4: 27-38, 2002

[Tài liệu phi sáng chế 2] C. J. Schmidt, Life Science. 56(25): 2209-2222, 1995

[Tài liệu phi sáng chế 3] L. Citrome, J. Clinical Practice. 65(2): 189-210, 2011

[Tài liệu phi sáng chế 4] YS. Woo, Neuropsychiatric Disease and Treatment. 9: 1521-1529, 2013

[Tài liệu phi sáng chế 5] C. Sanchez, Pharmacology & Therapeutics. 145: 43-57, 2015

[Tài liệu phi sáng chế 6] Bonaventure P, J Pharmacol Exp Ther. 321: 690-8, 2007

[Tài liệu phi sáng chế 7] Horisawa T, Behavioural Brain Research. 220: 83-90, 2011

[Tài liệu phi sáng chế 8] M. Guscott, Neuropharmacology. 48: 492-502, 2005

[Tài liệu phi sáng chế 9] T W. Lovenberg, Neuron. 11: 449-458, 1993

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế

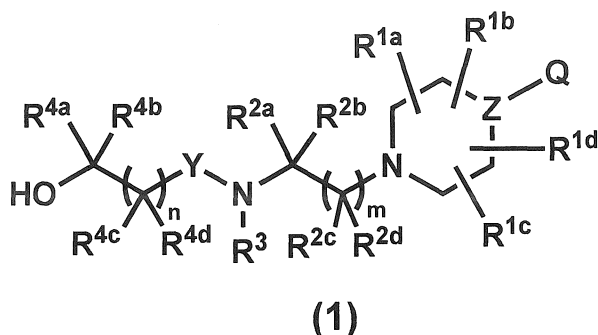
Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất mới có hoạt tính đối kháng đối với cả thụ thể serotonin 5-HT_{2A} và thụ thể 5-HT₇, và hữu ích làm dược phẩm để điều trị bệnh tâm thần kinh.

Phương tiện giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu rộng rãi để đạt được mục đích nêu trên, và đã phát hiện ra hợp chất có công thức (1) dưới đây, hoặc muối dược dụng của nó (sau đây, còn được gọi là "hợp chất theo sáng chế") có hoạt tính đối kháng đối với cả thụ thể serotonin 5-HT_{2A} và thụ thể 5-HT₇. Dựa trên các phát hiện mới này, sáng chế đã được hoàn thành.

Sáng chế được mô tả như sau.

[Mục 1] Hợp chất có công thức (1):



hoặc muối được dụng của nó,

trong đó

Z là nguyên tử nitơ hoặc $-CR^A-$;

Y là carbonyl hoặc sulfonyl;

m là 1, 2, 3, hoặc 4;

n là 0, 1, 2, hoặc 3;

miễn là khi Y là sulfonyl, n không là 0;

R^A là hydro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} alkoxy;

mỗi R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , và R^{1d} độc lập là hydro, hydroxy, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl được thể tùy ý bằng 1 đến 3 halogen giống hoặc khác nhau;

mỗi R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , và R^{2d} độc lập là, và mỗi trong số R^{2c} hoặc mỗi trong số R^{2d} là độc lập khi R^{2c} hoặc R^{2d} tồn tại ở dạng số nhiều, hydro, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl (trong đó alkyl có thể được thể tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thể giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C_{3-8} xycloalkyl, và C_{1-6} alkoxy), miễn là khi R^{2a} và R^{2b} , hoặc mỗi R^{2c} và R^{2d} mà gắn vào cùng nguyên tử cacbon độc lập là C_{1-6} alkyl nêu trên, chúng có thể được kết hợp cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo thành vòng carbocycle no có từ 3 đến 6 cạnh;

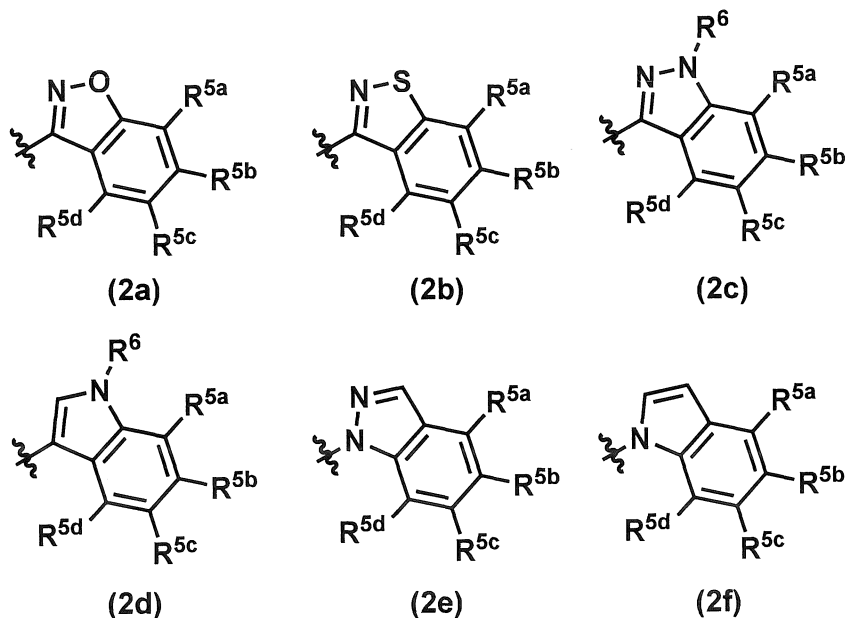
R^3 là C_{1-6} alkyl, trong đó alkyl có thể được thể tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thể giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, C_{3-8} xycloalkyl, và C_{1-6} alkoxy;

mỗi R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , và R^{4d} độc lập là, và mỗi trong số R^{4c} hoặc mỗi trong số R^{4d} độc

lập khi R^{4c} hoặc R^{4d} tồn tại ở dạng số nhiều là, hydro, halogen, C_{1-6} alkyl (trong đó alkyl có thể được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, C_{3-8} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl este, và amino được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 C_{1-6} alkyl giống hoặc khác nhau (trong đó alkyl có thể được thế tùy ý bằng oxo)), C_{2-6} alkynyl, hoặc amino (trong đó amino có thể được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 C_{1-6} alkyl giống hoặc khác nhau); miễn là khi bất kỳ hai trong số mỗi R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , và R^{4d} độc lập là C_{1-6} alkyl nêu trên, chúng có thể được kết hợp cùng với nguyên tử cacbon hoặc các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo thành vòng carbocycle no có từ 3 đến 6 cạnh hoặc heterocycle no có từ 4 đến 6 cạnh trong đó khi các nhóm C_{1-6} alkyl nêu trên có phần tử thế, phần tử thế này có thể được bao gồm như thành phần vòng của carbocycle hoặc heterocycle;

miễn là khi Y là sulfonyl và n là 1, bất kỳ một trong số R^{4c} hoặc R^{4d} là hydro; và khi Y là sulfonyl và n là 2 hoặc 3, bất kỳ một trong số R^{4c} hoặc R^{4d} mà liên kết với nguyên tử cacbon liền kề với Y là hydro; và

Vòng Q là nhóm trong số các công thức (2a), (2b), (2c), (2d), (2e), hoặc (2f) sau đây:



trong đó

mỗi R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , và R^{5d} độc lập là hydro, halogen, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy (trong đó mỗi alkyl và alkoxy độc lập có thể được thế tùy ý bằng 1 đến 3 halogen

giống hoặc khác nhau), hoặc amino được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 C₁₋₆ alkyl giống hoặc khác nhau; và

R⁶ là hydro, C₁₋₆ alkyl, hoặc C₃₋₈ xycloalkyl, trong đó mỗi alkyl và xycloalkyl có thể độc lập được thế tùy ý bằng 1 đến 3 halogen giống hoặc khác nhau.

[Mục 2] Hợp chất theo Mục 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, và R^{1d} là hydro.

[Mục 3] Hợp chất theo Mục 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, và R^{2d} là hydro.

[Mục 4] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó m là 1.

[Mục 5] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 4, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R³ là C₁₋₆ alkyl.

[Mục 6] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z là -CR^A-.

[Mục 7] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^A là hydro.

[Mục 8] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 7, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, và R^{5d} độc lập là hydro, halogen, hoặc C₁₋₆ alkyl.

[Mục 9] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{5a}, R^{5c}, và R^{5d} là hydro.

[Mục 10] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 9, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{5b} là hydro, halogen, hoặc C₁₋₆ alkyl.

[Mục 11] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 10, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R⁶ là hydro.

[Mục 12] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, và R^{4d} độc lập là, và mỗi trong số R^{4c} hoặc mỗi trong số R^{4d} độc lập khi R^{4c} hoặc R^{4d} tồn tại ở dạng số nhiều là, hydro, halogen, hoặc C₁₋₆ alkyl, trong đó alkyl có thể được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được

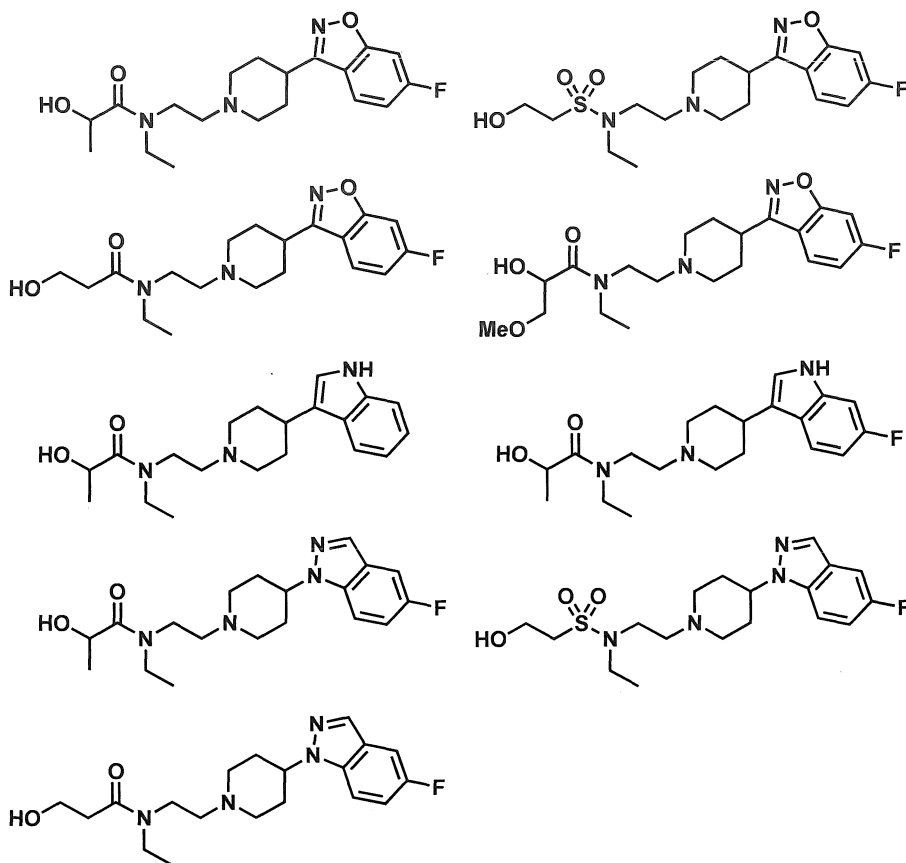
chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, và C₁₋₆ alkoxy.

[Mục 13] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 12, hoặc muối được dụng của nó, trong đó n là 0 hoặc 1.

[Mục 14] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 13, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y là carbonyl.

[Mục 15] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 13, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y là sulfonyl.

[Mục 16] Hợp chất theo Mục 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



[Mục 17] Thuốc bao gồm hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 16, hoặc muối được dụng của nó, làm hoạt chất.

[Mục 18] Dược phẩm để điều trị bệnh tâm thần hoặc bệnh hệ thần kinh trung tâm, bao gồm hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 16, hoặc muối được dụng của nó, làm hoạt chất.

[Mục 19] Dược phẩm theo mục 18, trong đó bệnh tâm thần hoặc bệnh hệ thần kinh trung

tâm là bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, rối loạn giấc ngủ, rối loạn phổ tự kỷ, trầm cảm nặng, trầm cảm kháng điều trị, hoặc triệu chứng tâm thần hoặc chứng mất trí kết hợp với bệnh Alzheimer hoặc bệnh Parkinson.

[Mục 20] Phương pháp điều trị bệnh tâm thần hoặc bệnh hệ thần kinh trung tâm, bao gồm bước sử dụng lượng trị liệu hữu hiệu của hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 16, hoặc muối được dụng của nó, cho bệnh nhân cần sử dụng.

[Mục 21] Sử dụng hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 16, hoặc muối được dụng của nó, trong việc sản xuất dược phẩm để điều trị bệnh tâm thần hoặc bệnh hệ thần kinh trung tâm.

[Mục 22] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 16, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong việc điều trị bệnh tâm thần hoặc bệnh hệ thần kinh trung tâm.

[Mục 23] Dược phẩm để điều trị bệnh tâm thần hoặc bệnh hệ thần kinh trung tâm, bao gồm hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 16, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với ít nhất một thuốc được chọn từ nhóm bao gồm thuốc để điều trị rối loạn phát triển như rối loạn phổ tự kỷ và rối loạn tăng động giảm chú ý, thuốc chống loạn thần và thuốc chữa tâm thần phân liệt, thuốc để điều trị rối loạn lưỡng cực, thuốc chống trầm cảm, thuốc an thần, thuốc để điều trị rối loạn ám ảnh cưỡng chế, thuốc để điều trị rối loạn căng thẳng như rối loạn căng thẳng sau chấn thương, thuốc để điều trị rối loạn tâm trạng, thuốc để điều trị rối loạn ăn uống, thuốc để điều trị rối loạn giấc ngủ như chứng mất ngủ, chứng ngủ rũ, hội chứng ngưng thở khi ngủ, và rối loạn nhịp sinh học, thuốc để điều trị rối loạn chức năng tình dục, thuốc để điều trị sự lệ thuộc thuốc, thuốc để điều trị chứng mất trí như bệnh Alzheimer, thuốc để điều trị triệu chứng tâm lý và hành vi kết hợp với chứng mất trí, thuốc cải thiện tuần hoàn và chuyển hóa não, thuốc để điều trị rối loạn chuyển động như bệnh Parkinson, thuốc giảm đau, thuốc chống động kinh, thuốc chống co giật, thuốc trị đau nửa đầu, thuốc gây mê, và chất kích thích trung tâm.

[Mục 24] Dược phẩm để điều trị bệnh tâm thần hoặc bệnh hệ thần kinh trung tâm, bao gồm hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 16, hoặc muối được dụng của nó, làm hoạt chất, trong đó dược phẩm được sử dụng trong điều trị đồng thời với ít nhất

một thuốc được chọn từ nhóm bao gồm thuốc để điều trị rối loạn phát triển như rối loạn phổ tự kỷ và rối loạn tăng động giảm chú ý, thuốc chống loạn thần và thuốc chữa tâm thần phân liệt, thuốc để điều trị rối loạn lưỡng cực, thuốc chống trầm cảm, thuốc an thần, thuốc để điều trị rối loạn ám ảnh cưỡng chế, thuốc để điều trị rối loạn căng thẳng như rối loạn căng thẳng sau chấn thương, thuốc để điều trị rối loạn tâm trạng, thuốc để điều trị rối loạn ăn uống, thuốc để điều trị rối loạn giấc ngủ như chứng mất ngủ, chứng ngủ rũ, hội chứng ngưng thở khi ngủ, và rối loạn nhịp sinh học, thuốc để điều trị rối loạn chức năng tình dục, thuốc để điều trị sự lệ thuộc thuốc, thuốc để điều trị chứng mất trí như bệnh Alzheimer, thuốc để điều trị triệu chứng tâm lý và hành vi kết hợp với chứng mất trí, thuốc cải thiện tuần hoàn và chuyển hóa não, thuốc để điều trị rối loạn chuyển động như bệnh Parkinson, thuốc giảm đau, thuốc chống động kinh, thuốc chống co giật, thuốc trị đau nửa đầu, thuốc gây mê, và chất kích thích trung tâm.

[Mục 25] Tinh thể của hợp chất theo bất kỳ một trong số các ví dụ 17, 77, 78, 79, và 80, khác biệt ở chỗ các mẫu XRD bột bao gồm các đỉnh XRD bột là 4 hoặc lớn hơn (tốt hơn là 10 hoặc lớn hơn) $2\theta \pm 0,2$ giá trị được chọn từ các mẫu được đo trong mỗi trong số các ví dụ này.

Hiệu quả của sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính đối kháng đối với thụ thể 5-HT_{2A} và thụ thể 5-HT₇. Hợp chất theo sáng chế hữu ích làm dược phẩm để điều trị bệnh tâm thần kinh và bệnh hệ thần kinh trung tâm.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện kết quả thử nghiệm điều hòa sợ hãi sử dụng hợp chất theo Ví dụ 17 (Thử nghiệm 6).

Fig. 2 thể hiện kết quả đo lượng axit glutamic giải phóng trong não chuột sử dụng hợp chất theo Ví dụ 17 (Thử nghiệm 7).

Fig. 3 thể hiện đồ thị đo XRD bột của hợp chất theo Ví dụ 78.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế được mô tả chi tiết. Trong phần mô tả, số lượng nguyên tử

cacbon trong định nghĩa về "phần tử thể" có thể được chỉ báo là, ví dụ, "C₁₋₆". Cụ thể là, thuật ngữ "C₁₋₆ alkyl" nghĩa là nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

"Halogen" được sử dụng ở đây bao gồm, ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, và nguyên tử iot. Tốt hơn là, nó bao gồm nguyên tử flo và nguyên tử clo.

"C₁₋₆ alkyl" được sử dụng ở đây nghĩa là nhóm hydrocarbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Tốt hơn là, "C₁₋₆ alkyl" bao gồm "C₁₋₄ alkyl", và tốt hơn nữa là, bao gồm "C₁₋₃ alkyl". "C₁₋₃ alkyl" bao gồm, ví dụ, metyl, etyl, propyl, và 1-metyletyl. "C₁₋₄ alkyl" bao gồm, ví dụ, butyl, 1,1-dimetyletyl, 1-metylpropyl, và 2-metylpropyl, ngoài các ví dụ được liệt kê ở trên của "C₁₋₃ alkyl". "C₁₋₆ alkyl" bao gồm, ví dụ, pentyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,2-dimetylpropyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 4-metylpentyl, 3-metylpentyl, 2-metylpentyl, 1-metylpentyl, và hexyl, ngoài các ví dụ được liệt kê ở trên của "C₁₋₄ alkyl".

Thuật ngữ "alkyl được thế bằng oxo" được sử dụng ở đây nghĩa là nhóm keto (C=O) được tạo ra nhờ bất kỳ một trong số nguyên tử cacbon mà alkyl bao gồm.

"C₃₋₈ xycloalkyl" được sử dụng ở đây nghĩa là nhóm hydrocarbon no mạch vòng có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, và nó bao gồm nhóm hydrocarbon mà có liên kết không no một phần hoặc cấu trúc bắc cầu. Tốt hơn là "C₃₋₈ xycloalkyl" bao gồm "C₃₋₆ xycloalkyl". "C₃₋₆ xycloalkyl" bao gồm, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl. "C₃₋₈ xycloalkyl" bao gồm, ví dụ, xycloheptyl và xyclooctyl, ngoài các ví dụ được liệt kê ở trên của "C₃₋₆ xycloalkyl".

"C₁₋₆ alkoxy" được sử dụng theo cách hoán đổi với "C₁₋₆ alkyloxy" ở đây, và phần "C₁₋₆ alkyl" là giống như "C₁₋₆ alkyl" nêu trên. Tốt hơn là "C₁₋₆ alkoxy" bao gồm "C₁₋₄ alkoxy", và tốt hơn nữa là "C₁₋₃ alkoxy". "C₁₋₃ alkoxy" bao gồm, ví dụ, metoxy, etoxy, propoxy, và 1-metyletoxy. "C₁₋₄ alkoxy" bao gồm, ví dụ, butoxy, 1,1-dimetyletoxy, 1-metylpropoxy, và 2-metylpropoxy, ngoài các ví dụ được liệt kê ở trên của "C₁₋₃ alkoxy". "C₁₋₆ alkoxy" bao gồm, ví dụ, pentyloxy, 1,1-dimetylpropoxy, 1,2-dimetylpropoxy, 1-metylbutoxy, 2-metylbutoxy, 4-metylpentyloxy, 3-metylpentyloxy, 2-metylpentyloxy, 1-metylpentyloxy, và hexyloxy, ngoài các ví dụ được liệt kê ở trên của "C₁₋₄ alkoxy".

"C₁₋₆ alkyl este" được sử dụng ở đây nghĩa là este (-COOR') mà phần R' là "C₁₋₆ alkyl" nêu trên. "C₁₋₆ alkyl este" tốt hơn là bao gồm "C₁₋₄ alkyl este", và tốt hơn nữa là "C₁₋₃ alkyl este". "C₁₋₃ alkyl este" bao gồm, ví dụ, metyl este, etyl este, propyl este, và 1-metyletyl este. "C₁₋₄ alkyl este" bao gồm, ví dụ, butyl este, 1,1-dimetyletyl este, 1-metylpropyl este, và 2-metylpropyl este, ngoài các ví dụ được liệt kê ở trên của "C₁₋₃ alkyl este". "C₁₋₆ alkyl este" bao gồm, ví dụ, pentyl este, 1,1-dimetylpropyl este, 1,2-dimetylpropyl este, 1-metylbutyl este, 2-metylbutyl este, 4-metylpentyl este, 3-metylpentyl este, 2-metylpentyl este, 1-metylpentyl este, và hexyl este, ngoài các ví dụ được liệt kê ở trên của "C₁₋₄ alkyl este".

"C₂₋₆ alkynyl" được sử dụng ở đây nghĩa là nhóm hydrocarbon không no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có liên kết ba và có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Tốt hơn là "C₂₋₆ alkynyl" bao gồm "C₂₋₄ alkynyl", và tốt hơn nữa là "C₂₋₃ alkynyl". "C₂₋₃ alkynyl" bao gồm, ví dụ, etynyl và propynyl. "C₂₋₄ alkynyl" bao gồm, ví dụ, butynyl, ngoài các ví dụ được liệt kê ở trên của "C₂₋₃ alkynyl". "C₂₋₆ alkynyl" bao gồm, ví dụ, pentynyl và hexynyl, ngoài các ví dụ được liệt kê ở trên của "C₂₋₄ alkynyl".

"Carbocycle no có từ 3 đến 6 cạnh" được sử dụng ở đây nghĩa là nhóm hydrocarbon no mạch vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon mà bao gồm nhóm hydrocarbon có liên kết không no một phần hoặc cấu trúc bắc cầu. Tốt hơn là "carbocycle no có từ 3 đến 6 cạnh" bao gồm "carbocycle no đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh". "Carbocycle no đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh" bao gồm, ví dụ, xyclopentan và xyclohexan. "Carbocycle no có từ 3 đến 6 cạnh" bao gồm, ví dụ, xyclopropan và xyclobutan, ngoài các ví dụ được liệt kê ở trên của "carbocycle no đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh".

Nhóm "heterocycle no có từ 4 đến 6 cạnh" nghĩa là vòng no có từ 4 đến 6 nguyên tử bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh, ngoài nguyên tử cacbon. Nhóm "heterocycle no có từ 4 đến 6 cạnh" bao gồm nhóm mà có liên kết không no một phần hoặc cấu trúc bắc cầu. Tốt hơn là nhóm "heterocycle no có từ 4 đến 6 cạnh" bao gồm nhóm "heterocycle no đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh". Nhóm "heterocycle no đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh" bao gồm,

ví dụ, tetrahydrofuryl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, dioxothiomorpholinyl, hexametyleniminyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, oxoimidazolidinyl, dioxoimidazolidinyl, oxooxazolidinyl, dioxooxazolidinyl, dioxothiazolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl. Nhóm "heterocycle no có từ 4 đến 6 cạnh" bao gồm, ví dụ, oxetanyl và azetidinyl, ngoài các ví dụ được liệt kê ở trên của nhóm "heterocycle no đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh".

Trong hợp chất có công thức (1), các ví dụ ưu tiên của Z, Y, m, n, R^A, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, Q, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, và R⁶ được thể hiện dưới đây, nhưng phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở phạm vi của các hợp chất sau đây.

Một phương án của Z bao gồm -CR^A-. Phương án khác của Z bao gồm nguyên tử nitơ.

Một phương án của Y bao gồm carbonyl. Phương án khác của Y bao gồm sulfonyl.

Phương án ưu tiên của m bao gồm 1 và 2. Phương án ưu tiên hơn của m bao gồm 1.

Phương án ưu tiên của n bao gồm 0, 1, và 2. Phương án ưu tiên hơn của n bao gồm 0 và 1. Phương án đặc biệt ưu tiên của n bao gồm 1.

Phương án ưu tiên của R^A bao gồm hydro, hydroxy, và C₁₋₆ alkyl. Phương án ưu tiên hơn bao gồm hydro và C₁₋₃ alkyl. Phương án ưu tiên hơn nữa bao gồm hydro, etyl, và metyl. Phương án ưu tiên nhất bao gồm hydro.

Các phương án ưu tiên của mỗi trong số R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, và R^{1d} độc lập bao gồm hydro, hydroxy, halogen, và C₁₋₆ alkyl. Các phương án ưu tiên hơn bao gồm hydro, halogen, và C₁₋₃ alkyl. Các phương án ưu tiên hơn nữa bao gồm hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, etyl, và metyl. Các phương án đặc biệt ưu tiên bao gồm hydro, nguyên tử flo, và metyl. Các phương án ưu tiên nhất bao gồm hydro.

Các phương án ưu tiên của mỗi trong số R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, và R^{2d} độc lập bao gồm hydro, halogen, và C₁₋₆ alkyl. Các phương án ưu tiên hơn bao gồm hydro, halogen, và C₁₋₃ alkyl. Các phương án ưu tiên hơn nữa bao gồm hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, etyl,

và methyl. Các phương án đặc biệt ưu tiên bao gồm hydro, nguyên tử flo, và methyl. Các phương án ưu tiên nhất bao gồm hydro.

Phương án ưu tiên của R^3 bao gồm C_{1-6} alkyl. Phương án ưu tiên hơn bao gồm C_{1-3} alkyl. Phương án ưu tiên hơn nữa bao gồm ethyl và methyl. Phương án đặc biệt ưu tiên bao gồm ethyl.

Các phương án ưu tiên của mỗi trong số R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , và R^{4d} độc lập bao gồm hydro, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl, và amino được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 C_{1-6} alkyl giống hoặc khác nhau. Các phương án ưu tiên hơn bao gồm hydro, halogen, C_{1-6} alkyl, và amino được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 C_{1-6} alkyl giống hoặc khác nhau. Các phương án ưu tiên hơn nữa bao gồm hydro, halogen, và C_{1-6} alkyl. Các phương án đặc biệt ưu tiên bao gồm hydro và C_{1-6} alkyl. Các phương án đặc biệt ưu tiên bao gồm hydro, methyl, và metoxymethyl. Các phương án ưu tiên nhất bao gồm hydro.

Phương án ưu tiên của Q bao gồm (2a), (2c), (2d), (2e), và (2f). Phương án ưu tiên hơn bao gồm (2a), (2d), và (2e). Phương án đặc biệt ưu tiên bao gồm (2a).

Các phương án ưu tiên của mỗi trong số R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , và R^{5d} độc lập bao gồm hydro, halogen, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, và amino được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 C_{1-6} alkyl giống hoặc khác nhau. Các phương án ưu tiên hơn bao gồm hydro, halogen, xyano, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} alkoxy. Các phương án ưu tiên hơn nữa bao gồm hydro, nguyên tử flo, và nguyên tử clo. Các phương án đặc biệt ưu tiên bao gồm hydro và nguyên tử flo.

Phương án ưu tiên của R^6 bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, và C_{3-8} xycloalkyl. Phương án ưu tiên hơn bao gồm hydro và C_{1-6} alkyl. Phương án ưu tiên hơn nữa bao gồm hydro và C_{1-3} alkyl. Phương án đặc biệt ưu tiên bao gồm hydro.

Một phương án của hợp chất có công thức (1) bao gồm phương án (A) sau đây:

(A) Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, trong đó

Z là nguyên tử nitơ hoặc $-CR^A-$;

Y là carbonyl hoặc sulfonyl;

m là 1 hoặc 2;

n là 0, 1, 2, hoặc 3;

miễn là khi Y là sulfonyl, n không là 0;

R^A là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

mỗi R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , và R^{1d} độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

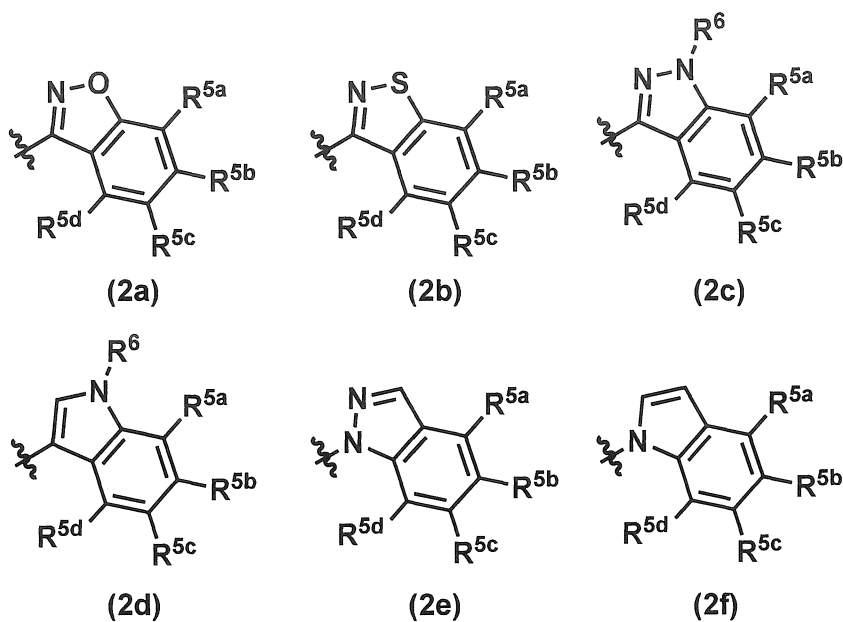
mỗi R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , và R^{2d} độc lập là, và mỗi trong số R^{2c} hoặc mỗi trong số R^{2d} là độc lập khi R^{2c} hoặc R^{2d} tồn tại ở dạng số nhiều, hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

R^3 là C_{1-6} alkyl;

mỗi R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , và R^{4d} độc lập là, và mỗi trong số R^{4c} hoặc mỗi trong số R^{4d} độc lập khi R^{4c} hoặc R^{4d} tồn tại ở dạng số nhiều là, hydro, halogen, C_{1-6} alkyl (trong đó alkyl có thể được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl este, và amino được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 C_{1-6} alkyl giống hoặc khác nhau (trong đó alkyl có thể được thế tùy ý bằng oxo)), C_{2-6} alkynyl, hoặc amino (trong đó amino có thể được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 C_{1-6} alkyl giống hoặc khác nhau); miễn là khi bất kỳ hai trong số mỗi R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , và R^{4d} độc lập là C_{1-6} alkyl nêu trên, chúng có thể được kết hợp cùng với nguyên tử cacbon hoặc các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo thành vòng carbocycle no có từ 3 đến 6 cạnh hoặc heterocycle no có từ 4 đến 6 cạnh trong đó khi các nhóm C_{1-6} alkyl có phần tử thế, phần tử thế này có thể được bao gồm như thành phần vòng của carbocycle hoặc heterocycle;

miễn là khi Y là sulfonyl và n là 1, hoặc R^{4c} hoặc R^{4d} là hydro; và khi Y là sulfonyl và n là 2 hoặc 3, hoặc R^{4c} hoặc R^{4d} mà liên kết với nguyên tử cacbon liền kề với Y là hydro; và

Vòng Q là nhóm trong số các công thức sau đây (2a), (2b), (2c), (2d), (2e), hoặc (2f):



trong đó

mỗi R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , và R^{5d} độc lập là hydro, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl; và

R^6 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl.

