



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
- (51)⁷ C07B 59/00; C07D 241/04; A61K 31/495; A61P 25/00 (13) B

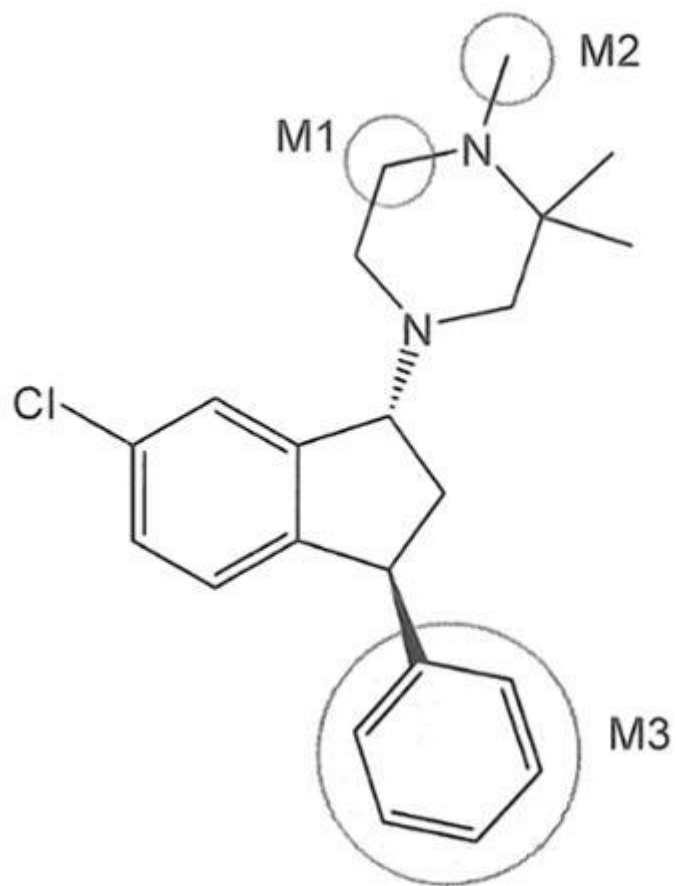


1-0024860

-
- (21) 1-2013-03929 (22) 19/06/2012
(86) PCT/IB2012/001386 19/06/2012 (87) WO2012/176066 27/12/2012
(30) 61/498,651 20/06/2011 US; 61/537,103 21/09/2011 US
(45) 25/08/2020 389 (43) 25/08/2014 317A
(73) H. LUNDBECK A/S (DK)
9 Ottiliavej, DK-2500 Valby, Denmark
(72) JENSEN, Klaus, Gjervig (DK); JORGENSEN, Morten (DK); ANDERSEN, Peter,
Honggaard (DK); HVENEGAARD, Mette, Graulund (DK); BADOLO, Lassina (DK);
JACOBSEN, Mikkel, Fog (DK).
(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

(54) HỢP CHẤT 1-PIPERAZINO-3-PHENYL-INDAN ĐƯỢC ĐƠTERI HÓA DÙNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH TÂM THẦN PHÂN LIỆT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 1-piperazino-3-phenyl-indan được đơteri hóa và các muối của nó có hoạt tính ở các thụ thể dopamin D₁ và D₂ cũng như các thụ thể 5HT₂ trong hệ thần kinh trung ương. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất 1-piperazino-3-phenyl-indan được đơteri hóa và dược phẩm chứa hợp chất này.



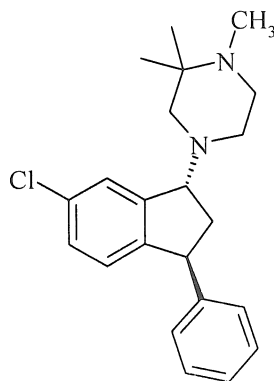
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 1-piperazino-3-phenyl-indan được đơteri hóa và các muối của chúng có hoạt tính ở các thụ thể dopamin D₁ và D₂ cũng như các thụ thể serotonin 5HT₂ trong hệ thần kinh trung ương, đến các dược phẩm chứa các hợp chất này làm thành phần hoạt tính, và việc sử dụng các hợp chất này để điều trị các bệnh của hệ thần kinh trung ương.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong toàn bộ đơn yêu cầu cấp sáng chế này, các ấn phẩm khác nhau được tham chiếu đầy đủ. Các bộc lộ của các tài liệu này được đưa vào trong bản mô tả bằng cách viện dẫn để mô tả đầy đủ hơn tình trạng kỹ thuật mà sáng chế này đề cập đến.

Hợp chất 4-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl-indan-1-yl)-1,2,2-trimetyl-piperazin và các muối của nó, các dược phẩm chứa các muối này và sử dụng trong y tế của chúng, bao gồm việc điều trị bệnh tâm thần phân liệt hoặc các bệnh khác liên quan đến các triệu chứng loạn tâm thần, được bộc lộ trong WO2005/016900. Hợp chất 4-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl-indan-1-yl)-1,2,2-trimetyl-piperazin có công thức tổng quát (X), sau đây được gọi là hợp chất (X)



(X)

EP 638 073 đề cập đến nhóm chất đồng phân trans của các hợp chất 3-aryl-1-(1-piperazinyloxy)indan được thế ở vị trí 2 và/hoặc 3 của vòng piperazin. Các hợp chất này được

mô tả là có ái lực cao đối với các thụ thể dopamin D₁ và D₂ và các thụ thể 5-HT₂ và được gọi ý là hữu dụng để điều trị một số bệnh của hệ thần kinh trung ương, kể cả bệnh tâm thần phân liệt.

Chất đồng phân đối ảnh của công thức (X) ở trên đã được mô tả bởi Bøgesø et al. trong tài liệu: *J. Med. Chem.*, 1995, 38, trang 4380-4392, ở dạng muối fumarat, xem bảng 5, hợp chất (-)-38. Công bố này kết luận rằng chất đồng phân đối ảnh (-) của hợp chất 38 là chất đối kháng D₁/D₂ hiệu nghiệm thể hiện một số tính chọn lọc D₁ *in vitro*. Hợp chất này cũng được mô tả là chất đối kháng 5-HT₂ hiệu nghiệm. Cũng được đề cập rằng hợp chất này không gây ra chứng giữ nguyên thể ở chuột.

Căn bệnh học của bệnh tâm thần phân liệt không được biết, nhưng giả thuyết dopamin của bệnh tâm thần phân liệt (Carlsson, *Am. J. Psychiatry* 1978, 135, 164-173), được hình thành trong những năm đầu 1960, đã đưa ra cơ sở lý thuyết để hiểu được cơ chế sinh học của rối loạn này. Ở dạng đơn giản nhất của nó, giả thuyết dopamin cho rằng bệnh tâm thần phân liệt liên quan đến trạng thái tăng tiết dopamin, khái niệm dựa vào thực tế là tất cả các thuốc chống loạn tâm thần trên thị trường hiện nay sử dụng một vài sự đối kháng của thụ thể dopamin D₂ (Seeman *Science and Medicine* 1995, 2, 28-37). Tuy nhiên, trong khi thường được chấp nhận là sự đối kháng của các thụ thể dopamin D₂ trong các vùng rìa của não đóng vai trò quyết định để điều trị các triệu chứng dương tính của bệnh tâm thần phân liệt, sự phong bế các thụ thể D₂ trong các vùng vân của não gây ra các triệu chứng ngoài bó tháp (extrapyramidal symptom: EPS). Như được mô tả trong EP 638 073, đặc tính ức chế của thụ thể dopamin D₁/D₂ hỗn hợp đã được quan sát ở một số cái gọi là hợp chất chống loạn tâm thần “không điển hình”, cụ thể là ở clozapin (8-clo-11-(4-methylpiperazin-1-yl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin), được sử dụng để điều trị các bệnh nhân bị bệnh tâm thần phân liệt.

Ngoài ra, các chất đối kháng chọn lọc D₁ đã được phối hợp để điều trị các rối loạn giấc ngủ và chứng lạm dụng rượu (D.N. Eder, *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2002 3(2):284-288).

Dopamin cũng có thể đóng vai trò quan trọng trong căn bệnh của các rối loạn tình cảm (P. Willner, *Brain. Res. Rev.* 1983, 6, 211-224, 225-236 and 237-246; Bøgesø et al., *J. Med. Chem.*, 1985, 28, 1817-1828).

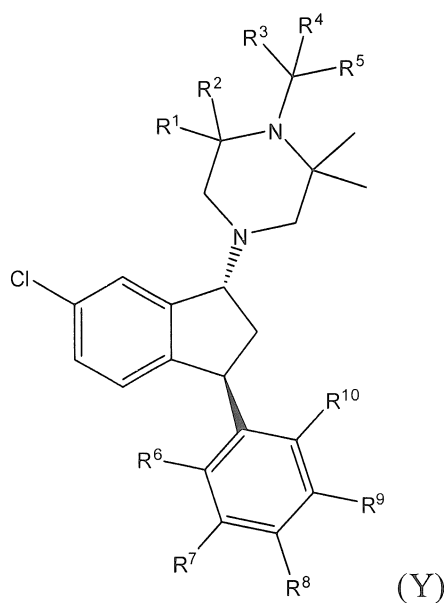
Trong EP 638 073 đã mô tả các hợp chất có ái lực như thế nào đối với các thụ thể 5-HT₂, cụ thể là các chất đối kháng của thụ thể 5-HT_{2A}, đã được gợi ý để điều trị các bệnh khác nhau, như bệnh tâm thần phân liệt bao gồm các triệu chứng âm tính ở các bệnh nhân tâm thần phân liệt, trầm cảm, lo lắng, rối loạn giấc ngủ, các cơn đau nửa đầu và bệnh liệt rung Parkinson do thuốc an thần gây ra. Sự đối kháng của thụ thể 5-HT_{2A} cũng đã được gợi ý để giảm tỷ lệ mắc các tác dụng phụ ngoài bó tháp gây ra bởi các thuốc an thần truyền thống (Balsara et al., *Psychopharmacology* 1979, 62, 67-69).

Sự thế đồng vị của một hoặc nhiều nguyên tử hydro (H) bằng các nguyên tử đơteri (D) trong hợp chất có thể làm tăng hiệu ứng đồng vị động học có thể ảnh hưởng đến tốc độ phản ứng, ví dụ, sự trao đổi chất của hợp chất. Cụ thể là trường hợp khi sự thay thế đồng vị trong liên kết hóa học bị phá vỡ hoặc được tạo thành trong bước hạn chế tốc độ. Trong trường hợp như vậy, sự thay đổi được gọi là hiệu ứng đồng vị chính. Khi (các) sự thế đồng vị không nằm trong một hoặc nhiều liên kết bị phá vỡ, sự thay đổi tốc độ nhỏ hơn, được gọi là hiệu ứng đồng vị phụ có thể quan sát được.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro (H) ở một hoặc nhiều trong số các vị trí trao đổi chất M1, M2 và M3 của hợp chất (X) đã được thế bằng các nguyên tử đơteri (D).

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Y:



trong đó, R¹ đến R¹⁰ độc lập là hydro hoặc đoteri, và trong đó ít nhất một trong số từ R¹ đến R¹⁰ chứa ít nhất khoảng 50% đoteri, hoặc muối cộng của axit dược dụng của nó.

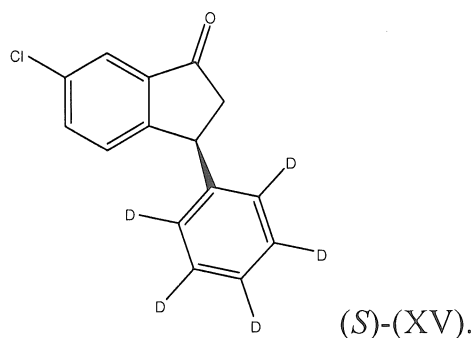
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất (Y) và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất (Y) hoặc dược phẩm chứa hợp chất (Y) để điều trị chứng loạn tâm thần, các bệnh khác liên quan đến các triệu chứng loạn tâm thần, các rối loạn hoặc các bệnh loạn tâm thần xuất hiện cùng với các triệu chứng loạn tâm thần.

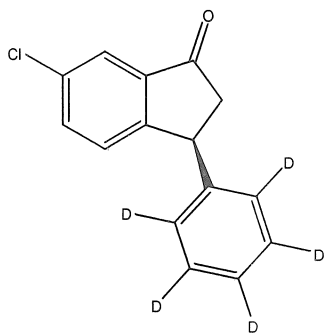
Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất quy trình bào chế thuốc chứa hợp chất (Y) để điều trị chứng loạn tâm thần, các bệnh khác liên quan đến các triệu chứng loạn tâm thần, các rối loạn hoặc các bệnh loạn tâm thần xuất hiện cùng với các triệu chứng loạn tâm thần.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị chứng loạn tâm thần, các bệnh khác liên quan đến các triệu chứng loạn tâm thần, các rối loạn hoặc các bệnh loạn tâm thần xuất hiện cùng với các triệu chứng loạn tâm thần bao gồm việc sử dụng một lượng hữu hiệu của hợp chất (Y) hoặc dược phẩm chứa hợp chất (Y) cho đối tượng cần sử dụng nó.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức



Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất



(S)-(XV) bao gồm bước xử lý Hợp chất (XIV) bằng hợp chất [(S)-BINAP]Rh(I)BF₄.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất (1R,3S)-(IV) tartrat, quy trình này bao gồm bước xử lý hợp chất *trans*-1-(6-clo-3-phenyl(*d*₅)-indan-1-yl)-1(*d*₃) triệt quang, 2, 2-trimetyl-piperazin bằng axit L-(+)-tartric.

Các mục đích và ưu điểm khác nữa của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này từ phần bộc lộ trong bản mô tả này, phần bộc lộ này đơn giản chỉ có tính chất minh họa và không có tính chất giới hạn. Vì vậy, các phương án khác sẽ được thừa nhận bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà không trệch ra khỏi nguyên lý và phạm vi của sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện các vị trí trao đổi chất chính của hợp chất (X).

Fig.2 thể hiện Hợp chất (I) và hợp chất (XI), mỗi hợp chất dưới dạng chất đồng phân đối ảnh (1R,3S).

Fig.3 thể hiện phổ NMR của hợp chất (II) và hợp chất (V). Các vùng lựa chọn của các quang phổ NMR ¹³C loại bỏ sự phân tách gây ra bởi proton và loại bỏ sự phân tách gây ra bởi proton và đoteri của hợp chất (II) [Fig.3A] và hợp chất (V) [Fig.3B] được thể hiện.

Fig.4 thể hiện phổ khối của hợp chất (IV).

Fig.5 thể hiện sự hình thành hợp chất chuyển hóa (XI) do sự chuyển hóa của hợp chất (X) và hợp chất (I) (0,1 microM) trong các tế bào gan chó được bảo quản đông lạnh (n=2, các đường kẻ chỉ các kết quả lớn nhất và nhỏ nhất).

Fig.6 thể hiện sự hình thành hợp chất chuyển hóa (XI) do sự chuyển hóa của hợp chất (X) và hợp chất (I) (1 microM) trong các tế bào gan chó được bảo quản đông lạnh (n=2, các đường kẻ chỉ các kết quả lớn nhất và nhỏ nhất).

Fig.7 thể hiện sự hình thành chất chuyển hóa desmetyl do sự chuyển hóa của hợp chất (II), (IV) và (X) (1 micro M) trong các hạt nhỏ gan người (n=3, các đường kẻ chỉ độ lệch chuẩn).

Fig.8 thể hiện sự hình thành chất chuyển hóa desmetyl do sự chuyển hóa của hợp chất (II), (IV) và (X) (10 micro M) trong các hạt nhỏ gan người (n=3, các đường kẻ chỉ độ lệch chuẩn).

Fig.9 thể hiện sự hình thành chất chuyển hóa desmetyl do sự chuyển hóa của hợp chất (III) (10 micro M) trong các hạt nhỏ gan người (n=3, các đường kẻ chỉ độ lệch chuẩn).

Fig.10 thể hiện sự hình thành chất chuyển hóa desmetyl do sự chuyển hóa của hợp chất (V) (10 micro M) trong các hạt nhỏ gan người (n=3, các đường kẻ chỉ độ lệch chuẩn).

Fig.11 thể hiện sự hình thành chất chuyển hóa desmetyl do sự chuyển hóa của hợp chất (VI) (10 micro M) trong các hạt nhỏ gan người (n=3, các đường kẻ chỉ độ lệch chuẩn).

Fig.12 thể hiện sự hình thành chất chuyển hóa desmetyl do sự chuyển hóa của hợp chất (VII) (10 micro M) trong các hạt nhỏ gan người (n=3, các đường kẻ chỉ độ lệch chuẩn).

Fig.13 thể hiện cấu trúc hóa học của các hợp chất từ (I) đến (VII), từ (X) đến (XI), và từ (XIX) đến (XXI).

Fig.14 thể hiện sự hình thành chất chuyển hóa desmetyl do sự chuyển hóa của hợp chất (II) và (X) (10 micro M) bằng gan người tái tổ hợp CYP2C19 (n=3, độ lệch chuẩn).

Fig.15 thể hiện sự hình thành chất chuyển hóa desmetyl do sự chuyển hóa của hợp chất (IV) và hợp chất (X) (1 micro M) bằng gan người tái tổ hợp CYP2C19 (n=3, các đường kẻ chỉ độ lệch chuẩn).

Fig.16 thể hiện tính hiếu động quá thái do PCP gây ra ở chuột đối với hợp chất (IV).

Fig.17 thể hiện phản ứng giữ nguyên thể ở chuột đối với hợp chất (IV).

Fig.18 thể hiện biểu đồ nhiễu xạ tia X trên hai lô muối hydro tartrat của hợp chất (IV).

Mô tả chi tiết sáng chế

Các thuốc chống loạn tâm thần không điển hình đã là đối tượng của rất nhiều nghiên cứu trong ngành công nghiệp dược phẩm, và đã thể hiện triển vọng trong việc điều trị các rối loạn tâm thần như bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, mất trí nhớ, rối loạn lo lắng và rối loạn ám ảnh cưỡng bức (obsessive-compulsive disorder: OCD). Cơ chế tác dụng của các chất này vẫn chưa được biết; tuy nhiên tất cả các thuốc chống loạn tâm thần đều có tác dụng nhất định lên hệ dopamin. Hầu hết các thuốc chống loạn tâm thần không điển hình thể hiện hoạt tính ở các thụ thể dopamin kiểu phụ 1 và 2 (lần lượt là, D₁ và D₂), và ở các thụ thể serotonin kiểu phụ 2 (5-HT₂). Trong một số trường hợp, “không điển hình” sẽ được chỉ định cho các thuốc chống loạn tâm thần không gây ra các tác dụng phụ ngoài bó tháp; tuy nhiên đã biết rằng một số thuốc chống loạn tâm thần không điển hình vẫn gây ra các tác dụng phụ ngoài bó tháp, mặc dù ở mức độ thấp hơn mức độ được quan sát thấy ở các thuốc chống loạn tâm thần không điển hình (Weiden, P.J., "EPS profiles: the atypical antipsychotics are not all the same" *J. Psychiatr. Pract.* 2007, 13(1): 13–24; trong bản mô tả này được đưa ra vào đây bằng cách viện dẫn). Các thuốc chống loạn tâm thần không điển hình được chấp nhận bao gồm, ví dụ, amisulprít (Solian), aripiprazol (Abilify), asenapin (Saphris), blonanserin (Lonasen), clotiapin (Entumine), clozapin (Clozaril), iloperidon (Fanapt), lurasidon (Latuda), mosapramin (Cremin), olanzapin (Zyprexa), paliperidon (Invega), perospiron (Lullan), quetiapin (Seroquel), remoxiprit (Roxiam), risperidon (Risperdal), sertindol (Serdolect), suplirit (Sulpirid, Eglonyl), ziprasidon (Geodon, Zeldox), và zotepin (Nipolept). Một số chất khác hiện tại đang trong giai đoạn phát triển. Do cơ chế của các thuốc chống loạn tâm thần không điển hình không được biết rõ, các tác dụng phụ liên quan đến các thuốc này khó phức tạp được đầy đủ. Vì vậy, vẫn có nhu cầu về các liệu pháp chống loạn tâm thần khác có khả năng làm giảm tác dụng phụ và/hoặc cải thiện đặc tính chữa bệnh so với các liệu pháp hiện có.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các hợp chất trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro (H) ở một hoặc nhiều trong số các vị trí trao đổi chất M1, M2 và M3 của hợp chất (X) đã được thế bằng các nguyên tử đoteri (D). Hợp chất (X) và các biến thể của nó được mô tả trong, ví dụ, các bằng sáng chế Mỹ số 5,807,855; 7,648,991; 7,767,683; 7,772,240; 8,076,342; các đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế số 2008/0269248; 2010/0069676; 2011/0178094; 2011/0207744; WO 2005/016900; EP 0 638 073; và *J. Med. Chem.* 1995, 38, 4380-4392; mỗi tài liệu được đưa vào trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Hiệu ứng đồng vị động học có thể ảnh hưởng mạnh đến tốc độ trao đổi chất ở một hoặc nhiều trong số các vị trí trao đổi chất M1, M2, và M3 được ký hiệu trên Fig.1. Các tác giả của sáng chế đã xác định được ba vị trí trao đổi chất chính của hợp chất 4-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl-indan-1-yl)-1,2,2-trimetyl-piperazin (hợp chất (X)) được ký hiệu trong bản mô tả này là M1, M2 và M3 và được ký hiệu trên Fig.1.

Sự đoteri hóa hợp chất ở vị trí chịu sự trao đổi chất oxy hóa có thể, trong một số trường hợp, làm giảm tốc độ trao đổi chất của hợp chất do hiệu ứng đồng vị ban đầu. Nếu bước phân cắt liên kết C-H là giới hạn tốc độ, có thể quan sát được hiệu ứng đồng vị đáng kể. Tuy nhiên, nếu các bước khác điều khiển tốc độ trao đổi chất của hợp chất, thì bước phân cắt liên kết C-H không phải là giới hạn tốc độ và hiệu ứng đồng vị có thể có ý nghĩa không đáng kể. Ngoài ra, hiệu ứng đồng vị không có lợi có thể quan sát được ở nơi tốc độ phản ứng tăng khi thế bằng đoteri. Vì vậy, sự gắn đoteri ở vị trí chịu sự trao đổi chất oxi hóa enzym không dự báo được ảnh hưởng đến dược động học (xem, ví dụ, sáng chế Mỹ số 7.678.914; *Drug Metab. Dispos.* 1986, 14, 509; *Arch. Toxicol.* 1990, 64, 109; *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1993, 65(Suppl. 1): S139; mỗi tài liệu được đưa vào trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn). Ảnh hưởng của sự gắn đoteri vào là không dự báo được không có tác dụng đối với nhiều thuốc hoặc các loại thuốc. Khoảng trao đổi chất giảm đã được quan sát thấy ở một số hợp chất được đoteri hóa so với các dẫn xuất không được đoteri hóa; trong khi đó sự trao đổi chất của các hợp chất khác không bị ảnh hưởng. Các ví dụ về các nghiên cứu cho thấy sự thiếu khả năng dự báo về việc gắn đoteri vào bao gồm sáng chế Mỹ số 6,221,335; *J. Pharm. Sci.* 1975, 64, 367-391; *Adv. Drug. Res.* 1985, 14, 1-40; *J. Med. Chem.* 1991, 34, 2871-2876; *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1999, 79-88;

Silverman, R. B., *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2nd Ed. (2004), 422; *Curr. Opin. Drug Dev.* 2006, 9, 101-109; *Chemical Res. Tox.* 2008, 1672; Harbeson, S.L and Tung, R.D. “Deuterium in Drug Discovery and Development”, trong *Ann. Rep. Med. Chem.* 2011, 46, 404-418; mỗi tài liệu được đưa vào trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Ngay cả việc gắn đơteri vào các vị trí trao đổi chất đã biết có ảnh hưởng không dự báo được lên đặc tính trao đổi chất. Việc thay đổi trao đổi chất có thể dẫn đến việc trong đó đặc tính trao đổi chất của thuốc cụ thể thay đổi do sự gắn đơteri, vì vậy dẫn đến các tỷ lệ khác nhau của các chất chuyển hóa (hoặc các chất chuyển hóa khác nhau) so với các tỷ lệ quan sát được ở chất tương tự không được đơteri hóa của cùng thuốc ấy. Đặc tính trao đổi chất mới có thể dẫn đến đặc tính độc học khác biệt của chất tương tự được đơteri hóa. Việc gia tăng phức tạp tiền ản của việc gắn đơteri vào là khả năng của sự trao đổi đơteri/hydro trong môi trường sinh lý (*Adv. Drug. Res.* 1985, 14, 1-40; được đưa vào trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn).

Theo một số phương án, sự thế đồng vị của một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong hợp chất (X) bằng các nguyên tử đơteri đã làm tăng hiệu ứng đồng vị động ảnh hưởng đến tốc độ trao đổi chất.

Sự thế đồng vị của các nguyên tử hydro trong hợp chất (X) bằng các nguyên tử đơteri dẫn đến sự trao đổi chất ít hơn của hợp chất được đơteri hóa như đã biết là xảy ra trong các tế bào gan chó trong đó, ví dụ, giảm khoảng 50% sự hình thành chất chuyển hóa desmetyl (hợp chất (XI)) từ hợp chất (I) (Fig.2) được ghi nhận so với sự hình thành hợp chất (XI) từ sự trao đổi chất của hợp chất (X).

Sự đơteri hóa phenyl tự do, tùy ý kết hợp với sự đơteri hóa nhóm 1-metyl (hợp chất (II) và (IV)), bất ngờ giảm lượng chất chuyển hóa desmetyl được tạo ra trong các hạt nhỏ gan người khi so với hợp chất không được đơteri hóa (hợp chất (X)). Cũng bất ngờ là, sự đơteri hóa nhóm 1-metyl đã ảnh hưởng đến sự trao đổi chất trong các tế bào gan chó chứ không phải là tế bào gan người, vì vậy cho thấy khả năng không dự báo được của sự đơteri hóa đối với các tính chất dược lý.

Tác dụng của sự trao đổi chất giảm là tính khả dụng sinh học cao hơn của hợp chất gốc được đơteri hóa và sự hình thành chất chuyển hóa ít hơn. Không bị giới hạn bởi lý thuyết, dựa vào các kết quả được mô tả trong phần thử nghiệm của đơn sang chế này, tác

dụng tương tự được mong chờ để chỉ ra sau khi định lượng nhiều lần ở người, cho phép các liều thấp được sử dụng cho người, nghĩa là, nhẹ hơn cho toàn bộ cơ thể, ví dụ, gan, và định lượng thưa hơn.

Chất chuyển hóa desmetyl (hợp chất (XI)) được biết là có ái lực hERG và vì vậy góp phần lớn vào sự kéo dài QTc. Như nêu trên, sự đơteri hóa phenyl tự do tùy ý kết hợp với sự đơteri hóa nhóm 1-metyl (hợp chất (II) và (IV)), bất ngờ làm giảm lượng chất chuyển hóa desmetyl được tạo ra trong các hạt nhỏ gan người khi so với hợp chất không được đơteri hóa (hợp chất (X)). Do đó, và không bị giới hạn bởi lý thuyết, được dự kiến là sẽ có sự tương tác yếu hơn với ống hERG và tải lên tim thấp khi định lượng các biến thể được đơteri hóa của hợp chất (X) [ví dụ, các hợp chất (Y)] so với khi định lượng hợp chất (X).

Sáng chế còn được chi tiết hóa theo các phương án được lấy làm ví dụ được đưa vào trong bản mô tả này.

Định nghĩa

Thuật ngữ "(các) hợp chất theo sáng chế" khi được sử dụng trong bản mô tả này chỉ các hợp chất (Y), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), và/hoặc (VII), và có thể bao gồm các muối, các hydrat và/hoặc các solvat của chúng. Các hợp chất theo sáng chế được điều chế ở các dạng khác nhau, như các muối, các hydrat, và/hoặc các solvat, và sáng chế bao gồm các hợp phần và các phương pháp bao gồm tất cả các dạng khác nhau của các hợp chất này.

Thuật ngữ "(các) hợp phần theo sáng chế" khi được sử dụng trong bản mô tả này chỉ các hợp phần chứa các hợp chất (Y), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), và/hoặc (VII), hoặc các muối, các hydrat, và các solvat của chúng. Các hợp phần theo sáng chế có thể còn chứa một hoặc nhiều thành phần hóa học như, ví dụ, các tá dược, các chất pha loãng, tá dược lỏng hoặc các chất mang

Thuật ngữ "(các) phương pháp theo sáng chế" khi được sử dụng trong bản mô tả này chỉ các phương pháp bao gồm việc điều trị bằng các hợp chất và/hoặc các hợp phần theo sáng chế.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “khoảng” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ xấp xỉ, khoảng, trong khoảng, hoặc nằm trong khoảng. Khi sử dụng thuật ngữ “khoảng” kết hợp với khoảng số, nó biến đổi khoảng này bằng cách mở rộng các giới hạn trên và dưới các giá trị số định trước. Nói chung, thuật ngữ “khoảng” được sử dụng trong bản mô tả này để biến đổi giá trị số trên và dưới giá trị được nêu dao động trong khoảng trên hoặc dưới 20% (cao hơn hoặc thấp hơn).

"Lượng hữu hiệu", "lượng đủ" hoặc "lượng cho tác dụng điều trị bệnh" khi được sử dụng trong bản mô tả này là lượng hợp chất đủ để mang lại các kết quả có lợi hoặc mong muốn, kể cả các kết quả lâm sàng. Như vậy, lượng hữu hiệu có thể đủ, ví dụ, để giảm hoặc cải thiện mức độ nghiêm trọng và/hoặc thời gian đau đớn hoặc tình trạng bệnh, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của nó, ngăn ngừa sự tiến triển của các tình trạng bệnh liên quan đến sự đau đớn hoặc tình trạng bệnh, ngăn ngừa sự tái phát, sự phát triển, hoặc sự bắt đầu của một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến sự đau đớn hoặc tình trạng bệnh, hoặc tăng cường hoặc theo cách khác cải thiện (các) tác dụng phòng bệnh hoặc chữa bệnh của liệu pháp khác. Lượng hữu hiệu cũng bao gồm lượng hợp chất để tránh hoặc gần như ngăn ngừa các tác dụng phụ không mong muốn.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này và cũng được hiểu trong lĩnh vực kỹ thuật, "điều trị" là phương thức tiếp cận để thu được các kết quả có lợi hoặc mong muốn, kể cả các kết quả lâm sàng. Các kết quả lâm sàng có lợi hoặc mong muốn có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, giảm hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng hoặc tình trạng bệnh, sự giảm phát triển bệnh, trạng thái ổn định (nghĩa là, không xấu hơn) của bệnh, sự ngăn ngừa sự lan rộng của bệnh, trễ hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh, cải thiện hoặc giảm trạng thái bệnh và giảm (từng phần hoặc toàn bộ), có thể phát hiện được hoặc không thể phát hiện được. "Điều trị" cũng chỉ sự sống sót kéo dài khi so với sự sống sót dự kiến nếu không nhận được điều trị.

Thuật ngữ “cần điều trị” chỉ sự cần thiết giảm triệu chứng hoặc không triệu chứng của tình trạng bệnh như, ví dụ, chứng loạn tâm thần hoặc rối loạn tâm thần. Đối tượng cần điều trị có thể hoặc không thể trải qua điều trị dành cho các tình trạng bệnh liên quan đến, ví dụ, chứng loạn tâm thần hoặc rối loạn tâm thần.

