



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

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

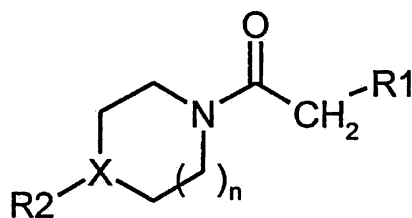
(11) 
1-0019795

(51)⁷ **C07D 211/16, 211/18, 211/22, 295/185, (13) B**
401/04, 207/08, A61K 31/451, 31/495,
A61P 31/04

-
- | | | | |
|------|---|------------|--------------------|
| (21) | 1-2015-02671 | (22) | 20.12.2013 |
| (86) | PCT/EP2013/077732 | 20.12.2013 | (87) WO2014/096378 |
| (30) | 12/03548 | 21.12.2012 | FR |
| (45) | 25.09.2018 | 366 | (43) 25.09.2015 |
| (73) | UNIVERSITE DE DROIT ET DE LA SANTE DE LILLE 2 (FR)
42 rue Paul Duez, F-59800 Lille, France | | |
| (72) | WILLAND, Nicolas (FR), DEPREZ, Benoit (FR), BAULARD, Alain (BE),
BRODIN, Priscille (FR), FLIPO, Marion (FR), MAINGOT, Lucie (GB) | | |
| (74) | Công ty TNHH Ban Ca (BANCA) | | |
-

(54) **HỢP CHẤT DỊ VÒNG NITƠ VÀ N-AXYL HÓA BẢO HÒA CÓ TÁC DỤNG LÀM TĂNG HOẠT TÍNH CỦA CHẤT KHÁNG SINH CÓ HOẠT TÍNH ĐỐI VỚI MYCOBACTERIA**

(57) **Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I):**



(I)

trong đó $n = 0$ hoặc 1 , R_1 là chuỗi alkyl tùy ý được thế, cụ thể là chuỗi alkyl được thế, cụ thể là được thế bằng flo, X được chọn từ N và CH , và R_2 được chọn từ phenyl và benzyl tùy ý được thế, trong đó các dị vòng có 6 đỉnh chứa một, hai hoặc ba nguyên tử nitơ. Hợp chất theo sáng chế được dùng làm thuốc, ở dạng kết hợp với chất kháng sinh có hoạt tính đối với vi khuẩn và/hoặc mycobacteria, hợp chất theo sáng chế làm tăng hoạt tính của chất kháng sinh này, cụ thể là trong điều trị bệnh do nhiễm vi khuẩn và mycobacteria chẳng hạn như bệnh lao.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất dùng để điều trị bệnh do nhiễm khuẩn và nhiễm mycobacteria, chẳng hạn như bệnh lao, bệnh phong và bệnh do nhiễm mycobacteria không điển hình.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất mới mà có thể được sử dụng làm thuốc, cụ thể là làm thuốc trong điều trị bệnh do nhiễm khuẩn và nhiễm mycobacteria chẳng hạn như, bệnh lao, bệnh phong và bệnh do nhiễm mycobacteria không điển hình.

Sáng chế cũng đề cập đến các dược phẩm chứa, ít nhất một trong số các hợp chất được đề cập ở trên và tùy ý chất kháng sinh có hoạt tính chống lại vi khuẩn và/hoặc mycobacteria, làm thành phần hoạt tính, đặc biệt là kháng sinh có thể kích hoạt thông qua con đường EthA, đặc biệt hơn là chất kháng sinh được chọn từ họ thioamit, ví dụ ethionamit hoặc prothionamit.

Sáng chế cũng đề cập đến các sản phẩm (các kit) chứa ít nhất một trong số các hợp chất được đề cập ở trên và ít nhất một kháng sinh có hoạt tính chống lại vi khuẩn và/hoặc mycobacteria, đặc biệt là chất kháng sinh có thể kích hoạt thông qua con đường EthA, đặc biệt hơn là chất kháng sinh được chọn từ họ thioamit, ví dụ ethionamit hoặc prothionamit, làm sản phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng biệt hoặc phân bố theo thời gian, trong trị liệu bệnh lao, bệnh phong hoặc bệnh do nhiễm mycobacteria thông thường.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh lao giết chết 2 triệu người mỗi năm trên thế giới. Dịch bệnh AIDS và sự xuất hiện các chủng đa kháng đối với chất kháng sinh góp phần làm trầm trọng thêm căn bệnh này, được tổ chức y tế thế giới xem như nguyên nhân của dịch bệnh ngày càng nguy hiểm trên toàn thế giới và tình trạng sức khỏe nguy cấp trên quy mô toàn cầu.

Ngày nay, sự gia tăng số lượng các chủng vi khuẩn lao *Mycobacterium tuberculosis* được đặc trưng bởi sự đa kháng đối với các chất kháng sinh hàng thứ nhất chẳng hạn như isoniazid (INH) và rifampixin (RIF). Các chất kháng sinh này sau đó đã phải thay thế bằng các chất kháng sinh hàng thứ hai như là ethionamid (ETH) mà các chủng không kháng lại nhưng các chất này có bất lợi là chỉ số trị liệu thấp (chỉ số trị liệu của một thành phần hoạt tính là tỷ số giữa liều trị liệu và liều gây độc).

Một chiến lược bao gồm việc làm tăng hoạt tính của ethionamid (ETH) bằng cách kết hợp nó với một hợp chất cụ thể đã được xem xét. Trên thực tế, ETH là tiền thuốc mà được biến đổi *in vivo* thành dạng có hoạt tính trị liệu bởi enzym EthA (xem bài báo “Activation of the prodrug ethionamide is regulated in mycobacteria”, A.R. Baulard *et al.*, Journal of Biological Chemistry, 2000, 275, 28326-28331). Tính kháng lại chất kháng sinh ETH quan sát được xuất phát từ thực tế là chất kìm hãm phiên mã EthR của vi khuẩn bệnh lao *M. tuberculosis* kiểm soát sự biểu hiện của enzym EthA và ngăn cản sự biến đổi ETH thành hoạt chất điều trị bệnh.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất mới có khả năng làm tăng đáng kể hoạt tính của các chất kháng sinh có hoạt tính chống lại bệnh lao, cụ thể là chất kháng sinh được chọn từ họ thioamid, ví dụ như ethionamid hoặc prothionamid.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất các hợp chất chẳng hạn như đã được đề cập trước đó mà, kết hợp với chất kháng sinh có hoạt tính chống lại bệnh lao, được chọn từ họ thioamid, cụ thể là ethionamid và/hoặc prothionamid, và ở liều kháng sinh giống nhau, cho phép đạt được hiệu quả cao hơn hoặc cho phép giảm liều kháng sinh đã đề cập ở trên để đạt được hiệu quả nhất định.

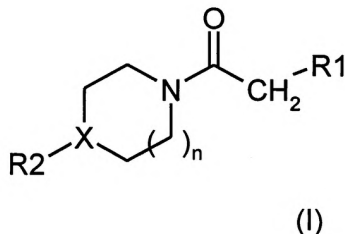
Mục đích khác của sáng chế là đề xuất các hợp chất chẳng hạn như đã được đề cập trước đó mà sản xuất đơn giản và không tốn kém.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất các hợp chất chẳng hạn như đã được đề cập trước đó mà hòa tan tốt trong chất lỏng sinh học.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất các hợp chất chẳng hạn như đã được đề cập trước đó mà có khả năng hoạt hóa cụ thể là theo đường miệng và/hoặc ít gây ra các tác dụng phụ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Để đạt được ít nhất một trong các mục đích nêu trên, sáng chế vì vậy đề xuất các hợp chất có công thức chung (I):



trong đó:

$n = 0$ hoặc 1 ;

R_1 là nhóm $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$;

X được chọn từ N và CH ;

R_2 được chọn từ nhóm sau:

- i. phenyl;
- ii. benzyl;
- iii. phenyl được thế bởi ít nhất là
 - a. chuỗi C1-C4 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;
 - b. chuỗi C1-C4 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh và được thế bởi ít nhất là một nguyên tử flo (F);
 - c. nhóm được chọn từ trong số Cl, F, CF_3 , OCH_3 và OH;
- iv. benzyl được thế bởi ít nhất là
 - a. chuỗi C1-C4 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;
 - b. chuỗi C1-C4 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh và được thế bởi ít nhất là một nguyên tử flo (F); và

v. dị vòng 6 cạnh bao gồm một, hai hoặc ba nguyên tử nitơ.

Thuận lợi nếu, $m = n = 1$. Các thành phần này kết hợp với ethionamit cho thấy hoạt tính đặc biệt trên mycobacteria, cụ thể là trên vi khuẩn lao *M. tuberculosis*.

Thuận lợi nếu, R1 là nhóm $-\text{CH}_2\text{CF}_3$. Các thành phần này thể hiện khả năng làm tăng hoạt tính của ethionamit tốt, cụ thể là trên vi khuẩn lao *M. tuberculosis*.

Thuận lợi nếu, $X = \text{CH}$. Các thành phần này cho thấy hiệu quả cao hơn khi kết hợp với ethionamit, cụ thể là trên vi khuẩn *M. tuberculosis*.

Theo phương án đầu tiên, R2 là nhóm phenyl.