Phương án khác của hợp chất có công thức (1) bao gồm phương án (B) sau đây:

(B) Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, trong đó

Z là nguyên tử nitơ hoặc $-CR^A-$;

Y là carbonyl;

m là 1 hoặc 2;

n là 0, 1, 2, hoặc 3;

R^A là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

mỗi R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , và R^{1d} độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

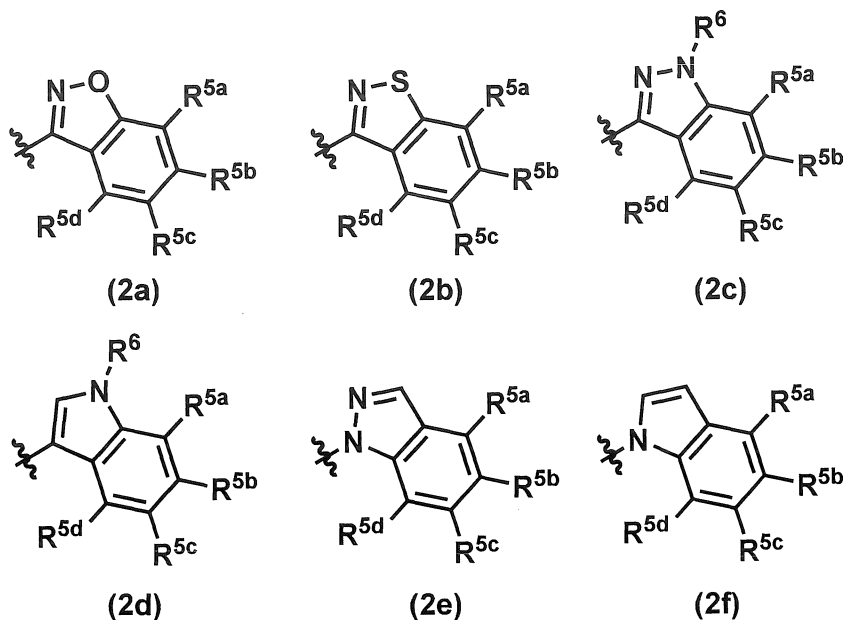
mỗi R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , và R^{2d} độc lập là, và mỗi trong số R^{2c} hoặc mỗi trong số R^{2d} là độc lập khi R^{2c} hoặc R^{2d} tồn tại ở dạng số nhiều, hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

R^3 là C_{1-6} alkyl;

mỗi R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , và R^{4d} độc lập là, và mỗi trong số R^{4c} hoặc mỗi trong số R^{4d} độc lập khi R^{4c} hoặc R^{4d} tồn tại ở dạng số nhiều là, hydro, halogen, C_{1-6} alkyl (trong đó alkyl có thể được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl este, và amino được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 C_{1-6} alkyl giống hoặc khác nhau (trong đó alkyl có thể được thế tùy ý bằng oxo)),

C₂₋₆ alkynyl, hoặc amino (trong đó amino có thể được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 C₁₋₆ alkyl giống hoặc khác nhau); miễn là khi bất kỳ hai trong số mỗi R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, và R^{4d} độc lập là C₁₋₆ alkyl nêu trên, chúng có thể được kết hợp cùng với nguyên tử cacbon hoặc các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo thành vòng carbocycle no có từ 3 đến 6 cạnh hoặc heterocycle no có từ 4 đến 6 cạnh trong đó khi các nhóm C₁₋₆ alkyl có phần tử thế, phần tử thế này có thể được bao gồm như thành phần vòng của carbocycle hoặc heterocycle;

Vòng Q là nhóm trong số các công thức sau đây (2a), (2b), (2c), (2d), (2e), hoặc (2f):



trong đó

mỗi R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, và R^{5d} độc lập là hydro, halogen, hoặc C₁₋₆ alkyl; và

R⁶ là hydro hoặc C₁₋₆ alkyl.

Phương án khác của hợp chất có công thức (1) bao gồm phương án (C) sau đây:

(C) Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, trong đó

Z là nguyên tử nitơ hoặc -CR^A-;

Y là sulfonyl;

m là 1 hoặc 2;

n là 1, 2, hoặc 3;

R^A là hydro hoặc C₁₋₆ alkyl;

mỗi R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , và R^{1d} độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

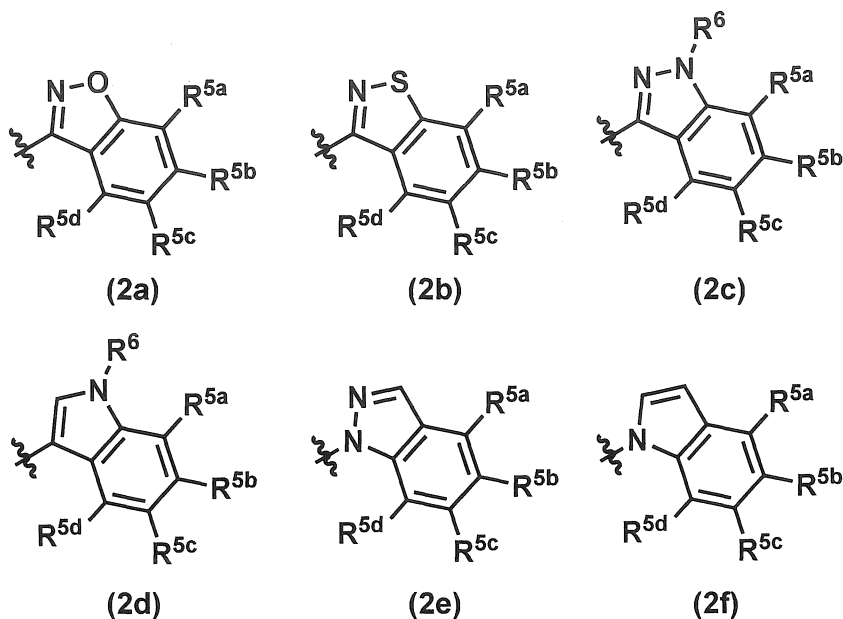
mỗi R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , và R^{2d} độc lập là, và mỗi trong số R^{2c} hoặc mỗi trong số R^{2d} là độc lập khi R^{2c} hoặc R^{2d} tồn tại ở dạng số nhiều, hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

R^3 là C_{1-6} alkyl;

mỗi R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , và R^{4d} độc lập là, và mỗi trong số R^{4c} hoặc mỗi trong số R^{4d} độc lập khi R^{4c} hoặc R^{4d} tồn tại ở dạng số nhiều là, hydro, halogen, C_{1-6} alkyl (trong đó alkyl có thể được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl este, và amino được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 C_{1-6} alkyl giống hoặc khác nhau (trong đó alkyl có thể được thế tùy ý bằng oxo)), C_{2-6} alkynyl, hoặc amino (trong đó amino có thể được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 C_{1-6} alkyl giống hoặc khác nhau); miễn là khi bất kỳ hai trong số mỗi R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , và R^{4d} độc lập là C_{1-6} alkyl nêu trên, chúng có thể được kết hợp cùng với nguyên tử cacbon hoặc các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo thành vòng carbocycle no có từ 3 đến 6 cạnh hoặc heterocycle no có từ 4 đến 6 cạnh trong đó khi các nhóm C_{1-6} alkyl có phần tử thế, phần tử thế này có thể được bao gồm như thành phần vòng của carbocycle hoặc heterocycle;

miễn là khi n là 1, hoặc R^{4c} hoặc R^{4d} là hydro; và khi n là 2 hoặc 3, hoặc R^{4c} hoặc R^{4d} mà liên kết với nguyên tử cacbon liền kề với Y là hydro; và

Vòng Q là nhóm trong số các công thức sau đây (2a), (2b), (2c), (2d), (2e), hoặc (2f):



trong đó

mỗi R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , và R^{5d} độc lập là hydro, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl; và

R^6 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl.

Phương án khác của hợp chất có công thức (1) bao gồm phương án (D) sau đây:

(D) Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, trong đó

Z là $-CR^A-$;

Y là carbonyl;

m là 1;

n là 0 hoặc 1;

R^A là hydro;

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , và R^{1d} là hydro;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , và R^{2d} là hydro;

R^3 là C_{1-6} alkyl;

mỗi R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , và R^{4d} độc lập là, và mỗi trong số R^{4c} hoặc mỗi trong số R^{4d} độc lập khi R^{4c} hoặc R^{4d} tồn tại ở dạng số nhiều là, hydro, halogen, C_{1-6} alkyl (trong đó alkyl có thể được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl este, và amino được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 C_{1-6} alkyl giống hoặc khác nhau (trong đó alkyl có thể được thế tùy ý bằng oxo)), C_{2-6} alkynyl, hoặc amino (trong đó amino có thể được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 C_{1-6} alkyl

giống hoặc khác nhau); miễn là khi bất kỳ hai trong số mỗi R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , và R^{4d} độc lập là C_{1-6} alkyl nêu trên, chúng có thể được kết hợp cùng với nguyên tử cacbon hoặc các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo thành vòng carbocycle no có từ 3 đến 6 cạnh hoặc heterocycle no có từ 4 đến 6 cạnh trong đó khi nhóm C_{1-6} alkyl có phần tử thế, phần tử thế này có thể được bao gồm như thành phần vòng của carbocycle hoặc heterocycle; và

Vòng Q là nhóm có công thức (2a).

Phương án khác của hợp chất có công thức (1) bao gồm phương án sau đây (E):

(E) Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, trong đó

Z là $-CR^A-$;

Y là carbonyl;

m là 1;

n là 0 hoặc 1;

R^A là hydro;

mỗi R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , và R^{1d} độc lập là hydro;

mỗi R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , và R^{2d} độc lập là hydro;

R^3 là C_{1-6} alkyl;

mỗi R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , và R^{4d} độc lập là, và mỗi trong số R^{4c} hoặc mỗi trong số R^{4d} độc lập khi R^{4c} hoặc R^{4d} tồn tại ở dạng số nhiều là, hydro, halogen, C_{1-6} alkyl (trong đó alkyl có thể được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl este, và amino được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 C_{1-6} alkyl giống hoặc khác nhau (trong đó alkyl có thể được thế tùy ý bằng oxo)), C_{2-6} alkynyl, hoặc amino (trong đó amino có thể được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 C_{1-6} alkyl giống hoặc khác nhau); miễn là khi bất kỳ hai trong số mỗi R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , và R^{4d} độc lập là C_{1-6} alkyl nêu trên, chúng có thể được kết hợp cùng với nguyên tử cacbon hoặc các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo thành vòng carbocycle no có từ 3 đến 6 cạnh hoặc heterocycle no có từ 4 đến 6 cạnh trong đó khi nhóm C_{1-6} alkyl có phần tử thế, phần tử thế này có thể được bao gồm như thành phần vòng của carbocycle hoặc heterocycle;

và

Vòng Q là nhóm có công thức (2d).

Phương án khác của hợp chất có công thức (1) bao gồm phương án (F) sau đây:

(F) Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, trong đó

Z là $-CR^A-$;

Y là carbonyl;

m là 1;

n là 0 hoặc 1;

R^A là hydro;

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , và R^{1d} là hydro;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , và R^{2d} là hydro;

R^3 là C_{1-6} alkyl;

mỗi R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , và R^{4d} độc lập là, và mỗi trong số R^{4c} hoặc mỗi trong số R^{4d} độc lập khi R^{4c} hoặc R^{4d} tồn tại ở dạng số nhiều là, hydro, halogen, C_{1-6} alkyl (trong đó alkyl có thể được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl este, và amino được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 C_{1-6} alkyl giống hoặc khác nhau (trong đó alkyl có thể được thế tùy ý bằng oxo)), C_{2-6} alkynyl, hoặc amino (trong đó amino có thể được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 C_{1-6} alkyl giống hoặc khác nhau); miễn là khi bất kỳ hai trong số R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , và R^{4d} mỗi độc lập là C_{1-6} alkyl nêu trên, chúng có thể được kết hợp cùng với nguyên tử cacbon hoặc các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo thành vòng carbocycle no có từ 3 đến 6 cạnh hoặc heterocycle no có từ 4 đến 6 cạnh trong đó khi nhóm C_{1-6} alkyl có phần tử thế, phần tử thế này có thể được bao gồm như thành phần vòng của carbocycle hoặc heterocycle;

và

Vòng Q là nhóm có công thức (2e).

Phương án khác của hợp chất có công thức (1) bao gồm phương án (G) sau đây:

(G) Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, trong đó

Z là $-CR^A-$;

Y là sulfonyl;

m là 1;

n là 1;

R^A là hydro;

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , và R^{1d} là hydro;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , và R^{2d} là hydro;

R^3 là C_{1-6} alkyl;

mỗi R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , và R^{4d} độc lập là, và mỗi trong số R^{4c} hoặc mỗi trong số R^{4d} độc lập khi R^{4c} hoặc R^{4d} tồn tại ở dạng số nhiều là, hydro, halogen, C_{1-6} alkyl (trong đó alkyl có thể được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl este, và amino được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 C_{1-6} alkyl giống hoặc khác nhau (trong đó alkyl có thể được thế tùy ý bằng oxo)), C_{2-6} alkynyl, hoặc amino (trong đó amino có thể được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 C_{1-6} alkyl giống hoặc khác nhau); miễn là khi bất kỳ hai trong số mỗi R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , và R^{4d} độc lập là C_{1-6} alkyl nêu trên, chúng có thể được kết hợp cùng với nguyên tử cacbon hoặc các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo thành vòng carbocycle no có từ 3 đến 6 cạnh hoặc heterocycle no có từ 4 đến 6 cạnh trong đó khi nhóm C_{1-6} alkyl có phần tử thế, phần tử thế này có thể được bao gồm như thành phần vòng của carbocycle hoặc heterocycle;

miễn là hoặc R^{4c} hoặc R^{4d} là hydro; và

Vòng Q là nhóm có công thức (2a).

Phương án khác của hợp chất có công thức (1) bao gồm phương án (H) sau đây:

(H) Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, trong đó

Z là $-CR^A-$;

Y là sulfonyl;

m là 1;

n là 1;

R^A là hydro;

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , và R^{1d} là hydro;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , và R^{2d} là hydro;

R^3 là C_{1-6} alkyl;

mỗi R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , và R^{4d} độc lập là, và mỗi trong số R^{4c} hoặc mỗi trong số R^{4d} độc lập khi R^{4c} hoặc R^{4d} tồn tại ở dạng số nhiều là, hydro, halogen, C_{1-6} alkyl (trong đó alkyl có thể được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl este, amino được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 C_{1-6} alkyl giống hoặc khác nhau (trong đó alkyl có thể được thế tùy ý bằng oxo)), C_{2-6} alkynyl, hoặc amino (trong đó amino có thể được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 C_{1-6} alkyl giống hoặc khác nhau); miễn là khi bất kỳ hai trong số R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , và R^{4d} mỗi độc lập là C_{1-6} alkyl nêu trên, chúng có thể được kết hợp cùng với nguyên tử cacbon hoặc các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo thành vòng carbocycle no có từ 3 đến 6 cạnh hoặc heterocycle no có từ 4 đến 6 cạnh trong đó khi nhóm C_{1-6} alkyl có phần tử thế, phần tử thế này có thể được bao gồm như thành phần vòng của carbocycle hoặc heterocycle;

miễn là hoặc R^{4c} hoặc R^{4d} là hydro; và

Vòng Q là nhóm có công thức (2e).

Hợp chất có công thức (1) có thể có ít nhất một nguyên tử cacbon bất đối xứng. Hợp chất theo sáng chế, do đó, bao gồm raxemat của hợp chất có công thức (1), cũng như các chất đồng phân hoạt tính quang của hợp chất có công thức (1). Khi hợp chất có công thức (1) có hai hoặc nhiều nguyên tử cacbon bất đối xứng, nó có thể có chất đồng phân lập thể. Hợp chất theo sáng chế, do đó, bao gồm các chất đồng phân lập thể của hợp chất có công thức (1) và hỗn hợp của chúng.

Ngoài ra, các hợp chất được đơteri hóa trong đó bất kỳ một, hai, hoặc nhiều hơn 1H trong hợp chất có công thức (1) được thay thế bằng $^2H(D)$ được bao gồm trong hợp chất có công thức (1).

Hợp chất có công thức (1) hoặc muối được dụng của nó có thể tồn tại ở dạng hydrat và/hoặc solvat, và hydrat và solvat như etanol solvat được bao gồm trong hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm các hợp chất ở dạng tinh thể của toàn bộ các phương án của nó.

Khi hợp chất có công thức (1) có nhóm axit, muối được dụng của nó bao gồm, ví dụ, muối kim loại kiềm như muối natri và muối kali; muối kim loại kiềm thổ như muối canxi và muối magie; muối kim loại vô cơ như muối kẽm; và muối bazơ hữu cơ như triethylamin, trietanolamin, trihydroxymethylaminometan, và axit amin.

Khi hợp chất có công thức (1) có nhóm bazơ, muối được dụng của nó bao gồm, ví dụ, muối axit vô cơ như hydroclorua, hydrobromua, sulfat, phosphat, và nitrat; muối axit hữu cơ như axetat, propionat, succinat, lactat, malat, tartrat, xitrat, maleat, fumarat, metansulfonat, p-toluensulfonat, benzensulfonat, ascorbat, và orotat.

Sau đây, các quy trình điều chế hợp chất theo sáng chế được giải thích cùng với các ví dụ, nhưng sáng chế sẽ không bị giới hạn ở đây.

Quy trình điều chế

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng quy trình bất kỳ trong số các quy trình điều chế được đề cập dưới đây và chúng được kết hợp với các quy trình đã biết.

Mỗi hợp chất xuất hiện trong các sơ đồ sau đây cũng có thể ở dạng muối của nó, và muối này có thể bao gồm, ví dụ, muối tương ứng ví dụ như muối của hợp chất có công thức (1). Các phản ứng được đề cập dưới đây chỉ là các ví dụ, và do đó hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế tùy ý bằng các quy trình khác dựa trên kiến thức của người có hiểu biết trung bình trong tổng hợp hữu cơ.

Nếu có nhóm chức mà cần được bảo vệ trong các quy trình điều chế được đề cập dưới đây, nhóm chức này có thể được bảo vệ khi thích hợp và sau đó được hủy bảo vệ sau khi hoàn thành phản ứng hoặc các chuỗi phản ứng để thu được hợp chất mong muốn, mặc dù việc sử dụng nhóm bảo vệ bất kỳ không được chỉ báo cụ thể.

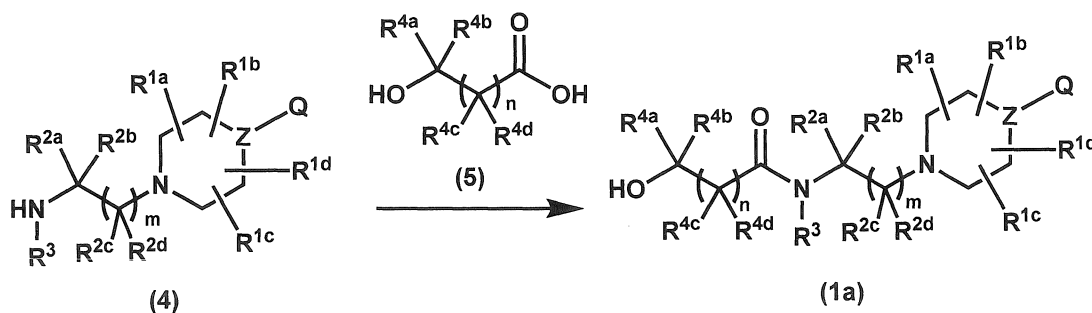
Nhóm bảo vệ được sử dụng ở đây bao gồm, ví dụ, các nhóm bảo vệ thông thường được mô tả trong *T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York (1999)*. Cụ thể, nhóm bảo vệ cho nhóm amino bao gồm, ví dụ, benzyloxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, axetyl, và benzyl. Nhóm bảo vệ cho nhóm hydroxy bao gồm, ví dụ, trialkylsilyl, axetyl, và benzyl.

Việc bảo vệ và hủy bảo vệ có thể được thực hiện bằng các phương pháp thông

thường trong hóa học tổng hợp hữu cơ (ví dụ, các phương pháp được mô tả trong *T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York (1999)*), hoặc các phương pháp tương tự với chúng.

Quy trình điều chế 1

Hợp chất theo Công thức (1a), trong số các hợp chất có Công thức (1), có thể được điều chế, ví dụ, bằng quy trình sau đây:



trong đó Z, m, n, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, và Vòng Q là như được xác định trong Mục [1] nêu trên.

Hợp chất (1a) được điều chế bằng cách làm phản ứng Hợp chất (4) và axit carboxylic của công thức (5) trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất trùng ngưng thích hợp. Phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ thích hợp. Nhiệt độ phản ứng nhìn chung nằm trong khoảng từ -20°C đến điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây. Thời gian phản ứng phụ thuộc vào các điều kiện phản ứng như nhiệt độ phản ứng, chất trùng ngưng được sử dụng ở đây, các chất khởi đầu, và dung môi được sử dụng ở đây, và nhìn chung nằm trong khoảng từ 10 phút đến 48 giờ.

Các ví dụ về các chất trùng ngưng được sử dụng ở đây bao gồm dicyclohexylcarbodiimide (DCC), diisopropylcarbodiimide (DIPC), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide (WSC), benzotriazol-1-yl-tris(dimethylamino)phospho hexafluorophosphat (BOP), diphenylphosphonyl amit (DPPA), N,N-carbonyldiimidazole (CDI), benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexafluorophosphat (HBTU), và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexafluorophosphat (HATU).

Khi cần thiết, các chất phụ gia có thể được bổ sung, như N-hydroxysuccinimide (HOSu), 1-hydroxybenzotriazol (HOBt), 3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-

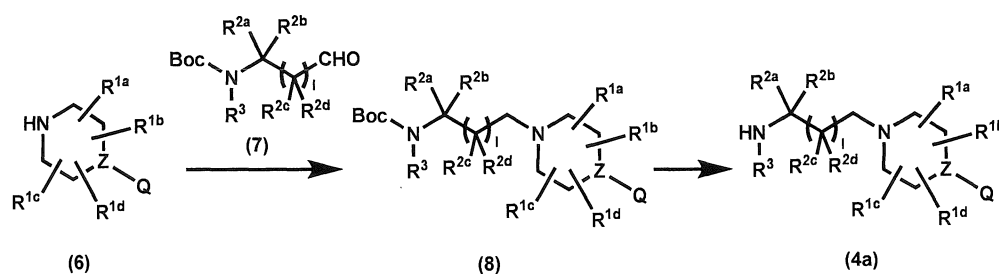
benzotriazin (HOObt).

Các ví dụ về bazơ được sử dụng ở đây bao gồm các bazơ hữu cơ như trietylamin, diisopropyletylamin, và pyridin; các bazơ vô cơ như kali carbonat, natri carbonat, xeri carbonat, kali bicarbonat, natri bicarbonat, kali dihydrophosphat, dikali hydrophosphat, kali phosphat, natri dihydrophosphat, dinatri hydrophosphat, natri phosphat, kali hydroxit, natri hydroxit, và natri hydrua; và các alkoxit kim loại như natri metoxit và kali tert-butoxit.

Các ví dụ về các dung môi trơ được sử dụng ở đây bao gồm các hydrocarbon được halogen hóa như cloroform và diclometan; các hydrocarbon thơm như benzen và toluen; các dung môi ete như dietyl ete, tetrahydrofuran (THF), và 1,4-dioxan; các dung môi aprotic phân cực như axetonitril, axeton, metyletyl keton, dimetylformamit, N-metyl-2-pyrrolidinon, và dimetylsulfoxit; các dung môi bazơ như pyridin; và các dung môi hỗn hợp của chúng.

Quy trình điều chế 2

Trong số các hợp chất có Công thức (4), hợp chất theo Công thức (4a) có thể được điều chế, ví dụ, bằng quy trình sau đây.



Trong sơ đồ, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R³, và Vòng Q là như được xác định trong Mục [1] nêu trên; và l là 0, 1, 2, hoặc 3.

Hợp chất (8) có thể được điều chế bằng cách làm phản ứng Hợp chất (6) và andehyt có công thức (7) trong điều kiện amin hóa khử bằng chất khử thích hợp trong dung môi trơ thích hợp. Phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ hoặc axit thích hợp khi cần thiết. Nhiệt độ phản ứng nhìn chung nằm trong khoảng từ -20°C đến điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây. Thời gian phản ứng phụ thuộc vào các điều kiện phản ứng như nhiệt độ phản ứng, chất khử được sử dụng ở đây, các chất khởi đầu,

và dung môi được sử dụng ở đây, và nhìn chung nằm trong khoảng từ 10 phút đến 48 giờ.

Các ví dụ về các chất khử được sử dụng ở đây bao gồm các hợp chất phức hydrua như natri triaxetoxymorohydrua, lithi nhôm hydrua, natri borohydrua, và natri xyanoborohydrua; và các phức boran như phức boran-dimetyl sulfua và phức boran-tetrahydrofuran.

Các ví dụ về các bazơ được sử dụng ở đây bao gồm các bazơ hữu cơ như trietylamin, diisopropyletylamin, và pyridin; các bazơ vô cơ như kali carbonat, natri carbonat, xeri carbonat, kali bicarbonat, natri bicarbonat, kali dihydrophosphat, dikali hydrophosphat, kali phosphat, natri dihydrophosphat, dinatri hydrophosphat, natri phosphat, kali hydroxit, natri hydroxit, và natri hydrua; và các alkoxit kim loại như natri metoxit và kali tert-butoxit.

Các ví dụ về các axit được sử dụng ở đây bao gồm các axit hữu cơ như axit axetic, axit trifloaxetic, và axit metansulfonic; và các axit vô cơ như axit clohydric và axit sulfuric.

Các ví dụ về các dung môi trơ được sử dụng ở đây bao gồm nước; axetonitril; các hydrocarbon được halogen hóa như cloroform và diclometan; các hydrocarbon thơm như benzen và toluen; các dung môi ete như 1,2-dimetoxietan, tetrahydrofuran, và 1,4-dioxan; các dung môi rượu như metanol, etanol, và 2-propanol; các dung môi aprotic phân cực như dimetylformamit và N-metyl-2-pyrrolidinon; và các dung môi hỗn hợp của chúng.

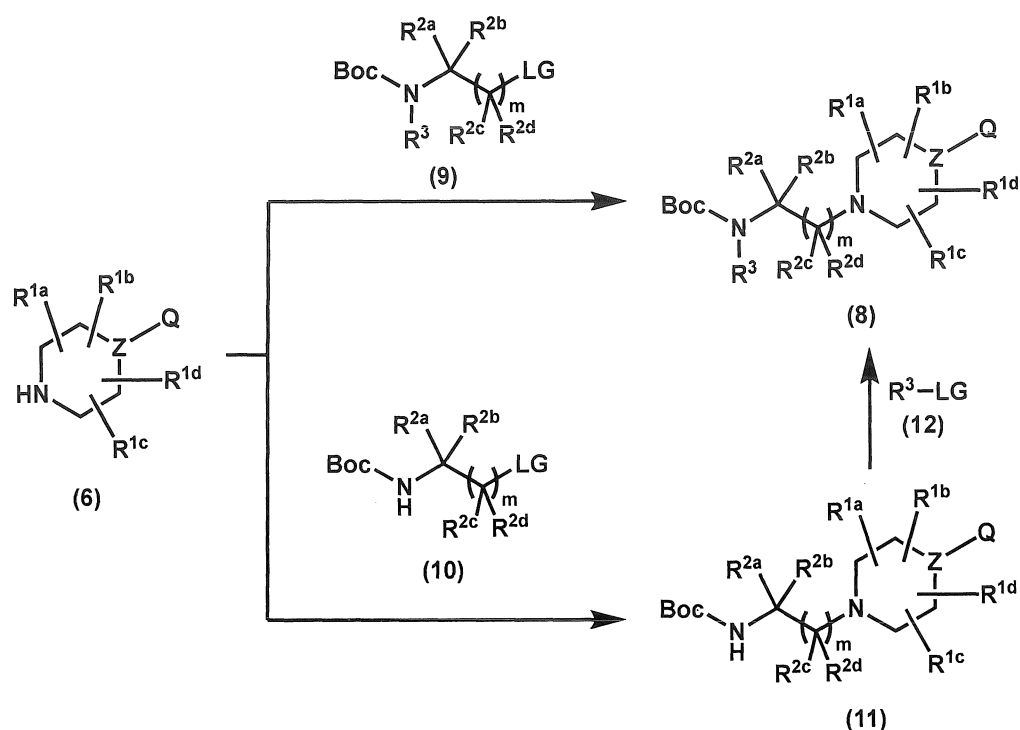
Hợp chất (4a) có thể được điều chế bằng cách xử lý Hợp chất (8) với axit thích hợp trong dung môi trơ thích hợp. Nhiệt độ phản ứng nhìn chung nằm trong khoảng từ -20°C đến điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây. Thời gian phản ứng phụ thuộc vào các điều kiện phản ứng như nhiệt độ phản ứng, axit được sử dụng ở đây, các chất khởi đầu, và dung môi được sử dụng ở đây, và nhìn chung nằm trong khoảng từ 10 phút đến 48 giờ.

Các ví dụ về các axit được sử dụng ở đây bao gồm các axit hữu cơ như axit trifloaxetic; và các axit vô cơ như axit clohydric và axit sulfuric.

Các ví dụ về các dung môi trơ được sử dụng ở đây bao gồm các hydrocarbon được halogen hóa như cloroform và diclometan; các hydrocarbon thơm như benzen và toluen; các dung môi ete như dietyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, và 1,2-dimetoxyetan; các rượu bậc thấp như metanol, etanol, và 2-propanol; và các dung môi aprotic phân cực như axetonitril, dimetylformamit, N-metyl-2-pyrolidinon, và dimetylsulfoxit; và các dung môi hỗn hợp của chúng.

Quy trình điều chế 3

Hợp chất theo Công thức (8) có thể được điều chế, ví dụ, bằng quy trình sau đây.



Trong sơ đồ, Z, m, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R³, và Vòng Q là như được xác định trong Mục [1] nêu trên; LG là nhóm rời chuyển như iot, brom, clo, sulfonyl được thể (ví dụ, metansulfonyl và p-toluensulfonyl).

Hợp chất (8) có thể được điều chế bằng cách làm phản ứng Hợp chất (6) với chất alkyl hóa có Công thức (9) trong dung môi trơ thích hợp. Phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ thích hợp, khi cần thiết, và ngoài ra với sự có mặt của chất xúc tác chuyển pha thích hợp. Nhiệt độ phản ứng nhìn chung nằm trong khoảng từ -20°C đến điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây. Thời gian phản ứng phụ thuộc vào các điều kiện phản ứng như nhiệt độ phản ứng, bazơ được sử dụng ở đây, các chất khởi đầu, và

dung môi được sử dụng ở đây, và nhìn chung nằm trong khoảng từ 10 phút đến 48 giờ.

Các ví dụ về các bazơ được sử dụng ở đây bao gồm các bazơ hữu cơ như trietylamin, diisopropyletylamin, và pyridin; các bazơ vô cơ như kali carbonat, natri carbonat, xeri carbonat, kali bicarbonat, natri bicarbonat, kali dihydrophosphat, dikali hydrophosphat, kali phosphat, natri dihydrophosphat, dinatri hydrophosphat, natri phosphat, kali hydroxit, natri hydroxit, và natri hydrua; và các alkoxit kim loại như natri metoxit và kali tert-butoxit.

Các ví dụ về các chất xúc tác chuyển pha được sử dụng ở đây bao gồm tetrabutylamoni hydro sulfat.