Thuật ngữ “chất mang” chỉ chất pha loãng, chất phụ trợ, tá dược, hoặc tá dược lỏng mà hợp chất được sử dụng cùng với các chất này. Các ví dụ không giới hạn về các chất mang thuốc như vậy bao gồm các chất lỏng, như nước và các dầu, kể cả các dầu có nguồn gốc từ dầu mỏ, động vật, thực vật hoặc tổng hợp, như dầu lạc, dầu đậu tương, dầu khoáng, dầu vừng và dầu tương tự. Các chất mang thuốc cũng có thể là nước muối, gồm acacia, gelatin, hồ tinh bột, đá tan, keratin, oxit silic dạng keo, ure, và các chất tương tự. Ngoài ra, các chất phụ trợ, chất ổn định, chất làm đặc, chất làm trơn và chất tạo màu có thể được sử dụng. Các ví dụ khác về các chất mang thuốc thích hợp được mô tả trong tài liệu: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (University of the Sciences in Philadelphia, ed., Lippincott Williams & Wilkins 2005). (được đưa vào trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn).

Các thuật ngữ "động vật", "đối tượng" và "bệnh nhân" khi được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm tất cả các thành viên của giới động vật bao gồm, nhưng không giới hạn ở, động vật có vú, động vật (ví dụ, mèo, chó, ngựa, lợn, v.v.) và người.

Thuật ngữ “biến thể đồng vị” khi được sử dụng trong bản mô tả này chỉ hợp chất thu được bằng cách thế một hoặc nhiều hydro trong hợp chất gốc không chứa các nguyên tử đơteri bằng các nguyên tử đơteri.

Được công nhận là các nguyên tố có mặt trong các chất giàu đồng vị tự nhiên trong hầu hết các hợp chất tổng hợp, và dẫn đến sự gắn riêng đơteri. Tuy nhiên, độ giàu đồng vị tự nhiên của các chất đồng vị hydro như đơteri là không quan trọng (khoảng 0,015%) so với mức độ thế đồng vị bền của các hợp chất được đề cập trong bản mô tả này. Vì vậy, khi được sử dụng trong bản mô tả này, sự chọn nguyên tử làm đơteri ở một vị trí cho biết độ giàu đơteri lớn hơn đáng kể so với độ giàu đơteri tự nhiên. Nguyên tử bất kỳ không được chọn làm chất đồng vị cụ thể được dự định là chất đồng vị bền bất kỳ của nguyên tử đó, như sẽ rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Các hợp chất (Y) là các biến thể đồng vị của hợp chất (X).

Theo một số phương án, các hợp chất (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) và (VII) là các biến thể đồng vị của hợp chất (X).

M1 là vị trí của hợp chất (X) dễ bị chuyển hóa; M1 cấu thành từ $-CH_2-$ ở vị trí 6 của piperazin của hợp chất (X).

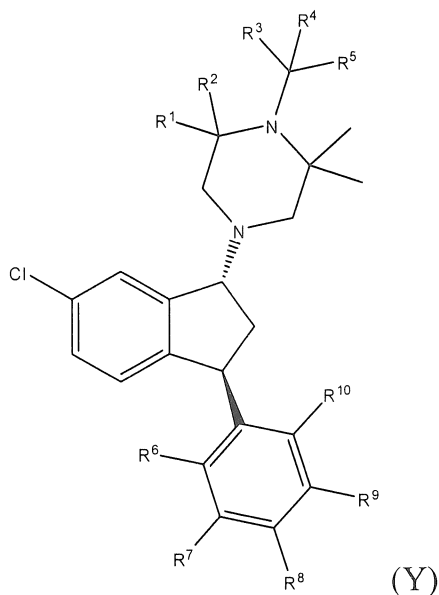
M2 là vị trí của hợp chất (X) dễ bị chuyển hóa; M2 cấu thành từ methyl liên kết với N của piperazin của hợp chất (X).

M3 là vị trí của hợp chất (X) dễ bị chuyển hóa; M3 cấu thành từ nhóm phenyl của hợp chất (X).

Hợp chất gốc là hợp chất hóa học mà nó là cơ sở cho các dẫn xuất của nó thu được bằng cách thế hoặc phân hủy, ví dụ, phân hủy trao đổi chất. Trong văn cảnh của sáng chế, hợp chất gốc là thành phần thuốc hoạt tính (Active Pharmaceutical Ingredient: API).

Theo một số phương án, nguyên tử bất kỳ không được chỉ rõ là đơteri có mặt ở độ giàu đồng vị tự nhiên của nó. Theo một số phương án, nguyên tử hydro bất kỳ không được chỉ rõ là đơteri có mặt ở độ giàu đồng phân đơteri nhỏ hơn 1%.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất (Y):



trong đó, từ R^1 đến R^{10} độc lập là hydro hoặc đơteri, trong đó ít nhất một trong số từ R^1 đến R^{10} chứa ít nhất khoảng 50% đơteri, hoặc muối cộng của axit dược dụng của nó.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất (Y) và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược dược dụng.

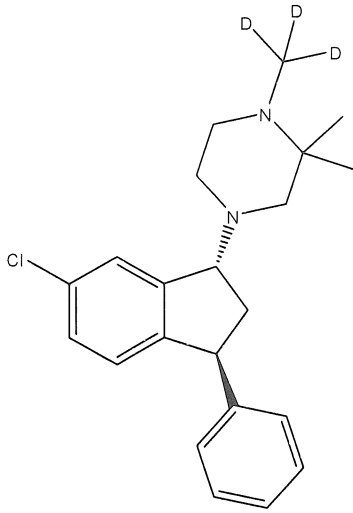
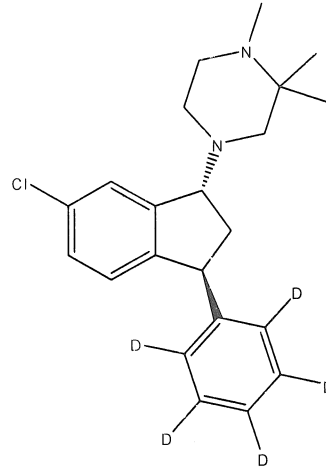
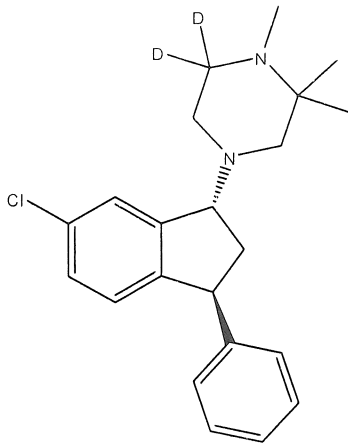
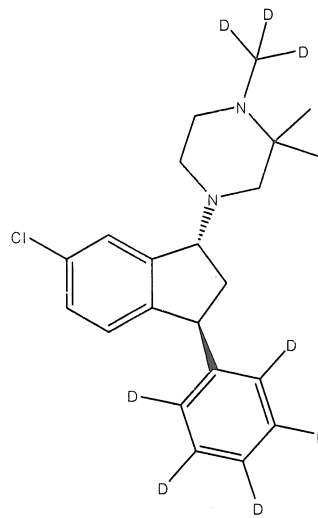
Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất (Y) hoặc dược phẩm chứa hợp chất (Y) để điều trị chứng loạn tâm thần, các bệnh khác liên quan đến các triệu chứng loạn tâm thần, các rối loạn hoặc các bệnh loạn tâm thần xuất hiện cùng với các triệu chứng loạn tâm thần.

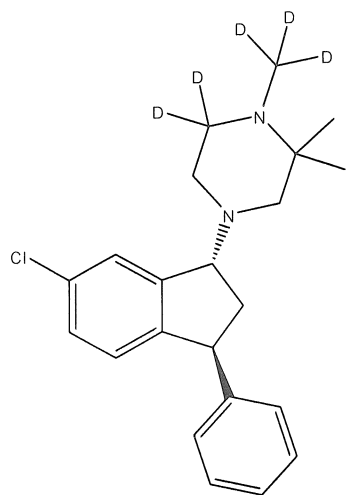
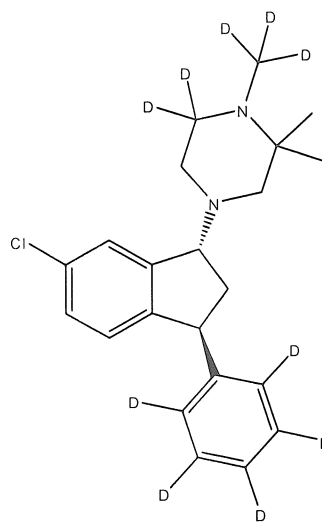
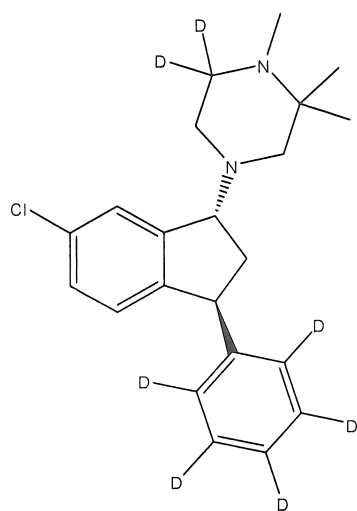
Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất quy trình bào chế dược phẩm chứa Hợp chất (Y) để điều trị chứng loạn tâm thần, các bệnh khác liên quan đến các triệu chứng loạn tâm thần, các rối loạn hoặc các bệnh loạn tâm thần xuất hiện cùng với các triệu chứng loạn tâm thần.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị chứng loạn tâm thần, các bệnh khác liên quan đến các triệu chứng loạn tâm thần, các rối loạn hoặc các bệnh loạn tâm thần xuất hiện cùng với các triệu chứng loạn tâm thần bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất (Y) hoặc dược phẩm chứa hợp chất (Y).

Theo một số phương án, hợp chất này là chất triệt quang. Theo một số phương án, hợp chất được làm giàu bằng chất đồng phân đối ảnh.

Theo một số phương án, hợp chất này được lựa chọn từ nhóm bao gồm:

(1*R*,3*S*)-(I),(1*R*,3*S*)-(II),(1*R*,3*S*)-(III),(1*R*,3*S*)-(IV),

(1*R*,3*S*)-(V),(1*R*,3*S*)-(VI), và(1*R*,3*S*)-(VII).

Theo một số phương án, R¹ và R² chứa đơteri, từ R³ đến R⁵ chứa đơteri, hoặc từ R⁶ đến R¹⁰ chứa đơteri.

Theo một số phương án, R¹ và R² chứa đơteri. Theo một số phương án, R¹ và R² chứa đơteri và từ R³ đến R⁵ chứa hydro.

Theo một số phương án, từ R³ đến R⁵ chứa đơteri. Theo một số phương án, từ R³ đến R⁵ chứa hydro.

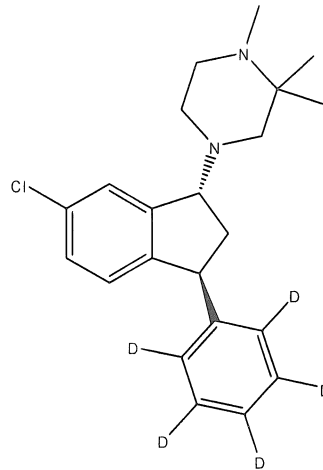
Theo một số phương án, từ R⁶ đến R¹⁰ chứa đơteri. Theo một số phương án, từ R⁶ đến R¹⁰ chứa đơteri và từ R³ đến R⁵ chứa hydro.

Theo một số phương án, từ R¹ đến R⁵ chứa đơteri.

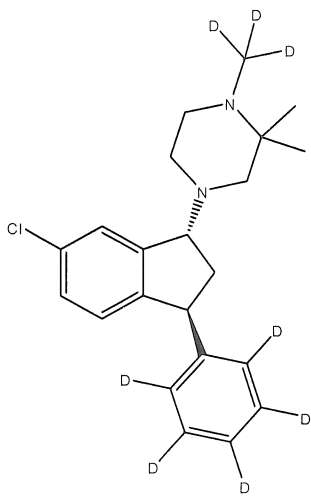
Theo một số phương án, R¹, R², và từ R⁶ đến R¹⁰ chứa đơteri.

Theo một số phương án, từ R³ đến R¹⁰ chứa đơteri.

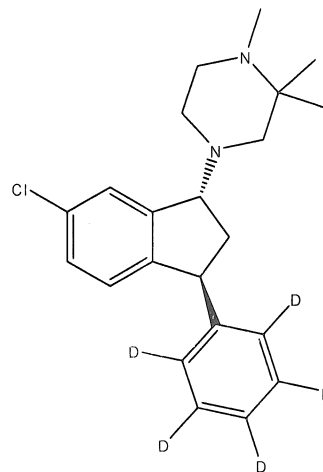
Theo một số phương án, từ R¹ đến R¹⁰ chứa đơteri.



Theo một số phương án, hợp chất này là

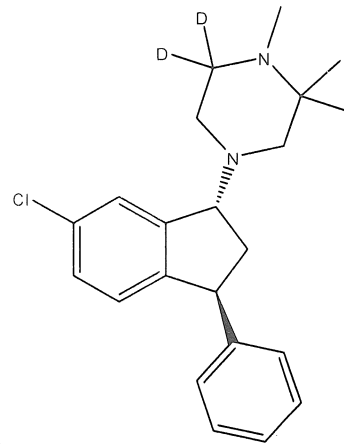


(1R,3S)-(IV).



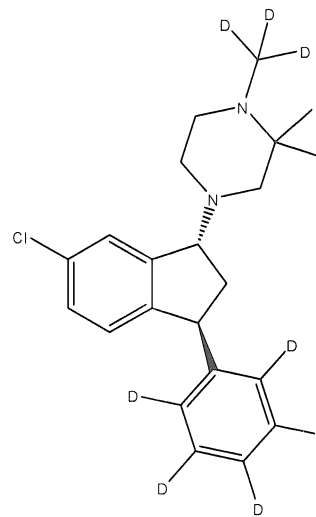
Theo một số phương án, hợp chất này là

(1R,3S)-(II).



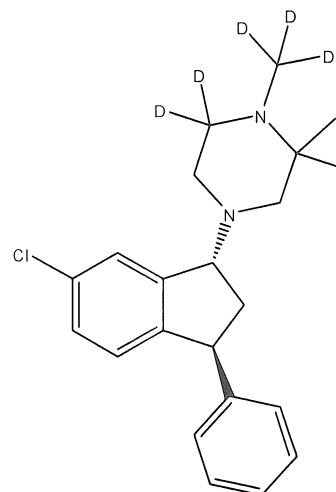
Theo một số phương án, hợp chất này là

(1*R*,3*S*)-(III).



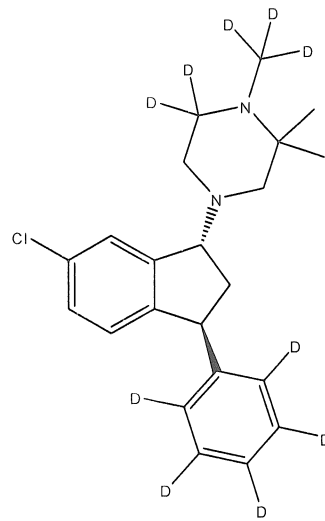
Theo một số phương án, hợp chất này là

(1*R*,3*S*)-(IV).

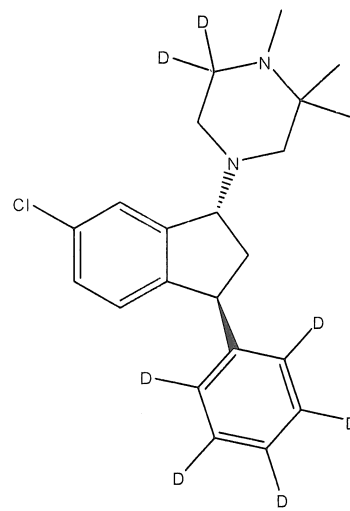


Theo một số phương án, hợp chất này là

(1*R*,3*S*)-(V).



Theo một số phương án, hợp chất này là



Theo một số phương án, hợp chất này là

Theo một số phương án, ít nhất khoảng 75% hợp chất có nguyên tử đơteri ở mỗi vị trí được chỉ rõ là đơteri, và nguyên tử bất kỳ không được chỉ rõ là đơteri có mặt ở khoảng độ giàu đồng vị tự nhiên của nó.

Theo một số phương án, ít nhất khoảng 85% hợp chất có nguyên tử đơteri ở mỗi vị trí được chỉ rõ là vị trí đơteri, và nguyên tử bất kỳ không được chỉ rõ là đơteri có mặt ở khoảng độ giàu đồng vị tự nhiên của nó.

Theo một số phương án, ít nhất khoảng 90% hợp chất có nguyên tử đơteri ở mỗi vị trí được chỉ rõ là vị trí đơteri, và nguyên tử bất kỳ không được chỉ rõ là đơteri có mặt ở khoảng độ giàu đồng vị tự nhiên của nó.

Theo một số phương án, hợp chất này là muối được lựa chọn từ nhóm gồm fumarat, maleat, suxinat, và tartrat. Theo một số phương án, hợp chất này là muối

fumarat. Theo một số phương án, hợp chất này là muối hydro fumarat. Theo một số phương án, hợp chất này là muối maleat. Theo một số phương án, hợp chất này là muối hydro maleat.

Theo một số phương án, hợp chất này là muối suxinat. Theo một số phương án, hợp chất này là muối hydro suxinat. Theo một số phương án, hợp chất này là muối tartrat. Theo một số phương án, hợp chất này là muối hydro tartrat.

Theo một số phương án, hợp chất này là muối hydro tartrat của (1*R*,3*S*)-(IV).

Theo một số phương án, chứng loạn tâm thần hoặc bệnh liên quan đến các triệu chứng loạn tâm thần là bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn dạng phân liệt, rối loạn tình cảm phân liệt, rối loạn hoang tưởng, rối loạn tâm thần ngắn hạn, rối loạn tâm thần chia sẻ, rối loạn lưỡng cực, hoặc chứng hưng cảm ở rối loạn lưỡng cực. Theo một số phương án, chứng loạn tâm thần hoặc bệnh liên quan đến các triệu chứng loạn tâm thần là bệnh tâm thần phân liệt.

Theo một số phương án, các phương pháp còn bao gồm việc dùng cùng với một hoặc nhiều chất an thần.

Theo một số phương án, việc sử dụng còn bao gồm việc sử dụng một hoặc nhiều chất an thần.

Theo một số phương án, chất an thần được lựa chọn từ nhóm gồm sertindol, olanzapin, risperidon, quetiapin, aripiprazol, haloperidol, clozapin, ziprasidon và osanetant.

Theo một số phương án, việc sử dụng là qua đường miệng, đường dưới lưỡi, hoặc trong má. Theo một số phương án, việc sử dụng là qua đường miệng.

Theo một số phương án, đối tượng là động vật có vú. Theo một số phương án, đối tượng là loài gặm nhấm, mèo, chó, khỉ, ngựa, lợn, bò, hoặc người. Theo một số phương án, đối tượng là loài gặm nhấm, mèo, chó, khỉ, bò hoặc người. Theo một số phương án, đối tượng là chuột nhắt, chuột, mèo, chó, khỉ, hoặc người. Theo một số phương án, đối tượng là chuột nhắt, chuột, chó, khỉ, hoặc người. Theo một số phương án, đối tượng là chuột nhắt, chuột, chó, hoặc người. Theo một số phương án, đối tượng là chuột nhắt,

chuột hoặc người. Theo một số phương án, đối tượng là chó hoặc người. Theo một số phương án, đối tượng là người.

Theo một số phương án, định rõ vị trí là “D” trong hợp chất có kết hợp đoteri tối thiểu lớn hơn khoảng 40% ở vị trí đó. Theo một số phương án, định rõ vị trí là “D” trong hợp chất có kết hợp đoteri tối thiểu lớn hơn khoảng 50% ở vị trí đó. Theo một số phương án, định rõ vị trí là “D” trong hợp chất kết hợp với đoteri tối thiểu lớn hơn khoảng 60% ở vị trí đó. Theo một số phương án, định rõ vị trí là “D” trong hợp chất kết hợp với đoteri tối thiểu lớn hơn khoảng 65% ở vị trí đó. Theo một số phương án, định rõ vị trí là “D” trong hợp chất kết hợp với đoteri tối thiểu lớn hơn khoảng 70% ở vị trí đó. Theo một số phương án, định rõ vị trí là “D” trong hợp chất kết hợp với đoteri tối thiểu lớn hơn khoảng 75% ở vị trí đó. Theo một số phương án, định rõ vị trí là “D” trong hợp chất kết hợp với đoteri tối thiểu lớn hơn khoảng 80% ở vị trí đó. Theo một số phương án, định rõ vị trí là “D” trong hợp chất kết hợp với đoteri tối thiểu lớn hơn khoảng 85% ở vị trí đó. Theo một số phương án, định rõ vị trí là “D” trong hợp chất kết hợp với đoteri tối thiểu lớn hơn khoảng 90% ở vị trí đó. Theo một số phương án, định rõ vị trí là “D” trong hợp chất kết hợp với đoteri tối thiểu lớn hơn khoảng 95% ở vị trí đó. Theo một số phương án, định rõ vị trí là “D” trong hợp chất kết hợp với đoteri tối thiểu lớn hơn khoảng 97% ở vị trí đó. Theo một số phương án, định rõ vị trí là “D” trong hợp chất kết hợp với đoteri tối thiểu lớn hơn khoảng 99% ở vị trí đó.

Các muối được dụng

Sáng chế cũng bao gồm các muối của các hợp chất, tiêu biểu là, các muối được dụng. Các muối như vậy bao gồm các muối cộng của axit được dụng. Các muối cộng của axit bao gồm các muối của các axit vô cơ cũng như các axit hữu cơ.

Các ví dụ minh họa về các axit vô cơ thích hợp bao gồm các axit clohydric, axit bromhydric, axit iohydric, axit phosphoric, axit sulfuric, axit sulfamic, axit nitric và các axit tương tự. Các ví dụ minh họa về các axit hữu cơ thích hợp bao gồm các axit formic, axit axetic, axit tricloaxetic, axit trifloaxetic, axit propionic, axit benzoic, axit xinamic, axit xitric, axit fumaric, axit glycolic, axit itaconic, axit lactic, axit metansulfonic, axit maleic, axit malic, axit malonic, axit mandelic, axit oxalic, axit picric, axit pyruvic, axit salixylic, axit suxinic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit tarttric, axit ascorbic, axit

pamoic, axit bismetylen salixylic, axit etandisulfonic, axit gluconic, axit xitraconic, axit aspartic, axit stearic, axit palmitic, EDTA, axit glycolic, axit p-aminobenzoic, axit glutamic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit theophylin axetic, cũng như các 8-halothephylin, ví dụ 8-bromothephylin và các axit tương tự. Các ví dụ khác về các muối cộng của axit vô cơ hoặc hữu cơ được dụng bao gồm các muối được dụng được liệt kê trong tài liệu: Berge, S.M. et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 2, and Gould, P.L., *Int. J. Pharmaceutics* 1986, 33, 201-217; các nội dung của mỗi tài liệu được đưa vào trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế này có thể tồn tại ở các dạng không được solvat hóa cũng như các dạng đã được solvat hóa cùng với các dung môi được dụng như nước, etanol và chất tương tự. Nói chung, các dạng được solvat hóa được cho là so sánh được với các dạng không được solvat hóa cho mục đích của sáng chế này.

Các tiêu đề và các tiêu đề phụ được sử dụng trong bản mô tả này chỉ để thuận tiện, và không nên hiểu là giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ nào.

Việc sử dụng ví dụ bất kỳ và tất cả các ví dụ, hoặc ngôn ngữ được lấy làm ví dụ (bao gồm “chẳng hạn”, “ví như”, “ví dụ”, và “như”) trong bản mô tả này chỉ nhằm minh họa sáng chế tốt hơn, và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế trừ khi có quy định khác.

Các danh từ trong văn cảnh mô tả sáng chế được hiểu là bao gồm cả số ít lẫn số nhiều, Trừ khi có quy định khác trong bản mô tả này hoặc có quy định trái ngược hẳn.

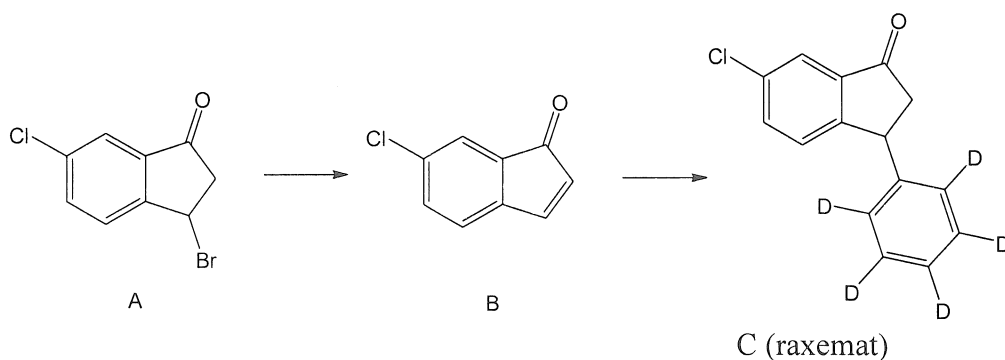
Trừ khi có quy định khác, tất cả các giá trị chính xác được đưa vào trong bản mô tả này đại diện cho các giá trị gần đúng tương ứng (ví dụ, tất cả các giá trị chính xác được lấy làm ví dụ được đưa ra có liên quan đến nhân tố hoặc phép đo cụ thể có thể cũng được coi là để đưa ra phép đo gần đúng tương ứng, được biến đổi bởi "khoảng", khi thích hợp).

Việc mô tả trong bản mô tả này về khía cạnh bất kỳ hoặc khía cạnh của sáng chế bằng cách sử dụng các thuật ngữ như “chứa”, “có”, “bao gồm”, hoặc “chứa” liên quan đến phần tử hoặc các phần tử nhằm minh họa cho khía cạnh tương tự hoặc khía cạnh của sáng chế là “bao gồm”, “chủ yếu bao gồm”, hoặc “về cơ bản gồm” là phần tử hoặc các phần tử cụ thể, trừ khi được quy định theo cách khác hoặc quy định trái ngược hẳn.

Quá trình tổng hợp minh họa về các hợp chất theo sáng chế có thể đạt được ngay nhờ các phương pháp được mô tả, ví dụ, bởi các bằng sáng chế Mỹ số 5,807,855; 7,648,991; 7,767,683; 7,772,240; 8,076,342; các đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế số 2008/0269248; 2010/0069676; 2011/0178094; 2011/0207744; WO 2005/016900; EP 0 638 073; và *J. Med. Chem.* 1995, 38, 4380-4392; mỗi tài liệu được đưa vào trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Các phương pháp như vậy, và các phương pháp tương tự có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các chất phản ứng và/hoặc các hợp chất trung gian được đơteri hóa, và/hoặc đưa các nguyên tử đơteri vào cấu trúc hóa học theo các thủ tục được biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

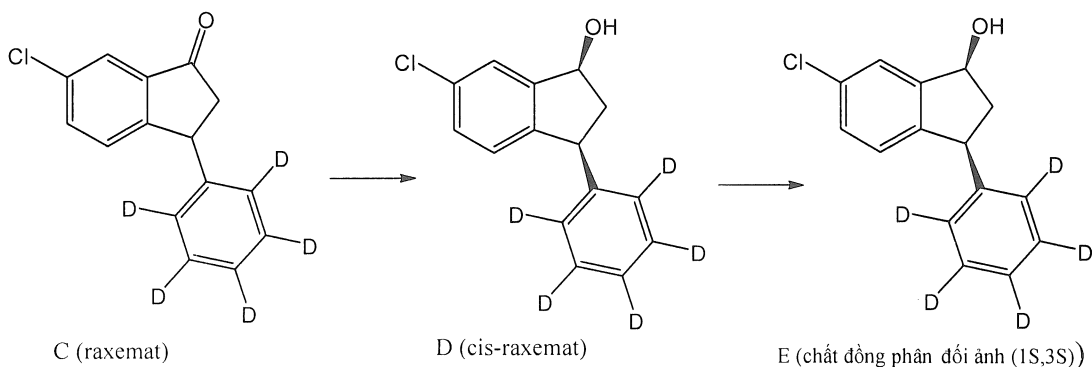
Các phương pháp tổng hợp minh họa khác bao gồm sự chuyển hóa indanon A thành hợp chất trung gian C bằng cách xử lý 3-bromo-6-clo-indan-1-on (A; để tham chiếu đối với nguyên liệu này, xem: Bøgesø EP 35363 A1 19810909 và Kehler, Juhl, Püschl, WO 2008025361; mỗi tài liệu được đưa vào trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn) bằng bazơ như triethylamin trong dung môi như tetrahydrofuran ở nhiệt độ môi trường (sơ đồ 1). Sự tách muối amin hydrobromua kết tủa bằng cách lọc và cô đặc dịch lọc sẽ tạo ra 6-clo-inden-1-on (B). Nguyên liệu này có thể được cho phản ứng bằng axit phenyl-*d*₅-boronic với sự có mặt của khoảng 1 đương lượng bazơ như triethylamin và lượng chất xúc tác của hỗn hợp của [Rh(*ndb*)₂]BF₄ (bis(norbornadien)rođi(I) tetrafloborat) và BINAP (2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl) triệt quang theo tỷ lệ 1:1 trong dung môi thích hợp (ví dụ, hỗn hợp dung môi của 1,4-dioxan và nước theo tỷ lệ khoảng 10:1) trong môi trường argon ở nhiệt độ cao (ví dụ, khoảng 100°C). Việc xử lý sẽ tạo ra 6-clo-3-phenyl-*d*₅-indan-1-on (C) triệt quang.

Sơ đồ 1. Quy trình tổng hợp minh họa hợp chất trung gian C.



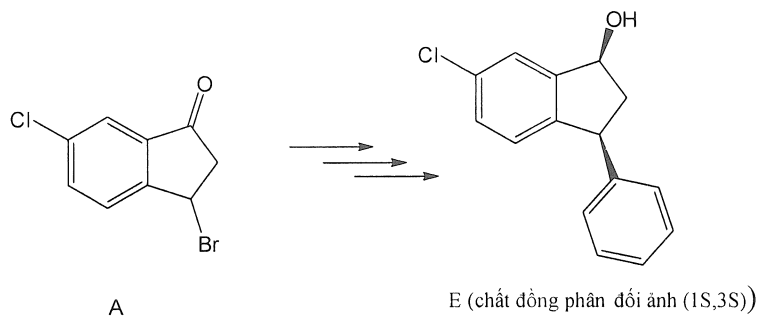
Xử lý hợp chất có công thức 6-clo-3-phenyl- d_5 -indan-1-on (C) bằng bazơ khử như natri bohydrua (~2 đương lượng) trong hỗn hợp dung môi của tetrahydrofuran và nước theo tỷ lệ ~10:1 ở nhiệt độ thấp (khoảng -15°C) sẽ khử nhóm carbonyl thành rượu tương ứng (Sơ đồ 2). Việc xử lý sẽ tạo ra raxemic cis-6-clo-3-phenyl-indan-1-ol (D). Xử lý nguyên liệu này bằng vinyl butyrat (khoảng 5 đương lượng) và Novozym 435® trong dung môi như di-iso-propyl ete ở nhiệt độ môi trường sẽ tạo ra (1S,3S)-6-clo-3-phenyl-indan-1-ol (E) sau khi xử lý.

Sơ đồ 2. Quy trình tổng hợp minh họa của hợp chất trung gian E.