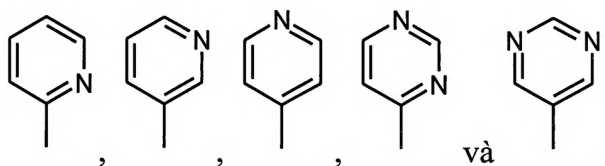
Theo phương án thứ hai, R2 là nhóm benzyl.

Theo phương án thứ ba, R2 là nhóm phenyl được thế bằng ít nhất một nguyên tử F.

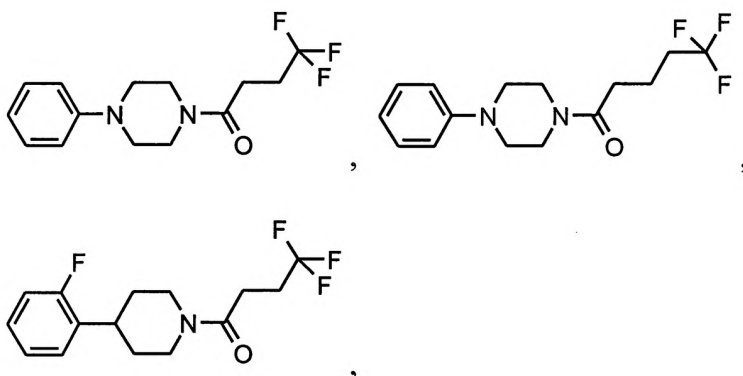
Theo phương án thứ tư, R2 là nhóm phenyl được thế ở vị trí meta so với liên kết với X, bằng Cl, F, CF_3 hoặc CH_3 .

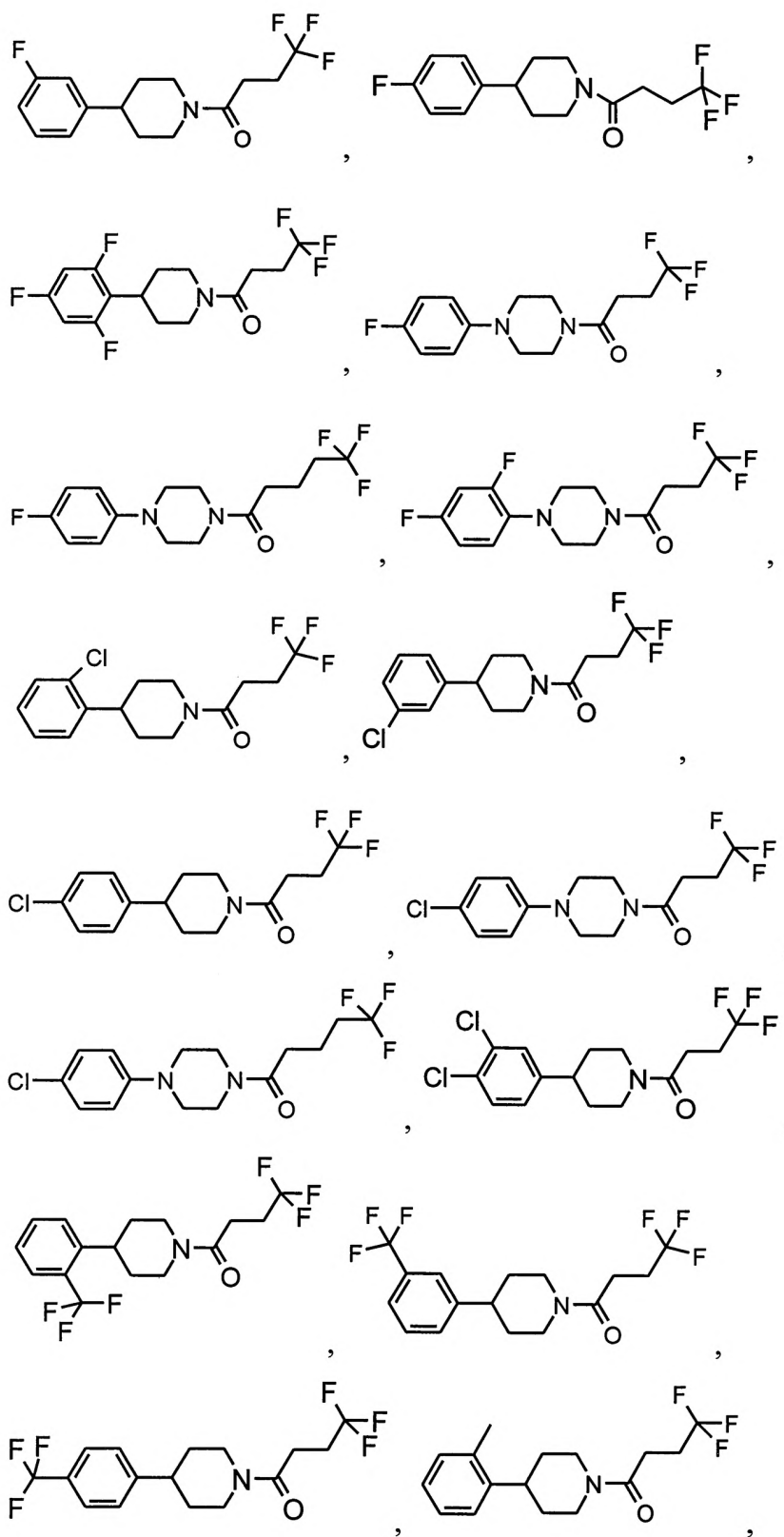
Thuận lợi nếu, R2 là nhóm phenyl được thế ở vị trí para so với liên kết của nó với X bằng một nguyên tử flo F.

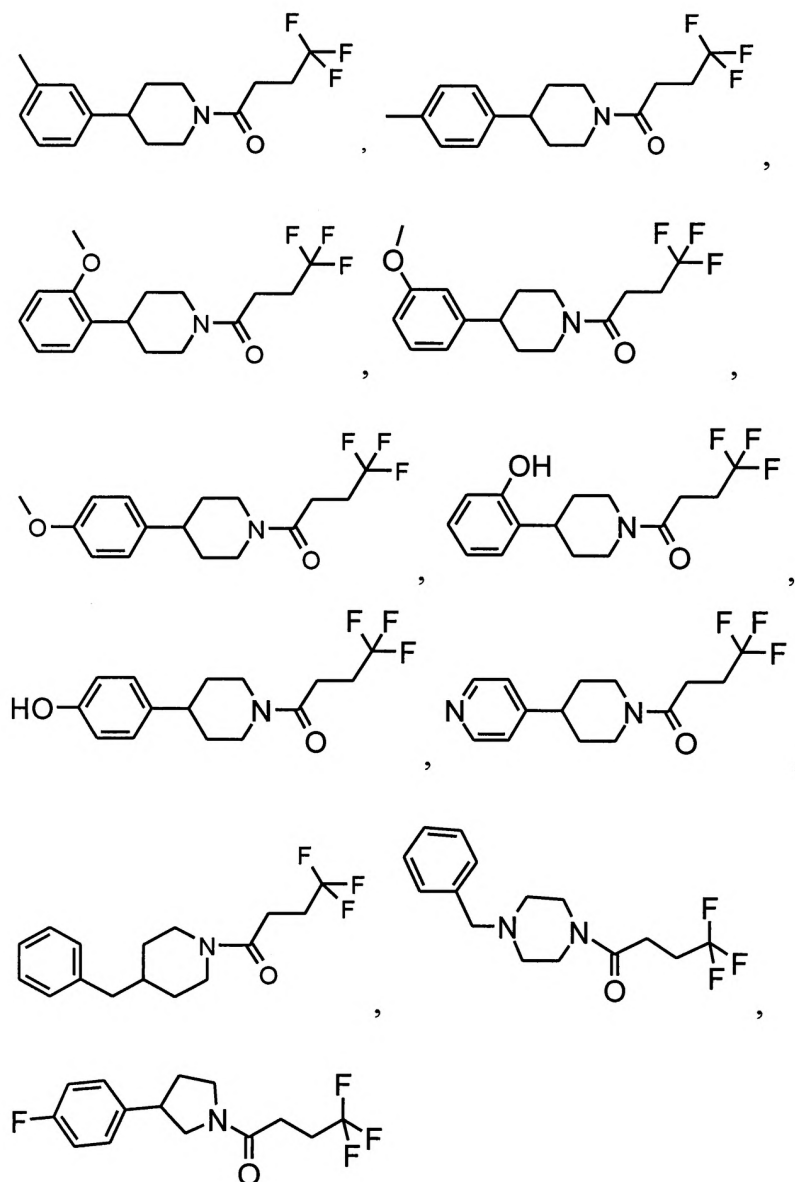
Theo phương án khác, R2 là nhóm được chọn từ các nhóm sau:



Hợp chất theo sáng chế có thể được chọn từ các hợp chất sau:







Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất nêu trên làm thuốc, cụ thể là sử dụng nó trong điều trị bệnh do nhiễm khuẩn và nhiễm mycobacteria, đặc biệt là trong điều trị bệnh lao, bệnh phong hoặc bệnh do nhiễm mycobacteria không điển hình.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa, ít nhất một hợp chất có công thức chung (I) như đã đề cập trước đó và một tá dược được dùng, làm thành phần hoạt tính.