Các ví dụ về các dung môi trơ được sử dụng ở đây bao gồm các hydrocarbon được halogen hóa như cloroform và diclometan; các hydrocarbon thơm như benzen và toluen; các dung môi ete như dietyl ete, tetrahydrofuran (THF), và 1,4-dioxan; các rượu bậc thấp như metanol, etanol, và 2-propanol; các dung môi aprotic phân cực như axetonitril, axeton, metyletyl keton, dimetylformamit, N-metyl-2-pyrrolidinon, và dimetylsulfoxit; và dung môi hỗn hợp của chúng.

Hợp chất (11) có thể được điều chế bằng cách làm phản ứng Hợp chất (6) với chất alkyl hóa có Công thức (10) trong dung môi trơ thích hợp. Phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ thích hợp khi cần thiết, và ngoài ra với sự có mặt của chất xúc tác chuyển pha thích hợp. Nhiệt độ phản ứng nhìn chung nằm trong khoảng từ -20°C đến điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây. Thời gian phản ứng phụ thuộc vào các điều kiện phản ứng như nhiệt độ phản ứng, bazơ được sử dụng ở đây, các chất khởi đầu, và dung môi được sử dụng ở đây, và nhìn chung nằm trong khoảng từ 10 phút đến 48 giờ.

Các ví dụ về các bazơ được sử dụng ở đây bao gồm các bazơ hữu cơ như trietylamin, diisopropyletylamin, và pyridin; các bazơ vô cơ như kali carbonat, natri carbonat, xeri carbonat, kali bicarbonat, natri bicarbonat, kali dihydrophosphat, dikali hydrophosphat, kali phosphat, natri dihydrophosphat, dinatri hydrophosphat, natri phosphat, kali hydroxit, natri hydroxit, và natri hydrua; và các alkoxit kim loại như natri metoxit và kali tert-butoxit.

Các ví dụ về các chất xúc tác chuyển pha được sử dụng ở đây bao gồm tetrabutylamoni hydro sulfat.

Các ví dụ về các dung môi trơ được sử dụng ở đây bao gồm các hydrocarbon được halogen hóa như cloroform và diclometan; các hydrocarbon thơm như benzen và toluen; các dung môi ete như dietyl ete, tetrahydrofuran (THF), và 1,4-dioxan; các rượu bậc thấp như metanol, etanol, và 2-propanol; các dung môi aprotic phân cực như axetonitril, axeton, metyletyl keton, dimetylformamit, N-metyl-2-pyrolidinon, và dimetylsulfoxit; và các dung môi hỗn hợp của chúng.

Hợp chất (8) có thể được điều chế bằng cách làm phản ứng Hợp chất (11) với chất alkyl hóa có Công thức (12) trong dung môi trơ thích hợp. Phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ thích hợp khi cần thiết, và ngoài ra với sự có mặt của chất xúc tác chuyển pha thích hợp. Nhiệt độ phản ứng nhìn chung nằm trong khoảng từ -20°C đến điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây. Thời gian phản ứng phụ thuộc vào các điều kiện phản ứng như nhiệt độ phản ứng, bazơ được sử dụng ở đây, các chất khởi đầu, và dung môi được sử dụng ở đây, và nhìn chung nằm trong khoảng từ 10 phút đến 48 giờ.

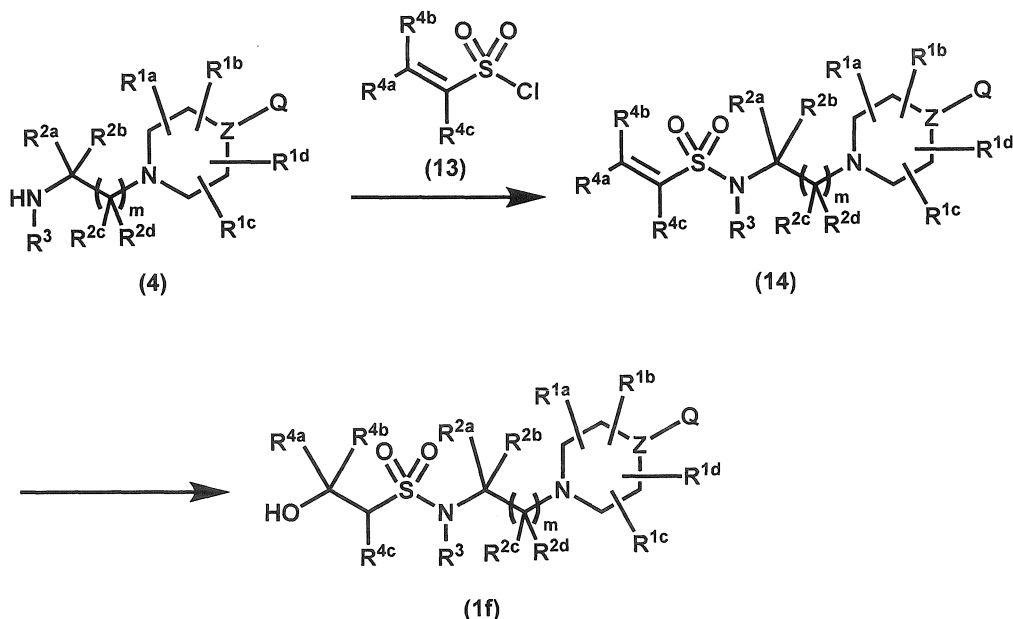
Các ví dụ về các bazơ được sử dụng ở đây bao gồm các bazơ hữu cơ như trietylamin, diisopropyletylamin, và pyridin; các bazơ vô cơ như kali carbonat, natri carbonat, xeri carbonat, kali bicarbonat, natri bicarbonat, kali dihydrophosphat, dikali hydrophosphat, kali phosphat, natri dihydrophosphat, dinatri hydrophosphat, natri phosphat, kali hydroxit, natri hydroxit, và natri hydrua; và các alkoxit kim loại như natri metoxit và kali tert-butoxit.

Các ví dụ về các chất xúc tác chuyển pha được sử dụng ở đây bao gồm tetrabutylamoni hydro sulfat.

Các ví dụ về các dung môi trơ được sử dụng ở đây bao gồm các hydrocarbon được halogen hóa như cloroform và diclometan; các hydrocarbon thơm như benzen và toluen; các dung môi ete như dietyl ete, tetrahydrofuran (THF), và 1,4-dioxan; các rượu bậc thấp như metanol, etanol, và 2-propanol; các dung môi aprotic phân cực như axetonitril, axeton, metyletyl keton, dimetylformamit, N-metyl-2-pyrolidinon, và dimetylsulfoxit; và

Quy trình điều chế 4

Trong số các hợp chất có Công thức (1), hợp chất theo Công thức (1f) có thể được điều chế, ví dụ, bằng quy trình sau đây.



Trong sơ đồ, Z , m , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , và Vòng Q là như được xác định trong nêu trên Mục [1].

Hợp chất (14) có thể được điều chế bằng cách làm phản ứng Hợp chất (4) và sulfonyl clorua có Công thức (13) với sự có mặt của dung môi trơ thích hợp. Phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ thích hợp. Nhiệt độ phản ứng nhìn chung nằm trong khoảng từ -20°C đến điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây. Thời gian phản ứng phụ thuộc vào các điều kiện phản ứng như nhiệt độ phản ứng, các chất khởi đầu được sử dụng ở đây, và dung môi, và nhìn chung nằm trong khoảng từ 10 phút đến 48 giờ.

Các ví dụ về các bazơ được sử dụng ở đây bao gồm các bazơ hữu cơ như triethylamin, diisopropyletylamin, và pyridin; các bazơ vô cơ như kali carbonat, natri carbonat, xeri carbonat, kali bicarbonat, natri bicarbonat, kali dihydrophosphat, dikali hydrophosphat, kali phosphat, natri dihydrophosphat, dinatri hydrophosphat, natri phosphat, kali hydroxit, natri hydroxit, và natri hydrua; và các alkoxit kim loại như natri metoxit và kali tert-butoxit.

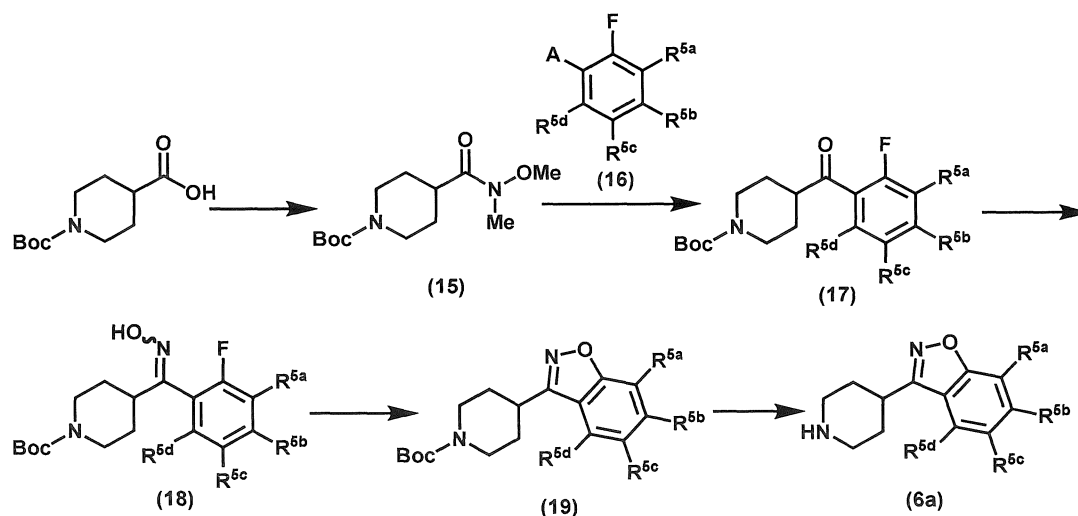
Các ví dụ về các dung môi trơ được sử dụng ở đây bao gồm các hydrocarbon được halogen hóa như cloroform và diclometan; các hydrocarbon thơm như benzen và toluen; các dung môi ete như diethyl ete, tetrahydrofuran (THF), và 1,4-dioxan; các dung môi aprotic phân cực như axetonitril, axeton, metyletyl keton, dimetylformamit, N-metyl-2-pyrrolidinon, và dimetylsulfoxit; các dung môi bazơ như pyridin; và các dung môi hỗn hợp của chúng.

Hợp chất (1f) có thể được điều chế bằng cách làm phản ứng Hợp chất (14) với hydroxit như tetrabutylamoni hydroxit và natri hydroxit trong dung môi trơ thích hợp. Nhiệt độ phản ứng nhìn chung nằm trong khoảng từ -20°C đến điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây. Thời gian phản ứng phụ thuộc vào các điều kiện phản ứng như nhiệt độ phản ứng, các chất khởi đầu được sử dụng ở đây, và dung môi được sử dụng ở đây, và nhìn chung nằm trong khoảng từ 10 phút đến 48 giờ.

Các ví dụ về các dung môi trơ được sử dụng ở đây bao gồm các hydrocarbon thơm như benzen và toluen; các dung môi ete như diethyl ete, tetrahydrofuran (THF), và 1,4-dioxan; các dung môi aprotic phân cực như axetonitril, axeton, metyletyl keton, dimetylformamit, N-metyl-2-pyrrolidinon, và dimetylsulfoxit; và các dung môi hỗn hợp của chúng.

Quy trình điều chế 5

Trong số các hợp chất có Công thức (6), hợp chất theo Công thức (6a) có thể được điều chế, ví dụ, bằng quy trình sau đây.



Trong sơ đồ, R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , và R^{5d} là như được xác định trong Mục [1] nêu trên; và A là iot, brom, hoặc clo.

Hợp chất (15) có thể được điều chế bằng cách làm phản ứng axit 1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-carboxylic với N,O-dimethylhydroxylamin hoặc hydroclorua của nó với sự có mặt của chất trùng ngưng thích hợp trong dung môi trơ thích hợp. Phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ thích hợp. Nhiệt độ phản ứng nhìn chung nằm trong khoảng từ -20°C đến điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây. Thời gian phản ứng phụ thuộc vào các điều kiện phản ứng như nhiệt độ phản ứng, chất trùng ngưng được sử dụng ở đây, các chất khởi đầu, và dung môi được sử dụng ở đây, và nhìn chung nằm trong khoảng từ 10 phút đến 48 giờ.

Hợp chất (15) cũng có thể được điều chế bằng cách làm phản ứng N,O-dimethylhydroxylamin hoặc muối của nó với halogenua axit hoặc anhydrua axit mà thu được từ axit 1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-carboxylic, với sự có mặt của bazơ thích hợp, trong dung môi trơ thích hợp. Nhiệt độ phản ứng nhìn chung nằm trong khoảng từ -20°C đến điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây. Thời gian phản ứng phụ thuộc vào các điều kiện phản ứng như nhiệt độ phản ứng, chất trùng ngưng được sử dụng ở đây, các chất khởi đầu, và dung môi được sử dụng ở đây, và nhìn chung nằm trong khoảng từ 10 phút đến 48 giờ.

Các ví dụ về các chất trùng ngưng được sử dụng ở đây bao gồm dicyclohexylcarbodiimide (DCC), diisopropylcarbodiimide (DIPC), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide (WSC), benzotriazol-1-yl-tris(dimethylamino)phospho hexaflophosphat (BOP), diphenylphosphonyl amit (DPPA), N,N-carbonyldiimidazol (CDI), và benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HBTU). Phản ứng có thể được thực hiện với việc bổ sung chất phụ gia như N-hydroxysuccinimide (HOSu), 1-hydroxybenzotriazol (HOBt), và 3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin (HOObt) khi cần thiết.

Các ví dụ về các bazơ được sử dụng ở đây bao gồm các bazơ hữu cơ như triethylamin, diisopropyletylamin, và pyridin; các bazơ vô cơ như kali carbonat, natri

carbonat, xeri carbonat, kali bicarbonat, natri bicarbonat, kali dihydrophosphat, dikali hydrophosphat, kali phosphat, natri dihydrophosphat, dinatri hydrophosphat, natri phosphat, kali hydroxit, natri hydroxit, và natri hydrua; và các alkoxit kim loại như natri metoxit và kali tert-butoxit.

Các ví dụ về các dung môi trơ được sử dụng ở đây bao gồm các hydrocarbon được halogen hóa như cloroform và diclometan; các hydrocarbon thơm như benzen và toluen; các dung môi ete như diethyl ete, tetrahydrofuran (THF), và 1,4-dioxan; các dung môi aprotic phân cực như axetonitril, axeton, metyletyl keton, dimetylformamit, N-metyl-2-pyrolidinon, và dimetylsulfoxit; các dung môi bazơ như pyridin; và dung môi hỗn hợp của chúng.

Hợp chất (17) có thể được điều chế bằng cách làm phản ứng Hợp chất (15) với hợp chất được lithi hóa mà được sản xuất bằng cách xử lý Hợp chất (16) với organolithi như n-butyllithi trong dung môi trơ thích hợp. Nhiệt độ phản ứng nhìn chung nằm trong khoảng từ -78°C đến điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây. Thời gian phản ứng phụ thuộc vào các điều kiện phản ứng như nhiệt độ phản ứng, chất phản ứng được sử dụng ở đây, các chất khởi đầu, và dung môi được sử dụng ở đây, và nhìn chung nằm trong khoảng từ 10 phút đến 48 giờ.

Các ví dụ về các dung môi trơ được sử dụng ở đây bao gồm các hydrocarbon thơm như benzen và toluen; các dung môi ete như diethyl ete, tetrahydrofuran (THF), và 1,4-dioxan; và các dung môi hỗn hợp của chúng.

Hợp chất (18) có thể được điều chế bằng cách làm phản ứng Hợp chất (17) với hydroxylamin hoặc muối của nó với sự có mặt của bazơ thích hợp khi cần thiết. Nhiệt độ phản ứng nhìn chung nằm trong khoảng từ -20°C đến điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây. Thời gian phản ứng phụ thuộc vào các điều kiện phản ứng như nhiệt độ phản ứng, bazơ được sử dụng ở đây, các chất khởi đầu, và dung môi được sử dụng ở đây, và nhìn chung nằm trong khoảng từ 10 phút đến 48 giờ.

Các ví dụ về các bazơ được sử dụng ở đây bao gồm các bazơ hữu cơ như trietylamin, diisopropyletylamin, và pyridin; các bazơ vô cơ như kali carbonat, natri

carbonat, xeri carbonat, kali bicarbonat, natri bicarbonat, kali dihydrophosphat, dikali hydrophosphat, kali phosphat, natri dihydrophosphat, dinatri hydrophosphat, natri phosphat, kali hydroxit, natri hydroxit, và natri hydrua; các alkoxit kim loại như natri metoxit và kali tert-butoxit; và natri axetat.

Các ví dụ về các dung môi được sử dụng ở đây bao gồm các hydrocarbon thơm như benzen và toluen; các dung môi ete như diethyl ete, tetrahydrofuran (THF), và 1,4-dioxan; các rượu bậc thấp như metanol, etanol, và 2-propanol; các dung môi aprotic phân cực như dimetylformamit và N-metyl-2-pyrrolidinon; nước; và các dung môi hỗn hợp của chúng.

Hợp chất (19) có thể được điều chế bằng cách xử lý Hợp chất (18) với bazơ thích hợp trong dung môi trơ thích hợp. Nhiệt độ phản ứng nhìn chung nằm trong khoảng từ -20°C đến điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây. Thời gian phản ứng phụ thuộc vào các điều kiện phản ứng như nhiệt độ phản ứng, bazơ được sử dụng ở đây, các chất khởi đầu, và dung môi được sử dụng ở đây, và nhìn chung nằm trong khoảng từ 10 phút đến 48 giờ.

Các ví dụ về các bazơ được sử dụng ở đây bao gồm các bazơ hữu cơ như triethylamin, diisopropyletylamin, và pyridin; các bazơ vô cơ như kali carbonat, natri carbonat, xeri carbonat, kali bicarbonat, natri bicarbonat, kali dihydrophosphat, dikali hydrophosphat, kali phosphat, natri dihydrophosphat, dinatri hydrophosphat, natri phosphat, kali hydroxit, natri hydroxit, và natri hydrua; và các alkoxit kim loại như natri metoxit và kali tert-butoxit.

Các ví dụ về các dung môi trơ được sử dụng ở đây bao gồm các hydrocarbon được halogen hóa như cloroform và diclometan; các hydrocarbon thơm như benzen và toluen; các dung môi ete như diethyl ete, tetrahydrofuran (THF), và 1,4-dioxan; các rượu bậc thấp như metanol, etanol, và 2-propanol; các dung môi aprotic phân cực như axetonitril, axeton, metyletyl keton, dimetylformamit, N-metyl-2-pyrrolidinon, và dimetylsulfoxit; và các dung môi hỗn hợp của chúng.

Hợp chất (6a) có thể được điều chế bằng cách xử lý Hợp chất (19) với axit thích

hợp trong dung môi trơ thích hợp. Nhiệt độ phản ứng nhìn chung nằm trong khoảng từ -20°C đến điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây. Thời gian phản ứng phụ thuộc vào các điều kiện phản ứng như nhiệt độ phản ứng, axit được sử dụng ở đây, các chất khởi đầu, và dung môi được sử dụng ở đây, và nhìn chung nằm trong khoảng từ 10 phút đến 48 giờ.

Các ví dụ về các dung môi trơ được sử dụng ở đây bao gồm các hydrocarbon được halogen hóa như cloroform và diclometan; các hydrocarbon thơm như benzen và toluen; các dung môi ete như diethyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, và 1,2-dimetoxyetan; các rượu bậc thấp như metanol, etanol, và 2-propanol; các dung môi aprotic phân cực như axetonitril, dimetylformamit, N-metyl-2-pyrrolidinon, và dimetylsulfoxit; và các dung môi hỗn hợp của chúng.

Các ví dụ về các axit được sử dụng ở đây bao gồm các axit vô cơ như axit clohydric và axit sulfuric; và các axit hữu cơ như axit trifloaxetic.

Hợp chất theo sáng chế mà có nhóm chức mong muốn ở vị trí mong muốn có thể được điều chế bằng cách kết hợp theo cách thích hợp các quy trình điều chế nêu trên. Việc tách riêng và tinh chế mỗi sản phẩm trung gian hoặc sản phẩm trong các quy trình điều chế nêu trên có thể được thực hiện bằng các phương pháp thông thường trong tổng hợp hữu cơ, ví dụ, bằng cách kết hợp theo cách thích hợp việc lọc, chiết, rửa, làm khô, cô, kết tinh, và các phép sắc ký khác nhau. Một số sản phẩm trung gian có thể được sử dụng ở bước tiếp theo mà không tinh chế.

Một số hợp chất khởi đầu hoặc chất trung gian trong các quy trình điều chế nêu trên có thể tồn tại ở dạng muối như hydroclorua phụ thuộc vào các điều kiện phản ứng, nhưng có thể được sử dụng như chính chúng hoặc ở dạng tự do của chúng. Khi hợp chất khởi đầu hoặc chất trung gian thu được ở dạng muối và nó cần được sử dụng hoặc thu được ở dạng tự do của chúng, nó có thể được biến đổi thành dạng tự do của nó bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù nó trong dung môi thích hợp và trung hòa dung dịch hoặc huyền phù thu được bằng bazơ như dung dịch natri bicarbonat.

Một số hợp chất có Công thức (1) hoặc muối được dụng của chúng có thể tồn tại ở

dạng các chất đồng phân như chất hỗn biến (ví dụ, dạng keto-enol), chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hình học, và chất đồng phân quang học. Sáng chế bao gồm mọi chất đồng phân có thể nêu trên, và hỗn hợp của chúng mà có các tỷ lệ hỗn hợp khác nhau.

Các chất đồng phân quang học có thể được phân tích bằng phương pháp tách đã biết như phương pháp nhờ việc kết tinh phân đoạn và cột hoạt tính quang ở bước thích hợp trong các quy trình điều chế nêu trên. Ngoài ra, chất khởi đầu hoạt tính quang cũng có thể được sử dụng cho các chất khởi đầu.

Để thu được hợp chất có công thức (1) là muối của nó, khi sản phẩm là muối của hợp chất có công thức (1), sản phẩm này cần được tinh chế trực tiếp; hoặc khi sản phẩm này là ở dạng tự do của hợp chất có công thức (1), sản phẩm này cần được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trong dung môi thích hợp và sau đó axit hoặc bazơ cần được bổ sung vào để tạo thành muối của nó.

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính đối kháng đối với thụ thể 5-HT_{2A} và hoạt tính đối kháng đối với thụ thể 5-HT₇, và có cơ chế khác so với các dược phẩm hiện tại khác để điều trị các bệnh tâm thần. Hợp chất theo sáng chế có thể cung cấp tùy chọn mới về dược phẩm để điều trị các bệnh tâm thần khác nhau. Cụ thể, hợp chất theo sáng chế là hữu ích để điều trị các bệnh tâm thần. Hợp chất theo sáng chế cũng hữu ích để điều trị các bệnh hệ thần kinh trung tâm.

Các bệnh tâm thần hoặc bệnh hệ thần kinh trung tâm mà kỳ vọng được điều trị hiệu quả bao gồm, ví dụ, F00-F09: rối loạn tâm thần hữu cơ, bao gồm triệu chứng, F10-F19: rối loạn hành vi và tâm thần do sử dụng chất kích thích thần kinh, F20-F29: bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn phân liệt, và rối loạn ảo tưởng, F30-F39: rối loạn tâm trạng [tình cảm], F40-F48: rối loạn thần kinh, rối loạn liên quan đến căng thẳng, và rối loạn dạng cơ thể (somatoform), F51: rối loạn giấc ngủ vô cơ, F52: rối loạn chức năng tình dục, không gây ra bởi bệnh hoặc rối loạn hữu cơ, F84: rối loạn phát triển lan tỏa, F90-F98: rối loạn cảm xúc và hành vi khởi phát ở thời thơ ấu và thời thanh niên, G20-G26: rối loạn vận động và ngoại tháp, G30-G32: các bệnh thoái hóa khác của hệ thần kinh, và G47: rối loạn giấc ngủ trong phân loại bệnh quốc tế, ấn bản lần thứ 10 (ICD-10).

F00-F09: rối loạn tâm thần hữu cơ, bao gồm triệu chứng, bao gồm, ví dụ, bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ não mạch, chứng mất trí thể Lewy, chứng mất trí ở bệnh Parkinson, rối loạn tâm thần do các bệnh khác như tổn thương não, và rối loạn tâm thần khác do rối loạn chức năng não và bệnh vật lý.

F10-F19: Rối loạn hành vi và tâm thần do sử dụng chất kích thích thần kinh bao gồm sảng rượu, rối loạn tâm thần, và hội chứng hay quên, do sử dụng các chất khác nhau.

F20-F29: Bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn phân liệt, và rối loạn ảo tưởng bao gồm bệnh tâm thần phân liệt hoang tưởng, bệnh tâm thần phân liệt đơn giản, và rối loạn ảo tưởng.

F30-F39: Rối loạn tâm trạng [tình cảm] bao gồm giai đoạn hưng cảm, rối loạn tình cảm lưỡng cực, và giai đoạn trầm cảm.

F40-F48: Rối loạn thần kinh, rối loạn liên quan đến căng thẳng, và rối loạn dạng cơ thể (somatoform) bao gồm rối loạn lo âu ám ảnh, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, và rối loạn dạng cơ thể (somatoform).

F51: Rối loạn giấc ngủ vô cơ bao gồm chứng mất ngủ vô cơ, mộng du, và ác mộng.

F52: Rối loạn chức năng tình dục, không gây ra bởi bệnh hoặc rối loạn hữu cơ, bao gồm thiếu hoặc mất ham muốn tình dục và rối loạn chức năng tình dục không xác định.

F84: Rối loạn phát triển lan tỏa bao gồm, ví dụ, tự kỷ và rối loạn hoạt động quá mức kết hợp với thiếu năng trí tuệ và chuyển động dập khuôn.

F90-F98: Rối loạn tăng động và rối loạn cảm xúc và hành vi khởi phát ở thời thơ ấu và thời thanh niên bao gồm rối loạn tăng động, rối loạn cư xử, và rối loạn hỗn hợp cư xử và cảm xúc.

G20-G26: Rối loạn vận động và ngoại tháp bao gồm bệnh Parkinson và Parkinson thứ phát.

G30-G32: Các bệnh thoái hóa khác của hệ thần kinh bao gồm bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ tiền đình thái dương, thoái hóa thùy thái dương, chứng mất trí thể Lewy, và thoái hóa não do tuổi già.

G47: Rối loạn giấc ngủ bao gồm rối loạn bắt đầu và duy trì giấc ngủ [chứng mất ngủ], rối loạn lịch trình ngủ-thức, chứng ngủ rũ, và chứng mất trương lực.

Hợp chất theo sáng chế là hữu ích cho việc điều trị hoặc phòng ngừa tái phát các triệu chứng khác nhau liên quan đến các bệnh này như các triệu chứng tâm thần, rối loạn giấc ngủ, các triệu chứng trầm cảm, các triệu chứng lo âu, và rối loạn chức năng nhận thức.

Serotonin (5-hydroxytryptamin: 5-HT), một trong số chất dẫn truyền thần kinh chính trong hệ thần kinh trung tâm, được biết là liên quan đến các chức năng não khác nhau như chức năng nhận thức và phản ứng cảm xúc. Thụ thể 5-HT_{2A}, một trong số các loại con của thụ thể 5-HT, được biểu hiện cao trong, ví dụ, vỏ não, hồi hải mã, và nhân raphe. 5-HT_{2A} mà được biểu hiện trong vỏ não trước trán cũng được biết là điều hòa tích cực đường thần kinh dopamin trong vùng trần trước (ventral tegmental area) (Tài liệu phi sáng chế 2). Nghĩa là, việc ức chế thụ thể 5-HT_{2A} trong vỏ não trước trán được xem là dẫn đến hiệu quả ức chế đối với các triệu chứng loạn thần.

Thụ thể 5-HT₇ được biểu hiện rộng rãi trong, ví dụ, vùng dưới đồi, đồi thị, hồi hải mã, và nhân raphe, và liên quan đến việc điều chỉnh nhịp sinh học ở động vật có vú (Tài liệu phi sáng chế 9). Được biết là khiếm khuyết trong nhịp sinh học liên quan đến các rối loạn hệ thần kinh trung ương khác nhau, đặc biệt là đối với bệnh trầm cảm, rối loạn cảm xúc theo mùa, rối loạn giấc ngủ, hội chứng làm việc theo ca, và say máy bay. Các dược chất có hoạt tính đối kháng đối với thụ thể 5-HT₇ bao gồm Lurasidone mà được sử dụng làm dược phẩm để điều trị bệnh tâm thần phân liệt và rối loạn lưỡng cực và Vortioxetine mà được sử dụng để điều trị trầm cảm nặng. Tuy nhiên, không có dược chất mà có hoạt tính đối kháng chọn lọc đối với thụ thể 5-HT₇.

Cũng được biết đến là trong một số mẫu động vật, việc đối kháng thụ thể 5-HT₇ dẫn đến hiệu quả chống trầm cảm và giải lo âu, và cải thiện hiệu quả chức năng nhận thức (Tài liệu phi sáng chế 6, Tài liệu phi sáng chế 7).

Từ kiến thức dược lý nêu trên, được kỳ vọng rằng việc ức chế thụ thể 5-HT_{2A}, cùng với việc ức chế thụ thể 5-HT₇ sẽ là hữu ích trong các bệnh tâm thần kinh khác nhau

như trầm cảm, rối loạn giấc ngủ, và triệu chứng loạn thần. Không có báo cáo đối với thuốc mà có hoạt tính đối kháng có chọn lọc và mạnh mẽ lên cả thụ thể 5-HT_{2A} và thụ thể 5-HT₇.

Hợp chất theo sáng chế có ái lực liên kết mạnh với thụ thể 5-HT_{2A} và thụ thể 5-HT₇ (Thử nghiệm 1), và nó thể hiện hoạt tính đối kháng lên cả thụ thể 5-HT_{2A} và thụ thể 5-HT₇. Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế có thể phát huy tác dụng dược lý dựa trên khả năng đối kháng đối với thụ thể 5-HT_{2A} và thụ thể 5-HT₇ ở nồng độ máu mà không gây ra tác dụng phụ như triệu chứng ngoại tháp và tăng prolactin máu do hoạt tính đối kháng D₂ do ái lực liên kết của hợp chất theo sáng chế với thụ thể 5-HT_{2A} và thụ thể 5-HT₇ là cao hơn hơn 100 lần so với thụ thể D₂.

Theo phương án ưu tiên khác của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được kỳ vọng có tác dụng nhỏ đối với hệ thống tim mạch do có độ chênh lệch lớn giữa nồng độ ức chế của kênh hERG mà là chỉ số biểu hiện rối loạn nhịp tim trong QT dài, và nồng độ biểu hiện của tác dụng dược lý mong đợi (Thử nghiệm 5).

Chu kỳ bán rã biến mất (" $T_{1/2}$ ") của thuốc là hệ số để xác định tần suất sử dụng để duy trì hiệu quả của nó. Được cho rằng nhiều lần sử dụng thuốc thuốc mỗi ngày có $T_{1/2}$ ngắn có thể gây ra quên uống thuốc hoặc bỏ dở việc uống thuốc, và có thể dẫn đến cản trở một loại thuốc phù hợp. Hơn nữa, nếu tần suất sử dụng tăng lên, có lo ngại rằng tỷ lệ mắc các tác dụng phụ có thể tăng lên hoặc khả năng dung nạp có thể giảm khi dùng liều cao. Từ quan điểm nêu trên, nếu thuốc có $T_{1/2}$ dài được tìm ra, thuốc được mong đợi là một loại thuốc có tác dụng lâu dài với ít mối quan tâm được đề cập ở trên, có thể mang lại sự giảm nhẹ trách nhiệm cho bệnh nhân dùng thuốc.

