



(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) 
1-0021606

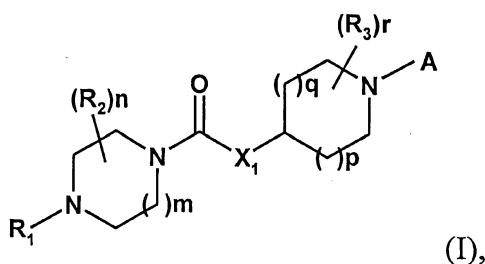
(51)⁷ **C07D 401/14, A61K 31/4545, C07D**
401/04, A61P 25/00

(13) **B**

-
- (21) 1-2015-00419 (22) 18.07.2013
(86) PCT/IB2013/055916 18.07.2013 (87) WO2014/013469 23.01.2014
(30) PCT/CN2012/078933 20.07.2012 CN
PCT/CN2013/078309 28.06.2013 CN
(45) 25.09.2019 378 (43) 27.04.2015 325
(73) NOVARTIS AG (CH)
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland
(72) AUBERSON, Yves (CH), BOCK, Mark Gary (US), BRAGA, Dario (IT), CURZI,
Marco (IT), DODD, Stephanie Kay (US), GIAFFREDA, Stefano Luca (IT), JIANG,
Haiyang (CN), KARPINSKI, Piotr (US), TROXLER, Thomas J. (CH), WANG,
Tielin (US), WANG, Xiaoyang (CN), ZHANG, Xuechun (CN)
(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)
-

(54) **HỢP CHẤT CARBAMAT/URE, DƯỢC PHẨM VÀ TỔ HỢP CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

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



hoặc muối của nó, trong đó các phần tử thế là như được xác định trong bản mô tả. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm và tổ hợp chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất carbamat/ure, dạng rắn của chúng, quy trình điều chế và dược phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Histamin là chất hóa học dẫn truyền thần kinh đa chức năng truyền thông tin qua các thụ thể bắt cặp với protein G trên bề mặt tế bào cụ thể (G-protein-coupled receptors - GPCRs). Cho đến nay, bốn nhóm thụ thể histamin đã được xác định gồm: H1, H2, H3 và H4. Thụ thể H3 là GPCR tiền sinap được tìm thấy chủ yếu trong hệ thần kinh trung ương, mặc dù thụ thể này cũng được tìm thấy trong hệ thần kinh ngoại biên với nồng độ thấp hơn. Các gen mã hóa cho thụ thể H3 này đã được tìm thấy ở nhiều sinh vật, kể cả con người và sự cắt nối luân phiên của gen này dẫn đến nhiều dạng tương đồng. Thụ thể H3 là tự thụ thể và dị thụ thể mà sự hoạt hóa của nó dẫn tới sự giải phóng chất dẫn truyền thần kinh (bao gồm histamin, axetylcholin, norepinephrin, dopamin và glutamat) giảm từ các tế bào thần kinh trong não, và thụ thể này có liên quan đến sự điều hòa của các quá trình như là giấc ngủ và sự tỉnh táo, dinh dưỡng và trí nhớ. Trong một số hệ thống, thụ thể H3 này có thể hoạt động cơ định.

Chất đối kháng thụ thể H3 tăng giải phóng histamin và các chất dẫn truyền thần kinh khác của não mà từ đó gây ra sự tỉnh táo kéo dài, sự cải thiện trong các quá trình nhận thức, sự giảm trong hấp thụ thức ăn và sự chuẩn hóa các phản xạ tiền đình. Chất đối kháng thụ thể H3 được mô tả, ví dụ, theo tài liệu của Lazewska và Kiec-Kononowicz, Expert Opin Ther Patents, 2010, 20(9), 1147-1169; Raddatz và các đồng tác giả, Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 153-169; WO2007052124; WO2007016496 và WO2004101546.

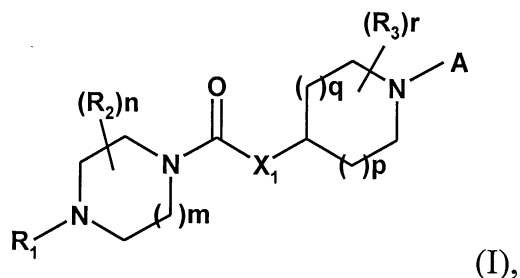
Do các quá trình histamin dùng để chỉ các rối loạn trong phạm vi rộng, đặc biệt các rối loạn về giấc ngủ và sự tỉnh táo đi kèm với chứng buồn ngủ quá mức vào ban ngày, ví dụ, chứng ngủ rũ, chất đối kháng thụ thể H3 được coi là hữu ích trong việc điều trị bằng thuốc cho các rối loạn đã nêu.

Hiện có nhu cầu về các chất đối kháng thụ thể H3 có thể dùng làm thuốc. Cụ thể, các hợp chất được ưu tiên phải có khả năng liên kết với các thụ thể H3 trong khi thể hiện ái lực thấp với các thụ thể khác, ví dụ, thụ thể làm trung gian gây tác dụng phụ nghiêm trọng, như là kênh ion hERG mà có thể gây ra tác dụng phụ về tim mạch. Các hợp chất này phải được hấp thụ tốt trong đường tiêu hoá, ổn định chuyển hóa đủ, có các tính chất dược động học tốt, được não hấp thụ hiệu quả, bắt đầu tác dụng nhanh và có hiệu quả hoạt động trong thời gian đủ dài. Ví dụ, trong điều trị chứng ngủ rũ, tính chất dược động học của hợp chất này phải dẫn tới sự tỉnh táo vào ban ngày, nhưng phải đồng thời dẫn tới tác động tối thiểu tới giấc ngủ vào ban đêm. Các chất có thể dùng làm thuốc này phải không gây độc và thể hiện ít tác dụng phụ. Hơn nữa, các chất có thể dùng làm thuốc lý tưởng sẽ có thể tồn tại ở dạng vật lý bền, không hút nước và được bào chế dễ dàng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất là chất đối kháng thụ thể H3, và do đó, có khả năng hữu ích trong điều trị một loạt rối loạn, cụ thể là chứng ngủ rũ.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



hoặc muối của nó, trong đó:

R_1 là C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkinyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{5-6} xycloalkenyl hoặc C_{3-6} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkinyl hoặc C_{3-6} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl đã nêu có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng halogen; và trong đó C_{3-6} xycloalkyl hoặc C_{5-6} xycloalkenyl đã nêu có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng halogen, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} halogenalkyl;

m là 1 hoặc 2;

n là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi R_2 độc lập là halogen, hydroxy, amino, xyano, nitro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl, amino- C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkyl-amino- C_{1-6} alkyl, di(C_{1-4} alkyl)-amino- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} halogenalkoxy, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} halogenalkenyl, C_{2-6} alkinyl hoặc C_{2-6} halogenalkinyl;

hoặc C_{3-6} xycloalkyl, trong đó một nguyên tử cacbon có thể được thay thế bằng một nguyên tử oxy, trong đó C_{3-6} xycloalkyl này có thể được gắn trực tiếp với metylen hoặc qua C_{1-2} alkylen, và trong đó C_{3-6} xycloalkyl này có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng halogen;

hoặc hai R_2 trên cùng một nguyên tử cacbon cùng với nguyên tử cacbon này tạo thành C_{3-6} xycloalkyl;

X_1 là oxy hoặc $-N(R_4)-$;

R_4 là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, hoặc C_{3-6} xycloalkyl- C_{1-2} alkyl;

p là 1 và q là 1;

p là 0 và q là 1; hoặc

p là 0 và q là 0;

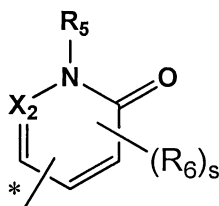
r là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi R_3 độc lập là halogen, hydroxy, amino, xyano, nitro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl, amino- C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkyl-amino- C_{1-6} alkyl, di(C_{1-4} alkyl)-amino- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} halogenalkoxy, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} halogenalkenyl, C_{2-6} alkinyl hoặc C_{2-6} halogenalkinyl;

hoặc C_{3-6} xycloalkyl, trong đó một nguyên tử cacbon có thể được thay thế bằng một nguyên tử oxy, trong đó C_{3-6} xycloalkyl này có thể được gắn trực tiếp với metylen hoặc qua C_{1-2} alkylen, và trong đó C_{3-6} xycloalkyl này có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng halogen;

hoặc hai R_3 trên cùng nguyên tử cacbon cùng với nguyên tử cacbon này tạo thành C_{3-6} xycloalkyl;

A là



trong đó liên kết đánh dấu hoa thị được gắn với nguyên tử nito;

R₅ là hydro, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkinyl, C₃₋₆xycloalkyl, C₅₋₆xycloalkenyl hoặc C₃₋₆xycloalkyl-C₁₋₄alkyl; trong đó C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkinyl hoặc C₃₋₆xycloalkyl-C₁₋₄alkyl đã nêu có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng halogen, hydroxy hoặc C₁₋₆alkoxy; và trong đó C₃₋₆xycloalkyl hoặc C₅₋₆xycloalkenyl đã nêu có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng halogen, C₁₋₄alkyl hoặc C₁₋₄halogenalkyl;

X₂ là nito hoặc cacbon;

s là 0, 1, 2 hoặc 3;

mỗi R₆ độc lập là halogen, hydroxy, amino, xyano, nitro, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆halogenalkyl, C₁₋₆hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl, amino-C₁₋₆alkyl, C₁₋₄alkyl-amino-C₁₋₆alkyl, di(C₁₋₄alkyl)-amino-C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆halogenalkoxy, C₁₋₆alkylamino, di(C₁₋₆alkyl)amino, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆halogenalkenyl, C₂₋₆alkinyl hoặc C₂₋₆halogenalkinyl;

hoặc C₃₋₆xycloalkyl, trong đó một nguyên tử cacbon có thể được thay thế bằng nguyên tử oxy, trong đó C₃₋₆xycloalkyl này có thể được gắn trực tiếp với metylen hoặc qua C₁₋₂alkylen, và trong đó C₃₋₆xycloalkyl này có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng halogen.

Mô tả văn tắt hình vẽ

Fig. 1A biểu diễn giản đồ XRPD cho dạng A của dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat. Trục x biểu diễn góc khúc xạ 2-theta, trong đó một vạch thang đo tương ứng với 2,5 2-theta và trong đó vạch thang đo đầu tiên là 5,0 2-theta. Trục y biểu diễn cường độ (số đếm), trong đó một vạch thang đo tương ứng với 2500 số đếm và trong đó vạch thang đo đầu tiên là 2500 số đếm.

Fig. 1B biểu diễn giản đồ XRPD cho dạng B của dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat. Trục x biểu diễn góc khúc xạ 2-theta, trong đó vạch thang đo tương ứng với 2,5 2-theta và trong đó vạch thang đo đầu tiên là 5,0 2-theta. Trục y biểu diễn cường độ (số đếm), trong đó vạch thang đo tương ứng với 1000 số đếm và trong đó vạch thang đo đầu tiên là 1000 số đếm.

Fig. 2A biểu diễn giản đồ XRPD cho dạng A của muối xitrat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat. Trục x biểu diễn góc khúc xạ 2-theta, trong đó một vạch thang đo tương ứng với 1,0 2-theta và trong đó vạch thang đo đầu tiên là 3,0 2-theta. Trục y biểu diễn Lin (số đếm), trong đó một vạch thang đo tương ứng với 1 số đếm và trong đó vạch thang đo đầu tiên là 1 số đếm.

Fig. 2B biểu diễn phổ proton-NMR cho dạng A của muối xitrat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat. Trục x biểu diễn độ dịch chuyển hóa học (ppm), trong đó một vạch thang đo tương ứng với 0,05ppm và trong đó vạch thang đo đầu tiên là 8,45ppm. Trục y biểu diễn cường độ chuẩn hóa, trong đó một vạch thang đo tương ứng với 0,005 và trong đó vạch thang đo đầu tiên là -0,02.

Fig. 2C biểu diễn giản đồ XRPD cho dạng B của muối xitrat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat. Trục x biểu diễn góc nhiễu xạ 2-theta, trong đó một vạch thang đo tương ứng với 2,5 2-theta và trong đó vạch thang đo đầu tiên là 5,0 2-theta. Trục y biểu diễn cường độ (số đếm), trong đó một vạch thang đo tương ứng với 250 số đếm và trong đó vạch thang đo đầu tiên là 250 số đếm.

Fig. 3A biểu diễn giản đồ XRPD cho dạng A của muối hydroclorua của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat. Trục x biểu diễn góc khúc xạ 2-theta, trong đó một vạch thang đo tương ứng với 1,0 2-theta và trong đó vạch thang đo đầu tiên là 3,0 2-theta. Trục y biểu diễn Lin (số đếm), trong đó một vạch thang đo tương ứng với 5 số đếm và trong đó vạch thang đo đầu tiên là 5 số đếm.

Fig. 3B biểu diễn giản đồ XRPD cho dạng B của muối hydroclorua của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat. Trục x biểu diễn góc khúc xạ 2-theta, trong đó một vạch thang đo tương ứng với 2,5 2-theta và trong đó vạch thang đo đầu tiên là 5,0 2-theta. Trục y biểu diễn cường độ (số đếm), trong đó một vạch thang đo tương ứng với 100 số đếm và trong đó vạch thang đo đầu tiên là 100 số đếm.

Fig. 4A biểu diễn giản đồ XRPD cho dạng A của muối fumarat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat. Trục x biểu diễn góc khúc xạ 2-theta, trong đó một vạch thang đo tương ứng với 2,5 2-theta và trong đó vạch thang đo đầu tiên là 5,0 2-theta. Trục y biểu diễn cường độ (số đếm), trong đó một vạch thang đo tương ứng với 1000 số đếm và trong đó vạch thang đo đầu tiên là 1000 số đếm.

Fig. 4B biểu diễn giản đồ XRPD cho dạng B của muối fumarat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat. Trục x biểu diễn góc khúc xạ 2-theta, trong đó một vạch thang đo tương ứng với 2,5 2-theta và trong đó vạch thang đo đầu tiên là 5,0 2-theta. Trục y biểu diễn cường độ (số đếm), trong đó một vạch thang đo tương ứng với 250 số đếm và trong đó vạch thang đo đầu tiên là 250 số đếm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ phi có quy định khác, thuật ngữ “hợp chất theo sáng chế” dùng để chỉ hợp chất có công thức (I) và các công thức phụ của nó (ví dụ, hợp chất có công thức (I-1)); tiền thuốc của nó; dạng rắn của dạng tự do hoặc muối của hợp chất này, ví dụ, dạng rắn theo sáng chế và/hoặc tiền thuốc; hydrat hoặc solvat của hợp chất này, muối và/hoặc tiền thuốc; cũng như các chất đồng phân lập thể (bao gồm chất đồng phân không đối quang và chất đồng phân đối ảnh), chất hỗn biến và hợp chất được đánh dấu đồng vị (bao gồm sự thể đơteri); cũng như các gốc vốn được tạo ra (ví dụ, dạng đa hình, solvat và/hoặc hydrat).

Trừ phi có quy định khác, các từ ngữ được dùng trong sáng chế có ý nghĩa như sau:

“Alkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, ví dụ, có thể là metyl, etyl, n- hoặc iso-propyl, n-, iso-, sec- hoặc tert-butyl, n-pentyl, n-hexyl; tốt hơn

nếu C_{1-6} alkyl dùng để chỉ C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, đặc biệt tốt hơn nếu là methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl và tert-butyl.

Mỗi phần alkyl của “alkoxy”, “halogenalkyl”, v.v. sẽ có nghĩa giống như được mô tả trong định nghĩa đã nêu về “alkyl”, đặc biệt về tính chất tuyến tính và kích thước ưu tiên.

“ C_{3-6} xycloalkyl” dùng để chỉ gốc vòng béo bão hòa có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ này dùng để chỉ các nhóm như là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

Phần tử thế được thế “một lần hoặc nhiều lần”, ví dụ, như được xác định có liên quan đến R_1 , tốt hơn nếu R_1 được thế bằng một đến ba phần tử thế.

Halogen thường là flo, clo, brom hoặc iot; tốt hơn nếu là flo, clo hoặc brom. Tốt hơn nếu độ dài mạch của các nhóm halogenalkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon và là, ví dụ, flometyl, diflometyl, triflometyl, clometyl, diclometyl, triclometyl, 2,2,2-trifloetyl, 2-floetyl, 2-cloetyl, pentaflloetyl, 1,1-diflo-2,2,2-tricloetyl, 2,2,2-tricloetyl, 1,1,2,2-tetraflloetyl, 2,2,3,3-tetrafllopropyl, 2,2,3,3,3-pentafllopropyl hoặc 2,2,3,4,4,4-hexafllobutyl.

Trong trường hợp X_2 là cacbon, cacbon đã nêu có thể không được thế, được thế bằng R_6 hoặc được dùng để gắn A với nguyên tử nitơ của gốc piperidin/pyrrolidin/azetidin bên cạnh.

Hợp chất có công thức I có thể tồn tại ở dạng quang hoạt hoặc ở dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quang học, ví dụ, dạng hỗn hợp raxemic hoặc hỗn hợp chất đồng phân không đối quang. Đặc biệt, nguyên tử cacbon không đối xứng có thể có mặt trong hợp chất có công thức I và muối của nó. Trừ phi có quy định khác được đề cập, tất cả các chất đồng phân quang học và hỗn hợp của chúng cũng được bao gồm trong sáng chế này, bao gồm hỗn hợp raxemic của chúng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất đồng phân” dùng để chỉ các hợp chất khác nhau có cùng công thức phân tử nhưng khác nhau ở sự sắp xếp và dạng cấu hình của các nguyên tử này. Ngoài ra, như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất đồng phân quang học” hoặc “chất đồng phân lập thể” dùng để chỉ bất kỳ trong số các dạng cấu hình đồng phân lập thể khác nhau có thể tồn tại đối với hợp chất theo sáng chế và bao

gồm các chất đồng phân hình học. Được hiểu rằng phân tử thể có thể được gắn ở tâm không đối xứng của nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "không đối xứng" dùng để chỉ các phân tử có tính chất không chồng khít lên ảnh qua gương của chúng, trong khi thuật ngữ "đối xứng" dùng để chỉ các phân tử có thể chồng khít lên ảnh qua gương của chúng. Vì thế, sáng chế bao gồm chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc raxemat của hợp chất này. "Chất đồng phân đối ảnh" là cặp chất đồng phân lập thể mà không chồng khít lên ảnh qua gương của nhau. Hỗn hợp 1:1 của cặp chất đồng phân đối ảnh là hỗn hợp "raxemic". Thuật ngữ này được dùng để chỉ hỗn hợp raxemic khi thích hợp. "Chất đồng phân không đối quang" là chất đồng phân lập thể mà có ít nhất hai nguyên tử không đối xứng, nhưng không là ảnh qua gương của nhau. Hóa lập thể tuyệt đối được quy định cụ thể theo hệ thống Cahn- Ingold- Prelog R-S. Nếu hợp chất là chất đồng phân đối ảnh tinh khiết, hóa lập thể trên mỗi cacbon không đối xứng có thể được quy định cụ thể bằng dạng *R* hoặc *S*. Hợp chất được phân giải có dạng cấu hình tuyệt đối chưa biết có thể được biểu thị là (+) hoặc (-) phụ thuộc vào hướng (quay trái hoặc phải) mà nó quay ánh sáng phân cực phẳng ở bước sóng vạch D của natri. Hợp chất được mô tả ở đây có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và có thể làm tăng các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các dạng chất đồng phân lập thể mà có thể được xác định theo quan điểm của hóa lập thể tuyệt đối, là dạng (*R*) hoặc (*S*). Trừ phi có quy định khác được đề cập, sáng chế được hiểu là bao gồm các chất đồng phân có thể, bao gồm hỗn hợp raxemic, các dạng tinh khiết quang học và hỗn hợp chất trung gian. Chất đồng phân quang hoạt dạng (*R*) và (*S*) có thể được điều chế bằng cách sử dụng synthon không đối xứng hoặc chất phản ứng không đối xứng, hoặc được phân giải bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường.

Nếu hợp chất chứa liên kết đôi, phân tử thể có thể ở dạng cấu hình dạng E hoặc Z.

Nếu hợp chất này chứa xycloalkyl được thế hai lần, phân tử thể xycloalkyl này có thể có cấu hình dạng cis hoặc trans.

Nguyên tử không đối xứng bất kỳ (ví dụ, cacbon hoặc nguyên tử tương tự) của hợp chất theo sáng chế có thể có mặt ở cấu hình raxemic hoặc cấu hình được làm giàu chất đồng phân đối ảnh, ví dụ, cấu hình dạng (*R*)-, (*S*)- hoặc (*R,S*)-. Theo các phương án nhất định, mỗi nguyên tử không đối xứng có ít nhất là 50% lượng dư chất đồng

phân đối ảnh, ít nhất là 60% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất là 70% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất là 80% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất là 90% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất là 95% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, hoặc ít nhất là 99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh ở cấu hình dạng (*R*) hoặc (*S*). Nếu có thể, các phân tử thể ở các nguyên tử có liên kết chưa bão hòa, có thể xuất hiện ở dạng *cis*- (*Z*)- hoặc *trans*- (*E*)-.

Do vậy, như được sử dụng ở đây, hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng một trong những chất đồng phân có thể, chất đồng phân quay, chất đồng phân atropi, chất hỗn biến hoặc hỗn hợp của chúng, ví dụ, các chất đồng phân hình học hầu như tinh khiết (dạng *cis* hoặc *trans*), chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân quang học (thể đối quang), raxemat hoặc hỗn hợp của chúng.

Hỗn hợp các chất đồng phân thu được bất kỳ có thể được phân tách dựa trên sự khác nhau về tính chất hóa lý của các thành phần của hỗn hợp, thành các chất đồng phân hình học hoặc chất đồng phân quang học, chất đồng phân không đối quang, raxemat tinh khiết hoặc hầu như tinh khiết, ví dụ, bằng phương pháp sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn.

Hỗn hợp raxemat của sản phẩm cuối hoặc sản phẩm trung gian thu được bất kỳ có thể được phân giải thành thể đối quang bằng các phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách phân tách các muối đồng phân không đối quang của chúng, thu được bằng axit hoặc bazơ quang hoạt, và giải phóng ra hợp chất có tính axit hoặc bazơ quang hoạt. Cụ thể là gốc bazơ có thể được dùng để phân giải hợp chất theo sáng chế thành các thể đối quang của nó, ví dụ, bằng phương pháp kết tinh phân đoạn muối được tạo thành với axit quang hoạt, ví dụ, axit tartaric, axit dibenzoyl tartaric, axit diaxetyl tartaric, axit di-*O,O'*-*p*-toluoyl tartaric, axit mandelic, axit malic hoặc axit camphor-10-sulfonic. Các sản phẩm raxemic cũng có thể được phân giải bằng sắc ký không đối xứng, ví dụ, sắc ký lỏng áp suất cao (HPLC) dùng chất hấp phụ không đối xứng.

Phụ thuộc vào định nghĩa của phân tử thể, hợp chất có công thức I có thể xuất hiện ở nhiều dạng chất hỗn biến khác nhau. Các dạng chất hỗn biến của hợp chất có công thức I được bao gồm trong sáng chế này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “muối” hoặc “các muối” dùng để chỉ muối cộng axit hoặc muối cộng bazơ của hợp chất tương ứng, ví dụ, hợp chất theo sáng chế

hoặc hợp chất có công thức II-1. “Các muối” bao gồm đặc biệt là “muối được dụng”. Thuật ngữ “muối được dụng” dùng để chỉ các muối mà giữ được hiệu quả sinh học và các tính chất của hợp chất theo sáng chế và thường là không có tác dụng không mong muốn về sinh học hoặc tác dụng không mong muốn khác. Hợp chất theo sáng chế có khả năng tạo thành muối axit và/hoặc muối bazơ nhờ sự có mặt của nhóm amino và/hoặc carboxyl hoặc các nhóm giống như chúng.

Muối cộng axit được dụng có thể được tạo ra bằng axit vô cơ và axit hữu cơ, ví dụ, muối axetat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydro bromua, bicarbonat/carbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, clorua/hydro clorua, clotheophylonat, xitrat, etandisulfonat, fumarat, gluxepat, gluconat, glucuronat, hipurat, hydro iđua/iđua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, naphtoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, polygalacturonat, propionat, stearat, suxinat, sulfosalixylat, tartrat, tosylat và triflo axetat.

Axit vô cơ mà từ đó các muối cộng axit có thể được tạo ra bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và tương tự.

Axit hữu cơ mà từ đó các muối cộng axit có thể được tạo ra bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit suxinic, axit fumaric, axit tatric, axit xitric, axit benzoic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluensulfonic, axit sulfosalixylic, và tương tự. Muối cộng bazơ được dụng có thể được tạo ra bằng bazơ vô cơ và bazơ hữu cơ.

Bazơ vô cơ mà từ đó các muối cộng bazơ có thể được tạo ra bao gồm, ví dụ, muối amoni và muối của các kim loại của cột I đến XII của bảng tuần hoàn. Theo các phương án nhất định, các muối được tạo ra này là muối của natri, kali, amoni, canxi, magie, sắt, bạc, kẽm, và đồng; các muối thích hợp đặc biệt là bao gồm muối amoni, kali, natri, canxi và magie.

Bazơ hữu cơ mà từ đó các muối cộng bazơ có thể được tạo ra bao gồm, ví dụ, amin bậc một, hai, và ba, amin được thể bao gồm amin được thể có trong tự nhiên, amin vòng, nhựa trao đổi ion bazơ, và tương tự. Một số amin hữu cơ bao gồm

isopropylamin, benzathin, cholinat, dietanolamin, dietylamin, lysin, meglumin, piperazin và tromethamin.

Muối được dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ gốc bazơ hoặc axit, bằng các phương pháp thông thường. Thông thường, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng cân bằng hóa học của bazơ thích hợp (như là Na, Ca, Mg, hoặc K hydroxit, cacbonat, bicacbonat hoặc tương tự), hoặc bằng cách cho các dạng bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng cân bằng hóa học của axit thích hợp. Các phản ứng này thường được thực hiện trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc hỗn hợp của chúng. Thông thường, việc dùng các môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril là được mong muốn, nếu khả dụng. Danh sách của muối thích hợp có thể được tìm thấy, ví dụ, trong cuốn “Remington's Pharmaceutical Sciences”, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); và trong “Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” của tác giả Stahl và Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Khi cả nhóm bazơ và nhóm axit có mặt trong cùng một phân tử, hợp chất theo sáng chế cũng có thể tạo ra muối nội, ví dụ, phân tử ion lưỡng tính.