Trong các dược phẩm theo sáng chế, hợp chất hoặc các hợp chất được sử dụng làm (các) thành phần hoạt tính có thể được sử dụng với lượng mà cho phép liều đơn vị chứa xấp xỉ khoảng 0,3mg đến 1g được dùng. Trong các dược phẩm theo sáng chế, chất

kháng sinh hoặc các chất kháng sinh có hoạt tính chống lại mycobacteria, khi có mặt, thuận lợi nếu được sử dụng với lượng cho phép dùng liều đơn vị bằng hoặc thấp hơn liều thường được khuyến nghị bởi tổ chức Y tế thế giới (WHO, Treatment of tuberculosis: Guidelines for National Programs. 2003; WHO/CDS/TB2003.313.), các tổ chức y tế quốc gia hoặc phi chính phủ hoặc các phòng thí nghiệm được có trình độ.

Người có hiểu biết trong lĩnh vực này có thể lựa chọn một hoặc một vài tá dược được dùng tùy thuộc vào con đường sử dụng dược phẩm. Người có hiểu biết trong lĩnh vực này đương nhiên sẽ đảm bảo trong khi thực hiện sao cho tá dược hoặc các tá dược được sử dụng tương thích với các tính chất nội tại đi kèm với chế phẩm theo sáng chế. Hơn nữa, dạng thuốc hoặc dược phẩm (ví dụ dung dịch, huyền phù, nhũ tương, viên nén, viên nang, viên đạn ...) sẽ phụ thuộc vào đường dùng được chọn.

Vì vậy, theo ý nghĩa của sáng chế, thuốc hoặc dược phẩm có thể được dùng theo đường thích hợp bất kỳ, ví dụ đường miệng, hậu môn, cục bộ (ví dụ như tại chỗ), con đường hệ thống, trong tĩnh mạch, trong cơ hoặc niêm mạc, nếu không thì bằng cách sử dụng miếng băng, nếu không thì ở dạng bọc trong nang hoặc cố định trên các hạt mỡ, các vi hạt, các vi nang, liên kết với các hạt nano và tương tự. Theo cách không hạn chế, ví dụ về các tá dược thích hợp để dùng theo đường miệng, người ta có thể đặc biệt trích dẫn ra là đá talc, lactoza, tinh bột và dẫn xuất của nó, xenluloza và dẫn xuất của nó, polyetylen glycol, các polyme axit acrylic, gelatin, magie stearat, các chất béo động vật, thực vật hoặc tổng hợp, dẫn xuất parafin, glycol, chất ổn định, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất thấm ướt, chất chống đóng cứng, chất phân tán, chất nhũ hóa, chất điều vị, chất ngấm, chất hòa tan ... Các kỹ thuật bào chế và dùng đối với thuốc và dược phẩm được biết rõ trong lĩnh vực đang được xem xét ở đây, người có hiểu biết trong lĩnh vực có thể đặc biệt đề cập đến tác phẩm Remington's Pharmaceutical Sciences, ấn bản mới nhất.

Sáng chế còn có mục đích là sử dụng ít nhất một hợp chất theo sáng chế để bào chế thuốc nhằm ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh do nhiễm khuẩn, ưu tiên là bệnh do nhiễm mycobacteria, và cụ thể hơn là bệnh lao, bệnh phong hoặc bệnh do nhiễm mycobacteria không điển hình.

Thuận lợi nếu, dược phẩm còn chứa, ít nhất một chất kháng sinh có hoạt tính chống lại vi khuẩn, và/hoặc mycobacteria, cụ thể là chất kháng sinh có thể kích hoạt

thông qua con đường EthA, cụ thể hơn là kháng sinh được đặc biệt chọn từ họ thioamit, cụ thể là từ ethionamit và prothionamit, làm thành phần hoạt tính.

Tuy nhiên, sáng chế không chỉ giới hạn ở những chất kháng sinh này.

Các hợp chất theo sáng chế thể hiện chúng là các hợp chất có khả năng gây kích hoạt các chất kháng sinh thông qua con đường EthA; tuy nhiên, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng làm chất làm tăng hoạt tính kháng sinh của chất kháng sinh mà có thể kích hoạt sinh học thông qua con đường hoặc các con đường kích hoạt sinh học khác ngoài con đường đã đề cập ở trên.

Sáng chế cũng đề cập đến kit hoặc sản phẩm chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I) và ít nhất một chất kháng sinh có hoạt tính chống lại vi khuẩn và/hoặc mycobacteria nói riêng, cụ thể là chất kháng sinh có thể kích hoạt thông qua con đường EthA enzym, cụ thể hơn là chất kháng sinh được chọn từ họ thioamit, đặc biệt được chọn từ sản phẩm kết hợp ethionamit và prothionamit để sử dụng đồng thời, riêng biệt hoặc phân bố theo thời gian, trong trị liệu bệnh lao, bệnh phong hoặc bệnh do nhiễm mycobacteria thông thường.

Các định nghĩa

Trong toàn bộ đơn sáng chế, một thuật ngữ nếu không được dùng để chỉ một nhóm được thể, bất kể nó là gì, thì sau đó nó cũng không được thể.

Trong phạm vi ý nghĩa của sáng chế, một nhóm phenyl được thể được định nghĩa là một nhóm phenyl được thể một, hai hoặc ba lần. Vị trí của phần tử thể hoặc các phần tử thể, khi không được chỉ định, không bị giới hạn theo sáng chế. Khi phần tử thể hoặc các phần tử thể được chỉ định, nhóm phenyl cũng có thể chứa một hoặc một vài phần tử thể khác khác so với các phần tử thể đã đề cập.

Tốt hơn nếu, các nhóm phenyl được thể bằng Cl, CF₃, và CH₃ được thể một lần và phần tử thể (Cl, CF₃ hoặc CH₃) tốt hơn nếu ở vị trí meta so với cacbon của vòng benzen liên kết với X. Tốt hơn nếu X là CH.

Trong trường hợp nhóm phenyl được thể bằng một nguyên tử flo, tất cả các nhóm được thể một, hai hoặc ba lần bằng các nguyên tử flo được bao hàm trong sáng chế. Thuận lợi là, các nhóm phenyl được thể bằng một hoặc một vài nguyên tử flo không

được thế bằng nhóm khác hoặc bằng nguyên tử khác ngoài F. Vì vậy, các nhóm phenyl được thế bằng ít nhất một nguyên tử flo bao gồm, trong phạm vi ý nghĩa của sáng chế, các nhóm phenyl được thế một lần bằng một nguyên tử flo, ở vị trí ortho, meta hoặc para của cacbon của vòng benzen liên kết với X, các nhóm phenyl được thế bằng hai nguyên tử flo, cụ thể là các nhóm phenyl được thế bằng hai nguyên tử flo đặt vào vị trí ortho và para của liên kết của vòng benzen với X, các nhóm phenyl có ba nguyên tử cacbon được thế, mà mỗi cacbon được thế bằng một nguyên tử flo, cụ thể là nhóm phenyl được thế ba lần bằng ba nguyên tử flo trong đó hai nguyên tử flo ở vị trí ortho của liên kết của vòng benzen với X và một nguyên tử flo ở vị trí para so với liên kết này.

Nhiễm mycobacteria không điển hình được định nghĩa ở đây là nhiễm mycobacteria gây ra bởi ít nhất một vi khuẩn mycobacterium khác vi khuẩn *M. Tuberculinum* và cụ thể là bệnh do nhiễm mycobacteria liên quan đến *M. Kansasii*.

Theo sáng chế, thuật ngữ “điều trị” dùng để chỉ việc điều trị bệnh và/hoặc điều trị dự phòng các bệnh do nhiễm đề cập ở trên. Thuật ngữ “điều trị” bao gồm tất cả sự cải thiện tình trạng của bệnh nhân, cụ thể là bất kỳ sự suy giảm số lượng vi khuẩn có ở ít nhất một điểm nhiễm bệnh của bệnh nhân.

Trong phạm vi ý nghĩa của sáng chế, chất kháng sinh có hoạt tính chống lại vi khuẩn và/hoặc mycobacteria được định nghĩa là chất bất kỳ có khả năng hạn chế hoặc giảm sự sinh sôi của vi khuẩn và/hoặc của mycobacterium ít nhất là *in vitro*, cụ thể là vi khuẩn lao *M. tuberculosis*. Chất có khả năng phá hủy mycobacterium, nhất là vi khuẩn lao *M. tuberculosis*, ít nhất là *in vitro*, cũng là chất kháng sinh có hoạt tính chống lại mycobacteria trong phạm vi ý nghĩa của sáng chế. Trong số các chất kháng sinh có hoạt tính chống lại mycobacteria và có thể kích hoạt thông qua con đường EthA enzym, ethionamit, prothionamit, isoxyl, thiaxetazon và hỗn hợp của ít nhất hai trong số các chất kháng sinh này có thể được đề cập.

Trong sáng chế, chất kháng sinh có thể kích hoạt thông qua con đường EthA được định nghĩa là cơ chất bất kỳ mà ít nhất là phản ứng *in vitro* với enzym EthA để tạo ra chất có tính chất kháng sinh. Người có hiểu biết trong lĩnh vực này có thể xác định nếu một chất kháng sinh có thể kích hoạt theo con đường EthA, ví dụ bằng cách áp dụng phương pháp đã mô tả trong công bố sau: “Activation of the prodrug ethionamide is

regulated in mycobacteria” A.R. Baulard *et al.*, Journal of Biological Chemistry, 2000, 275, 28326-28331.