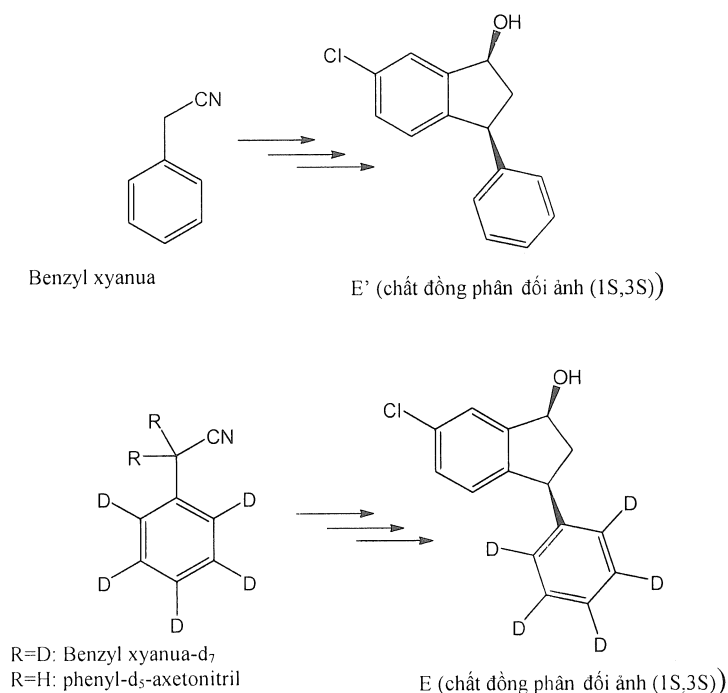
Theo cách khác, thực hiện trình tự từ A đến E sử dụng axit phenyl boronic hoặc 4,4,5,5-tetrametyl-2-phenyl-[1,3,2]dioxaborolan thay 4,4,5,5-tetrametyl-2- d_5 -phenyl-[1,3,2]dioxaborolan sẽ tạo ra (1S,3S)-6-clo-3-phenyl-indan-1-ol (E') (Sơ đồ 3).

Sơ đồ 3. Quy trình tổng hợp minh họa hợp chất trung gian có công thức E'.



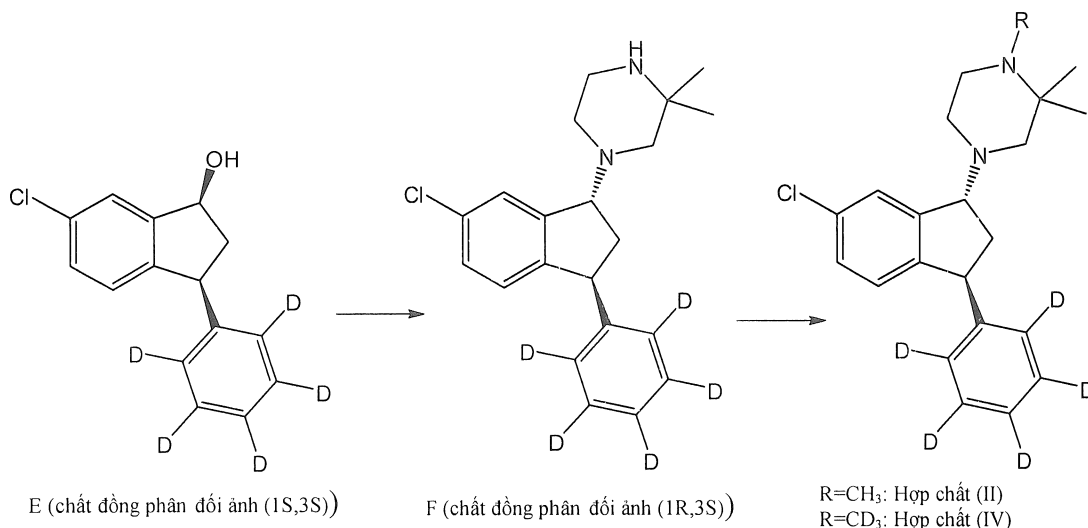
Các phương pháp tổng hợp thay thế khác để thu được E' được bộc lộ trong tư liệu sáng chế (Dahl, Wøhlk Nielsen, Suteu, Robin, Brøsen WO2006/086984 A1; Bang-Andersen, Bøgesø, Jensen, Svane, Dahl, Howells, Lyngsø, Mow WO2005/016901 A1; mỗi tài liệu được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Các quy trình này dựa vào benzyl xyanua là một trong các chất nền. Sử dụng benzyl xyanua- d_7 (có bán trên thị trường từ nhà cung cấp Aldrich, catalô số 495840) hoặc phenyl- d_5 -axetonitril (có bán trên thị trường từ nhà cung cấp Aldrich catalô số 495859 hoặc từ CDN catalô số D-5340 hoặc từ Kanto catalô số 49132-27) quy trình giống như vậy có thể tạo ra E (Sơ đồ 4). Để làm các phương án thay thế cho các nguồn thương mại, benzyl xyanua- d_7 và phenyl- d_5 -axetonitril có thể được điều chế từ natri xyanua và benzyl- d_7 clorua (có bán trên thị trường từ Aldrich, catalô số 217336) và benzyl-2,3,4,5,6- d_5 clorua (có bán trên thị trường từ Aldrich, catalô số 485764), một cách tương ứng.

Sơ đồ 4. Quy trình tổng hợp minh họa của các hợp chất trung gian E và E'.



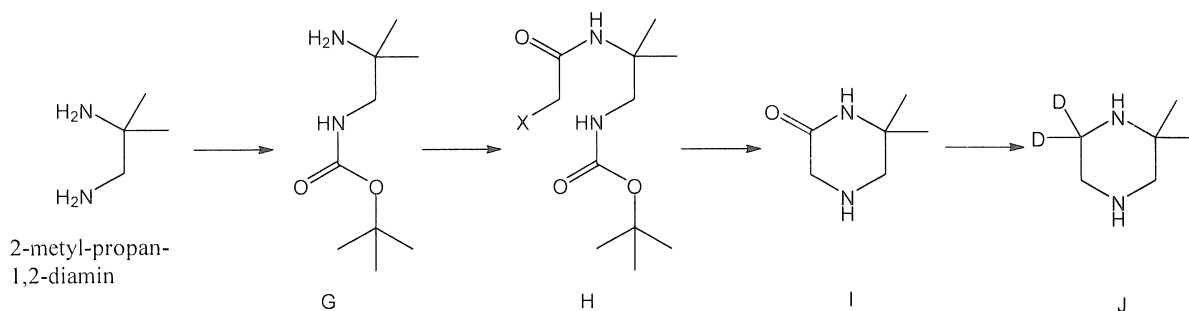
Xử lý hợp chất có công thức E bằng khoảng 4 đương lượng của di-isopropyletylamin và khoảng 2 đương lượng anhydrit metansulphonic trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ khoảng -18°C tiếp theo là gia nhiệt chậm đến nhiệt độ khoảng -5°C và sau đó xử lý bằng khoảng 4 đương lượng 2,2-dimetyl-piperazin sẽ tạo ra hợp chất 1-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl- d_5 -indan-1-yl)-3,3-dimetyl-piperazin (F), hợp chất này có thể được tinh chế sau khi phản ứng (Sơ đồ 5). Theo cách khác, hợp chất này có thể chuyển hóa rượu E thành clorua tương ứng, chủ yếu với sự duy trì cấu hình ở C1 tạo ra hợp chất (1S,3S)-1-clo-3- d_5 -phenyl-indan (E''); tương tự E' có thể được chuyển hóa thành (1S,3S)-1-clo-3-phenyl-indan (E'''). Clorua E'' có thể được cho phản ứng với 2,2-dimetyl-piperazin để tạo ra hợp chất có công thức F. Bước cuối cùng có thể được thực hiện như được mô tả để điều chế Hợp chất (I)•muối của axit butandioic bằng cách sử dụng iodometan để tạo ra hợp chất (II) hoặc d_3 -iodometan để tạo ra hợp chất (IV), một cách tương ứng. Theo cách khác, như được mô tả dưới đây, nhóm metyl hoặc nhóm d_3 -metyl có thể được thiết lập bằng cách hồi lưu trong HCHO/HCOOH hoặc DCDO/DCOOD, một cách tương ứng.

Sơ đồ 5. Quy trình tổng hợp minh họa của các hợp chất trung gian F và các Hợp chất (II) và (IV).



tert-butyl este của axit (2-Amino-2-metyl-propyl)-carbamic (G) có thể được điều chế từ 2-metyl-propan-1,2-diamin và di-*tert*-butyl dicarbonat (theo cách khác, G được yêu cầu là có bán trên thị trường; Prime catalô số POI-1362-MB4; Rovathin catalô số NX45401). Phản ứng của hợp chất có công thức G với haloaxetyl halogenua như cloaxetyl clorua hoặc bromoaxetyl bromua sẽ lần lượt tạo ra tert-butyl este của axit [2-(2-clo-axetyl-amino)-2-metyl-propyl]-carbamic hoặc tert-butyl este của axit [2-(2-bromo-axetyl-amino)-2-metyl-propyl]-carbamic (H) (Sơ đồ 6). Xử lý biến thể của hợp chất có công thức H bằng axit, tiếp theo là bằng bazơ sẽ hình thành 6,6-dimetyl-piperazin-2-on (I). Nguyên liệu này có thể được khử thành 2,2-dimetyl-5,5-*d*₂-piperazin (J) bằng cách xử lý bằng lithi nhôm đoterit hydrua.

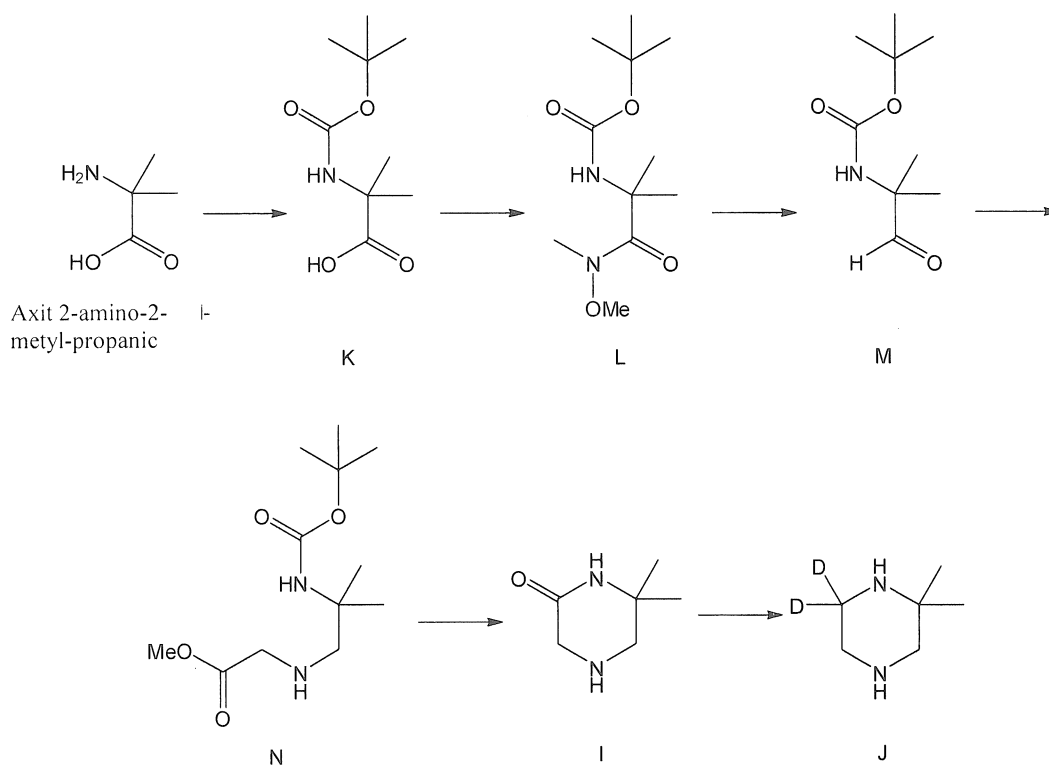
Sơ đồ 6. Quy trình tổng hợp minh họa hợp chất trung gian có công thức J.



Theo cách khác, J có thể được điều chế từ axit 2-amino-2-metyl-propionic. Phản ứng của axit 2-amino-2-metyl-propionic và di-*tert*-butyl dicarbonat sẽ tạo ra axit 2-*tert*-butoxycarbonylamino-2-metyl-propionic (K) (Sơ đồ 7). Chức năng axit có thể được chuyển hóa thành amit Weinreb tương ứng bằng phản ứng với *O,N*-dimetyl-hydroxylamin

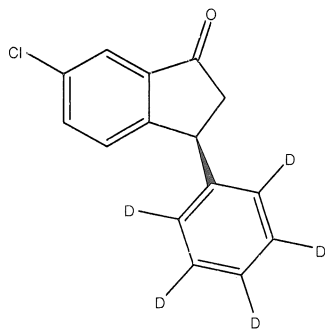
với sự có mặt của chất phản ứng kết hợp thích hợp như 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyl uroni hexaflophosphat metanamini (HATU) hoặc 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimit (EDC) để tạo ra hợp chất có công thức tert-butyl este của axit [1-(metoxy-metyl-carbamoyl)-1-metyl-etyl]-carbamic (L). Khử chọn lọc của amit Weinreb để tạo ra tert-butyl este của axit (1,1-dimetyl-2-oxo-etyl)-carbamic (M). Amin hóa khử liên quan đến aldehyt M và metyl este của axit amino-axetic có thể được sử dụng để điều chế metyl este của axit (2-*tert*-butoxycarbonylamino-2-metyl-propylamino)-axetic (N). Xử lý carbamat-este N bằng axit thích hợp, như axit trifloaxetic, sẽ hình thành piperazinon có công thức I mà khi xử lý bằng lithi nhôm đoterit hydrua để tạo ra piperazin J.

Sơ đồ 7. Quy trình tổng hợp minh họa thay thế hợp chất trung gian J.



Sử dụng hợp chất có công thức J thay hợp chất 2,2-dimetyl-piperazin như được mô tả để chuyển hóa hợp chất có công thức E lần lượt thành các Hợp chất (II) và (IV) sẽ tạo ra hợp chất (VI) và hợp chất (VII). Tương tự, việc sử dụng hợp chất E' và J thay hợp chất 2,2-dimetyl-piperazin và E sẽ tạo ra hợp chất (III) và hợp chất (V).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất



(*S*)-(XV), quy trình này bao gồm bước xử lý Hợp chất (XIV) bằng hợp chất có công thức [(*S*)-BINAP]Rh(I)BF₄.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế Hợp chất (1*R*,3*S*)-(IV) tartrat, quy trình này bao gồm bước xử lý hợp chất trans-1-(6-clo-3-phenyl(*d*₅)-indan-1-yl)-1(*d*₃), 2, 2-trimetyl-piperazin triệt quang bằng axit L-(+)-tartaric.

Theo một số phương án, trans-1-(6-clo-3-phenyl(*d*₅)-indan-1-yl)-1(*d*₃), 2, 2-trimetyl-piperazin triệt quang được tạo ra từ muối suxinat tương ứng của nó.

Theo một số phương án, trans-1-(6-clo-3-phenyl(*d*₅)-indan-1-yl)-1(*d*₃), 2, 2-trimetyl-piperazin triệt quang suxinat được tạo ra từ muối maleat của trans-1-(6-clo-3-phenyl(*d*₅)-indan-1-yl)-3,3-dimetyl-piperazin triệt quang.

Theo một số phương án, axetophenon-*d*₅ được chuyển hóa thành enol ete. Theo một số phương án, enol ete là silyl enol ete. Theo một số phương án, enol ete của axetophenon-*d*₅ được chuyển hóa thành vinyl boroat tương ứng. Theo một số phương án, enol ete của axetophenon-*d*₅ được xử lý bằng bis(pinacolato)dibo. Theo một số phương án, vinyl borat được xử lý bằng 2-halo-5-clobenzaldehyt.

Theo một số phương án, các hợp chất tồn tại dưới dạng các raxemat. Theo một số phương án, các hợp chất tồn tại ở dạng lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn khoảng 70%. Theo một số phương án, các hợp chất tồn tại ở dạng lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn khoảng 75%. Theo một số phương án, các hợp chất tồn tại ở dạng lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn khoảng 80%. Theo một số phương án, các hợp chất tồn tại ở dạng lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn khoảng 85%. Theo một số phương án, các hợp chất tồn tại ở dạng lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn khoảng 90%. Theo một số phương án, các hợp chất tồn tại ở dạng lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn khoảng 92%. Theo một số phương án, các hợp chất tồn tại ở dạng lượng dư chất đồng

phân đôi ảnh lớn hơn khoảng 95%. Theo một số phương án, các hợp chất tồn tại ở dạng lượng dư chất đồng phân đôi ảnh lớn hơn khoảng 97%. Theo một số phương án, các hợp chất tồn tại ở dạng lượng dư chất đồng phân đôi ảnh lớn hơn khoảng 99%.

Dược phẩm

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của các hợp chất theo sáng chế và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

Các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các chất mang, các chất pha loãng hoặc các tá dược được dụng, hoặc là một liều hoặc là nhiều liều. Dược phẩm theo sáng chế có thể được phối trộn với các chất mang hoặc chất pha loãng được dụng cũng như các chất phụ trợ và các tá dược đã biết khác bất kỳ theo các kỹ thuật thông thường như các kỹ thuật được mô tả trong tài liệu: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (University of the Sciences in Philadelphia, ed., Lippincott Williams & Wilkins 2005). Dược phẩm minh họa khác của các hợp chất của sáng chế được mô tả trong, ví dụ, các patent Mỹ số 5,807,855; 7,648,991; 7,767,683; 7,772,240; 8,076,342; các công bố patent Mỹ số 2008/0269248; 2010/0069676; 2011/0178094; 2011/0207744; WO 2005/016900; EP 0 638 073; và *J. Med. Chem.* 1995, 38, 4380-4392.

Dược phẩm có thể được phối trộn đặc biệt để dùng bằng đường dùng thích hợp bất kỳ như đường miệng, đường mũi, dùng tại chỗ (bao gồm trong má và dưới lưỡi), và ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong cơ, trong vỏ, trong tĩnh mạch và trong da). Sẽ được hiểu rằng đường dùng sẽ phụ thuộc vào tình trạng chung và độ tuổi của đối tượng được điều trị, bản chất của tình trạng bệnh cần được điều trị và thành phần hoạt tính.

Liều lượng hằng ngày của các hợp chất của sáng chế, được tính như bazơ tự do, thích hợp là nằm trong khoảng từ 1,0 đến khoảng 160 mg/ngày, thích hợp hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 100 mg, chẳng hạn ưu tiên là nằm trong khoảng từ 2 đến 55, như từ khoảng 2 đến 15 mg, ví dụ là từ 3 đến 10 mg. Theo một số phương án, liều lượng hằng ngày là nằm trong khoảng từ 0,1 mg đến 500 mg. Theo một số phương án, liều lượng hằng ngày là nằm trong khoảng từ 1 mg đến 500 mg. Theo một số phương án, liều lượng hằng ngày là nằm trong khoảng từ 1 mg đến 400 mg. Theo một số phương án, liều lượng

hằng ngày là nằm trong khoảng từ 1 mg đến 300 mg. Theo một số phương án, liều lượng hằng ngày là nằm trong khoảng từ 1 mg đến 200 mg. Theo một số phương án, liều lượng hằng ngày là nằm trong khoảng từ 1 mg đến 160 mg. Theo một số phương án, liều lượng hằng ngày là nằm trong khoảng từ 1 mg đến 100 mg. Theo một số phương án, liều lượng hằng ngày là nằm trong khoảng từ 1 mg đến 60 mg. Theo một số phương án, liều lượng hằng ngày là nằm trong khoảng từ 2 mg đến 30 mg. Theo một số phương án, liều lượng hằng ngày là nằm trong khoảng từ 2 mg đến 15 mg. Theo một số phương án, liều lượng hằng ngày là nằm trong khoảng từ 3 mg đến 10 mg. Theo một số phương án, liều lượng hằng ngày là khoảng 60 mg. Theo một số phương án, liều lượng hằng ngày là khoảng 50 mg. Theo một số phương án, liều lượng hằng ngày là khoảng 40 mg. Theo một số phương án, liều lượng hằng ngày là khoảng 30 mg. Theo một số phương án, liều lượng hằng ngày là khoảng 20 mg. Theo một số phương án, liều lượng hằng ngày là khoảng 10 mg. Theo một số phương án, liều lượng hằng ngày là khoảng 5 mg. Theo một số phương án, liều lượng hằng ngày là khoảng 3 mg. Theo một số phương án, liều lượng hằng ngày là khoảng 2 mg. Theo một số phương án, liều lượng hằng ngày là khoảng 1 mg.

Đề dùng ngoài đường tiêu hóa như dùng trong tĩnh mạch, trong võ, trong cơ và đường dùng tương tự, liều lượng thông thường bằng khoảng một nửa liều lượng được sử dụng để dùng qua đường miệng.

Các hợp chất của sáng chế nhìn chung được sử dụng dưới dạng chất tự do hoặc dưới dạng muối được dùng của nó. Các ví dụ về các axit hữu cơ và vô cơ thích hợp được mô tả trong bản mô tả.

Theo một số phương án, hợp phần bao gồm cyclodextrin. Theo một số phương án, hợp phần bao gồm cyclodextrin trong nước. Theo một số phương án, cyclodextrin là hydroxypropyl- β -cyclodextrin. Theo một số phương án, hợp phần bao gồm hydroxypropyl- β -cyclodextrin trong nước.

Điều trị các rối loạn

Sáng chế còn liên quan đến sử dụng trong y tế các hợp chất của sáng chế, như để điều trị bệnh ở hệ thần kinh trung ương, bao gồm bệnh tâm thần, cụ thể là bệnh tâm thần phân liệt hoặc các bệnh khác liên quan đến các triệu chứng tâm thần, ví dụ như, bệnh tâm

thần phân liệt, rối loạn dạng phân liệt, rối loạn phân liệt cảm xúc, rối loạn hoang tưởng, rối loạn tâm thần thoáng qua, rối loạn tâm thần chia sẻ cũng như các rối loạn hoặc bệnh tâm thần khác mà xuất hiện cùng với các triệu chứng tâm thần, ví dụ rối loạn lưỡng cực, như cơn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực. Các hợp chất và/hoặc các hợp phần của sáng chế có thể còn được sử dụng trong việc điều trị các rối loạn như các rối loạn được mô tả trong, ví dụ, các patent Mỹ số 5,807,855; 7,648,991; 7,767,683; 7,772,240; 8,076,342; các công bố patent Mỹ số 2008/0269248; 2010/0069676; 2011/0178094; 2011/0207744; WO 2005/016900; EP 0 638 073; và *J. Med. Chem.* 1995, 38, 4380-4392; mỗi tài liệu được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Sáng chế còn liên quan đến việc sử dụng trong y tế các hợp chất của sáng chế dưới dạng trị liệu kết hợp với các tác nhân điều trị khác như những tác nhân được mô tả trong, ví dụ, các patent Mỹ số 5,807,855; 7,648,991; 7,767,683; 7,772,240; 8,076,342; các công bố patent Mỹ số 2008/0269248; 2010/0069676; 2011/0178094; 2011/0207744; WO 2005/016900; EP 0 638 073; và *J. Med. Chem.* 1995, 38, 4380-4392; mỗi tài liệu được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Sẽ nhận ra rằng một hoặc nhiều dấu hiệu của các phương án thực hiện bất kỳ được bộc lộ trong bản mô tả có thể được kết hợp và/hoặc sắp xếp lại trong phạm vi của sáng chế để tạo ra các phương án khác cũng thuộc phạm vi của sáng chế.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra, hoặc có thể biết chắc chắn việc sử dụng không quá thử nghiệm thông thường, nhiều đương lượng theo các phương pháp cụ thể của sáng chế được mô tả trong bản mô tả. Đương lượng này được dự định nằm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Sáng chế được mô tả thêm bằng các ví dụ không làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ được đưa ra dưới đây để tạo điều kiện thuận lợi cho việc hiểu hoàn chỉnh hơn sáng chế. Các ví dụ sau đưa ra các cách thức minh họa về quy trình điều chế và thực hiện sáng chế. Tuy nhiên, phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở các phương án cụ thể được bộc lộ trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế này, mà chỉ cho mục đích minh họa, vì các phương pháp thay thế có thể được sử dụng để thu được các kết quả tương tự.

Việc tinh chế các hợp chất bằng cách sắc ký dùng để chỉ ứng dụng của sắc ký silicagel sử dụng phép sắc ký nhanh thủ công hoặc phép sắc ký nhanh tự động, thông thường được thực hiện bằng cách sử dụng gradien chất rửa giải từ các heptan thành etyl axetat hoặc các hỗn hợp của etyl axetat, trietylamin và metanol.

Mô tả các phương pháp LCMS.

Các Hợp chất (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) và (VII) được đặc trưng bởi LCMS bằng cách sử dụng các phương pháp sau (Bảng 1):

Bảng 1: Phương pháp phân tích LCMS

Phương pháp WXV-AB5, WXV-AB10, và WXV-AB30

Thiết bị	Hệ Agilent 1100 LCMS với thiết bị dò ELS [phương pháp WuXiAB25 hệ Agilent 1200 LCMS với thiết bị dò ELS] Bơm Thiết bị khử khí Thiết bị lấy mẫu tự động đĩa có lỗ Lò cột DAD MSD ELSD	G1311A G1379A G1367A G1316A G1315B G1946C hoặc G1956A [phương pháp WuXiAB25 Alltech ELSD 800 [phương pháp WuXiAB25 Aligent1200]
Cột	YMC ODS-AQ [phương pháp WuXiAB25 Agilent TC-C18]	
	Cỡ hạt Cỡ lỗ Đường kính	5 micromet 12 nm 50 * 2,0 mm ID [phương pháp WuXiAB25 50*2,1 mm ID]
Thể tích tiêm	2 microL	
Nhiệt độ cột	50°C	
Dòng chảy	0,8 mL/phút	
Các pha động	A	TFA 0,1% trong nước
	B Tổng thời gian vận hành Gradien	TFA 0,05% trong axetonitril 4,5 phút tuyến tính
Phát hiện UV	Bước sóng	254 nm
Phát hiện ELSD	Nhiệt độ:	50°C
	Áp suất khí:	3,2 bar

	Thời gian	Gradient
WXV-AB05	0 phút	95% A 5% B
	3,5 phút	0% A 100% B
	3,55 phút	95% A 6% B
WXV-AB10	0 phút	90% A 10% B
	3,4 phút	100% B
	3,5 phút	100% B
	3,51 phút	90% A 10% B
WXV-AB30	0 phút	70% A 30% B
	3,2 phút	0% A 100% B
	3,5 phút	0% A 100%B
	3,55 phút	70% A 30% B
WuXiAB25	0 phút	75% A 25% B
	3,4 phút	0% A 100% B
	4 phút	0% A 100% B
	4,01 phút	75% A 25% B
	4,5 phút	75% A 25% B

Phương pháp 131

Thiết bị	Sciex API150EX được trang bị với nguồn APPI hoạt động theo kiểu ion dương LC-MS được vận hành trên Sciex API150EX được trang bị với nguồn APPI vận hành theo kiểu ion dương. HPLC bao gồm Shimadzu LC10-ADvp bơm LC, SPD-M20A thiết bị dò PDA (vận hành ở 254 nM) và thiết bị kiểm soát hệ thống SCL-10A. Thiết bị lấy mẫu tự động là Gilson 215, Thiết bị lấy mẫu tự động Gilson 215 Lò cột Jones Chromatography 7990R ELSD Sedere Sedex 85	
Cột	Waters Symmetry C-18	
	Cỡ hạt	3,5 micromet
	Đường kính	30 * 4,6 mm ID
Thể tích tiêm	10 microL	
Nhiệt độ cột	60°C	
Dòng chảy	3,0 mL/phút	
Các pha động	A	TFA 0,05% trong nước
	B	TFA 0,05% trong metanol
	Tổng thời gian vận hành	2,8 phút
	Gradient	Không tuyến tính
Phát hiện UV	Bước sóng	254 nm
Phát hiện ELSD	Nhiệt độ:	50°C
	Áp suất khí:	4,4 bar

Thời gian	Gradien
0,01 phút	17% B trong A
0,27 phút	28% B trong A
0,53 phút	39% B trong A
0,80 phút	50% B trong A
1,07 phút	59% B trong A
1,34 phút	68% B trong A
1,60 phút	78% B trong A
1,87 phút	86% B trong A
2,14 phút	93% B trong A
2,38 phút	100% B
2,40 phút	17% B trong A
2,80 phút	17% B trong A

Mô tả các phương pháp HPLC không đối xứng

Độ tinh khiết đồng phân đối ảnh được thử nghiệm trên hệ thống Hewlett Packard seri 1100 được trang bị với thiết bị dò tia điốt và sử dụng ChemStation đối với LC Rev. A.08.03[847]. Các thông số phương pháp HPLC được mô tả trong bảng dưới đây (Bảng 2). Hợp chất (X) có thời gian lưu khoảng 13,6-13,7 phút trong khi các chất đồng phân đối ảnh của nó, 4-((1S,3R)-6-clo-3-phenyl-indan-1-yl)-1,2,2-trimetyl-piperazin, rửa giải trong khoảng thời gian từ 8,5 đến 8,6 phút.

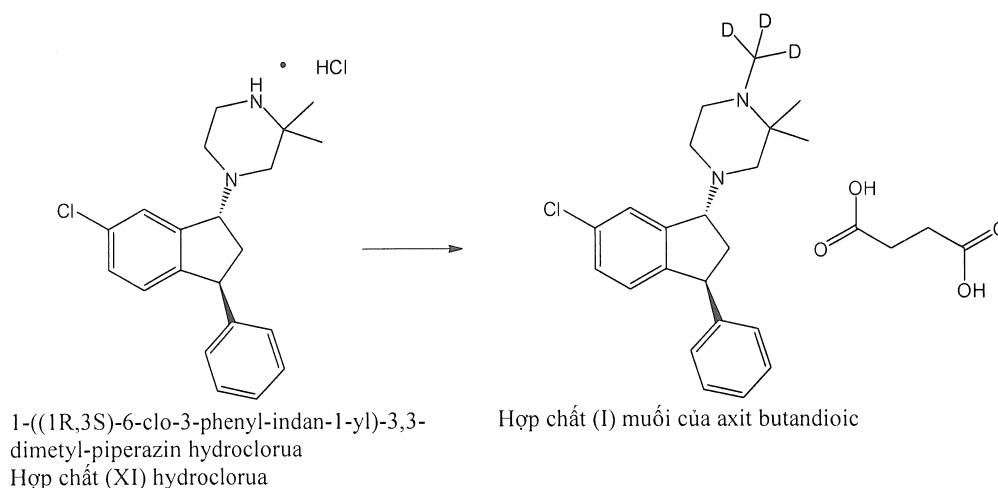
Bảng 2: Các phương pháp để phân tích HPLC không đối xứng

Chuẩn bị mẫu	1-3 mg/mL trong hexan/2-propanol (80/20 thể tích/thể tích)
Cột:	Chiralpak ADH 5microm 250 x 4,6mm
Nhiệt độ cột (°C):	30
Bơm (microL):	5
Phát hiện:	
Bước sóng, Độ rộng dải (nm):	240, 8

Tổng thời gian vận hành	30 phút
Tốc độ dòng chảy (mL.phút ⁻¹):	0,6
Pha động	hexan/2-propanol/dietylamin/axit propionic 90/10/0,2/2

Ví dụ 1: Điều chế hợp chất 4-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl-indan-1-yl)-1-metyl-*d*₃-2,2-dimetyl-piperazin•axit butandioic (Hợp chất (I)•muối của axit butandioic).

Sơ đồ 8. Tổng hợp hợp chất (I).