Trong phương án ưu tiên của hợp chất theo sáng chế, chu kỳ bán rã biến mất ở người được ước tính (" $T_{1/2}$ ") của hợp chất theo sáng chế là 8 giờ hoặc lớn hơn (Thử nghiệm 4). Do đó, được kỳ vọng là hiệu quả của thuốc có thể được duy trì trong thời gian dài trong cơ thể người, sự tuân thủ thuốc của bệnh nhân dùng thuốc có thể được cải thiện, và khả năng dung nạp cao có thể được thể hiện ở thời điểm sử dụng.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường

tiêu hóa. Trong trường hợp dùng qua đường miệng, hợp chất có thể được sử dụng ở dạng bào chế thông thường. Trong trường hợp dùng ngoài đường tiêu hóa, hợp chất có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng dùng khu trú, dạng tiêm, dạng thẩm thấu qua da, và dạng qua mũi. Dạng qua đường miệng hoặc dạng dùng qua trực tràng bao gồm, ví dụ, viên nang, viên nén, viên nhỏ, bột, viên con nhộng, thuốc đạn, và dung dịch. Dạng tiêm bao gồm, ví dụ, dung dịch vô trùng và hỗn dịch. Dạng dùng khu trú bao gồm, ví dụ, kem, thuốc mỡ, thuốc xức ngoài da, và chế phẩm thẩm thấu qua da (ví dụ, miếng đắp và lưới thông thường).

Dạng bào chế được đề cập ở trên được bào chế với tá dược được dụng và chất phụ gia theo cách thông thường. Tá dược được dụng và chất phụ gia bao gồm chất mang, chất liên kết, chất tạo hương vị, chất đệm, chất làm đầy, chất tạo màu, chất làm ổn định, chất nhũ hóa, chất phân tán, chất tạo hỗn dịch, và chất bảo quản.

Chất mang được dụng bao gồm, ví dụ, magie carbonat, magie stearat, bột tan, đường, lactoza, pectin, dextrin, tinh bột, gelatin, tragacan, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, sáp có điểm bóng chảy thấp, và bơ cacao. Dạng viên nang có thể được điều chế bằng cách nạp đầy viên nang bằng hợp chất theo sáng chế và chất mang được dụng. Hợp chất theo sáng chế có thể được đưa vào viên nang cùng với hoặc không cùng với tá dược được dụng. Viên con nhộng cũng có thể được điều chế theo cách tương tự.

Dạng chất lỏng để tiêm bao gồm dung dịch, hỗn dịch, và nhũ tương, bao gồm, ví dụ, dung dịch nước và dung dịch nước-propylen glycol. Dạng chất lỏng này có thể bao gồm nước, và nó cũng có thể được bào chế ở dạng dung dịch của polyetylen glycol và/hoặc propylen glycol. Dạng chất lỏng thích hợp cho việc dùng qua đường miệng có thể được bào chế bằng cách bổ sung hợp chất theo sáng chế vào nước và ngoài ra bổ sung thêm, chất tạo hương vị, chất làm ổn định, chất tạo ngọt, chất làm tan, hoặc chất làm đầy vào nếu cần thiết. Ngoài ra, dạng chất lỏng thích hợp cho việc dùng qua đường miệng có thể được bào chế bằng cách bổ sung hợp chất theo sáng chế và chất phân tán vào nước và tạo ra chất lỏng dính. Chất làm đầy được sử dụng ở đây bao gồm, ví dụ, gồm tổng hợp

hoặc tự nhiên được dụng, nhựa, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, và chất tạo hỗn dịch đã biết.

Liều dùng của mỗi hợp chất có thể tùy thuộc vào bệnh của bệnh nhân, độ tuổi, trọng lượng cơ thể, giới tính, triệu chứng, và đường dùng thuốc. Nhìn chung, hợp chất theo sáng chế được sử dụng cho người lớn (trọng lượng cơ thể: 50 kg) với lượng 0,1 đến 1000 mg/ngày, tốt hơn là 1 đến 300 mg/ngày, một lần một ngày hoặc chia 2 đến 3 liều mỗi ngày. Nó cũng có thể được dùng một lần trong vài ngày đến vài tuần.

Để tăng cường hiệu quả và/hoặc giảm tác dụng phụ, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với thuốc khác. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với thuốc an thần như chất ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc. Sau đây, thuốc mà hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp cùng được gọi là "thuốc dùng đồng thời".

Các ví dụ về thuốc dùng đồng thời được sử dụng ở đây bao gồm thuốc để điều trị rối loạn phát triển như rối loạn phổ tự kỷ và rối loạn tăng động giảm chú ý, thuốc chống loạn thần và thuốc chữa tâm thần phân liệt, thuốc để điều trị rối loạn lưỡng cực, thuốc chống trầm cảm, thuốc an thần, thuốc để điều trị rối loạn ám ảnh cưỡng chế, thuốc để điều trị rối loạn căng thẳng như rối loạn căng thẳng sau chấn thương, thuốc để điều trị rối loạn tâm trạng, thuốc để điều trị rối loạn ăn uống, thuốc để điều trị rối loạn giấc ngủ như chứng mất ngủ, chứng ngủ rũ, hội chứng ngưng thở khi ngủ, và rối loạn nhịp sinh học, thuốc để điều trị rối loạn chức năng tình dục, thuốc để điều trị sự lệ thuộc thuốc, thuốc để điều trị chứng mất trí như bệnh Alzheimer, thuốc để điều trị triệu chứng tâm lý và hành vi kết hợp với chứng mất trí, thuốc cải thiện tuần hoàn và chuyển hóa não, thuốc để điều trị rối loạn chuyển động như bệnh Parkinson, thuốc giảm đau, thuốc chống động kinh, thuốc chống co giật, thuốc trị đau nửa đầu, thuốc gây mê, và chất kích thích trung tâm.

Khoảng thời gian sử dụng giữa hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời của nó không bị giới hạn; nghĩa là, thuốc dùng đồng thời có thể được sử dụng với bệnh nhân ở cùng thời điểm với hợp chất theo sáng chế hoặc ở khoảng thời gian thích hợp. Hoặc hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời của nó có thể được bào chế thành

thuốc kết hợp bao gồm chúng. Liều lượng của thuốc dùng đồng thời có thể được xác định thích hợp dựa trên liều lượng được sử dụng lâm sàng của chúng. Tỷ lệ kết hợp của hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời của nó có thể được xác định thích hợp dựa trên bệnh nhân cần được sử dụng, đường sử dụng, loại bệnh, bệnh lý, và các kết hợp của chúng. Ví dụ, khi bệnh nhân là người, thuốc dùng đồng thời có thể được sử dụng ở 0,01 đến 100 phần theo trọng lượng trên một phần theo trọng lượng của hợp chất theo sáng chế. Đối với mục đích làm giảm các tác dụng phụ, thuốc dùng đồng thời như thuốc chống nôn, thuốc gây buồn ngủ, và thuốc chống co giật có thể được sử dụng kết hợp.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được giải thích chi tiết sau đây dựa vào các ví dụ tham khảo, các ví dụ, và các thử nghiệm; tuy nhiên, phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở đây. Các tên hợp chất được sử dụng trong các ví dụ tham khảo và các ví dụ không phải luôn dựa trên hệ thống danh pháp IUPAC. Các thuật ngữ viết tắt được sử dụng cho mục đích ngắn gọn, và các thuật ngữ viết tắt này có cùng ý nghĩa như các thuật ngữ được mô tả ở trên.

Các hợp chất được xác định bằng quang phổ hấp thụ cộng hưởng từ hạt nhân proton ($^1\text{H-NMR}$) hoặc LC-MS. Sắc ký amino trong Các ví dụ tham khảo và các ví dụ được tiến hành với cột amino từ Yamazen Corporation. LC-MS được thực hiện với các điều kiện khác nhau được thể hiện trong bảng sau đây. Thời gian duy trì (R.T.) là thời gian khi đỉnh của phổ khối xuất hiện trong phép đo LC-MS.

Thiết bị phân tích	Shimadzu LCMS-2020
Cột	Phenomenex Kinetex 1,7 μm C18 (50 mm $\times$ 2,10 mm)
Dung môi rửa giải	A: MeOH, B: 0,05% TFA/H ₂ O
Điều kiện gradien	0,0 min; A/B = 30:70 0,0 đến 1,90 phút; A/B = 99:1 1,91 đến 3,00 phút; A/B = 30:70
Tốc độ dòng	0,5 mL/phút

Bước sóng (UV)	220 nm
Nhiệt độ cột	40°C

Phép đo nhiễu xạ bột tia x (powder XRD) được thực hiện với các điều kiện khác nhau được thể hiện trong bảng sau đây.

Thiết bị phân tích	Empyrian (Spectris Co., Ltd.)
Tia X	CuK α /45 kV/40 mA
Khe phân kỳ	1/4°
Khe mặt trời	0,04 rad
Khe chống tán xạ	5,5 mm
Cỡ bước	0,013°
Vùng quét	4 đến 40° (2 θ)
Thời gian tích lũy	100 giây/bước
Nhiệt độ đo	23°C (296 K)

Phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) được thực hiện với các điều kiện khác nhau được thể hiện trong bảng sau đây.

Thiết bị phân tích	DSC2500 hoặc DSCQ1000 (TA Instruments Inc.)
Khoảng nhiệt độ đo	10 đến 250°C
Tốc độ gia nhiệt	10°C/phút
Đồ chứa	TzeroPan hoặc Aluminium hermetic pan (Pinhole)
Tốc độ dòng khí trong khí quyển	Nitơ khô: khoảng 50 mL/phút

Các thuật ngữ viết tắt dưới đây có thể được sử dụng trong bản mô tả.

Trong dữ liệu NMR của các ví dụ tham khảo và các ví dụ, các thuật ngữ viết tắt dưới đây được sử dụng.

Me: Metyl

DMF: N,N-Dimetylformamit

THF: Tetrahydrofuran

tert-: Tertiary

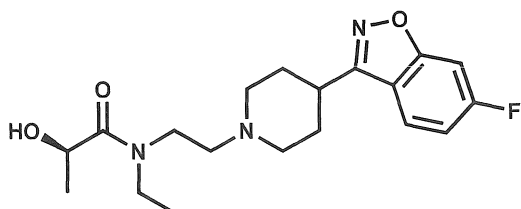
CDCl₃: cloroform được đoteri hóa

DMSO-d₆: dimetylsulfoxit được đơteri hóa

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton được đo bằng máy quang phổ FT-NMR (300 MHz hoặc 400 MHz, JEOL). Các độ dịch hóa học được thể hiện trong giá trị δ (ppm). Các ký hiệu được sử dụng trong NMR có ý nghĩa như sau: s là vạch đơn, d là vạch đôi, dd là vạch đôi kép, dt là vạch ba kép, t là vạch ba, q là vạch bốn, m là vạch bội, br là vạch rộng, brs là vạch đơn rộng, và J là hằng số ghép nối.

Ví dụ 1

(2R)-N-Etyl-N-{2-[4-(6-flu-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2-hydroxypropanamit

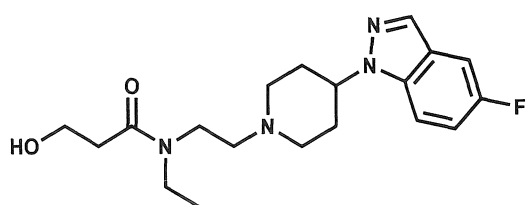


Dung dịch hợp chất theo Ví dụ tham khảo 1 (20,0 mg) trong N,N-dimetylformamit (0,5 mL) được bổ sung thêm axit D-lactic (6,18 mg), trietylamin (20,8 mg), và 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni hexaflophosphat (33,8 mg). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, và nước (4,0 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được chiết bằng cloroform (10 mL x 2), được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô. Chất cặn được cô được tinh chế bằng phép sắc ký lỏng hiệu năng cao (cột; SEMIPREPARATIVE C-18 cột, điều kiện tách; axetonitril/axit trifloaxetic: nước/axit trifloaxetic), và được loại muối bằng nhựa MP-Carbonat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,73 mg).

LC-MS: R.T. = 1,433 phút ObsMS = 364 [M+1]

Ví dụ 2

N-Etyl-N-{2-[4-(5-flu-1H-indazol-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-3-hydroxypropanamit



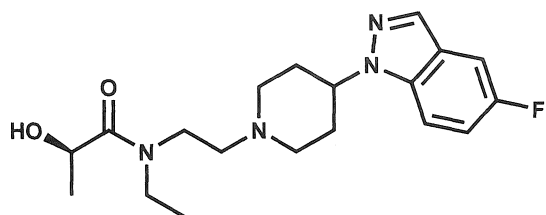
Huyền phù của hợp chất theo Ví dụ tham khảo 2 (50,0 mg) trong diclometan (1,0

mL) được bổ sung thêm triethylamin (0,077 mL), dung dịch axit 3-hydroxypropionic 30% (0,046 mL), và 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni hexaflophosphat (67,9 mg). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (cloroform/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (43,2 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,89-7,86 (1H, m), 7,37-7,30 (1H, m), 7,29-7,24 (1H, m), 7,11-7,04 (1H, m), 4,44-4,27 (1H, m), 3,87-3,77 (2H, m), 3,72-3,57 (1H, m), 3,51-3,42 (1H, m), 3,42-3,27 (3H, m), 3,17-2,96 (2H, m), 2,59-2,47 (4H, m), 2,36-2,17 (4H, m), 2,05-1,89 (2H, m), 1,18-1,05 (3H, m).

Ví dụ 3

(2R)-N-Etyl-N-{2-[4-(5-fluoro-1H-indazol-1-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-2-hydroxypropanamit

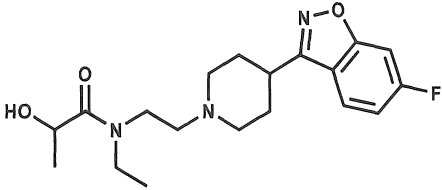
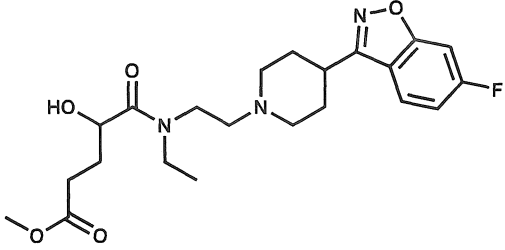
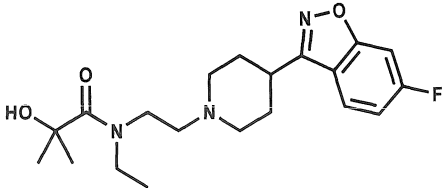
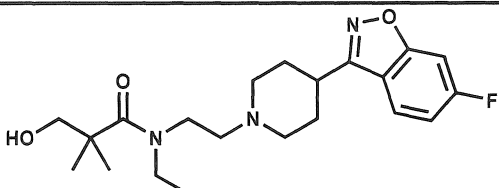
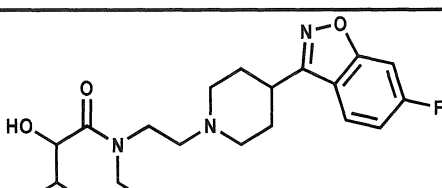
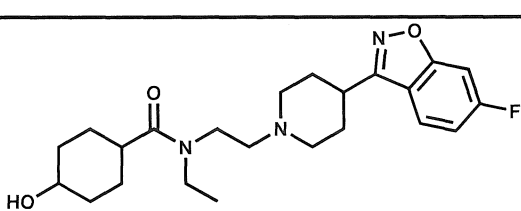
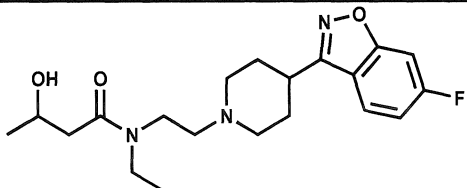
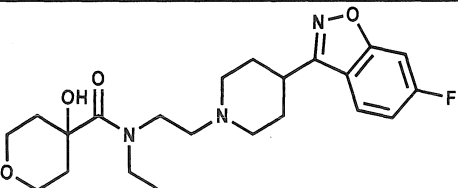


Huyền phù của hợp chất theo Ví dụ tham khảo 2 (50,0 mg) trong diclometan (1,0 mL) được bổ sung thêm triethylamin (0,077 mL), axit D-lactic (14,9 mg), và 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni hexaflophosphat (67,9 mg). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (cloroform/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (13,9 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,93 (1H, s), 7,42-7,28 (2H, m), 7,18-7,08 (1H, m), 4,50-4,20 (2H, m), 3,80-3,62 (1H, m), 3,59-2,88 (4H, m), 2,68-2,53 (1H, m), 2,44-2,20 (3H, m), 2,11-1,94 (1H, m), 1,67-1,44 (5H, m), 1,37-1,10 (6H, m).

Các ví dụ 4 đến 15

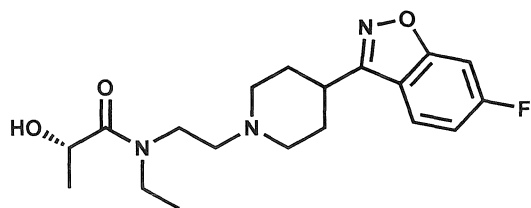
Theo phương pháp của Ví dụ 3, các hợp chất của Các ví dụ 4 đến 15 được điều chế từ các hợp chất của ví dụ tham khảo tương ứng.

Ví dụ	Cấu trúc hóa học	Dữ liệu phân tích công cụ
4		LC-MS: R.T. = 1,417 phút ObsMS = 364 [M+1]
5		LC-MS: R.T. = 1,517 phút ObsMS = 436 [M+1]
6		LC-MS: R.T. = 1,500 phút ObsMS = 378 [M+1]
7		LC-MS: R.T. = 1,517 phút ObsMS = 392 [M+1]
8		LC-MS: R.T. = 1,567 phút ObsMS = 392 [M+1]
9		LC-MS: R.T. = 1,258 phút ObsMS = 418 [M+1]
10		LC-MS: R.T. = 1,467 phút ObsMS = 378 [M+1]
11		LC-MS: R.T. = 1,483 phút ObsMS = 420 [M+1]

12		LC-MS: R.T. = 1,150 phút ObsMS = 350 [M+1]
13		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,58-7,53 (1H, m), 7,16-7,11 (1H, m), 4,48-4,32 (1H, m), 3,75-3,59 (1H, m), 3,56-2,80 (5H, m), 2,65-2,43 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,29-1,85 (5H, m), 1,57-1,44 (4H, m), 1,32-1,27 (3H, m), 1,22-1,06 (3H, m).
14		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,52-7,40 (1H, m), 7,37 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,47-4,26 (1H, m), 3,75-3,57 (1H, m), 3,56-2,88 (6H, m), 2,62-2,45 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,34-1,93 (5H, m), 1,57-1,40 (2H, m), 1,33-1,25 (3H, m), 1,21-1,07 (3H, m).
15		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,71-7,60 (1H, m), 7,57-7,54 (1H, m), 7,29-7,25 (1H, m), 4,58-4,28 (1H, m), 3,79-3,62 (1H, m), 3,58-2,87 (6H, m), 2,72-2,49 (2H, m), 2,40-1,93 (5H, m), 1,61-1,43 (2H, m), 1,37-1,29 (3H, m), 1,26-1,08 (3H, m).

Ví dụ 16

(2S)-N-Etyl-N-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-2-hydroxypropanamit



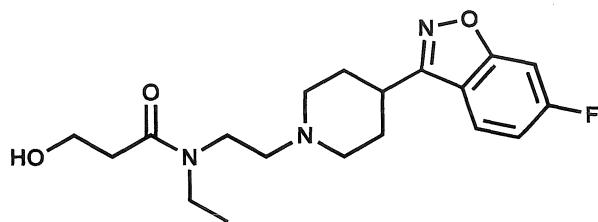
Huyền phù của hợp chất theo Ví dụ tham khảo 1 (400 mg) trong tetrahydrofuran

(1,1 mL) được bổ sung thêm triethylamin (0,763 mL), axit L-lactic (0,098 mL), và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (0,501 mg). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp được bổ sung metanol (6,0 mL), dung dịch natri hydroxit 2 mol/L (3,0 mL), và nước (1,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, nước (30 mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp được chiết bằng cloroform (30 mL x 2), được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô. Chất cặn được cô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (cloroform/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (279 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,72-7,56 (1H, m), 7,17 (1H, dd, $J = 8,5, 1,8$ Hz), 6,99 (1H, td, $J = 8,8, 1,8$ Hz), 4,48-4,32 (1H, m), 3,75-3,59 (1H, m), 3,52-2,86 (7H, m), 2,58-2,44 (2H, m), 2,32-2,11 (2H, m), 2,09-1,87 (4H, m), 1,32-1,25 (3H, m), 1,17 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,09 (1H, t, $J = 7,0$ Hz).

Ví dụ 17

N-Etyl-N-{2-[4-(6-flo-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]etyl}-3-hydroxypropanamit



Huyền phù của hợp chất theo Ví dụ tham khảo 1 (3,97 g) trong axetonitril (50 mL) được bổ sung thêm triethylamin (6,08 mL), axit 3-hydroxypropionic (4,91 g), và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (6,22 g). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được bổ sung metanol (50 mL) và xeri carbonat (14,2 g). Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 2 giờ, và sau đó được lọc và được cô. Chất cặn được bổ sung cloroform (50 mL), và các chất không tan được lọc ra. Dung môi rửa giải được cô. Chất cặn được cô được tinh chế bằng sắc ký amino silica gel (hexan/etyl axetat và cloroform/metanol), và được tinh chế thêm bằng sắc ký cột silica gel (cloroform/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,97 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,93-7,84 (1H, m), 7,42-7,33 (1H, m), 7,20-7,12 (1H, m), 3,88-3,79 (2H, m), 3,62-3,37 (4H, m), 3,23-3,04 (4H, m), 2,69-2,54 (4H, m), 2,42-

2,26 (2H, m), 2,15-1,95 (4H, m), 1,29-1,07 (3H, m).

Powder XRD D(°, 2 θ ±0,2)

8,32, 9,72, 13,30, 13,62, 13,83, 14,24, 16,77, 17,81, 19,89, 19,95, 21,58, 22,02, 24,03, 26,77, 26,84 (Trong số chúng, 10 đỉnh đặc trưng là 8,32, 9,72, 13,83, 14,24, 16,77, 19,89, 19,95, 21,58, 22,02, 24,03, và 4 đỉnh đặc trưng hơn là 8,32, 9,72, 13,83, 16,77.)

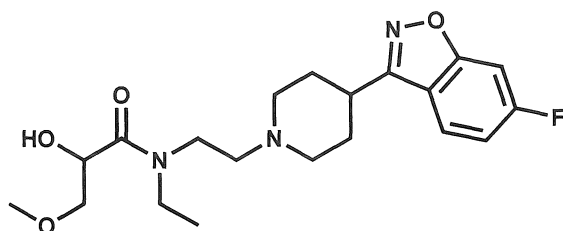
DSC

Enthalpy (chuẩn hóa): 71,71 J/g

Onset x: 67,55°C

Ví dụ 18

N-Etyl-N-{2-[4-(6-flo-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2-hydroxy-3-metoxypromanamid

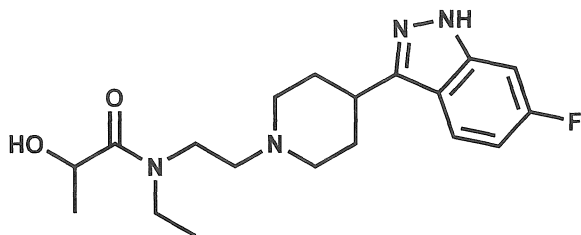


Huyền phù của hợp chất theo ví dụ tham khảo 1 (70,0 mg) trong tetrahydrofuran (1,9 mL) được bổ sung thêm triethylamin (0,134 mL), axit 2-hydroxy-3-metoxypromanic (27,7 mg), và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (88,0 mg). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và được cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (cloroform/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (51,7 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,78-7,62 (1H, m), 7,24-7,19 (1H, m), 7,03 (1H, td, J = 8,9, 2,2 Hz), 4,58-4,47 (1H, m), 3,82-2,89 (13H, m), 2,64-2,48 (2H, m), 2,39-1,96 (6H, m), 1,26-1,08 (3H, m).

Ví dụ 19

N-Etyl-N-{2-[4-(6-flo-1H-indazol-3-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2-hydroxypropanamid

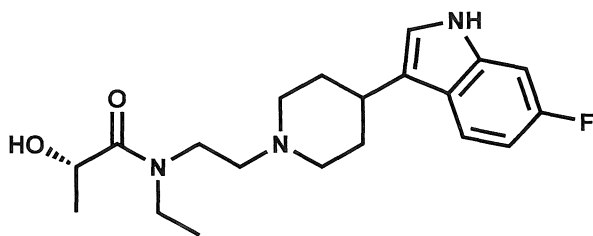


Dung dịch hợp chất theo Ví dụ tham khảo 6 (400 mg) trong N,N-dimetylformamit (4,0 mL) được bổ sung thêm diisopropyletylamin 0,577 mL), axit DL-lactic (0,082 mL), và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (628 mg). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào dung dịch natri hydroxit 2 mol/L (3,0 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, nước (10 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được chiết bằng cloroform (5,0 mL x 3), được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô. Chất cặn được cô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (cloroform/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (217 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,01-9,79 (1H, m), 7,74-7,63 (1H, m), 7,06 (1H, dd, $J = 9,1, 1,8$ Hz), 6,88 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 4,52-4,37 (1H, m), 3,88-3,74 (2H, m), 3,74-3,59 (2H, m), 3,58-3,14 (3H, m), 3,11-2,93 (3H, m), 2,65-2,49 (2H, m), 2,36-1,95 (5H, m), 1,38-1,30 (3H, m), 1,26-1,10 (3H, m).

Ví dụ 20

(2S)-N-Etyl-N-{2-[4-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2-hydroxypropanamit



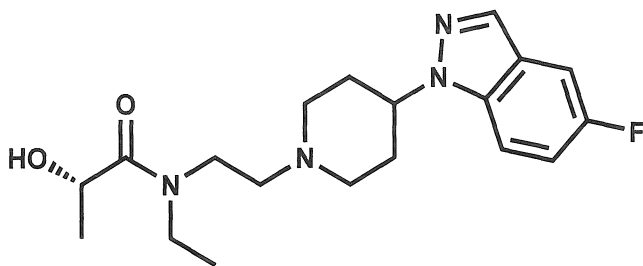
Huyền phù của hợp chất theo Ví dụ tham khảo 7 (30,0 mg) trong tetrahydrofuran (0,83 mL) được bổ sung thêm trietylamin (0,0575 mL), axit L-lactic (8,95 mg), và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (37,8 mg). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm metanol (0,8 mL) và dung dịch natri hydroxit 2 mol/L (0,4 mL). Hỗn hợp được khuấy ở

nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô, và cloroform (10 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô. Chất cặn được cô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (cloroform/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (24,3 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,01 (1H, s), 7,45 (1H, dd, $J = 8,5, 5,5$ Hz), 6,97 (1H, dd, $J = 9,8, 2,4$ Hz), 6,87 (1H, s), 6,82-6,77 (1H, m), 4,47-4,32 (1H, m), 3,77-2,87 (6H, m), 2,79-2,68 (1H, m), 2,60-2,44 (2H, m), 2,30-2,13 (2H, m), 2,06-1,67 (4H, m), 1,33-1,25 (3H, m), 1,22-1,06 (3H, m).

Ví dụ 21

(2S)-N-Etyl-N-{2-[4-(5-fluor-1H-indazol-1-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-2-hydroxypropanamit

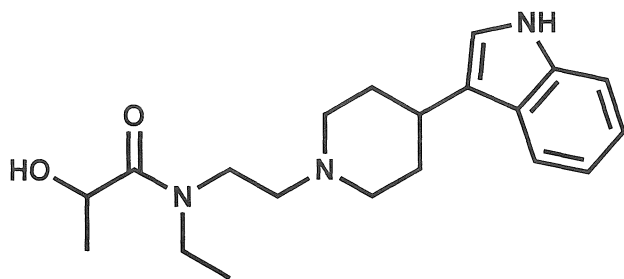


Huyền phù của hợp chất theo Ví dụ tham khảo 2 (400 mg) trong tetrahydrofuran (4,0 mL) được bổ sung thêm triethylamin (0,768 mL), axit L-lactic (161 mg), và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (786 mg). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm dung dịch natri hydroxit 15% (4,0 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, axit clohydric được cô được bổ sung vào cho đến khi độ pH của hỗn hợp phản ứng là 7, và hỗn hợp được cô. Chất cặn được cô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (cloroform/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (269 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,88 (1H, s), 7,38-7,24 (2H, m), 7,12-7,04 (1H, m), 4,48-4,29 (2H, m), 3,77-3,56 (2H, m), 3,50-2,93 (5H, m), 2,72-2,48 (2H, m), 2,38-2,18 (3H, m), 2,12-1,88 (2H, m), 1,32-1,25 (3H, m), 1,23-1,06 (3H, m).

Ví dụ 22

N-Etyl-2-hydroxy-N-{2-[4-(1H-indol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}propanamit

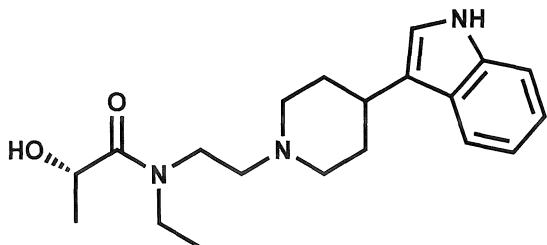


Huyền phù của hợp chất theo Ví dụ tham khảo 8 (300 mg) trong tetrahydrofuran (8,7 mL) được bổ sung thêm triethylamin (0,606 mL), axit DL-lactic (94,0 mg), và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (398 mg). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, và metanol (6,0 mL) và dung dịch natri hydroxit 2 mol/L (3,0 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô, và cloroform (30 mL) được bổ sung vào chất cặn. Hỗn hợp được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô. Chất cặn được cô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (cloroform/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (258 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,93-7,85 (1H, m), 7,57 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,29 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,12 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,03 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 6,91 (1H, s), 4,47-4,33 (1H, m), 3,80-3,08 (4H, m), 3,05-2,87 (2H, m), 2,83-2,73 (1H, m), 2,59-2,43 (2H, m), 2,30-2,13 (2H, m), 2,06-1,93 (2H, m), 1,83-1,66 (2H, m), 1,29 (3H, t, $J = 6,4$ Hz), 1,21-1,06 (3H, m).