Công thức bất kỳ được đề cập ở đây đều được dự định dùng để chỉ cả dạng không được đánh dấu cũng như dạng được đánh dấu đồng vị phóng xạ của hợp chất theo sáng chế. Hợp chất được đánh dấu đồng vị phóng xạ có cấu trúc được mô tả bằng công thức được đề cập ở đây ngoại trừ một hoặc nhiều nguyên tử được thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối được chọn. Các ví dụ về đồng vị có thể được kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, và clo, ví dụ tương ứng là ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I . Sáng chế bao gồm nhiều hợp chất được đánh dấu đồng vị khác nhau như được xác định trên đây, ví dụ, các hợp chất được kết hợp đồng vị phóng xạ, như là ^3H và ^{14}C , các hợp chất được kết hợp đồng vị không phóng xạ, như là ^2H và ^{13}C . Các hợp chất được đánh dấu đồng vị này là hữu ích trong các nghiên cứu về chuyển hóa (bằng ^{14}C), nghiên cứu về động học phản ứng (bằng, ví dụ, ^2H hoặc ^3H), kỹ thuật phát hiện hoặc kỹ thuật hình ảnh, như là chụp cắt lớp phát xạ positron (positron emission tomography-PET) hoặc chụp cắt lớp vi tính phát xạ đơn photon (single-photon emission computed tomography-SPECT) bao gồm các thử nghiệm về phân bố được

chất hoặc cơ chất trong mô, hoặc trong việc điều trị bằng chất phóng xạ cho các bệnh nhân. Cụ thể là, hợp chất ^{18}F hoặc hợp chất được đánh dấu có thể được đặc biệt mong muốn cho nghiên cứu PET hoặc SPECT. Hợp chất được đánh dấu đồng vị có công thức (I) nhìn chung có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực của sáng chế hoặc bằng các quy trình tương tự với các quy trình được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế và Điều chế kèm theo dùng chất phản ứng được đánh dấu đồng vị thích hợp thay thế cho chất phản ứng không được đánh dấu đồng vị được dùng trước đó.

Hơn nữa, sự thế bằng các đồng vị nặng hơn, cụ thể là đơteri (tức là, ^2H hay D) có thể tạo ra một số lợi ích trong điều trị do có độ ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ, tăng thời gian bán rã in vivo hoặc giảm yêu cầu về liều dùng hoặc sự cải thiện trong chỉ số điều trị. Cần được hiểu rằng đơteri trong bản mô tả này được coi như là phần tử thế của hợp chất có công thức (I). Nồng độ của đồng vị nặng hơn này, đặc biệt là đơteri, có thể được xác định bằng các chỉ số độ giàu đồng vị. Thuật ngữ "chỉ số độ giàu đồng vị" trong bản mô tả này có nghĩa là tỉ số giữa độ giàu đồng vị và độ giàu tự nhiên của một đồng vị cụ thể. Nếu phần tử thế trong hợp chất theo sáng chế này được dùng để chỉ đơteri, hợp chất này có chỉ số độ giàu đồng vị cho mỗi nguyên tử đơteri được thiết kế ít nhất là 3500 (52,5% đơteri kết hợp trên mỗi nguyên tử đơteri được thiết kế), ít nhất là 4000 (60% đơteri kết hợp), ít nhất là 4500 (67,5% đơteri kết hợp), ít nhất là 5000 (75% đơteri kết hợp), ít nhất là 5500 (82,5% đơteri kết hợp), ít nhất là 6000 (90% đơteri kết hợp), ít nhất là 6333,3 (95% đơteri kết hợp), ít nhất là 6466,7 (97% đơteri kết hợp), ít nhất là 6600 (99% đơteri kết hợp), hoặc ít nhất là 6633,3 (99,5% đơteri kết hợp).

Solvat được dụng theo sáng chế bao gồm solvat trong đó dung môi của quá trình kết tinh có thể được thế bằng đồng vị, ví dụ, D_2O , d_6 -axeton, d_6 -DMSO.

Hợp chất theo sáng chế mà chứa các nhóm có khả năng hoạt động như chất cho và/hoặc chất nhận liên kết hydro có thể tạo ra đồng tinh thể với các chất tạo đồng tinh thể thích hợp. Các đồng tinh thể này có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (I) bằng các quy trình tạo đồng tinh thể đã biết. Các quy trình này bao gồm nghiền, làm nóng, đồng thăng hoa, đồng nóng chảy, hoặc cho tiếp xúc trong dung dịch hợp chất có công thức I với chất tạo đồng tinh thể trong điều kiện kết tinh và phân tách đồng tinh thể thu được từ các quy trình này. Chất tạo đồng tinh thể thích hợp bao gồm chất tạo

đồng tinh thể được mô tả trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2004/078163. Do đó, sáng chế còn đề xuất dạng đồng tinh thể chứa hợp chất có công thức (I).

Sáng chế cũng đề xuất tiền thuốc của hợp chất theo sáng chế mà chuyển hóa in vivo thành hợp chất theo sáng chế. Tiền thuốc là hợp chất dạng hoạt động hoặc không hoạt động mà được biến đổi hóa học qua tác động sinh lý in vivo, như là sự thủy phân, chuyển hóa và tương tự, thành hợp chất theo sáng chế sau khi dùng tiền thuốc này cho đối tượng. Sự thích hợp và các kỹ thuật liên quan đến việc tạo ra và sử dụng tiền thuốc đã được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Tham khảo trong *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001).

Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối của chúng, cũng có thể thu được ở dạng hydrat của nó, hoặc bao gồm các dung môi khác dùng cho quá trình kết tinh chúng. Hợp chất theo sáng chế có thể vốn có hoặc bằng thiết kế tạo ra dạng solvat bằng các dung môi được dụng (bao gồm nước); do đó, cả dạng solvat và dạng không phải solvat đều được chú ý là nằm trong sáng chế. Thuật ngữ "solvat" dùng để chỉ phức phân tử của hợp chất theo sáng chế (bao gồm muối được dụng của chúng) với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Các phân tử dung môi này là các phân tử dung môi được dùng thông thường trong lĩnh vực dược phẩm mà được biết là không gây độc cho người nhận, ví dụ, nước, etanol, và tương tự. Thuật ngữ "hydrat" dùng để chỉ phức trong đó phân tử dung môi là nước. Hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối, hydrat và solvat của nó, có thể vốn có hoặc bằng thiết kế tạo ra dạng đa hình.

Phần tử thể được ưu tiên có khoảng trị số được ưu tiên hoặc khoảng được ưu tiên của các gốc có trong hợp chất có công thức I và các hợp chất trung gian tương ứng được xác định dưới đây. Định nghĩa về các phần tử thể áp dụng cho sản phẩm cuối cũng như các chất trung gian tương ứng. Định nghĩa về các phần tử thể có thể được kết hợp tùy ý, ví dụ, các phần tử thể được ưu tiên A và cụ thể là các phần tử thể được ưu tiên R₁.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R₁ là C₁₋₆alkyl, C₃₋₆xycloalkyl, C₃₋₆xycloalkyl-C₁₋₂alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R₁ là C₃₋₄alkyl hoặc C₃₋₅xycloalkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R_1 là isopropyl, xyclopropyl, xyclobutyl hoặc xyclopentyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R_1 là isopropyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R_1 là xyclobutyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m là 1.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m là 2.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 0, 1 hoặc 2 và trong đó mỗi R_2 độc lập là halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} halogenalkoxy hoặc C_{3-4} xycloalkyl; hoặc hai R_2 trên cùng một nguyên tử cacbon cùng với nguyên tử cacbon này tạo thành C_{3-4} xycloalkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 0.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X_1 là oxy.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X_1 là $-N(R_4)-$ và R_4 là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, hoặc C_{3-6} xycloalkyl- C_{1-2} alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X_1 là $-N(R_4)-$ và R_4 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó p là 1 và q là 1.

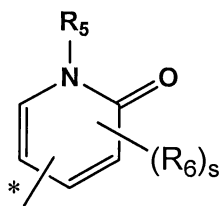
Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó p là 0 và q là 1.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó p là 0 và q là 0.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó r là 0, 1 hoặc 2 và trong đó mỗi R_3 độc lập là halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} halogenalkoxy hoặc C_{3-4} xycloalkyl; hoặc hai R_3 trên cùng một nguyên tử cacbon cùng với nguyên tử cacbon này tạo thành C_{3-4} xycloalkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó r là 0.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A là A1:



(A1);

trong đó, liên kết đánh dấu hoa thị được gắn với nguyên tử nitơ.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A là A1;

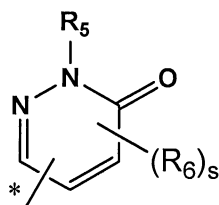
R_5 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl hoặc C_{3-4} xycloalkyl;

s là 0, 1 hoặc 2; và

mỗi R_6 độc lập là halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} halogenalkoxy hoặc C_{3-4} xycloalkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A là A1, R_5 là hydro hoặc methyl, và s là 0.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A là A2:



(A2);

trong đó, liên kết đánh dấu hoa thị được gắn với nguyên tử nitơ;

và s là 0, 1 hoặc 2.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A là A2;

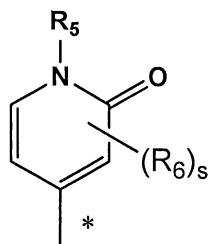
R_5 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl hoặc C_{3-4} xycloalkyl;

s là 0, 1 hoặc 2; và

mỗi R_6 độc lập là halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} halogenalkoxy hoặc C_{3-4} xycloalkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A là A2, R_5 là hydro hoặc methyl, và s là 0.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A là A3:



(A3):

trong đó, liên kết đánh dấu hoa thị được gắn với nguyên tử nitơ.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A là A3;

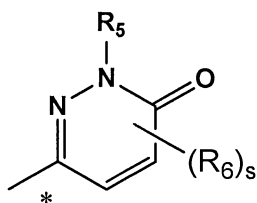
R_5 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl hoặc C_{3-4} xycloalkyl;

s là 0, 1 hoặc 2; và

mỗi R_6 độc lập là halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} halogenalkoxy hoặc C_{3-4} xycloalkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A là A3, R_5 là hydro hoặc metyl, và s là 0.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A là A4:



(A4);

trong đó, liên kết đánh dấu hoa thị được gắn với nguyên tử nitơ;

và s là 0, 1 hoặc 2.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A là A4;

R_5 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl hoặc C_{3-4} xycloalkyl;

s là 0, 1 hoặc 2; và

mỗi R_6 độc lập là halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} halogenalkoxy hoặc C_{3-4} xycloalkyl.

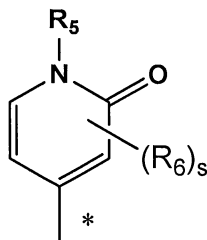
Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A là A4, R_5 là hydro hoặc metyl, và s là 0.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó:

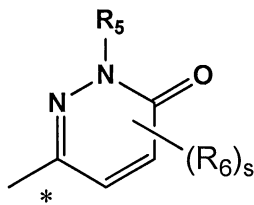
R_1 là isopropyl hoặc xyclobutyl; m là 1; n là 0, 1 hoặc 2; mỗi R_2 độc lập là halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} halogenalkoxy hoặc C_{3-4} xycloalkyl; hoặc hai R_2 trên cùng một nguyên tử cacbon cùng với nguyên tử cacbon này tạo thành C_{3-4} xycloalkyl;

X_1 là oxy;

p là 1 và q là 1; r là 0, 1 hoặc 2; trong đó mỗi R_3 độc lập là halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} halogenalkoxy hoặc C_{3-4} xycloalkyl; hoặc hai R_3 trên cùng một nguyên tử cacbon cùng với nguyên tử cacbon này tạo thành C_{3-4} xycloalkyl; A là được chọn từ A3 và A4:



(A3);



(A4);

trong đó, liên kết đánh dấu hoa thị được gắn với nguyên tử nito;

R_5 là hydro hoặc metyl;

s là 0, 1 hoặc 2; và

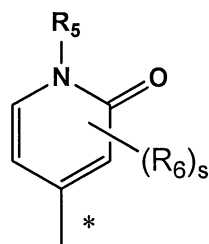
mỗi R_6 độc lập là halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} halogenalkoxy hoặc C_{3-4} xycloalkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó:

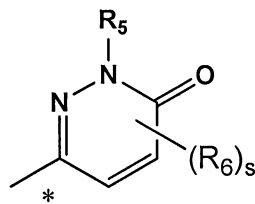
R_1 là isopropyl hoặc xyclobutyl; m là 1 và n là 0;

X_1 là oxy;

p là 1 và q là 1; r là 0; và A được chọn từ A3 và A4:



(A3);



(A4);

trong đó, liên kết đánh dấu hoa thị được gắn với nguyên tử nitơ;

và R_5 là hydro hoặc metyl; và s là 0.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó:

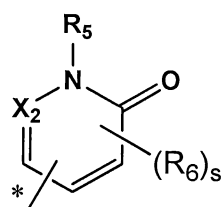
R_1 là C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-6} cycloalkyl;

m là 1 và n là 0;

X_1 là oxy;

p là 1 và q là 1; r là 0; và

A là



;

trong đó, liên kết đánh dấu hoa thị được gắn với nguyên tử nitơ;

X_2 là nitơ hoặc cacbon;

R_5 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl; và s là 0.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó:

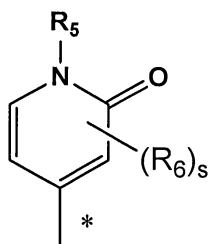
R_1 là C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-6} cycloalkyl;

m là 1 và n là 0;

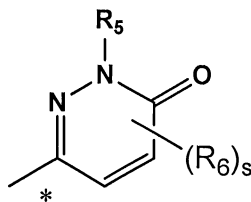
X_1 là oxy;

p là 1 và q là 1; r là 0; và

A được chọn từ A3 và A4:



(A3);



(A4);

trong đó, liên kết đánh dấu hoa thị được gắn với nguyên tử nitơ;

R₅ là hydro hoặc C₁₋₆alkyl; và s là 0.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó:

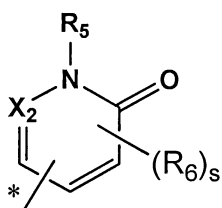
R₁ là isopropyl, xyclopropyl hoặc xyclobutyl;

m là 1 và n là 0;

X₁ là oxy;

p là 1 và q là 1; r là 0; và

A là:



;

trong đó, liên kết đánh dấu hoa thị được gắn với nguyên tử nitơ;

X₂ là nitơ hoặc cacbon;

R₅ là hydro, metyl hoặc etyl; và s là 0.

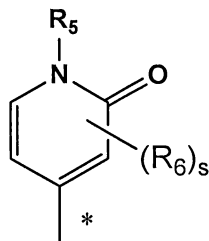
Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó:

R₁ là isopropyl, xyclopropyl hoặc xyclobutyl;

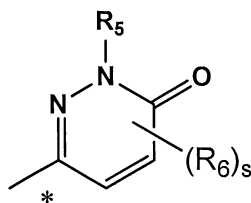
m là 1 và n là 0;

X₁ là oxy;

p là 1 và q là 1; r là 0; và A được chọn từ A3 và A4:



(A3);



(A4);

trong đó, liên kết đánh dấu hoa thị được gắn với nguyên tử nito;

R₅ là hydro, metyl hoặc etyl; và s là 0.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến một hoặc nhiều hợp chất có công thức I được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây hoặc muối của chúng.

Các ví dụ khác về các hợp chất thích hợp theo sáng chế là các hợp chất được chọn từ nhóm P dưới đây:

Nhóm P: các hợp chất thích hợp theo sáng chế:

1-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat;

1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-isopropylpiperazin-1-carboxylat;

1-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-isopropylpiperazin-1-carboxylat;

1-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclopropylpiperazin-1-carboxylat;

1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat;

1-(1-ethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-isopropylpiperazin-1-carboxylat;

1-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)piperidin-4-yl 4-isopropylpiperazin-1-carboxylat;

1-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat;

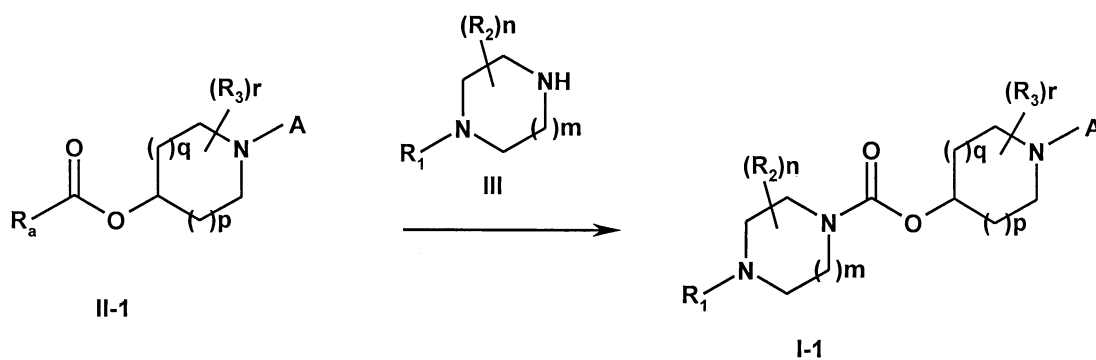
1-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)piperidin-4-yl 4-isopropylpiperazin-1-carboxylat; hoặc

1-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)piperidin-4-yl 4-isopropylpiperazin-1-carboxylat;

hoặc muối của các hợp chất này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất quy trình sản xuất hợp chất có công thức I-1. Hợp chất có công thức I-1 có thể thu được theo quy trình sau đây như được mô tả trong sơ đồ 1:

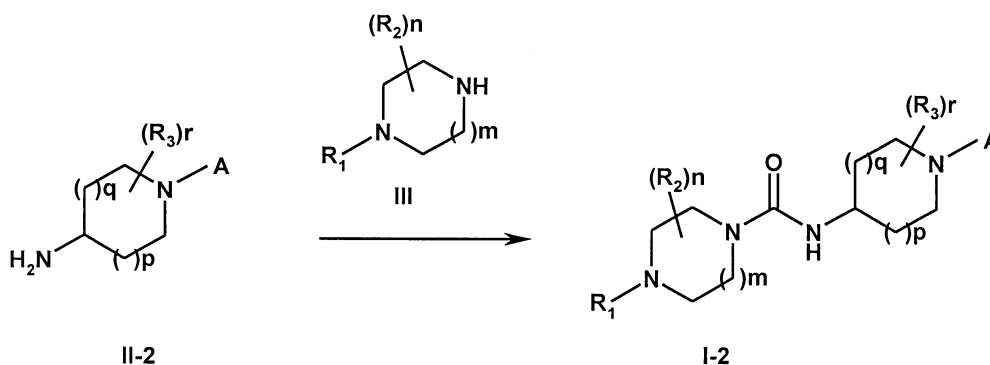
Sơ đồ 1:



Hợp chất có công thức I-1, trong đó A, R₁, R₂, R₃, m, n, p, q và r là như được xác định theo công thức I, có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức II-1, trong đó A, R₃, p, q và r là như được xác định theo công thức I và R_a là nhóm rời chuyển, ví dụ, halogen, như là clo, hoặc 4-nitrophenyloxy (tốt hơn nếu R_a là 4-nitrophenyloxy) phản ứng với hợp chất có công thức III, trong đó R₁, R₂, m và n là như được xác định theo công thức I, khi có mặt bazơ thích hợp, ví dụ, diisopropyletylamin, khi có mặt dung môi thích hợp, ví dụ, pyridin.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất quy trình sản xuất hợp chất có công thức I-2. Hợp chất có công thức I-2 có thể thu được theo quy trình dưới đây như được mô tả trong sơ đồ 2:

Sơ đồ 2:



Hợp chất có công thức I-2, trong đó A, R₁, R₂, R₃, m, n, p, q và r là như được xác định theo công thức I, có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức II-2, trong đó A, R₃, p, q và r là như được xác định theo công thức I phản ứng với hợp chất có công thức III, trong đó R₁, R₂, m và n là như được xác định theo công thức I, khi có mặt carbonyldiimidazol, bazơ thích hợp, ví dụ, diisopropyletylamin, và dung môi thích hợp, ví dụ, dimetylformamit.

Hợp chất có công thức I khác hoặc tiền chất của nó có thể thu được từ hợp chất có công thức I-1 hoặc I-2, được điều chế như được mô tả theo sơ đồ 1 hoặc 2, hoặc tiền chất của nó (ví dụ, hợp chất có công thức II-1, II-2 và/hoặc III) bằng quá trình khử, quá trình oxi hóa và/hoặc các quá trình chức hóa khác của hợp chất thu được và/hoặc bằng sự phân cắt nhóm bảo vệ bất kỳ tùy ý có mặt, và sự thu hồi của các hợp chất có công thức I thu được. Hợp chất có công thức I cũng có thể được điều chế bằng các quy trình thông thường khác, ví dụ, như được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế, các quy trình này là các khía cạnh khác của sáng chế.

Sáng chế cũng dự liệu rằng hợp chất có công thức (I) có thể được tạo ra bằng chuyển dạng sinh học in vivo từ các tiền thuốc.

Các phản ứng này có thể được thực hiện bằng các phương pháp thông thường, ví dụ, như được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

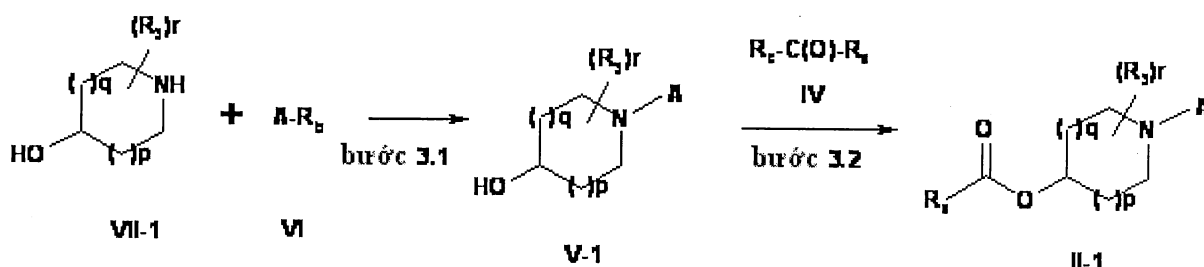
Việc điều chế hỗn hợp phản ứng và tinh chế hợp chất thu được này có thể được thực hiện theo các quy trình đã biết.

Muối cộng axit có thể được điều chế từ các bazơ tự do theo các phương thức đã biết, và ngược lại.

Nguyên liệu ban đầu, ví dụ, hợp chất có công thức II-1, II-2 và III có thể được biết hoặc được điều chế theo các quy trình thông thường bắt đầu từ các hợp chất đã biết, ví dụ, như được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất quy trình sản xuất hợp chất có công thức II-1. Hợp chất có công thức II-1 có thể thu được theo quy trình dưới đây như được mô tả trong sơ đồ 3:

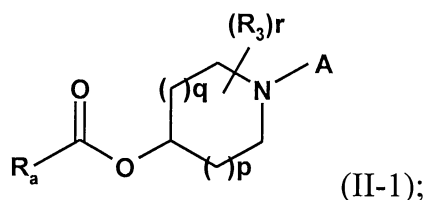
Sơ đồ 3:



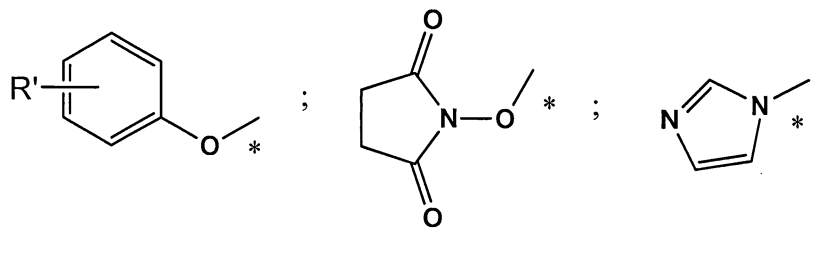
Bước 3.1: Hợp chất có công thức V-1, trong đó A , R_3 , p , q và r là như được xác định theo công thức I, có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức VII-1, trong đó R_3 , p , q và r là như được xác định theo công thức I phản ứng với hợp chất có công thức VI, trong đó A là như được xác định theo công thức I và R_b là halogen, ví dụ, clo, khi có mặt bazơ thích hợp, ví dụ, diisopropyletylamin, và tùy ý khi có mặt dung môi thích hợp.

Bước 3.2: Hợp chất có công thức II-1, trong đó A , R_1 , R_2 , R_3 , m , n , p , q và r là như được xác định theo công thức I, có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức V-1 phản ứng với hợp chất có công thức IV, trong đó R_c là halogen, ví dụ, clo, và R_a là nhóm rời chuyển, ví dụ, halogen hoặc 4-nitrophenyloxy (tốt hơn nếu R_a là 4-nitrophenyloxy), với sự có mặt của bazơ thích hợp, ví dụ, diisopropyletylamin, và với sự có mặt của dung môi thích hợp, ví dụ, pyridin.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất hợp chất mới có công thức II-1:



hoặc muối của nó; trong đó p, q, r, R_3 và A là như được xác định theo công thức I; R_a là nhóm rời chuyển, ví dụ, halogen, như là clo, hoặc nhóm được chọn từ:



trong đó, liên kết được đánh dấu hoa thị được gắn với nhóm carbonyl;

trong đó, R' là hydro hoặc nitro; tốt hơn nếu R_a là 4-nitrophenyloxy.

Theo một phương án của khía cạnh khác đã nêu, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II-1, trong đó:

p là 1 và q là 1;

p là 0 và q là 1; hoặc

p là 0 và q là 0;

r là 0, 1 hoặc 2 và trong đó mỗi R_2 độc lập là halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} halogenalkoxy hoặc C_{3-4} xycloalkyl; hoặc hai R_2 trên cùng một nguyên tử cacbon cùng với nguyên tử cacbon này tạo thành C_{3-4} xycloalkyl; và

A là A4 hoặc A5.

Theo một phương án của khía cạnh khác đã nêu, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II-1, trong đó R_1 là isopropyl; m là 1; X_1 là oxy; p là 1 và q là 1; n là 0; p là 1 và q là 1; A là A4 hoặc A5; và R_5 là hydro hoặc metyl,

Theo một phương án của khía cạnh khác đã nêu, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II-1, trong đó R_1 là xyclobutyl; m là 1; X_1 là oxy; p là 1 và q là 1; n là 0; p là 1 và q là 1; A là A4 hoặc A5; và R_5 là hydro hoặc metyl,

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và chất mang dược dụng. Dược phẩm này có thể được bào chế cho các con đường dùng cụ thể như là dùng qua đường miệng, dùng qua đường ngoài ruột, và dùng qua đường trực tràng, v.v. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể được tạo ra ở dạng rắn bao gồm viên nang, viên nén dạng dài, viên nén dạng tròn, dạng hạt nhỏ, dạng bột hoặc dược phẩm đạn, hoặc ở dạng lỏng bao gồm dung dịch, dạng huyền phù hoặc nhũ tương. Các dược phẩm này có thể được trải qua các bước xử lý dược phẩm thông thường như là khử trùng và/hoặc có thể chứa chất pha loãng trợ thông thường, chất làm trơn, hoặc chất đệm, cũng như các tá dược, như là chất bảo quản, chất làm ổn định, chất gây thấm, chất tạo nhũ tương và chất đệm, v.v.