1-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl-indan-1-yl)-3,3-dimetyl-piperazin hydroclorua (11,1 g) được hòa tan trong hỗn hợp của toluen (74 mL) và nước (74 mL). Điều chế hợp chất 1-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl-indan-1-yl)-3,3-dimetyl-piperazin hydroclorua được bộc lộ trong tài liệu patent (Dahl, Wøhlk Nielsen, Suteu, Robin, Brøsen WO2006/086984 A1; Bang-Andersen, Bøgesø, Jensen, Svane, Dahl, Howells, Lyngsø, Mow WO2005/016901 A1; mỗi tài liệu được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Bổ sung 12,0 M kali hydroxit trong nước (5,38 mL), tetra-*N*-butylamoni bromua (1,42 g), và *d*₃-iodometan (Aldrich catalô số 176036; 2,4 mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt trong phòng trong 18 giờ (Sơ đồ 8). Hỗn hợp này được lọc qua thiết bị lọc bằng thủy tinh vào phễu tách. Chất rắn trên thiết lọc được rửa bằng toluen (50 mL) vào phễu tách. Chiết lỏng chứa nước bằng toluen (100 mL) và các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng dung dịch amoniac chứa nước đặc (100 mL) và sau đó được rửa bằng nước (100 mL) trước khi nó được làm khô bằng natri sulfat, được

lọc, và được cô trong chân không tạo ra dầu màu vàng nhạt. Dầu này được làm lạnh xuống -78°C trong chân không mà làm hóa rắn dầu này. Khi để ấm đến nhiệt độ trong phòng, dầu này trở thành chất bán rắn.

Nguyên liệu này được hòa tan trong axeton (30 mL); trong bình tách, axit butandioic (3,46 g) được tạo huyền phù trong axeton (30 mL) và được làm ấm đến nhiệt độ hồi lưu (không phải tất cả diaxit đều trở thành dung dịch). Bổ sung huyền phù axit vào dung dịch của sản phẩm thô và bổ sung thêm axeton (50 mL) vào phần cặn của axit butandioic và sau đó rót vào dung dịch. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Xuất hiện kết tủa một phần qua đêm, và cô hỗn hợp này trong chân không. Phần cặn được tái hòa tan trong axeton (70 mL) và được làm ấm đến nhiệt độ hồi lưu và được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ.

Lọc hỗn hợp này tạo ra 4-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl-indan-1-yl)-1-metyl-*d*₃-2,2-dimetyl-piperazin•axit butandioic (Hợp chất (I)•muối của axit butandioic; 7,61 g). LC-MS (phương pháp 131): RT(UV) 1,57 phút; độ tinh khiết UV/ELS 100%/100%; khối lượng theo thực tế 358,0. Hợp nhất ba nguyên tử đơteri >99%. Phổ ¹³C NMR được khử ghép proton thể hiện vạch bảy khoảng 36,4 ppm tương ứng với vị trí chuyển hóa M2 được đơteri hóa; tín hiệu này phá vỡ vạch đơn trong phổ NMR ¹³C được khử ghép proton và đơteri. Tất cả các tín hiệu khác là các tín hiệu đơn trong cả hai phổ. Độ tinh khiết quang học của lượng dư chất đồng phân đối ảnh >95%.

Ví dụ 2: Phương pháp khác để điều chế hợp chất 4-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl-indan-1-yl)-1-metyl-*d*₃-2,2-dimetyl-piperazin•axit butandioic (Hợp chất (I)•muối của axit butandioic)

Bazơ tự do của 1-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl-indan-1-yl)-3,3-dimetyl-piperazin được điều chế từ muối hydroclorua tương ứng bằng cách phân tách 23,4 g muối giữa hỗn hợp của nước (100 mL), kali hydroxit đặc chứa nước (40 mL), và toluen (250 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng hỗn hợp của nước (50 mL) và kali hydroxit đặc chứa nước (10 mL). Các lớp chứa nước được thu gom được chiết bằng toluen (75 mL). Các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulfat, được lọc, và được cô trong chân không tạo ra bazơ tự do của hợp chất 1-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl-indan-1-yl)-3,3-dimetyl-piperazin (21,0 g) dưới dạng dầu không màu. Nguyên liệu này được hòa tan trong hỗn hợp của toluen (150 mL) và nước (150 mL), trước khi bổ sung kali hydroxit 12,0 M chứa nước (11,3 mL), tetra-*N*-

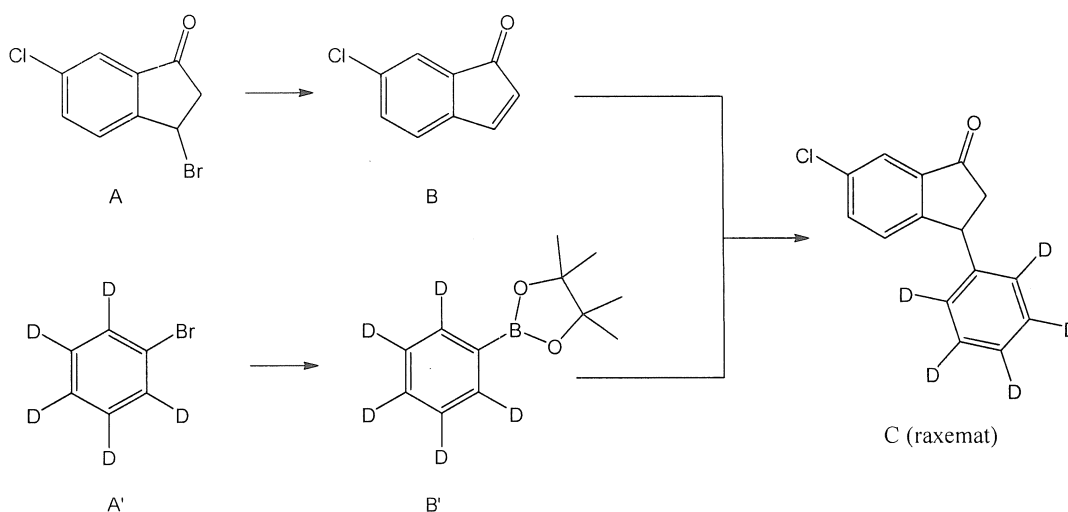
butylamoni bromua (2,98 g), và d_3 -iodometan (4,9 mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ.

Việc xử lý và tinh chế được thực hiện như được mô tả ở trên và tạo ra hợp chất 4-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl-indan-1-yl)-1-metyl- d_3 -2,2-dimetyl-piperazin•axit butandioic (Hợp chất (I))•muối của axit butandioic; 14,34 g; 48,9%).

Ví dụ 3: Điều chế 4-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl- d_5 -indan-1-yl)-1,2,2-trimetyl-piperazin (Hợp chất (II)) và 4-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl- d_5 -indan-1-yl)-1-metyl- d_3 -2,2-dimetyl-piperazin (Hợp chất (IV)).

Bổ sung từng giọt triethylamin (30 mL) vào dung dịch của hợp chất A (57 g) trong tetrahydrofuran (600 mL) trong hơn 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Lọc chất rắn kết tủa và phần dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được tái kết tủa từ dietyl ete để tạo ra hợp chất B (31 g) dưới dạng chất rắn màu vàng. Bổ sung $[Rh(nda)_2]BF_4$ (1,3 g), BINAP triệt quang (2,1 g) và triethylamin (14 mL) vào dung dịch của axit phenyl- d_5 -boronic (25 g) trong 1,4-dioxan/nước (900 mL/ 90 mL), sau đó hỗn hợp phản ứng này được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trong môi trường N_2 . Sau đó, bổ sung hợp chất indenon (19 g), và hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt đến $100^\circ C$ trong 3 giờ. Lọc chất rắn kết tủa. Phần dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký tạo ra indenon có công thức C (10 g).

Sơ đồ 9. Tổng hợp hợp chất C.



13,4 kg 3-bromo-6-clo-indan-1-on (A; để tham khảo về nguyên liệu này, xem: Bøgesø EP 35363 A1 19810909 và Kehler, Juhl, Püschl, WO 2008025361; mỗi tài liệu được đưa vào đây bằng cách viện dẫn) được hòa tan trong tetrahydrofuran (170,8 L), và làm lạnh dung dịch này xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C (Sơ đồ 9). Bổ sung triethylamin (9,1 L) trong hơn 0,5 giờ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong 5 giờ trước khi bổ sung một phần triethylamin nữa (2,48 L) trong hơn 0,5 giờ, và tiếp tục khuấy trong 2 giờ. Lọc hỗn hợp này, và phần dịch lọc được cô xuống còn 30 L trước khi bổ sung *n*-heptan (102 L). Thể tích này giảm xuống còn 60 L. Bổ sung thêm *n*-heptan (203 L), và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Bổ sung silicagel (17,2 kg). Lọc hỗn hợp này, và rửa chất rắn cặn bằng *n*-heptan (100 L). Phần dịch lọc được thu gom được cô xuống còn 30 L và được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong 1 giờ. Ly tâm hỗn hợp này, và chất rắn còn lại được làm khô để tạo ra hợp chất 6-clo-inden-1-on (hợp chất B; 2,42 kg) đủ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo.

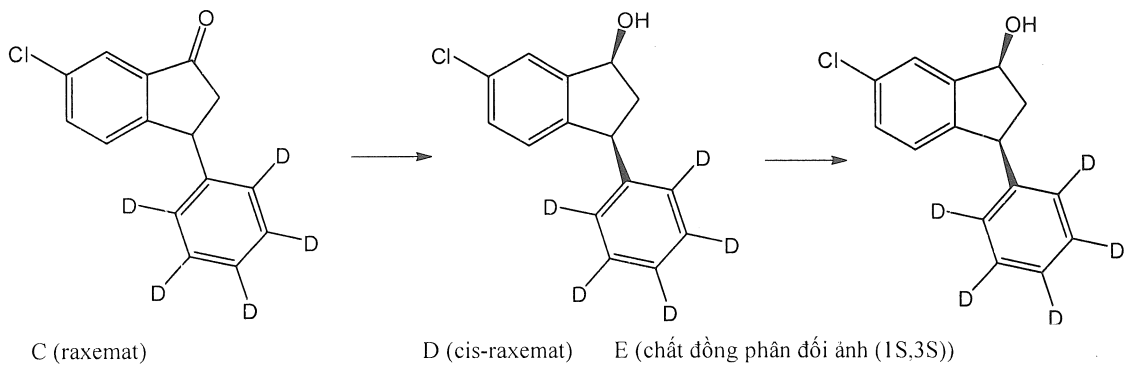
Bổ sung 2-metyl-tetrahydrofuran (85 L) và *N,N*-dimetyl axetamid (12,4 L) vào bình phản ứng, sau đó bổ sung kali axetat (10,9 kg) và bis(pinacolato)dibor (14,8 kg). Khuấy hỗn hợp tạo ra trong 0,5 giờ. Bổ sung Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,91 kg) sau đó bổ sung bromobenzen-*d*₅ (9,0 kg) và 2-metyl-tetrahydrofuran (12,2 L). Gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 đến 85°C trong 3 giờ, trước khi nhiệt độ được giảm xuống nhiệt độ môi trường. Lọc hỗn hợp thô thông qua kieselguhr và silicagel. Rửa bánh lọc bằng 2-metyl-tetrahydrofuran (31 L). Phần dịch lọc được thu gom được cô xuống còn khoảng 25 L trong khi duy trì nhiệt độ dưới 35°C. Bổ sung *n*-Heptan (52 L) và dung dịch NaHCO₃ 7% chứa nước (31 L), và hỗn hợp này được khuấy trong 0,5 giờ. Khuấy lớp hữu cơ bằng dung dịch NaHCO₃ 7% chứa nước (31 L) trong 0,5 giờ. Các lớp chứa nước được thu gom được chiết bằng *n*-heptan (22 L) trong hơn 0,5 giờ. Rửa các chất chiết hữu cơ được thu gom bằng dung dịch NaCl 25% chứa nước (50 L) trong hơn 0,5 giờ. Cô đặc lớp hữu cơ trong khi duy trì nhiệt độ dưới 35°C để tạo ra hợp chất 4,4,5,5-tetrametyl-2-*d*₅-phenyl-[1,3,2]dioxaborolan (hợp chất B'; 10,5 kg) đủ tinh khiết để sử dụng cho bước tiếp theo.

Bổ sung lần lượt 1,4-dioxan (85 L), 6-clo-inden-1-on (hợp chất B; 9,09 kg được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả ở trên), 1,5-xyclooctadien (0,2 L), bis(norbornadien)rodi(I) tetraflororat (0,52 kg), trietylamin (5,5 L), 4,4,5,5-tetrametyl-2-*d*₅-phenyl-[1,3,2]dioxaborolan (hợp chất B'; 6,5 kg), và 1,4-dioxan (26 L) vào bình phản ứng. Gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 48 đến 53°C và được khuấy ở nhiệt độ đó trong 5 giờ. Phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung HCl 2M chứa nước (13 kg). Sau đó, bổ sung *n*-heptan (110 L), metyl *tert*-butyl ete (32 L), và nước (90 L), và khuấy hỗn hợp tạo ra trong 0,3 giờ. Rửa lớp hữu cơ bằng nước (90 L) trong hơn 0,3 giờ. Các lớp chứa nước được thu gom được chiết bằng hỗn hợp của metyl *tert*-butyl ete (30 L) và *n*-heptan (57 L) trong hơn 0,3 giờ. Các lớp hữu cơ được thu gom được lọc qua silicagel (13 kg). Rửa bánh lọc bằng hỗn hợp *n*-heptan và metyl *tert*-butyl ete (19,5 kg) theo tỷ lệ 2:1. Phần dịch lọc được cô xuống còn khoảng 25 L. Bổ sung *n*-Heptan (45 L), và giảm thể tích xuống còn khoảng 25 L. Bổ sung *n*-Heptan (45 L), và giảm thể tích xuống còn khoảng 35 L. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong 3 giờ. Ly tâm hỗn hợp này, và chất rắn còn lại được làm khô để tạo ra hợp chất 6-clo-3-*d*₅-phenyl-indan-1-on triệt quang (hợp chất C; 8,4 kg) đủ tinh khiết để sử dụng cho bước tiếp theo.

Bổ sung tetrahydrofuran (90 L) vào bình phản ứng, sau đó bổ sung nước (10 L) và 6-clo-3-*d*₅-phenyl-indan-1-on (hợp chất C; 7,73 kg) (Sơ đồ 10). Hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ -35 đến -30°C. Bổ sung từng phần natri bohydrua (1,5 kg) trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ -35 đến -30°C. Hỗn hợp tạo ra này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -35 đến -30°C trong 5 giờ trước khi được để ấm đến nhiệt độ môi trường. Natri bohydrua dư được dừng lại bằng cách bổ sung HCl 2M chứa nước (7,6 kg) trong khi duy trì nhiệt độ dưới 45°C. Bổ sung nước (17 L) và metyl *tert*-butyl ete (67 L) và hỗn hợp này được khuấy trong 0,3 giờ. Chiết lớp chứa nước bằng metyl *tert*-butyl ete (39 L) trong hơn 0,3 giờ. Rửa lớp hữu cơ được thu gom bằng nước muối (36 kg) trong hơn 0,3 giờ. Lớp hữu cơ được lọc qua silicagel (6,4 kg). Rửa bánh lọc bằng metyl *tert*-butyl ete (20 L). Phần dịch lọc được thu gom được cô xuống còn khoảng 30 L trong khi duy trì nhiệt độ dưới 45°C. Bổ sung *n*-Heptan (55 L) và hỗn hợp tạo ra này được cô xuống còn khoảng 30 L trong khi duy trì nhiệt độ dưới 45°C.

Hỗn hợp tạo ra này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong 2 giờ. Ly tâm hỗn hợp này, và rửa bánh lọc bằng *n*-heptan (12 L) trước khi nó được ly tâm lần nữa. Chất rắn còn lại được làm khô để tạo ra hợp chất D thô. Hòa tan 4,87 kg nguyên liệu này trong metyl *tert*-butyl ete (20 L) và được làm khô bằng Na₂SO₄ (2 kg) trong hơn 0,25 giờ. Lọc hỗn hợp này, và rửa bánh lọc bằng metyl *tert*-butyl ete (4,4 L). Phần dịch lọc được thu gom được cô xuống còn khoảng 20 L trong khi duy trì nhiệt độ dưới 45°C. Bổ sung *n*-Heptan (32 L) và hỗn hợp này còn khoảng 25L trong khi duy trì nhiệt độ dưới 45°C. Bổ sung *n*-Heptan (16 L) và hỗn hợp này còn khoảng 20 L trong khi duy trì nhiệt độ dưới 45°C. Lọc chất rắn và làm khô để tạo ra hợp chất *cis*-6-clo-3-d₅-phenyl-indan-1-ol triệt quang (hợp chất D; 4,99 kg) đủ tinh khiết để sử dụng cho bước tiếp theo.

Sơ đồ 10. Tổng hợp và phân giải Hợp chất E.



Bổ sung vinyl butyrat (120 mL) và Novozym-435 (15 g) vào dung dịch của *cis*-6-clo-3-d₅-phenyl-indan-1-ol triệt quang (hợp chất D; 50 g) trong 2-isopropoxypropan (200 mL). Hỗn hợp này được giữ ở nhiệt độ môi trường trong 2 ngày. Chất rắn được lọc ra. Phần dịch lọc được làm bay hơi và được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất (1S,3S)-6-clo-3-d₅-phenyl-indan-1-ol (hợp chất E; 13 g) đủ tinh khiết để sử dụng cho bước tiếp theo.

Dung dịch của (1S,3S)-6-clo-3-d₅-phenyl-indan-1-ol (hợp chất E; 7 g) trong THF (100 mL) được xử lý bằng SOCl₂ (6,6 g) ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Hỗn hợp này được rót vào nước lạnh như đá, và được chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc, và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian clorua (7,5 g). 3,5g nguyên liệu này được hòa tan trong 2-butanon (50 mL) và được cho phản ứng với 2,2-dimetyl-piperazin (1,7 g) với sự có mặt

của K_2CO_3 (2,7 g) qua đêm ở nhiệt độ hồi lưu. Chất rắn được lọc ra. Phần dịch lọc được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế trên dụng cụ Shimadzu FRC-10A được lắp cột Synergi C18 (250mm*50mm, 10 microm) sử dụng nước và axetonitril (chứa TFA 0,1%, thể tích/thể tích) làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất 1-((1R,3S)-6-clo-3-*d*₅-phenyl-indan-1-yl)-3,3-dimetyl-piperazin (hợp chất F; 2,6 g) đủ tinh khiết để sử dụng cho bước tiếp theo.

Dung dịch của 1-((1R,3S)-6-clo-3-*d*₅-phenyl-indan-1-yl)-3,3-dimetyl-piperazin (hợp chất F; 2,2 g) trong HCHO/HCOOH (3 mL/3 mL) được hồi lưu qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được phân cách giữa hỗn hợp của etyl axetat và NaOH 10% chứa nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất 4-((1R,3S)-6-clo-3-*d*₅-phenyl-indan-1-yl)-1,2,2-trimetyl-piperazin (Hợp chất (II); 1,89 g). LC-MS (phương pháp WXV-AB05): RT(UV) 2,43 phút; Độ tinh khiết UV/ELS 95,1%/99,6%; khối lượng theo thực tế 360,2. Hợp nhất năm nguyên tử đoteri >95%. Phổ ^{13}C NMR được khử ghép proton thể hiện ba vạch ba khoảng 126,1, 127,2, và 128,2 ppm tương ứng với các vị trí chuyển hóa M3 đã được đoteri hóa; các tín hiệu này đổ ba vạch đơn trong các phổ ^{13}C NMR được khử ghép proton và được khử ghép bằng đoteri. Tất cả các tín hiệu khác là các tín hiệu đơn trong cả hai phổ. Độ tinh khiết quang học của lượng dư chất đồng phân đối ảnh >95%.

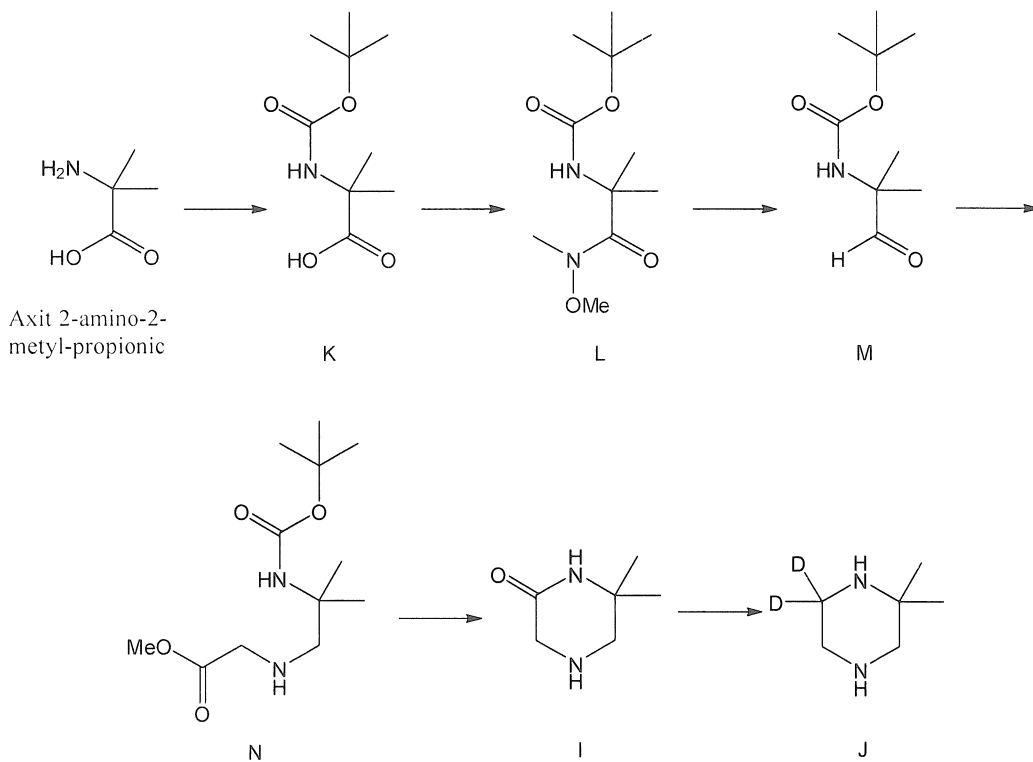
Dung dịch của 1-((1R,3S)-6-clo-3-*d*₅-phenyl-indan-1-yl)-3,3-dimetyl-piperazin (hợp chất F; 3,0 g) trong DCDO/DCOOD (4 mL/4 mL) được hồi lưu qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được phân cách giữa hỗn hợp của etyl axetat và NaOH 10% chứa nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất 4-((1R,3S)-6-clo-3-*d*₅-phenyl-indan-1-yl)-1-*d*₃-metyl-2,2-diimetyl-piperazin (Hợp chất (IV); 2,14 g). LC-MS (phương pháp WXV-AB10): RT(UV) 2,06 phút; Độ tinh khiết UV/ELS 98%/100%; khối lượng theo thực tế 363,3. Hợp nhất tám nguyên tử đoteri >94%. Phổ ^{13}C NMR được khử ghép proton thể hiện vạch bảy khoảng 36,4 ppm tương ứng với vị trí chuyển hóa M2 được đoteri hóa; tín hiệu này phá vỡ vạch đơn trong phổ ^{13}C NMR được khử ghép proton và khử ghép đoteri. Phổ ^{13}C NMR được

khử ghép proton còn thể hiện ba vạch ba khoảng 126,1, 127,2, và 128,2 ppm tương ứng với các vị trí chuyển hóa M3 đã được đơteri hóa; các tín hiệu này đổ ba vạch đơn trong các phổ ^{13}C NMR được khử ghép proton và được khử ghép đơteri. Tất cả các tín hiệu khác là các tín hiệu đơn trong cả hai phổ. Độ tinh khiết quang học của lượng dư chất đồng phân đối ảnh >95%.

Ví dụ 4: Điều chế hợp chất 4-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl-indan-1-yl)-1,2,2-trimetyl-piperazin-6,6- d_2 (Hợp chất (III)), 4-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl-indan-1-yl)-1-metyl- d_3 -2,2-dimetyl-piperazin-6,6- d_2 (Hợp chất (V)), 4-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl- d_5 -indan-1-yl)-1-metyl- d_3 -2,2-dimetyl-piperazin-6,6- d_2 (Hợp chất (VI)), và 4-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl- d_5 -indan-1-yl)-1,2,2-trimetyl-piperazin-6,6- d_2 (Hợp chất (VII)).

Axit 2-amino-2-metyl-propionic (50,0 g) được tạo huyền phù trong hỗn hợp của metanol và triethylamin (9:1, 1,2 L) (Sơ đồ 11). Bổ sung NaOH 1M chứa nước (450 mL) cùng với khuấy cho đến khi tất cả chất rắn được hòa tan. Bổ sung di-tert-butyl dicarbonat (Boc_2O ; 214,0 g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Loại bỏ các chất dễ bay hơi hữu cơ trong chân không. Bổ sung EtOAc (500 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc, sau đó được cô để tạo ra axit 2-*tert*-butoxycarbonylamino-2-metyl-propionic (hợp chất K; 90 g) dưới dạng chất rắn màu trắng, chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Sơ đồ 11. Tổng hợp hợp chất trung gian J.



Hỗn hợp của axit 2-*tert*-butoxycarbonylamino-2-metyl-propionic tạo ra (hợp chất K; 60,0 g) và 1-etyl-3(3-dimetylaminopropyl) carbodiimit hydroclorua (EDC·HCl; 86,4 g) trong diclometan (900 mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường, sau đó bổ sung N,O-dimetyl hydroxylamin hydroclorua (35,3 g) và trietylamin (150 mL). Hỗn hợp tạo ra này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 ngày. Bổ sung nước và hầu hết các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được phân cách giữa hỗn hợp của DCM và NaHCO₃ chứa nước. Rửa lớp hữu cơ bằng HCl 3M chứa nước, sau đó bằng nước muối trước khi nó được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra *tert*-butyl este của axit [1-(metoxy-metyl-carbamoyl)-1-metyl-etyl]-carbamic (hợp chất L; 28,2 g) dưới dạng chất rắn màu trắng đủ tinh khiết để sử dụng cho bước tiếp theo.

Bổ sung lithi nhôm hydrua (7,8 g) vào dung dịch được khuấy của *tert*-butyl este của axit [1-(metoxy-metyl-carbamoyl)-1-metyl-etyl]-carbamic (hợp chất L; 42,0 g) trong dietyl ete khô (1,5 L) ở nhiệt độ -40°C. Sau đó được khuấy ở nhiệt độ đó trong khoảng 5 phút. LiAlH₄ dư được dập tắt bằng dung dịch của kali hydro sulfat trong nước. Hỗn hợp tạo ra này được phân cách giữa EtOAc và HCl 3M chứa nước. Rửa lớp hữu cơ bằng

NaHCO₃ chứa nước bão hòa, làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc, và được cô trong chân không để tạo ra tert-butyl este của axit (1,1-dimetyl-2-oxo-etyl)-carbamic (hợp chất M; 29 g) đủ tinh khiết để sử dụng cho bước tiếp theo.

Metyl este của axit amino-axetic hydroclorua (80,6 g) và Et₃N (160 mL) được hòa tan trong DCM (1000 mL) và được khuấy trong 15 phút để giải phóng amin khỏi muối. Sau đó, bổ sung dung dịch của tert-butyl este của axit 1,1-dimetyl-2-oxo-etyl)-carbamic (hợp chất M; 29,0 g) trong DCM (600 mL). Khuấy hỗn hợp tạo ra trong 0,5 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi bổ sung NaBH(OAc)₃ (102 g) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Bổ sung NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Chiết lớp chứa nước bằng DCM. Các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra metyl este của axit (2-*tert*-butoxycarbonylamino-2-metyl-propylamino)-axetic (hợp chất N; 26,5 g) dưới dạng chất rắn màu trắng, chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

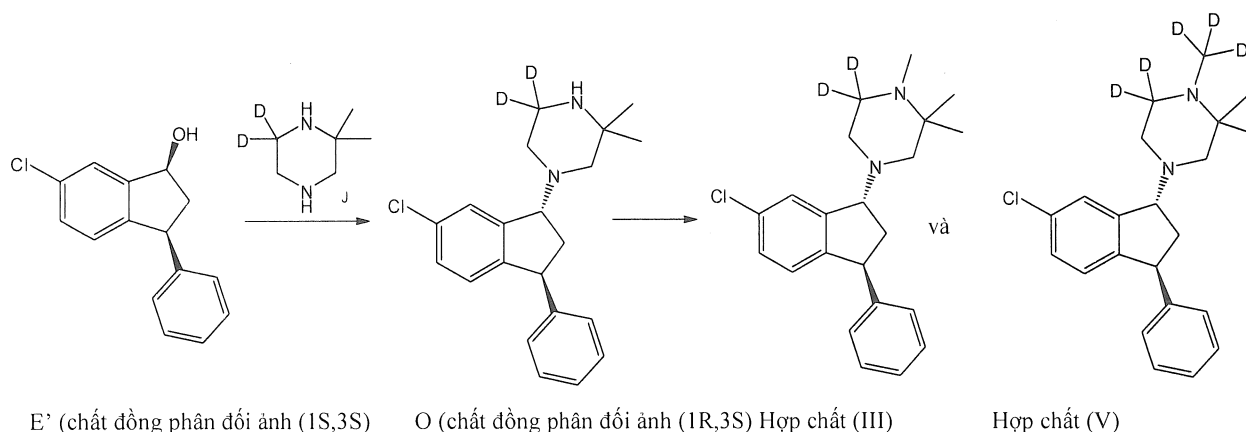
Hỗn hợp của metyl este của axit (2-*tert*-butoxycarbonylamino-2-metyl-propylamino)-axetic (hợp chất N; 26,5 g) trong DCM (800 mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường, bổ sung từng giọt TFA (180 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 40°C trong 5 giờ trước khi nó được cô trong chân không. Phần cặn được phân cách giữa toluen được hòa tan và nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc, và được cô trong chân không. Chất rắn còn thừa được hòa tan trong hỗn hợp của etanol (400 mL) và metanol (90 mL). Bổ sung K₂CO₃ (207 g) và hỗn hợp này được hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung DCM (2500 mL), và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Chất rắn được lọc ra, và phần dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra 6,6-dimetyl-piperazin-2-on (Hợp chất I; 5,85 g) dưới dạng chất rắn màu trắng đủ tinh khiết để sử dụng cho bước tiếp theo.

Dung dịch của 6,6-dimetyl-piperazin-2-on (Hợp chất I; 3,6 g) trong THF (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ 0°C. Sau đó, bổ sung lithi nhôm đoterit hydrua (LiAlD₄; 3,6 g) hỗn hợp này được hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và bổ sung Na₂SO₄. Hỗn hợp này được khuấy trong 0,5 giờ trước khi hầu hết các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong dung dịch bão hòa

của HCl trong EtOAc ở nhiệt độ môi trường trong 0,5 giờ. Lọc chất rắn và làm khô để tạo ra 2,2-*d*₂-6,6-dimetyl-piperazin dưới dạng muối bis-hydroclorua (Hợp chất J·2HCl; 5,3 g) đủ tinh khiết để sử dụng cho bước tiếp theo.

Bổ sung SOCl₂ (4,7 g) vào dung dịch của hợp chất E' (5 g) trong THF (50 mL), và hỗn hợp tạo ra này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường (Sơ đồ 12). Hỗn hợp này được rót vào nước đá và được chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc, và được cô trong chân không để tạo ra clorua tương ứng (5,3 g), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. 3,3 g nguyên liệu này được hòa tan trong 2-butanon (50 mL) và được cho phản ứng với 2,2-*d*₂-6,6-dimetyl-piperazin (Hợp chất J; 3 g) với sự có mặt của K₂CO₃ (8,28 g) qua đêm ở nhiệt độ hồi lưu. Chất rắn được lọc ra. Phần dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế trên dụng cụ Shimadzu FRC-10A được lắp cột Synergy C18 (250mm*50mm, 10 microm) bằng cách sử dụng nước và axetonitril (chứa TFA 0,1%, thể tích/thể tích) làm các chất rửa giải để tạo ra 1-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl-indan-1-yl)-3,3-*d*₂-5,5-dimetyl-piperazin (Hợp chất O; 1,7 g).

Sơ đồ 12. Tổng hợp hợp chất (III) và hợp chất (V).