Ví dụ 23

(2S)-N-Etyl-2-hydroxy-N-{2-[4-(1H-indol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}propanamit



Huyền phù của hợp chất theo Ví dụ tham khảo 8 (300 mg) trong tetrahydrofuran (8,7 mL) được bổ sung thêm triethylamin (0,606 mL), axit L-lactic (94,0 mg), và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (398 mg). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, và metanol (6,0 mL) và dung dịch natri

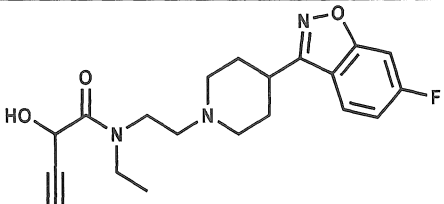
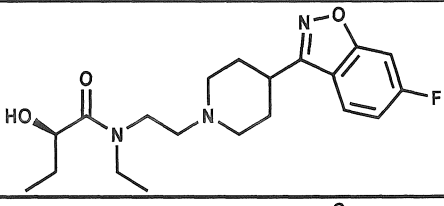
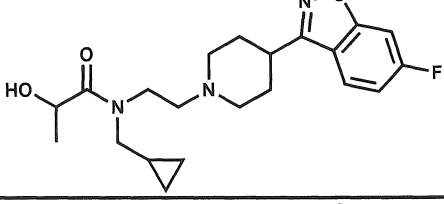
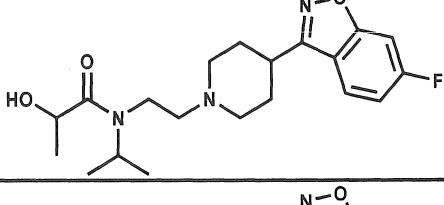
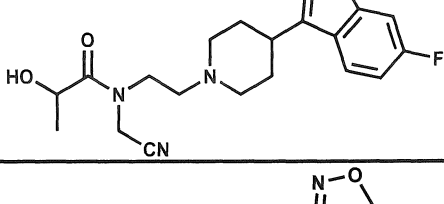
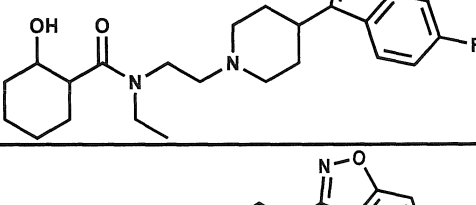
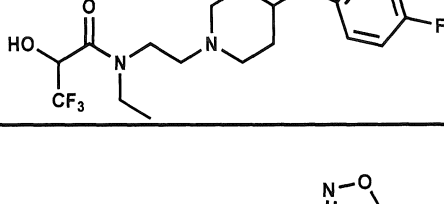
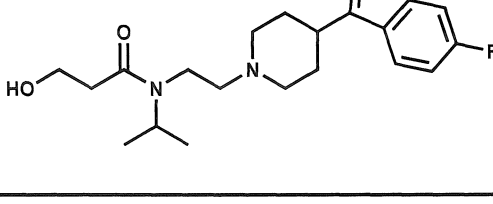
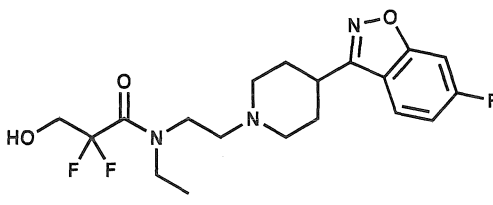
hydroxit 2 mol/L (3,0 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô, và cloroform (30 mL) được bổ sung vào chất cặn. Hỗn hợp được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô. Chất cặn được cô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (cloroform/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (258 mg).

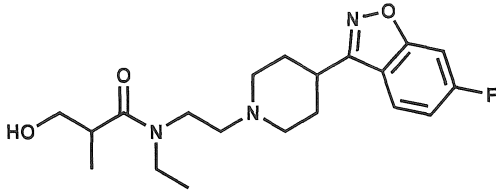
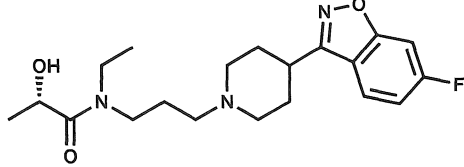
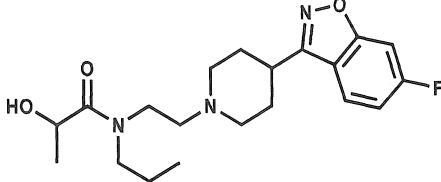
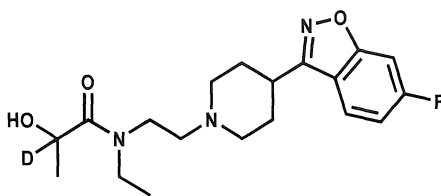
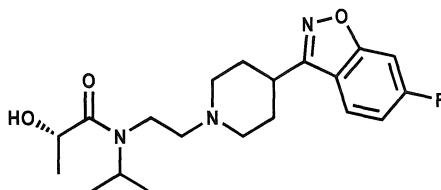
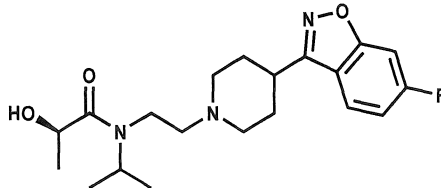
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,06-7,92 (1H, m), 7,61 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,17 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,08 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 6,99-6,94 (1H, m), 4,51-4,36 (1H, m), 3,82-1,74 (16H, m), 1,34 (3H, t, $J = 6,1$ Hz), 1,26-1,11 (3H, m).

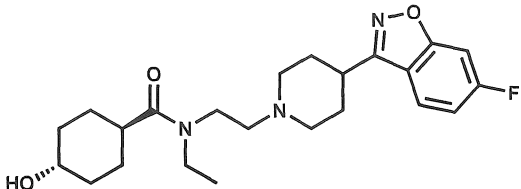
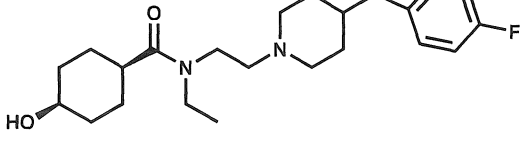
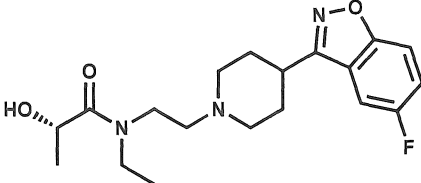
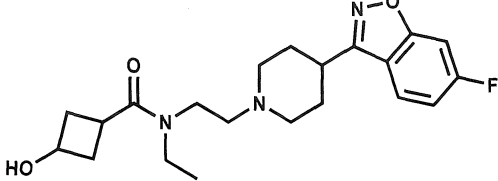
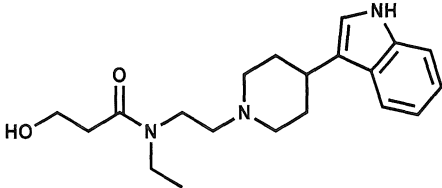
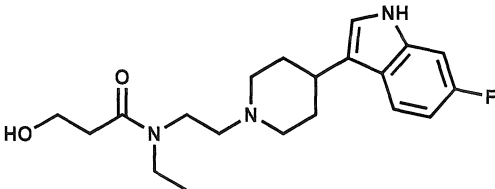
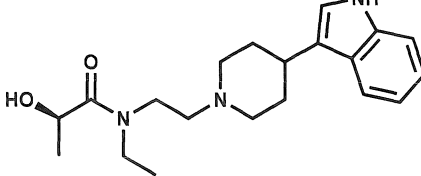
Các ví dụ 24 đến 50

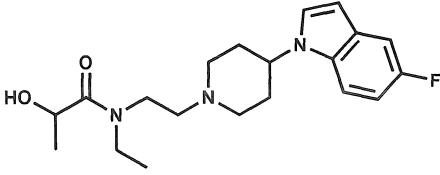
Theo phương pháp của Ví dụ 23, các hợp chất của các ví dụ 24 đến 50 được điều chế từ các hợp chất của ví dụ tham khảo tương ứng.

Ví dụ	Cấu trúc hóa học	Dữ liệu phân tích công cụ
24		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,74 (1H, dd, $J = 8,8, 5,2$ Hz), 7,21 (1H, dd, $J = 8,5, 1,8$ Hz), 7,05-7,00 (1H, m), 3,83-3,74 (2H, m), 3,45-3,31 (2H, m), 3,19-3,01 (3H, m), 2,68-2,59 (2H, m), 2,51-2,37 (2H, m), 2,25-2,09 (2H, m), 2,05-1,95 (2H, m), 1,19-1,06 (6H, m), 0,96-0,90 (2H, m).
25		LC-MS : R.T. = 1,142 phút ObsMS = 346 $[\text{M}+1]$
26		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,65 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,49-7,42 (2H, m), 7,24-7,19 (1H, m), 4,43 (1H, td, $J = 13,3, 6,5$ Hz), 3,75-3,19 (8H, m), 2,78-2,57 (5H, m), 1,36-1,30 (3H, m), 1,25-1,11 (3H, m).
27		LC-MS : R.T. = 1,167 phút ObsMS = 365 $[\text{M}+1]$

28		LC-MS : R.T. = 1,450 phút ObsMS = 374 [M+1]
29		LC-MS : R.T. = 1,258 phút ObsMS = 378 [M+1]
30		LC-MS : R.T. = 1,467 phút ObsMS = 390 [M+1]
31		LC-MS : R.T. = 1,450 phút ObsMS = 378 [M+1]
32		LC-MS : R.T. = 1,314 phút ObsMS = 375 [M+1]
33		LC-MS : R.T. = 1,400 phút ObsMS = 418 [M+1]
34		LC-MS : R.T. = 1,333 phút ObsMS = 418 [M+1]
35		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,70-7,63 (1H, m), 7,23-7,19 (1H, m), 7,07-7,00 (1H, m), 4,06-3,82 (3H, m), 3,42-3,30 (2H, m), 3,15-2,99 (3H, m), 2,62-2,48 (4H, m), 2,30-2,21 (2H, m), 2,09-2,01 (5H, m), 1,24-1,12 (6H, m).
36		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,69-7,63 (1H, m), 7,24-7,20 (1H, m), 7,07-7,00 (1H, m), 4,03-3,92 (2H, m), 3,68-3,57 (2H, m), 3,55-3,22 (3H, m), 3,12-3,00 (3H, m), 2,66-2,55 (2H, m), 2,31-2,20 (2H, m).

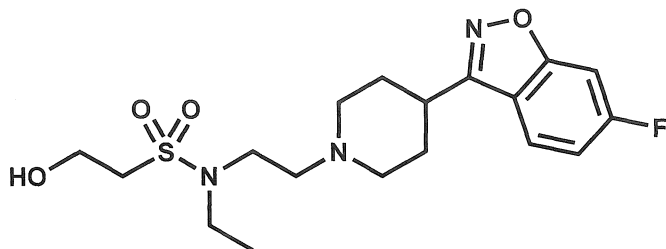
		m), 2,10-1,98 (4H, m), 1,26-1,15 (3H, m).
37		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,78-7,70 (1H, m), 7,23-7,19 (1H, m), 7,07-7,00 (1H, m), 4,11-4,00 (1H, m), 3,76-3,51 (4H, m), 3,37-2,92 (6H, m), 2,67-1,93 (8H, m), 1,24-1,07 (6H, m).
38		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,72-7,63 (1H, m), 7,23-7,20 (1H, m), 7,07-7,00 (1H, m), 4,58-4,36 (1H, m), 3,81-2,94 (7H, m), 2,43-2,33 (2H, m), 2,20-1,98 (6H, m), 1,84-1,63 (3H, m), 1,35-1,30 (3H, m), 1,24-1,10 (3H, m).
39		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,70-7,56 (1H, m), 7,19-7,14 (1H, m), 7,03-6,95 (1H, m), 4,49-4,33 (1H, m), 3,75-3,43 (2H, m), 3,31-2,81 (6H, m), 2,59-2,44 (2H, m), 2,32-1,88 (6H, m), 1,64-1,47 (2H, m), 1,33-1,22 (3H, m), 0,90-0,80 (3H, m).
40		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,75-7,62 (1H, m), 7,23-7,20 (1H, m), 7,07-7,00 (1H, m), 3,75-2,92 (8H, m), 2,62-2,51 (2H, m), 2,37-1,94 (6H, m), 1,37-1,27 (3H, m), 1,27-1,11 (3H, m).
41		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,74-7,63 (1H, m), 7,23-7,18 (1H, m), 7,08-6,99 (1H, m), 4,53-4,38 (1H, m), 3,97-3,82 (2H, m), 3,54-3,21 (2H, m), 3,19-2,95 (3H, m), 2,63-2,49 (2H, m), 2,34-2,18 (2H, m), 2,15-1,97 (4H, m), 1,38-1,28 (3H, m), 1,28-1,11 (6H, m).
42		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,72-7,63 (1H, m), 7,23-7,18 (1H, m), 7,07-7,00 (1H, m), 4,52-4,39 (1H, m), 3,97-3,84 (1H, m), 3,53-3,21 (2H, m), 3,16-2,96 (3H, m), 2,61-2,50 (2H, m), 2,34-2,20 (2H, m), 2,12-1,96 (4H, m), 1,78-1,62 (1H, m), 1,36-1,28 (3H, m), 1,28-1,17 (6H, m).

43		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,68-7,61 (1H, m), 7,23-7,19 (1H, m), 7,07-6,99 (1H, m), 3,73-3,58 (1H, m), 3,49-3,31 (4H, m), 3,11-2,94 (3H, m), 2,57-2,49 (2H, m), 2,44-2,16 (3H, m), 2,11-1,97 (6H, m), 1,84-1,52 (6H, m), 1,35-1,05 (4H, m).
44		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,69-7,61 (1H, m), 7,23-7,18 (1H, m), 7,07-7,00 (1H, m), 4,05-3,97 (1H, m), 3,50-3,31 (4H, m), 3,13-2,97 (3H, m), 2,59-2,42 (3H, m), 2,31-2,17 (2H, m), 2,10-1,81 (7H, m), 1,71-1,42 (6H, m), 1,23-1,05 (3H, m).
45		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,52-7,46 (1H, m), 7,44-7,31 (1H, m), 7,30-7,25 (1H, m), 4,57-4,37 (1H, m), 3,80-2,91 (8H, m), 2,74-2,49 (2H, m), 2,39-1,98 (6H, m), 1,37-1,29 (3H, m), 1,26-1,10 (3H, m).
46		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,77-7,61 (1H, m), 7,24-7,20 (1H, m), 7,09-7,01 (1H, m), 4,24-4,13 (1H, m), 3,72-1,94 (20H, m), 1,75-1,51 (1H, m), 1,20-1,07 (3H, m).
47		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8,05-7,94 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,35 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,17 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,09 (1H, t, J = 7,3 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 6,1, 2,4 Hz), 3,92-3,56 (4H, m), 3,46-1,43 (15H, m), 1,24-1,11 (3H, m).
48		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8,12-7,97 (1H, m), 7,50 (1H, dd, J = 8,5, 5,5 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 9,5, 2,1 Hz), 6,96-6,91 (1H, m), 6,85 (1H, td, J = 9,2, 2,0 Hz), 3,95-3,52 (4H, m), 3,50-1,45 (16H, m), 1,22-1,10 (3H, m).
49		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8,00 (1H, br s), 7,61 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,35 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,17 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,08 (1H, t, J =

		7,3 Hz), 6,99-6,94 (1H, m), 4,74-4,34 (2H, m), 3,87-1,71 (15H, m), 1,34 (3H, t, J = 6,4 Hz), 1,25-1,11 (3H, m).
50		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,29-7,22 (2H, m), 6,94 (1H, td, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,47 (1H, d, J = 3,7 Hz), 4,53-4,12 (2H, m), 3,80-3,64 (2H, m), 3,56-2,88 (5H, m), 2,69-2,54 (2H, m), 2,42-2,25 (2H, m), 2,15-1,98 (4H, m), 1,38-1,33 (3H, m), 1,29-1,13 (3H, m).

Ví dụ 51

N-Etyl-N-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2-hydroxyetan-1-sulfonamit

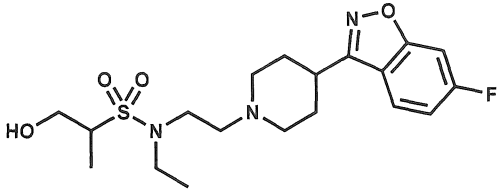
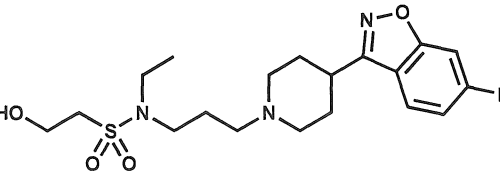
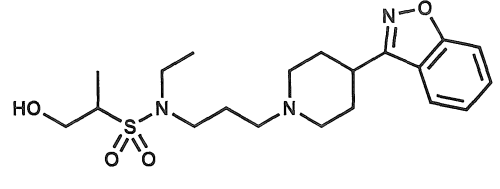
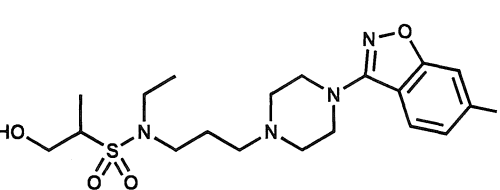
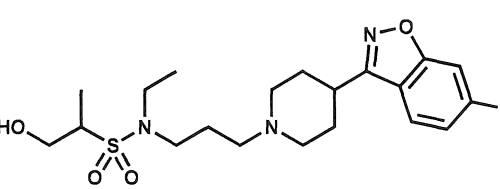


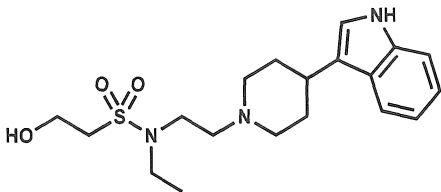
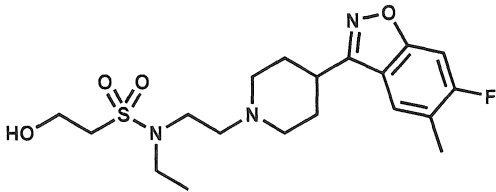
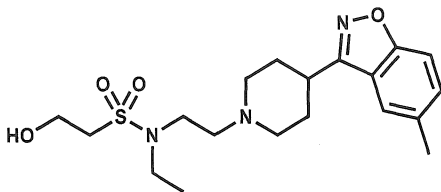
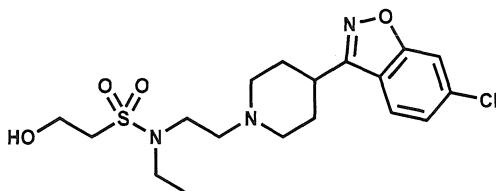
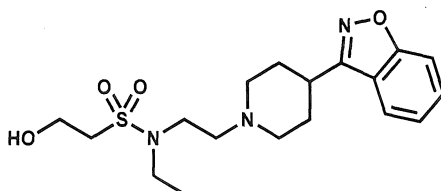
Dung dịch hợp chất theo Ví dụ tham khảo 23 (636 mg) trong tetrahydrofuran (20 mL) được bổ sung thêm dung dịch tetrabutylamoni hydroxit 10% (17,3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 giờ, và được cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (cloroform/metanol), và được tinh chế thêm bằng sắc ký cột amino silica gel (cloroform/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (330 mg).

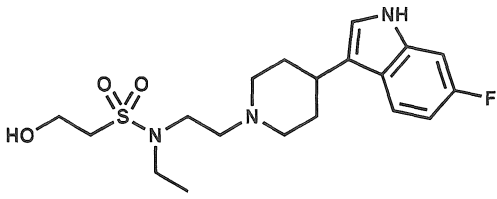
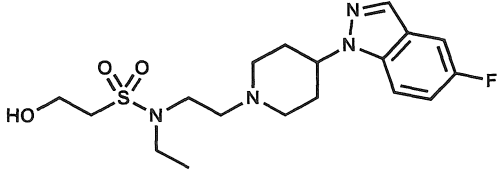
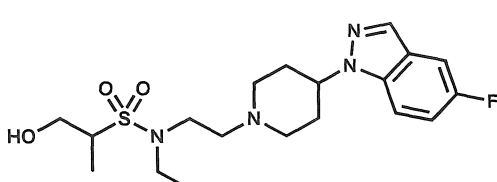
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,79 (1H, dd, J = 8,9, 5,2 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,04 (1H, td, J = 8,9, 2,2 Hz), 5,94 (1H, br s), 4,03-3,95 (2H, m), 3,60-3,53 (2H, m), 3,33-3,24 (4H, m), 3,21-3,09 (3H, m), 2,59-2,52 (2H, m), 2,31-2,13 (4H, m), 2,11-2,00 (2H, m), 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz).

Các ví dụ 52 đến 64

Theo phương pháp của Ví dụ 51, các hợp chất của Các ví dụ 52 đến 64 được điều chế từ các hợp chất của ví dụ tham khảo tương ứng.

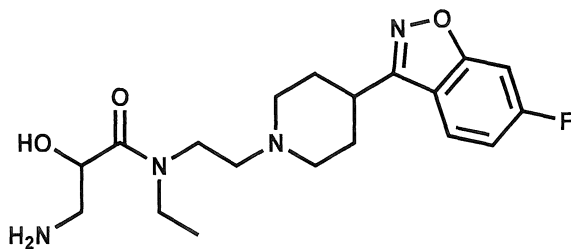
Ví dụ	Cấu trúc hóa học	Dữ liệu phân tích công cụ
52		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,90-7,81 (1H, m), 7,17 (1H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 7,07 (1H, td, J = 9,0, 2,2 Hz), 3,65-2,21 (17H, m), 1,67-1,56 (1H, m), 1,43-1,31 (1H, m), 1,26 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,09 (3H, t, J = 7,0 Hz).
53		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,69-7,60 (1H, m), 7,19-7,15 (1H, m), 7,04-6,96 (1H, m), 4,03-3,95 (2H, m), 3,32-3,22 (4H, m), 3,16-3,09 (2H, m), 3,09-2,96 (3H, m), 2,92-2,81 (1H, m), 2,47-2,36 (2H, m), 2,27-1,93 (6H, m), 1,87-1,74 (2H, m), 1,17 (3H, t, J = 7,3 Hz).
54		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 7,91-7,88 (1H, m), 7,61-7,58 (2H, m), 7,40-7,32 (1H, m), 3,91 (1H, dd, J = 11,6, 4,9 Hz), 3,68-3,62 (1H, m), 3,39-3,08 (9H, m), 2,52-2,45 (2H, m), 2,31-2,22 (2H, m), 2,16-2,03 (4H, m), 1,92-1,82 (2H, m), 1,35 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,3 Hz).
55		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 7,89 (1H, dd, J = 8,9, 5,2 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 8,9, 2,1 Hz), 7,08 (1H, td, J = 9,2, 2,4 Hz), 3,91 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 3,67-3,61 (1H, m), 3,58-3,51 (4H, m), 3,40-3,23 (6H, m), 2,72-2,63 (4H, m), 2,52-2,44 (2H, m), 1,92-1,80 (2H, m), 1,35 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,27-1,19 (3H, m).
56		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 7,91 (1H, dd, J = 8,9, 5,2 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,9, 2,1 Hz), 7,17 (1H, td, J = 9,0, 2,0 Hz), 3,91 (1H, dd, J = 11,6, 4,9 Hz), 3,64 (1H, dd, J = 11,6, 6,7 Hz), 3,39-3,05 (8H, m), 2,51-2,44 (2H, m), 2,30-2,21 (2H, m), 2,15-1,99 (5H, m), 1,91-1,81 (2H, m), 1,35 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,0 Hz).

57		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,96 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,30 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,15-7,09 (1H, m), 7,07-7,01 (1H, m), 6,96-6,91 (1H, m), 3,96-3,87 (2H, m), 3,72-3,51 (3H, m), 3,35-3,12 (6H, m), 2,93-1,85 (9H, m), 1,25-1,13 (3H, m).
58		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,65 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,18 (1H, d, J = 9,1 Hz), 5,98 (1H, br s), 4,04-3,96 (2H, m), 3,60-3,54 (2H, m), 3,34-3,26 (4H, m), 3,21-3,06 (3H, m), 2,61-2,51 (2H, m), 2,36-2,32 (3H, m), 2,30-2,14 (4H, m), 2,10-1,98 (2H, m), 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz).
59		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,61 (1H, s), 7,42 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,5, 1,8 Hz), 6,13-5,86 (1H, m), 4,04-3,98 (2H, m), 3,61-3,55 (2H, m), 3,37-3,24 (4H, m), 3,23-3,09 (3H, m), 2,62-2,53 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,37-2,17 (4H, m), 2,13-1,99 (2H, m), 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz).
60		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,72 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,53-7,49 (1H, m), 7,24-7,20 (1H, m), 5,80 (1H, br s), 4,00-3,90 (2H, m), 3,57-3,48 (2H, m), 3,31-3,18 (4H, m), 3,18-3,05 (3H, m), 2,63-2,44 (2H, m), 2,36-2,08 (4H, m), 2,08-1,96 (2H, m), 1,20 (3H, t, J = 7,0 Hz).
61		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,78 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,52-7,44 (2H, m), 7,26-7,20 (1H, m), 5,88 (1H, br s), 3,98-3,92 (2H, m), 3,58-3,49 (2H, m), 3,31-3,19 (4H, m), 3,19-3,05 (3H, m), 2,57-2,49 (2H, m), 2,33-2,12 (4H, m), 2,10-1,98 (2H, m), 1,20 (3H, t, J = 7,0 Hz).

62		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8,06 (1H, s), 7,53 (1H, dd, J = 8,9, 5,2 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 9,5, 2,1 Hz), 6,97-6,92 (1H, m), 6,89-6,81 (1H, m), 4,00-3,92 (2H, m), 3,65-3,55 (2H, m), 3,34-3,15 (6H, m), 2,91-1,58 (10H, m), 1,29-1,20 (3H, m).
63		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,92 (1H, s), 7,43 (1H, dd, J = 9,2, 3,7 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,13 (1H, td, J = 9,2, 2,4 Hz), 4,58-4,38 (1H, m), 4,08-4,00 (2H, m), 3,64-3,50 (2H, m), 3,40-3,13 (6H, m), 2,76-2,53 (2H, m), 2,51-2,22 (4H, m), 2,18-1,98 (1H, m), 1,79-1,47 (2H, m), 1,25 (3H, t, J = 7,3 Hz).
64		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,92 (1H, s), 7,47-7,39 (1H, m), 7,33 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,17-7,10 (1H, m), 4,55-4,36 (1H, m), 3,98-3,68 (3H, m), 3,52-2,98 (5H, m), 2,79-2,14 (4H, m), 2,14-1,96 (1H, m), 1,69-1,46 (5H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz).

Ví dụ 65

3-Amino-N-etyl-N-{2-[4-(6-flo-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2-hydroxypropanamit

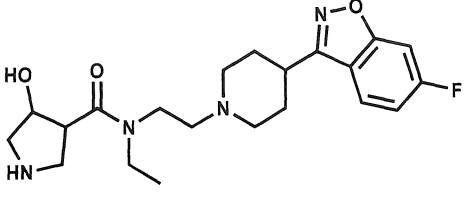
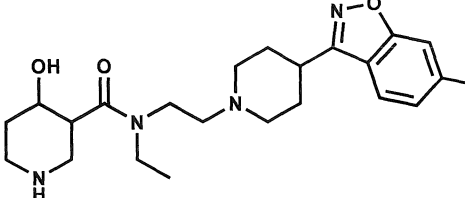
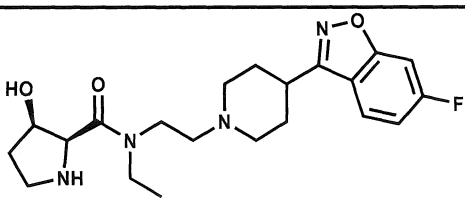
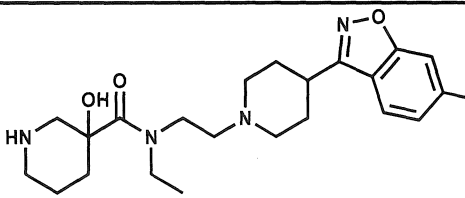


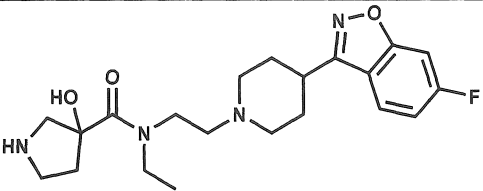
Dung dịch của axit 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-hydroxypropionic (40,6 mg) trong N,N-dimetylformamit (2,0 mL) được bổ sung thêm O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (75,0 mg). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và trietylamin (0,053 mL) và hợp chất theo Ví dụ tham khảo 1 (60,0 mg) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, và

nước (10 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được chiết bằng cloroform/metanol (10 mL x 6), được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô. Chất cặn được cô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (cloroform/metanol). Sau đó, hợp chất thu được (50 mg) được bổ sung thêm axit clohydric-ethyl axetat 4 mol/L (2,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và được cô. Chất cặn được cô được tinh chế bằng sắc ký cột amino silica gel (cloroform/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (37,0 mg). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,77-7,58 (1H, m), 7,20 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,08-6,91 (1H, m), 4,76-4,24 (1H, m), 3,86-2,69 (9H, m), 2,69-2,41 (4H, m), 2,41-1,74 (7H, m), 1,35-0,89 (3H, m).

Các ví dụ 66 đến 70

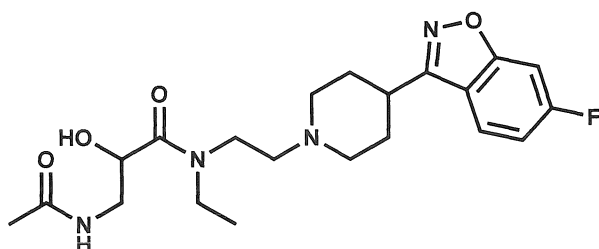
Theo phương pháp của Ví dụ 65, các hợp chất của Các ví dụ 66 đến 70 được điều chế bằng các hợp chất của ví dụ tham khảo tương ứng.

Ví dụ	Cấu trúc hóa học	Dữ liệu phân tích công cụ
66		LC-MS: R.T. = 1,167 phút ObsMS = 405 [M+1]
67		LC-MS: R.T. = 1,200 phút ObsMS = 419 [M+1]
68		LC-MS: R.T. = 1,200 phút ObsMS = 405 [M+1]
69		LC-MS: R.T. = 1,300 phút ObsMS = 419 [M+1]

70		LC-MS: R.T. = 1,100 phút ObsMS = 405 [M+1]
----	---	---

Ví dụ 71

3-Acetamit-N-etyl-N-{2-[4-(6-flo-1,2-benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2-hydroxypropanamit

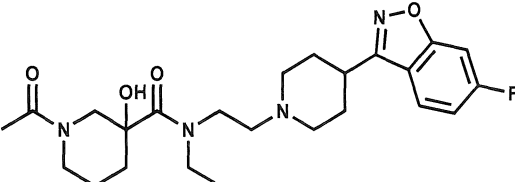


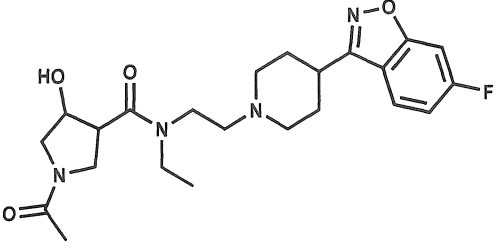
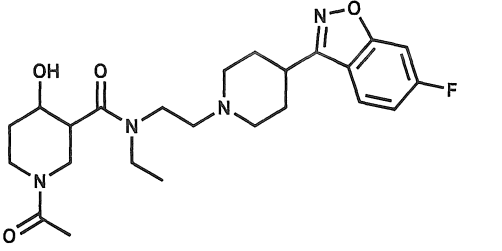
Dung dịch hợp chất theo Ví dụ 65 (20,0 mg) trong tetrahydrofuran (2,0 mL) được bổ sung thêm axit axetic khan (0,00598 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch natri hydroxit 2 mol/L (0,1 mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô, và được tinh chế bằng sắc ký cột amino silica gel (cloroform/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,1 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,77-7,55 (1H, m), 7,19-7,14 (1H, m), 7,05-6,97 (1H, m), 6,19-6,01 (1H, m), 4,49-4,34 (1H, m), 4,03-3,47 (4H, m), 3,47-2,84 (6H, m), 2,72-2,48 (2H, m), 2,43-2,19 (2H, m), 2,16-1,97 (4H, m), 1,96-1,90 (3H, m), 1,24-1,06 (3H, m).

Các ví dụ 72 đến 74

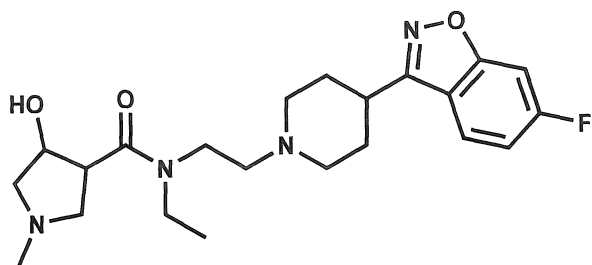
Theo phương pháp của Ví dụ 71, các hợp chất của Các ví dụ 72 đến 74 được điều chế từ các hợp chất của ví dụ tham khảo tương ứng.