Thông thường, các dược phẩm này là viên nén dạng dài và viên nang gelatin chứa hoạt chất theo sáng chế cùng với:

- a) chất pha loãng, ví dụ, lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza và/hoặc glyxin;
- b) chất làm trơn, ví dụ, silic đioxit, hoạt thạch, axit stearic, muối magie hoặc canxi của nó và/hoặc polyetylglycol; cũng dùng cho viên nén dạng dài
- c) chất kết dính, ví dụ, magie nhôm silicat, hồ tinh bột, gelatin, tragacan, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza và/hoặc polyvinylpyrrolidon; nếu được yêu cầu
- d) chất gây rã, ví dụ, tinh bột, thạch aga, axit alginic hoặc muối natri của nó, hoặc hỗn hợp làm sủi bọt; và/hoặc
- e) chất hấp thụ, chất tạo màu, chất tạo mùi và chất tạo ngọt.

Viên nén dạng dài có thể được bao màng hoặc được bao tan trong ruột theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

Chế phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng chứa lượng có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế dưới dạng viên nén dạng dài, dạng viên ngậm, huyền phù dạng nước hoặc huyền phù dạng dầu, dạng bột phân tán hoặc dạng hạt nhỏ, nhũ tương, viên

nang cứng hoặc viên nang mềm, hoặc dạng sirô hoặc dạng cốm ngọt. Các chế phẩm được dự định để dùng qua đường miệng được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này để sản xuất được phẩm và các chế phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm chất tạo ngọt, chất tạo mùi, chất tạo màu và chất bảo quản để cung cấp các dược phẩm đẹp mắt và dễ uống. Viên nén dạng dài chứa hoạt chất theo sáng chế trộn lẫn với các tá dược được dụng không gây độc thích hợp cho việc sản xuất viên nén dạng dài. Các tá dược này là, ví dụ, chất pha loãng trợ, như là canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi phosphat hoặc natri phosphat; chất tạo hạt nhỏ và chất gây rã, ví dụ, tinh bột ngô hoặc axit acglinic; chất kết dính, ví dụ, tinh bột, gelatin hoặc gôm acaxia; và chất làm trơn, ví dụ, magie stearat, axit stearic hoặc bột talc. Viên nén dạng dài này có thể ở dạng không được bao hoặc được bao bằng các kỹ thuật đã biết để trì hoãn quá trình phân rã và hấp thụ trong ống tiêu hóa do đó tạo ra tác động giải phóng chậm trong một khoảng thời gian dài. Ví dụ, vật liệu trì hoãn thời gian có thể được sử dụng như là glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat. Chế phẩm để dùng qua đường miệng có thể có mặt ở dạng viên nang gelatin cứng trong đó hoạt chất theo sáng chế được trộn với chất rắn pha loãng trợ, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc akaolin, hoặc ở dạng viên nang gelatin mềm trong đó hoạt chất theo sáng chế được trộn với môi trường nước hoặc môi trường dầu, ví dụ, dầu đậu phộng, parafin dạng lỏng hoặc dầu oliu.

Các chế phẩm để dùng qua đường tiêm là các dung dịch hoặc huyền phù đẳng trương và dược phẩm đạn được bào chế một cách dễ dàng từ nhũ tương hoặc huyền phù béo. Các chế phẩm đã nêu có thể được khử trùng và/hoặc chứa các tá dược như là chất bảo quản, chất làm ổn định, chất gây thẩm hoặc chất tạo nhũ tương, chất hoạt hóa dung dịch, muối để điều hòa áp suất thẩm thấu và/hoặc chất đệm. Ngoài ra, các chế phẩm này còn có thể chứa các chất có tác dụng điều trị khác. Các chế phẩm đã nêu được bào chế theo phương pháp thông thường tương ứng là phương pháp trộn, phương pháp tạo hạt nhỏ hoặc phương pháp bao phủ, và chứa khoảng 0,1 đến 75% hoạt chất, hoặc chứa khoảng 1 đến 50% hoạt chất.

Chế phẩm thích hợp để dùng qua da chứa lượng có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế và chất mang. Các chất mang bao gồm dung môi được dụng hấp thụ được để hỗ trợ chế phẩm này đi qua da của vật chủ. Ví dụ, dụng cụ để dùng qua da ở dưới dạng miếng băng có lớp lót, dụng cụ chứa chứa hợp chất này với chất mang tùy ý, tùy ý có

phần chắn điều khiển tốc độ để truyền hợp chất này đến da của vật chủ với tốc độ được điều khiển và được định sẵn trong khoảng thời gian dài và nhằm gắn chặt dụng cụ này với da của vật chủ.

Chế phẩm thích hợp để dùng tại chỗ, ví dụ, trên da và mắt, bao gồm các dung dịch chứa nước, huyền phù, chế phẩm dạng mỡ, dạng kem, dạng gel hoặc dạng phun, ví dụ, để vận chuyển bằng sol khí hoặc tương tự. Hệ thống vận chuyển để dùng tại chỗ này đặc biệt thích hợp để dùng trên da, ví dụ, để điều trị bệnh ung thư da, ví dụ, để phòng bệnh dùng dạng kem chống nắng, kem lotion, dạng xịt và tương tự. Các chế phẩm này đặc biệt thích hợp để dùng tại chỗ, bao gồm mỹ phẩm, chế phẩm được biết rõ trong lĩnh vực này. Các chế phẩm này có thể chứa chất hòa tan, chất làm ổn định, chất tăng cường lực trương, chất đệm và chất bảo quản.

Trong bản mô tả này, chế phẩm dùng tại chỗ cũng liên quan đến chế phẩm dạng hít hoặc dạng dùng trong mũi. Các chế phẩm này được vận chuyển thuận tiện ở dạng bột khô (có thể là dạng đơn lẻ, dạng hỗn hợp, ví dụ, hỗn hợp bột khô trộn với lactoza, hoặc được trộn với các hạt thành phần, ví dụ, với phospholipit) từ dụng cụ hít bột khô hoặc máy phun khí dung từ bình có điều áp, bơm, bình phun, máy phun hoặc máy xông dùng hoặc không dùng chất đẩy thích hợp.

Sáng chế cũng đề xuất các dược phẩm dạng khan và dạng phân liều chứa hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất, do nước có thể gây ra sự phân hủy của một số hợp chất.

Dược phẩm dạng khan và dạng phân liều theo sáng chế có thể được bào chế khi dùng các thành phần khan hoặc có lượng ẩm ít và trong điều kiện hơi ẩm ít hoặc độ ẩm ít. Dược phẩm dạng khan có thể được bào chế và bảo quản sao cho tính khan ban đầu của nó được giữ nguyên. Do vậy, tốt hơn nếu chế phẩm dạng khan được đóng gói bằng các vật liệu đã biết là có thể ngăn ngừa sự tiếp xúc với nước sao cho chế phẩm này được chứa trong các kit chế phẩm thích hợp. Ví dụ về sự bao gói thích hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, lá kim loại hàn kín, túi nhựa, dụng cụ chứa liều đơn vị (ví dụ, dạng ống), đóng gói dạng vỉ rỗng, và đóng gói dạng dây.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm và dạng liều gồm một hoặc nhiều chất để giảm tốc độ phân hủy của hoạt chất là hợp chất theo sáng chế. Các chất được đề cập ở

đây là "chất làm ổn định" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở chất chống oxi hóa như là axit ascorbic, chất đệm duy trì pH, hoặc chất đệm duy trì độ muối, v.v.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất mang được dụng" bao gồm bất kỳ trong số và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, chất phủ, chất hoạt động bề mặt, chất chống oxi hóa, chất bảo quản (ví dụ, chất kháng khuẩn, chất kháng nấm), chất đẳng trương, chất trì hoãn sự hấp thụ, muối, chất bảo quản, dược phẩm, chất làm ổn định dược phẩm, chất kết dính, tá dược, chất phân tán, chất làm trơn, chất tạo ngọt, chất tạo mùi, thuốc nhuộm, các nguyên liệu tương tự và tổ hợp của chúng được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (tham khảo, ví dụ, tài liệu Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Ngoại trừ trường hợp của chất mang thông thường bất kỳ là không tương thích với hoạt chất theo sáng chế, việc dùng nó trong điều trị hoặc dược phẩm nằm trong dự định của sáng chế này.

Hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của nó tạo ra các tác dụng dược lý có giá trị, do đó hữu ích để dùng làm dược phẩm.

Hơn nữa, hợp chất có công thức I có thể hữu ích để nghiên cứu thụ thể H3, ví dụ, làm hợp chất công cụ.

Đặc biệt, hợp chất có công thức I tạo ra tác động đối kháng thụ thể H3 ở thụ thể H3 của người.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất đối kháng thụ thể H3" bao gồm chất chủ vận nghịch đảo thụ thể H3 và chất đối kháng trung hòa thụ thể H3.

Tác động đối kháng thụ thể H3 có thể được xác định in vitro, ví dụ, thụ thể H3 tái tổ hợp có nguồn gốc của người bằng cách sử dụng các quy trình khác nhau như là, ví dụ, đo sự ức chế việc tăng nồng độ cAMP nội bào do chất chủ vận nêu trên gây ra, ví dụ, như được mô tả trong bản mô tả này.

Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích trong việc ngăn ngừa, điều trị hoặc trì hoãn sự tiến triển của các rối loạn trung gian bởi thụ thể H3.

Các rối loạn trung gian bởi thụ thể H3 có thể là, ví dụ,

i) các rối loạn về giấc ngủ và mất ngủ với sự buồn ngủ quá mức vào ban ngày; như là chứng ngủ rũ, ví dụ, chứng ngủ rũ có hoặc không có sự tê liệt nhất thời; hội

chứng ngủ rũ thứ cấp; hội chứng ngưng thở khi ngủ trung tâm; hoặc hội chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn;

ii) các rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến sự gia tăng mệt mỏi hoặc chứng ngủ lịm; như là mệt mỏi liên quan đến bệnh tự miễn, ví dụ, bệnh đa xơ cứng hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp; chứng mệt mỏi liên quan đến các rối loạn thoái hóa thần kinh, ví dụ, bệnh Parkinson, bệnh teo đa hệ thống, hội chứng Shy-Drager hoặc bệnh liệt trên nhân tiến triển; chứng mệt mỏi liên quan đến các tình trạng sức khỏe khác hoặc việc điều trị các tình trạng này, như là bệnh trầm cảm, hội chứng kiệt sức, hoặc rối loạn thích ứng; các rối loạn căng thẳng dẫn đến mệt mỏi, ví dụ, rối loạn căng thẳng cấp hoặc rối loạn căng thẳng sau chấn thương; chứng mệt mỏi liên quan đến bệnh ung thư; chứng mệt mỏi liên quan đến hóa trị; chứng mệt mỏi do làm việc ngoài giờ; bay đường dài; hội chứng mệt mỏi mạn tính; bệnh đau cơ; chứng mệt mỏi suy nhược sau nhiễm khuẩn; chứng mệt mỏi sau phẫu thuật hoặc chứng hoa mắt;

iii) các rối loạn hoặc tình trạng với sự suy giảm nhận thức; như là bệnh Alzheimer; bệnh suy giảm nhận thức nhẹ; bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy lan tỏa; bệnh sa sút trí tuệ mạch; bệnh Huntington; bệnh Wilson; bệnh sa sút trí tuệ trán thái dương; các dạng khác của bệnh sa sút trí tuệ do nguyên nhân thực thể hoặc bệnh suy giảm nhận thức do nguyên nhân thực thể; bệnh đa xơ cứng; bệnh tâm thần phân liệt; rối loạn tâm thần dễ xúc cảm; rối loạn cảm xúc lưỡng cực;

iv) các rối loạn do lạm dụng được phẩm kích thích hoặc chất gây nghiện; như là rượu, cocain, opioit, canabinoit, nicotin hoặc lạm dụng các chất kích thích hoặc các chất có tiềm năng gây nghiện khác;

v) các tình trạng không do lạm dụng được phẩm kích thích; như là nghiện cờ bạc;

vi) các rối loạn liên quan đến rối loạn hành vi ăn uống và/hoặc hội chứng chuyển hóa; như là do được phẩm chống rối loạn tâm thần kèm theo tăng cân; hội chứng Prader-Willi; hội chứng Moon-Bardet-Biedl; chứng béo phì; bệnh trầm cảm không điển hình; bệnh ăn-ói; hoặc rối loạn ăn quá nhiều;

vii) các rối loạn do sự gia tăng lo lắng; như là rối loạn lo âu tổng quát; rối loạn lo âu xã hội; hoặc rối loạn hoảng sợ;

viii) các rối loạn liên quan đến bệnh thần kinh-tâm thần hoặc bệnh thần kinh khác; như là hội chứng Tourette; rối loạn tic sơ cấp; rối loạn tic thứ cấp; rối loạn tăng động giảm chú ý; rối loạn ám ảnh cưỡng chế; rối loạn đau đầu, ví dụ, chứng đau nửa đầu kinh niên, chứng đau nửa đầu mạn tính, chứng đau đầu từng cơn, hoặc chứng đau căng đầu; các rối loạn cấp liên quan đến mất noron thần kinh, ví dụ, đột quy; rối loạn hành vi giấc ngủ REM; hội chứng chân không yên; hoặc bệnh động kinh;

ix) các tình trạng hoặc rối loạn về sức khỏe khác; như là rối loạn với thính giác suy giảm; chóng mặt; bệnh Menieres; bệnh ghê ngứa; bệnh ngứa; bệnh đau do viêm; đau do bệnh lý thần kinh; bệnh tiểu đường; bệnh ung thư; bệnh xơ vữa động mạch; bệnh dị ứng; hoặc bệnh viêm mũi dị ứng;

Đặc biệt quan trọng là việc điều trị chứng ngủ rũ; chứng mệt mỏi liên quan đến bệnh đa xơ cứng; chứng mệt mỏi liên quan đến bệnh Parkinson; sự suy giảm nhận thức liên quan đến chứng tâm thần phân liệt; sự suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer; bệnh suy giảm nhận thức nhẹ; hội chứng Tourette; hoặc rối loạn tăng động giảm chú ý.

Với các dấu hiệu đã nêu trên (các tình trạng và rối loạn), liều thích hợp sẽ khác nhau phụ thuộc vào, ví dụ, hợp chất được dùng, vật chủ, phương thức sử dụng và tính chất và mức độ nghiêm trọng của tình trạng được điều trị. Tuy nhiên, nhìn chung, kết quả khả quan thu được trên các động vật với liều dùng hàng ngày được chỉ định từ khoảng 0,001 đến khoảng 500mg/kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn nếu từ khoảng 0,1 đến khoảng 10mg/kg trọng lượng cơ thể, ví dụ, 1mg/kg. Với các động vật có vú lớn hơn, ví dụ, con người, liều dùng hàng ngày được chỉ định là trong khoảng từ khoảng 0,1 đến khoảng 1000mg, tốt hơn nếu từ khoảng 0,1 đến khoảng 400mg, tốt nhất nếu từ khoảng 0,1 đến khoảng 100mg của hợp chất theo sáng chế dùng cách thuận tiện, ví dụ, phân liều lên tới bốn lần trên ngày.

Để dùng theo như sáng chế, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng dưới dạng hoạt chất đơn hoặc kết hợp với các hoạt chất khác, theo cách thức thông thường bất kỳ, ví dụ, qua đường miệng, ví dụ, dưới dạng viên nén dạng dài hoặc viên nang, hoặc qua đường tiêm, ví dụ, dưới dạng dung dịch tiêm hoặc huyền phù. Tổ hợp chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều hoạt chất điều trị bệnh khác sẽ được gọi là “tổ hợp theo sáng chế”.

Trong trường hợp của chứng ngủ rũ, hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với ít nhất một hoạt chất được chọn từ nhóm bao gồm:

chất ức chế sự tái hấp thu noradrenalin-dopamin, như là modafinil hoặc armodafinil;

chất chống trầm cảm có ba vòng hoặc bốn vòng, như là clomipramin;

chất ức chế sự tái hấp thu serotonin-noradrenalin, như là venlafaxin hoặc duloxetine;

chất ức chế sự tái hấp thu chọn lọc serotonin, như là paroxetin;

chất ức chế sự tái hấp thu noradrenalin, như là reboxetin hoặc atomoxetin;

chất ức chế MAO-B như là selegilin;

gama-hydroxy-butyrate; và

được phẩm kích thích tâm thần, như là methylphenidat.

Tổ hợp theo sáng chế đã nêu là hữu ích để điều trị chứng ngủ rũ.

Trong trường hợp của chứng mất ngủ liên quan đến bệnh đa xơ cứng, hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với ít nhất một hoạt chất được chọn từ nhóm bao gồm:

chất tương tự sphingosin-1-phosphate, như là fingolimod; và

chất ức chế miễn dịch khác, như là prednisolon hoặc methotrexat.

Trong trường hợp của chứng mất ngủ liên quan đến bệnh Parkinson, hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với ít nhất một hoạt chất được chọn từ nhóm bao gồm:

L-Dopa có hoặc không có chất ức chế decarboxylaza, như là Benzerazid hoặc Carbidopa, và/hoặc có hoặc không có chất ức chế catechol-O-methyltransferaza, như là entacapone hoặc tolcapone;

chất chủ vận thụ thể dopamin, như là ropinirol hoặc pergolide; và

chất ức chế MAO-B, như là selegilin.

Trong trường hợp của sự suy giảm nhận thức liên quan đến chứng tâm thần phân liệt, hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với ít nhất một chất chống loạn thần, như là haloperidol, olanzapin; risperidon; quetiapin; amisulpirit; hoặc aripirazol.

Trong trường hợp của sự suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer, hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với ít nhất một hoạt chất được chọn từ nhóm bao gồm:

chất cholinergic, như là chất ức chế axetylcholinesteraza, ví dụ, donepezil, rivastigmin hoặc galantamin; và

chất kháng glutamatergic, như là memantin, selfotel hoặc midafotel.

Trong trường hợp của sự suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer, hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với ít nhất một hoạt chất được chọn từ nhóm bao gồm:

chất cholinergic, như là chất ức chế axetylcholinesteraza, ví dụ, donepezil, rivastigmin hoặc galantamin; và

chất kháng glutamatergic, như là memantin.

Trong trường hợp của hội chứng Tourette, hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với ít nhất một hoạt chất được chọn từ nhóm bao gồm:

chất chủ vận thụ thể anpha, như là clonidin;

chất chống loạn thần, như là fluphenazin, haloperidol, pimozit, aripirazol, risperidon; và

chất làm suy giảm dopamin, như là tetrabenazin.

Trong trường hợp của rối loạn tăng động giảm chú ý, hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với ít nhất một hoạt chất được chọn từ nhóm bao gồm:

chất ức chế sự tái hấp thu noradrenalin-dopamin, như là modafinil hoặc armodafinil;

chất chống trầm cảm ba vòng hoặc bốn vòng, như là clomipramin;

chất kích thích tâm thần, như là metylphenidat;

chất ức chế sự tái hấp thu noradrenalin-serotonin, như là venlafaxin hoặc duloxetine;

chất ức chế sự tái hấp thu chọn lọc serotonin, như là paroxetin; và

chất ức chế sự tái hấp thu noradrenalin, như là reboxetin hoặc atomoxetin.

Hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích trong việc ngăn ngừa các tình trạng và rối loạn đã nêu trên.

Hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích trong việc điều trị các tình trạng và rối loạn đã nêu trên.

Hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích trong việc trì hoãn sự tiến triển của các tình trạng và rối loạn đã nêu trên.

Sự hữu ích của hợp chất theo sáng chế trong điều trị các rối loạn đã nêu trên có thể được xác định bằng một loạt các thử nghiệm tiêu chuẩn bao gồm các thử nghiệm sau đây:

Hoạt tính in vivo của hợp chất theo sáng chế có thể được đánh giá bằng cách đo các tác động lên sự giải phóng histamin trong não (định lượng tele-methylhistamin chất chuyển hóa histamin) và/hoặc bằng cách thử nghiệm các tác động lên sự mất ngủ ở chuột bằng các điện cực EEG.

Hợp chất theo sáng chế có thể đặc biệt hữu ích trong điều trị dấu hiệu được chọn từ: chứng ngủ rũ; chứng mệt mỏi liên quan đến bệnh đa xơ cứng; chứng mệt mỏi liên quan đến bệnh Parkinson; sự suy giảm nhận thức liên quan đến chứng tâm thần phân liệt; sự suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer; bệnh suy giảm nhận thức nhẹ; hội chứng Tourette; và rối loạn tăng động giảm chú ý; đặc biệt là chứng ngủ rũ.

Do đó, theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc được dụng muối của nó để sử dụng làm dược phẩm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó để sử dụng trong điều trị bệnh.

Theo phương án khác, sự điều trị bệnh được chọn từ bệnh mà được làm thuyên giảm bằng cách ức chế hoạt động của thụ thể H3. Theo phương án khác, bệnh này được chọn từ danh sách đã nêu trước đó, ví dụ, được chọn từ chứng ngủ rũ; chứng mệt mỏi liên quan đến bệnh đa xơ cứng; chứng mệt mỏi liên quan đến bệnh Parkinson; sự suy giảm nhận thức liên quan đến chứng tâm thần phân liệt; sự suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer; bệnh suy giảm nhận thức nhẹ; hội chứng Tourette; và rối loạn tăng động giảm chú ý; đặc biệt là chứng ngủ rũ.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh được làm thuyên giảm bằng sự ức chế thụ thể H3 bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó. Theo phương án khác, bệnh này được chọn từ danh sách đã nêu trước đó, ví dụ, được chọn từ chứng ngủ rũ; chứng mệt mỏi liên quan đến bệnh đa xơ cứng; chứng mệt mỏi liên quan đến bệnh Parkinson; sự suy giảm nhận thức liên quan đến chứng tâm thần phân liệt; sự suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer; bệnh suy giảm nhận thức nhẹ; hội chứng Tourette; và rối loạn tăng động giảm chú ý; đặc biệt là chứng ngủ rũ.

Thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị bệnh" của hợp chất theo sáng chế dùng để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà tạo ra đáp ứng về mặt sinh học hoặc sức khỏe của đối tượng, ví dụ, sự giảm hoặc ức chế hoạt động của enzym hoặc protein, hoặc cải thiện các hội chứng, làm dịu các tình trạng, làm chậm hoặc trì hoãn sự tiến triển của bệnh, hoặc ngăn ngừa bệnh, v.v. Theo một phương án không giới hạn, thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị bệnh" dùng để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà khi dùng cho đối tượng, là có hiệu quả với (1) ít nhất phần nào làm thuyên giảm, ức chế, ngăn ngừa và/hoặc cải thiện tình trạng, hoặc rối loạn hoặc bệnh (i) trung gian bởi thụ thể H3, hoặc (ii) liên quan đến hoạt động của thụ thể H3, hoặc (iii) được đặc trưng bởi hoạt động bất thường của thụ thể H3; hoặc (2) làm giảm hoặc ức chế hoạt động của thụ thể H3; hoặc (3) làm giảm hoặc ức chế sự biểu hiện của thụ thể H3. Theo một phương án khác không giới hạn, thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị bệnh" dùng để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà khi dùng cho tế bào, hoặc mô, hoặc vật liệu sinh học không thuộc tế bào, hoặc môi trường, là có hiệu quả để ít nhất phần nào làm giảm hoặc ức

chế hoạt động của thụ thể H3; hoặc ít nhất phần nào làm giảm hoặc ức chế sự biểu hiện của thụ thể H3.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “đối tượng” dùng để chỉ động vật. Tốt hơn nữa, động vật này là động vật có vú. Đối tượng cũng dùng để chỉ, ví dụ, linh trưởng (ví dụ, con người), bò, cừu, dê, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột cống, chuột bạch, cá, chim và tương tự. Theo phương án được ưu tiên, đối tượng này là con người.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "sự ức chế" hoặc “ức chế” dùng để chỉ sự làm giảm hoặc sự ngăn chặn tình trạng, hội chứng, hoặc rối loạn, hoặc bệnh đã biết, hoặc sự giảm đáng kể trong hoạt động cơ bản của hoạt động hoặc quá trình sinh học.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “điều trị” hoặc “việc điều trị” bệnh hoặc rối loạn bất kì theo một phương án, đề cập đến cải thiện bệnh hoặc rối loạn (nghĩa là, làm chậm hoặc ngăn cản hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh hoặc ít nhất một triệu chứng lâm sàng của nó). Theo phương án khác, “điều trị” hoặc “việc điều trị” dùng để chỉ việc làm thuyên giảm hoặc cải thiện ít nhất một tham số vật lý bao gồm các tham số không được bệnh nhân nhận thấy rõ. Theo một phương án khác nữa, “điều trị” hoặc “việc điều trị” dùng để chỉ sự điều biến bệnh hoặc rối loạn đã nêu, có thể về mặt vật lý, (ví dụ, làm ổn định triệu chứng không nhận thấy rõ), về mặt sinh lý, (ví dụ, làm ổn định tham số vật lý), hoặc cả hai. Theo phương án khác nữa, “điều trị” hoặc “việc điều trị” dùng để chỉ việc ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự khởi phát hoặc phát triển hoặc tiến triển của bệnh hoặc rối loạn này.

Dược phẩm hoặc tổ hợp theo sáng chế có thể ở dạng liều đơn vị khoảng 1-1000mg thành phần hoạt tính cho đối tượng có trọng lượng khoảng 50-70kg, hoặc khoảng 1-500mg hoặc khoảng 1-250mg hoặc khoảng 1-150mg hoặc khoảng 0,5-100mg, hoặc khoảng 1-50mg thành phần hoạt tính. Liều có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế, dược phẩm, hoặc tổ hợp của nó phụ thuộc vào loài của đối tượng, trọng lượng cơ thể, tuổi và tình trạng cá nhân, loại rối loạn hoặc bệnh hoặc mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc rối loạn cần được chữa trị. Bác sĩ vật lý, bác sĩ lâm sàng hoặc bác sĩ thú y với kỹ năng thông thường có thể xác định dễ dàng lượng có hiệu quả của mỗi hoạt chất theo sáng chế cần thiết để ngăn ngừa, điều trị hoặc ức chế sự tiến triển của rối loạn hoặc bệnh đã nêu.