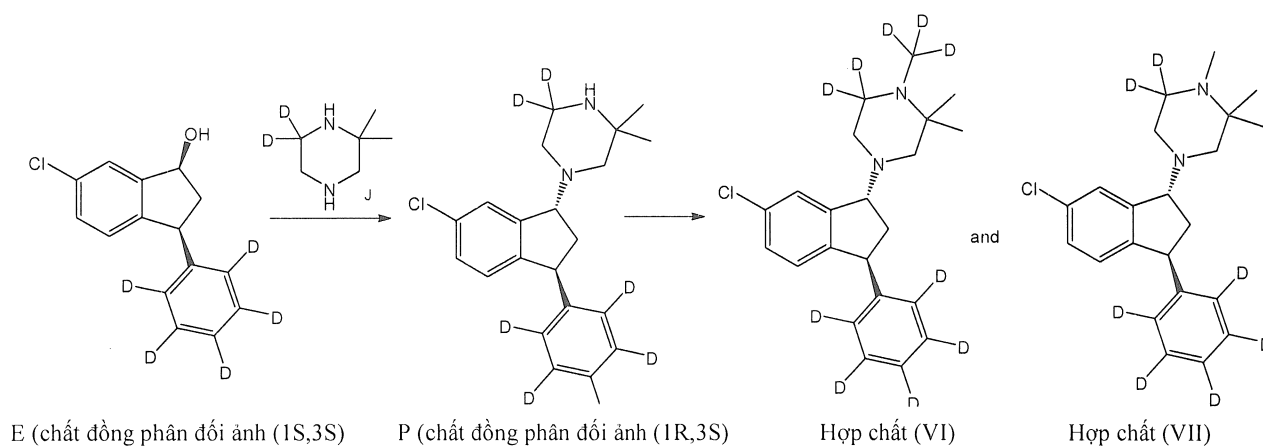
Dung dịch của 1-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl-indan-1-yl)-3,3-*d*₂-5,5-dimetyl-piperazin (Hợp chất O; 0,5 g) trong HCHO/HCOOH (1 mL/1 mL) được hồi lưu qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được phân cách giữa EtOAc và NaOH 10% chứa nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất 4-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl-indan-1-yl)-1,2,2-trimetyl-piperazin-6,6-*d*₂ (Hợp chất

(III); 0,33 g). LC-MS (phương pháp WXV-AB30): RT(UV) 1,42 phút; Độ tinh khiết UV/ELS 100%/100%; khối lượng theo thực tế 357,2. Hợp chất hai nguyên tử đoteri >97%. Phổ ^{13}C NMR được khử ghép proton thể hiện vạch năm khoảng 49,5 ppm tương ứng với vị trí chuyển hóa M1 đã được đoteri hóa; tín hiệu này phá vỡ vạch đơn trong phổ ^{13}C NMR được khử ghép proton và được khử ghép đoteri. Phổ ^{13}C NMR được khử ghép proton còn thể hiện ba vạch ba khoảng 126,1, 127,2, và 128,2 ppm tương ứng với các vị trí chuyển hóa M3 đã được đoteri hóa; các tín hiệu này đổ ba vạch đơn trong các phổ proton và phổ ^{13}C NMR được khử ghép bằng đoteri. Tất cả các tín hiệu khác là các tín hiệu đơn trong cả hai phổ. Độ tinh khiết quang học của lượng dư chất đồng phân đối ảnh >95%.

Dung dịch của 1-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl-indan-1-yl)-3,3- d_2 -5,5-dimethyl-piperazin (Hợp chất O; 0,7 g) trong DCDO/DCOOD (1 mL/1 mL) được hồi lưu qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được phân cách giữa EtOAc và NaOH 10% chứa nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất 4-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl-indan-1-yl)-1-metyl- d_3 -2,2-dimethyl-piperazin-6,6- d_2 (Hợp chất V); 0,49 g). LC-MS (phương pháp WXVAB25): RT(UV) 2,13 phút; Độ tinh khiết UV/ELS 100%/100%; khối lượng theo thực tế 360,2. Hợp nhất năm nguyên tử đoteri >95%. Phổ ^{13}C NMR được khử ghép proton thể hiện vạch bảy khoảng 36,4 ppm tương ứng với vị trí chuyển hóa M2 được đoteri hóa; tín hiệu này phá vỡ vạch đơn trong và phổ ^{13}C NMR được khử ghép proton và được khử ghép đoteri. Phổ ^{13}C NMR được khử ghép proton còn thể hiện vạch năm khoảng 49,5 ppm tương ứng với vị trí chuyển hóa M1 đã được đoteri hóa; tín hiệu này phá vỡ vạch đơn trong phổ ^{13}C NMR được khử ghép proton và được khử ghép đoteri. Tất cả các tín hiệu khác là các tín hiệu đơn trong cả hai phổ. Độ tinh khiết quang học của lượng dư chất đồng phân đối ảnh >95%.

Dung dịch của (1S,3S)-6-clo-3- d_5 -phenyl-indan-1-ol (hợp chất E; 7 g) trong THF (100 mL) được xử lý bằng SOCl_2 (6,6 g) ở nhiệt độ môi trường qua đêm (Sơ đồ 13). Hỗn hợp này được rót vào nước lạnh như đá, và được chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc, và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian clorua (7,5 g).

Sơ đồ 13. Tổng hợp hợp chất (VI) và hợp chất (VII).



1,8 g nguyên liệu này được hòa tan trong 2-butanon (30 mL) và được cho phản ứng với 2,2-*d*₂-6,6-dimetyl-piperazin (Hợp chất J; 1,4 g) với sự có mặt của K₂CO₃ (5,5 g) qua đêm ở nhiệt độ hồi lưu. Chất rắn được lọc ra. Phần dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế trên dụng cụ Shimadzu FRC-10A được lắp cột Synergy C18 (250mm*50mm, 10 microm) sử dụng nước và axetonitril (chứa TFA 0,1%, thể tích/thể tích) làm các chất rửa giải để tạo ra 1-((1R,3S)-6-clo-3-*d*₅-phenyl-indan-1-yl)-3,3-*d*₂-5,5-dimetyl-piperazin (Hợp chất P; 1,7 g).

Dung dịch của 1-((1R,3S)-6-clo-3-*d*₅-phenyl-indan-1-yl)-3,3-*d*₂-5,5-dimetyl-piperazin (Hợp chất P; 1 g) trong DCDO/DCOOD (1,5 mL/1,5 mL) được hồi lưu qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được phân cách giữa EtOAc và NaOH 10% chứa nước. Lốp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel để tạo ra 4-((1R,3S)-6-clo-3-*d*₅-phenyl-indan-1-yl)-1-*d*₃-metyl-2,2-dimetyl-piperazin-6,6-*d*₂ (Hợp chất (VI); 0,55 g). LC-MS (phương pháp WuXiAB25): RT(UV) 2,13 phút; Độ tinh khiết UV/ELS 98,2%/100%; khối lượng theo thực tế 365,2. Hợp nhất mười nguyên tử đơteri >91%. Phổ ¹³C NMR được khử ghép proton thể hiện vạch bảy khoảng 36,4 ppm tương ứng với vị trí chuyển hóa M2 được đơteri hóa; tín hiệu này phá vỡ vạch đơn trong phổ proton và phổ ¹³C NMR được khử ghép đơteri. Phổ ¹³C NMR được khử ghép proton còn thể hiện vạch năm khoảng 49,5 ppm tương ứng với vị trí chuyển hóa M1 đã được đơteri hóa; tín hiệu này phá vỡ vạch đơn trong phổ ¹³C NMR được khử ghép proton và được khử ghép đơteri. Phổ ¹³C NMR được khử ghép proton còn thể hiện ba vạch ba

khoảng 126,1, 127,2, và 128,2 ppm tương ứng với các vị trí chuyển hóa M3 đã được đơteri hóa; các tín hiệu này đồ ba vạch đơn trong các phổ ^{13}C NMR được khử ghép proton và được khử ghép đơteri. Tất cả các tín hiệu khác là các tín hiệu đơn trong cả hai phổ. Độ tinh khiết quang học của lượng dư chất đồng phân đối ảnh >95%.

Dung dịch của 1-((1R,3S)-6-clo-3-*d*₅-phenyl-indan-1-yl)-3,3-*d*₂-5,5-dimetyl-piperazin (Hợp chất P; 0,7 g) trong HCHO/HCOOH (1 mL/1 mL) được hồi lưu qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được phân cách giữa EtOAc và NaOH 10% chứa nước. Lốp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel để tạo ra 4-((1R,3S)-6-clo-3-*d*₅-phenyl-indan-1-yl)-1-metyl-2,2-dimetyl-piperazin-6,6-*d*₂ (Hợp chất (VII); 0,47 g). LC-MS (phương pháp WXV-AB30): RT(UV) 1,33 phút; Độ tinh khiết UV/ELS 97,4%/100%; khối lượng theo thực tế 362,3. Hợp nhất bảy nguyên tử đơteri >93%=. Phổ ^{13}C NMR được khử ghép proton thể hiện vạch năm khoảng 49,5 ppm tương ứng với vị trí chuyển hóa M1 đã được đơteri hóa; tín hiệu này phá vỡ vạch đơn trong phổ proton và phổ ^{13}C NMR được khử ghép đơteri. Phổ ^{13}C NMR được khử ghép proton còn thể hiện ba vạch ba khoảng 126,1, 127,2, và 128,2 ppm tương ứng với các vị trí chuyển hóa M3 đã được đơteri hóa; các tín hiệu này đồ ba vạch đơn trong phổ ^{13}C NMR được khử ghép proton và được khử ghép đơteri. Tất cả các tín hiệu khác là các tín hiệu đơn trong cả hai phổ. Độ tinh khiết quang học của lượng dư chất đồng phân đối ảnh >95%.

Ví dụ 5: Mô tả việc xác định NMR của (các) vị trí mang đơteri không phải là hydro

Phổ NMR được ghi trên phổ kế Bruker 600-Avance-III được trang bị 5 mm que thăm lạnh TCI vận hành ở 150,91 MHz đối với ^{13}C . Dung môi CDCl_3 được dùng làm tham chiếu trong cho các thử nghiệm được khử ghép proton, trong khi các phổ được khử ghép đơteri có công proton và ngược được ghi sử dụng khóa công. Sự khác biệt giữa hai phổ đối với các hợp chất của sáng chế xác định (các) vị trí của các nguyên tử đơteri. Khi kết hợp thông tin này được tóm tắt trong bảng dưới đây (Bảng 3) với các số liệu phép đo phổ khối phun điện tử đã xác định được mức độ của sự đơteri hóa, các cấu trúc của các hợp chất của sáng chế có thể được gán không rõ ràng.

Bảng 3: Các số liệu cacbon NMR đối với các hợp chất.

Hợp chất	M2 (nhóm metyl @ ~36,4 ppm)		M1 (nhóm metylen@ ~49,5 ppm)		M3 (nhóm phenyl @ ~126,1 ppm, ~127,2 (2C), và ~128,2 (2C))	
	¹³ C NMR được khử ghép proton	¹³ C NMR được khử ghép proton và đơteri	¹³ C NMR được khử ghép proton	¹³ C NMR được khử ghép proton và đơteri	¹³ C NMR được khử ghép proton	¹³ C NMR được khử ghép proton và đơteri
(I)	vạch bảy	vạch đơn	vạch đơn	vạch đơn	các vạch đơn	các vạch đơn
(II)	vạch đơn	vạch đơn	vạch đơn	vạch đơn	3 vạch ba	3 vạch đơn
(III)	vạch đơn	vạch đơn	vạch năm	vạch đơn	3 vạch đơn	3 vạch đơn
(IV)	vạch bảy	vạch đơn	vạch đơn	vạch đơn	3 vạch ba	3 vạch đơn
(V)	vạch bảy	vạch đơn	vạch năm	vạch đơn	3 vạch đơn	3 vạch đơn
(VI)	vạch bảy	vạch đơn	vạch năm	vạch đơn	3 vạch ba	3 vạch đơn
(VII)	vạch đơn	vạch đơn	vạch năm	vạch đơn	3 vạch ba	3 vạch đơn

Chỉ các dấu hiệu NMR mà ‘thay đổi’ là do sự có mặt của D không phải là H trong các hợp chất của sáng chế được bao gồm trong Bảng này.

Các vùng liên quan của phổ NMR được khử ghép proton ^{13}C (phổ thấp hơn) và được khử ghép proton và đơteri ^{13}C (phổ phía trên) của hợp chất (II) và hợp chất (V) được thể hiện trên Fig.3 là các ví dụ minh họa. Các vùng được chọn của phổ ^{13}C NMR được khử ghép proton và khử ghép proton và đơteri của hợp chất (II) [Fig. 3A] và hợp chất (V) [Fig. 3B].

Ví dụ 6: Mô tả phép đo phổ khối phun điện tử để xác định mức độ của sự đơteri hóa

Dụng cụ: Phổ khối của các dung dịch axit chứa nước của các hợp chất thu được trên phép đo phổ khối bốn cực Hewlett Packard model 1100 LC-MSD. Phép sắc ký chất lỏng được thực hiện trên hệ Agilent 1100 HPLC kết hợp với phổ khối kế.

Thử nghiệm: Các dung dịch của các mẫu được tạo ra bằng cách hòa tan khoảng 2 mg cơ chất trong 2 mL metanol + 18 mL amoni format 10 mM, độ pH=3,0. Sau đó các dung dịch này được pha loãng 100 lần trước khi phân tích. Để đạt được đỉnh “sạch”, các mẫu được sắc ký sử dụng cột Waters X-bridge C18, 3,5 microm (150x2,1mm), và axit trifloaxetic 0,1% / axetonitril theo tỷ lệ 50/50 làm pha động. Quy trình này tạo ra một đỉnh của hợp chất quan tâm rửa giải ở khoảng 3,6 phút, chứa cả hai hợp chất được đơteri hóa của sáng chế cũng như lượng nhỏ của các loài thiếu đơteri. Phổ khối thu được từ các đỉnh này được dùng để đánh giá sự hình thành loài của các phân tử đích. Các kết quả được phân tích theo phần trăm của tổng khối lượng của chất, bổ sung lên đến 100%. Hiệu nghiệm thực tế của các hợp chất không được phân tích, chỉ hàm lượng tương đối của các loài thiếu đơteri.

Để làm ví dụ minh họa, phổ khối của hợp chất (IV) được thể hiện trên Fig.4. Kiểu đồng vị của hợp chất được proton hóa (V) $[\text{M}+\text{H}]^+$ với khối lượng 363,1u (362,1u + 1,0u) và các ion đồng vị 363,1u, 364,1u, 365,1u và 366,1u là theo tỷ lệ 100: 25,3 : 34,9 : 7,9; tính toán đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{ClD}_8$ cho thấy tỷ lệ 100: 25,2: 34,9: 8,3. Ngoài ra, các chất tương tự D_7 và các chất tương tự D_3 được theo dõi lần lượt ở các khối lượng 362,1u và 358,1u. Các tín hiệu ở 364u, 365u và 366u ban đầu là do các phân tử được proton hóa chứa các chất đồng vị ^{13}C và/hoặc ^{37}Cl thay cho ^{12}C và ^{35}Cl (do sự phân bố tự nhiên). Số liệu này cho thấy rằng hợp nhất tám nguyên tử đơteri là lớn hơn 94%.

Ví dụ 7: Phân tích liên kết theo thử nghiệm

Mô tả phân tích liên kết D₂ ở người

Phân tích được thực hiện như liên kết cạnh tranh dựa trên SPA trong 50 mM đệm thử nghiệm Tris, độ pH=7,4 chứa 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 4 mM MgCl₂, 1,5 mM CaCl₂, 1 mM EDTA.

1,5 nM ³H-racloprid (Perkin Elmer, NET 975) được trộn với hợp chất thử nghiệm trước khi bổ sung 20 microg của chế phẩm màng thụ thể D₂ ở người được đồng nhất hóa và 0,25 mg hạt SPA (WGA RPNQ 0001, Amersham) với tổng thể tích là 90 microL. Các đĩa thử nghiệm ở trong điều kiện khuấy được ủ trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được đếm trong thiết bị đếm nhấp nháy (TriLux, Wallac). Tổng liên kết, bao gồm khoảng 15% phối tử phóng xạ được bổ sung, được xác định bằng cách sử dụng đệm thử nghiệm, trong khi liên kết không đặc hiệu được xác định với sự có mặt của 10 microM haloperidol. Liên kết không đặc hiệu cấu thành khoảng 10% tổng liên kết.

Các điểm số liệu được biểu hiện theo phần trăm của liên kết đặc hiệu của ³H-Racloprid và các giá trị IC₅₀ (nồng độ làm ức chế 50 phần trăm của liên kết đặc hiệu ³H-racloprid) được xác định bằng cách phân tích hồi quy không tuyến tính sử dụng điều chỉnh đường cong độ dốc biến đổi theo xich-ma. Hằng số phân ly (K_i) được tính từ phương trình Cheng Prusoff ($K_i = IC_{50}/(1+(L/K_D))$), trong đó nồng độ của phối tử phóng xạ tự do L là gần giống nồng độ của ³H-racloprid được bổ sung trong thử nghiệm. K_D của ³H-racloprid được xác định bằng 1,5 nM từ hai thử nghiệm bão hòa độc lập mỗi thử nghiệm được thực hiện bằng ba phiên bản xác định.

Mô tả thử nghiệm liên kết D₁ ở người

Thử nghiệm này được thực hiện như liên kết cạnh tranh dựa trên SPA trong 50 mM đệm thử nghiệm Tris, độ pH=7,4, chứa 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 4 mM MgCl₂, 1,5 mM CaCl₂, 1 mM EDTA. Khoảng 1 nM ³H-SCH23390 (Perkin Elmer, NET 930) được trộn với hợp chất thử nghiệm trước khi bổ sung 2,5 microg của chế phẩm màng thụ thể D₁ ở người được làm đồng nhất và 0,25 mg hạt SPA (WGA RPNQ 0001, Amersham) với tổng thể tích bằng 60 microL.

Các đĩa thử nghiệm là trong điều kiện khuấy được ủ trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng trước khi các đĩa được ly tâm và sau đó được đếm trong thiết bị đếm nhấp nháy

(TriLux, Wallac). Tổng liên kết, bao gồm khoảng 15% phối tử phóng xạ được bổ sung, được xác định bằng cách sử dụng đệm thử nghiệm trong khi liên kết không đặc hiệu được xác định với sự có mặt của 10 microM haloperidol.

Các điểm số liệu được thể hiện theo phần trăm của liên kết đặc hiệu và các giá trị IC_{50} (nồng độ làm ức chế 50 phần trăm liên kết đặc hiệu) và được xác định bằng cách phân tích hồi quy không tuyến tính sử dụng điều chỉnh đường cong độ dốc biến đổi theo xích ma. Hằng số phân ly (K_i) được tính từ phương trình Cheng Prusoff ($K_i = IC_{50}/(1+(L/K_D))$), trong đó nồng độ của phối tử phóng xạ tự do L gần giống với nồng độ của phối tử phóng xạ được bổ sung trong thử nghiệm này.

Mô tả liên kết 5-HT_{2A} ở người

Thử nghiệm này được tiến hành ở phòng thí nghiệm Cerep Contract Laboratories (Cat. ref. # 471).

Hợp chất (I) còn được thử nghiệm trong sự thiết lập *in vivo* chứng minh hiệu quả chính của hợp chất. Bằng cách liên kết *in vivo*, ái lực *in vivo* của hợp chất đối với các thụ thể D₂ được đánh giá và quan sát thấy sự chiếm giữ đích là 60%. Sự chiếm giữ của thụ thể D₂ có liên kết chặt chẽ với các tác động chống bệnh tâm thần ở các mẫu động vật và ở các bệnh nhân.

Mô tả liên kết *in vivo* đối với thụ thể D₂ trong não chuột

Liên kết *in vivo* được thực hiện theo Andersen et al (Eur J Pharmacol, (1987) 144:1-6; được đưa vào đây bằng cách viện dẫn) với vài biến đổi (Kapur S. et al, J Pharm Exp Ther, 2003, 305, 625 – 631; được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Tóm lại, 6 con chuột (chuột Wistar đực, 180-200 g) đã được xử lý bằng 20 mg/kg hợp chất thử nghiệm dưới da 30 phút trước khi nhận 9,4 micro Ci [³H]-racloprid trong tĩnh mạch qua tĩnh mạch đuôi.

15 phút sau khi tiêm phối tử phóng xạ các con chuột bị giết chết bằng cách làm trật khớp cổ, não được lấy nhanh ra và thể vân và tiểu não được cắt ra và được làm đồng nhất trong 5 mL (tiểu não trong 20 mL) chất đệm lạnh như đá (50 mM K₃PO₄, độ pH=7,4). 1,0 mL chất đồng nhất được lọc qua thiết bị lọc Whatman GF/C được ngâm PEI 0,1%. Quá trình này được hoàn thành trong 60 giây sau thủ thuật cắt đầu. Thiết bị lọc được rửa 2 lần

bằng 5 mL chất đệm lạnh như đá và được đếm trong thiết bị đếm nhấp nháy. Một nhóm động vật được xử lý bằng tá dược lỏng được sử dụng để xác định tổng liên kết [³H]-racloprid trong thể vân và liên kết không đặc hiệu trong tiểu não. Chất đồng nhất được đo đối với hàm lượng protein bằng thử nghiệm xác định protein BCA (Smith P.K. et al (1985) Anal. Biochem., 150: 6-85; được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

Ví dụ 8: Nghiên cứu sự chuyển hóa của 4-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl-indan-1-yl)-1,2,2-trimetyl-piperazin (Hợp chất (X)) và 4-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl-indan-1-yl)-1-metyl-*d*₃-2,2-dimetyl-piperazin (Hợp chất (I))

Các tế bào gan của chó được bảo quản lạnh (chó Beagle đực) (1 triệu tế bào/mL trong huyền phù, 50 microL/lỗ) được ủ trước trong 15 phút trong đĩa có 96 lỗ ở 37°C bề nước DMEM glucoza cao được đệm với 1M HEPES. Huyền phù tế bào được bổ sung 50 microL hợp chất thử nghiệm (nồng độ cuối cùng của hợp chất 4-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl-indan-1-yl)-1,2,2-trimetyl-piperazin (Hợp chất (X)) hoặc 4-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl-indan-1-yl)-1-metyl-*d*₃-2,2-dimetyl-piperazin (Hợp chất (I)) bằng 0,1 hoặc 1 microM và được ủ thêm trong 0, 15, 45, 75 và 120 phút. Phản ứng này được ngừng bằng cách bổ sung 100 microL axetonitril vào huyền phù tế bào, và các mẫu này sau đó được loại bỏ để phân tích LC-MS của chất chuyển hóa desmetyl (Hợp chất (XI)). Các số liệu được thể hiện dưới dạng vùng MS so với chuẩn trong.

Các kết quả (Fig.5 và Fig.6) cho thấy là khối lượng của chất chuyển hóa desmetyl (Hợp chất (XI)) được tạo ra trong các tế bào gan của chó được bảo quản lạnh là thấp hơn so với dạng đã được đơteri hóa (Hợp chất (I)) so với hợp chất gốc (Hợp chất (X)), cả hai ở nồng độ 0,1 micro M (Fig.5) và ở nồng độ bằng 1 micro M (Fig.6).

Ví dụ 9: Thử nghiệm dược lý của các hợp chất.

4-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl-indan-1-yl)-1-*d*₃-metyl-2,2-dimetyl-piperazin (Hợp chất (I)):

4-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl-indan-1-yl)-1-*d*₃-metyl-2,2-dimetyl-piperazin (Hợp chất (I)) được thử nghiệm trong ba thử nghiệm *in vitro* đối với ái lực dopamin D₁, dopamin D₂ và serotonin 5-HT_{2A}.

Các thử nghiệm được tiến hành như trong thử nghiệm liên kết phân đoạn. Các kết quả thử nghiệm thể hiện các ái lực sau đối với 4-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl-indan-1-yl)-1-methyl-*d*₃-2,2-dimetyl-piperazin:

D₁: K_i log trung bình = 7,5 nM (pK_i 0,88 +/- 0,15)

D₂ : K_i log trung bình = 34 nM (pK_i 1,54 +/- 0,11)

5HT_{2A}: IC₅₀ = 1,14 nM

Các ái lực liên kết này chỉ ra rằng Hợp chất (I) có hoạt tính sinh học phù hợp để tạo ra tác dụng chống bệnh tâm thần.

Thử nghiệm dược lý của hợp chất (II) và hợp chất (IV)

Các thử nghiệm này được tiến hành như được mô tả trong phần “Thử nghiệm liên kết”. Các kết quả thử nghiệm đối với hai hợp chất được đưa ra dưới đây.

Các Hợp chất (II) và hợp chất (IV) đã được thử nghiệm trong hai thử nghiệm *in vitro* đối với ái lực dopamin D₁ và dopamin D₂.

Hợp chất (IV):

D₁: K_i log trung bình = 26,1 nM (pK_i 1,42 +/- 0,03)

D₂ : K_i log trung bình = 26,7 nM (pK_i 1,43 +/- 0,04)

Hợp chất (II):

D₁: K_i log trung bình = 23,2 nM (pK_i 1,37 +/- 0,03)

D₂ : K_i log trung bình = 26,5 nM (pK_i 1,42 +/- 0,03)

Các ái lực liên kết này chỉ ra rằng Hợp chất (II) và (IV) có hoạt tính sinh học thích hợp để tạo ra hiệu quả chống bệnh tâm thần.

Hợp chất (II) và (IV) cũng được thử nghiệm trong *in vivo* thiết lập chứng minh hiệu quả trung tâm của hợp chất. Bằng cách liên kết *in vivo*, ái lực *in vivo* của hợp chất đối với các thụ thể D₂ được đánh giá và sự chiếm giữ của 70% (Hợp chất (IV)) và 75% (Hợp chất (II)) của đích được quan sát. Sự chiếm giữ của các thụ thể D₂ được liên kết chặt chẽ với các tác động chống bệnh tâm thần trong các mô hình động vật và ở các bệnh nhân.

Các Hợp chất (I) – (VII) và (X) đã được thử nghiệm trong phân tích từng mặt ở Cerep Contract Laboratories (Cat. Refs. # 44, 46 và 471). Các kết quả của liên kết thụ thể được liệt kê trong Bảng 4.

Bảng 4. Liên kết của các hợp chất với D₁, D₂ và 5-HT_{2A}.

Hợp chất	Liên kết thụ thể D ₁ thay	Liên kết thụ thể D ₂ thay	5-HT _{2A} ở người (IC ₅₀)
	thể ở người (K _i)	thể ở người (K _i)	
(I)	0,10 nM	7,6 nM	0,37 nM; 1,14 nM*
(II)	0,20 nM	6,8 nM	1,1 nM
(III)	0,36 nM	7,6 nM	1,1 nM
(IV)	0,05 nM	10 nM	0,25 nM
(V)	0,10 nM	4,8 nM	0,61 nM
(VI)	0,10 nM	3,7 nM	0,24 nM
(VII)	0,14 nM	5,2 nM	0,33 nM
(X)	0,22 nM	7 nM	0,79 nM

* Hợp chất (I) được thử nghiệm hai lần trong thử nghiệm này.

Ví dụ 10: Nghiên cứu sự chuyển hóa trong các vi lập thể gan ở người được thu gom (HLM)

Các vi lập thể gan ở người được thu gom (50 người cho, từ Xenotech) đã được ủ với 1 microM hoặc 10 microM hợp chất ở nhiệt độ 37°C. Hỗn hợp ủ chứa 50 mM Tris-HCl, 154 mM KCl, 5 mM MgCl₂ và hệ tái tạo NADPH (1 mM NADP⁺, 5 mM axit isoxitric, 1 đơn vị/mL isoxitric dehydrogenaza, từ Sigma-Aldrich). Nồng độ protein là 0,2 mg/mL và thể tích cuối cùng là 0,5 mL. Sau 10 phút ủ trước, phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung hợp chất. Sau 0, 15, 30, 60, 90, 120 và 180 phút, các phản ứng được chấm dứt bằng cách chuyển phân đoạn dưới tế bào vào 0,5 mL chất phản ứng làm ngừng chứa

chuẩn trong. Các lần ủ được tiến hành trong ba phiên bản. Các mẫu được ly tâm ở tốc độ 40000 m/s² (4°C, 15 phút) và các dịch nổi được phân tích bằng HPLC-MS/MS. Các số liệu được biểu hiện dưới dạng vùng MS so với chuẩn trong.

Các kết quả được thể hiện dưới dạng kết quả trung bình của những lần xác định ba phiên bản \pm SD. Fig.7 và Fig.8 cho thấy khối lượng của chất chuyển hóa desmetyl được sản sinh trong các vi thể gan ở người là thấp hơn so với dạng đã được đoteri hóa (Hợp chất (II) và hợp chất (IV)) so với hợp chất không được đoteri hóa (Hợp chất (X)), cả hai ở nồng độ 1 microM (Fig.7) và ở nồng độ bằng 10 microM (Fig.8). Các kết quả đối với hợp chất (III) được thể hiện trên Fig.9. Các kết quả đối với các Hợp chất (V) – (VII) được thể hiện trong các hình vẽ từ Fig.10 đến Fig.12, một cách tương ứng. Các chất chuyển hóa desmetyl của các Hợp chất (II), (IV) và (X) lần lượt là các Hợp chất (XX) và (XI) (xem Fig.13).

Các nghiên cứu sử dụng CYP2C19 và CYP3A4 ở gan người tái tổ hợp

Các isoenzym CYP2C19 hoặc CYP3A4 ở gan người tái tổ hợp (từ BD biosciences) đã được ủ với 1 microM hoặc 10 microM Hợp chất (X), hợp chất (II) hoặc Hợp chất (IV) ở nhiệt độ 37°C. Hỗn hợp ủ chứa 50 mM Tris-HCl, 154 mM KCl, 5 mM MgCl₂ và hệ tái tạo NADPH (1 mM NADP⁺, 5 mM axit isocitric, 1 đơn vị/mL isocitric dehydrogenaza, từ Sigma-Aldrich). Nồng độ protein là 0,5 mg/mL và thể tích cuối cùng là 0,5 mL. Sau khi ủ trước 10 phút, phản ứng này được bắt đầu bằng cách bổ sung Hợp chất (X), hợp chất (II) và/hoặc Hợp chất (IV). Sau 0, 15, 30, 60, 90, 120 và 180 phút, các phản ứng được chấm dứt bằng cách chuyển phân đoạn dưới tế bào vào 0,5 mL chất phản ứng làm ngừng chứa chuẩn trong. Các lần ủ được tiến hành trong ba phiên bản. Các mẫu được ly tâm ở tốc độ 40000 m/s² (4°C, 15 phút) và các dịch nổi được phân tích bằng HPLC-MS/MS. Các số liệu được biểu hiện dưới dạng vùng MS so với chuẩn trong.

Các kết quả (Fig.14 và Fig.15) thể hiện là khối lượng của chất chuyển hóa desmetyl được sản sinh sau khi ủ với các enzym CYP2C19 ở gan người tái tổ hợp là thấp hơn so với dạng đã được đoteri hóa (Hợp chất (II) và hợp chất (IV)) so với hợp chất không được đoteri hóa (Hợp chất (X)), cả hai ở nồng độ 10 micro M (Fig.14, hợp chất (II)) và ở nồng độ bằng 1 micro M (Fig.15, hợp chất (IV)). Các kết quả tương ứng thu

được đối với hợp chất (II) ở nồng độ bằng 1 micro M và đối với hợp chất (IV) ở nồng độ bằng 10 micro M.

Tương ứng, khối lượng của chất chuyển hóa desmetyl được sản sinh bằng cách ủ với các enzym CYP3A4 ở gan người tái tổ hợp là thấp hơn so với dạng đã được đơteri hóa (Hợp chất (II) và (IV)) so với hợp chất không được đơteri hóa (Hợp chất (X)), cả hai ở nồng độ 1 micro M và 10 micro M.

Ví dụ 11: Dược lý của hợp chất (IV).