Ví dụ	Cấu trúc hóa học	Dữ liệu phân tích công cụ
72		LC-MS: R.T. = 1,258 phút ObsMS = 461 [M+1]

73		LC-MS: R.T. = 1,350 phút ObsMS = 447 [M+1]
74		LC-MS: R.T. = 1,270 phút ObsMS = 461 [M+1]

Ví dụ 75

N-Etyl-N-{2-[4-(6-flo-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]etyl}-4-hydroxy-1-metylpyrolidin-3-carboxamit

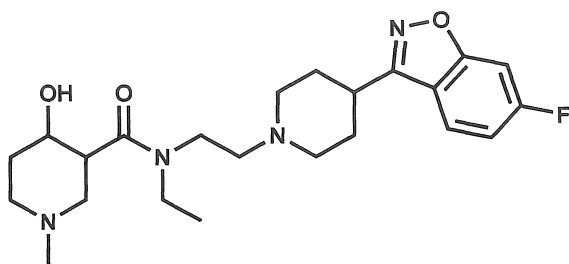


Dung dịch hợp chất theo Ví dụ 66 (10,0 mg) trong metanol (0,5 mL) được bổ sung thêm dung dịch formaldehyt 37% (0,002 mL), natri xyanoborohydrua (1,09 mg), và axit axetic (0,003 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó, nước (10 mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp được chiết bằng cloroform (10 mL x 2) và được cô. Chất cặn được cô được tinh chế bằng phép sắc ký lỏng hiệu năng cao (cột; cột C-18 bán điều chế, điều kiện tách; axetonitril/axit trifloaxetic: nước/axit trifloaxetic), và được loại muối bằng nhựa MP-Carbonat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,88 mg).

LC-MS: R.T. = 1,083 phút ObsMS = 419 [M+1]

Ví dụ 76

N-Etyl-N-{2-[4-(6-flo-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]etyl}-4-hydroxy-1-metylpyperidin-3-carboxamit



Theo phương pháp tương tự với Ví dụ 75, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ hợp chất theo Ví dụ 67.

LC-MS: R.T. = 1,092 phút ObsMS = 433 [M+1]

Ví dụ 77

N-Ethyl-N-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-3-hydroxypropanamid orotat

Dung dịch hợp chất theo Ví dụ 17 (30 mg) trong metanol (0,4 mL) được bổ sung axit orotic (14,4 mg). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 1 giờ, và sau đó ethyl axetat (2,0 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (27,3 mg).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 11,02 (1H, s), 9,94 (1H, brs), 8,03 (1H, dd, J = 8,8, 5,2 Hz), 7,74-7,68 (1H, m), 7,35-7,27 (1H, m), 5,79 (1H, d, J = 1,8 Hz), 4,53 (1H, brs), 3,65 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,62-3,49 (3H, m), 3,48-3,19 (6H, m), 3,18-2,62 (4H, m), 2,28-2,13 (2H, m), 2,13-1,91 (2H, m), 1,12 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,02 (1H, t, J = 7,0 Hz).

Powder XRD (°, 20±0,2)

4,87, 7,24, 15,27, 15,75, 16,02, 16,39, 16,73, 17,62, 19,51, 20,04, 21,24, 22,05, 22,34, 24,23, 24,80 (Trong số chúng, 10 đỉnh đặc trưng là 4,87, 7,24, 15,27, 15,75, 16,02, 17,62, 19,51, 20,04, 21,24, 22,05, và 4 đỉnh đặc trưng hơn là 4,87, 19,51, 20,04, 21,24.)

DSC

Enthalpy (chuẩn hóa): 62,81 J/g

Onset x: 157,09°C

Ví dụ 78

N-Ethyl-N-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-3-hydroxypropanamid hydrobromua trong Form A

Dung dịch hợp chất theo Ví dụ 17 (6,03 g) trong axetonitril (77 mL) được bổ sung nhỏ giọt HBr-EtOH 10 đến 20% (14,1 g). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sự kết tủa của chất rắn được xác nhận. Hỗn hợp được khuấy ở 80°C. Sau khi xác nhận rằng chất rắn kết tủa được hòa tan hoàn toàn, hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm mát từ từ, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc, được rửa bằng axetonitril (10 mL), và được làm khô để thu được chất rắn màu trắng (7,0 g). Chất rắn màu trắng thu được (7,0 g) được trộn với tetrahydrofuran (15 mL), và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 3,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm mát từ từ, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Chất rắn được gom bằng cách lọc, được rửa bằng tetrahydrofuran (10 mL), và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,20 g).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 9,48 (0,2H, brs), 9,19 (0,8H, brs), 8,11-7,99 (1H, m), 7,78-7,70 (1H, m), 7,40-7,30 (1H, m), 4,53 (1H, brs), 3,78-3,56 (6H, m), 3,55-3,09 (8H, m), 2,40-2,18 (3H, m), 2,15-1,97 (2H, m), 1,19-0,97 (3H, m).

Powder XRD(°, 2θ±0,2)

4,48, 8,98, 12,40, 13,63, 15,23, 16,35, 17,07, 17,88, 18,06, 21,19, 23,13, 23,83, 24,48, 25,22, 25,98 (Trong số chúng, 10 đỉnh đặc trưng là 4,48, 12,40, 15,23, 17,07, 17,88, 21,19, 23,13, 24,48, 25,22, 25,98, và 4 đỉnh đặc trưng hơn là 12,40, 15,23, 17,07, 21,19.)

DSC

Enthalpy (chuẩn hóa): 82,83 J/g

Onset x: 163,64°C

Ví dụ 79

N-Etyl-N-{2-[4-(6-flo-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]etyl}-3-hydroxypropanamit hydrobromua trong Form B

Dung dịch hợp chất theo Ví dụ 17 (100 mg) trong axetonitril (2,0 mL) được bổ sung nhỏ giọt HBr-EtOH 10-20% (0,2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (67,0 mg).

Powder XRD($^{\circ}$, $2\theta \pm 0,2$)

7,25, 7,65, 9,90, 11,17, 12,48, 15,34, 15,71, 22,36, 23,36, 23,74, 24,62, 25,05, 25,18, 25,26, 29,36 (Trong số chúng, 10 đỉnh đặc trưng là 7,25, 7,65, 9,90, 15,34, 15,71, 23,36, 24,62, 25,05, 25,18, 25,26, và 4 đỉnh đặc trưng hơn là 7,25, 7,65, 9,90, 15,34.)

DSC

Enthalpy (chuẩn hóa): 86,51 J/g

Onset x: 164,04 $^{\circ}$ C

Ví dụ 80

N-Etyl-N-{2-[4-(6-flu-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]etyl}-3-hydroxypropanamit tosilat

Dung dịch hợp chất theo Ví dụ 17 (66,7 g) trong axeton (200 mL) được bổ sung dung dịch p-toluensulfonic axit monohydrat (41,9 g) trong axeton (150 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc, được rửa bằng axeton (60 mL), và được làm khô để thu được chất rắn màu trắng (78,8 g). Chất rắn màu trắng thu được (78,8 g) và hỗn hợp gồm axeton (608 mL) và nước (33,4 mL) được khuấy ở 70 $^{\circ}$ C. Sau khi xác nhận rằng chất rắn màu trắng được hòa tan hoàn toàn, hỗn hợp được làm mát dần dần, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau khi khuấy ở 0 $^{\circ}$ C trong 1 giờ, chất rắn thu được được gom bằng cách lọc, được rửa bằng hỗn hợp dung môi gồm nước-axeton 5% (70 mL) mà được làm lạnh đến 0 $^{\circ}$ C, và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (69,4 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 9,39-9,00 (1H, m), 8,08-7,99 (1H, m), 7,77-7,71 (1H, m), 7,46 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,39-7,30 (1H, m), 7,10 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 4,53 (1H, brs), 3,76-3,56 (6H, m), 3,54-3,11 (8H, m), 2,38-2,17 (6H, m), 2,12-1,96 (2H, m), 1,16-0,98 (3H, m).

Powder XRD($^{\circ}$, $2\theta \pm 0,2$)

6,87, 7,03, 9,64, 13,74, 15,19, 15,37, 15,68, 16,22, 19,82, 21,60, 21,67, 22,10, 23,15, 23,88, 27,67 (Trong số chúng, 10 đỉnh đặc trưng là 7,03, 9,64, 15,19, 15,37, 15,68, 16,22, 21,60, 21,67, 23,15, 23,88, và 4 đỉnh đặc trưng hơn là 7,03, 9,64, 15,19, 15,68.)

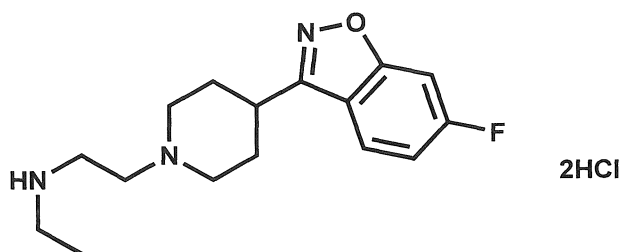
DSC

Enthalpy (chuẩn hóa): 99,47 J/g

Onset x: 162,26°C

Ví dụ tham khảo 1

N-Etyl-2-[4-(6-flo-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]etan-1-amin dihydroclorua

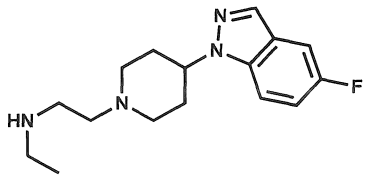
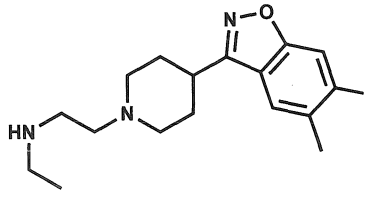
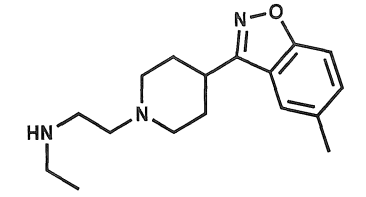
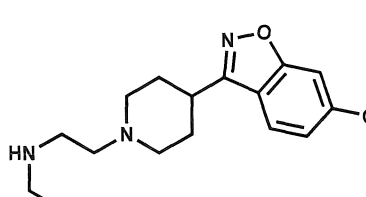
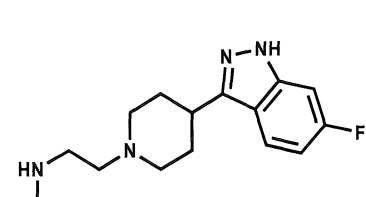
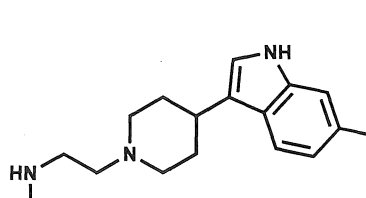


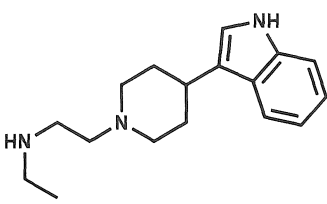
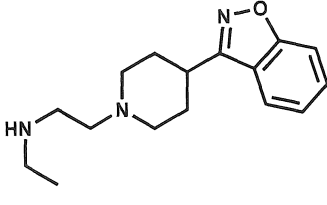
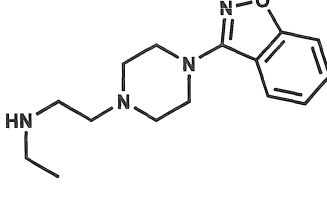
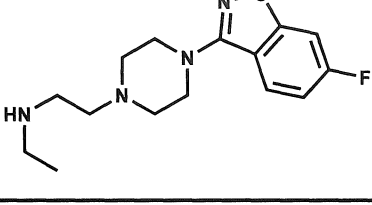
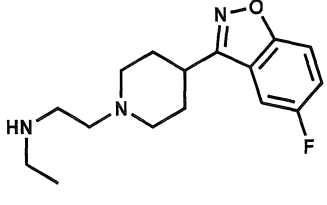
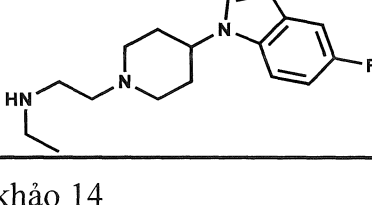
Dung dịch của 6-flo-3-(4-piperidinyl)-1,2-benzisoxazol (5,78 g) trong cloroform (131 mL) được bổ sung tert-butyl ethyl(2-oxoethyl)carbamate (4,91 g) và natri triaxetoxymorohydrat (11,1 g). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Dung dịch natri bicarbonat bão hòa (100 mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp được chiết bằng cloroform (100 mL x 2), được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (cloroform/metanol). Dung dịch của hợp chất thu được trong cloroform (131 mL) được bổ sung axit clohydric-ethyl axetat 4 mol/L (60 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc, được rửa bằng ethyl axetat (20 mL x 2), và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,24 g).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 9,31 (2H, brs), 8,18 (1H, dd, J = 8,5, 5,5 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 8,9, 2,1 Hz), 7,35 (1H, ddd, J = 9,0, 9,0, 2,2 Hz), 3,81-3,72 (2H, m), 3,55-3,46 (5H, m), 3,28-3,15 (2H, m), 3,08-2,97 (2H, m), 2,43-2,23 (4H, m), 1,25 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Các ví dụ tham khảo 2 đến 13

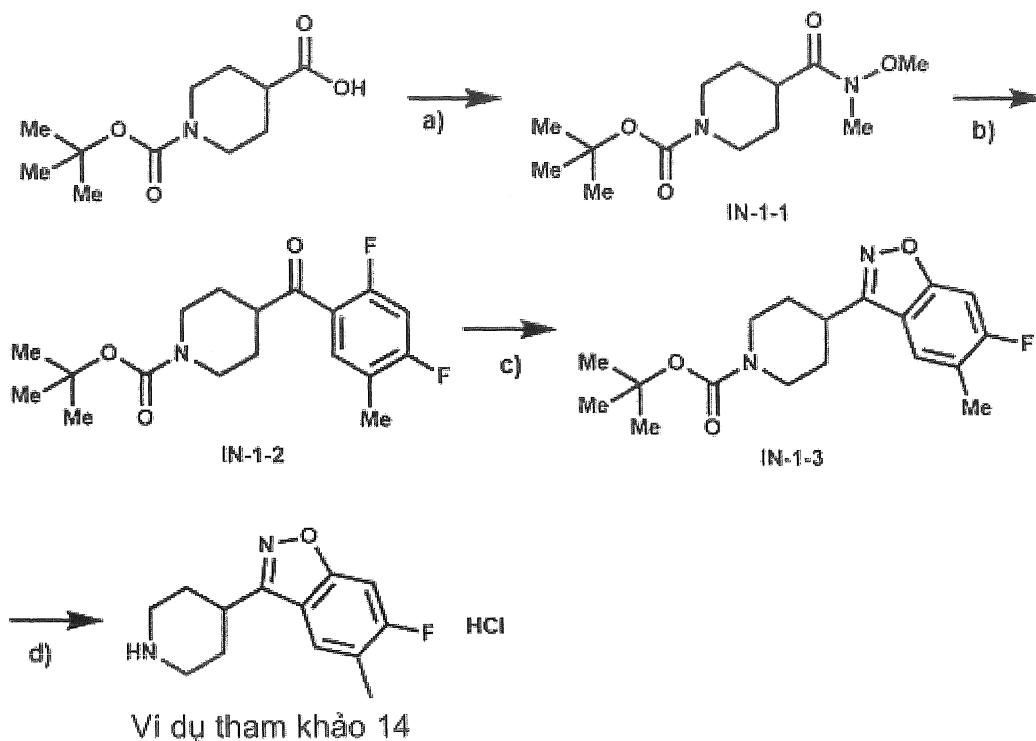
Theo phương pháp tương tự với Ví dụ tham khảo 1, các hợp chất của Các ví dụ tham khảo 2 đến 13 được điều chế từ các hợp chất của ví dụ tham khảo tương ứng hoặc các chất phản ứng.

Ví dụ tham khảo	Cấu trúc hóa học	Dữ liệu phân tích công cụ
2	 2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,07-7,98 (1H, m), 7,76-7,60 (1H, m), 7,48-7,39 (1H, m), 7,25 (1H, ddd, J = 9,1, 9,1, 1,8 Hz), 5,06-4,94 (1H, m), 3,94-3,84 (2H, m), 3,64-3,55 (4H, m), 3,49-3,37 (2H, m), 3,19 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,77-2,64 (2H, m), 2,36-2,25 (2H, m), 1,39 (3H, t, J = 7,3 Hz).
3	 2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,55-7,47 (1H, m), 7,24 (1H, s), 7,18 (1H, d, J = 9,2 Hz), 3,47-2,94 (8H, m), 2,66-2,45 (2H, m), 2,34 (3H, d, J = 1,8 Hz), 2,30-2,16 (1H, m), 2,15-1,94 (4H, m), 1,10 (3H, t, J = 7,0 Hz).
4	 2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 7,81 (1H, s), 7,53-7,43 (2H, m), 3,92-3,83 (2H, m), 3,72-3,42 (5H, m), 3,40-3,32 (2H, m), 3,20 (2H, q, J = 7,1 Hz), 2,56-2,36 (7H, m), 1,39 (3H, t, J = 7,3 Hz).
5	 2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,74 (1H, s), 7,41 (1H, dd, J = 8,5, 1,8 Hz), 3,92-3,81 (2H, m), 3,71-3,44 (5H, m), 3,40-3,32 (2H, m), 3,20 (2H, q, J = 6,9 Hz), 2,64-2,36 (4H, m), 1,39 (3H, t, J = 7,3 Hz).
6	 2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,06 (1H, dd, J = 8,8, 5,2 Hz), 7,26 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 9,1, 9,1 Hz), 3,92-3,80 (2H, m), 3,67-3,50 (5H, m), 3,42-3,33 (2H, m), 3,20 (2H, q, J = 7,1 Hz), 2,57-2,43 (2H, m), 2,41-2,27 (2H, m), 1,40 (3H, t, J = 7,3 Hz).
7	 2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ: 10,98 (1H, s), 10,72 (1H, s), 9,20 (2H, s), 7,67 (1H, dd, J = 8,5, 5,5 Hz), 7,15-7,09 (2H, m), 6,88-6,80 (1H, m), 3,74-3,65 (2H, m), 3,49-3,39 (4H, m), 3,21-3,09 (2H, m), 3,08-2,93 (3H, m), 2,18-2,07 (4H, m), 1,23 (3H, t, J = 7,0 Hz).

8		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 10,89 (1H, s), 10,70 (1H, s), 9,20 (2H, s), 7,67 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,12 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,09-7,04 (1H, m), 6,99-6,94 (1H, m), 3,75-3,65 (2H, m), 3,52-3,40 (4H, m), 3,22-3,11 (2H, m), 3,07-2,94 (3H, m), 2,22-2,07 (4H, m), 1,23 (3H, t, $J = 7,3$ Hz).
9		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,03-7,92 (1H, m), 7,67-7,61 (2H, m), 7,43-7,37 (1H, m), 3,92-3,73 (2H, m), 3,64-3,42 (5H, m), 3,38-3,31 (2H, m), 3,19 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 2,55-2,33 (4H, m), 1,38 (3H, t, $J = 7,3$ Hz).
10		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,90 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,63-7,58 (1H, m), 7,53 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,34 (1H, dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz), 4,16-3,72 (4H, m), 3,69-3,40 (8H, m), 3,19 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 1,38 (3H, t, $J = 7,3$ Hz).
11		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,93 (1H, dd, $J = 9,2, 4,9$ Hz), 7,33 (1H, dd, $J = 8,9, 2,1$ Hz), 7,14 (1H, ddd, $J = 9,0, 9,0, 2,0$ Hz), 4,33-3,71 (4H, m), 3,70-3,41 (8H, m), 3,19 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 1,38 (3H, t, $J = 7,3$ Hz).
12		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 11,01 (1H, s), 9,20 (2H, s), 8,04-7,98 (1H, m), 7,81 (1H, dd, $J = 9,1, 4,3$ Hz), 7,57 (1H, ddd, $J = 9,1, 9,1, 2,4$ Hz), 3,82-3,70 (2H, m), 3,55-3,40 (4H, m), 3,26-3,12 (3H, m), 3,09-2,96 (2H, m), 2,42-2,22 (4H, m), 1,23 (3H, t, $J = 7,3$ Hz).
13		LC-MS : R.T. = 0,443 phút ObsMS = 290 $[\text{M}+1]$

Ví dụ tham khảo 14

6-Flo-5-metyl-3-(piperidin-4-yl)-1,2-benzisoxazol monohydroclorua



a) Điều chế tert-butyl 4-[metoxy(metyl)carbamoyl]piperidin-1-carboxylat (Hợp chất IN-1-1)

Hỗn hợp gồm axit 1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-carboxylic (5,00 g), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (3,19 g), N1-((etylmino)metylen)-N3,N3-dimetylpropan-1,3-diamin hydroclorua (5,02 g), trietylamin (4,41 g), và N,N-dimetylformamit (100 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Sau đó, dung dịch amoni clorua bão hòa được bổ sung vào, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được kết hợp được rửa hai lần bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, và bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa và nước muối, và được làm khô bằng natri sulfat khan. Hỗn hợp được lọc và được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,52 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,03-4,24 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,19 (3H, s), 2,70-2,86 (3H, m), 1,63-1,76 (4H, m), 1,46 (9H, s).

b) Điều chế tert-butyl 4-(2,4-diflo-5-metylbenzoyl)piperidin-1-carboxylat (Hợp chất IN-1-2)

Dung dịch của 1-bromo-2,4-diflo-5-metylbenzen (2,28 g) trong tetrahydrofuran (36 mL) được bổ sung nhỏ giọt n-butyllithi/hexan 1,63 mol/L (7,43 mL) trên 3 phút ở -78°C. Sau khi khuấy ở -78°C trong 1 giờ, Hợp chất IN-1-1 (1,50 g) được bổ sung vào, và

hỗn hợp được khuấy trong 2,5 giờ ở -78°C . Sau đó, dung dịch amoni clorua bão hòa được bổ sung vào, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô. Chất cặn được cô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,01 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,17-7,25 (1H, m), 6,80-6,87 (1H, m), 1,83-1,92 (2H, m), 1,59-1,69 (2H, m), 1,45 (9H, s).

c) Điều chế tert-butyl 4-(6-flo-5-metyl-1,2-benzoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxylat (Hợp chất IN-1-3)

Hỗn hợp gồm Hợp chất IN-1-2 (731 mg), hydroxylamin hydroclorua (599 mg), và natri axetat (707 mg) trong etanol (10 mL) được khuấy ở 60°C trong 4 giờ. Sau đó, nước được bổ sung vào, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô. Chất cặn được cô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat). Sản phẩm thu được (335 mg) được trộn với xeri carbonat (615 mg) và axetonitril (9,0 mL), và hỗn hợp được khuấy trong ống bít kín ở 130°C trong 3,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc, được cô, và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (90,8 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,47 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 7,21 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 4,11-4,36 (2H, m), 3,16-3,26 (1H, m), 2,89-3,03 (2H, m), 2,38 (3H, d, $J = 1,7$ Hz), 2,01-2,10 (2H, m), 1,87-1,99 (2H, m).

d) Điều chế 6-flo-5-metyl-3-(piperidin-4-yl)-1,2-benzoisoxazol monohydroclorua (Ví dụ tham khảo 14)

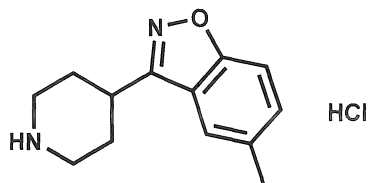
Dung dịch của Hợp chất IN-1-3 (131 mg) trong diclometan (1,0 mL) được bổ sung axit clohydric/etyl axetat 4 mol/L (1,0 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (114 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,30 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,11 (1H, s), 7,06 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 4,12-4,04 (2H, m), 3,09-3,01 (1H, m), 2,84-2,75 (2H, m), 2,22 (3H, d, $J = 1,8$ Hz),

1,93-1,86 (2H, m), 1,84-1,71 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 15

5-Metyl-3-(piperidin-4-yl)-1,2-benzisoxazol monohydroclorua

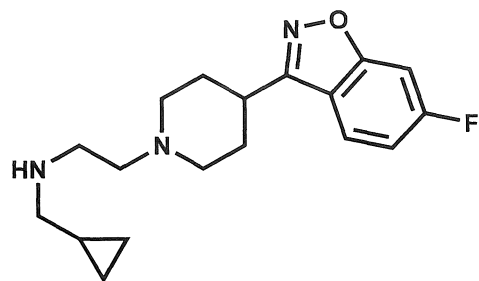


Theo phương pháp tương tự với Ví dụ tham khảo 14, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ 1-fluoro-2-iodo-4-metylbenzen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,48-7,43 (2H, m), 7,38-7,34 (1H, m), 4,29-4,20 (2H, m), 3,28-3,18 (1H, m), 3,02-2,92 (2H, m), 2,48 (3H, s), 2,11-2,03 (2H, m), 2,03-1,90 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 16

N-(Xyclopropylmetyl)-2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]etan-1-amin

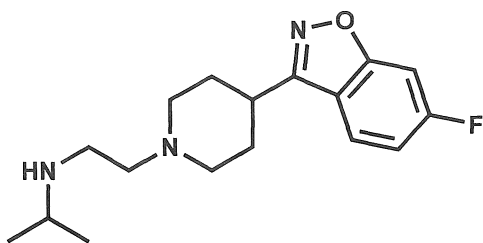


Dung dịch của 2-(4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidin-1-yl)etan-1-amin (50,0 mg) trong cloroform (2,0 mL) được bổ sung xyclopropancarbaldehyt (16,0 mg), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, natri triaxetoxylborohydrua (60,4 mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch natri bicarbonat bão hòa (30 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được chiết bằng cloroform (30 mL x 2), được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (26,0 mg).

LC-MS: R.T. = 1,250 phút ObsMS = 318 $[\text{M}+1]$

Ví dụ tham khảo 17

N-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]etyl}propan-2-amin

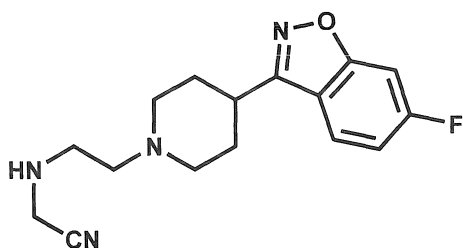


Theo phương pháp tương tự với Ví dụ tham khảo 16, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ axeton.

LC-MS: R.T. = 1,176 phút ObsMS = 306 [M+1]

Ví dụ tham khảo 18

((2-[4-(6-Flo-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]etyl}amino)axetonitril

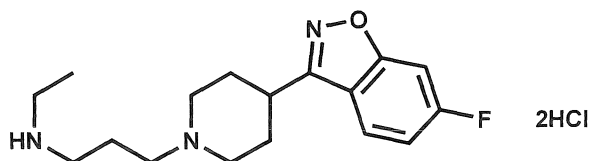


Huyền phù của natri hydrua 55% (7,92 mg) trong N,N-dimetylformamit (2,0 mL) được bổ sung hợp chất theo Ví dụ tham khảo 20 (60,0 mg), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. 2-Iodoaxetonitril (41,3 mg) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và nước (30 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được chiết bằng cloroform (30 mL x 2), được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô. Chất cặn được cô được bổ sung thêm axit clohydric/etyl axetat 4 mol/L (3,0 mL), hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và được cô. Chất cặn được cô được tinh chế bằng sắc ký cột amino silica gel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (25,0 mg).

LC-MS: R.T. = 0,530 phút ObsMS = 303 [M+1]

Ví dụ tham khảo 19

N-Etyl-3-[4-(6-flo-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl] propan-1-amin dihydroclorua

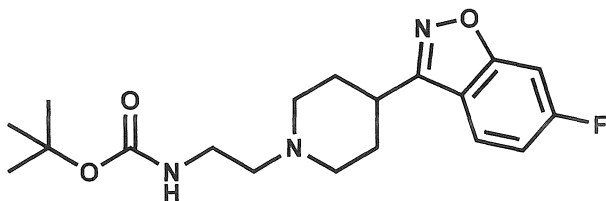


Theo phương pháp tương tự với Ví dụ tham khảo 18, hợp chất nêu ở đề mục được

điều chế từ hợp chất theo Ví dụ tham khảo 21.

Ví dụ tham khảo 20

Tert-butyl {2-[4-(6-flo-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]etyl} carbamat

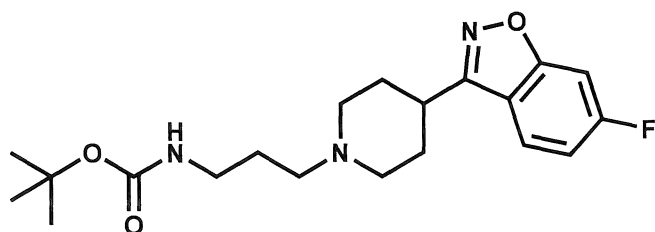


Dung dịch (60 mL) của 6-flo-3-(piperidin-4-yl)benzo[d]isoxazol (2,89 g) trong cloroform được bổ sung thêm tert-butyl (2-oxoetyl)carbamate (2,30 g), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Natri triaxetoxymetaphorua (3,34 g) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch natri bicarbonat bão hòa (100 mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp được chiết bằng cloroform (100 mL x 2), được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô. Chất cặn được cô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (cloroform/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,98 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,67 (1H, dd, $J = 8,8, 5,2$ Hz), 7,24-7,20 (1H, m), 7,04 (1H, ddd, $J = 8,8, 8,8, 2,0$ Hz), 5,02 (1H, s), 3,29-3,20 (2H, m), 3,10-2,98 (3H, m), 2,53-2,46 (2H, m), 2,22-2,13 (2H, m), 2,09-2,00 (4H, m), 1,45 (9H, s).

Ví dụ tham khảo 21

Tert-butyl {3-[4-(6-flo-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]propyl} carbamat



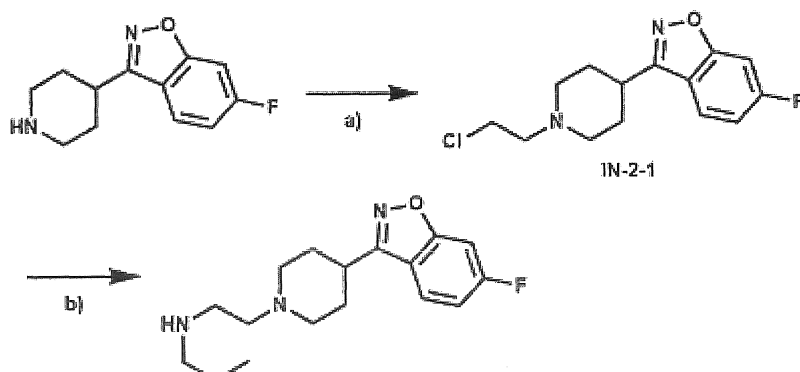
Dung dịch của 6-flo-3-(piperidin-4-yl)benzo[d]isoxazol (2,00 g) trong axetonitril (50 mL) được bổ sung nước (12,5 mL), tert-butyl(3-bromopropyl)carbamate (2,59 g), và kali carbonat (3,76 g). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 3,5 giờ, và nước (200 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (200 mL x 2), được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô. Chất cặn được cô được tinh chế bằng sắc ký cột

silica gel (cloroform/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,46 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,67 (1H, dd, $J = 8,8, 5,2$ Hz), 7,22 (1H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 7,02 (1H, ddd, $J = 8,8, 8,8, 2,2$ Hz), 5,50 (1H, s), 3,23-3,17 (2H, m), 3,12-3,00 (3H, m), 2,46 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 2,16-1,99 (6H, m), 1,72-1,64 (2H, m), 1,43 (9H, s).