Các đặc tính của liều đã nêu trên có thể chứng minh bằng các thử nghiệm in vitro và in vivo dùng các động vật có vú ưu thế, ví dụ, chuột, chuột to, chó, khỉ hoặc mô, cơ quan cô lập và các chế phẩm của chúng. Hợp chất theo sáng chế có thể được áp dụng in vitro dưới dạng dung dịch, ví dụ, tốt hơn nếu là dung dịch nước, và in vivo có thể là dùng qua đường ruột, dùng qua đường tiêm, cụ thể là tiêm tĩnh mạch, ví dụ, dung dịch huyền phù hoặc dung dịch nước. Khoảng liều in vitro có thể từ 10^{-3} nồng độ mol đến 10^{-9} nồng độ mol. Khoảng lượng có hiệu quả điều trị in vivo có thể phụ thuộc vào con đường sử dụng, trong khoảng, ví dụ, khoảng 0,001-500mg/kg, hoặc trong khoảng ví dụ, khoảng 0,1-100mg/kg.

Hoạt tính của hợp chất theo sáng chế có thể được đánh giá bằng các phương pháp in vitro và in vivo được mô tả ở đây.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng đồng thời với, hoặc trước hoặc sau ít nhất một chất điều trị khác. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng tách rời, dùng giống hoặc khác con đường sử dụng, hoặc cùng trong một dược phẩm.

Các ví dụ thực hiện sáng chế sau đây nhằm làm sáng tỏ sáng chế, nhưng không làm giới hạn sáng chế.

Danh mục từ viết tắt:

BINAP	(+/-)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl
Boc	di(tert-butyl) cacbonat
BTC	triphosgen
DCM	diclometan
DIPEA	N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (Diisopropyletylamin)
DMAP	4-dimetylaminpyridin
EA	etyl axetat
h	giờ
HPLC	sắc ký lỏng áp suất cao
LCMS	sắc ký lỏng kết hợp với khối phổ
MeOH	metanol

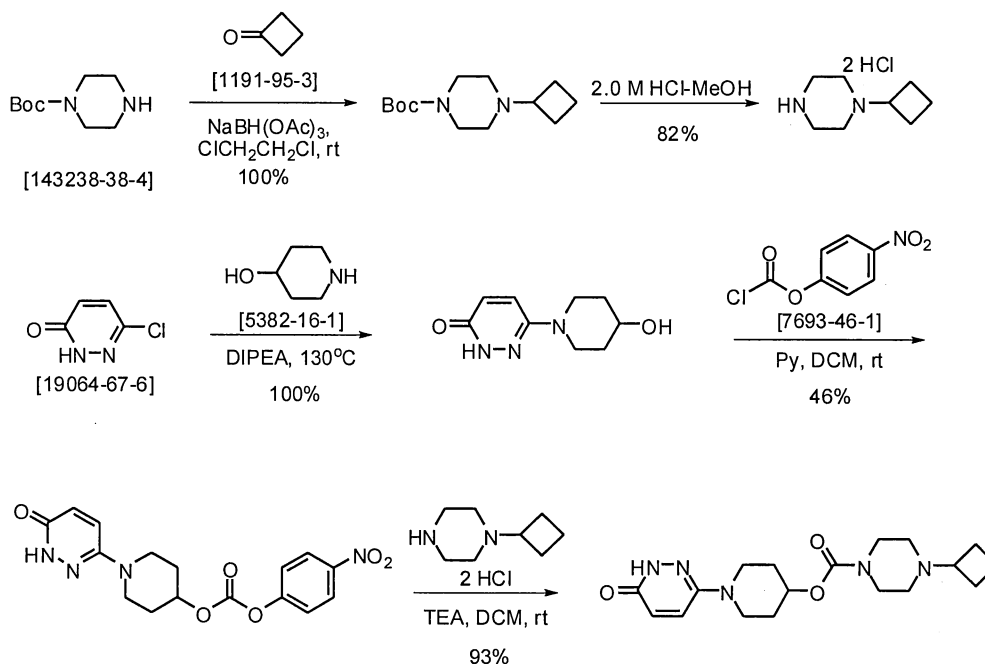
min	phút
NMR	phương pháp đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân
prep-HPLC	sắc ký lỏng áp suất cao điều chế
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	tris(dibenzylidenacetone)dipaladi (0)
Rt	thời gian duy trì
rt	nhiệt độ trong phòng
t-BuOK	kali tert-butanolat
TEA	triethylamin
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran

Điều kiện của LCMS (%=phần trăm theo thể tích): Hệ thống Agilent 1200 HPLC / 6110 SQ; Pha động: A: nước (10mM NH_4HCO_3) B: Axetonitril; Gradient: 5%B trong thời gian 0,2min, tăng lên đến 95%B trong thời gian 1,2min; 95%B trong thời gian 1,5min, giảm về 5%B trong thời gian 0,01min; Lưu lượng: 1,8mL/min; Cột: XBridge C18, 4,6 μ m, 3,5um; Nhiệt độ cột ra nhiệt: 50°C.

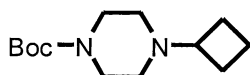
Thiết bị đo ^1H NMR: máy phổ kế Bruker AVANCE III (500MHz), máy phổ kế Bruker AVANCE III (400MHz)

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1.1: 1-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-cyclobutyl piperazin-1-carboxylat (Phương pháp A)

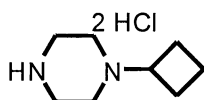


a) tert-butyl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat



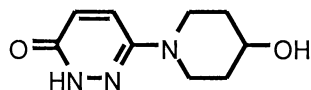
Thêm xyclobutanon (21g, 300mmol) và $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (84,8g, 400mmol) vào dung dịch của hợp chất tert-butyl piperazin-1-carboxylat (37,2g, 200mmol) trong $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (500mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở rt trong thời gian 16h, làm dừng bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa (500mL) và chiết bằng DCM (3x500mL). Rửa lớp hữu cơ gom được này bằng nước muối (50mL), làm khô, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn tert-butyl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat (48g, 100%) [LCMS: $R_t = 1,67\text{min}$, m/z 241,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺].

b) 1-xyclobutylpiperazin hydroclorua



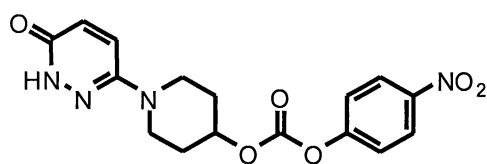
Thêm từ từ HCl 2,0M trong MeOH (400mL) ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp của tert-butyl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat (48g, 200mmol) trong MeOH (100mL). Khuấy hỗn hợp này ở rt trong thời gian 5h, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn 1-xyclobutylpiperazin hydroclorua (35g, 82%) [LCMS: $R_t = 0,94\text{min}$, m/z 141,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺].

c) 6-(4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridazin-3(2H)-on



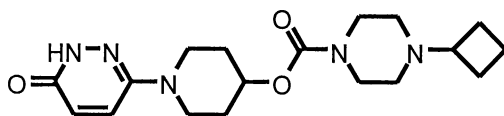
Thêm piperidin-4-ol (2,4g, 20mmol) vào dung dịch của 6-clopyridazin-3(2H)-on (2,6g, 20mmol) trong DIPEA (30mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 8h. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô và tinh chế sản phẩm thô này bằng sắc ký trên silicagel (DCM/MeOH=20/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,9g, 100%) dưới dạng chất rắn màu vàng. [LCMS: Rt = 0,77min, m/z 196,2 ($M+H$)⁺].

d) 4-nitrophenyl 1-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl cacbonat



Thêm DIPEA (3,87g, 30,0mmol) và 4-nitrophenyl carbonocloridat (6,03g, 30mmol) vào dung dịch của 6-(4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridazin-3(2H)-on (3,9g, 20mmol) trong pyridin (10mL) và khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 2h. Cô đặc hỗn hợp này trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần cần bằng sắc ký trên gel silica (DCM so với DCM/ MeOH= 20/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,3g, 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng. [LCMS: Rt=1,47min, m/z 361,1 ($M+H$)⁺].

e) 1-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin- 1-carboxylat

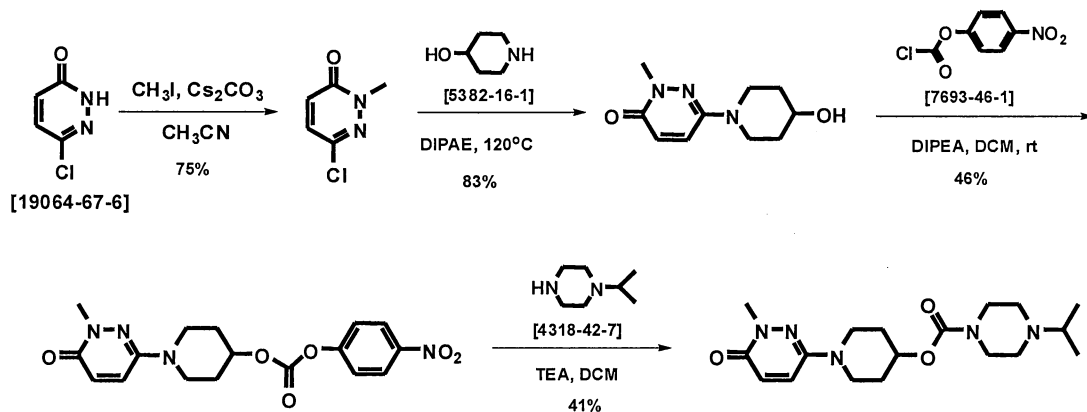


Thêm TEA (616mg, 6,1mmol) và 1-xyclobutylpiperazin (388mg, 1,83mmol) vào dung dịch của 4-nitrophenyl 1-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl cacbonat (440mg, 1,22mmol) trong DCM (20mL). Khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 2h trước khi cô đặc hỗn hợp này đến khô. Sắc ký trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (DCM/MeOH=50/1 đến 5/1) (410mg, 93%). [¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11,20 (s, 1H), 7,20 (d, J =10 Hz, 1H), 6,87 (d,

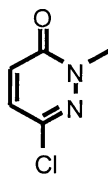
$J=10$ Hz, 1H), 4,87~4,92 (m, 1H), 3,45~3,50 (m, 6H), 3,16~3,23 (m, 2H), 2,68~2,76 (m, 1H), 2,29 (br, 4H), 1,72~2,07 (m, 10H); LCMS: $R_t=1,36$ min, m/z 362,3 ($M+H$)⁺].

Ví dụ 1.2: 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl-4-

isopropylpiperazin-1-carboxylat

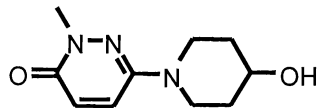


a) 6-clo-2-metylpyridazin-3(2H)-on



Thêm Cs_2CO_3 (3,9g, 12mmol) và CH_3I (1mL, 12mmol) vào dung dịch của 6-clopyridazin-3(2H)-on (780mg, 6mmol) trong CH_3CN (40mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng này qua đêm ở nhiệt độ 70°C . Lọc để loại bỏ phần rắn và cô đặc phần cặn sau khi lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn này bằng sắc ký trên silicagel (hexan/EA = 3/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu cam (6,5g, 75%). [LCMS: $R_t=1,43$ min, m/z 145,1 ($M+H$)⁺].

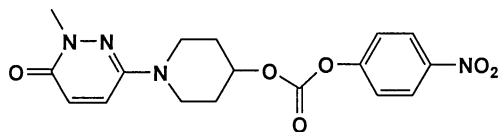
b) 6-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-2-metylpyridazin-3(2H)-on



Thêm piperidin-4-ol (0,84g, 8,33mmol) vào huyền phù đặc của 6-clo-2-metylpyridazin-3(2H)-on (1g, 6,94mmol) trong DIPEA (20mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng này qua đêm ở nhiệt độ 120°C . Pha loãng hỗn hợp thu được này bằng nước (30mL) và chiết bằng DCM (3x30mL) để loại bỏ các tạp chất. Cô đặc pha nước này

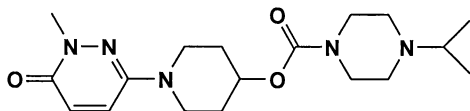
đến độ khan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (1,2g, 83%). [LCMS: Rt =1,07min, m/z 210,1 (M+H)⁺].

c) 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl-4-nitrophenyl cacbonat



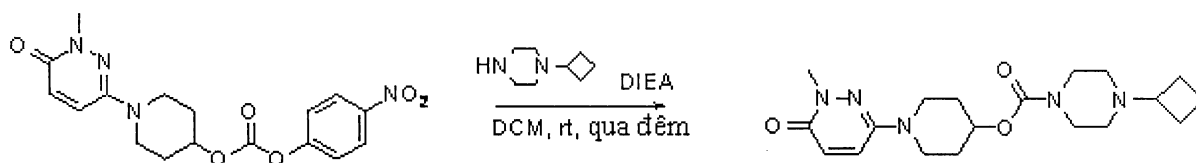
Thêm 4-nitrophenyl carbonocloridat (2,11g, 10,5mmol) và DIPEA (1,81g, 14mmol) vào dung dịch của 6-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-2-metylpyridazin-3(2H)-on (1,46g, 7mmol) trong DCM (20mL) và khuấy hỗn hợp này qua đêm ở rt. Pha loãng hỗn hợp này bằng DCM (20mL), rửa hỗn hợp này bằng (3x15mL) và cô đặc lớp hữu cơ của hỗn hợp này để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (1,2g, 46%). [LCMS: Rt =1,54min, m/z = 375,1 (M+H)⁺].

d) 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl-4-isopropylpiperazin-1-carboxylat

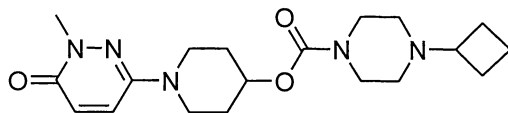


Thêm 1-isopropylpiperazin (0,6g, 4,8mmol) và TEA (5mL) vào dung dịch của 1-(1-metyl-6-oxo-1, 6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-nitrophenyl cacbonat (1,2g, 3,2mmol) trong DCM (20mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng này qua đêm ở nhiệt độ rt. Rửa hỗn hợp này bằng Na₂CO₃ (3x30mL) bão hòa, làm khô và cô đặc hỗn hợp này để thu được sản phẩm thô, tinh chế sản phẩm thô này bằng sắc ký trên gel silica (PE/EA =1/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (0,48g, 41%). [¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7,13~7,10 (d, J=10, 1H), 6,86~6,84 (d, J=10, 1H), 4,92~4,88(m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,51~3,46 (br, 6H); 3,22~3,16 (m, 2H); 2,74~2,70 (m, 1H), 2,49 (br, 4H), 1,99 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,04 (d, 6H); LCMS Rt=1,40min, m/z 364,2 (M+H)⁺].

Ví dụ 1.5: 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat

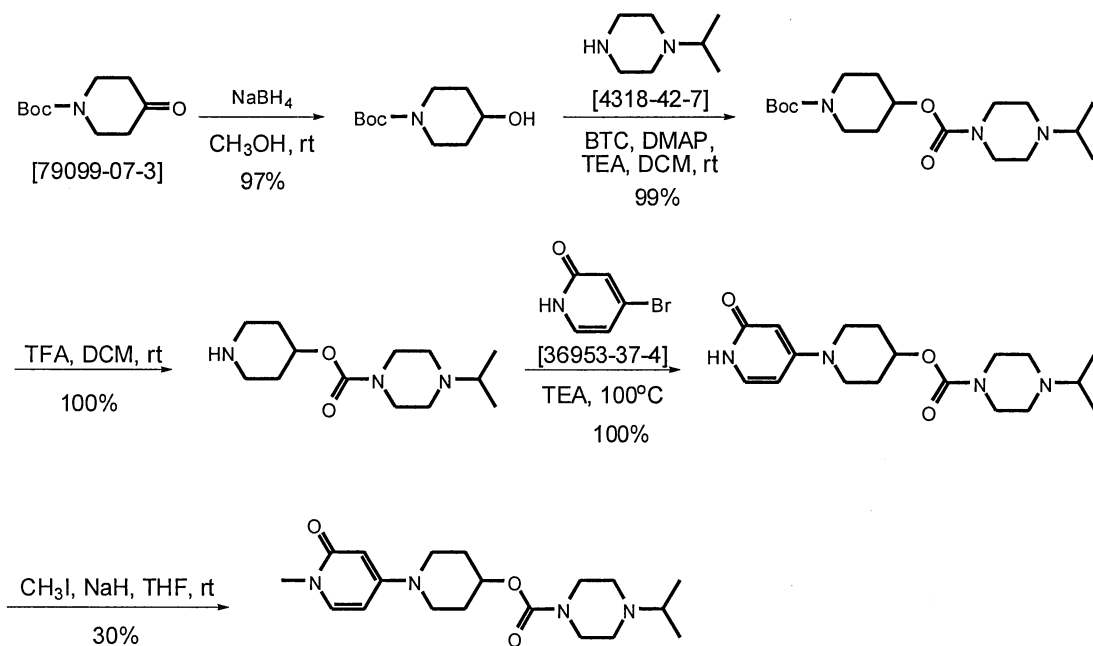


a) 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)-piperidin-4-yl-4-xyclobutyl-piperazin-1-carboxylat

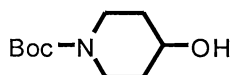


Thêm DIEA (105mg, 0,81mmol) và 1-xyclobutylpiperazin (56mg, 0,4mmol) vào dung dịch của 1-(1-metyl-6-oxo-1, 6-dihydropyridazin-3-yl) piperidin-4-yl 4-nitrophenyl cacbonat (101mg, 0,27mmol) trong 8mL DCM. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ rt trước khi pha loãng hỗn hợp này với 30mL nước, chiết bằng DCM (3*25mL). Làm khô pha hữu cơ kết hợp này bằng cách cho đi qua Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn sau cô đặc qua Flash (Biotage, cột pha đảo C-18, $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ = 5%-95%, 0,5% NH_4OH) để thu được 20mg hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. [^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,12 (d, $J=10$, 1H), 6,85 (d, $J=10$, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,52-3,46 (m, 6H), 3,23-3,17 (m, 2H), 2,75-2,69 (m, 1H), 2,30 (b, 4H), 2,08-1,97 (m, 4H), 1,93-1,86 (m, 2H), 1,82-1,68 (m, 4H); LCMS R_t = 1,44min, m/z 376,3($\text{M}+\text{H}$) $^+$].

Ví dụ 2: Tổng hợp 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin- 4-yl)piperidin-4-yl-4-isopropylpiperazin-1-carboxylat (Phương pháp B)

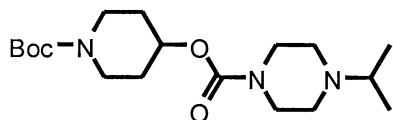


a) tert-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat



Thêm từ từ từng phần NaBH_4 (5,7g, 150mmol) vào dung dịch của tert-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (10g, 50mmol) trong CH_3OH (100mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ rt trong thời gian 3h. Làm nguội phản ứng này bằng cách đổ từ từ vào nước đá (100mL) và loại bỏ dung môi hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm. Trung hòa pha nước còn lại đến độ pH = 7 bằng HCl 1N và chiết bằng DCM/MeOH (5x60mL, v/v = 10/1). Rửa lớp hữu cơ gom được bằng nước muối (30mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô (9,8g, 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng. [LCMS: $R_t = 1,36\text{min}$, m/z 146,1 ($\text{M-Bu} + \text{H}$) $^+$].

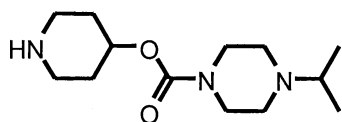
a) 1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl 4-isopropylpiperazin-1-carboxylat



Thêm từ từ từng phần DMAP (5,3g, 43,8mmol) và triphosgen (3,2g, 10,95mmol) vào dung dịch của tert-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (4,4g, 21,9mmol) trong DCM (100mL). Sau khi khuấy hỗn hợp này ở rt trong thời gian 2h, bổ sung thêm 1-isopropylpiperazin (3,3g, 26mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ rt trong thời gian 5h. Làm nguội phản ứng này bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa

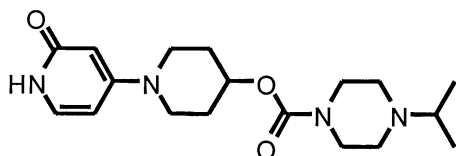
(100mL) và chiết hỗn hợp này bằng DCM (3x100mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp này lần lượt bằng NH_4Cl bão hòa (2x100mL) và nước muối (50mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (7,7g, 99%). [LCMS: $R_t=1,67\text{min}$, m/z 356,3 ($M + H$)⁺].

b) piperidin-4-yl 4-isopropylpiperazin-1-carboxylat



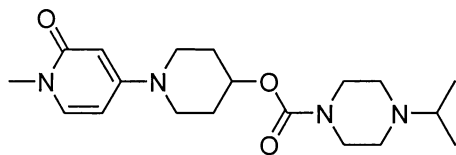
Thêm TFA (10mL) vào dung dịch của 1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl 4-isopropyl piperazin-1-carboxylat (7,7g, 21,7mmol) trong DCM (30mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ rt trong thời gian 5h. Loại bỏ dung môi này trong điều kiện áp suất giảm và tái hòa tan phần cặn trong DCM/MeOH (100mL, v/v = 10/1). Sau đó, bổ sung thêm Na_2CO_3 dạng bột và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ rt trong thời gian 2h. Loại bỏ Na_2CO_3 dư bằng bộ lọc và rửa bánh lọc bằng DCM (2x100mL). Cô đặc phần sau lọc gom được trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng dầu màu vàng (5,5g, 100%). [LCMS: $R_t = 1,12\text{min}$, m/z 256,2 ($M+H$)⁺].

c) 1-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)piperidin-4-yl-4-isopropylpiperazin-1-carboxylat



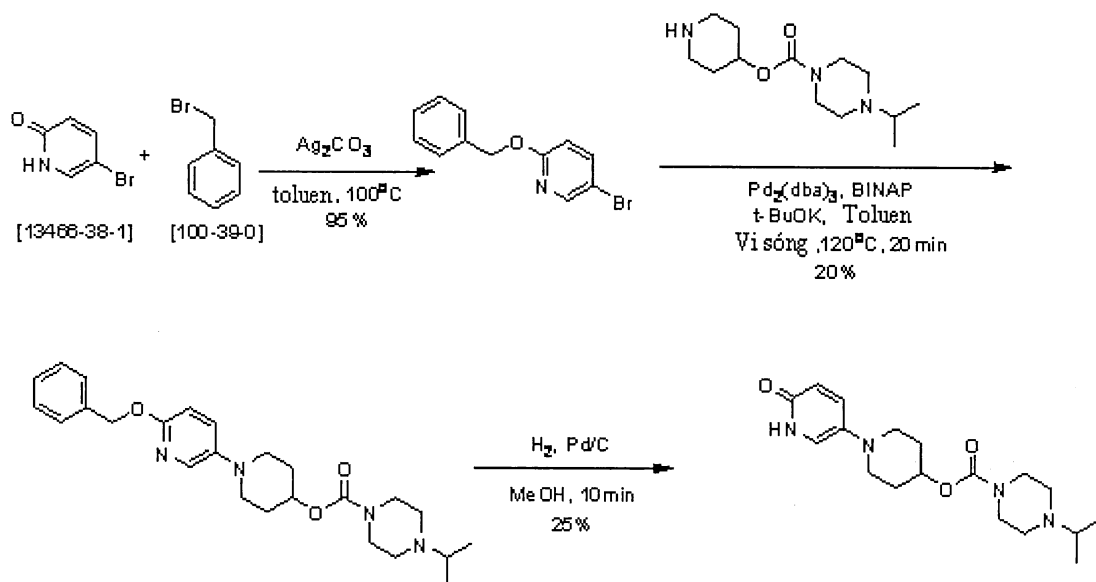
Thêm piperidin-4-yl-4-isopropylpiperazin-1-carboxylat (255mg, 1,0mmol) vào dung dịch của 4-brompyridin-2(1H)-on (173mg, 1,0mmol) trong TEA (10mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16h. Sau khi làm mát đến rt, cô đặc hỗn hợp này trong điều kiện chân không. Hòa tan phần cặn này trong DCM (50mL) và rửa hỗn hợp này bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (2x30mL). Làm khô lớp hữu cơ này và cô đặc để thu được sản phẩm thô (348mg, 100%) được dùng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. [LCMS: $R_t = 1,27\text{min}$, m/z 349,2 ($M+H$)⁺].

d) 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl-4-isopropylpiperazin-1-carboxylat

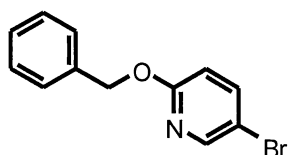


Thêm từng phần NaH (60% trong dầu khoáng) (200mg, 5,0mmol) vào dung dịch của 1-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)piperidin-4-yl 4-isopropylpiperazin-1-carboxylat (348mg, 1,0mmol) trong THF (10mL). Sau khi khuấy hỗn hợp này ở rt trong thời gian 1h, bổ sung thêm CH₃I (213mg, 1,5mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ rt trong thời gian 5h. Làm nguội phản ứng bằng nước (30mL), chiết bằng DCM (3x30mL), làm khô và cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm thô này được tinh chế tiếp bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (110mg, 30%). [¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7,07 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 5,90 (dd, *J*=8,0, 2,5 Hz, 1H), 5,77 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 4,89~4,94 (m, 1H), 3,47~3,52 (m, 6H), 3,44 (s, 3H), 3,20~3,25 (m, 2H), 2,68~2,73 (m, 1H), 2,47 (br, 4H), 1,92~1,98 (m, 2H), 1,69~1,76 (m, 2H), 1,04 (d, *J*=6,5 Hz, 6H); LCMS: Rt= 1,31min, *m/z* 363,3 (M+H)⁺].