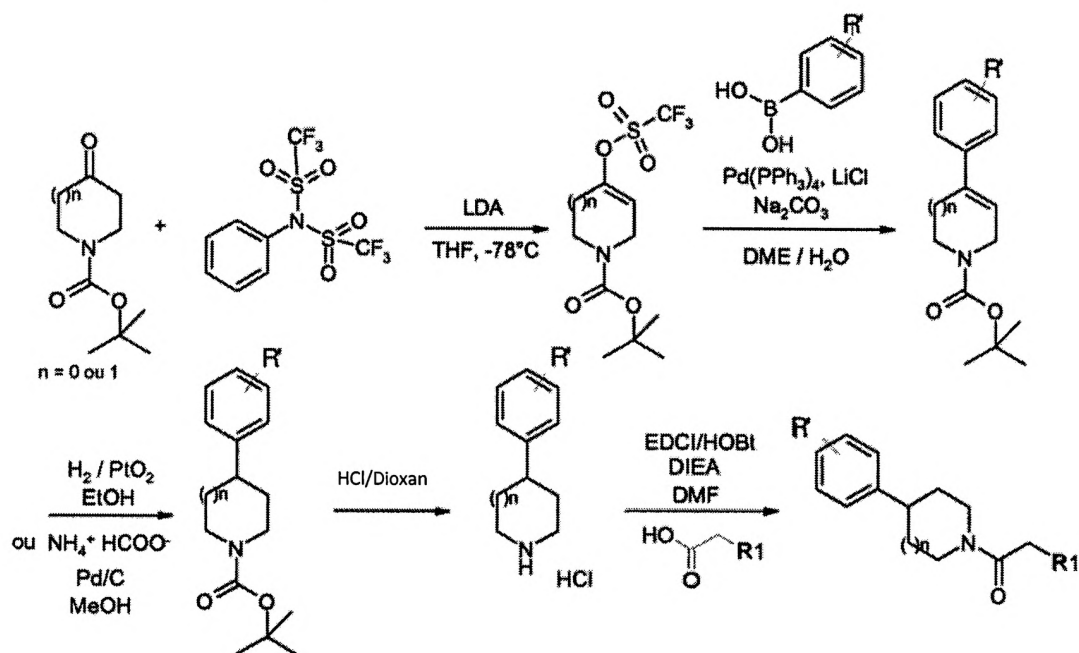
Chất kháng sinh trong phạm vi ý nghĩa của sáng chế cũng có thể là chất kháng sinh có thể kích hoạt thông qua con đường kích hoạt sinh học khác ngoài con đường đã đề cập ở trên.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Quy trình tổng hợp

Quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) ^1H và ^{13}C được thực hiện ở nhiệt độ môi trường trên quang phổ kế Bruker $^{\text{TM}}$ DPX 300 ở 300 MHz. Độ dịch chuyển hóa học được biểu diễn theo phần triệu (ppm). Quá trình này được tiến hành bằng cách sử dụng các thử nghiệm HSQC-COSY ^1H và ^{13}C một chiều (1D) hoặc hai chiều (2D). Khối phổ được thực hiện trên hệ thống LCMS Waters Alliance Micromass ZQ 2000. Các chất phản ứng và dung môi thương mại được sử dụng mà sau đó không cần tinh chế.

Sơ đồ dòng khái quát quy trình tổng hợp các dẫn xuất piperidino và pyrrolidino:



Quy trình:

Thêm LDA (dung dịch ở nồng độ 2M trong THF/heptan/etylbenzen, 3,3mmol 1,1eq) cùng với 5mL THF khan trong một bình thót cổ đã được sấy khô trong lò trước đó và đặt trong điều kiện argon. Làm lạnh dung dịch đến -78°C . Thêm từng giọt N-Boc-4-piperidon (hoặc N-Boc-3-pyrrolidinon) (3mmol, 1eq) đã hòa tan trong 5mL THF vào, sau đó khuấy môi trường phản ứng trong 20 phút ở -78°C . Thêm N-phenyl-triflometan-sulphonimit (3,3mmol, 1,1eq) đã hòa tan trong 5mL THF vào. Khuấy dung dịch 2 giờ ở 0°C và sau đó làm bay hơi. Hòa tan phần còn lại trong hỗn hợp xyclohexan/AcOEt 9:1 và sau đó lọc trên oxit nhôm. Sử dụng sản phẩm (triflat) trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Trong một bình thót cổ chứa triflat (1eq) và đặt trong điều kiện argon, người ta bổ sung axit boronic (1,1eq), LiCl (3eq), dung dịch Na_2CO_3 2N (1,4eq), DME (0,34M) và tetrakis (triphenylphosphin)paladi (0,05eq). Gia nhiệt dung dịch trong khoảng 1 giờ và 16 giờ trong điều kiện hồi lưu và sau đó làm bay hơi. Phần cặn được hấp thụ trong AcOEt và sau đó rửa sạch, một lần sử dụng nước và một lần sử dụng dung dịch bão hòa NaCl. Làm khô pha hữu cơ và sau đó làm bay hơi. Phần cặn được hấp thụ trong AcOEt và sau đó được lọc trên thủy tinh xốp. Làm bay hơi dung môi, sau đó tinh chế sản phẩm bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silicagel (xyclohexan/AcOEt).

Hòa tan dẫn xuất không bão hòa (1eq) trong etanol (0,1M) với PtO_2 (0,1eq) hoặc Pd/C (0,1eq). Đặt hỗn hợp phản ứng trong điều kiện hydro và khuấy ở nhiệt độ môi trường đến khi sản phẩm đầu vào biến mất. Lọc dung dịch trên xelit, sau đó làm bay hơi.

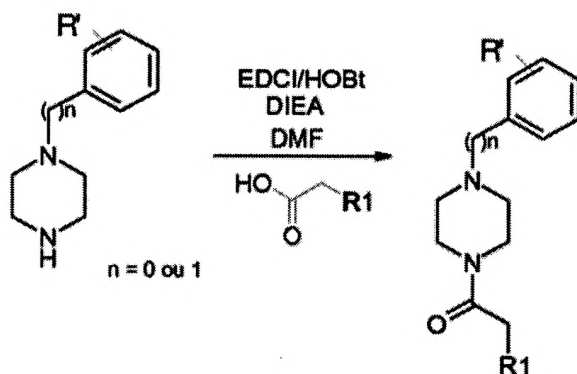
Hoặc: hòa tan dẫn xuất không bão hòa (1eq) trong metanol (0,1M) với amoni format (5eq) và Pd/C (10% theo khối lượng). Làm nóng hỗn hợp phản ứng trong điều kiện hồi lưu cho đến khi sản phẩm đầu vào biến mất. Lọc dung dịch trên xelit và sau đó làm bay hơi.

Thêm amin được bảo vệ (1eq.) vào bình thót cổ cùng với dioxan (1M), sau đó thêm dung dịch HCl 4N trong dioxan (5eq) vào. Khuấy dung dịch 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, sau đó làm bay hơi. Phần cặn được hấp thụ trong dầu mỏ nhẹ và sau đó lọc trên thủy tinh xốp.

Kích hoạt axit (1,3eq) bằng cách sử dụng EDCI (1,3eq) và HOBt (0,4eq) trong DMF (0,25M) khi có mặt DEIA (4eq) và sau đó thêm amin (1eq) vào. Khuấy dung dịch

3 giờ ở nhiệt độ môi trường và sau đó làm bay hơi. Hòa tan phần cặn trong AcOEt và sau đó rửa sạch, hai lần sử dụng NaHCO_3 bão hòa, hai lần sử dụng HCl 1N và một lần sử dụng NaCl bão hòa. Làm khô pha hữu cơ trên MgSO_4 và sau đó làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng phương pháp HPLC đã chuẩn bị sẵn.

Sơ đồ dòng khái quát quy trình tổng hợp piperazin:

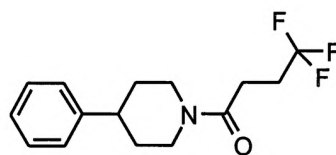


Quy trình:

Kích hoạt axit (1,3eq) sử dụng EDCI (1,3eq) và HOBt (0,4eq) trong DMF (0,25M) khi có mặt DIEA (4eq), sau đó thêm piperazin (1eq) sẵn có trên thị trường vào. Khuấy dung dịch 3 giờ ở nhiệt độ môi trường, sau đó làm bay hơi. Hòa tan phần cặn trong AcOEt, sau đó rửa sạch, hai lần sử dụng NaHCO_3 bão hòa, hai lần sử dụng HCl 1N và một lần sử dụng NaCl bão hòa. Làm khô pha hữu cơ trên MgSO_4 sau đó làm bay hơi. Tinh chế phần cặn sử dụng phương pháp HPLC đã chuẩn bị sẵn.

BDM_44647

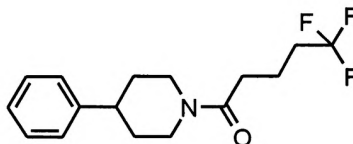
4-phenylpiperidin sẵn có trên thị trường. Chỉ thực hiện sự ghép đôi.