Ví dụ tham khảo 22

N-{2-[4-(6-Flo-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]etyl}propan-1-amin



Ví dụ tham khảo 22

a) Điều chế 3-[1-(2-cloetyl)piperidin-4-yl]-6-flo-1,2-benzisoxazol (Hợp chất 1N-2-1)

Dung dịch (25 mL) của 6-flo-3-(piperidin-4-yl)benzo[d]isoxazol (3,00 g) trong tetrahydrofuran được bổ sung thêm nước (6,3 mL), kali hydroxit (1,68 g), và 1-bromo-2-cloetan (5,65 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Nước (15 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được chiết bằng cloroform (10 mL x 3), được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô. Chất cặn được cô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,94 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,70 (1H, dd, $J = 8,5, 5,3$ Hz), 7,25 (1H, dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz), 7,06 (1H, ddd, $J = 8,8, 8,8, 2,1$ Hz), 3,64 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 3,01-3,15 (3H, m), 2,81 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 2,24-2,39 (2H, m), 2,02-2,18 (4H, m).

b) Điều chế N-{2-[4-(6-flo-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]etyl}propan-1-amin (Ví dụ tham khảo 22)

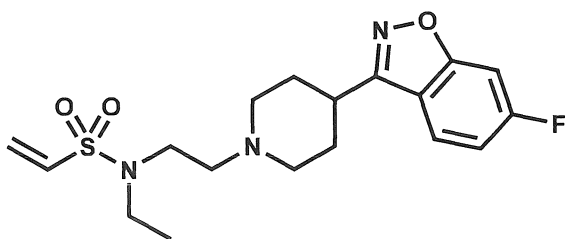
Dung dịch của Hợp chất 1N-2-1 (80,0 mg) trong axetonitril (1,4 mL) được bổ sung n-propylamin (0,0349 mL), kali carbonat (117 mg), kali iodua (9,39 mg), và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được cô. Chất cặn được cô được tinh chế bằng sắc ký cột amino silica gel (cloroform/metanol) để thu được hợp

chất nêu ở đề mục (50,9 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,66 (1H, dd, $J = 8,8, 5,2$ Hz), 7,22 (1H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 7,03 (1H, ddd, $J = 8,8, 8,8, 2,2$ Hz), 3,10-2,99 (3H, m), 2,72 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 2,58 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,53 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,21-1,99 (6H, m), 1,56-1,46 (2H, m), 0,91 (3H, t, $J = 7,3$ Hz).

Ví dụ tham khảo 23

N-Etyl-N-{2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]etyl}etansulfonamid

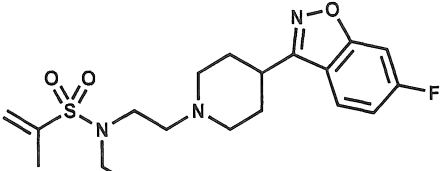
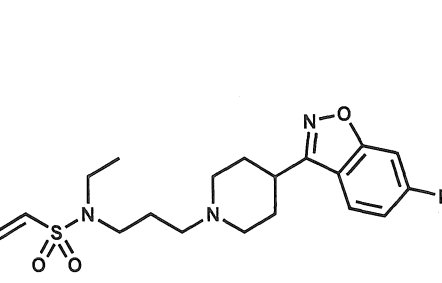
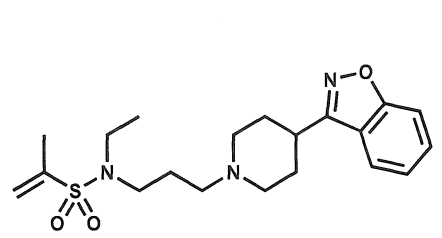
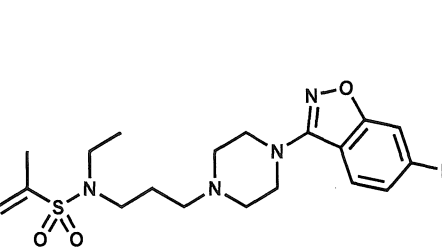
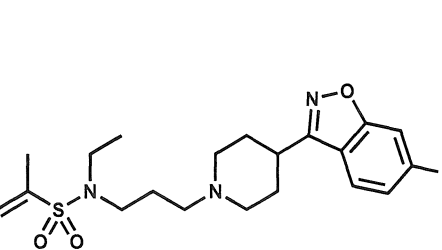


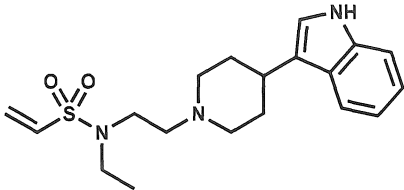
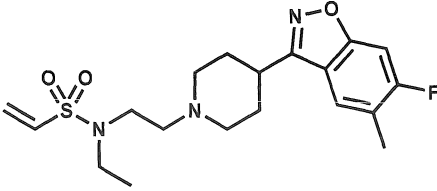
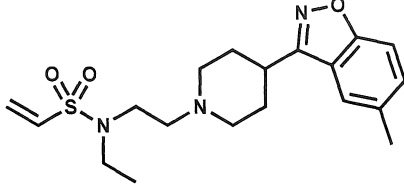
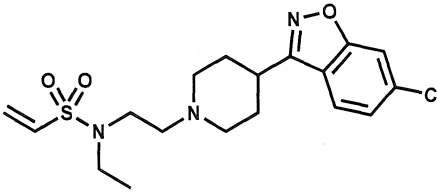
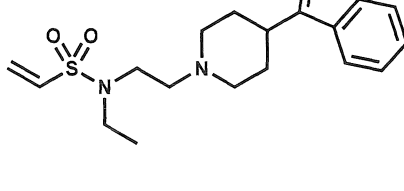
Dung dịch hợp chất theo Ví dụ tham khảo 1 (1,00 g) trong diclometan (40 mL) được bổ sung thêm triethylamin (2,39 mL) và 2-cloetansulfonyl clorua (0,433 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, và chất cặn được cô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (cloroform/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,670 g).

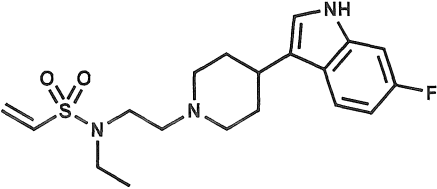
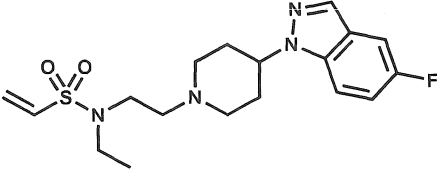
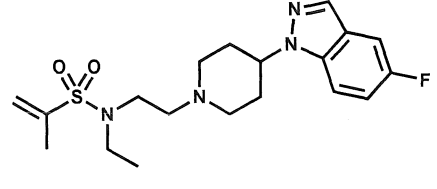
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,65 (1H, dd, $J = 8,5, 4,9$ Hz), 7,22 (1H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 7,04 (1H, ddd, $J = 8,9, 8,9, 2,2$ Hz), 6,54 (1H, dd, $J = 16,5, 9,8$ Hz), 6,20 (1H, d, $J = 16,5$ Hz), 5,89 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 3,31 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,25 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 3,11-3,00 (3H, m), 2,61 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 2,32-2,17 (2H, m), 2,10-1,97 (4H, m), 1,20 (3H, t, $J = 7,3$ Hz).

Các ví dụ tham khảo 24 đến 36

Theo phương pháp của Ví dụ tham khảo 23, các hợp chất của Các ví dụ tham khảo 24 đến 36 được điều chế từ các hợp chất của ví dụ tham khảo tương ứng.

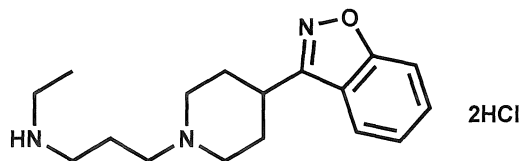
Ví dụ tham khảo	Cấu trúc hóa học	Dữ liệu phân tích công cụ
24		LC-MS : R.T. = 1,566 phút ObsMS = 396 [M+1]
25		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,67 (1H, dd, J = 8,5, 5,5 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,04 (1H, ddd, J = 8,9, 8,9, 2,0 Hz), 6,42 (1H, dd, J = 16,5, 9,8 Hz), 6,19 (1H, d, J = 16,5 Hz), 5,89 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,28-3,14 (4H, m), 3,12-2,96 (3H, m), 2,50-2,38 (2H, m), 2,24-1,99 (6H, m), 1,88-1,78 (2H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,3 Hz).
26		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,73 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,57-7,47 (2H, m), 7,30-7,24 (1H, m), 5,95 (1H, s), 5,57-5,54 (1H, m), 3,32-3,22 (4H, m), 3,17-2,99 (3H, m), 2,51-2,36 (2H, m), 2,28-2,05 (6H, m), 2,02 (3H, s), 1,90-1,77 (2H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,0 Hz).
27		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,60 (1H, dd, J = 8,8, 5,2 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 6,96 (1H, ddd, J = 8,8, 8,8, 2,0 Hz), 5,96-5,93 (1H, m), 5,57-5,54 (1H, m), 3,59-3,48 (4H, m), 3,31-3,23 (4H, m), 2,68-2,57 (4H, m), 2,50-2,39 (2H, m), 2,02 (3H, s), 1,89-1,77 (2H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,3 Hz).
28		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,62 (1H, dd, J = 8,5, 4,9 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,2, 1,5 Hz), 6,99 (1H, ddd, J = 8,8, 8,8, 2,0 Hz), 5,92-5,88 (1H, m), 5,53-5,48 (1H, m), 3,27-3,16 (4H, m), 3,09-2,93 (3H, m), 2,43-2,32 (2H, m), 2,16-1,92 (9H, m), 1,86-1,69 (2H, m), 1,14 (3H, t, J = 7,3 Hz).

29		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,99 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,17 (1H, ddd, J = 7,6, 7,6, 1,2 Hz), 7,12-7,06 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,54 (1H, dd, J = 16,5, 9,8 Hz), 6,21 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,89 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,46-3,34 (2H, m), 3,26 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,20-3,05 (2H, m), 2,93-2,81 (1H, m), 2,76-2,61 (2H, m), 2,43-2,22 (2H, m), 2,14-2,02 (2H, m), 1,99-1,79 (2H, m), 1,22 (3H, t, J = 7,0 Hz).
30		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,57-7,46 (1H, m), 7,19 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 15,2, 9,1 Hz), 6,21 (1H, d, J = 16,5 Hz), 5,91 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,47-3,00 (8H, m), 2,79-2,60 (1H, m), 2,42-1,94 (9H, m), 1,22 (3H, t, J = 7,0 Hz).
31		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,46 (1H, s), 7,42 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,34-7,29 (1H, m), 6,55 (1H, dd, J = 16,8, 10,1 Hz), 6,20 (1H, d, J = 16,5 Hz), 5,89 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,37-3,29 (2H, m), 3,25 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,12-3,00 (3H, m), 2,68-2,57 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,34-2,19 (2H, m), 2,14-2,01 (4H, m), 1,21 (3H, t, J = 7,3 Hz).
32		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,62 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,56 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,26 (1H, dd, J = 8,2, 1,5 Hz), 6,53 (1H, dd, J = 16,8, 10,1 Hz), 6,20 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,89 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,31 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,25 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,12-2,98 (3H, m), 2,66-2,56 (2H, m), 2,33-2,18 (2H, m), 2,12-1,98 (4H, m), 1,20 (3H, t, J = 7,0 Hz).
33		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,73-7,69 (1H, m), 7,57-7,49 (2H, m), 7,30-7,25 (1H, m), 6,55 (1H, dd, J = 16,5, 9,8 Hz), 6,20 (1H, d, J = 16,5 Hz), 5,89 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,32 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,25 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,16-3,00 (3H, m), 2,61 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,34-2,19 (2H, m),

		2,14-2,01 (4H, m), 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz).
34		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,99 (1H, s), 7,50 (1H, dd, J = 8,8, 5,2 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 9,8, 1,8 Hz), 6,93 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,85 (1H, ddd, J = 9,1, 9,1, 2,4 Hz), 6,53 (1H, dd, J = 16,8, 10,1 Hz), 6,20 (1H, d, J = 16,5 Hz), 5,90 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,45-3,32 (2H, m), 3,26 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,21-3,00 (2H, m), 2,91-2,55 (3H, m), 2,39-1,99 (4H, m), 1,98-1,75 (2H, m), 1,22 (3H, t, J = 7,0 Hz).
35		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,93 (1H, s), 7,37 (1H, dd, J = 9,2, 4,3 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,12 (1H, ddd, J = 8,9, 8,9, 2,4 Hz), 6,54 (1H, dd, J = 16,8, 10,1 Hz), 6,20 (1H, d, J = 16,5 Hz), 5,90 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,43-4,31 (1H, m), 3,36-3,22 (4H, m), 3,17-3,04 (2H, m), 2,67-2,57 (2H, m), 2,38-2,22 (4H, m), 2,08-1,95 (2H, m), 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz).
36		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,93 (1H, s), 7,40-7,35 (1H, m), 7,34-7,29 (1H, m), 7,16-7,09 (1H, m), 5,98 (1H, br s), 5,56 (1H, br s), 4,44-4,29 (1H, m), 3,42-3,26 (4H, m), 3,17-2,99 (2H, m), 2,72-2,55 (2H, m), 2,38-2,18 (4H, m), 2,08-1,93 (5H, m), 1,22 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Ví dụ tham khảo 37

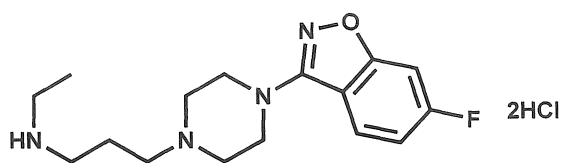
3-[4-(1,2-Benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]-N-etylpropan-1-amin dihydroclorua



Theo phương pháp tương tự với Các ví dụ tham khảo 18 và 21, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ 3-(piperidin-4-yl)benzo[d]isoxazol.

Ví dụ tham khảo 38

N-Etyl-3-[4-(6-flo-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperazin-1-yl]propan-1-amin dihydroclorua



Theo phương pháp tương tự với Các ví dụ tham khảo 18 và 21, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ 6-fluoro-3-(piperazin-1-yl)benzo[d]isoxazol monohydroclorua.

Thử nghiệm 1: Đánh giá hoạt tính gắn kết đối với thụ thể 5-HT_{2A} người, thụ thể 5-HT₇ người, và thụ thể D₂ người

Ái lực liên kết của hợp chất theo sáng chế đối với thụ thể 5-HT_{2A} người, thụ thể 5-HT₇ người, và thụ thể D₂ người được đo bằng các quy trình sau đây.

Đoạn màng tế bào CHO trong đó thụ thể 5-HT_{2A} người, thụ thể 5-HT₇ người, hoặc thụ thể D₂ người được biểu hiện được mua từ PerkinElmer, Inc. Trong thử nghiệm để đánh giá ái lực liên kết, hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong dimethylsulfoxit (DMSO) và mỗi mẫu màng thụ thể được pha loãng trong dung dịch đệm được trộn với [3H]Ketanserin, [3H]SB-269970, hoặc [3H]Spiperone (tất cả được mua từ PerkinElmer, Inc.) lần lượt cho thụ thể 5-HT_{2A}, thụ thể 5-HT₇, hoặc thụ thể D₂. Mỗi hỗn hợp được nuôi cấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút. Liên kết không đặc hiệu đối với các thụ thể thu được từ thử nghiệm gắn kết cạnh tranh với sự có mặt của lần lượt 8-OH-DPAT nồng độ 10 µmol/L, Mianserin nồng độ 10 µmol/L, hoặc Spiperone nồng độ 10 µmol/L. Độ phóng xạ do liên kết với thụ thể gây ra được đo bằng máy đếm độ nhấp lóng (PerkinElmer, Inc.), và nồng độ ức chế 50% được tính. Giá trị K_i được đánh giá từ hằng số phân ly được tính toán từ thử nghiệm liên kết bão hòa, và nồng độ cơ chất, và nó được sử dụng làm chỉ số cho ái lực liên kết. Các kết quả được thể hiện trong bảng dưới đây.

Ví dụ	5-HT _{2A} K _i (nmol/L)	5-HT ₇ K _i (nmol/L)	D ₂ K _i (nmol/L)	D ₂ K _i / 5-HT _{2A} K _i	D ₂ K _i / 5-HT ₇ K _i
1	2,0	2,5	226	113	89
2	2,1	9,3	>1000	>483	>108
3	4,7	5,2	>1000	>212	>192
4	0,4	0,7	267	738	390
5	0,6	2,4	116	191	48

6	0,8	5,7	278	364	49
7	0,2	1,0	79	519	80
8	1,4	6,2	294	216	47
9	0,4	1,6	<100	<231	<64
10	1,7	2,7	<100	<59	<38
11	1,5	5,2	<100	<68	<19
12	1,7	6,9	711	425	103
13	4,6	20,3	>1000	>217	>49
14	5,5	14,6	>1000	>183	>68
15	4,8	26,4	>1000	>208	>38
16	2,5	5,9	389	157	66
17	0,8	4,9	155	187	31
18	2,5	3,7	198	79	53
19	1,3	2,3	105	81	46
20	0,5	1,5	46	96	31
21	3,4	3,4	>1000	>296	>295
22	2,1	5,8	528	252	91
23	1,8	7,9	>1000	>552	>127
24	1,1	1,1	<100	<95	<91
25	6,4	7,7	1389	217	182
26	58,0	22,1	>10000	>172	>453
27	10,3	11,1	2164	210	195
28	2,2	10,0	<100	<45	<10
29	1,1	2,6	146	135	55
30	0,8	6,6	153	184	23
31	1,0	1,2	89	91	77
32	97,0	109,7	>10000	>103	>91
33	0,3	1,6	55	200	34
34	0,6	4,6	247	386	53
35	1,5	3,8	<100	<67	<27

36	0,9	1,0	80	93	84
----	-----	-----	----	----	----

37	0,9	1,1	<100	<110	<94
38	8,3	9,6	352	42	36
39	0,8	0,7	<100	<126	<137
40	1,1	1,2	214	202	185
41	4,6	1,8	<100	<22	<57
42	2,1	2,5	74	35	30
43	1,1	4,3	<100	<87	<23
44	0,5	3,2	<100	<194	<31
45	15,0	22,6	>300	>20	>13
46	0,9	4,2	75	80	18
47	2,8	8,9	457	166	51
48	0,6	2,7	80	134	30
49	9,8	22,6	>1000	>102	>44
50	4,0	13,5	>1000	>252	>74
51	2,7	1,9	309	113	164
52	298,2	332,6	>10000	>34	>30
53	1,1	1,4	<100	<92	<71
54	2,0	2,6	116	58	45
55	1,1	0,1	78	69	890
56	1,2	0,4	<100	<86	<254
57	1,6	8,7	210	128	24
58	53,2	19,4	>1000	>19	>52
59	44,7	13,6	>1000	>22	>74
60	19,9	24,3	>1000	>50	>41
61	10,9	12,7	514	47	41
62	0,5	2,8	104	192	37
63	3,1	6,9	532	172	77
64	1,5	2,4	348	228	147

65	4,0	7,6	195	48	26
66	0,8	5,4	212	273	40
67	6,1	0,9	<100	<16	<110
68	9,9	48,5	910	92	19
69	0,6	1,5	<100	<165	<65
70	2,0	3,7	52	26	14
71	2,2	6,2	223	99	36
72	1,6	10,6	<100	<61	<9
73	5,7	14,4	205	36	14
74	2,4	6,8	138	57	20
75	1,0	3,6	124	127	34
76	7,2	14,4	193	27	13

Thử nghiệm 2: Đánh giá hoạt tính đối kháng đối với thụ thể 5-HT_{2A} người và thụ thể 5-HT₇ người

Aequorin, Gα 16 protein, và mỗi thụ thể được biểu hiện nhất thời trong các tế bào CHO-K1 (buồng trứng chuột đồng Trung Quốc). Các tế bào được nuôi cấy trong máy áp CO₂ ở 37°C qua đêm, được cấy vào đĩa 384 lỗ, và được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Mỗi hợp chất được hòa tan trong DMSO được bổ sung vào, và các thay đổi về độ phát quang được đo bằng hệ thống hỗ trợ sàng lọc khám phá thuốc FDSS/μCELL (Hamamatsu Photonics K.K.). Đối với hoạt tính đối kháng, hoạt tính ức chế của mỗi hợp chất được tính toán bằng cách thiết lập mức độ phát quang của lỗ mà phối tử nội sinh 10 μmol/L được bổ sung là 100%. Các kết quả được thể hiện trong bảng dưới đây.

Ví dụ	Hoạt tính đối kháng 5-HT _{2A}	Hoạt tính đối kháng 5-HT ₇
	IC ₅₀ (nmol/L)	IC ₅₀ (nmol/L)
1	8	37
2	12	94
3	62	95
4	44	31
5	9	66

6	48	66
7	8	11
8	26	8
9	15	8
10	40	9
11	9	67
12	78	82
13	76	81
14	79	82
15	60	86
16	59	90
17	49	66
18	58	72
19	76	61
20	19	48
21	73	68
22	738	40
23	277	68
24	7	41
25	90	26
26	843	71
27	64	73
28	95	80
29	39	99
30	45	39
31	55	64
32	890	73
33	8	59
34	6	78
35	33	81

36	13	82
----	----	----

37	21	66
38	756	59
39	8	9
40	9	2
41	7	7
42	8	9
43	9	82
44	10	77
45	640	49
46	9	83
47	94	43
48	10	18
49	633	16
50	49	81
51	57	62
52	946	177
53	72	44
54	31	1
55	7	3
56	7	6
57	56	100
58	3643	103
59	5888	62
60	819	72
61	94	15
62	53	28
63	65	46
64	44	101

65	103	81
66	37	70
67	94	72
68	949	91
69	745	85
70	67	9
71	25	78
72	42	8
73	68	81
74	68	77
75	306	80
76	551	65

Thử nghiệm 3-1: Thử nghiệm độ ổn định trao đổi chất trong vi lập thể gan người

Độ ổn định trao đổi chất của hợp chất theo sáng chế trong vi lập thể gan người được đánh giá như được đề cập dưới đây. Vi lập thể gan người thu được từ Xenontech. Vi lập thể gan người, NADPH, và mỗi hợp chất thử nghiệm được trộn trong dung dịch đệm phosphat 25 mmol/L (pH 7,4) để đạt được các nồng độ như được thể hiện dưới đây, và hỗn hợp được nuôi cấy ở 37°C trong 30 phút.

- Vi lập thể gan người: 0,1 mg/mL
- NADPH: 3,2 mmol/L
- Hợp chất thử nghiệm: 0,1 μ mol/L

Tỷ lệ phần dư của hợp chất thử nghiệm trong mỗi mẫu sau 30 phút được đo bằng LC-MS, và độ ổn định trao đổi chất trong vi lập thể gan người được tính từ công thức sau đây.

Độ ổn định trao đổi chất trong vi lập thể gan người (mL/phút/mg protein) = $-LN$ (tỷ lệ phần dư)/30/0,1

Các kết quả được thể hiện trong bảng dưới đây.

Ví dụ	Độ ổn định trao đổi chất trong vi lập thể gan người (mL/phút/mg protein)		Ví dụ	Độ ổn định trao đổi chất trong vi lập thể gan người (mL/phút/mg protein)
1	<0,05		40	<0,05
2	<0,05		41	<0,05
3	<0,05		42	<0,05
4	<0,05		43	<0,05
5	0,186		44	<0,05
6	0,053		45	<0,05
7	0,08		46	<0,05
8	0,108		47	<0,05
9	<0,05		48	<0,05
10	<0,05		49	<0,05
11	<0,05		50	<0,05
12	0,089		51	<0,05
13	0,054		53	<0,05
16	<0,05		54	<0,05
17	<0,05		55	0,059
18	<0,05		56	<0,05
19	<0,05		57	0,06
20	<0,05		58	<0,05
21	<0,05		59	0,079
22	<0,05		61	<0,05
23	<0,05		62	<0,05
24	<0,05		63	<0,05
25	<0,05		64	0,097
26	<0,05		65	<0,05
27	<0,05		66	<0,05
29	<0,05		67	<0,05
30	<0,05		68	<0,05
31	<0,05		69	<0,05

33	0,268		70	<0,05
34	<0,05		71	<0,05
35	<0,05		72	0,057
36	<0,05		74	<0,05
37	<0,05		75	<0,05
38	<0,05		76	<0,05
39	<0,05			

Thử nghiệm 3-2: Thử nghiệm độ ổn định trao đổi chất trong vi lập thể gan người

Để đánh giá chính xác hơn độ ổn định trao đổi chất trong vi lập thể gan người, độ ổn định trao đổi chất của hợp chất theo sáng chế trong vi lập thể gan người được đánh giá ở nồng độ thích hợp của vi lập thể gan người như được đề cập dưới đây. Vi lập thể gan người thu được từ Xenotech. Vi lập thể gan người, NADPH, và mỗi hợp chất thử nghiệm được trộn trong dung dịch đệm phosphat 25 mmol/L (pH 7,4) để đạt được các nồng độ như được thể hiện dưới đây, và hỗn hợp được nuôi cấy ở 37°C trong 60 phút.

- Vi lập thể gan người: 0,5 hoặc 1,0 mg/mL
- NADPH: 3,2 mmol/L
- Hợp chất thử nghiệm: 0,1 μ mol/L

Tỷ lệ phần dư của hợp chất thử nghiệm trong mỗi mẫu sau 30 hoặc 60 phút được đo bằng LC-MS, và độ ổn định trao đổi chất trong vi lập thể gan người được tính từ công thức sau đây.

Độ ổn định trao đổi chất trong vi lập thể gan người (mL/phút/mg protein) = $-LN$ (tỷ lệ phần dư)/thời gian phản ứng/nồng độ của vi lập thể gan người

Các kết quả được thể hiện trong bảng dưới đây.

Ví dụ	Độ ổn định trao đổi chất trong vi lập thể gan người (mL/phút/mg protein)
16	0,018
17	0,0025
51	0,016

Thử nghiệm 4: Thử nghiệm dự đoán chu kỳ bán rã ở người

Nửa đời biến mất của của hợp chất theo sáng chế ở người được dự đoán như được đề cập dưới đây.

Hợp chất theo sáng chế được tiêm tĩnh mạch cho chuột cống dưới dạng dung dịch nước chứa axit clohydric 0,01 mol/L. Máu được thu thập vào 5 phút, 15 phút, 30 phút, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, và 24 giờ sau khi tiêm. Plasma thu được từ máu được thu thập, nồng độ thuốc trong plasma được đo bằng LC-MS, và thể tích phân phối của chuột cống được tính từ sự chuyển đổi nồng độ.

Tỷ lệ phân đoạn không liên kết của hợp chất theo sáng chế trong huyết thanh người hoặc chuột cống được đo bằng phương pháp lọc máu cân bằng.

Chu kỳ bán rã ở người được tính theo công thức sau đây sử dụng các kết quả của thể tích phân phối của chuột cống, tỷ lệ phân đoạn không liên kết trong huyết thanh người hoặc chuột cống, và độ ổn định trao đổi chất trong vi lập thể gan người thu được trong Thử nghiệm 3-2.

- Thể tích phân phối của người = Thể tích phân phối của chuột cống x Tỷ lệ phân đoạn không liên kết trong huyết thanh người / Tỷ lệ phân đoạn không liên kết trong huyết thanh chuột cống

- Độ thanh thải gan người = (Lưu lượng máu ở gan người x Tỷ lệ phân đoạn không liên kết trong huyết thanh người x 56,7 x Độ ổn định trao đổi chất trong vi lập thể gan người) / (Lưu lượng máu ở gan người + Tỷ lệ phân đoạn không liên kết trong huyết thanh người x 56,7 x Độ ổn định trao đổi chất trong vi lập thể gan người)

- Chu kỳ bán rã ở người = 0,693 x Thể tích phân phối của người / Độ thanh thải gan người

Các kết quả được thể hiện trong bảng dưới đây.

Ví dụ	Chu kỳ bán rã được dự đoán (h)
16	3
17	27
51	6

Thử nghiệm 5: Đánh giá hoạt tính ức chế đối với kênh hERG

Hoạt tính ức chế của hợp chất theo sáng chế đối với kênh hERG được đo bằng phương pháp kẹp ráp nối toàn bộ tế bào với hệ thống kẹp ráp nối tự động sử dụng tế bào CHO trong đó kênh hERG liên quan đến việc kích hoạt nhanh chóng ở người dòng điện kali chỉnh lưu chậm (I_{Kr}) được biểu thị cường bức.

(Điều chế huyền phù tế bào)

Các tế bào hERG-CHO được mua từ ChanTest Cop. được nuôi cấy trong máy áp CO_2 ở 37°C , và được phân tách khỏi bình bằng trypsin ngay trước khi đo dòng hERG để điều chế huyền phù tế bào.

(Điều chế dung dịch)

Chất lỏng ngoại bào và nội bào được sử dụng trong phép đo được chuẩn bị như sau.

Chất lỏng ngoại bào: CaCl_2 2 mmol/L, MgCl_2 1 mmol/L, HEPES 10 mmol/L, KCl 4 mmol/L, NaCl 145 mmol/L, Glucoza 10 mmol/L

Chất lỏng nội bào: HEPES 10 mmol/L, EGTA 10 mmol/L, KCl 20 mmol/L, KF 130 mmol/L

Dung dịch hợp chất thử nghiệm: Hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO để đạt được nồng độ là 2 mmol/L hoặc 20 mmol/L để điều chế dung dịch hợp chất thử nghiệm. Dung dịch hợp chất thử nghiệm được pha loãng thêm 200 lần bằng chất lỏng ngoại bào, và được pha loãng nối tiếp bằng chất lỏng ngoại bào để điều chế dung dịch hợp chất thử nghiệm ở mỗi nồng độ mà cần thiết để tính giá trị IC_{50} của ức chế hERG.

(Đo giá trị dòng điện và phân tích dữ liệu)

Huyền phù tế bào, chất lỏng ngoại bào, chất lỏng nội bào, và đĩa đo được thiết lập trong hệ thống kẹp ráp nối tự động, và dòng điện hERG được đo bằng phương pháp kẹp ráp nối toàn bộ tế bào. Giao thức điện áp là như sau: điện thế giữ được điều chỉnh thành -80 mV, xung khử cực được bố trí ở -50 mV đến +20 mV trong 5 giây, xung phân cực lại được bố trí ở -50 mV trong 5 giây, sau đó điện thế được quay trở lại điện thế giữ. Mỗi khoảng thời gian xung là 15 giây. Phân tích dữ liệu được thực hiện với Qube Assay

Software (Sophion Sophion). Thử nghiệm được thực hiện bằng cách áp dụng tăng dần 4 nồng độ của mỗi hợp chất thử nghiệm, và giá trị trung bình của dòng điện đỉnh cực đại phía sau thu được từ 3 lần kích thích cuối cùng trong mỗi nồng độ được xác định là dữ liệu đánh giá. Dựa trên tỷ lệ ức chế dòng điện đối với dòng điện được áp trước ở mỗi nồng độ của mỗi hợp chất thử nghiệm, giá trị IC_{50} được tính bằng phương trình Hill nhờ phần mềm.

Các kết quả được thể hiện trong bảng dưới đây.