Ví dụ 3: 1-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)piperidin-4-yl-4- isopropylpiperazin-1-carboxylat (Phương pháp C)

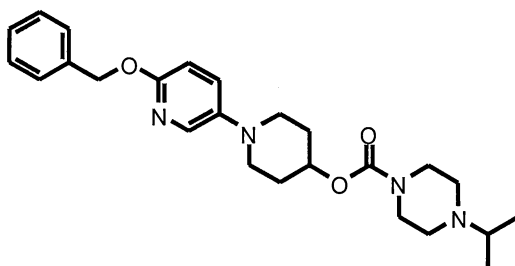


a) 2-(benzyloxy)-5-bromopyridin



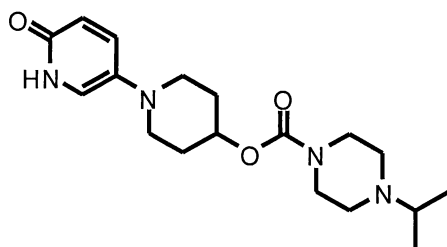
Thêm từng giọt (brommetyl)benzen (1,25g, 7,36mmol) vào dung dịch của 5-brompyridin-2(1H)-on (1,28g, 7,36mmol) và Ag_2CO_3 (3g, 11,04mmol) trong toluen (50mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng này qua đêm ở nhiệt độ 100°C . Lọc hỗn hợp phản ứng này qua lớp màng silica gel ngắn và rửa bằng DCM. Cô đặc sản phẩm sau lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt (1,8g, 95%).

b) 1-(6-(benzyloxy)pyridin-3-yl)piperidin-4-yl 4-isopropylpiperazin-1-carboxylat



Thêm $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,57g, 2,2mmol), BINAP (2,79g, 4,4mmol) và t-BuOK (3,78g, 33,8mmol) vào dung dịch của 2-(benzyloxy)-5-brompyridin (1,5g, 5,6mmol), piperidin-4-yl 4-isopropylpiperazin-1-carboxylat (2,15g, 8,4mmol) trong toluen (30mL). Khuấy phản ứng này trong điều kiện chiếu vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 20min. Pha loãng hỗn hợp này bằng EA (100mL) và rửa bằng nước (3x50mL). Phân tách pha hữu cơ, làm khô và cô đặc đến khô. Pha loãng phần cặn trong dung dịch HCl (pH=1, 100mL) và chiết hỗn hợp này bằng DCM (3x100mL) để loại bỏ tạp chất. Tạo độ bazơ cho pha nước thu được (pH=9-10) bằng Na_2CO_3 rắn và chiết bằng DCM (3x100mL). Làm khô lớp hữu cơ gom được này, cô đặc và tinh chế bằng sắc ký trên gel silica (EA/MeOH=50/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (500mg, 20%). [LCMS: $R_t=2,09\text{min}$, m/z 439,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)].

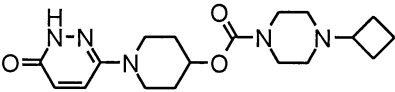
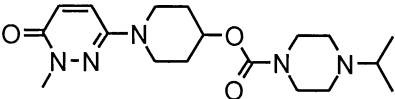
c) 1-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)piperidin-4-yl-4-isopropylpiperazin-1-carboxylat

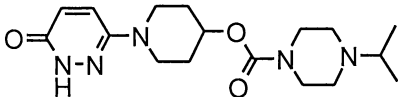
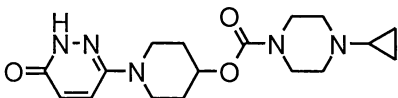
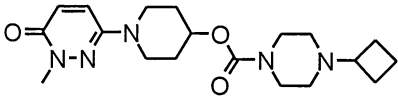
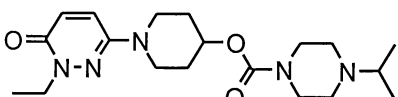
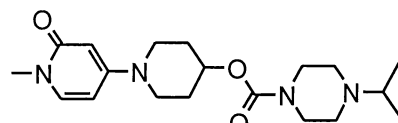


Thêm 10% Pd/C (200mg) vào huyền phù của 1-(6-(benzyloxy)pyridin-3-yl)-piperidin-4-yl-4-isopropylpiperazin-1-carboxylat (200mg, 0,46mmol) trong MeOH (10mL) và hydro hóa hỗn hợp này (bóng khí hydro) ở rt trong thời gian 10min. Lọc loại bỏ chất xúc tác của phản ứng bằng cách cho đi qua Celite® và cô đặc sản phẩm lọc trong điều kiện chân không. Tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn (40mg, 25%) dưới dạng chất rắn màu trắng. [¹H NMR (400MHz, MeOD-*d*₄) δ 7,50 (dd, *J*=10Hz, *J*₂=3,2Hz, 1 H), 6,81 (d, *J*=3,2Hz, 1 H), 6,41 (d, *J*=10Hz, 1 H), 4,68 (m, 1 H), 3,45 (br, 4 H), 3,00 (m, 2 H), 2,75 (m, 3 H), 2,59 (m, 4 H), 1,90 (m, 2 H), 1,70 (m, 2 H), 1,02 (d, *J*=6,4Hz, 6H); LCMS: Rt =1,37min, *m/z* 349,2 (M+H)⁺].

Bảng 1 biểu diễn các hợp chất có công thức (I). Các hợp chất trong ví dụ 1.1 đến 1.6 được tổng hợp theo phương pháp A; các hợp chất trong ví dụ 2.1 đến 2.3 được tổng hợp theo phương pháp B; hợp chất trong ví dụ 3.1 được tổng hợp theo phương pháp C.

Bảng 1:

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	LCMS Rt [min], phương pháp	[M+H] ⁺
1.1		1-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-cyclobutylpiperazin-1-carboxylat	1,65(A)	362,2
1.2		1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-isopropylpiperazin-1-carboxylat	1,4(A)	364,2

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	LCMS Rt [min], phương pháp	[M+H] ⁺
1.3		1-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-isopropylpiperazin-1-carboxylat	1,33(A)	350,2
1.4		1-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-cyclopropylpiperazin-1-carboxylat	1,05(A)	348,2
1.5		1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-cyclobutylpiperazin-1-carboxylat	1,44(A)	376,3
1.6		1-(1-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-isopropylpiperazin-1-carboxylat	0,87(A)	378,2
2.1		1-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)piperidin-4-yl 4-isopropylpiperazin-1-carboxylat	1,31(B)	363,3

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	LCMS Rt [min], phương pháp	[M+H] ⁺
2.2		1-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)piperidin-4-yl 4-cyclobutylpiperazin-1-carboxylat	1,31(B)	361,2
2.3		1-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)piperidin-4-yl 4-isopropylpiperazin-1-carboxylat	1,26(B)	349,2
3.1		1-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)piperidin-4-yl 4-isopropylpiperazin-1-carboxylat	1,37(C)	349,2

Thử nghiệm sinh học

1.1 Thử nghiệm in-vitro

A) Đánh giá tiềm năng

Có thể đánh giá được tiềm năng của hợp chất theo sáng chế như là chất đối kháng thụ thể H3 bằng việc đo độ kìm hãm sự tạo thành của cAMP do trung gian (R)-alpha-methylhistamin bằng cách dùng kit LANCE Ultra cAMP (PE #TRF0263) trong tế bào CHO biểu hiện thụ thể H3 của người (GeneBank: BC096840; Strausberg RL et al, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99(26), 16899-16903; 2002).

Phương thức:

1. Chuẩn bị chất đệm kích thích (30mL): 29,4mL HBSS (GIBCO #14025), 150 μ l HEPES 1 M (GIBCO #15630), 30 μ l IBMX 500mM (CALBIOCHEM #410957) và 400 μ l BSA 7,5% (GIBCO #10438-026).

2. Chuẩn bị đĩa thử nghiệm: Các nồng độ khác nhau của hợp chất theo sáng chế (0,01 – 1000 nM), đối chứng dương H3 và các tiêu chuẩn hiệu chuẩn cAMP; Forskolin 3mM (CALBIOCHEM #344270); (R)-alpha-methylhistamin (chất chủ vận thụ thể H3) 5 μ M; DMSO 1% (SIGMA #D2650); tổng thể tích: 95nl.

3. Chuẩn bị dung dịch tế bào: Thu tế bào bằng chất đệm kích thích, mật độ cuối: 100.000 tế bào/ml.

4. Phản ứng: (a) chuyển 10 μ l dung dịch tế bào sang đĩa thử nghiệm, (b) ly tâm ở tốc độ 600 vòng/phút trong thời gian 3min và ủ trong thời gian 50min ở nhiệt độ trong phòng, (c) thêm 5 μ L dung dịch chất đánh dấu 4X Eu-cAMP (60 μ l dung dịch gốc của chất đánh dấu Eu-cAMP + 2,94mL chất đệm phát hiện cAMP) và 5 μ L dung dịch 4X ULIGHT™-anti-cAMP (20 μ l dung dịch gốc của chất đánh dấu Eu-cAMP + 2,98mL chất đệm phát hiện cAMP) vào đĩa thử nghiệm.

5. Đọc đĩa thử nghiệm bằng máy EnVision: năng lượng tia đọc: 100%; kính lọc kích thích: 111 UV2 320; kính lọc phát xạ: 203 (Eu 615) và 205 (APC 665); số tia laze: 20; cửa sổ: 100 μ s; mô-đun gương laze: 445 hoặc 446; chu kỳ laze: 16,600 μ s.

6. Phân tích dữ liệu bằng GraphPad Prism: đồ thị dạng log (nồng độ của hợp chất) với độ đáp ứng; độ dốc biến thiên.

B) Đánh giá ái lực

Đánh giá ái lực của hợp chất theo sáng chế với thụ thể H3 bằng cách đo sự dịch chuyển sự gắn kết của phối tử phóng xạ [3H]-N- α -Methylhistamin (PerkinElmer, # NET1027250UC) lên màng chứa thụ thể H3 của người (PerkinElmer, # ES-392-M400UA; GeneBank: NM_007232.2; Hill SJ et al, International Union of Pharmacology XIII. Phân loại của thụ thể histamin, Pharmacol Rev, 49(3), 253-278, 1997).

Phương thức:

1. Chuẩn bị chất đệm cho thử nghiệm liên kết (500mL): 25mL Tris-HCl 1M có độ pH là 7,5 (Invitrogen, # 15567-027), 2,5mL MgCl₂ 1M (Sigma, # M1028-100ML), 472,5mL ddH₂O.

2. Pha loãng nối tiếp hợp chất thử nghiệm: Thực hiện pha loãng bằng hệ thống BioTek Precision trên đĩa pha loãng hợp chất thử nghiệm. Nồng độ ban đầu của hợp chất là 5 hoặc 10μM, chuẩn độ liều 10 điểm bằng pha loãng nối tiếp 3 hoặc 5 lần.

3. Chuẩn bị 2x dung dịch màng (25mL): 1,25mL dung dịch gốc thụ thể histamin H3 của người, 23,75mL chất đệm thử nghiệm.

4. Chuẩn bị 2x dung dịch của [3H]-N-α-methylhistamin (25mL): 4,27μl dung dịch gốc [3H]-N-α-methylhistamin, 25mL chất đệm thử nghiệm.

5. Tập hợp phản ứng liên kết: (a) chuyển 1μl dung dịch của hợp chất thử nghiệm, 1μl DMSO 100% và 1μl (R)(-)-α-methylhistamin 1M (Sigma, # H128) vào đĩa phản ứng ở nhiệt độ trong phòng, (b) chuyển 50μl 2x dung dịch protein vào đĩa phản ứng, (c) chuyển 49μl 2x dung dịch phối tử phóng xạ vào đĩa phản ứng (đĩa Corning® 96 giếng EIA/RIA; Sigma, # CLS3797).

6. Đậy đĩa phản ứng bằng miếng phim TopSeal™-A (Perkin Elmer, #6005185) và ủ ở nhiệt độ 28°C trong thời gian 120min. Cân bằng đĩa quay loại muối Zeba (Thermo Scientific, # 89808) đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 120min.

7. Loại bỏ vật liệu hàn kín khỏi đáy của đĩa lọc. Đặt đĩa lọc này lên trên đĩa rửa. Ly tâm ở 1000g trong thời gian 2min ở nhiệt độ trong phòng để loại bỏ chất đệm lưu giữ.

8. Chuyển 70μl phản ứng gắn kết từ đĩa phản ứng vào đĩa lọc. Đặt đĩa lọc lên phía trên cùng của đĩa thu. Ly tâm đĩa này ở 1000g trong thời gian 2min để thu protein gắn với phối tử phóng xạ được liên kết. Thêm 200μl dung dịch Microscint-40 (PerkinElmer, # 6013641-1L) vào mỗi giếng của đĩa thu. Đậy các đĩa này bằng miếng phim TopSeal™-A.

9. Đọc đĩa này bằng hệ thống Wallac Microbeta Trilux 2450, Cài đặt thiết bị: chế độ đếm: CPM, thời gian đếm: 2min.

10. Phân tích dữ liệu: GraphPad Prism: đồ thị dạng log(nồng độ hợp chất) với độ đáp ứng; độ dốc biến thiên. Giá trị K_i được tính theo Chang và Prusoff: $K_i = IC_{50} / \{1 + ([\text{phối tử phóng xạ}] / K_d)\}$

Bảng 2 biểu diễn giá trị K_i từ các mô tả trên đây về đánh giá tiềm năng/ái lực của hợp chất theo sáng chế kháng lại thụ thể H3 của người.

Bảng 2:

Ví dụ	K_i tiềm năng (nM)	K_i ái lực (nM)		Ví dụ	K_i tiềm năng (nM)	K_i ái lực (nM)
1.1	1,3	26		1.6	2,9	44
1.2	2,4	31		2.1	3,1	20
1.3	1,2	10		2.2	0,5	25
1.4	2,3	25		2.3	0,9	12
1.5	1,1	25		3.1	1,6	1,2

1.2 Thử nghiệm in-vivo

A) Ảnh hưởng lên nồng độ tele-methylhistamin của não

Hòa tan hợp chất theo sáng chế trong dung dịch 2-hydroxy-beta-cyclodextran (HBC) 20%, sau đó nghiền nhanh hỗn hợp này bằng siêu âm cho đến khi trong dung dịch chỉ có ít hoặc không có huyền phù. Cho động vật thí nghiệm (chuột Sprague-Dawley đực 8 tuần tuổi) dùng qua đường miệng hợp chất thử nghiệm 1 giờ hoặc thời gian dài hơn trước khi làm chúng chết bằng CO_2 .

Lấy mẫu máu: Đâm một lỗ ở tim để lấy máu từ khoang tim. Lập tức trộn máu thu được này với EDTA-K2 20 μ l/ml để tránh đông máu. Tiếp đó, ly tâm mẫu máu trong các ống (15min, 6000 vòng/phút) và chuyển phần huyết tương trong mẫu máu sang các ống mới, sau đó, giữ các ống này tạm thời trên đá khô cho đến khi cất giữ ở tủ có nhiệt độ âm sâu -70°C.

Thu dịch não tủy CSF(cerebrospinal fluid): Thu mẫu CSF từ lỗ chẩm của động vật (dùng kim truyền tĩnh mạch # 0,5), và giữ mẫu CSF này trên đá khô.

Thu mô của não: Lấy não chuột ra khỏi hộp sọ và rửa bằng nước muối được làm lạnh bằng đá trước. Đặt phần vỏ não trước trán được tách ra khỏi não lên trên đĩa petri có đá bên dưới. Cân phần vỏ não trước trán này và lập tức ghi lại trọng lượng ướt của nó. Giữ mẫu phần vỏ não trước trán này trong đá khô cho tới khi chuyển nó vào tủ có nhiệt độ âm sâu -70°C.

Phương pháp phân tích sinh học cho tele-metyl histamin và hợp chất:

- Thiết bị: hệ thống Agilent 6410, máy khối phổ đầu dò ba tứ cực
- Chất nền: huyết tương của chuột, dung dịch đồng nhất vỏ não trước trán và dịch não tủy (CSF)
- Chất phân tích: hợp chất H3.
- Chất nội chuẩn: dexamethason

Điều kiện HPLC: Pha động A: H₂O- 0,1%NH₃•H₂O:

Pha động B: MeOH- 0,1%NH₃•H₂O

Cột: Ultimate XB-C18 (2,1×50mM, 5 µm)

Thông lượng: 0,45mL/min, nhiệt độ: 40°C

Điều kiện của MS:

ESI: ion dương

chế độ phát hiện MRM

dexamethason: [M+H] + m/z 393,3→373,2; CE:4; Điện thế phân mảnh:110

Chuẩn bị mẫu:

Vỏ não trước trán: đồng nhất mẫu não thu được trong thời gian 2min bằng 3 lần thể tích (thể tích/khối lượng) dung dịch đồng nhất (EtOH:PBS = 85:15), sau đó, ly tâm ở tốc độ 12.000 vòng/min trong thời gian 5min. Thêm 30µl chất nội chuẩn (dexamethason, 300ng/mL) vào 30µl dịch nổi mẫu não đồng nhất, sau đó, bổ sung thêm 150µl ACN để kết tủa protein. Trộn đều hỗn hợp này trong thời gian 2min và ly

tâm với tốc độ 12.000 vòng/phút trong thời gian 5min. Bơm 5µl dịch nổi này vào LC-MS/MS để phân tích.

Huyết tương và CSF: thêm 30µl chất nội chuẩn (dexamethason 300 ng/mL) vào 30µl phần mẫu phân ước, sau đó, bổ sung thêm 150µl ACN để kết tủa protein. Trộn đều hỗn hợp này trong thời gian 2min và ly tâm với tốc độ 12.000 vòng/phút trong thời gian 5min. Bơm 5µl dịch nổi này vào LC-MS/MS để phân tích.

Bảng 3 trình bày số liệu của các phép đo mức độ tele-methylhistamin trong não.

Bảng 3:

Ví dụ	%thay đổi mức độ tele-methylhistamin trong não với 10mg/kg @ 1h
1.1	72
1.2	138
1.3	115

B) Ảnh hưởng tới sự mất ngủ

Động vật thí nghiệm: Nuôi cô lập chuột Sprague-Dawley đực (280-320 g) với nhiệt độ môi trường là $22 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ với độ ẩm tương đối là $60 \pm 2\%$ và theo chu kỳ thời gian điều khiển tự động 12h sáng/12h tối (sáng bắt đầu từ 07:00, cường độ chiếu sáng ≈ 100 lux). Các động vật thí nghiệm này không bị hạn chế về thức ăn và nước uống.

Thiết lập thí nghiệm ghi EEG, ghi đa ký đồ thị và phân tích trạng thái mất ngủ: Gây mê bằng pentobarbital (50mg/ kg, i.p.), cấy mạn tính các điện cực EEG và cơ điện đồ (electromyogram -EMG) vào chuột thí nghiệm này để ghi lại đa ký đồ thị giấc ngủ (polysomnographic) (theo Huang et al, J Neurosci, 23, 5975-5983, 2003). Phẫu thuật cấy ghép hai điện cực EEG là ốc vít bằng thép không gỉ (đường kính là 1mm) (ốc vít thứ nhất: trước sau (anteroposterior -AP), +2mm; trái-phải (left-right -LR), -2mm; và ốc vít thứ hai: AP, -2mm; LR, -2mm, AP từ thóp trán trước, LR từ thóp sau) và điện cực tham chiếu (bên đối diện với ốc vít EEG, AP, +3mm; LR, 3mm) và neo 3 ốc vít bằng thép không gỉ để cố định trên hộp sọ của chúng. Đặt song song hai dây kim loại

làm bằng thép không gỉ được cách điện, được bọc Teflon vào hai bên của cơ hình thang và dùng chúng như là các điện cực EMG cho chuột thí nghiệm. Tất cả các điện cực được gắn với dây nối kích thước micro và cố định trên hộp sọ bằng xi-măng nha khoa.

Tiến hành ghi lại EEG và EMG bằng các vòng xích được thiết kế để không hạn chế sự di chuyển hành vi của chuột thí nghiệm. Sau khoảng thời gian 8 ngày hồi phục, nuôi cô lập những con chuột này trong các lồng trong suốt và tập cho chúng quen với cáp ghi trong thời gian 3 đến 4 ngày trước khi thực hiện ghi đa đồ thị về giấc ngủ.

Để nghiên cứu các chu kì ngủ-thức tự phát, ghi dữ liệu của mỗi con vật này trong thời gian 24h bắt đầu từ 19:00 P.M., bù đắp khoảng thời gian sáng. Sau đó, chuyển các động vật nghiên cứu này sang pha được lý, trong đó ghi lại các tham số về sự ngủ-thức trong thời gian 72h. Dùng các dữ liệu thu được trong thời gian 24h đầu tiên làm dữ liệu so sánh gốc cho ngày thí nghiệm thứ hai.

Khuếch đại tín hiệu EEG và EMG của vỏ não, lọc tín hiệu (EEG, 0,5-30Hz; EMG, 20-200 Hz), số hóa với tần số lấy mẫu là 128Hz, và ghi lại dùng SLEEPSIGN (Kissei Comtec, Nagano, Nhật Bản). Khi hoàn thành, vạch ngoại tuyến tự động lên bản ghi đa đồ thị thành các giai đoạn 4-giây gồm thức, ngủ REM và ngủ NREM bằng phần mềm SleepSign theo điều kiện tiêu chuẩn (Huang et al, Nat Neurosci, 8, 858-859, 2005). Bước cuối cùng, kiểm tra trực quan các giai đoạn ngủ-thức được xác định và hiệu chỉnh nếu cần thiết. Vẽ đường cong đồ thị mật độ nguồn EEG cho mỗi giai đoạn trong thời gian 4h sau khi dùng thuốc. Tính trung bình nguồn của mỗi bin 0,25Hz theo giai đoạn ngủ hoặc thức và chuẩn hóa như là một nhóm bằng cách tính phần trăm của mỗi bin từ nguồn tổng số (0,25–25 Hz).

Điều trị được lý: Các hợp chất thử nghiệm, cafein (hợp chất tham chiếu dương) hoặc hợp chất theo sáng chế được chuẩn bị trong 2-hydroxy-beta-xyclodextran (HBC) 20%. Vào ngày điều trị bằng chất dẫn thuốc, cho các động vật thí nghiệm dùng chất dẫn thuốc lúc 9:00 A.M. Vào ngày điều trị bằng thuốc, cho các động vật này dùng hợp chất thử nghiệm, cafein, hoặc chất dẫn thuốc lúc 9:00 A.M. Sau đó, tiếp tục giữ bản ghi đến ngày thứ 3. Thể tích cho việc dùng qua đường miệng hoặc tiêm màng bụng là 2mL/kg. Mỗi liều được sử dụng cho các nhóm chuột khác nhau (n=8 con chuột/nhóm).

Phân tích các thay đổi trong sự tiến triển thời gian về lượng thời gian ngủ-thức, số lần chuyển giai đoạn ngủ/thức, cũng như số lượt và thời gian ngủ/thức của mỗi lượt trong các pha sáng/tối bằng kiểm định t cho các biến số theo cặp, trong đó coi mỗi động vật thí nghiệm là đối chứng của chính nó.

Bảng 4 biểu diễn dữ liệu của phép đo tăng phần trăm mất ngủ ở chuột. Ngày được tính cho 4 giờ đầu tiên sau khi dùng hợp chất qua đường miệng.

Bảng 4:

Ví dụ	% tăng mất ngủ ở 10mg
1.1	42,1
1.2	48,8
1.3	19,1

* $p < 0,5$, ** $p < 0,01$ (so sánh với nhóm chất dẫn thuốc)

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp ức chế thụ thể H3 ở đối tượng, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh hợp chất có công thức I hoặc được dụng muối của nó.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị rối loạn hoặc bệnh cho đối tượng trung gian bởi thụ thể H3, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của nó. Tốt hơn nếu rối loạn hoặc bệnh đã nêu được chọn từ chứng ngủ rũ; chứng mất ngủ liên quan đến bệnh đa xơ cứng; chứng mất ngủ liên quan đến bệnh Parkinson; sự suy giảm nhận thức liên quan đến chứng tâm thần phân liệt; sự suy giảm nhận thức liên quan đến Bệnh Alzheimer; bệnh suy giảm nhận thức nhẹ; hội chứng Tourette; và rối loạn tăng động giảm tập trung; đặc biệt là chứng ngủ rũ.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng muối của nó sử dụng để điều trị rối loạn hoặc bệnh cho đối tượng trung gian bởi thụ thể H3.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của nó sử dụng để điều trị rối loạn hoặc bệnh cho đối tượng được đặc trưng

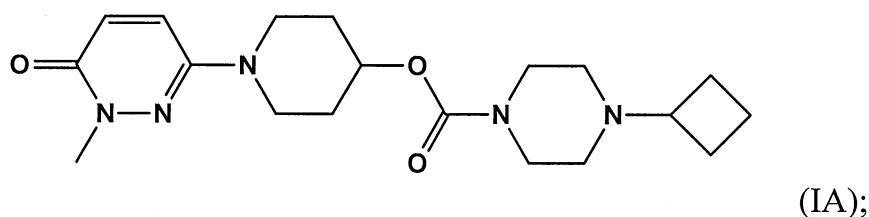
bằng hoạt động bất thường của thụ thể H3. Tốt hơn nếu rối loạn hoặc bệnh đã nêu được chọn từ chứng ngủ rũ; chứng mệt mỏi liên quan đến bệnh đa xơ cứng; chứng mệt mỏi liên quan đến bệnh Parkinson; sự suy giảm nhận thức liên quan đến chứng tâm thần phân liệt; sự suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer; bệnh suy giảm nhận thức nhẹ; hội chứng Tourette; và rối loạn tăng động giảm tập trung; đặc biệt là chứng ngủ rũ.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của nó sử dụng để điều trị rối loạn hoặc bệnh cho đối tượng liên quan đến sự mất điều hòa trong truyền tín hiệu do thụ thể H3 điều biến. Tốt hơn nếu rối loạn hoặc bệnh đã nêu được chọn từ chứng ngủ rũ; chứng mệt mỏi liên quan đến bệnh đa xơ cứng; chứng mệt mỏi liên quan đến bệnh Parkinson; sự suy giảm nhận thức liên quan đến chứng tâm thần phân liệt; sự suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer; bệnh suy giảm nhận thức nhẹ; hội chứng Tourette; và rối loạn tăng động giảm tập trung; đặc biệt là chứng ngủ rũ.

II. DẠNG RẮN CỦA CÁC DẪN XUẤT CARBAMAT

Sáng chế cũng đề cập đến dạng rắn của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat và dược phẩm chứa chúng, và việc dùng chúng làm dược phẩm.

Hợp chất 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat có công thức (IA):



được mô tả ở trên.

Tiêu chí chọn lọc dạng rắn này phụ thuộc vào các chỉ định điều trị dự tính và con đường dùng. Với chỉ định điều trị-CNS, như là chứng ngủ rũ, con đường dùng qua đường miệng được dự tính là quan trọng để, ví dụ, đạt được sự hấp thụ/tính sinh khả dụng cao. Dạng rắn đặc biệt thích hợp là dạng tinh thể ít hút ẩm, hòa tan tốt trong nước, có nhiệt độ nóng chảy cao và không tồn tại ở dạng ở nhiều dạng (ví dụ, dạng đa

hình, solvat và/hoặc hydrat). Các tham số có liên quan khác là các khía cạnh về an toàn (ví dụ, độc tính thấp), tính ổn định về độ xốp, độ tương thích với tá dược, độ pH của dung dịch chứa nước, hình thái tốt và dễ vận chuyển.

Sáng chế đề xuất dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng rắn. Sáng chế còn đề xuất muối của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng rắn, trong đó muối đã nêu là muối xitrat, hydroclorua, fumarat, adipat, maleat hoặc sebacat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat. Trừ khi có quy định khác, “dạng rắn theo sáng chế” khi được dùng trong bản mô tả này để chỉ cả dạng tự do hoặc muối đã nêu.