Tăng động do PCP gây ra

Liều hợp chất (IV) làm đảo ngược tính tăng động do PCP gây ra ở chuột nhắt, cho thấy hiệu quả chống loạn tâm thần (Fig.16). Hợp chất (IV) tartrat được sử dụng dưới da (dưới da) 30 phút trước khi thử nghiệm. PCP hydroclorua (2,3 mg/kg) được sử dụng dưới da chỉ trước khi thử nghiệm. Hoạt động vận động được xác định trong 60 phút là số phá chùm tia ánh sáng (số đếm). Trong mỗi nhóm sử dụng tám đến 16 con chuột đực. ## thể hiện $P < 0,01$ so với Vehicle-PCP (Phân tích một chiều về sự khác biệt [ANOVA] sau đó là thử nghiệm Bonferroni post-hoc). PCP là các thụ thể NMDA phong bế và như vậy được dùng làm mô hình trạng thái giảm gây tiết glutamat liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt. PCP tạo ra tác dụng hành vi ở những động vật có xu hướng hồi tưởng của các triệu chứng dương tính, âm tính và nhận thức ở các bệnh nhân bị bệnh tâm thần phân liệt (Jentsch, J.D. and Roth, R. H. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20: 201-225; được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Tính tăng động do PCP gây ra thường được sử dụng làm thử nghiệm để đánh giá hợp chất chống loạn tâm thần (Jackson, D.M. et al., *Pharmacol Biochem Behav.* 1994; 48: 465-471; được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

Chúng giữ nguyên thể

Chúng giữ nguyên thể được cho là phản ánh sự ức chế khả năng để bắt đầu phản ứng hành vi do thuốc gây ra. Thử nghiệm chúng giữ nguyên thể ở các con chuột là thử nghiệm sàng lọc phổ biến tiền lâm sàng và được sử dụng rộng rãi về khả năng EPS của các thuốc chống loạn tâm thần hiệu nghiệm. Mặc dù chúng giữ nguyên thể thường được đánh giá sau khi sử dụng thuốc cấp tính, những thử nghiệm này đã chứng minh được rằng yếu tố dự báo đáng tin cậy về xu hướng của thuốc chống loạn tâm thần để tạo ra EPS (tức

là, bệnh Parkinson già, loạn trương lực cơ) ở người (Elliott, P.J. et al, *J. Neural. Transm. Park. Dis.Dement. Sect.* 1990; 2: 79-89; được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

Chứng giữ nguyên thể được gây ra phụ thuộc vào liều hợp chất (IV) ở các con chuột gọi lên về trách nhiệm của EPS. Liều hữu hiệu tối thiểu gây ra chứng giữ nguyên thể là 10 mg/kg (Fig.17). Hợp chất (IV) tartrat được sử dụng dưới da 30 phút trước khi thử nghiệm. Ở mỗi nhóm, sử dụng tám con chuột đực Sprague Dawley. # biểu thị $P < 0,05$, ## biểu thị $P < 0,01$ so với tá dược lỏng (ANOVA một chiều sau đó là thử nghiệm post-hoc Bonferroni). Liều này cao hơn gấp 100 lần so với liều chỉ ra hoạt động chống bệnh tâm thần (Fig.16).

Ví dụ 12: Các nghiên cứu dược động học ở người.

Dược động học của hợp chất (IV) và hợp chất (X) được so sánh trong một nghiên cứu nhiều liều uống ở những nam giới trẻ khỏe. Những người tham gia nghiên cứu đã nhận được các liều hằng ngày là 3 mg hợp chất (IV) và 3 mg hợp chất (X) trong 18 ngày và các mẫu máu được thu thập trong 24 giờ (một khoảng thời gian dùng thuốc) sau liều cuối cùng để đo mức độ phơi nhiễm của cả hai hợp chất và các chất chuyển hóa được khử methyl hóa của chúng, lần lượt là hợp chất (XX) và hợp chất (XI).

Đối với tất cả những người tham gia nghiên cứu, vùng dưới đường cong thời gian-nồng độ huyết tương trong khoảng thời gian dùng thuốc (AUC 0-24) đối với hợp chất (IV) là cao hơn so với khoảng thời gian dùng thuốc đối với hợp chất (X), có nghĩa là 104 giờ*ng/mL so với 98 giờ*ng/mL. Một sự thay đổi nhất quán theo hướng ngược lại đã được quan sát đối với các chất chuyển hóa khử methyl hóa với AUC 0-24 trung bình lần lượt bằng 117 giờ*ng/mL và 120 giờ*ng/ml đối với hợp chất (XX) và hợp chất (XI).

Ví dụ 13: Tổng hợp chất đồng phân đối ảnh chọn lọc có xúc tác của hợp chất trung gian keton.

Ví dụ này mô tả việc tổng hợp hợp chất (S)-6-clo-3-phenyl(*d*₅)-indan-1-on, hợp chất (XV), và (S)-6-clo-3-phenyl-indan-1-on, hợp chất (XVIII).

(S)-6-clo-3-phenyl(*d*₅)-indan-1-on, hợp chất (XV), đã chứng tỏ là khối liên kết có giá trị trong việc tổng hợp các biến thể được đơteri hóa của hợp chất (X), trong đó nhóm phenyl tự do được đơteri hóa.

Thử nghiệm chung

Trừ khi có quy định khác, tất cả các phản ứng được tiến hành trong môi trường nito. Các phản ứng được theo dõi bằng cách phân tích sắc ký lớp mỏng (TLC) và LC-MS. Tất cả các chất phản ứng được mua và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Các chấm được nhìn thấy bằng cách ánh sáng cực tím (UV) (254 nm) tiếp xúc với, hoặc bằng cách nhuộm màu với dung dịch axit phosphomolybdenic 5% (PMA) trong etanol hoặc kali permanganat bazơ chứa nước (KMnO₄) và sau đó gia nhiệt. Sắc ký cột được tiến hành bằng cách sử dụng Merck C60 (40-63 μm, cỡ sàng 230-240) silicagel. Phổ NMR được ghi ở 500 hoặc 600 MHz (¹H NMR), và được định cỡ đến đỉnh dung môi còn thừa. Các chữ viết tắt sau được sử dụng cho các số liệu NMR: s, vạch đơn; d, vạch đôi; t, vạch ba; m, vạch bội. Các hằng số liên hợp ở khoảng gần 0,5 Hz. Lượng dư chất đồng phân đối ảnh được xác định bằng HPLC không đối xứng.

Phương pháp LC-MS:

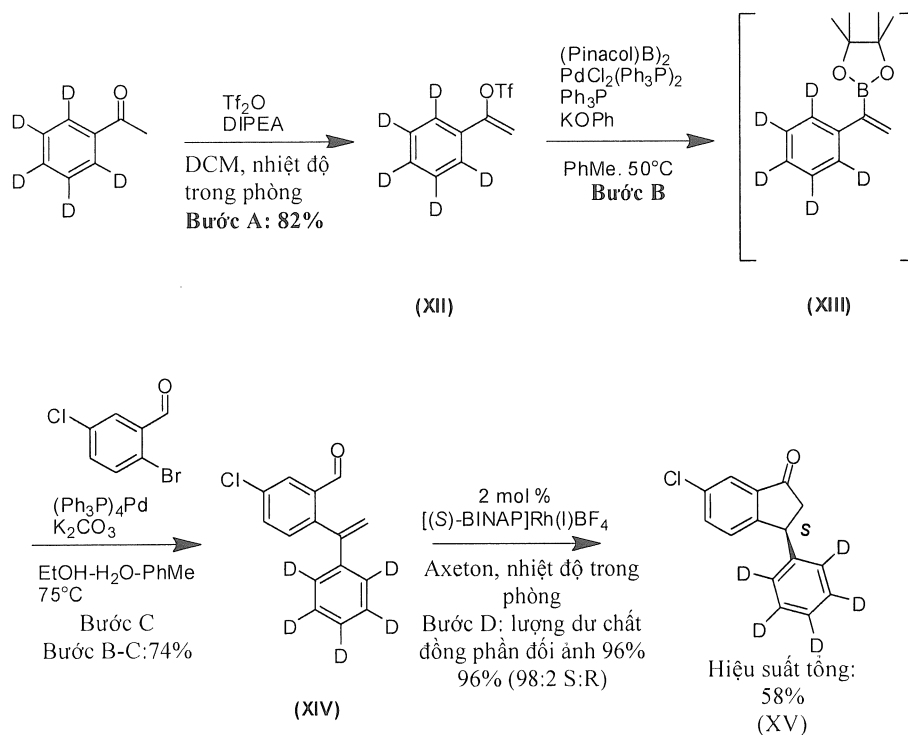
Cột Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm; 2,1 x 50 mm vận hành ở 60°C với dòng chảy tốc độ 1,2 mL/phút bằng gradien hai thành phần bao gồm nước + axit formic 0,1% (A) và axetonitril + nước 5% + axit formic 0,1% (B).

Phương pháp HPLC không đối xứng:

Cột Phenomenex Lux 5μ xenluloza-2; 250 x 4,6 mm vận hành ở 30°C với dòng chảy ở tốc độ 0,6 mL/phút của n-hexan:isopropanol:dietylamin, 90:10:0,1.

Tổng hợp hợp chất (*S*)-6-clo-3-phenyl(*d*₅)-indan-1-on (Hợp chất (XV)) (Sơ đồ 14)

Sơ đồ 14. Tổng hợp hợp chất (XV)

1-phenyl(*d*₅)-vinyl triflometansulfonat (XII):

Bổ sung anhydrit triflometansulfonic (2,52 mL, 15,0 mmol) vào dung dịch của axetophenon-*d*₅ (1,56 g, 12,5 mmol) trong CH₂Cl₂ (25,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, bổ sung từng giọt *N,N*-diisopropyletylamin (3,04 mL, 17,5 mmol) trong khi hỗn hợp phản ứng được làm lạnh trong bể nước đá. Để ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, và nó được khuấy trong 1,5 giờ. Bổ sung anhydrit triflometansulfonic (0,63 mL, 3,74 mmol) sau đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (1,09 mL, 6,24 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung toluen (25 mL) và silica gel (5 g). Hỗn hợp này được cô trong chân không, và huyền phù tạo ra được lọc qua tấm xelit. Bánh lọc được rửa bằng toluen (10 mL), và phần dịch lọc được bay hơi đến khô trong chân không để tạo ra hợp chất thô có công thức (XII) (3,11 g, 82%, độ tinh khiết (NMR): khoảng 85%) dưới dạng dầu màu sẫm, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ_H 5,38 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz), 5,62 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz).

5-clo-2-(1-phenyl(*d*₅)-vinyl)benzaldehyt (XIV) (Takagi, J.; Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 8001-8006; Simeone, J. P.;

Sowa, J. R. Jr. *Tetrahedron* 2007, 63, 12646-12654; mỗi tài liệu được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

Bổ sung triphenylphosphin (108 mg, 0,685 mmol), bis(pinacolato)dibó (2,61 g, 10,3 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (240 mg, 0,342 mmol) và kali phenolat (1,92 g, 14,6 mmol) vào dung dịch của hợp chất (XII) (3,11 g, 10,3 mmol, độ tinh khiết (NMR): khoảng 85%) trong toluen. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50°C trong 4 giờ. Quy trình này tạo ra hợp chất (XIII) trong hỗn hợp, chất này không được phân lập. Hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung etanol (10 mL) và nước (5 mL), sau đó bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (495 mg, 0,428 mmol), kali carbonat (4,73 g, 34,2 mmol) và 2-bromo-5-clobenzaldehyt (1,88 g, 8,56 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và được phân cách giữa nước (50 mL) và toluen (50 mL).

Pha hữu cơ được tách ra và được rửa hai lần bằng nước (50 mL), và nước muối. Pha hữu cơ này được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô trong chân không. Phần cặn phải qua tinh chế bằng sắc ký cột, rửa giải bằng hỗn hợp n-heptan:EtOAc theo tỷ lệ 80:1 tạo ra hợp chất (XIV) (1,66 g, 74%) dưới dạng dầu màu cam.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ_H 5,28 (d, 1H, *J* = 5 Hz), 6,00 (d, 1H, *J* = 0,5 Hz), 7,30 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,56 (dd, 1H; *J* = 2,5, 8,0 Hz), 7,96 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ_C 118,7, 126,6 (t, *J* = 24,0 Hz), 127,5, 128,2 (t, *J* = 24,0 Hz), 128,4 (t, *J* = 24,0 Hz), 132,5, 133,7, 134,7, 135,7, 140,3, 143,9, 144,8, 190,8; LC-MS (APPI): *m/e* đối với C₁₅H₇D₅ClO [M+H]⁺ theo lý thuyết 248,1, theo thực tế 248,1.

(*S*)-6-clo-3-phenyl(*d*₅)-indan-1-on (XV) (Kundu, K.; McCullagh, J. V.; Morehead, A. T. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 16042-16043; được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

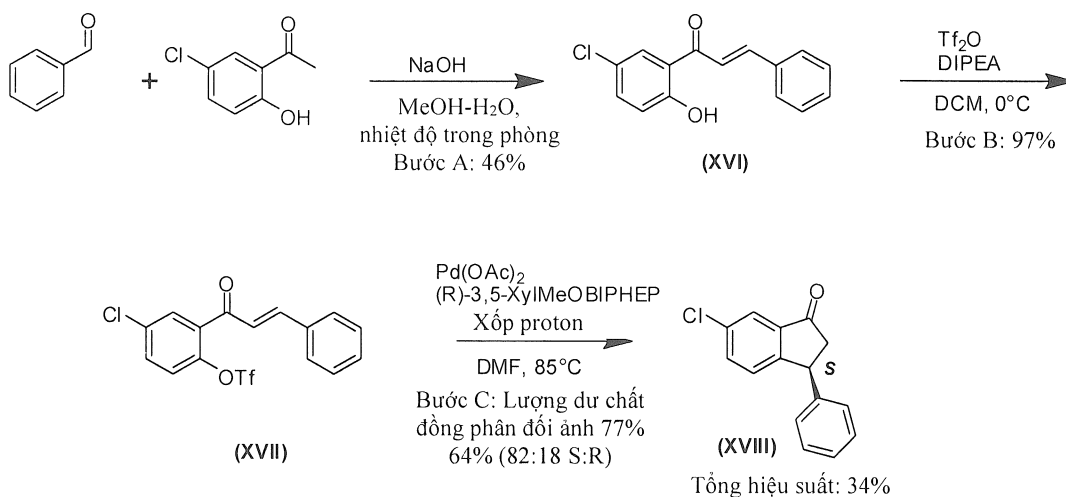
Hydro được thổi qua dung dịch được xối N₂ của ((*R*)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl)(norbornadien)rodi(I) tetrafloroborat (37 mg, 0,0404 mmol) trong axeton (7,5 mL) trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, trong quá trình đó

màu của dung dịch thay đổi từ màu cam thành màu nâu đỏ hơn. Bình này chứa dung dịch sau đó được xối nhanh bằng khí N₂. Sau đó, bổ sung dung dịch của hợp chất (XIV) (526 mg, 2,02 mmol, độ tinh khiết (LC-MS): 95%) trong axeton (7,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Trộn hỗn hợp phản ứng với silicagel và làm bay hơi đến khô trong chân không. Nguyên liệu thu được được nạp lên trên cột silicagel và sản phẩm này được rửa giải bằng hỗn hợp n-heptan:EtOAc theo tỷ lệ 10:1 để thu được hợp chất (XV) (495 mg, lượng dư chất đồng phân đối ảnh 96%, 96,0%) dưới dạng chất rắn.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H 2,72 (dd, 1H, *J* = 4,0, 19,5 Hz), 3,27 (dd, 1H, *J* = 8,0, 19,5 Hz), 4,55 (dd, 1H, *J* = 4,0, 8,0 Hz), 7,21 (d, 1H; *J* = 8,0 Hz), 7,52 (dd, 1H, *J* = 2,0, 8,0 Hz), 7,77 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_C 44,0, 47,2, 123,2, 126,8 (t, *J* = 24,0 Hz), 127,3 (t, *J* = 24,0 Hz), 128,7 (t, *J* = 24,0 Hz), 134,4, 135,1, 138,2, 142,9, 156,0, 206,4; LC-MS (APPI): *m/e* theo lý thuyết đối với C₁₅H₇D₅ClO [M+H]⁺ 248,1, theo thực tế 247,6.

Tổng hợp (*S*)-6-clo-3-phenyl-indan-1-on (XVIII) (Sơ đồ 15)

Sơ đồ 15. Tổng hợp hợp chất (XVIII)



(*E*)-1-(5-clo-2-hydroxyphenyl)-3-phenylprop-2-en-1-on (XVI):

Bổ sung benzaldehyt (0,746g, 7,03 mmol) vào dung dịch natri hydroxit đã được làm lạnh bằng đá (2,34 g, 58,6 mmol) trong nước (17,0 mL) và sau đó bổ sung dung dịch của 5-clo-2-hydroxyaxetophenon (1,00 g, 5,86 mmol) trong metanol (17,0 mL). Để ấm

hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 24 giờ. Lượng lớn dung môi hữu cơ được loại bỏ bằng cách bay hơi trong chân không. Phần cặn chứa nước được chiết bằng EtOAc (3 x 30 mL). Rửa các chất chiết được thu gom bằng nước (50 mL) và nước muối (50 mL), làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong thể tích tối thiểu của CH₂Cl₂, và bổ sung n-pentan tạo ra kết tủa. Huyền phù thu được được lọc và chất kết tủa được rửa bằng một ít pentan lạnh, và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất (XVI) (695 mg, 46%) dưới dạng chất rắn màu da cam.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H 6,22 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 6,80 (dd, 1H, *J* = 3,0, 9,0 Hz), 7,33 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,38-7,42 (m, 4H), 7,60 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz); 8,63 (d, 1H, *J* = 16,0 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_C 110,6, 125,2, 127,8, 128,1, 128,8, 128,9, 129,4, 129,6, 133,0, 136,4, 137,1, 174,5, 188,2.

4-clo-2-((E)-(3-phenyl-acryloyl))-phenyl este của axit triflometansulfonic (XVII):

Bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (697 μL, 4,00 mmol) vào dung dịch của hợp chất (XVI) (517 mg, 2,00 mmol) trong CH₂Cl₂ (10,0 mL). Bổ sung từng giọt anhydrit triflometansulfonic (437 μL, 2,60 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 45 phút ở nhiệt độ 0°C. Bổ sung NH₄Cl chứa nước bão hòa (5 mL) và nước (10 mL), và hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút. Pha hữu cơ được tách ra, và pha chứa nước được chiết bằng CH₂Cl₂ (10 mL). Các chất chiết được thu gom được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột, rửa giải bằng n-heptan:EtOAc theo tỷ lệ 4:1 để tạo ra hợp chất (XVII) (757 mg, 97%) dưới dạng chất dầu.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H 7,16 (d, 1H, *J* = 16,0 Hz), 7,34 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 7,40-7,47 (m, 3H), 7,57 (dd, 1H, *J* = 2,5, 9,0 Hz), 7,60-7,62 (m, 2H), 7,69 (d, 1H, 16,0 Hz), 7,72 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_C 124,1, 124,2, 129,0, 129,2, 130,7, 131,5, 132,8, 134,1, 134,6, 145,2, 147,8, 188,4.

(*S*)-6-clo-3-phenyl-indan-1-on (XVIII) (Minatti, A.; Zheng, X.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 9253-9258; được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

Bổ sung xấp proton (214 mg, 1,00 mmol), paladi axetat (6 mg, 0,025 mmol) và (*R*)-3,5-XylMeOBIPHEP (35 mg, 0,05 mmol) vào dung dịch của hợp chất (XVII) (195 mg, 0,500 mmol) trong DMF (2,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 85°C trong 45 giờ. Hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và được pha loãng bằng TBME (15 mL). Hỗn hợp này được rửa ba lần bằng nước (3 x 20 mL), và pha hữu cơ này được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô trong chân không. Phần cặn được cho qua sắc ký cột, được rửa giải bằng n-heptan:EtOAc 10:1 để tạo ra hợp chất (XVII) (lượng dư chất đồng phân đối ảnh 94 mg, 77%, 64,0%).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ_H 2,71 (dd, 1H, *J* = 4,0, 19,5 Hz), 3,25 (dd, 1H, *J* = 8,0, 19,5 Hz), 4,54 (dd, 1H, *J* = 4,0, 8,0 Hz), 7,10 (d, 2H, *J* = 7,0 Hz), 7,20 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,25 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,31 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 7,50 (dd, 1H, *J* = 2,0, 8,0 Hz), 7,75 (d, 2H, *J* = 2,0 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ_C 44,1, 47,2, 123,3, 127,3, 127,6, 128,3, 129,1, 134,4, 135,2, 138,3, 143,1, 156,1, 204,5.

Làm giàu chất đồng phân đối ảnh của hợp chất (XVIII) bằng cách tái kết tủa

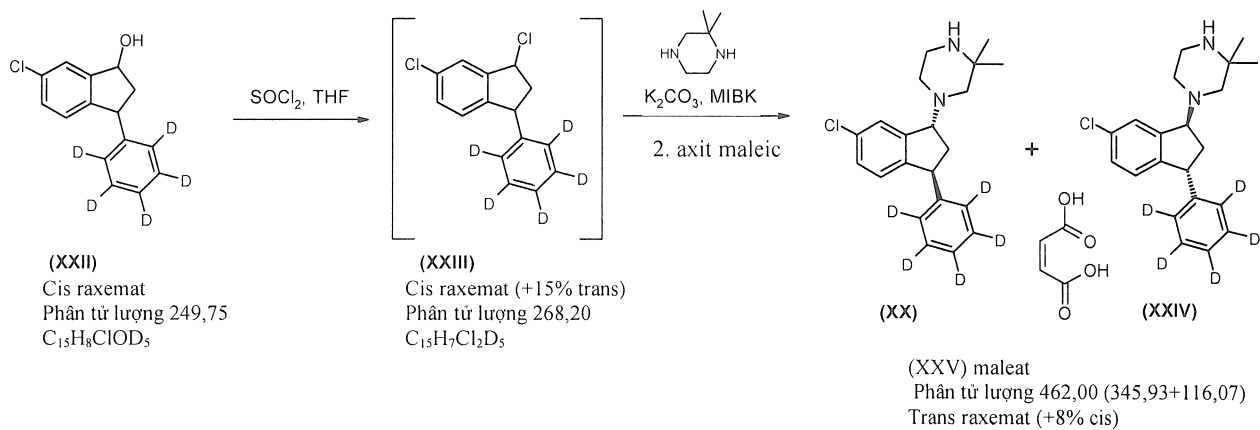
Hợp chất (XVII) (lượng dư chất đồng phân đối ảnh 940 mg, 3,87 mmol, 96%) được hòa tan trong một lượng etanol đang sôi ít nhất (99% thể tích/thể tích). Dung dịch tạo ra được để nguội từ từ xuống nhiệt độ trong phòng bằng cách đặt bình thủy tinh chứa dung dịch trong không khí. Chất kết tủa tạo thành được lọc từ dung dịch để tạo ra hợp chất (XVIII) (lượng dư chất đồng phân đối ảnh 700 mg, 99,9%, 74%). Lượng thứ hai của hợp chất (XVIII) có thể thu được bằng cách làm lạnh chất lọc trong thiết bị đông lạnh (-8°C) để tạo ra hợp chất (XVIII) (lượng dư chất đồng phân đối ảnh 80 mg, 98,6%, 9%).

Các số liệu phân tích (NMR và LC-MS) đối với hợp chất (XVIII) là giống như các số liệu phân tích nêu trên.

Ví dụ 14: Sản xuất hợp chất (IV) trên quy mô lớn

Quy trình sau đây được phát triển để sản xuất muối tartrat của hợp chất (IV) trên quy mô lớn

Sơ đồ 16: Tổng hợp hợp chất rac-trans-1-(6-clo-3-phenyl(*d*₅)-indan-1-yl)-3,3-dimethyl-piperazin maleat



Quy trình:

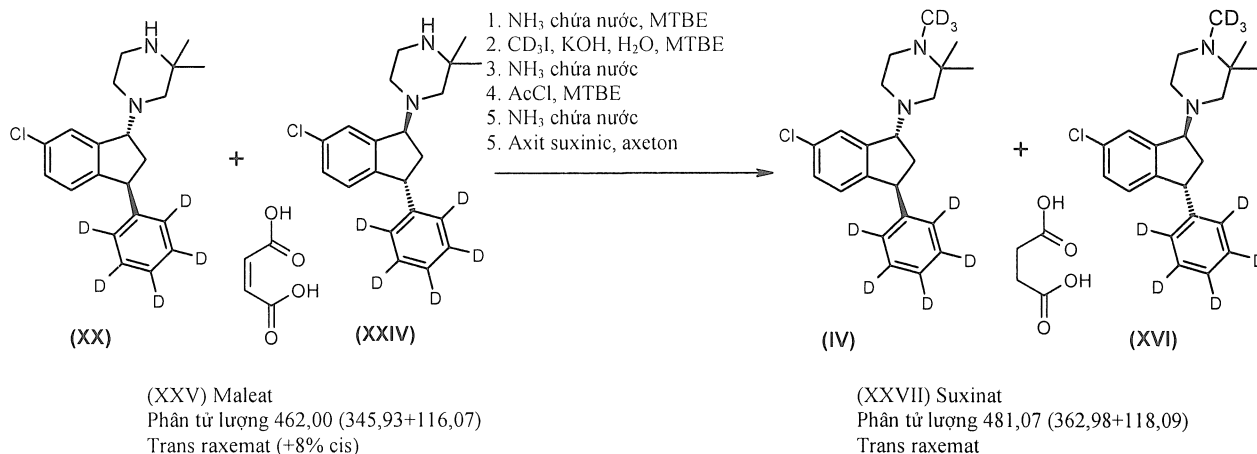
- 1.) Trộn 2,01 kg (16,9 mol) thionylclorua và 7,2 kg tetrahydrofuran và phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 15°C
- 2.) Bỏ sung từ từ dung dịch của 2,76 kg (11,1 mol) (XXII) trong 7,2 kg THF và sau khi hoàn thành, bỏ sung 5,9 kg tetrahydrofuran
- 3.) Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ 15°C trong khoảng 90 giờ
- 4.) 16,7 kg nước được làm lạnh xuống 11°C và bỏ sung từ từ vào phản ứng này, sau đó bỏ sung từ từ 7,8 kg natri hydroxit chứa nước 27,7%, sau đó là bỏ sung 10 kg etyl axetat
- 5.) Hỗn hợp này được khuấy trong khoảng thời gian từ 20 đến 40 phút
- 6.) Các pha được tách ra và pha hữu cơ được giảm thể tích xuống còn khoảng 6L
- 7.) Bỏ sung 16 kg metyl isobutylketon và giảm thể tích xuống còn khoảng 8 L
- 8.) Bỏ sung 1,58 kg (11,4 mol) kali carbonat, 1,69 kg (14,8 mol) 2,2-dimethylpiperazin và 13,6 kg metyl isobutyl keton
- 9.) Khuấy phản ứng 35 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90 đến 95°C
- 10.) Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bỏ sung 11 kg nước và hỗn hợp này được khuấy trong khoảng thời gian từ 30 đến 60 phút
- 11.) Các pha được tách ra. Bỏ sung 13,7 kg nước vào pha hữu cơ và hỗn hợp này được khuấy từ từ trong khoảng thời gian từ 30 đến 60 phút
- 12.) Các pha được tách ra và pha hữu cơ được lọc hoàn toàn

- 13.) Bổ sung 5 kg metyl isobutyl keton, 7,8 kg nước và 5,9 kg hydro clorua chứa nước 36% và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong khoảng thời gian từ 30 đến 60 phút
- 14.) Các pha được tách ra. Bổ sung 8 kg metyl isobutyl keton vào pha nước và hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 15°C
- 15.) Bổ sung từ từ hỗn hợp của 3,5 kg metyl isobutyl keton và 7,8 kg amoniac chứa nước 25% vào hỗn hợp này và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C trong khoảng thời gian từ 60 đến 90 phút
- 16.) Các pha được tách ra và pha hữu cơ được rửa bằng 10,5 kg nước
- 17.) Pha hữu cơ được giảm xuống còn 8 L
- 18.) Bổ sung 1,19 kg (10,25 mol) axit maleic và 9 kg metyl isobutyl keton và sau đó phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75 đến 80°C
- 19.) Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 15°C chất kết tủa được lọc ra và được rửa bằng 10 kg metyl isobutyl keton
- 20.) Chất rắn được làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 50°C trong khoảng 20 giờ để tạo ra 3,47 kg (hiệu suất 68%) maleat (XXV).

Các số liệu NMR đối với hợp chất (XXV) maleat:

¹H-NMR (dms_o-d₆, 600 MHz, ppm): 8,60 (bs, 2H, axit maleic), 7,39 (d, 1H, J=1,6 Hz), 7,29 (dd, 1H, J=8,0 Hz, J=1,8 Hz), 6,98 (d, 1H, J=8,2 Hz), 6,04 (s, 2H, axit maleic), 4,56 (dd, 1H, J=8,1 Hz, J=4,9 Hz), 4,48 (dd, 1H, J=8,6 Hz, J=6,2 Hz), 3,37 (bs, 1H), 3,16 (bs, 2H), 2,77 (bs, 1H), 2,58-2,50 (m, 3H), 2,31 (d, 1H, J=12,0 Hz), 2,12 (ddd, 1H, J=13,8 Hz, J=8,0 Hz, J=6,0 Hz), 1,33 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

Sơ đồ 17: Tổng hợp rac-trans-1-(6-clo-3-phenyl(*d*₃)-indan-1-yl)-1(*d*₃), 2,2-trimetyl-piperazin suxinat



Quy trình:

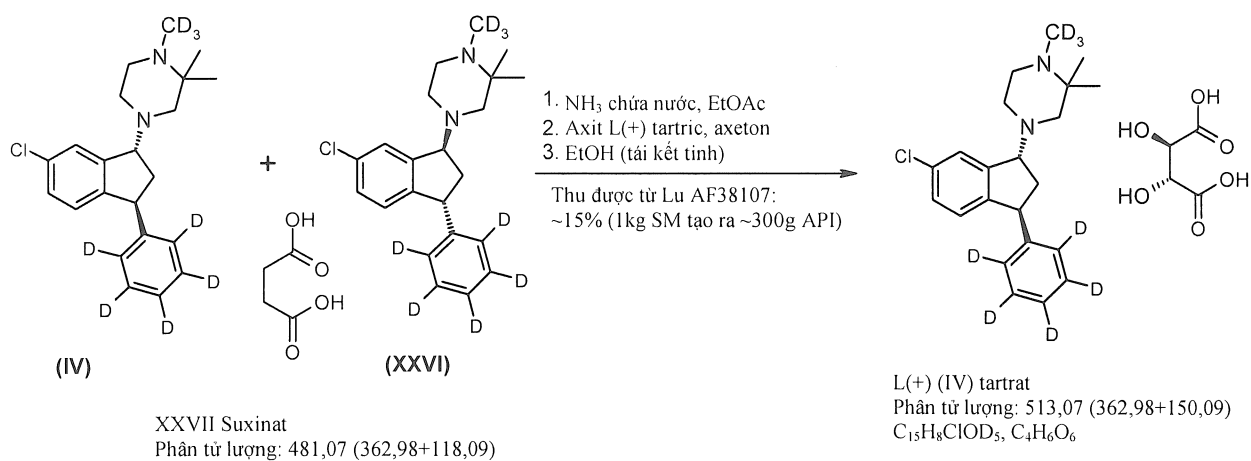
- 1.) 1,1 kg (2,38 mol) (XXV) maleat, 11 L metyl tertbutyl ete, 1,8 L nước và 1 L amoniac chứa nước 25% được khuấy trong 1 – 2 giờ
- 2.) Các pha được tách ra và pha hữu cơ được rửa hai lần bằng 2 L nước
- 3.) Bổ sung dung dịch của 254 g (3,85 mol) kali hydroxit chứa nước 85% và 1,5 L nước vào pha hữu cơ, sau đó bổ sung 450 g (3,11 mol) metyl(d₃)iodua (CD₃I)
- 4.) Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C trong khoảng thời gian từ 16 đến 24 giờ
- 5.) Bổ sung 2 L nước và sản phẩm phụ kết tủa được lọc ra
- 6.) Bổ sung 0,8 L nước và 0,2 L amoniac chứa nước 25% vào phần dịch lọc và hỗn hợp này được khuấy trong khoảng thời gian từ 20 đến 40 phút
- 7.) Các pha được tách ra và pha hữu cơ được rửa bằng 2 L nước
- 8.) Các pha được tách ra và bổ sung 38 g (0,48 mol) axetylclorua vào pha hữu cơ, pha này được khuấy trong khoảng thời gian từ 20 đến 40 phút
- 9.) Bổ sung 0,8 L nước và 0,2 L amoniac chứa nước 25% và hỗn hợp này được khuấy trong khoảng thời gian từ 20 đến 40 phút,
- 10.) Các pha được tách ra và pha hữu cơ được rửa bằng 2 L nước
- 11.) Pha hữu cơ được khử đến khô và bổ sung axeton

- 12.) Bổ sung 225 g (1,91 mol) axit succinic và axeton sao cho thể tích phản ứng còn khoảng 6 – 6,5 L
- 13.) Phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ hồi lưu và sau đó được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 10°C
- 14.) Chất kết tủa được lọc ra và được rửa bằng 1 L axeton
- 15.) chất rắn được làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ nữa để tạo ra 630 g (hiệu suất 55%) hợp chất (XXVII) succinat

Các số liệu NMR đối với hợp chất (XXVII) succinat:

¹H-NMR (dms_o-d₆, 600 MHz, ppm): 7,33 (d, 1H, J=1,9 Hz), 7,26 (dd, 1H, J=8,1 Hz, J=2,0 Hz), 6,95 (d, 1H, J=8,0 Hz), 4,46 (dd, 1H, J=8,0 Hz, J=5,1 Hz), 4,46 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=5,8 Hz), 2,65-2,56 (m, 4H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,37 (s, 4H, axit succinic), 2,31 (bs, 1H), 2,13 (d, 1H, J=10,9 Hz), 2,02 (ddd, 1H, J=13,7 Hz, J=7,8 Hz, J=6,0 Hz), 1,04 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).