^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7,36-7,31 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 3H), 4,78-4,71 (m, 1H), 3,99-3,93 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 1H), 2,84-2,48 (m, 6H), 1,96-1,86 (m, 2H), 1,72-1,56 (m, 2H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 286.

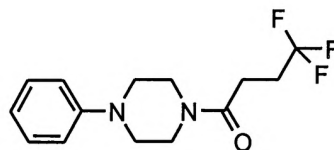
BDM_44648

4-phenylpiperidin sẵn có trên thị trường. Chỉ thực hiện sự ghép đôi.



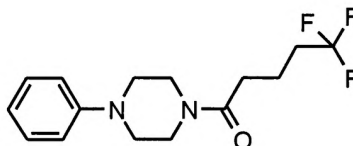
^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7,36-7,31 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 3H), 4,78-4,72 (m, 1H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,81-2,60 (m, 2H), 2,45 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,29-2,16 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 4H), 1,70-1,54 (m, 2H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 300.

BDM_44808



^1H NMR (CDCl_3) δ 7,34-7,28 (m, 2H), 6,97-6,94 (m, 3H), 3,83-3,80 (m, 2H), 3,67-3,64 (m, 2H), 3,24-3,17 (m, 4H), 2,68-2,49 (m, 4H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 287.

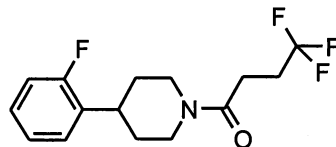
BDM_44809



^1H NMR (CDCl_3) δ 7,34-7,28 (m, 2H), 6,97-6,94 (m, 3H), 3,82-3,79 (m, 2H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,22-3,16 (m, 4H), 2,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,31-2,15 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 2H).

MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 301.

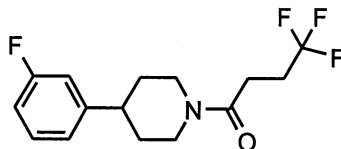
BDM_70666



^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7,27-7,20 (m, 2H), 7,16-7,03 (m, 2H), 4,79-4,73 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,24-3,08 (m, 2H), 2,74-2,48 (m, 5H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 2H).

MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 304.

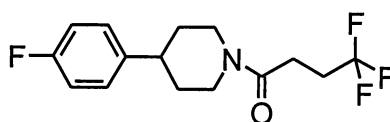
BDM_70531



^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7,27-7,20 (m, 2H), 7,16-7,02 (m, 2H), 4,79-4,74 (m, 1H), 3,99-3,94 (m, 1H), 3,24-3,09 (m, 2H), 2,75-2,49 (m, 5H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,75-1,59 (m, 2H).

MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 304.

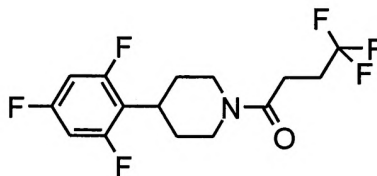
BDM_44751



^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7,33-7,19 (m, 2H), 7,06-7,00 (m, 2H), 4,77-4,72 (m, 1H), 3,98-3,92 (m, 1H), 3,21-3,11 (m, 1H), 2,83-2,49 (m, 6H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,68-1,46 (m, 2H).

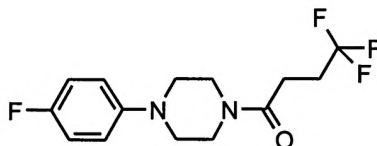
^{13}C NMR (CD_2Cl_2) δ 167,64, 161,45 (d, $J = 244$ Hz), 141,20, 127,42 (q, $J = 274$ Hz), 128,16 (d, $J = 8$ Hz), 115,11 (d, $J = 21$ Hz), 45,83, 42,40, 41,91, 33,81, 32,96, 29,53 (q, $J = 29$ Hz), 25,79. MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 304.

BDM_71148



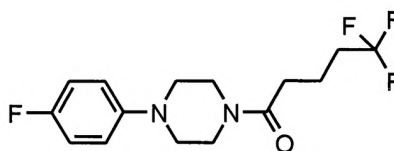
^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 6,69 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,78-4,72 (m, 1H), 3,98-3,92 (m, 1H), 3,27-3,10 (m, 2H), 2,68-2,48 (m, 5H), 2,07-1,90 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 2H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 340.

BDM_44819



^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7,04-6,98 (m, 2H), 6,95-6,90 (m, 2H), 3,79-3,75 (m, 2H), 3,64-3,61 (m, 2H), 3,14-3,07 (m, 4H), 2,61-2,46 (m, 4H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 305.

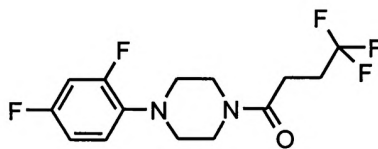
BDM_44820



^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7,04-6,98 (m, 2H), 6,94-6,89 (m, 2H), 3,77-3,74 (m, 2H), 3,62-3,59 (m, 2H), 3,12-3,06 (m, 4H), 2,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,25-2,15 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 2H).

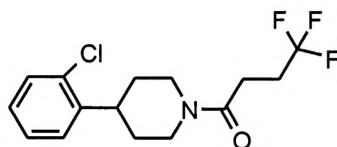
MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 319.

BDM_70669



^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 6,99-6,82 (m, 3H), 3,79-3,76 (m, 2H), 3,64-3,61 (m, 2H), 3,05-2,99 (m, 4H), 2,67-2,48 (m, 4H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 323.

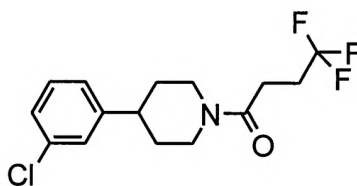
BDM_70534



^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7,41-7,39 (m, 1H), 7,32-7,17 (m, 3H), 4,80-4,75 (m, 1H), 3,99-3,94 (m, 1H), 3,35-3,17 (m, 2H), 2,76-2,49 (m, 5H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,66-1,53 (m, 2H).

MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 320.

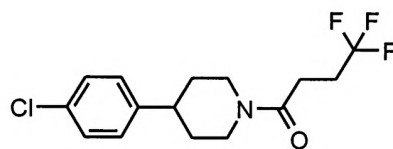
BDM_70668



^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7,32-7,21 (m, 3H), 7,15-7,13 (m, 1H), 4,78-4,72 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,21-3,11 (m, 1H), 2,83-2,48 (m, 6H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,69-1,52 (m, 2H).

MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 320.

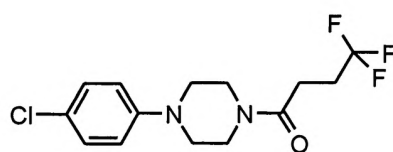
BDM_70535



^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7,33-7,30 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 2H), 4,78-4,71 (m, 1H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,21-3,11 (m, 1H), 2,82-2,48 (m, 6H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,67-1,51 (m, 2H).

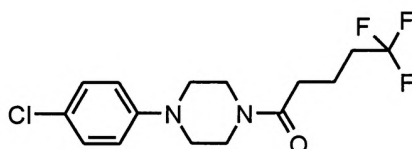
MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 320.

BDM_44811



^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7,28-7,23 (m, 2H), 6,91-6,86 (m, 2H), 3,78-3,75 (m, 2H), 3,64-3,61 (m, 2H), 3,20-3,13 (m, 4H), 2,67-2,46 (m, 4H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 321.

BDM_44812

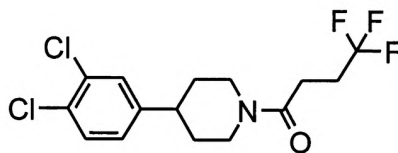


^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7,27-7,22 (m, 2H), 6,91-6,86 (m, 2H), 3,77-3,74 (m, 2H), 3,62-3,59 (m, 2H), 3,18-3,12 (m, 4H), 2,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,31-2,15 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 2H).

MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 335.

BDM_70716

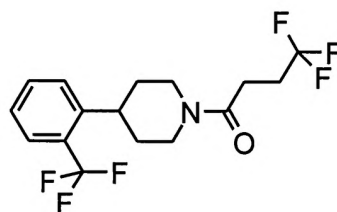
19795



^1H NMR (CDCl_3) δ 7,39 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,82-4,77 (m, 1H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,21-3,12 (m, 1H), 2,79-2,48 (m, 6H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,67-1,51 (m, 2H).

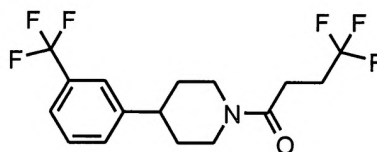
^{13}C NMR (CDCl_3) δ 167,99, 145,10, 132,60, 130,58, 128,84, 127,11 (q, $J = 275$ Hz), 126,11, 45,74, 42,40, 41,90, 33,48, 32,53, 29,69 (q, $J = 29$ Hz), 25,95. MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 354.

BDM_70536



^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7,68 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,81-4,77 (m, 1H), 4,00-3,97 (m, 1H), 3,23-3,17 (m, 2H), 2,73-2,52 (m, 5H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,75-1,68 (m, 2H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 354.

BDM_70546

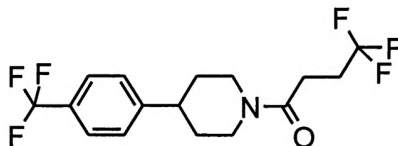


^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7,51-7,46 (m, 4H), 4,80-4,75 (m, 1H), 4,01-3,95 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 1H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,74-2,50 (m, 5H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,74-1,57 (m, 2H).