Như được sử dụng ở đây, “dạng rắn” có thể bao gồm hydrat và solvat.

Như được sử dụng ở đây, “dạng tinh thể” dùng để chỉ dạng rắn của phân tử, nguyên tử và/hoặc ion, trong đó các nguyên tử, phân tử và/hoặc ion thành phần này được sắp xếp theo kiểu lặp lại có thứ tự mở rộng theo cả ba chiều của không gian.

Như được sử dụng ở đây, “dạng đa hình” dùng để chỉ dạng tinh thể có cấu tạo hóa học giống nhau nhưng khác nhau về sự sắp xếp trong không gian của các phân tử, nguyên tử và/hoặc ion tạo nên tinh thể này.

Như được sử dụng ở đây, “dạng vô định hình” dùng để chỉ dạng rắn của phân tử, nguyên tử và/hoặc ion mà không ở dạng tinh thể. Chất rắn vô định hình không có kiểu nhiễu xạ tia-X xác định.

Như được sử dụng ở đây, “solvat” dùng để chỉ dạng, ví dụ, dạng tinh thể của phân tử, nguyên tử và/hoặc ion mà còn chứa phân tử của một hoặc nhiều dung môi khác kết hợp vào cấu trúc rắn này, ví dụ, cấu trúc mạng tinh thể. Phân tử dung môi trong solvat này có thể có mặt với sự sắp xếp theo quy tắc và/hoặc sắp xếp không theo trật tự. Solvat này có thể chứa lượng theo hệ số tỷ lệ hoặc không theo hệ số tỷ lệ của phân tử dung môi này. Ví dụ, solvat có lượng không theo hệ số tỷ lệ của phân tử dung môi có thể thu được từ việc mất một phần dung môi tạo thành solvat này. Solvat có thể xuất hiện dưới dạng đime hoặc oligome chứa nhiều hơn một phân tử của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat bên trong cấu trúc mạng tinh thể.

Như được sử dụng ở đây, “hầu như tinh khiết”, khi được dùng để tham chiếu đến dạng rắn, có nghĩa là hợp chất, ví dụ, muối (như là muối xitrat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat), có độ tinh khiết lớn hơn 90% trọng lượng, bao gồm lớn hơn 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, và 99% trọng lượng, và cũng bao gồm tương đương khoảng 100% trọng lượng của hợp chất này, ví dụ, xitrat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat, dựa trên trọng lượng của dạng rắn này. Vật liệu còn lại của dạng rắn này có thể bao gồm, ví dụ, các tạp chất của phản ứng và/hoặc các tạp chất tạo ra từ quy trình điều chế và/hoặc – nếu áp dụng, các dạng khác của hợp chất này. Ví dụ, dạng tinh thể của xitrat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat có thể được cho là hầu như tinh khiết khi nó có độ tinh khiết lớn hơn 90% trọng lượng, như được đo bằng phương pháp ở thời điểm mà được biết rõ và nhìn chung được chấp nhận trong lĩnh vực này, trong đó phần còn lại nhỏ hơn 10% trọng lượng vật liệu chứa các tạp chất của phản ứng và/hoặc các tạp chất của quy trình.

Như được sử dụng ở đây, “mono-” liên quan đến axit dùng để chỉ tỷ lệ giữa bazơ và axit là khoảng 1:1.

Như được sử dụng ở đây, “sesqui-” liên quan đến axit dùng để chỉ tỷ lệ giữa bazơ và axit là khoảng 1:1,5.

Như được sử dụng ở đây, “di-” liên quan đến axit dùng để chỉ tỷ lệ giữa bazơ và axit là khoảng 1:2.

Thuật ngữ “hầu như giống nhau” khi tham chiếu đến các vị trí đỉnh nhiễu xạ tia X có nghĩa là xem xét đến vị trí đỉnh thông thường và biến thiên cường độ. Ví dụ, một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng các vị trí đỉnh (2θ) cho thấy một số biến thiên giữa các máy khác nhau, độ biến thiên thông thường là $0,2^\circ$. Hơn nữa, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng cường độ đỉnh cho thấy độ biến thiên giữa các máy cũng như độ biến thiên do mức độ kết tinh, sự định hướng ưu tiên, bề mặt mẫu được chuẩn bị và các yếu tố khác đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và chỉ nên được coi như là phép đo định tính.

1. Dạng tự do

Theo một phương án, dạng rắn theo sáng chế là dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat, ví dụ, ở dạng tinh thể.

1.1. Phương án thứ nhất của dạng tự do:

Dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể (Dạng A của dạng tự do) có thể được tạo ra từ việc kết tinh làm mát dung dịch siêu bão hòa của hợp chất này trong etyl axetat ở nồng độ là khoảng 100mg/ml. Điểm trong (nhiệt độ mà tại đó hợp chất này hòa tan) là khoảng 35°C. Điểm đục (nhiệt độ mà tại đó hợp chất này kết tinh) là khoảng 4°C. Giảm đồ phổ XRPD của mẫu được điều chế theo phương pháp (tham chiếu trong Ví dụ II.1.1) được biểu diễn trong Fig. 1A. Phép đo được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 22°C và bước sóng của tia X, λ , là 1,5418Å (CuK α λ =1,5418Å).

Tóm tắt giảm đồ phổ XRPD:

STT	2 theta (deg°)	Cường độ (cts)		STT	2 theta (deg°)	Cường độ (cts)
1	4,9	5305		13	21,3	2578
2	9,7	2288		14	21,4	2373
3	14,5	726		15	22,9	535
4	14,6	564		16	24,4	7248
5	15,4	9230		17	24,8	918
6	16,0	3079		18	26,0	400
7	16,9	3327		19	26,8	799
8	17,3	1215		20	28,8	460
9	18,1	1995		21	29,4	1197
10	19,5	2862		22	31,0	699
11	20,5	13826		23	35,5	355
12	20,8	8027		24	39,5	352

Theo một phương án, dạng A của dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể được đặc trưng bằng giản đồ phổ XRPD có ít nhất là bốn, tốt hơn nữa nếu là năm, tốt nhất nếu tất các đỉnh dưới đây có góc nhiễu xạ 2θ (2 θ) tương ứng là 4,9, 15,4, 16,9, 20,5, 20,8 và 24,4, $\pm 0,2$.

Theo một phương án, dạng A của dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể được đặc trưng bằng giản đồ phổ XRPD hầu như giống với giản đồ phổ XRPD được biểu diễn trong Fig. 1A.

Dạng A của dạng tự do cho thấy độ tan tốt trong môi trường dung dịch có khoảng độ pH từ khoảng 1-8. Nhiệt độ nóng chảy của dạng A này được xác định bằng việc đun nóng ở nhiệt độ 10°C/phút đến khoảng 123°C.

1.2. Phương án thứ hai của dạng tự do:

Dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể (Dạng B của dạng tự do) được tìm thấy như được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế (tham chiếu Ví dụ II.1.2). Giản đồ phổ XRPD kết hợp được thể hiện trong Fig. 1B.

Tóm tắt giản đồ phổ XRPD:

STT	2 theta (deg°)	Cường độ (cts)		STT	2 theta (deg°)	Cường độ (cts)
1	9,4	386		18	27,8	5756
2	11,3	2380		19	28,1	712
3	13,6	348		20	28,7	1879
4	15,0	2422		21	29,5	674
5	16,0	481		22	29,9	1086
6	16,7	2577		23	31,6	637
7	17,4	1391		24	32,5	1248
8	18,3	738		25	32,7	910

STT	2 theta (deg°)	Cường độ (cts)		STT	2 theta (deg°)	Cường độ (cts)
9	18,6	802		26	33,5	724
10	19,4	7589		27	33,6	954
11	20,8	1401		28	34,3	623
12	21,7	454		29	35,1	359
13	22,7	2907		30	35,6	358
14	23,2	7040		31	36,1	992
15	24,0	306		32	37,0	457
16	24,6	1591		33	37,7	333
17	27,7	10625		34	39,2	330

Theo một phương án, dạng B của dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể được đặc trưng bằng giản đồ phổ XRPD có ít nhất là bốn, tốt hơn nữa nếu là năm, tốt nhất nếu tất cả các đỉnh dưới đây có góc nhiễu xạ 2 theta (2θ) tương ứng là 9,4, 11,3, 13,6, 15,0, 16,0, 16,7, 17,4, 18,3, 18,6, 19,4, 20,8, 21,7, 22,7, 23,2, 24,0, 24,6, 27,7, 27,8, 28,1, 28,7, 29,5, 29,9, 31,6, 32,5, 32,7, 33,5, 33,6, 34,3, 35,1, 35,6, 36,1, 37,0, 37,7, và 39,2, $\pm 0,2$.

Theo một phương án, dạng B của dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể được đặc trưng bằng giản đồ phổ XRPD có ít nhất là bốn, tốt hơn nữa nếu là năm, tốt nhất nếu tất cả các đỉnh dưới đây có góc nhiễu xạ 2 theta (2θ) tương ứng là 9,4, 19,4, 22,7, 23,2, 27,7 và 27,8, $\pm 0,2$.

Theo một phương án, dạng B của dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể được đặc trưng bằng giản đồ phổ XRPD hầu như giống với giản đồ phổ XRPD được biểu diễn trong Fig.1B.

Dạng B của dạng tự do này cho thấy độ tan tốt trong môi trường chứa nước. Nhiệt độ nóng chảy của nó được xác định bằng cách đun nóng ở 10°C/phút đến khoảng 124°C (điểm khởi phát).

Muối

2. Muối xitrat:

Theo một phương án, dạng rắn theo sáng chế là muối xitrat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat, ví dụ, ở dạng tinh thể.

2.1. Phương án thứ nhất của muối xitrat:

Muối xitrat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể (dạng A của muối xitrat) có thể được tạo ra từ axeton/dietylete khi dùng hai đương lượng axit xitric.

Nó cho thấy độ tan tốt trong môi trường chứa nước. Nhiệt độ nóng chảy của nó được xác định bằng cách đun nóng ở 10°C/phút đến khoảng 141,2°C.

Giản đồ phổ nhiễu xạ bột tia-X (XRPD) của mẫu được điều chế theo phương pháp này (tham chiếu đến Ví dụ II.2,1) được biểu diễn trong Fig. 2A. Các phép đo được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 22°C và bước sóng của tia x, λ là 1,5418Å (CuK α λ =1,5418Å).

Tóm tắt giản đồ phổ XRPD:

STT	2 theta (deg°)	Cường độ		STT	2 theta (deg°)	Cường độ
1	19,4	130		10	16,1	103
2	24,0	130		11	22,5	103
3	14,0	128		12	18,2	99
4	16,6	128		13	20,1	97
5	17,5	128		14	10,2	93

STT	2 theta (deg°)	Cường độ		STT	2 theta (deg°)	Cường độ
6	17,3	122		15	31,3	82
7	12,0	118		16	8,4	60
8	20,8	110		17	5,5	57
9	25,6	108				

Theo một phương án, dạng A của muối xitrat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể được đặc trưng bằng giản đồ phổ XRPD có ít nhất là bốn, tốt hơn nữa nếu là năm, tốt nhất nếu tất cả các đỉnh sau có góc nhiễu xạ 2 theta (2θ) tương ứng là 14,0, 16,6, 17,3, 17,5, 19,4 và $24,0 \pm 0,2$.

Theo một phương án, dạng A của muối xitrat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể được đặc trưng bằng giản đồ phổ XRPD hầu như giống với giản đồ phổ XRPD được biểu diễn trong Fig. 2A.

Phân tích phổ proton-NMR cho muối của ví dụ II.2.1 (xem Fig. 2B) cho thấy tỷ lệ bazơ/ axit là khoảng 1:1,5.

Theo một phương án, dạng rắn theo sáng chế là dạng muối sesqui-xitrat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat.

Theo một phương án, dạng rắn theo sáng chế là dạng muối sesqui-xitrat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể.

2.2. Phương án thứ hai của muối xitrat:

Muối xitrat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể (dạng B của muối xitrat) có thể được tạo ra từ axeton khi sử dụng một đương lượng axit xitric.

Dạng B của muối xitrat này cho thấy độ tan tốt trong môi trường chứa nước. Nhiệt độ nóng chảy của nó được xác định bằng cách đun nóng ở nhiệt độ 10°C/phút đến khoảng 172°C.

Giản đồ phổ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của mẫu được điều chế theo phương pháp này (tham chiếu Ví dụ II.2.2) được biểu diễn trong Fig. 2C. Mẫu này chứa khoảng 1,5% axeton dư. Các phép đo được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 22°C và bước sóng của tia X, λ là 1,5418Å (CuK α λ =1,5418Å).

Tóm tắt giản đồ phổ XRPD:

STT	2 theta (deg°)	Cường độ (cts)		STT	2 theta (deg°)	Cường độ (cts)
1	3,2	406		14	19,3	425
2	5,8	54		15	20,7	469
3	9,3	1460		16	22,0	97
4	10,8	321		17	23,3	271
5	12,0	1561		18	23,9	308
6	12,7	134		19	25,9	138
7	14,1	110		20	26,7	98
8	15,1	204		21	27,9	38
9	16,3	811		22	31,0	27
10	16,4	772		23	31,7	35
11	17,3	1164		24	32,5	50
12	18,3	437		25	34,9	60
13	18,6	406		26	37,2	65

Theo một phương án, dạng B của muối xitrat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể được đặc trưng bằng giản đồ phổ XRPD có ít nhất là bốn, tốt hơn nữa nếu là năm,

tốt nhất nếu các đỉnh dưới đây có góc nhiễu xạ 2 theta (2θ) tương ứng là 3,2, 9,3, 10,8, 12,0, 15,1, 16,3, 16,4, 17,3, 18,3, 18,6, 19,3, 20,7, 23,3, và 23,9, $\pm 0,2$.

Theo một phương án, dạng B của muối xitrat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể được đặc trưng bằng giản đồ phổ XRPD hầu như giống với giản đồ phổ XRPD được biểu diễn trong Fig. 2C.

3. Muối hydroclorua:

Theo một phương án, dạng rắn theo sáng chế là muối hydroclorua của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat, ví dụ, ở dạng tinh thể.

4.1. Phương án thứ nhất của muối hydroclorua:

Muối hydroclorua của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể (Dạng A của muối hydroclorua) có thể được tạo ra từ axeton khi sử dụng một đương lượng axit clohydric.

Dạng A của muối hydroclorua này cho thấy độ tan tốt trong môi trường chứa nước. Nhiệt độ nóng chảy của nó được xác định bằng cách đun nóng ở nhiệt độ 10°C/phút đến 249,8°C (điểm khởi phát) với sự phân hủy sau đó.

Giản đồ phổ XRPD của mẫu được điều chế theo phương pháp này (tham chiếu Ví dụ II.3.1) được biểu diễn trong Fig. 3A. Các phép đo được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 22°C và bước sóng của tia X, λ là 1,5418Å (CuK α λ =1,5418Å).

Tóm tắt giản đồ phổ XRPD:

STT	2 theta (deg°)	Cường độ		STT	2 theta (deg°)	Cường độ
1	16,4	287		10	23,9	81
2	24,8	215		11	10,9	77
3	27,5	153		12	36,4	68

STT	2 theta (deg°)	Cường độ		STT	2 theta (deg°)	Cường độ
4	20,2	119		13	39,0	66
5	29,7	103		14	14,0	59
6	17,2	96		15	31,2	56
7	27,0	94		16	43,6	38
8	22,0	91		17	40,5	37
9	19,0	82				

Theo một phương án, dạng A của muối hydroclorua của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể được đặc trưng bằng giản đồ phổ XRPD có ít nhất là bốn, tốt hơn nữa nếu là năm, tốt nhất nếu các đỉnh dưới đây có góc nhiễu xạ 2 theta (2θ) tương ứng là 16,4, 17,2, 20,2, 24,2, 27,5 và $29,7 \pm 0,2$.

Theo một phương án, dạng A của muối hydroclorua của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể được đặc trưng bằng giản đồ phổ XRPD hầu như giống với giản đồ phổ XRPD được biểu diễn trong Fig. 3A.

4.2. Phương án thứ hai của muối hydroclorua:

Muối hydroclorua khan của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể (Dạng B của muối hydroclorua) có thể được tạo ra từ axeton khi sử dụng hai đương lượng axit clohydric.

Dạng B của muối hydroclorua này cho thấy độ tan tốt trong môi trường chứa nước. Nhiệt độ nóng chảy của nó, đối với mẫu được bảo quản ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối là 75% trong thời gian 7 ngày, được xác định bằng cách đun nóng ở nhiệt độ 10°C/phút đến khoảng 250°C (điểm khởi phát).

Giản đồ phổ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của mẫu được điều chế theo phương pháp này (tham chiếu Ví dụ II.3.2) được biểu diễn trong Fig. 3B. Các phép đo được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 22°C và bước sóng của tia X, λ là 1,5418Å (CuK α $\lambda=1,5418\text{\AA}$).

Tóm tắt giản đồ phổ XRPD:

STT	2 theta (deg°)	Cường độ (cts)		STT	2 theta (deg°)	Cường độ (cts)
1	5,7	98		17	20,7	82
2	9,1	76		18	22,9	36
3	10,0	603		19	23,6	323
4	10,7	521		20	24,2	136
5	11,9	463		21	25,0	595
6	13,3	418		22	25,4	137
7	13,7	163		23	26,9	1100
8	15,4	191		24	27,0	966
9	15,9	970		25	27,7	296
10	16,5	225		26	29,4	198
11	16,8	127		27	30,1	67
12	17,1	135		28	31,9	51
13	18,3	494		29	32,7	63
14	18,7	443		30	34,2	20
15	19,5	439		31	35,9	30
16	20,0	80		32	38,1	22

Theo một phương án, dạng B của muối hydroclorua của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể được đặc trưng bằng giản đồ phổ XRPD có ít nhất là bốn, tốt hơn nữa nếu là năm,

tốt nhất nếu tất cả các đỉnh dưới đây có góc nhiễu xạ 2θ tương ứng là 5,7, 9,1, 10,0, 10,7, 11,9, 13,3, 13,7, 15,4, 15,9, 16,5, 16,8, 17,1, 18,3, 18,7, 19,5, 20,0, 20,7, 23,6, 24,2, 25,0, 25,4, 26,9, 27,0, 27,7, 29,4, 30,1, 31,9, và 32,7, $\pm 0,2$.

Theo một phương án, dạng B của muối hydroclorua của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể được đặc trưng bằng giản đồ phổ XRPD hầu như giống với giản đồ phổ XRPD được biểu diễn trong Fig. 3B.

4. Muối fumarat:

Theo một phương án, dạng rắn theo sáng chế là muối fumarat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat, ví dụ, ở dạng tinh thể.

3.1. Phương án thứ nhất của muối fumarat:

Muối fumarat khan của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể (Dạng A của muối fumarat) có thể được tạo ra từ metanol/axeton được mô tả trong ví dụ 4.1 khi sử dụng một đương lượng axit fumaric.

Dạng A của muối fumarat này cho thấy độ tan tốt trong môi trường chứa nước. Nhiệt độ nóng chảy của nó được xác định bằng cách đun nóng ở nhiệt độ $10^{\circ}\text{C}/\text{phút}$ đến khoảng 156°C .

Giản đồ phổ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của mẫu được điều chế theo phương pháp này (tham chiếu Ví dụ II.4.1) được biểu diễn trong Fig. 4A. Các phép đo được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 22°C và bước sóng của tia X, λ là $1,5418\text{\AA}$ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418\text{\AA}$).

Tóm tắt giản đồ phổ XRPD:

STT	2 theta (deg°)	Cường độ (cts)		STT	2 theta (deg°)	Cường độ
1	6,5	662		17	22,1	1795
2	10,1	1209		18	23,1	237
3	10,7	813		19	23,4	100
4	12,4	156		20	25,0	1464
5	13,0	3669		21	25,1	1002
6	13,9	661		22	25,4	603
7	16,0	90		23	26,4	114
8	16,7	1428		24	27,5	297
9	16,8	1725		25	28,0	790
10	17,2	2712		26	28,8	293
11	17,7	290		27	29,9	255
12	18,8	209		28	32,8	149
13	20,2	1475		29	33,2	174
14	20,5	631		30	33,7	80
15	21,6	1518		31	38,3	73
16	21,9	1748				

Theo một phương án, dạng A của muối fumarat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể được đặc trưng bằng giản đồ phổ XRPD có ít nhất là bốn, tốt hơn nữa nếu là năm, tốt nhất nếu tất cả các đỉnh dưới đây có góc nhiễu xạ 2 theta (2θ) tương ứng là 6,5, 10,1, 10,7, 12,4, 13,0, 13,9, 16,7, 16,8, 17,2, 17,7, 18,8, 20,2, 20,5, 21,6, 21,9, 22,1, 23,1, 23,4, 25,0, 25,1, 25,4, 26,4, 27,5, 28,0, 28,8, 29,9, 32,8, và 33,2, $\pm 0,2$.

Theo một phương án, dạng A của muối fumarat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể được đặc trưng bằng giản đồ phổ XRPD hầu như giống với giản đồ phổ XRPD được biểu diễn trong Fig. 4A.

3.2. Phương án thứ hai của muối fumarat:

Muối fumarat khan của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể (Dạng B của muối fumarat) có thể được tạo ra từ metanol/axeton được mô tả trong ví dụ 4.2 khi sử dụng hai đương lượng axit fumaric.

Dạng B của muối fumarat này cho thấy độ tan tốt trong môi trường chứa nước. Nhiệt độ nóng chảy của nó được xác định bằng cách đun nóng ở nhiệt độ 10°C/phút đến khoảng 155°C.

Giản đồ phổ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của mẫu được điều chế theo phương pháp này (xem trong Ví dụ II.4.2) được biểu diễn trong Fig. 4B. Các phép đo được thực hiện ở nhiệt độ of khoảng 22°C và bước sóng của tia X, λ là 1,5418Å (CuK α $\lambda=1,5418\text{\AA}$).

Tóm tắt giản đồ phổ XRPD:

STT	2 theta (deg°)	Cường độ (cts)		STT	2 theta (deg°)	Cường độ (cts)
1	6,4	549		25	21,4	840
2	7,8	112		26	21,9	2681
3	8,7	462		27	22,8	669
4	10,6	232		28	23,8	364
5	11,3	215		29	24,0	1027
6	11,8	742		30	24,4	317
7	12,9	523		31	24,7	524
8	13,1	178		32	25,2	935
9	13,8	1953		33	25,6	448

STT	2 theta (deg°)	Cường độ (cts)		STT	2 theta (deg°)	Cường độ (cts)
10	14,0	1727		34	26,0	566
11	15,2	176		35	26,1	699
12	15,7	1780		36	27,8	528
13	16,2	736		37	28,3	123
14	16,6	1901		38	29,1	220
15	16,9	335		39	29,5	353
16	18,3	110		40	30,6	201
17	18,7	954		41	31,4	256
18	18,8	689		42	31,7	142
19	19,1	2404		43	32,1	318
20	19,3	562		44	32,7	308
21	19,7	318		45	34,7	98
22	20,1	146		46	35,3	194
23	20,5	323		47	37,4	154
24	21,0	1741		48	38,2	168

Theo một phương án, dạng B của muối fumarat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể được đặc trưng bằng giản đồ phổ XRPD có ít nhất là bốn, tốt hơn nữa nếu là năm, tốt nhất nếu tất cả các đỉnh dưới đây có góc nhiễu xạ 2 theta (2 θ) tương ứng là 6,4, 8,7, 10,6, 11,3, 11,8, 12,9, 13,8, 14,0, 15,7, 16,2, 16,6, 16,9, 18,7, 18,8, 19,1, 19,3, 19,7, 20,5, 21,0, 21,4, 21,9, 22,8, 23,8, 24,0, 24,4, 24,7, 25,2, 25,6, 26,0, 26,1, 27,8, 29,1, 29,5, 30,6, 31,4, 32,1, 32,7, và 35,3, $\pm 0,2$.

Theo một phương án, dạng B của muối fumarat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh

thể được đặc trưng bằng giản đồ phổ XRPD hầu như giống với giản đồ phổ XRPD được biểu diễn trong Fig. 4B.

Phương pháp điều chế dạng tinh thể

Dạng tinh thể có thể được điều chế bằng các phương pháp khác nhau, bao gồm, ví dụ, phương pháp kết tinh hoặc tái kết tinh từ dung môi thích hợp, thăng hoa, tạo tinh thể từ thể nóng chảy, chuyển sang trạng thái rắn từ một pha khác, kết tinh từ dịch lỏng siêu tới hạn, và phun phản lực. Các kỹ thuật kết tinh hoặc tái kết tinh các dạng tinh thể từ hỗn hợp dung môi bao gồm, ví dụ, làm bay hơi dung môi này, làm giảm nhiệt độ của hỗn hợp dung môi này, tạo mầm tinh thể hỗn hợp dung môi siêu bão hòa của phân tử và/hoặc muối này, đông khô hỗn hợp dung môi này và bổ sung thêm các chất kháng dung môi (chất chống tạo dung môi) vào hỗn hợp dung môi này. Kỹ thuật kết tinh thông lượng cao có thể được dùng để điều chế dạng tinh thể bao gồm dạng đa hình.

Tinh thể của thuốc, bao gồm dạng đa hình, phương pháp bào chế, và xác định đặc tính của tinh thể thuốc được thảo luận trong tài liệu *Solid-State Chemistry of Drugs*, của S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, và J.G. Stowell, 2nd Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999).

Với các kỹ thuật kết tinh sử dụng dung môi, việc lựa chọn dung môi hoặc các dung môi thường phụ thuộc vào một hoặc nhiều yếu tố, như là độ hòa tan của hợp chất, kỹ thuật kết tinh, và áp suất hóa hơi của dung môi này. Các tổ hợp dung môi có thể được dùng, ví dụ, hợp chất này có thể được hòa tan vào dung môi thứ nhất để thu được dung dịch, sau đó bổ sung thêm chất kháng dung môi để giảm độ tan của hợp chất này trong dung dịch và để tạo thành tinh thể. Chất kháng dung môi là dung môi, trong đó hợp chất này ít tan trong dung môi đó.

Theo một phương pháp điều chế tinh thể, hợp chất được huyền phù hóa và/hoặc được khuấy trong dung môi thích hợp để thu được huyền phù dạng đặc, huyền phù dạng đặc này có thể được làm nóng để thúc đẩy sự hòa tan. Thuật ngữ “huyền phù dạng đặc”, như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ dung dịch bão hòa của hợp chất này, còn có thể chứa lượng bổ sung của hợp chất này để thu được hỗn hợp không đồng nhất của hợp chất này và dung môi ở nhiệt độ xác định.