Ví dụ	IC_{50} ức chế hERG ($\mu\text{mol/L}$)	IC_{50} ức chế hERG (nmol/L)/ 5-HT _{2A} Ki (nmol/L)	IC_{50} ức chế hERG (nmol/L)/ 5-HT ₇ Ki (nmol/L)
1	4,8	2401	1896
2	7,4	3575	796
3	>10	>2122	>1922
4	7,1	19617	10367
5	1,1	1810	455
6	1,5	1958	265
7	3,5	22975	3526
8	4,2	3088	677
9	5,4	12480	3453
10	3,6	2135	1351
11	10,5	7172	2034
12	2,2	1313	319
13	2,9	629	143
14	9,6	1754	656
16	4,8	1939	814
17	2,8	3381	567
18	4,1	1637	1097
19	>10	>7705	>4405
20	4,2	8787	2849

21	15,3	4529	4520
22	>10	>4475	>1726
23	>10	>5520	>1266
24	5,5	5203	4988
25	>10	>1563	>1307
26	>10	>172	>453
27	>10	>968	>899
29	0,9	830	341
30	1,2	1441	182
31	3,1	3169	2694
33	2,2	8013	1374
34	7,3	11440	1578
35	4,3	2888	1143
36	1,3	1504	1361
37	>10	>10968	>9375
38	>10	>1200	>1036
39	4,7	5934	6462
40	9,9	9377	8589

41	6,7	1461	3821
42	6,4	3022	2583
43	7,0	6091	1613
44	6,4	12428	1977
45	>10	>665	>442
46	5,7	6053	1373
47	5,4	1954	607
48	2,9	4870	1090
49	>10	>1017	>442
50	6,2	1563	458
51	6,9	2536	3665

53	7,2	6616	5125
54	7,4	3685	2855
55	7,4	6575	84634
56	2,1	1805	5341
57	6,2	3785	717
58	>10	>188	>516
59	>10	>224	>738
61	>10	>916	>790
62	5,4	9970	1944
63	14,5	4677	2101
64	>10	>6551	>4214
65	>10	>2477	>1314
66	>10	>12871	>1865
67	>10	>1632	>11030
69	>10	>16548	>6545
70	>10	>4913	>2739
71	>10	>4452	>1624
72	9,9	6029	933
74	6,7	2795	991
75	3,8	3881	1051
76	>10	>1394	>697

Thử nghiệm 6: Thử nghiệm điều hòa sợ hãi

Chuột cống SD đực được sử dụng. Để điều chế dung dịch sử dụng, hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong axit clohydric 0,01 mol/L, và dung dịch nước được sử dụng.

Thử nghiệm điều hòa sợ hãi được tiến hành như được đề cập dưới đây sử dụng Image J FZ2 cho thử nghiệm điều hòa sợ hãi theo ngữ cảnh và được giám sát từ O'HARA & CO., LTD.

Một con vật được đặt vào buồng được bố trí trong Image J FZ2 cho thử nghiệm điều hòa sợ hãi theo ngữ cảnh và được giám sát, và việc kích thích điện được áp dụng 7 lần ở 0,5 mA trong 10 giây. Sau đó, một con chuột nhẹ nhàng được đưa ra khỏi buồng, và

vào ngày kế tiếp, dung dịch sử dụng (dung môi hoặc dung dịch hợp chất thử nghiệm) được tiêm dưới da, con vật được đặt trong buồng sau 30 phút. Tỷ lệ phần trăm của thời gian phản ứng đóng băng từ khi con vật được đặt trong buồng đến 300 giây sau được sử dụng làm kết quả thử nghiệm.

Phân tích kết quả thử nghiệm được thực hiện như sau.

So sánh nhiều tham số của Dunnett được thực hiện trên cả nhóm sử dụng hợp chất thử nghiệm và nhóm sử dụng dung môi (mức có nghĩa: 5% trên cả hai phía). Khi nhóm sử dụng hợp chất thử nghiệm cho thấy sự ngăn chặn đáng kể thời gian phản ứng đóng băng, so với nhóm sử dụng dung môi, nó được xem là thể hiện hiệu quả giải lo âu.

Các kết quả của thử nghiệm sử dụng hợp chất theo Ví dụ 17 này được thể hiện trên Fig.1.

Thử nghiệm 7: Đo lượng axit glutamic giải phóng trong não chuột

Một ống thông được đặt ở vị trí vỏ não trước trán trong chuột cống Wistar đực, và con chuột này được cho trải qua thử nghiệm sau khoảng thời gian hồi phục ít nhất 1 tuần.

Để hiệu chỉnh cảm biến sinh học, dung dịch axit glutamic 5 mM và dung dịch axit ascorbic 100 mM đã được sử dụng. Axit glutamic giải phóng được đo bằng cảm biến sinh học mà đã được hiệu chỉnh. Việc đo được bắt đầu 12 giờ hoặc muộn hơn sau khi cảm biến sinh học được đưa vào ống thông dẫn hướng. Sau khi sử dụng hợp chất thử nghiệm, việc đo được thực hiện trong 2 giờ hoặc lớn hơn.

Lượng trung bình của axit glutamic giải phóng vào 30 phút trước khi sử dụng được sử dụng làm tiêu chuẩn, và diện tích dưới đường cong được tính toán vào 2 giờ sau khi sử dụng. Dữ liệu của nhóm sử dụng hợp chất được so với dữ liệu của nhóm sử dụng dung môi.

Các giá trị trung bình của mỗi nhóm được so sánh bằng thử nghiệm so sánh nhiều tham số của Dunnett, và khi nhóm sử dụng hợp chất thử nghiệm thể hiện giá trị cao đáng kể so với nhóm sử dụng dung môi, nó được coi là cho thấy tác dụng thúc đẩy giải phóng axit glutamic (mức có nghĩa: 5% ở cả hai phía).

Các kết quả của thử nghiệm sử dụng hợp chất theo Ví dụ 17 này được thể hiện

trên Fig.2.

Thử nghiệm 8: Đánh giá hoạt tính gắn kết đối với đối với thụ thể liên quan đến tác dụng phụ

Ái lực liên kết của hợp chất theo sáng chế đối với thụ thể liên quan đến tác dụng phụ, như thụ thể adrenergic $\alpha 1A$, có thể được đo bằng phương pháp sau đây.

Thử nghiệm đánh giá sự gắn kết được thực hiện như sau với đoạn màng tế bào CHO trong đó thụ thể đích ở người được biểu hiện. Hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong dimethylsulfoxit (DMSO), mỗi mẫu màng thụ thể được pha loãng bằng dung dịch đệm, và phối tử được gắn nhãn [3H] mà có ái lực liên kết mạnh với mỗi thụ thể đích được trộn. Mỗi hỗn hợp được nuôi cấy ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung nhanh vào đĩa lọc sợi thủy tinh (Multiscreen FB, Millipore, Inc.), và được lọc trong chân không. Độ phóng xạ còn lại trên bộ lọc được đo bằng máy đếm độ nhấp lóng (PerkinElmer, Inc.). Tỷ lệ ức chế liên kết được tính từ công thức sau đây. Hợp chất đối chứng mà có ái lực liên kết mạnh với thụ thể đích được sử dụng để tính toán lượng gắn kết không đặc hiệu với mẫu màng thụ thể, thay vì hợp chất thử nghiệm.

Tỷ lệ ức chế liên kết với thụ thể đích (%) = $100 - 100 \times \frac{\{(\text{Lượng liên kết của phối tử được gắn nhãn } [^3H] \text{ với sự có mặt của hợp chất thử nghiệm}) - (\text{Lượng liên kết của phối tử được gắn nhãn } [^3H] \text{ với sự có mặt của hợp chất đối chứng nồng độ } 10 \mu\text{mol/L})\}}{\{(\text{Lượng liên kết của phối tử được gắn nhãn } [^3H] \text{ mà không có mặt hợp chất thử nghiệm}) - (\text{Lượng liên kết của phối tử được gắn nhãn } [^3H] \text{ với sự có mặt của hợp chất đối chứng nồng độ } 10 \mu\text{mol/L})\}}$

Thử nghiệm 9: Đánh giá khả năng có thể dời chuyển trong não (thử nghiệm khả năng có thể dời chuyển trong não ở chuột cống)

Trong thử nghiệm này, khả năng có thể dời chuyển trong não của hợp chất theo sáng chế được đánh giá bằng phương pháp sau đây. Hợp chất theo sáng chế được tiêm dưới da như dung dịch trong nước muối, hoặc được dùng qua đường miệng như huyền phù trong methyl xenluloza đối với chuột cống SD hoặc WKY 7 tuần tuổi. Huyết tương và não được thu thập vào 0,5 giờ, 1 giờ, hoặc 2 giờ sau khi sử dụng để đo nồng độ thuốc

trong huyết tương và não bởi LC-MS.

Tỷ lệ gắn kết của hợp chất theo sáng chế với protein huyết tương và não được đo bằng phương pháp lọc máu cân bằng.

Kp,uu,brain (tỷ lệ nồng độ thuốc không gắn kết giữa não/huyết tương) có thể được tính bằng cách áp dụng nồng độ hợp chất trong huyết tương và não và tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương và não thu được từ thử nghiệm nêu trên vào công thức sau đây.

$$Kp,uu,brain = \frac{(\text{Nồng độ hợp chất trong não} \times (100 - \text{tỷ lệ gắn kết với protein não} (\%)))}{100} / \frac{(\text{Nồng độ hợp chất trong huyết tương} \times (100 - \text{tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương} (\%)))}{100}$$

Các kết quả của Thử nghiệm 9 được thể hiện trong bảng sau đây.

Ví dụ	Kp,uu,brain		Ví dụ	Kp,uu,brain
2	0,35		21	0,54
16	1,32		23	1,47
17	0,58		41	0,63
18	0,56		51	1,26
19	0,33		63	0,35

Thử nghiệm 10: Đánh giá thử nghiệm bất nguy cơ gây độc cho gan (Dansyl glutathione (dGSH))

Hợp chất theo sáng chế được chuyển hóa trong vi lập thể gan, và từ chất chuyển hóa thu được, chất chuyển hóa phản ứng mà phản ứng với dansyl glutathione (dGSH) được phát hiện và được định lượng như phương pháp sau đây. Phép đo được thực hiện bằng robot sàng lọc (Tecan) cho phản ứng chuyển hóa, và bằng hệ thống UPLC phát hiện huỳnh quang (Waters) cho nồng độ liên kết chất chuyển hóa dGSH.

(Điều chế dung dịch)

Hợp chất theo sáng chế được hòa tan trong DMSO để điều chế dung dịch hợp chất thử nghiệm nồng độ 10 mmol/L. 7,6 mL dung dịch đệm kali phosphat (500 mmol/L, pH 7,4), 1,9 mL vi lập thể gan người (Xenotech, 20 mg protein/mL), và 1,27 mL nước tinh khiết được trộn để điều chế dung dịch vi lập thể. 0,67 mL nước tinh khiết được bổ sung

vào 3,78 mL dung dịch vi lập thể để điều chế dung dịch vi lập thể (dGSH(-)). 1,14 mL dung dịch dGSH (20 mmol/L) được bổ sung vào 6,48 mL dung dịch vi lập thể để điều chế dung dịch vi lập thể (dGSH(+)). 80,9 mg NADPH được hòa tan trong 30 mL nước tinh khiết để điều chế dung dịch đồng yếu tố. 33 mg tris(2-carboxyethyl)phosphin (TECP) được hòa tan trong 115 mL metanol để điều chế dung dịch dừng phản ứng.

(Phản ứng)

12 μ L dung dịch hợp chất thử nghiệm được trộn với 388 μ L nước tinh khiết, và hỗn hợp được phân phối 50 μ L mỗi loại vào 6 lỗ của đĩa 96 lỗ. 6 lỗ được chia thành 3 nhóm mỗi nhóm 2 lỗ, và mỗi nhóm được đặt tên là "nhóm phản ứng", "nhóm không phản ứng", và "nhóm không dGSH". Dung dịch vi lập thể (dGSH(+)) được bổ sung vào "nhóm phản ứng" và "nhóm không phản ứng", và dung dịch vi lập thể (dGSH(-)) được bổ sung vào "nhóm không dGSH" mỗi loại 50 μ L. Dung dịch đồng yếu tố được bổ sung vào "nhóm phản ứng" và "nhóm không dGSH", và nước tinh khiết được bổ sung vào "nhóm không phản ứng" mỗi loại 50 μ L. Sau khi được nuôi cấy ở 37°C trong 60 phút, dung dịch dừng phản ứng được bổ sung vào mỗi loại 450 μ L để làm dừng phản ứng. Nước tinh khiết được bổ sung vào "nhóm phản ứng" và "nhóm không dGSH", và dung dịch đồng yếu tố được bổ sung vào "nhóm không phản ứng" mỗi loại 50 μ L. Đĩa được làm lạnh ở -20°C trong 1 giờ, và các dung dịch được làm ly tâm (4000 rpm, 10 phút). Các chất nổi được thu thập vào một đĩa khác và được phân tích.

(Phân tích)

Nồng độ gắn kết chất chuyển hóa dGSH được đo bằng các điều kiện sau đây, sử dụng hệ thống UPLC phát hiện huỳnh quang.

Cột: Waters ACQUITY UPLC BEHC18 1,7 μ m 2,1 x 10 mm

Dung môi rửa giải: A, dung dịch axit formic 0,2%; B, axit formic 0,2%/axetonitril

Gradient: B, 20% (0 phút) -> 70% (9,33 phút) -> 90% (10,63 phút) -> 20% (11 phút) -> 20% (14 phút)

Cường độ huỳnh quang đã được hiệu chỉnh với thành phần dung môi hữu cơ tại thời điểm rửa giải vì cường độ huỳnh quang thay đổi phụ thuộc vào thành phần dung môi

hữu cơ.

Các kết quả của Thử nghiệm 10 được thể hiện trong bảng sau đây.

Ví dụ	Nồng độ gắn kết chất chuyển hóa dGSH (μM)		Ví dụ	Nồng độ gắn kết chất chuyển hóa dGSH (μM)
1	N.D.		39	N.D.
2	0,127		40	0,125
3	N.D.		41	N.D.
4	0,165		42	N.D.
5	N.D.		43	0,177
6	N.D.		44	0,096
7	N.D.		45	N.D.
8	0,223		46	0,156
9	N.D.		47	N.D.
10	N.D.		48	N.D.
11	N.D.		49	0,45
12	N.D.		50	N.D.
13	0,214		51	N.D.
14	0,089		53	0,063
16	N.D.		54	N.D.
17	N.D.		55	0,057
18	N.D.		56	0,514
19	0,175		57	N.D.
20	1,661		58	N.D.
21	0,133		59	N.D.
22	0,509		61	N.D.
23	0,173		62	0,857
24	7,645		63	0,268
25	N.D.		64	0,432
26	N.D.		65	0,112

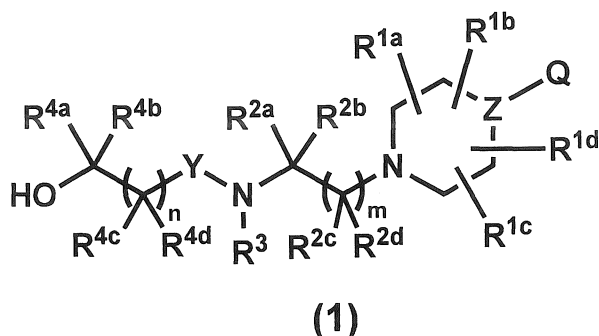
27	N.D.		66	0,222
29	0,091		67	0,113
30	0,101		69	N.D.
31	N.D.		70	0,257
33	N.D.		71	0,132
34	0,268		72	0,147
35	0,153		74	N.D.
36	0,161		75	N.D.
37	0,108		76	N.D.
38	N.D.			
(N.D. nghĩa là giới hạn phát hiện dưới)				

Khả năng áp dụng công nghiệp

Hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính đối kháng đối với thụ thể serotonin 5-HT_{2A} và thụ thể serotonin 5-HT₇, và do đó, hợp chất theo sáng chế hữu ích làm được phẩm để điều trị bệnh tâm thần kinh.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (1):



hoặc muối được dụng của nó,

trong đó

Z là nguyên tử nitơ hoặc -CR^A-;

Y là carbonyl hoặc sulfonyl;

m là 1, 2, 3, hoặc 4;

n là 0, 1, 2, hoặc 3;

miễn là khi Y là sulfonyl, n không là 0;

R^A là hydro, hydroxy, C₁₋₆ alkyl, hoặc C₁₋₆ alkoxy;

mỗi R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, và R^{1d} độc lập là hydro, hydroxy, halogen, hoặc C₁₋₆ alkyl được thế tùy ý bằng 1 đến 3 halogen giống hoặc khác nhau;

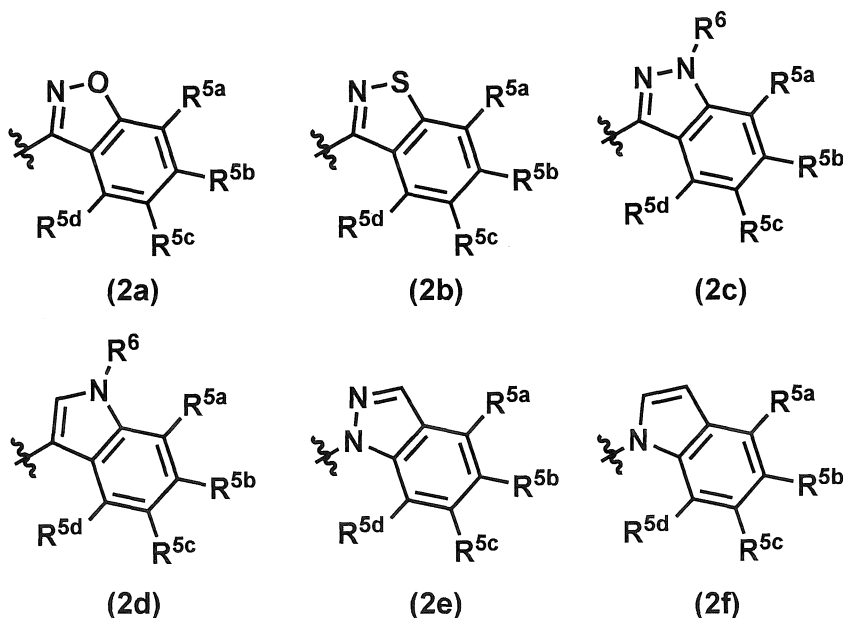
mỗi R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, và R^{2d} độc lập là, và mỗi trong số R^{2c} hoặc mỗi trong số R^{2d} là độc lập khi R^{2c} hoặc R^{2d} tồn tại ở dạng số nhiều, hydro, halogen, hoặc C₁₋₆ alkyl (trong đó alkyl có thể được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C₃₋₈ xycloalkyl, và C₁₋₆ alkoxy), miễn là khi mỗi R^{2a} và R^{2b}, hoặc R^{2c} và R^{2d} mà gắn vào cùng nguyên tử cacbon độc lập là C₁₋₆ alkyl nêu trên, chúng có thể được kết hợp cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo thành vòng carbocycle no có từ 3 đến 6 cạnh;

R³ là C₁₋₆ alkyl, trong đó alkyl có thể được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, C₃₋₈ xycloalkyl, và C₁₋₆ alkoxy;

mỗi R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , và R^{4d} độc lập là, và mỗi trong số R^{4c} hoặc mỗi trong số R^{4d} độc lập khi R^{4c} hoặc R^{4d} tồn tại ở dạng số nhiều là, hydro, halogen, C_{1-6} alkyl (trong đó alkyl có thể được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, C_{3-8} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl este, và amino được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 C_{1-6} alkyl giống hoặc khác nhau (trong đó alkyl có thể được thế tùy ý bằng oxo)), C_{2-6} alkynyl, hoặc amino (trong đó amino có thể được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 C_{1-6} alkyl giống hoặc khác nhau); miễn là khi bất kỳ hai trong số mỗi R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , và R^{4d} độc lập là C_{1-6} alkyl nêu trên, chúng có thể được kết hợp cùng với nguyên tử cacbon hoặc các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo thành vòng carbocycle no có từ 3 đến 6 cạnh hoặc heterocycle no có từ 4 đến 6 cạnh trong đó khi các nhóm C_{1-6} alkyl nêu trên có phần tử thế, phần tử thế này có thể được bao gồm như thành phần vòng của carbocycle hoặc heterocycle;

miễn là khi Y là sulfonyl và n là 1, bất kỳ một trong số R^{4c} hoặc R^{4d} là hydro; và khi Y là sulfonyl và n là 2 hoặc 3, bất kỳ một trong số R^{4c} hoặc R^{4d} mà liên kết với nguyên tử cacbon liền kề với Y là hydro; và

vòng Q là nhóm trong số các công thức (2a), (2b), (2c), (2d), (2e), hoặc (2f) sau đây:



trong đó

mỗi R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , và R^{5d} độc lập là hydro, halogen, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy (trong đó mỗi alkyl và alkoxy độc lập có thể được thế tùy ý bằng 1 đến 3 halogen giống hoặc khác nhau), hoặc amino được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 C_{1-6} alkyl giống hoặc khác nhau; và

R^6 là hydro, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{3-8} xycloalkyl, trong đó mỗi alkyl và xycloalkyl độc lập có thể được thế tùy ý bằng 1 đến 3 halogen giống hoặc khác nhau.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , và R^{1d} là hydro.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , và R^{2d} là hydro.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó m là 1.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là C_{1-6} alkyl.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z là $-CR^A-$.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^A là hydro.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , và R^{5d} độc lập là hydro, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{5a} , R^{5c} , và R^{5d} là hydro.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{5b} là hydro, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^6 là hydro.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , và R^{4d} độc lập là, và mỗi trong số R^{4c} hoặc mỗi trong số

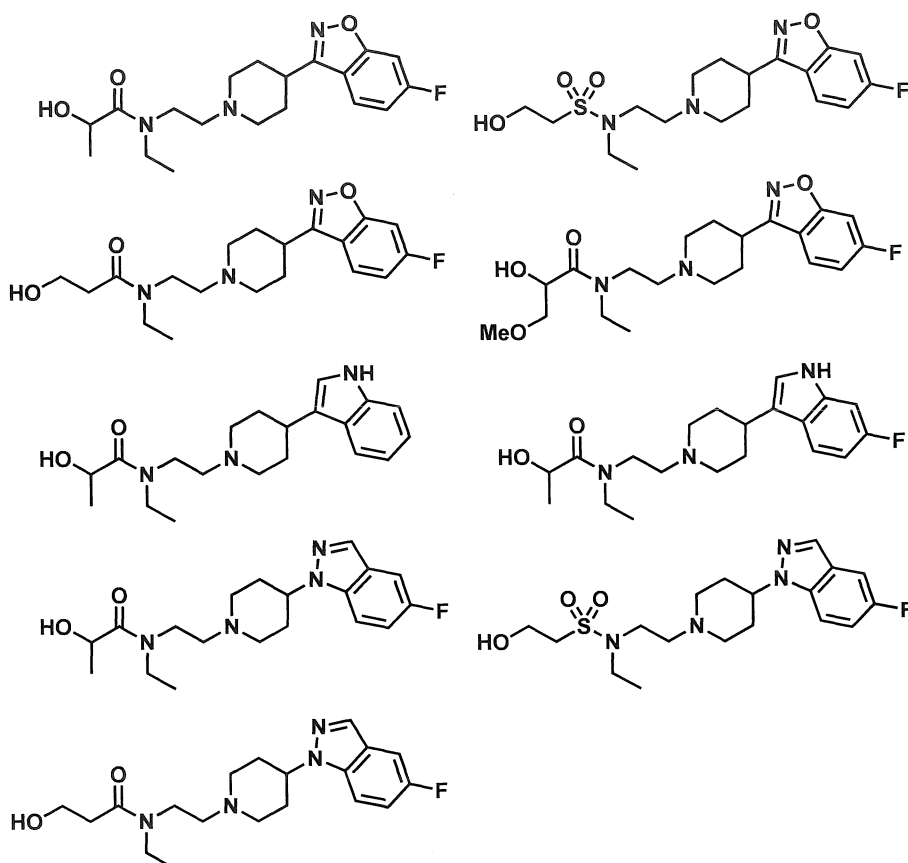
R^{4d} độc lập khi R^{4c} hoặc R^{4d} tồn tại ở dạng số nhiều là, hydro, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó alkyl có thể được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, và C_{1-6} alkoxy.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó n là 0 hoặc 1.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Y là carbonyl.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Y là sulfonyl.

16. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



17. Thuốc bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, hoặc muối dược dụng của nó, làm hoạt chất.

18. Dược phẩm để điều trị bệnh tâm thần hoặc bệnh hệ thần kinh trung tâm, bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, hoặc muối dược dụng của nó, làm

hoạt chất.

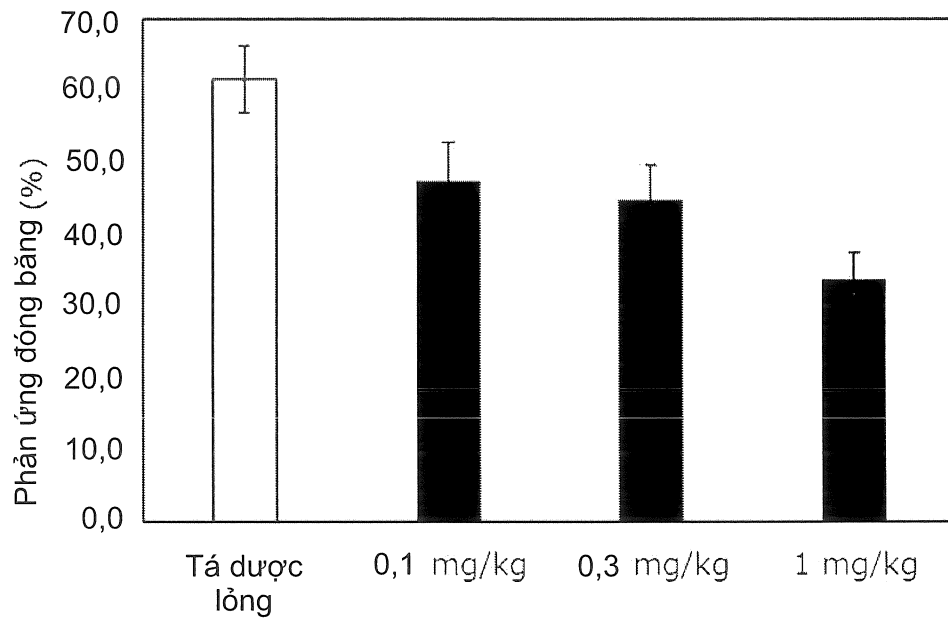
19. Dược phẩm để điều trị bệnh tâm thần hoặc bệnh hệ thần kinh trung tâm, bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với ít nhất một thuốc được chọn từ nhóm bao gồm thuốc để điều trị rối loạn phát triển như rối loạn phổ tự kỷ và rối loạn tăng động giảm chú ý, thuốc chống loạn thần và thuốc chữa tâm thần phân liệt, thuốc để điều trị rối loạn lưỡng cực, thuốc chống trầm cảm, thuốc an thần, thuốc để điều trị rối loạn ám ảnh cưỡng chế, thuốc để điều trị rối loạn căng thẳng như rối loạn căng thẳng sau chấn thương, thuốc để điều trị rối loạn tâm trạng, thuốc để điều trị rối loạn ăn uống, thuốc để điều trị rối loạn giấc ngủ như chứng mất ngủ, chứng ngủ rũ, hội chứng ngưng thở khi ngủ, và rối loạn nhịp sinh học, thuốc để điều trị rối loạn chức năng tình dục, thuốc để điều trị sự lệ thuộc thuốc, thuốc để điều trị chứng mất trí như bệnh Alzheimer, thuốc để điều trị triệu chứng tâm lý và hành vi kết hợp với chứng mất trí, thuốc cải thiện tuần hoàn và chuyển hóa não, thuốc để điều trị rối loạn chuyển động như bệnh Parkinson, thuốc giảm đau, thuốc chống động kinh, thuốc chống co giật, thuốc trị đau nửa đầu, thuốc gây mê, và chất kích thích trung tâm.

20. Dược phẩm để điều trị bệnh tâm thần hoặc bệnh hệ thần kinh trung tâm, bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, hoặc muối dược dụng của nó, làm hoạt chất, trong đó dược phẩm được sử dụng trong điều trị đồng thời với ít nhất một thuốc được chọn từ nhóm bao gồm thuốc để điều trị rối loạn phát triển như rối loạn phổ tự kỷ và rối loạn tăng động giảm chú ý, thuốc chống loạn thần và thuốc chữa tâm thần phân liệt, thuốc để điều trị rối loạn lưỡng cực, thuốc chống trầm cảm, thuốc an thần, thuốc để điều trị rối loạn ám ảnh cưỡng chế, thuốc để điều trị rối loạn căng thẳng như rối loạn căng thẳng sau chấn thương, thuốc để điều trị rối loạn tâm trạng, thuốc để điều trị rối loạn ăn uống, thuốc để điều trị rối loạn giấc ngủ như chứng mất ngủ, chứng ngủ rũ, hội chứng ngưng thở khi ngủ, và rối loạn nhịp sinh học, thuốc để điều trị rối loạn chức năng tình dục, thuốc để điều trị sự lệ thuộc thuốc, thuốc để điều trị chứng mất trí như bệnh Alzheimer, thuốc để điều trị triệu chứng tâm lý và hành vi kết hợp với chứng mất trí, thuốc cải thiện tuần hoàn và chuyển hóa não, thuốc để điều trị rối loạn chuyển động như

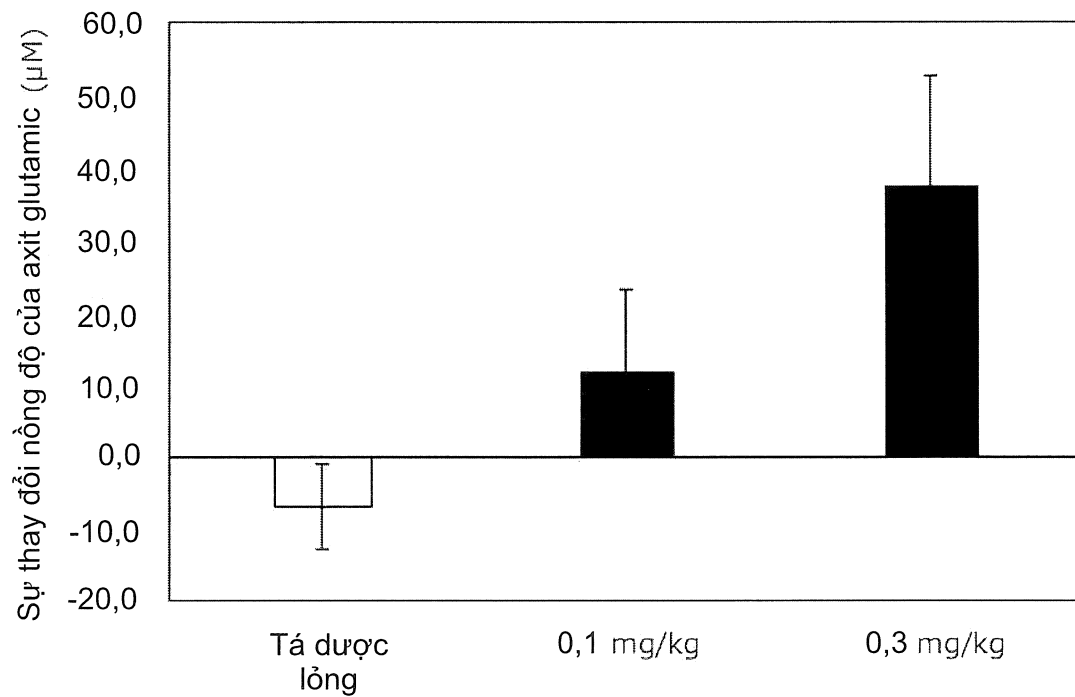
bệnh Parkinson, thuốc giảm đau, thuốc chống động kinh, thuốc chống co giật, thuốc trị đau nửa đầu, thuốc gây mê, và chất kích thích trung tâm.

1/2

[Fig. 1]



[Fig. 2]



2/2

[Fig. 3]