^{13}C NMR (CD_2Cl_2) δ 167,72, 146,30, 130,56 (q, $J = 32$ Hz), 130,37, 129,09, 127,44 (q, $J = 275$ Hz), 124,35 (q, $J = 275$ Hz), 123,51 (q, $J = 4$ Hz), 123,25 (q, $J = 4$

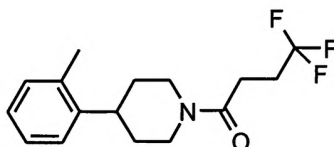
Hz), 45,73, 42,48, 42,29, 33,46, 32,63, 29,52 (q, J = 28 Hz), 25,83. MS $[M + H]^+ m/z$ 354.

BDM_70667



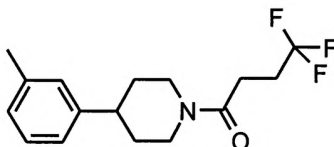
^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,80-4,74 (m, 1H), 4,01-3,95 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 1H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,73-2,48 (m, 5H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,73-1,61 (m, 2H). MS $[M + H]^+ m/z$ 354.

BDM_70665



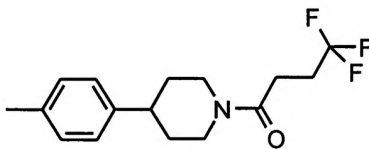
^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7,19-7,09 (m, 4H), 4,80-4,74 (m, 1H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 1H), 3,06-2,95 (m, 1H), 2,74-2,47 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,71-1,54 (m, 2H). MS $[M + H]^+ m/z$ 300.

BDM_70664



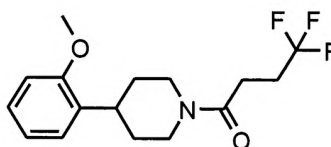
^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7,23-7,20 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 3H), 4,77-4,71 (m, 1H), 3,98-3,92 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,79-2,46 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,71-1,53 (m, 2H). MS $[M + H]^+ m/z$ 300.

BDM_70663



^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7,16-7,10 (m, 4H), 4,77-4,70 (m, 1H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 3,06-2,95 (m, 1H), 2,77-2,47 (m, 5H), 2,33 (s, 3H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,69-1,51 (m, 2H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 300.

BDM_70540

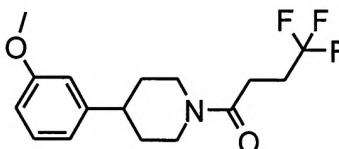


^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7,25-7,15 (m, 2H), 6,98-6,91 (m, 2H), 4,78-4,72 (m, 1H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,28-3,14 (m, 2H), 2,75-2,47 (m, 5H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,69-1,54 (m, 2H).

^{13}C NMR (CD_2Cl_2) δ 167,59, 156,89, 133,37, 127,49 (q, $J = 275$ Hz), 127,18, 126,35, 120,56, 110,44, 55,23, 46,16, 42,73, 35,54, 32,31, 31,48, 29,59 (q, $J = 29$ Hz), 25,81.

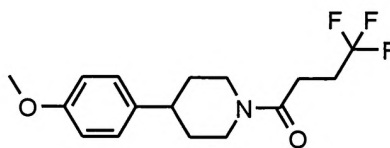
MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 316.

BDM_70538



^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7,27-7,22 (m, 1H), 6,83-6,76 (m, 3H), 4,78-4,71 (m, 1H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,81-2,47 (m, 6H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,71-1,54 (m, 2H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 316

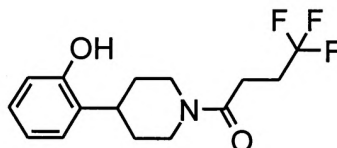
BDM_70537



^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7,17-7,14 (m, 2H), 6,89-6,86 (m, 2H), 4,76-4,71 (m, 1H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,74-2,50 (m, 6H), 1,93-1,86 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 2H).

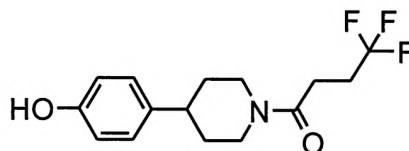
^{13}C NMR (CD_2Cl_2) δ 168,38, 158,58, 138,06, 127,49 (q, $J = 275$ Hz), 127,56, 113,81, 55,16, 45,97, 42,53, 41,76, 34,06, 33,12, 29,56 (q, $J = 29$ Hz), 25,80. MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 316.

BDM_70539



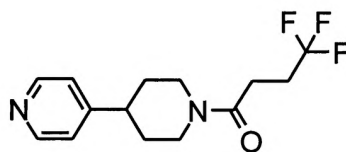
^1H NMR (MeOD) δ 7,08 (dd, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,00 (td, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,80-6,74 (m, 2H), 4,71-4,64 (m, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 2H), 2,80-2,70 (m, 3H), 2,58-2,47 (m, 2H), 1,96-1,83 (m, 2H), 1,74-1,53 (m, 2H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 302.

BDM_45572



^1H NMR (MeOD) δ 7,04 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,67-4,61 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,21-3,12 (m, 1H), 2,75-2,66 (m, 4H), 2,58-2,46 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,67-1,44 (m, 2H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 302.

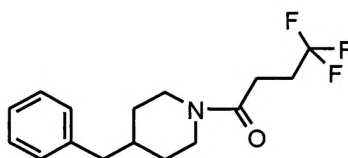
BDM_70542



^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 8,52 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,80-4,73 (m, 1H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 1H), 2,84-2,48 (m, 6H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,71-1,54 (m, 2H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 287.

BDM_70670

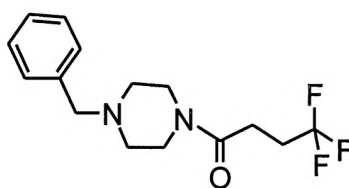
4-benzylpiperidin sẵn có trên thị trường. Chỉ thực hiện sự ghép đôi.



^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7,33-7,28 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 3H), 4,59-4,51 (m, 1H), 3,82-3,77 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,59-2,47 (m, 7H), 1,85-1,67 (m, 3H), 1,24-1,07 (m, 2H).

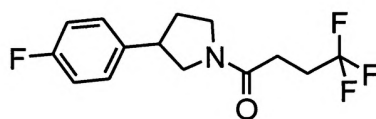
MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 300.

BDM_70719



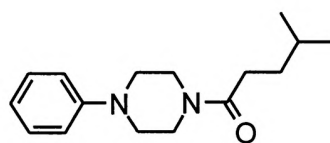
^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7,35-7,26 (m, 5H), 3,61 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,45 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 2,61-2,41 (m, 8H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 301.

BDM_70717



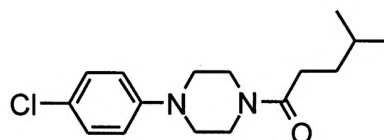
^1H NMR (CDCl_3) δ 7,24-7,18 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 2H), 4,09-3,99 (m, 0.5H), 3,91-3,81 (m, 1H), 3,72-3,64 (m, 0.5H), 3,60-3,31 (m, 3H), 2,61-2,50 (m, 4H), 2,46-2,27 (m, 1H), 2,16-1,95 (m, 1H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 290.

BDM_44810 (Tham chiếu)



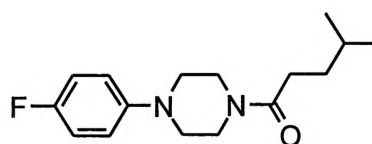
^1H NMR (CDCl_3) δ 7,34-7,28 (m, 2H), 6,97-6,90 (m, 3H), 3,80 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,66 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,22-3,15 (m, 4H), 2,42-2,37 (m, 2H), 1,70-1,53 (m, 3H), 0,95 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 261.

BDM_44813 (Tham chiếu)



^1H NMR (CDCl_3) δ 7,26-7,22 (m, 2H), 6,91-6,86 (m, 2H), 3,74 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,63 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,18-3,11 (m, 4H), 2,39-2,34 (m, 2H), 1,67-1,49 (m, 3H), 0,95 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 295.

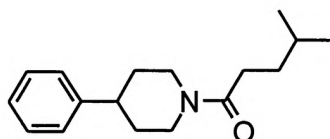
BDM_44821 (Tham chiếu)



^1H NMR (CDCl_3) δ 7,04-6,98 (m, 2H), 6,94-6,90 (m, 2H), 3,74 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,63 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,12-3,05 (m, 4H), 2,39-2,34 (m, 2H), 1,64-1,49 (m, 3H), 0,95 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 279.

BDM_44649 (Tham chiếu)

4-benzylpiperidin sẵn có trên thị trường. Chỉ thực hiện sự ghép đôi.



^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7,36-7,31 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 3H), 4,77-4,73 (m, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,18-3,09 (m, 1H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,39-2,34 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,69-1,51 (m, 5H), 0,95 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+ m/z$ 260.