Sơ đồ 18: Tổng hợp hợp chất 4-((1R,3S)-6-clo-3-phenyl(*d*₅)-indan-1-yl)-1(*d*₃),2,2-trimetyl-piperazin L(+)-tartrat



Quy trình:

- 1.) 1,0 kg (2,08 mol) hợp chất (XXVII) succinat, 8 L etyl axetat, 2L nước và 1L amoniac chứa nước 25% được khuấy trong khoảng thời gian từ 0,5 đến 1 giờ
- 2.) các pha được tách ra và pha hữu cơ được rửa bằng 2 L nước

- 3.) pha hữu cơ được khử xuống còn khoảng 1,5 L
- 4.) Bổ sung 10 L axeton và 312 g (2,08 mol) axit L(+)-tartric
- 5.) Phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ hồi lưu và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 10°C
- 6.) Chất kết tủa được lọc ra, được rửa bằng 1,2 L axeton
- 7.) Bánh lọc ẩm được nạp lại và bổ sung 1 l etanol nguyên chất
- 8.) Phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ hồi lưu và sau đó được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 10°C
- 9.) Chất kết tủa được lọc ra và được rửa bằng 1,2 L etanol nguyên chất
- 10.) Chất rắn được làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ nữa tạo ra 395 g (hiệu suất 37%) (IV) L(+)-tartrat

Các số liệu NMR đối với hợp chất (IV) L(+)-tartrat:

¹H-NMR (dms_o-d₆, 600 MHz, ppm): 7,36 (s, 1H), 7,27 (d, 1H, J=8,2 Hz), 6,96 (d, 1H, J=8,2 Hz), 4,50 (dd, 1H, J=8,0 Hz, J=5,1 Hz), 4,45 (dd, 1H, J=8,5 Hz, J=5,8 Hz), 4,07 (s, 2H, tartrat), 2,95 (bs, 1H), 2,77 (bs, 1H), 2,61-2,50 (m, 3H), 2,31 (d, 1H, J=11,7 Hz), 2,04 (ddd, 1H, J=13,7 Hz, J=7,8 Hz, J=6,0 Hz) 1,21 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

Ví dụ 15: Đặc điểm sinh hóa của các muối của hợp chất (IV)

pK_a và log P/D của hợp chất (IV)

pK_a được xác định bằng cách chuẩn độ bằng điện thế kế của bazơ ở nồng độ ion 0,16 sử dụng MeOH làm đồng dung môi. Tiến hành ba loạt của ba lần chuẩn độ lặp lại trên cùng dung dịch của mẫu theo cách thông thường ở độ pH từ thấp đến cao và đường cong chênh lệch được tạo ra từ mỗi lần trong các lần chuẩn độ này bằng cách trừ mẫu trống. Giá trị pK_a biểu kiến ở mỗi tỷ lệ MeOH:nước được tính từ các đường cong khác biệt, và giá trị pK_a được xác định bằng phép ngoại suy đối với hàm lượng MeOH bằng không.

Giá trị pK_a thấp là quá thấp được xác định bằng cách chuẩn độ bằng điện thế kể là các số liệu được tìm thấy tin cậy theo thực tế xuống đến ~ 3 . Giá trị pK_a cao được xác định bằng $8,9 \pm 0,1$

pK_a thấp được xác định bằng thiết bị phát hiện Dip Probe Absorption Spectroscopy trong quá trình chuẩn độ của bazơ ở nồng độ ion 0,16 sử dụng MeOH làm đồng dung môi. Sự thay đổi phổ hấp phụ như là hàm số của sự ion hóa được dùng để tính giá trị pK_a . Hai loạt của ba lần chuẩn độ lặp lại trên cùng dung dịch mẫu được thực hiện ở độ pH từ thấp đến cao, với tia điôt quang làm phát hiện bổ sung. Giá trị pK_a biểu kiến ở mỗi tỷ lệ MeOH:nước được tính bằng cách phân tích yếu tố Target đối với sự thay đổi phổ hấp phụ, và giá trị pK_a được xác định bằng phép ngoại suy đối với hàm lượng MeOH bằng không.

Kết quả: pK_a thấp được xác định bằng $2,5 \pm 0,1$

Biên độ $\log D$ được xác định bằng cách chuẩn độ ở nhiệt độ 27°C và nồng độ ion khoảng 0,16. Một loạt của ba lần chuẩn độ lặp lại trên cùng mẫu trong dung dịch được thực hiện, ở độ pH từ thấp đến cao. Chuẩn độ đầu tiên được thực hiện với một lượng nhỏ của n-octanol có mặt trong dung dịch, chuẩn độ lần thứ hai và thứ ba với các khối lượng tăng lên.

Đường cong chênh lệch được tạo ra từ mỗi lần trong các lần chuẩn độ này bằng cách trừ mẫu trống, và từ các đường cong chênh lệch này, các giá trị pK_a biểu kiến (p_oK_a) được tính toán. Từ sự thay đổi về các giá trị pK_a biểu kiến (ΔpK_a) với tỷ lệ n-octanol:nước được kết hợp với giá trị pK_a thực tế, giá trị $\log P$ được tính toán và thu được biên độ $\log D$. Các giá trị sau đây được xác định: $\log P = 5,4 \pm 0,4$ và $\log D_{7,4} = 3,9 \pm 0,4$

Điểm nóng chảy được xác định bằng DSC

Điểm nóng chảy của muối (R,R)-hydro tartrat của hợp chất (IV) được xác định bằng cách sử dụng nhiệt lượng kế quét vi sai (DSC), sử dụng các dụng cụ TA DSC Q1000 gia nhiệt mẫu $5^\circ/\text{phút}$. Mẫu này được đặt trong chảo được đậy có lỗ nhỏ được khoan.

Điểm nóng chảy được đặc trưng bởi nhiệt độ bắt đầu và nhiệt độ đỉnh của điểm thu nhiệt, và entanpy nóng chảy được tính từ diện tích của đỉnh. Dựa trên biểu đồ nhiệt

DSC nhiệt độ ban đầu là 187,4°C và đỉnh tối đa ở 189,4°C được phát hiện. Entanpy nóng chảy bằng 96 J/g tương ứng với 49 kJ/mol, tuy nhiên biểu đồ nhiệt chỉ báo rằng nóng chảy xảy ra trong điều kiện phân hủy có nghĩa là entanpy này hầu như chứa năng lượng khác với nóng chảy.

Độ hòa tan

Độ hòa tan của muối (R,R)-hydro tartrat của hợp chất (IV) được xác định trong các dung dịch chứa nước và trong xyclodextrin với các kết quả sau (Bảng 5):

Bảng 5. Độ hòa tan của (R,R)-hydro tartrat của hợp chất (IV).

Dung môi	Nồng độ đo được (mg bazơ/ml)	pH
Hydro tartrat trong nước, 5°C	3,1	3,25
Hydro tartrat trong nước, nhiệt độ trong phòng	4,0	3,15
Hydro tartrat trong nước, 37°C	6,6	3,08
Dung môi	Nồng độ đo được (mg bazơ/ml)	pH
10%HPβCD	25,2	3,59
5%HPβCD, ở nhiệt độ trong phòng	15,5	3,61
5%HPβCD, ở 5°C	12	

Hiện tượng đa hình

Một dạng tinh thể không dung môi của tartrat đã được phân lập. XRPD của dạng này được thể hiện trên Fig.18, và được ký hiệu trong bản mô tả là “dạng đa hình A”.

Các muối của hợp chất (IV)

Bón muối được điều chế bằng cách kết tủa hợp chất (IV) từ 99% EtOH.

Các số liệu phân tích được đưa vào trong Bảng dưới đây (Bảng 6).

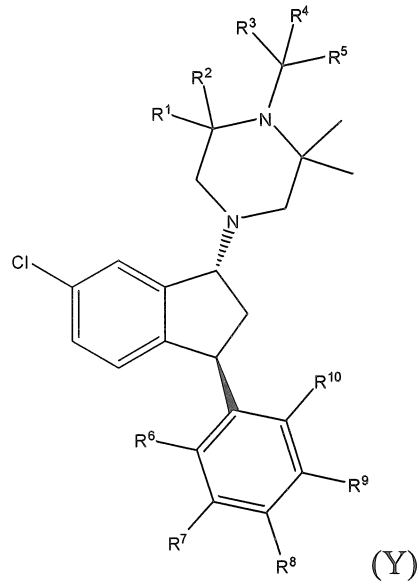
Bảng 6. Các số liệu đối với các muối của hợp chất (IV)

Muối	DSC ($T_{\text{bắt đầu}}^{\circ\text{C}}$)	Độ hòa tan (mg/ml)	pH
Dihydro phosphat	Phân rã ở nhiệt độ 250°C	1,4	4,67
Hydro fumarat	202,7°C	1,2	4,10
Hydro maleat	150,4°C	1,2	4,94
Hydro malonat	145,0°C sau đó là phân rã	9,5	4,08
Hydro tartrat	187°C	4,0	3,15
Bazơ	59,9	0,1	7,6

Mặc dù sáng chế đã được mô tả và được minh họa trong các phương án minh họa nêu trên, cần hiểu rằng phần bộc lộ của sáng chế chỉ để minh họa, và những thay đổi về chi tiết liên quan đến việc thực hiện sáng chế không vượt ra khỏi nguyên lý và phạm vi của sáng chế, mà phạm vi của sáng chế chỉ bị giới hạn bởi các điểm yêu cầu bảo hộ sau đây. Các dấu hiệu của các phương án được mô tả có thể được kết hợp và/hoặc sắp xếp lại theo các cách khác nhau trong phạm vi và tinh thần của sáng chế để tạo ra các phương án khác mà cũng thuộc phạm vi của sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra, hoặc có thể biết chắc chắn, sử dụng không quá thử nghiệm thông thường, một số tương đương với các phương án cụ thể được mô tả một cách cụ thể trong phần mô tả này. Những biến thể tương đương này được dự định được bao gồm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ sau đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức Y:



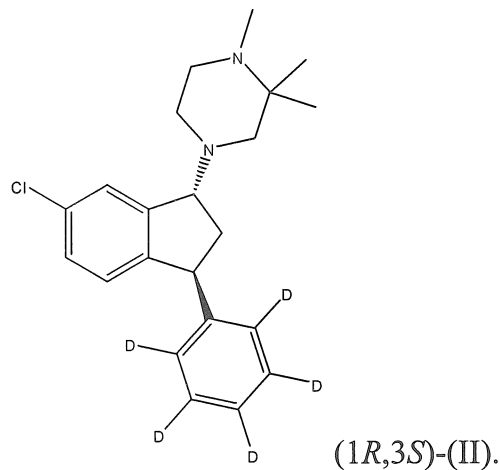
trong đó;

$R^1 - R^{10}$ độc lập là hydro hoặc đơteri, trong đó mỗi $R^6 - R^{10}$ là đơteri, trong đó ít nhất một trong số $R^1 - R^{10}$ chứa ít nhất khoảng 50% đơteri, hoặc muối cộng axit dược dụng của nó.

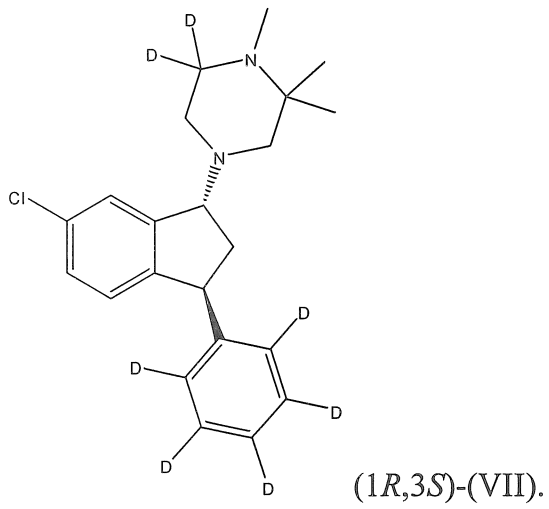
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi $R^3 - R^5$ là hydro.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi $R^3 - R^5$ là đơteri.

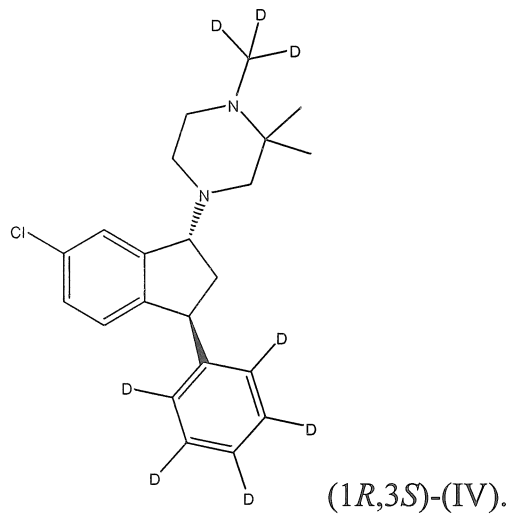
4. Hợp chất theo điểm 2, trong đó hợp chất này là :



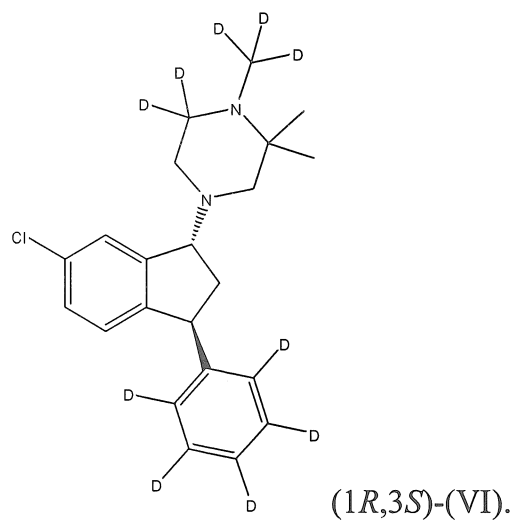
5. Hợp chất theo điểm 2, trong đó hợp chất này là :



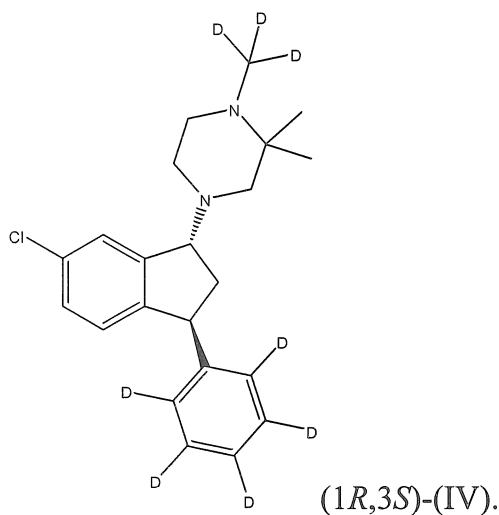
6. Hợp chất theo điểm 3, trong đó hợp chất này là



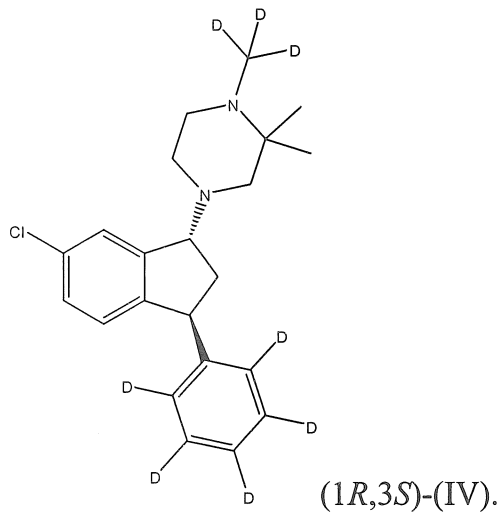
7. Hợp chất theo điểm 3, trong đó hợp chất này là



8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi R^1 và R^2 là đoteri.
9. Hợp chất theo điểm 8, trong đó mỗi R^3 - R^5 là đoteri.
10. Hợp chất theo điểm 8, trong đó mỗi R^3 - R^5 là hydro.
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó ít nhất khoảng 85% của hợp chất này có nguyên tử đoteri ở mỗi vị trí được định rõ là đoteri, và nguyên tử bất kỳ không được định rõ là đoteri có mặt ở khoảng độ nhiều đồng vị tự nhiên của nó.
12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó ít nhất khoảng 90% của hợp chất này có nguyên tử đoteri ở mỗi vị trí được định rõ là đoteri, và nguyên tử bất kỳ không được định rõ là đoteri có mặt ở khoảng độ nhiều đồng vị tự nhiên của nó.
13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là muối hydro tartrat của hợp chất

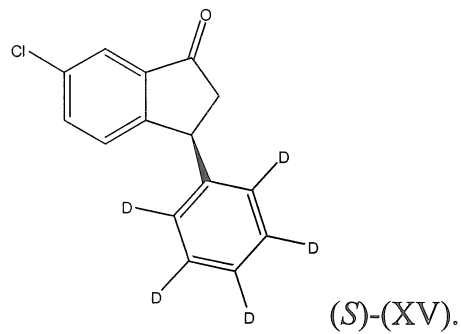


14. Hợp chất theo điểm 13, trong đó hợp chất này tồn tại ở dạng đa hình có kiểu nhiễu xạ XRPD như được chỉ ra trong Fig. 18.
15. Hợp chất theo điểm 13, trong đó ít nhất khoảng 85% của hợp chất này có nguyên tử đoteri ở mỗi vị trí được định rõ là đoteri, và nguyên tử bất kỳ không được định rõ là đoteri có mặt ở khoảng độ nhiều đồng vị tự nhiên của nó.
16. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15 và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng.
17. Dược phẩm theo điểm 16, trong đó hợp chất này là muối hydro tartrat của hợp chất

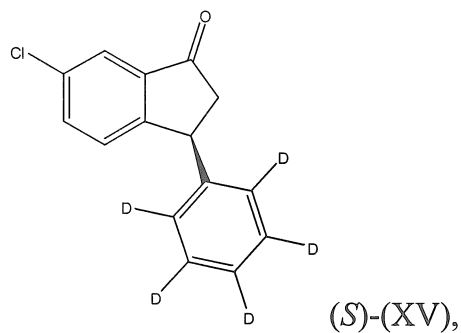


18. Dược phẩm theo điểm 16 hoặc 17, trong đó chất mang chứa hydroxypropyl- β -cyclodextrin trong nước, và trong đó ít nhất khoảng 85% của hợp chất này có nguyên tử đơteri ở mỗi vị trí được định rõ là đơteri, và nguyên tử bất kỳ không được định rõ là đơteri có mặt ở khoảng độ nhiều đồng vị tự nhiên của nó.

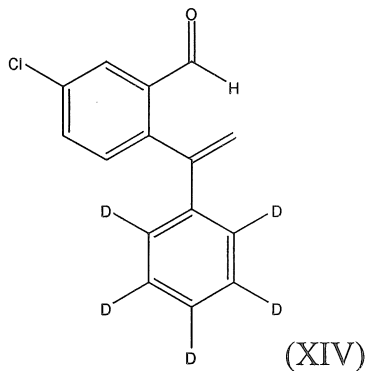
19. Hợp chất có công thức



20. Quy trình điều chế hợp chất

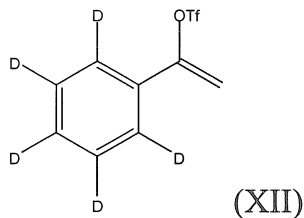


trong đó quy trình này bao gồm bước xử lý hợp chất có công thức (XIV) bằng [(*S*)-BINAP]Rh(I)BF₄.



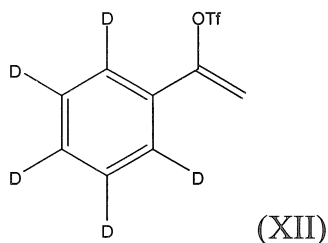
21. Quy trình theo điểm 20, trong đó [(*S*)-BINAP]Rh(I)BF₄ được dùng với lượng chất xúc tác.

22. Quy trình điều chế hợp chất (XIV), trong đó quy trình này bao gồm bước a) xử lý hợp chất



bằng bis(pinacolato) dibo, và b) xử lý bằng 2-bromo-5-clobenzaldehyt.

23. Quy trình theo điểm 22, trong đó bước xử lý hợp chất



bằng bis(pinacolato) dibo còn bao gồm việc bổ sung Pd(II).

24. Quy trình theo điểm 23, trong đó việc xử lý bằng 2-bromo-5-clobenzaldehyt còn bao gồm việc bổ sung Pd(0).

25. Quy trình điều chế hợp chất (1*R*,3*S*)-(IV) tartrat bao gồm bước xử lý hợp chất raxemic *trans*-1-(6-clo-3-phenyl(*d*₅)-indan-1-yl)-1(*d*₃), 2, 2-trimetyl-piperazin bằng axit L-(+)-tartric.

26. Quy trình theo điểm 25, trong đó raxemic *trans*-1-(6-clo-3-phenyl(*d*₅)-indan-1-yl)-1(*d*₃), 2, 2-trimetyl-piperazin được tạo ra từ muối suxinat tương ứng của nó.