Tinh thể mầm có thể được thêm vào hỗn hợp kết tinh bất kỳ để thúc đẩy sự kết tinh (xem trong tài liệu “Programmed Cooling of Batch Crystallizers” của J.W. Mullin và J. Nyvlt, *Chemical Engineering Science*, 1971, 26, 369-377). Thông thường, tinh thể mầm có kích thước nhỏ được sử dụng. Tinh thể mầm kích thước nhỏ có thể được tạo ra bằng việc rây hạt, nghiền, hoặc micron hóa (tán thành bột mịn) các tinh thể lớn, hoặc bằng cách vi kết tinh các dung dịch. Nên chú ý rằng, việc nghiền hoặc micron hóa các tinh thể không được làm thay đổi dạng kết tinh của dạng tinh thể mong muốn (ví dụ, chuyển thành dạng vô định hình hoặc các dạng đa hình khác).

Hỗn hợp kết tinh được làm mát có thể được lọc trong chân không, và phần rắn tách ra sau lọc có thể được rửa bằng dung môi thích hợp, như là dung môi tái kết tinh lạnh, và làm khô trong nitơ sạch để thu được dạng tinh thể mong muốn. Phần rắn phân tách được này có thể được phân tích bằng kỹ thuật quang phổ hoặc phân tích thích hợp, như là cộng hưởng từ hạt nhân trạng thái rắn, nhiệt quét vi sai, nhiễu xạ bột tia X, hoặc tương tự, để đảm bảo sự tạo thành của dạng tinh thể được ưu tiên của sản phẩm này. Dạng tinh thể thu được thường được điều chế với lượng lớn hơn khoảng 70% trọng lượng hiệu suất phân tách, tốt hơn nếu lớn hơn 90% trọng lượng hiệu suất phân tách, dựa trên trọng lượng ban đầu được dùng của hợp chất này trong quy trình kết tinh. Sản phẩm này nếu cần thiết, có thể được khử vón bằng việc rây hoặc rây ép.

Dạng tinh thể có thể được điều chế trực tiếp từ môi trường phản ứng của bước cuối trong quy trình điều chế 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat hoặc dạng rắn theo sáng chế. Có thể thực hiện việc điều chế này, ví dụ, bằng việc dùng một dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi trong bước cuối trong quy trình điều chế để kết tinh dạng rắn theo sáng chế. Theo cách khác, dạng tinh thể có thể thu được bằng kỹ thuật chưng cất hoặc bổ sung thêm dung môi. Dung môi thích hợp cho mục đích này bao gồm, ví dụ, dung môi không phân cực và dung môi phân cực, bao gồm dung môi phân cực proton như là rượu, và dung môi phân cực không proton như là keton.

Sự có mặt của nhiều hơn một dạng đa hình trong mẫu có thể được xác định bằng các kỹ thuật như là nhiễu xạ bột tia X (PXRD) hoặc quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân trạng thái rắn. Ví dụ, sự có mặt của các đỉnh phụ khi so sánh giữa mẫu PXRD đo thực tế với mẫu PXRD mô phỏng có thể chỉ ra nhiều hơn một dạng đa hình trong mẫu đó. Mẫu PXRD mô phỏng có thể được tính toán từ dữ liệu của tia X đơn tinh thể;

tham chiếu Smith, D.K., “A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns,” Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (April 1963).

Một phương án theo sáng chế là phương pháp điều chế muối xitrat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể gồm các bước:

(a) điều chế dung dịch 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat và axit xitric trong axeton, trong đó tỷ lệ của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat:axit xitric là khoảng 1:2;

(b) thêm đối dung môi ete vào dung dịch của bước (a), ví dụ, dietyl ete, cho đến khi tỷ lệ theo thể tích của axeton : đối dung môi là từ 1:1 đến 1:5, ví dụ, đạt được khoảng 1:3; và

(c) tách phần rắn bằng cách lọc để thu được muối xitrat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể.

Một phương án theo sáng chế là phương pháp điều chế muối hydroclorua của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể gồm các bước:

(a) điều chế dung dịch 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat trong axeton;

(b) thêm axit clohydric vào dung dịch của bước (a) cho tới khi tỷ lệ của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat : axit clohydric đạt được khoảng 1:1; và

(c) tách phần rắn bằng cách lọc để thu được muối hydroclorua của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể.

Phân tích dạng rắn

Dạng rắn của dạng rắn theo sáng chế có thể được xác định đặc điểm bằng nhiều kỹ thuật, thao tác của các kỹ thuật này đã được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các dạng này có thể được xác định đặc điểm và phân biệt bằng nhiễu xạ tia X tinh thể đơn dựa trên các phép đo ô đơn vị của tinh thể đơn của dạng này ở nhiệt độ phân tích cố định. Mô tả chi tiết của các ô đơn vị được đề xuất trong Stout & Jensen, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, Macmillan Co., New York (1968), Chapter 3. Theo cách khác, sự sắp xếp đặc biệt của các nguyên tử trong không gian trong mạng tinh thể có thể được đặc trưng theo các tọa độ nguyên tử phân đoạn được quan sát. Phương pháp khác để xác định đặc điểm cấu trúc tinh thể là phân tích nhiễu xạ bột tia X, trong đó đặc tính nhiễu xạ được so sánh với đặc tính mô phỏng của vật liệu bột tinh khiết, cả hai thử nghiệm thực hiện ở cùng nhiệt độ phân tích và phép đo cho dạng đối tượng này đặc trưng ở dạng chuỗi giá trị 2θ (thường là bốn hoặc nhiều hơn).

Có thể dùng phương pháp khác để xác định đặc điểm dạng này, như là cộng hưởng từ hạt nhân trạng thái rắn (nuclear magnetic resonance -NMR), nhiệt quét vi sai, nhiệt ký và kiểm tra tổng thể tinh thể này hoặc hình thái vô định hình. Các tham số này cũng có thể được sử dụng kết hợp để xác định đặc điểm dạng của dạng đối tượng.

Các khía cạnh khác

Sáng chế cũng đề cập đến dạng rắn theo sáng chế (ví dụ, dạng A của dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể) để dùng làm dược phẩm.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dạng rắn theo sáng chế (ví dụ, dạng A của dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể) cho việc điều trị rối loạn hoặc bệnh ở đối tượng gây ra bởi thụ thể H3. Tốt hơn nếu rối loạn hoặc bệnh đã nêu được chọn từ chứng ngủ rũ; chứng mất ngủ liên quan đến bệnh đa xơ cứng; chứng mất ngủ liên quan đến bệnh Parkinson; sự suy giảm nhận thức liên quan đến chứng tâm thần phân

liệt; sự suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer; sự suy giảm nhận thức nhẹ; hội chứng Tourette; và rối loạn tăng động giảm tập trung; đặc biệt là chứng ngủ rũ.

Theo phương án khác, sáng chế cũng mô tả việc dùng dạng rắn theo sáng chế (ví dụ, dạng A của dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể) để sản xuất được phẩm phòng ngừa, điều trị và /hoặc trì hoãn sự tiến triển của rối loạn hoặc bệnh ở đối tượng gây ra bởi thụ thể H3. Tốt hơn nếu rối loạn hoặc bệnh đã nêu được chọn từ chứng ngủ rũ; chứng mất ngủ liên quan đến bệnh đa xơ cứng; chứng mất ngủ liên quan đến bệnh Parkinson; sự suy giảm nhận thức liên quan đến chứng tâm thần phân liệt; sự suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer; sự suy giảm nhận thức nhẹ; hội chứng Tourette; và rối loạn tăng động giảm tập trung; đặc biệt là chứng ngủ rũ.

Theo phương án khác, sáng chế cũng mô tả việc dùng dạng rắn theo sáng chế (ví dụ, dạng A của dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể) cho việc phòng ngừa, điều trị và /hoặc trì hoãn sự tiến triển của rối loạn hoặc bệnh ở đối tượng gây ra bởi thụ thể H3. Tốt hơn nếu rối loạn hoặc bệnh đã nêu là được chọn từ chứng ngủ rũ; chứng mất ngủ liên quan đến bệnh đa xơ cứng; chứng mất ngủ liên quan đến bệnh Parkinson; sự suy giảm nhận thức liên quan đến chứng tâm thần phân liệt; sự suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer; sự suy giảm nhận thức nhẹ; hội chứng Tourette; và rối loạn tăng động giảm tập trung; đặc biệt là chứng ngủ rũ.

Theo phương án khác, sáng chế còn mô tả phương pháp phòng ngừa, điều trị và /hoặc trì hoãn sự tiến triển của rối loạn hoặc bệnh ở đối tượng gây ra bởi thụ thể H3, ở đối tượng cần sự điều trị này, bao gồm việc dùng cho đối tượng này lượng có hiệu quả điều trị của dạng rắn theo sáng chế (ví dụ, dạng A của dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể). Tốt hơn nếu rối loạn hoặc bệnh đã nêu là được chọn từ chứng ngủ rũ; chứng mất ngủ liên quan đến bệnh đa xơ cứng; chứng mất ngủ liên quan đến bệnh Parkinson; sự suy giảm nhận thức liên quan đến chứng tâm thần phân liệt; sự suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer; sự suy giảm nhận thức nhẹ; hội chứng Tourette; và rối loạn tăng động giảm tập trung; đặc biệt là chứng ngủ rũ.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp phòng ngừa, điều trị và/hoặc trì hoãn sự tiến triển của rối loạn hoặc bệnh cho đối tượng gây ra bởi thụ thể H3, ở đối tượng cần điều trị, bao gồm (i) chẩn đoán rối loạn hoặc bệnh đã nêu ở đối tượng đã nêu và (ii) dùng cho đối tượng đã nêu lượng có hiệu quả điều trị của dạng rắn theo sáng chế (ví dụ, dạng A của dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat) ở dạng tinh thể. Tốt hơn nếu rối loạn hoặc bệnh đã nêu là được chọn từ chứng ngủ rũ; chứng mất ngủ liên quan đến bệnh đa xơ cứng; chứng mất ngủ liên quan đến bệnh Parkinson; sự suy giảm nhận thức liên quan đến chứng tâm thần phân liệt; sự suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer; sự suy giảm nhận thức nhẹ; hội chứng Tourette; và rối loạn tăng động giảm tập trung; đặc biệt là chứng ngủ rũ.

Dạng vô định hình/dạng tinh thể của dạng rắn theo sáng chế hữu ích làm sản phẩm trung gian để điều chế dạng tinh thể/ dạng tinh thể khác của dạng rắn theo sáng chế mà hữu ích trong việc điều trị bệnh/tình trạng nêu trên.

Dạng rắn theo sáng chế có thể được dùng một mình hoặc kết hợp, hoặc được bào chế với một hoặc nhiều tá dược và/hoặc thành phần dược phẩm hoạt tính khác để tạo ra các chế phẩm, như được mô tả trên đây, thích hợp để điều trị bệnh/tình trạng nêu trên.

Do đó, sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa dạng rắn theo sáng chế là hoạt chất và ít nhất một chất mang dược dụng.

Danh sách từ viết tắt:

DSC nhiệt quét vi sai

EGA phân tích khí thoát ra

TGA phân tích nhiệt trọng lượng

XRPD nhiễu xạ bột tia X

Ví dụ II.1.1: Điều chế dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể

Hòa tan dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat trong etyl axetat ở nồng độ 100mg/ml trong điều kiện đun nóng đến điểm trong là 35°C. Làm mát đến điểm đục là 4°C để tạo ra sản phẩm tinh thể. Phân tích sản phẩm này bằng XRPD (xem Fig. 1A).

Ví dụ II.1.2: Điều chế dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể

Hòa tan một đương lượng của mỗi bazơ được liệt kê trong bảng dưới đây trong ống được trang bị một thanh khuấy trong 3mL nước. Thêm 50mg dạng A của dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat cùng với 2mL metanol vào dung dịch này. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi thu được dung dịch trong. Sau đó, loại bỏ thanh khuấy và để dung dịch bay hơi ở nhiệt độ trong phòng. Sau 17-24 ngày (xem bảng dưới đây) sẽ thu được sản phẩm kết tinh. Thời gian bay hơi và lượng sản phẩm thu được được liệt kê trong bảng dưới đây:

Bazơ	Lượng sản phẩm	Thời gian bay hơi
L-Lysin	19mg	17 ngày
N-Metyl Glucamin	26mg	24 ngày
L-Arginin	23mg	18 ngày
Natri hydroxit	5mg	20 ngày
Kali hydroxit	7mg	24 ngày
Magie hydroxit	8mg	18 ngày
Canxi hydroxit	10mg	24 ngày

Thu chất kết tủa và phân tích bằng XRPD. Phổ XRPD thông thường được mô tả trong Fig. 1B.

Ví dụ II.2.1: Điều chế muối xitrat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể

Hòa tan trong khi khuấy 2g dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat trong axeton (5ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hòa tan 2,04g (2 đương lượng) axit xitric trong

axeton (5ml) trong cùng điều kiện. Thêm hai dung dịch trên vào máy làm kết tinh 100mL được trang bị thanh khuấy từ và bình ngưng và khuấy chúng. Sau nửa tiếng, thêm 30ml dietyl ete vào trong máy làm kết tinh. Lọc huyền phù dạng đặc, và làm khô chất rắn màu vàng nhạt thu được trong chân không ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 24 giờ (hiệu suất: 82,28%). Phân tích sản phẩm thu được bằng XRPD (xem Fig. 2A) và proton-NMR (xem Fig. 2B). Phân tích phổ proton-NMR cho thấy tỷ lệ bazơ/axit là khoảng 1:1,5.

Ví dụ II.2.2: Điều chế muối xitrat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể

Hòa tan 25,58mg axit xitric trong 3mL axeton trong điều kiện khuấy cho tới khi hòa tan hoàn toàn. Thêm 50mg dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat vào dung dịch này và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Thu chất kết tủa bằng lọc trong chân không, rửa với dietyl ete, làm khô trong điều kiện chân không ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 14 giờ và phân tích bằng XRPD (xem Fig.2B), TGA/EGA và DSC.

Ví dụ II.3.1: Điều chế muối hydroclorua của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể

Trong máy làm kết tinh 100mL được trang bị thanh khuấy từ và bình ngưng, hòa tan 2g dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat trong axeton trong điều kiện khuấy. Thêm nhỏ giọt axit clohydric 438μl (1 đương lượng) ở nhiệt độ phòng. Ngay lập tức, một lượng nhỏ kết tủa màu vàng được tạo thành và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Lọc chất rắn này, làm khô trong chân không ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 24 giờ (hiệu suất: 81,5%) và phân tích bằng XRPD (xem Fig.3A).

Ví dụ II.3.2: Điều chế muối hydroclorua của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể

Hòa tan 50mg dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat trong 3mL axeton. Ở nhiệt độ trong phòng, thêm 22μl axit clohydric 37% và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Thu hồi chất kết tủa trong chân không, rửa bằng dietyl

ete, làm khô trong chân không ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 24 giờ, và phân tích bằng XRPD (xem Fig.3B), TGA/EGA và DSC.

Ví dụ II.4.1: Điều chế muối fumarat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể

Hòa tan 15,46mg axit fumaric trong 1mL metanol trong khi khuấy cho tới khi hòa tan hoàn toàn. Thêm 50mg dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat vào dung dịch này và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi hòa tan hoàn toàn. Làm bay hơi dung môi ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 48 giờ và thu được dầu màu vàng. Thêm 1mL axeton và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Thu hồi chất kết tủa màu vàng trong điều kiện chân không, rửa bằng dietyl ete, làm khô trong chân không ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 14 giờ, và phân tích bằng XRPD (xem Fig. 4A), TGA/EGA và DSC.

Ví dụ II.4.2: Điều chế muối fumarat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể

Hòa tan 30,91mg axit fumaric trong 2mL metanol trong khi khuấy cho tới khi hòa tan hoàn toàn. Thêm 50mg dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat vào dung dịch này và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi hòa tan hoàn toàn. Làm bay hơi dung môi ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 ngày và thu được dầu màu vàng. Thêm 1mL axeton và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Thu hồi chất kết tủa màu vàng trong điều kiện chân không, rửa bằng dietyl ete, làm khô trong chân không ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 14 giờ, và phân tích bằng XRPD (xem Fig. 4A), TGA/EGA và DSC.

Dưới đây là các phương án khác theo sáng chế:

Phương án 1: dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng rắn; hoặc muối của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng rắn, trong đó muối đã nêu là muối xitrat, hydroclorua, fumarat,

adipat, maleat hoặc sebacat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat.

Phương án 2: dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng rắn.

Phương án 3: dạng tự do theo phương án 2, trong đó dạng tự do này là ở dạng tinh thể.

Phương án 4: dạng tự do theo phương án 3, trong đó dạng tự do này được đặc trưng bằng giản đồ XRPD hầu như giống với giản đồ XRPD được biểu diễn trong Fig. 1A.

Phương án 5: dạng tự do theo phương án bất kỳ trong số các phương án 2 đến 4, trong đó dạng tự do này ở dạng hầu như tinh khiết.

Phương án 6: dạng tự do theo phương án bất kỳ trong số các phương án 2 đến 4, trong đó dạng tự do này có độ tinh khiết lớn hơn 90% trọng lượng.

Phương án 7: Muối của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng rắn, trong đó muối đã nêu là muối xitrat, hydroclorua, fumarat, adipat, maleat hoặc sebacat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat.

Phương án 8: muối theo phương án 7, trong đó muối này là muối xitrat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể.

Phương án 9: muối theo phương án 8, trong đó muối này được đặc trưng bằng giản đồ XRPD hầu như giống với giản đồ XRPD được biểu diễn trong Fig. 2A.

Phương án 10: muối theo phương án bất kỳ trong số các phương án 7 đến 9, trong đó muối này ở dạng hầu như tinh khiết.

Phương án 11: muối theo phương án bất kỳ trong số các phương án 7 đến 9, trong đó muối này có độ tinh khiết lớn hơn 90% trọng lượng.

Phương án 12: Dược phẩm chứa dạng tự do như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án 2 đến 6 đóng vai trò như là thành phần hoạt tính và ít nhất một chất mang dược dụng.

Phương án 13: Dược phẩm chứa muối như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm 7 đến 11 đóng vai trò như là thành phần hoạt tính, và ít nhất một chất mang dược dụng.

Phương án 14: Phương pháp điều chế muối xitrat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể gồm các bước:

(a) điều chế dung dịch 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat và axit xitric trong axeton, trong đó tỷ lệ của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat : axit xitric là khoảng 1 : 2;

(b) thêm đối dung môi ete vào dung dịch của bước (a), ví dụ, dietyl ete, cho đến khi tỷ lệ theo thể tích của axeton : đối dung môi ete đạt từ 1 : 1 đến 1 : 5; và

(c) tách chất rắn bằng cách lọc để thu được muối xitrat của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể.

Phương án 15: Phương pháp điều chế muối hydroclorua của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể gồm các bước:

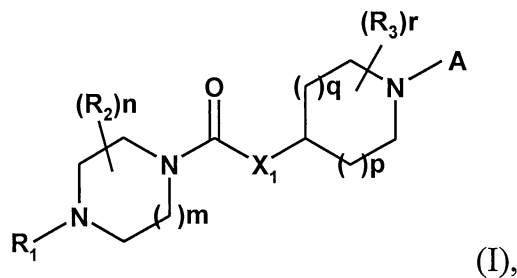
(a) điều chế dung dịch 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat trong axeton;

(b) thêm axit clohydric vào dung dịch của bước (a) cho đến khi tỷ lệ của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat : axit clohydric đạt khoảng 1 : 1; và

(c) tách chất rắn bằng cách lọc để thu được muối hydroclorua của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng tinh thể.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



hoặc muối của nó, trong đó:

R_1 là C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkinyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{5-6} xycloalkenyl hoặc C_{3-6} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkinyl hoặc C_{3-6} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl đã nêu có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng halogen; và trong đó C_{3-6} xycloalkyl hoặc C_{5-6} xycloalkenyl đã nêu có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng halogen, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} halogenalkyl;

m là 1 hoặc 2;

n là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi R_2 độc lập là halogen, hydroxy, amino, xyano, nitro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl, amino- C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkyl-amino- C_{1-6} alkyl, di(C_{1-4} alkyl)-amino- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} halogenalkoxy, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} halogenalkenyl, C_{2-6} alkinyl hoặc C_{2-6} halogenalkinyl; hoặc C_{3-6} xycloalkyl, trong đó một nguyên tử cacbon có thể được thay thế bằng nguyên tử oxy, trong đó C_{3-6} xycloalkyl này có thể được gắn trực tiếp vào metylen hoặc qua C_{1-2} alkylen, và trong đó C_{3-6} xycloalkyl này có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng halogen;

hoặc hai R_2 trên cùng nguyên tử cacbon cùng với nguyên tử cacbon này tạo ra C_{3-6} xycloalkyl;

X_1 là oxy hoặc $-N(R_4)-$;

R_4 là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, hoặc C_{3-6} xycloalkyl- C_{1-2} alkyl;

p là 1 và q là 1;

p là 0 và q là 1; hoặc

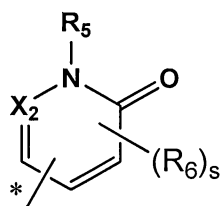
p là 0 và q là 0;

r là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi R_3 độc lập là halogen, hydroxy, amino, xyano, nitro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl, amino- C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkyl-amino- C_{1-6} alkyl, di(C_{1-4} alkyl)-amino- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} halogenalkoxy, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} halogenalkenyl, C_{2-6} alkinyl hoặc C_{2-6} halogenalkinyl; hoặc C_{3-6} xycloalkyl, trong đó một nguyên tử cacbon có thể được thay thế bằng nguyên tử oxy, trong đó C_{3-6} xycloalkyl này có thể được gắn trực tiếp vào metylen hoặc qua C_{1-2} alkylen, và trong đó C_{3-6} xycloalkyl này có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng halogen;

hoặc hai R_3 trên cùng nguyên tử cacbon cùng với nguyên tử cacbon này tạo ra C_{3-6} xycloalkyl;

A là:



trong đó liên kết đánh dấu hoa thị được gắn với nguyên tử nitơ;

R_5 là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkinyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{5-6} xycloalkenyl hoặc C_{3-6} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkinyl hoặc C_{3-6} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl đã nêu có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng halogen, hydroxy hoặc C_{1-6} alkoxy; và trong đó C_{3-6} xycloalkyl hoặc C_{5-6} xycloalkenyl đã nêu có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng halogen, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} halogenalkyl;

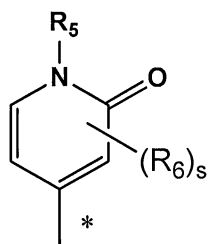
X_2 là nitơ hoặc cacbon;

s là 0, 1, 2 hoặc 3;

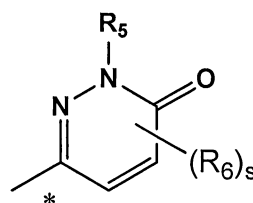
mỗi R_6 độc lập là halogen, hydroxy, amino, xyano, nitro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl, amino- C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkyl-amino- C_{1-6} alkyl, di(C_{1-4} alkyl)-amino- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} halogenalkoxy, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} halogenalkenyl, C_{2-6} alkinyl hoặc C_{2-6}

$_6$ halogenalkinyl; hoặc C_{3-6} xycloalkyl, trong đó một nguyên tử cacbon có thể được thay thế bằng nguyên tử oxy, trong đó C_{3-6} xycloalkyl này có thể được gắn trực tiếp vào metylen hoặc qua C_{1-2} alkylen, và trong đó C_{3-6} xycloalkyl này có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng halogen.

2. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó X_1 là oxy; hoặc muối của nó.
3. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc 2, trong đó p là 1 và q là 1; hoặc muối của nó.
4. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R_1 là isopropyl, xyclopropyl, xyclobutyl hoặc xyclopentyl và m là 1; hoặc muối của nó.
5. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó A được chọn từ (A3) và (A4):



(A3);



(A4);

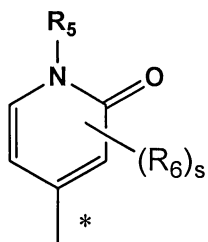
trong đó liên kết đánh dấu hoa thị được gắn với nguyên tử nitơ;
hoặc muối của nó.

6. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó:

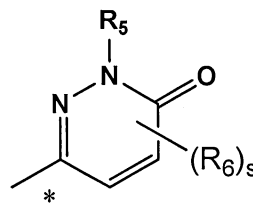
R_1 là isopropyl hoặc xyclobutyl; m là 1; n là 0, 1 hoặc 2; mỗi R_2 độc lập là halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} halogenalkoxy hoặc C_{3-4} xycloalkyl; hoặc hai R_2 trên cùng nguyên tử cacbon cùng với nguyên tử cacbon này tạo ra C_{3-4} xycloalkyl;

X_1 là oxy;

p là 1 và q là 1; r là 0, 1 hoặc 2; trong đó mỗi R_3 độc lập là halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} halogenalkoxy hoặc C_{3-4} xycloalkyl; hoặc hai R_3 trên cùng nguyên tử cacbon cùng với nguyên tử cacbon này tạo ra C_{3-4} xycloalkyl; A được chọn từ (A3) và (A4):



(A3);



(A4);

trong đó liên kết đánh dấu hoa thị được gắn với nguyên tử nitơ;

R_5 là hydro hoặc metyl;

s là 0, 1 hoặc 2; và

mỗi R_6 độc lập là halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} halogenalkoxy hoặc C_{3-4} cycloalkyl;

hoặc muối của nó.

7. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

1-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat;

1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-isopropylpiperazin-1-carboxylat;

1-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-isopropylpiperazin-1-carboxylat;

1-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclopropylpiperazin-1-carboxylat;

1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat;

1-(1-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-isopropylpiperazin-1-carboxylat;

1-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)piperidin-4-yl 4-isopropylpiperazin-1-carboxylat;

1-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)piperidin-4-yl
carboxylat;

4-xyclobutylpiperazin-1-

1-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)piperidin-4-yl
carboxylat; và

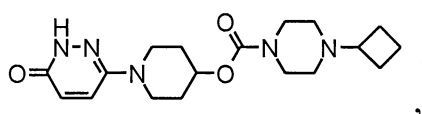
4-isopropylpiperazin-1-

1-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)piperidin-4-yl
carboxylat;

4-isopropylpiperazin-1-

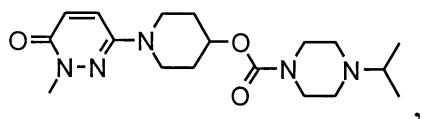
hoặc muối của các hợp chất này.

8. Hợp chất theo điểm 1 có công thức sau:



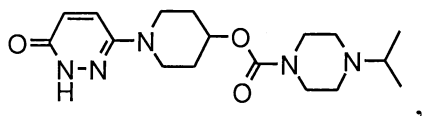
trong đó hợp chất đã nêu là 1-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat hoặc muối của nó.