Đánh giá hoạt tính của các hợp chất

Thử nghiệm làm tăng hiệu lực của ethionamid trên tế bào

Thử nghiệm đã sử dụng giúp xác định liệu các hợp chất này có khả năng làm tăng hoạt tính diệt khuẩn của ethionamid trên vi khuẩn *M. tuberculosis* đơn. Thử nghiệm này là thử nghiệm “sàng lọc hàm lượng cao” (HCS) hay thử nghiệm sàng lọc hàm lượng đậm đặc. Các thử nghiệm HCS được thực hiện trên môi trường tế bào mà cho phép nghiên cứu các đặc điểm kiểu hình nhất định của vi sinh vật (ví dụ vi khuẩn) trong môi trường nhất định. Sự thay đổi kiểu hình được quan sát có thể thay đổi từ sự tăng (hoặc giảm) sự tạo ra các protein được đánh dấu nhất định đến sự biến đổi hình thái của vi sinh vật đang được xem xét. Phương pháp này được mô tả trong công bố sau: “Ethionamid Boosters: Synthesis, Biological Activity, and Structure–Activity Relationships of a Series of 1,2,4-Oxadiazole EthR Inhibitors”, M. Flipoet *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 54(8), 2994-3010.

Thử nghiệm này nhằm xác định nồng độ phối tử cần thiết để làm tăng mười lần hoạt tính của ethionamid (ETH).

Để đo nồng độ phối tử cần thiết để làm tăng mười lần hoạt tính của ETH, chọn một nồng độ cố định của ethionamit ($0,1\mu\text{g/mL}$ tương ứng với $1/10^{\text{th}}$ CMI₉₉ của nó). Bằng cách thay đổi nồng độ phối tử, nồng độ cần thiết để ức chế 50% sự tăng trưởng vi khuẩn, tức là nồng độ cần thiết để làm tăng mười lần hoạt tính của ethionamit, có thể được xác định. Nồng độ này sẽ được ký hiệu là EC₅₀.

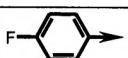
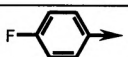
Phương pháp đo độ hòa tan

Thêm $40\mu\text{L}$ dung dịch mẫu có nồng độ 10mM trong DMSO vào $1,96\text{mL}$ MeOH hoặc PBS ở độ pH 7,4. Sau đó khuấy các mẫu trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng, làm ly tâm trong 5 phút và sau đó lọc trên bộ lọc có kích thước $0,45\mu\text{m}$. Sau đó thêm $20\mu\text{L}$ mỗi dung dịch vào $180\mu\text{L}$ MeOH và sau đó phân tích bằng phương pháp LC-MS. Độ hòa tan được xác định là tỷ số của các bề mặt của khối tín hiệu PBS/MeOH.

Hoạt tính sinh học đo được

Các bảng I đến III dưới đây tóm tắt công thức của các hợp chất được thử nghiệm cũng như giá trị EC₅₀ được đo trong thí nghiệm theo quy trình được đề cập ở trên.

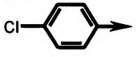
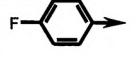
Bảng I

Mã_cấu trúc	R2	X	n	R1	EC ₅₀ (μM)	Độ hòa tan ($\mu\text{g/mL}$)
BDM_44647		CH	1	CH ₂ CF ₃	0,0008	50,4
BDM_44648		CH	1	(CH ₂) ₂ CF ₃	<0,01	42,9
BDM_44751		CH	1	CH ₂ CF ₃	0,001	51,9
BDM_70717		CH	0	CH ₂ CF ₃	0,009	ND

Khi tham chiếu đến kết quả của Bảng I, người ta quan sát thấy rằng nhóm CH₂CF₃ có khả năng làm tăng hoạt tính của ethionamit lớn hơn mà không ảnh hưởng xấu đến độ hòa tan của hợp chất.

Các kết quả cho thấy rằng đối với cùng một gốc R1 và cùng một gốc R2, khả năng làm tăng hoạt tính của hợp chất theo sáng chế được cải thiện khi $n=1$.

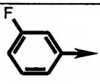
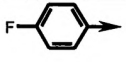
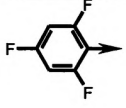
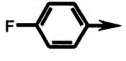
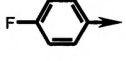
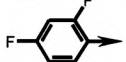
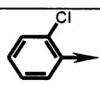
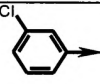
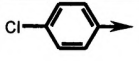
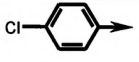
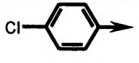
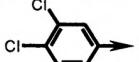
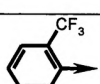
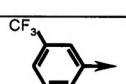
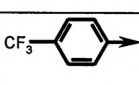
Bảng II (Tham chiếu)

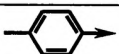
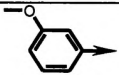
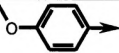
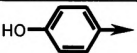
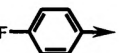
Mã cấu trúc	R2	X	n	R1	EC ₅₀ (μ M)
BDM_44810		N	1	(CH ₂)isopropyl	0,06
BDM_44813		N	1	(CH ₂)isopropyl	0,1
BDM_44821		N	1	(CH ₂)isopropyl	0,1
BDM_44649		CH	1	(CH ₂)isopropyl	0,06

Bảng III dưới đây tóm tắt hoạt tính được biểu diễn theo EC₅₀ đối với tất cả các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm.

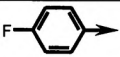
Bảng III

Mã cấu trúc	R2	X	n	R1	EC ₅₀ (μ M)
BDM_44647		CH	1	CH ₂ CF ₃	0,0008
BDM_44648		CH	1	(CH ₂) ₂ CF ₃	<0,01
BDM_44649 *		CH	1	(CH ₂)isopropyl	0,06
BDM_44808		N	1	CH ₂ CF ₃	0,01
BDM_44809		N	1	(CH ₂) ₂ CF ₃	0,07
BDM_70666		CH	1	CH ₂ CF ₃	0,001

BDM_70531		CH	1	CH ₂ CF ₃	0,0008
BDM_44751		CH	1	CH ₂ CF ₃	0,001
BDM_71148		CH	1	CH ₂ CF ₃	0,001
BDM_44819		N	1	CH ₂ CF ₃	0,027
BDM_44820		N	1	(CH ₂) ₂ CF ₃	0,14
BDM_70669		N	1	CH ₂ CF ₃	0,021
BDM_70534		CH	1	CH ₂ CF ₃	0,11
BDM_70668		CH	1	CH ₂ CF ₃	0,0005
BDM_70535		CH	1	CH ₂ CF ₃	0,12
BDM_44811		N	1	CH ₂ CF ₃	0,010
BDM_44812		N	1	(CH ₂) ₂ CF ₃	<0,02
BDM_70716		CH	1	CH ₂ CF ₃	0,025
BDM_70536		CH	1	CH ₂ CF ₃	0,770
BDM_70546		CH	1	CH ₂ CF ₃	0,001
BDM_70667		CH	1	CH ₂ CF ₃	0,3

BDM_70665		CH	1	CH ₂ CF ₃	0,035
BDM_70664		CH	1	CH ₂ CF ₃	0,001
BDM_70663		CH	1	CH ₂ CF ₃	0,026
BDM_70540		CH	1	CH ₂ CF ₃	0,14
BDM_70538		CH	1	CH ₂ CF ₃	0,14
BDM_70537		CH	1	CH ₂ CF ₃	0,002
BDM_70539		CH	1	CH ₂ CF ₃	ND
BDM_45572		CH	1	CH ₂ CF ₃	0,28
BDM_70542		CH	1	CH ₂ CF ₃	0,33
BDM_70670		CH	1	CH ₂ CF ₃	0,054
BDM_70719		N	1	CH ₂ CF ₃	1,1
BDM_44810 *		N	1	(CH ₂)isopropyl	0,06
BDM_44813 *		N	1	(CH ₂)isopropyl	0,1
BDM_44821 *		N	1	(CH ₂)isopropyl	0,1

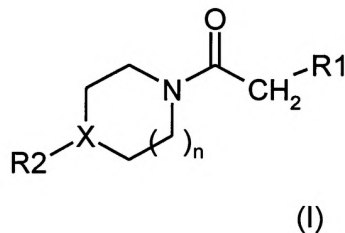
19795

BDM_70717		CH	0	CH ₂ CF ₃	0,009
-----------	---	----	---	---------------------------------	-------

* (tham chiếu)

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

$n = 0$ hoặc 1 ;

R_1 là nhóm $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$;

X được chọn từ N và CH ;

R_2 được chọn từ nhóm sau:

- i. phenyl;
- ii. benzyl;
- iii. phenyl được thế bởi ít nhất là
 - a. chuỗi C1-C4 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;
 - b. chuỗi C1-C4 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh và được thế bởi ít nhất là một nguyên tử flo (F);
 - c. nhóm được chọn từ trong số Cl , F , CF_3 , OCH_3 và OH ;
- iv. benzyl được thế bởi ít nhất là
 - a. chuỗi C1-C4 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;
 - b. chuỗi C1-C4 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh và được thế bởi ít nhất là một nguyên tử flo (F); và
- v. dị vòng 6 cạnh bao gồm một, hai hoặc ba nguyên tử nitơ.

2. Hợp chất theo điểm 1, đặc trưng ở chỗ $n = 1$.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, đặc trưng ở chỗ R_1 là nhóm $-\text{CH}_2\text{CF}_3$.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ đã nêu, đặc trưng ở chỗ $X = \text{CH}$.