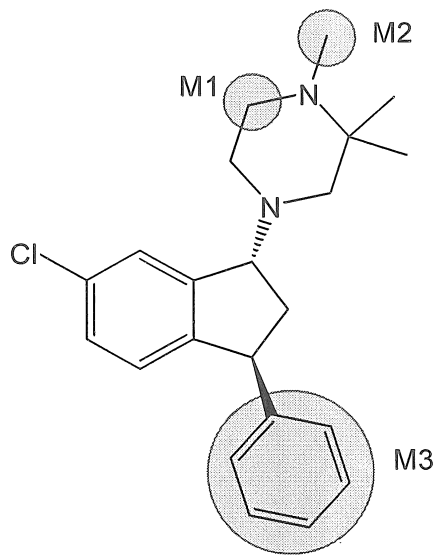


FIG. 1

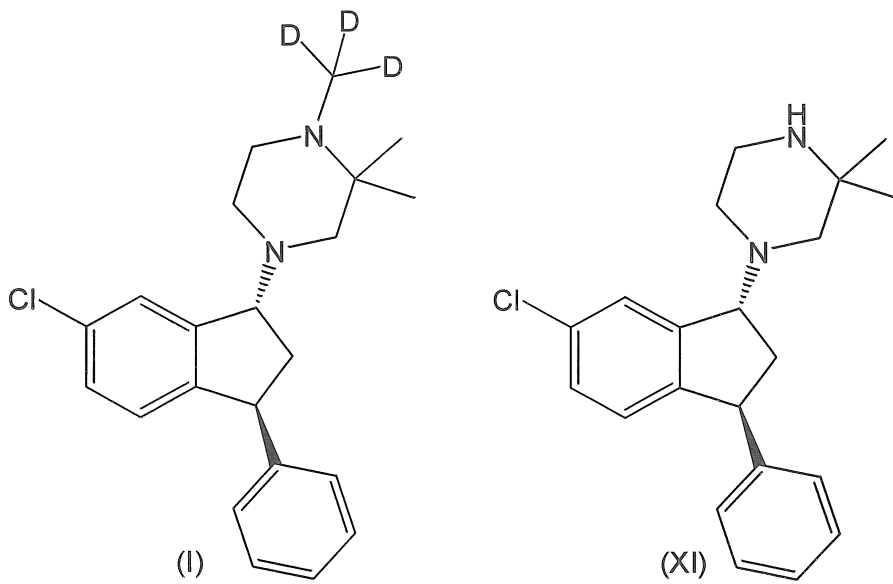


FIG. 2

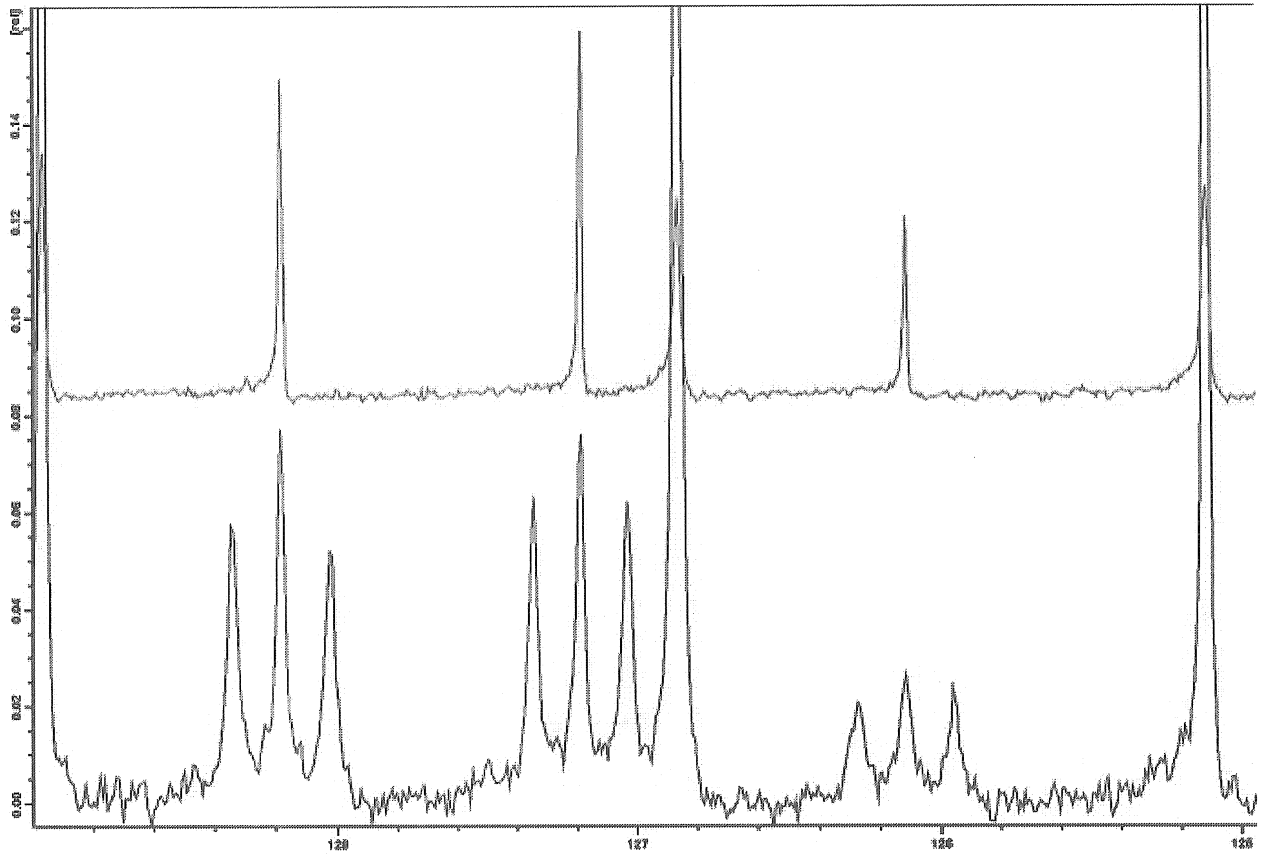


FIG. 3A

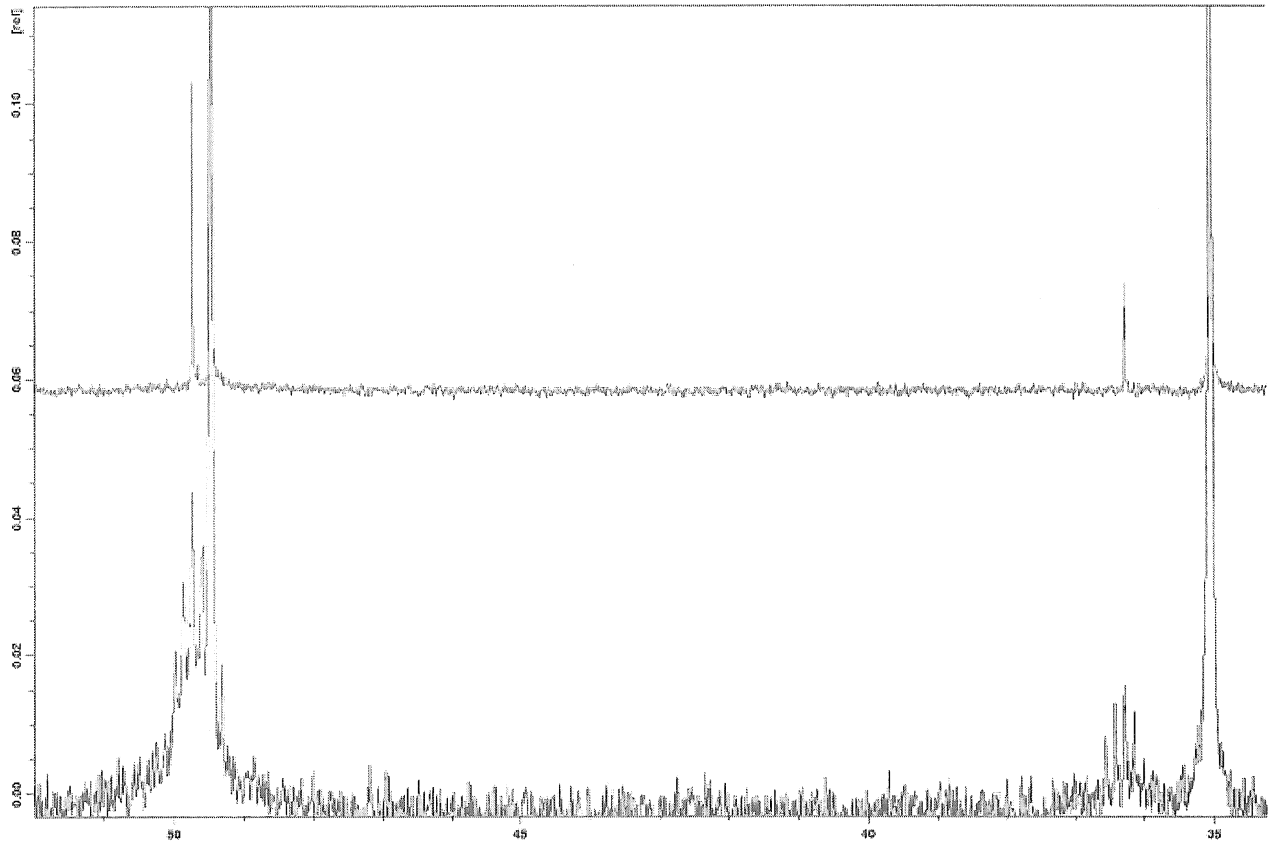


FIG. 3B

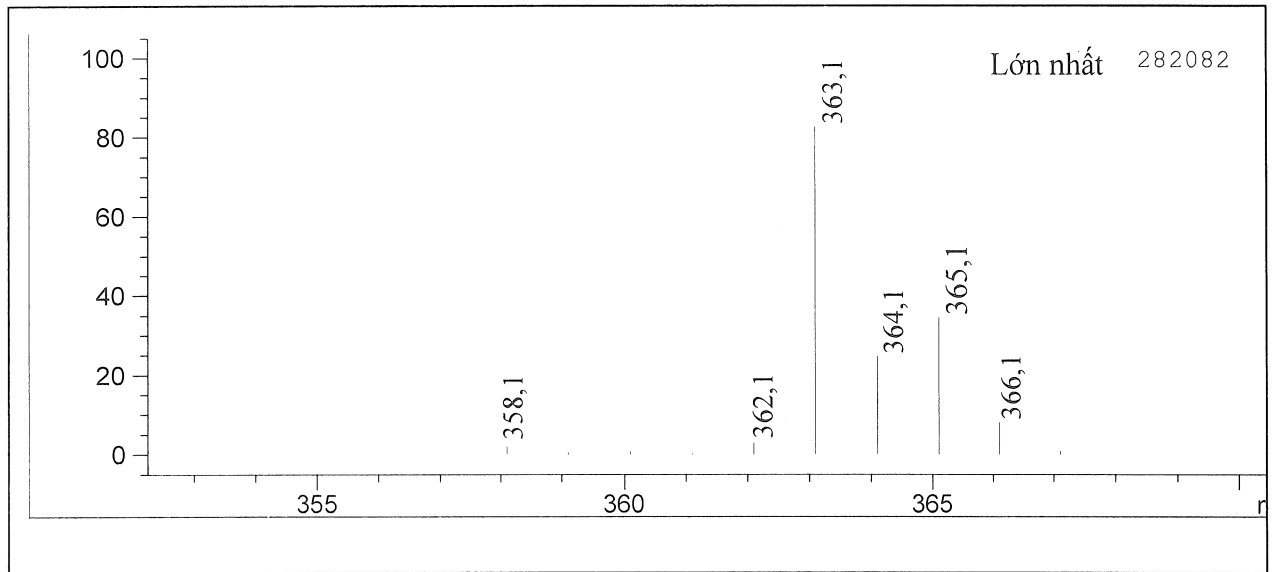


FIG. 4

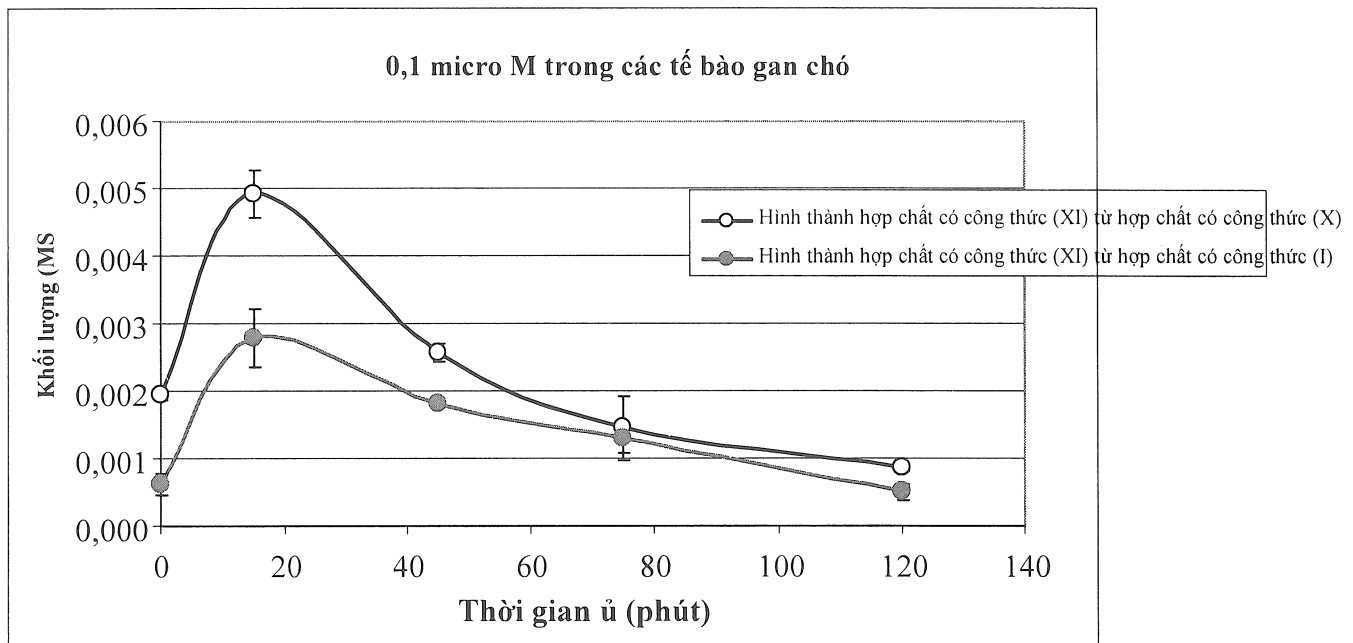


FIG. 5

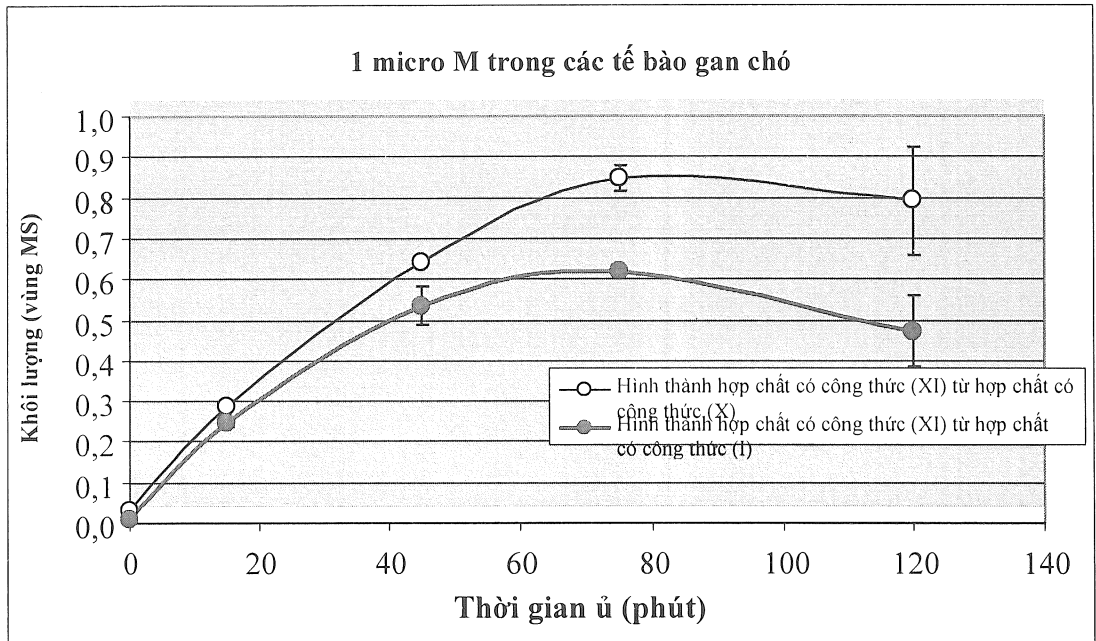


FIG. 6

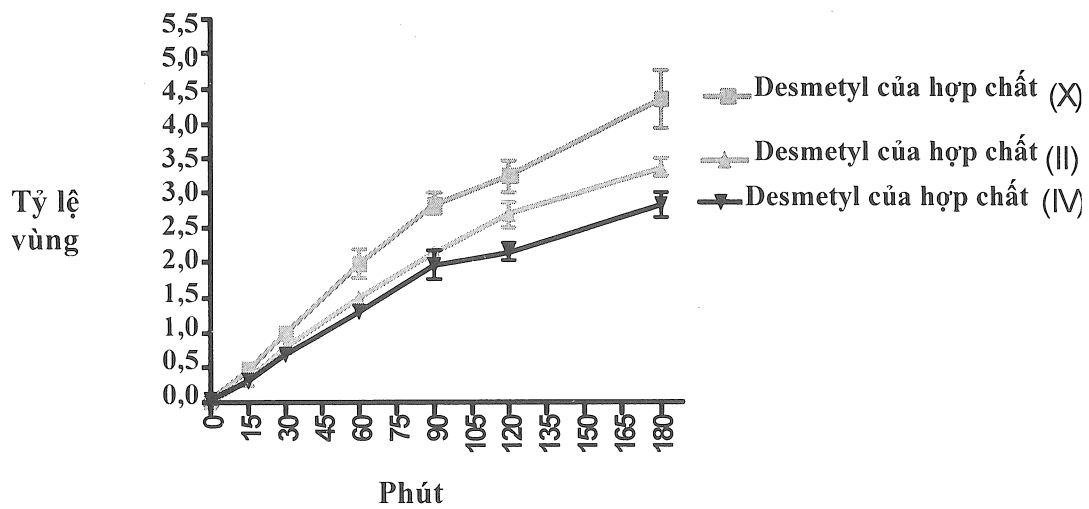


Fig. 7

HLM được ủ $10\mu\text{M}$
 Hợp chất (X), Hợp chất (II), Hợp chất (IV)

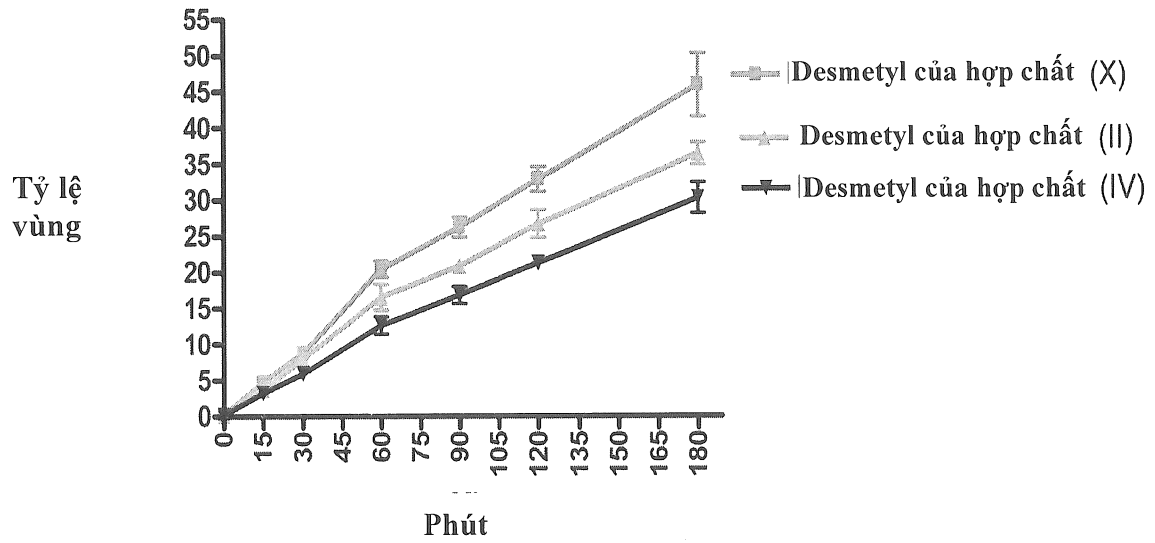


FIG. 8

HLM được ủ với $10\mu\text{M}$
 Hợp chất (X) và Hợp chất (III)

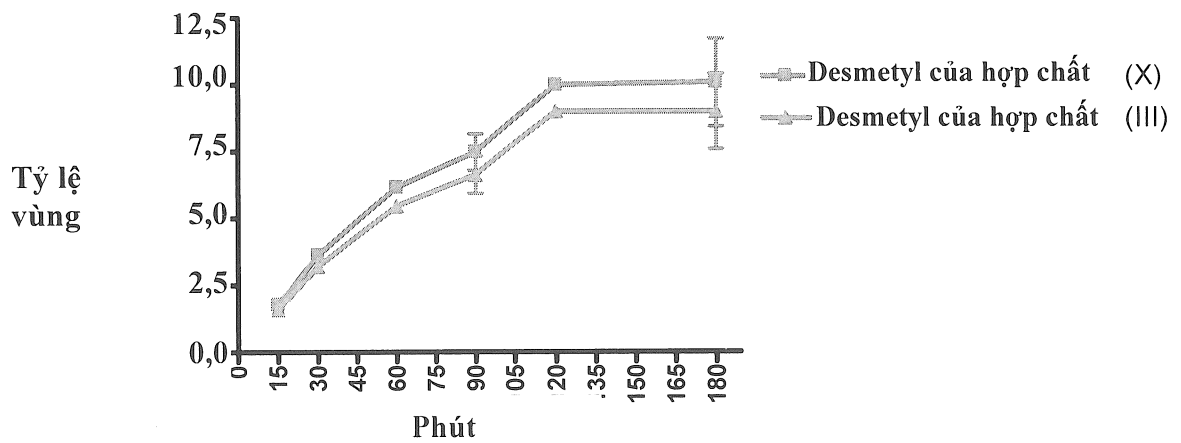


FIG. 9

HLM được ủ với $10\mu\text{M}$
Hợp chất (X) và Hợp chất (V)

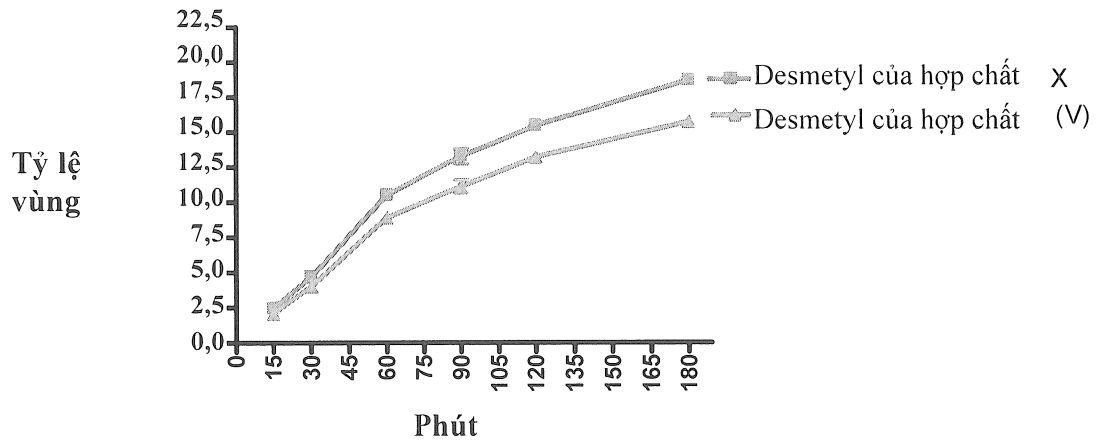


FIG. 10

HLM được ủ với $10\mu\text{M}$
Hợp chất (X) và Hợp chất (VI)

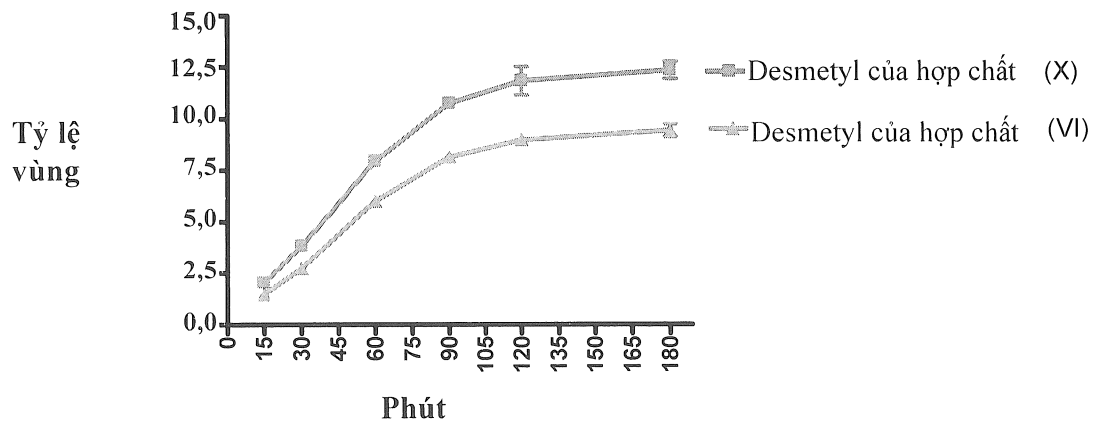


FIG. 11

HLM được ủ với $10\mu\text{M}$
Hợp chất (X) và Hợp chất (VII)

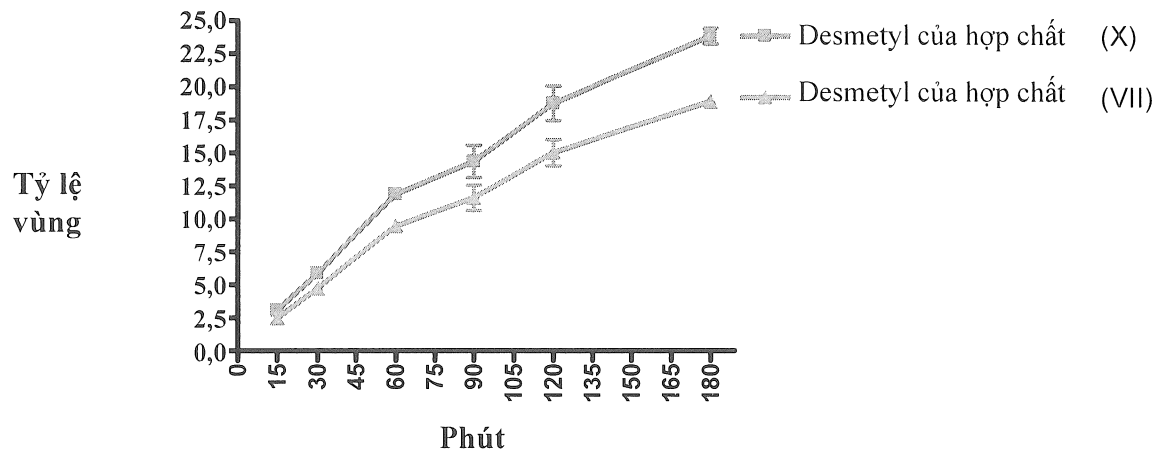


FIG. 12

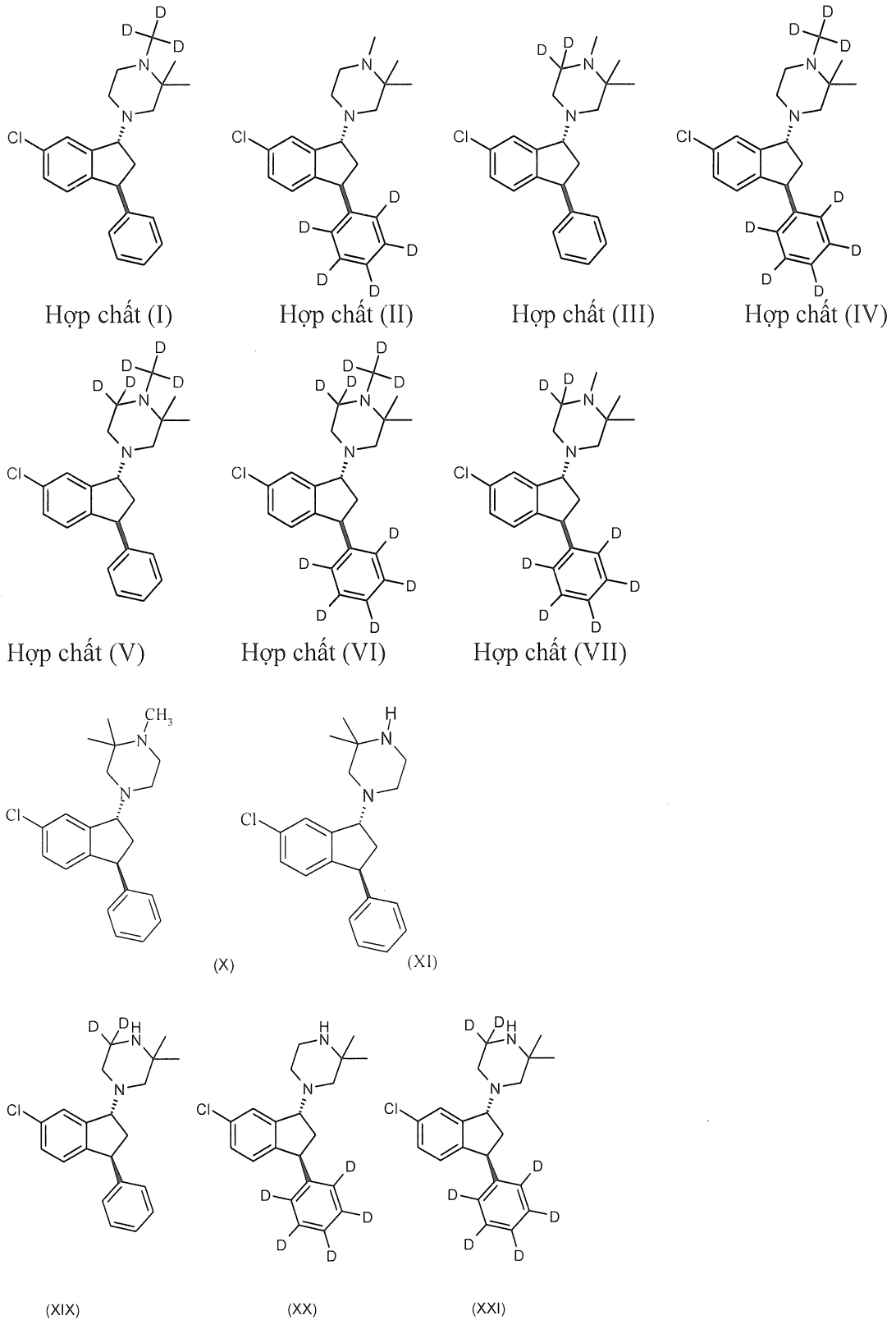


FIG. 13

FIG. 14

CYP2C19 được ủ với 1 μ M
Hợp chất (X) và Hợp chất (IV)

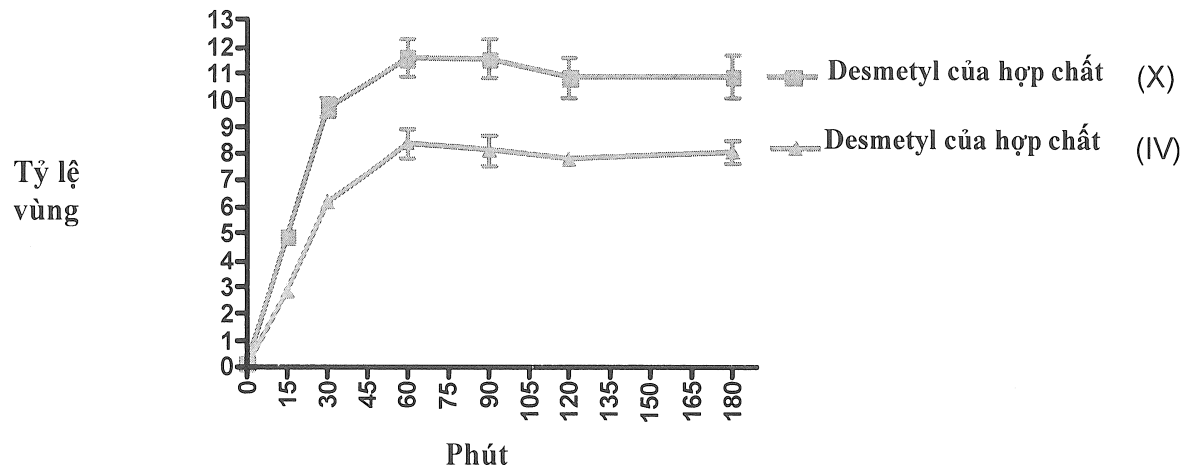


Fig. 15

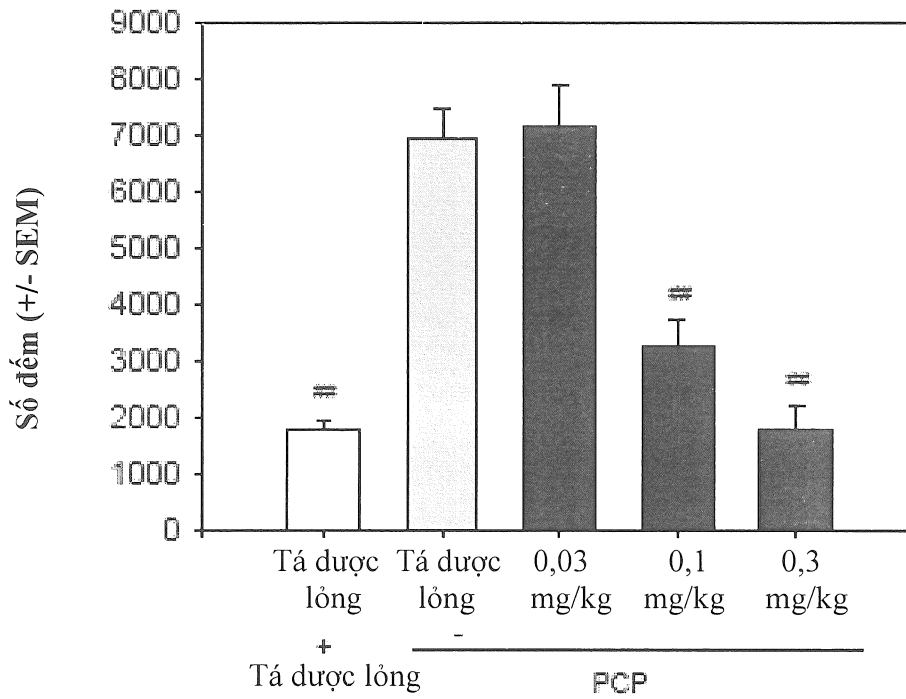


FIG. 16

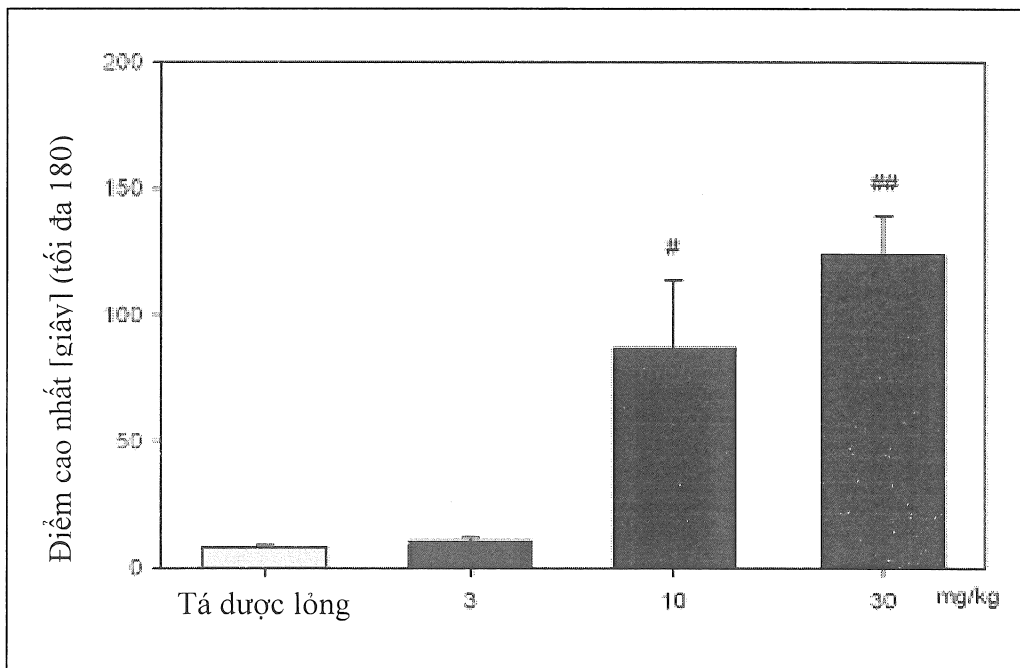


FIG. 17

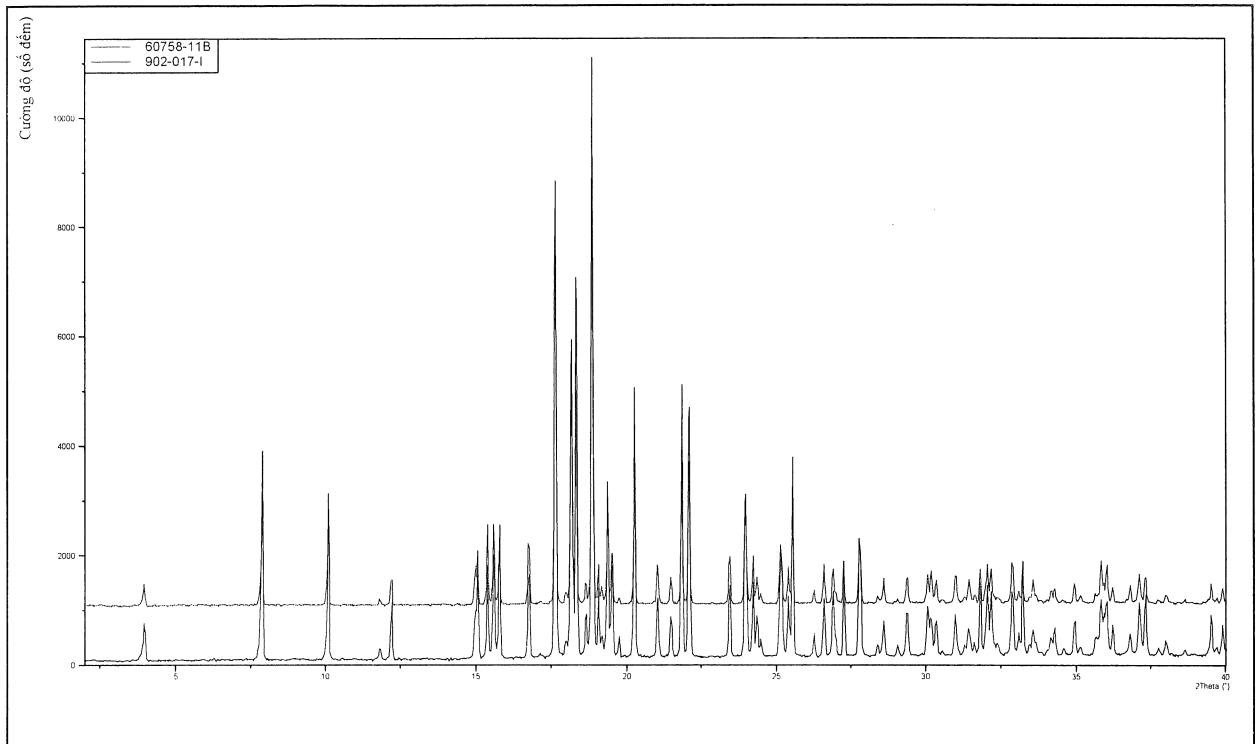


FIG. 18