9. Hợp chất theo điểm 1 có công thức sau:



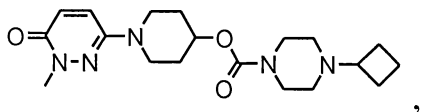
trong đó hợp chất đã nêu là 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-isopropylpiperazin-1-carboxylat hoặc muối của nó.

10. Hợp chất theo điểm 1 có công thức sau:



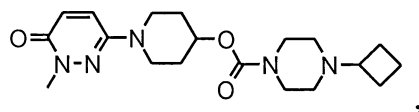
trong đó hợp chất đã nêu là 1-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-isopropylpiperazin-1-carboxylat hoặc muối của nó.

11. Hợp chất theo điểm 1 có công thức sau:



trong đó hợp chất đã nêu là 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat hoặc muối của nó.

12. Hợp chất theo điểm 1 có công thức sau:



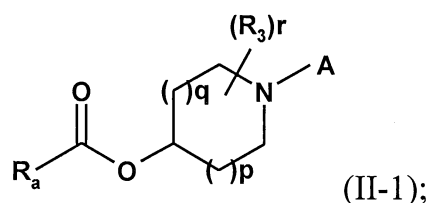
trong đó hợp chất đã nêu là dạng tự do của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng rắn; hoặc

muối của 1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl 4-xyclobutylpiperazin-1-carboxylat ở dạng rắn, trong đó muối đã nêu là muối xitrat, hydroclorua, fumarat, adipat, maleat hoặc sebacat.

13. Dược phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 12, hoặc muối của nó và một hoặc nhiều chất mang dược dụng.

14. Tổ hợp chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 12, hoặc muối của nó và một hoặc nhiều chất có hoạt tính điều trị bệnh.

15. Hợp chất có công thức (II-1):



hoặc muối của nó; trong đó p, q, r, R₃ và A là như được xác định theo công thức (I); và R_a là nhóm rời chuyển.

Fig. 1A: Dạng A của dạng tự do của hợp chất 1A

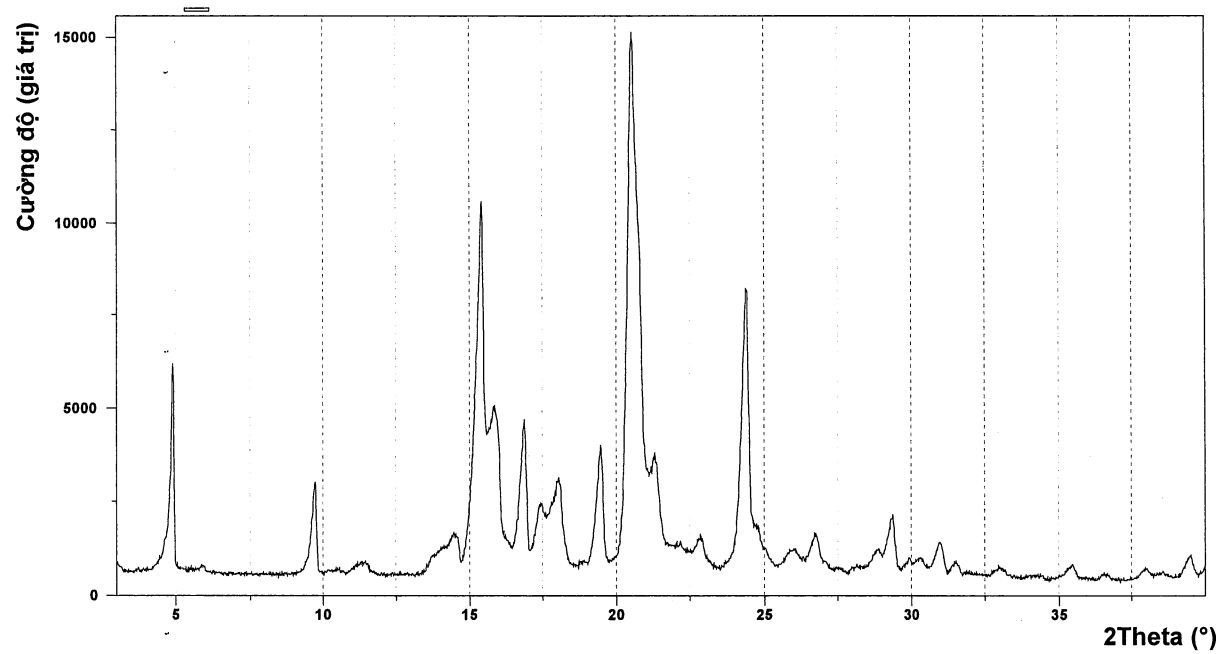


Fig. 1B: Dạng B của dạng tự do của hợp chất IA

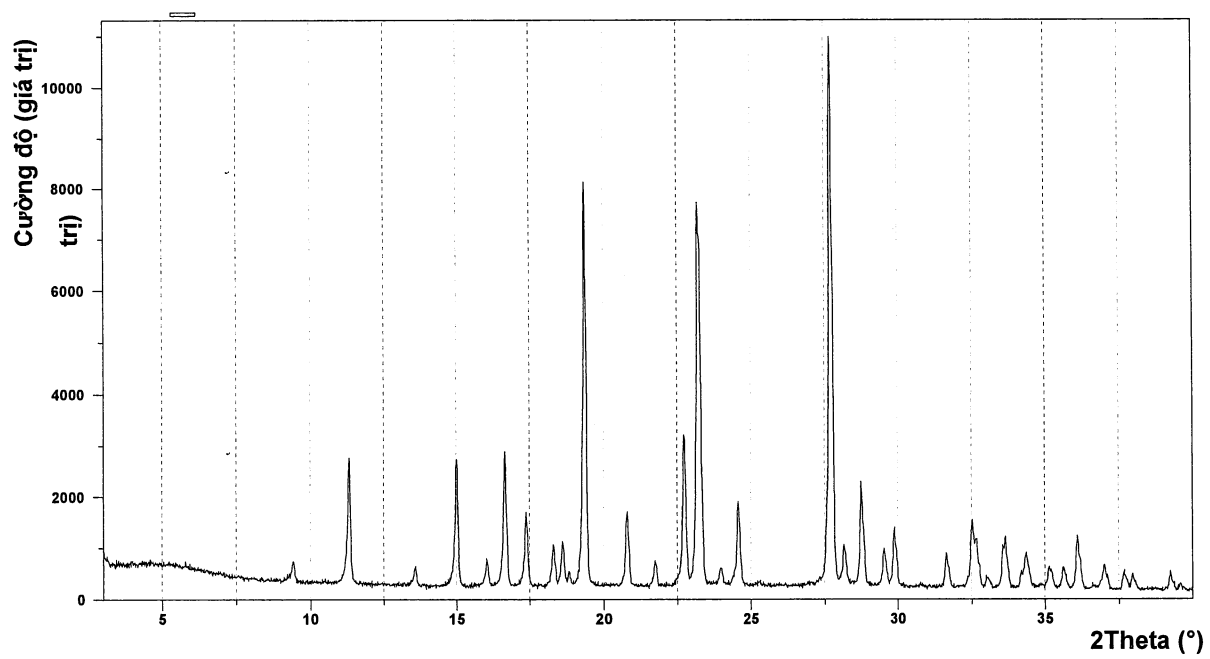


Fig. 2A: Dạng A của muối xitrat của hợp chất IA

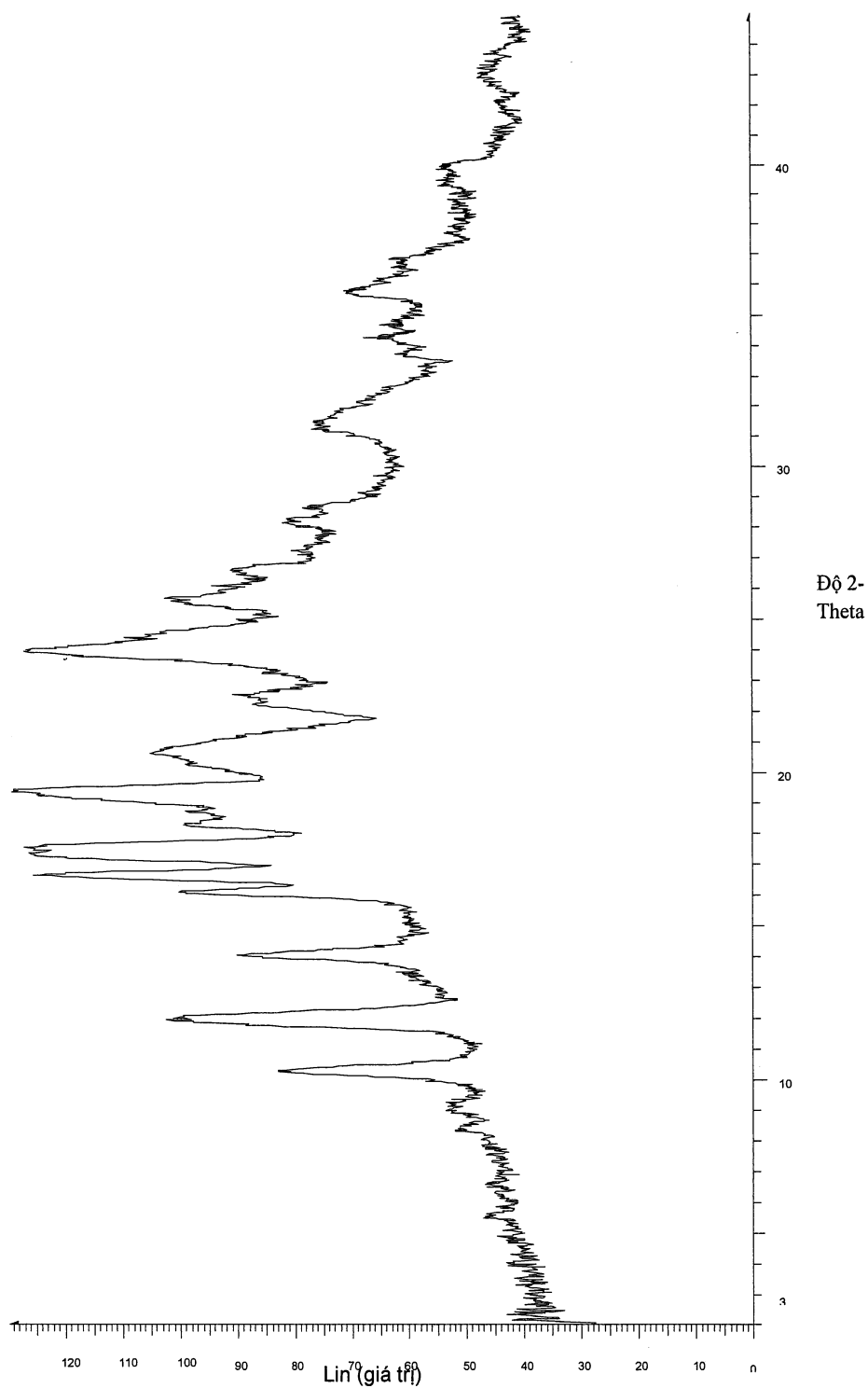


Fig. 2B: Dạng A của muối xitrat của hợp chất IA, proton-NMR

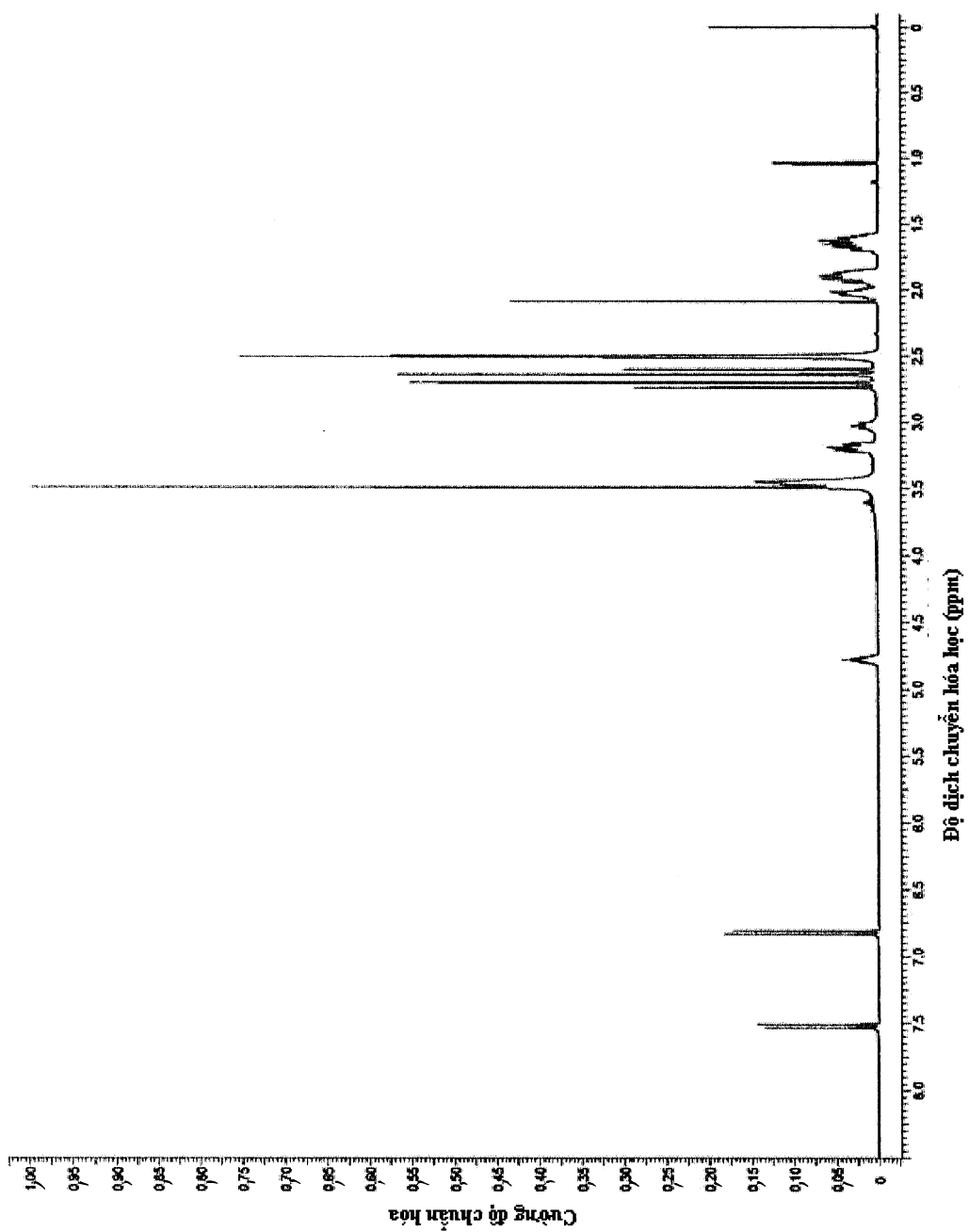


Fig. 2C: Dạng B của muối xitrat của hợp chất IA

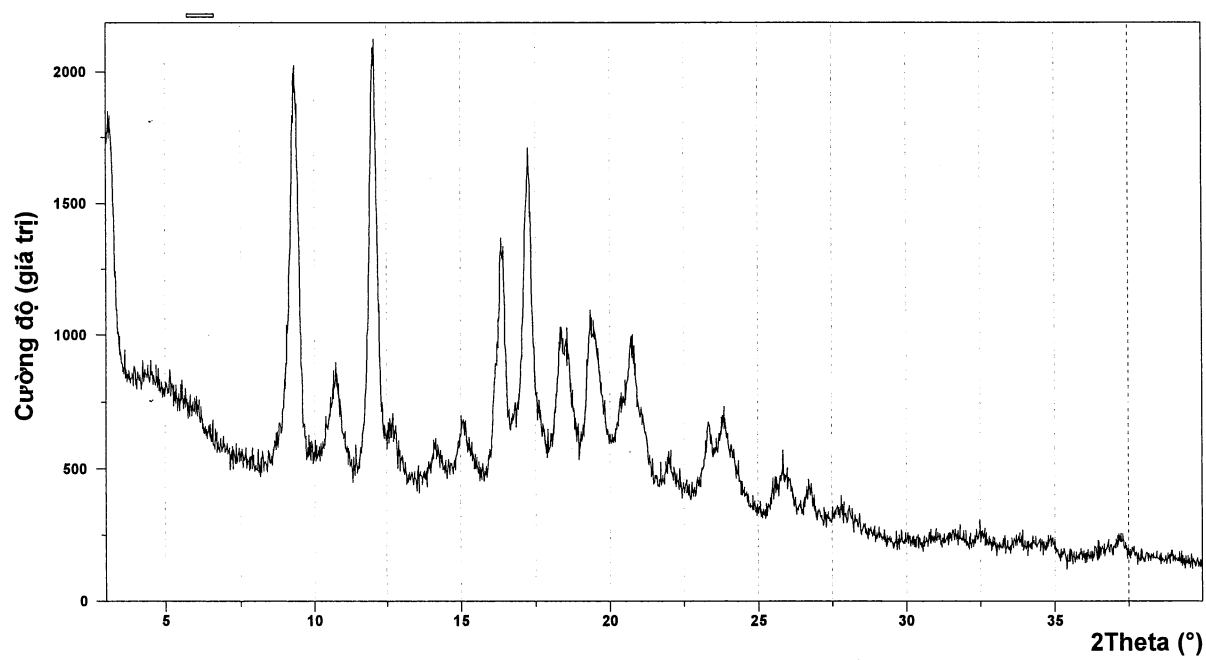


Fig. 3A: Dạng A của muối hydroclorua của hợp chất IA

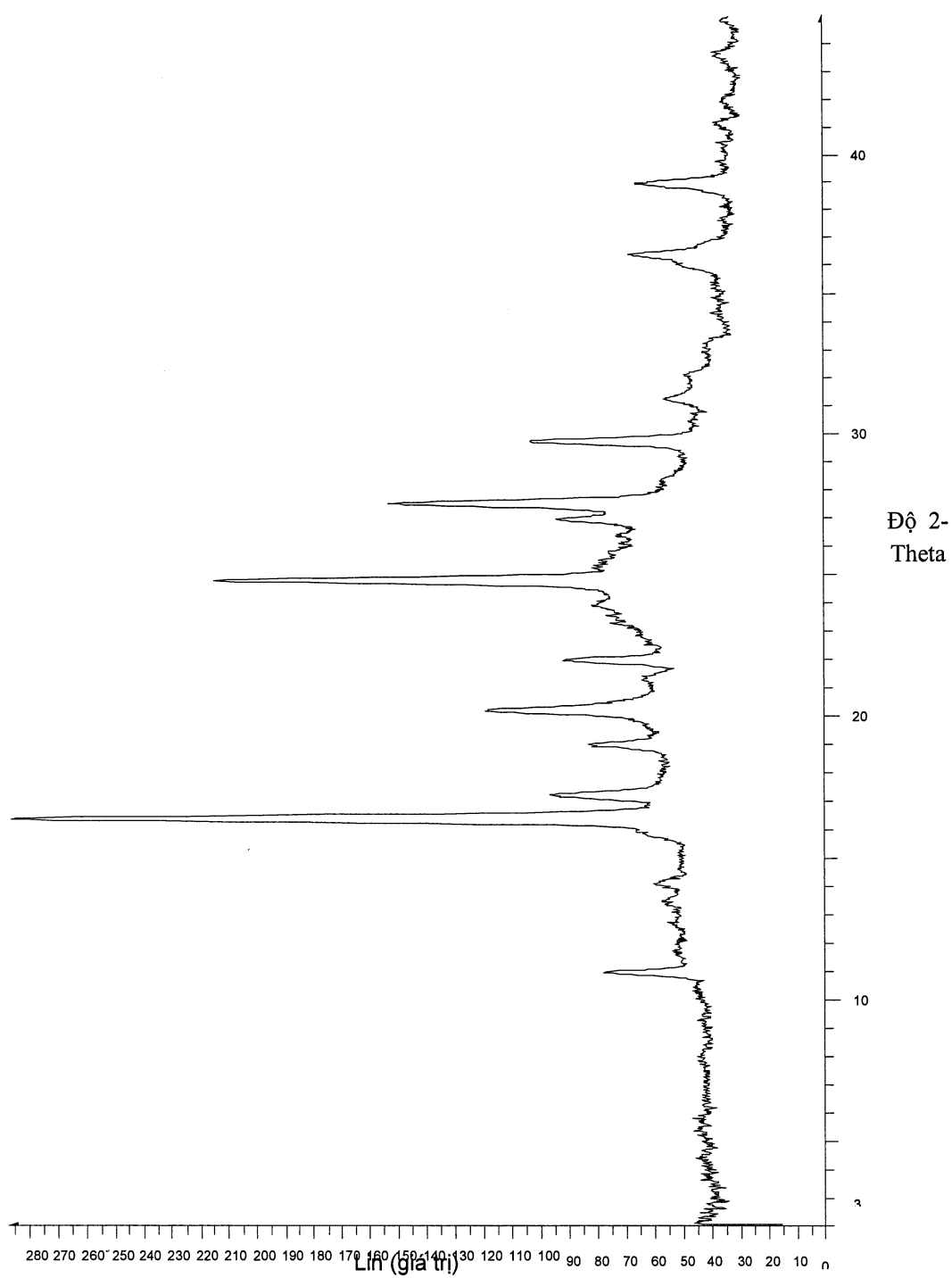


Fig. 3B: Dạng B của muối hydroclorua của hợp chất IA

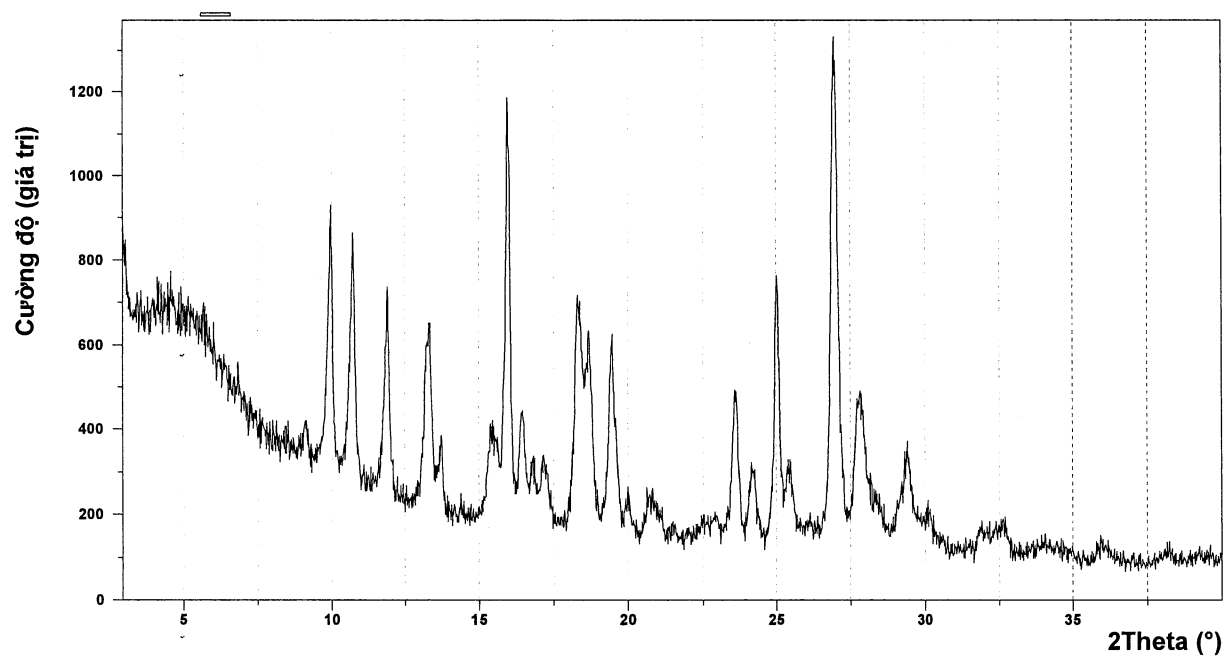


Fig. 4A: Dạng A của muối fumarat của hợp chất IA

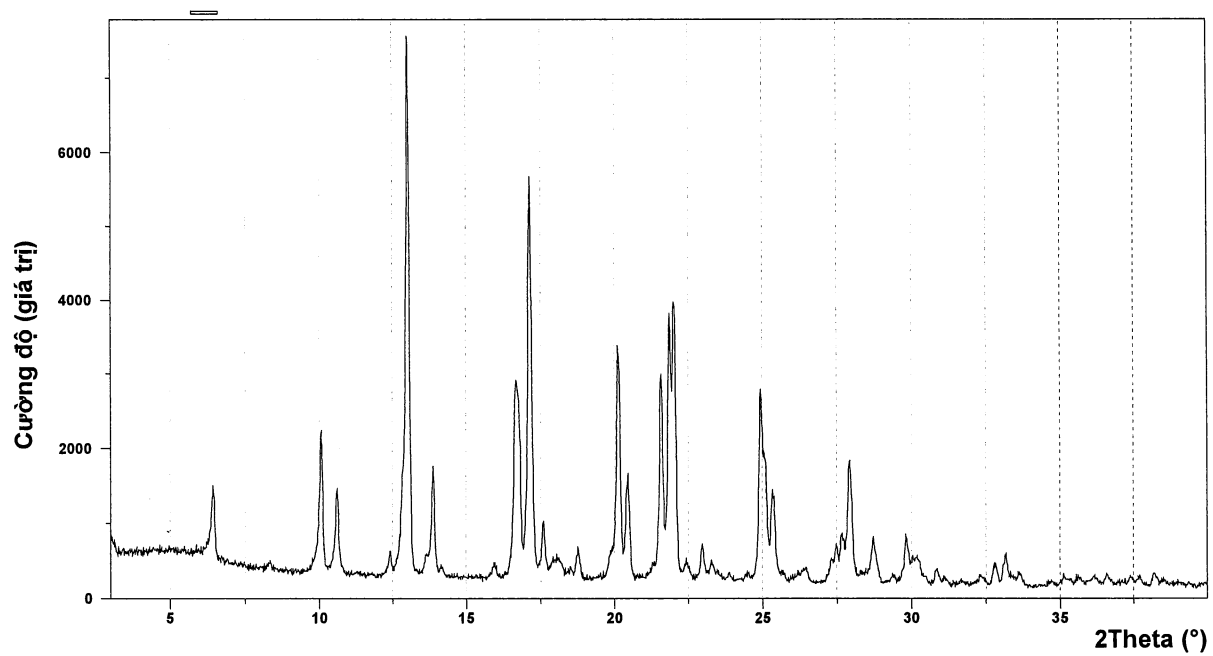


Fig. 4B: Dạng B của muối fumarat của hợp chất IA