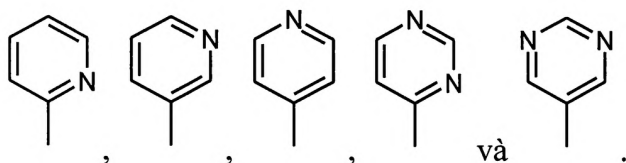
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, đặc trưng ở chỗ R2 là phenyl hoặc benzyl.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, đặc trưng ở chỗ R2 là phenyl được thế ở vị trí meta so với liên kết với X bằng nhóm được chọn từ Cl, F, CF₃ và OCH₃.

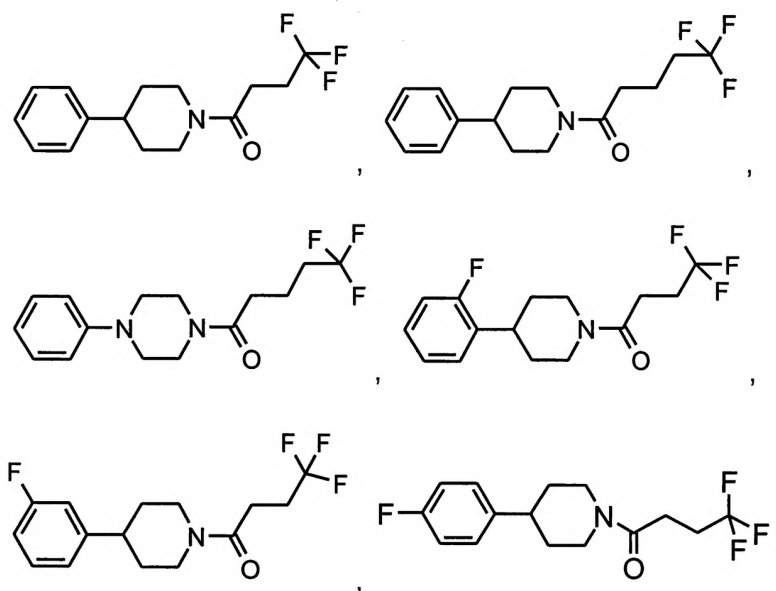
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, đặc trưng ở chỗ R2 là phenyl thế bằng ít nhất một nguyên tử F.

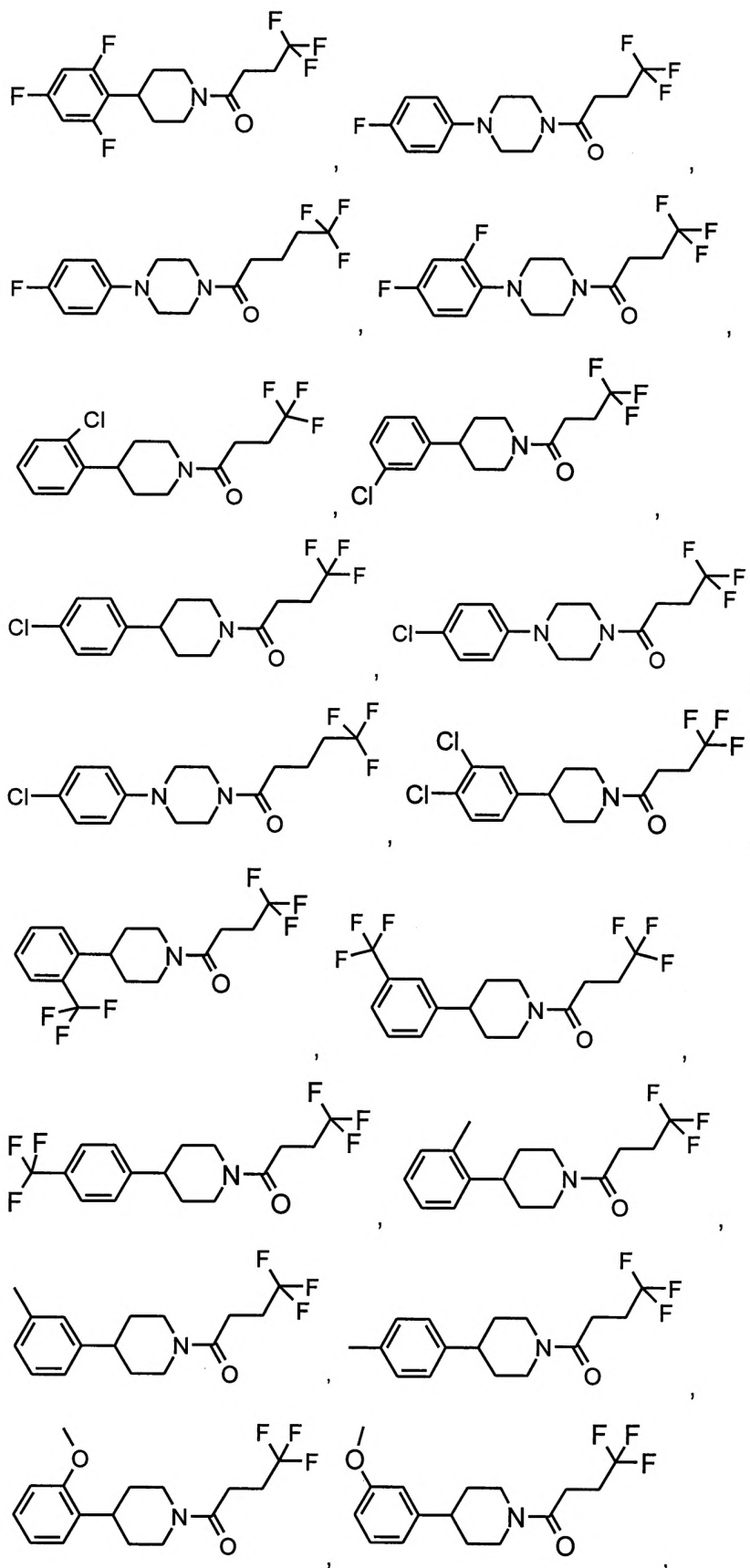
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, đặc trưng ở chỗ R2 là phenyl được thế ở vị trí para so với liên kết với X, bằng nguyên tử flo.

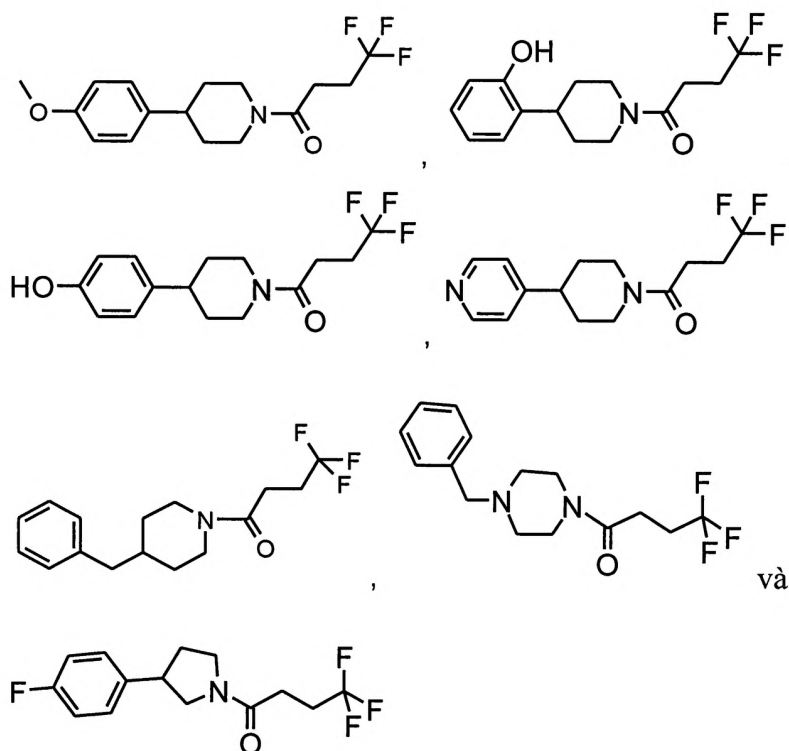
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, đặc trưng ở chỗ R2 là nhóm được chọn trong số các nhóm sau:



10. Hợp chất theo điểm 1, đặc trưng ở chỗ nó được chọn trong số các hợp chất sau:







11. Dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 làm thành phần hoạt tính và tá dược được dụng.
12. Dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 làm thành phần hoạt tính, và còn chứa ít nhất một chất kháng sinh làm thành phần hoạt tính có khả năng được kích hoạt thông qua con đường EthA. 13.
13. Dược phẩm theo điểm 12 chứa ít nhất một hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 làm thành phần hoạt tính, và còn chứa ít nhất một chất kháng sinh làm thành phần hoạt tính được chọn trong họ thioamit.
14. Dược phẩm theo điểm 13 chứa ít nhất một hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 làm thành phần hoạt tính, và còn chứa ethionamit hoặc prothionamit làm thành phần hoạt tính.
15. Sản phẩm chứa ít nhất một hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 và ít nhất một chất kháng sinh có khả năng được kích hoạt thông qua con đường EthA, cụ thể hơn là chất kháng sinh được chọn từ họ thioamit, làm sản phẩm kết hợp trong liệu pháp bệnh lao, bệnh phong và bệnh do nhiễm mycobacteria không điển hình.