



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

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

(11)



1-0026088

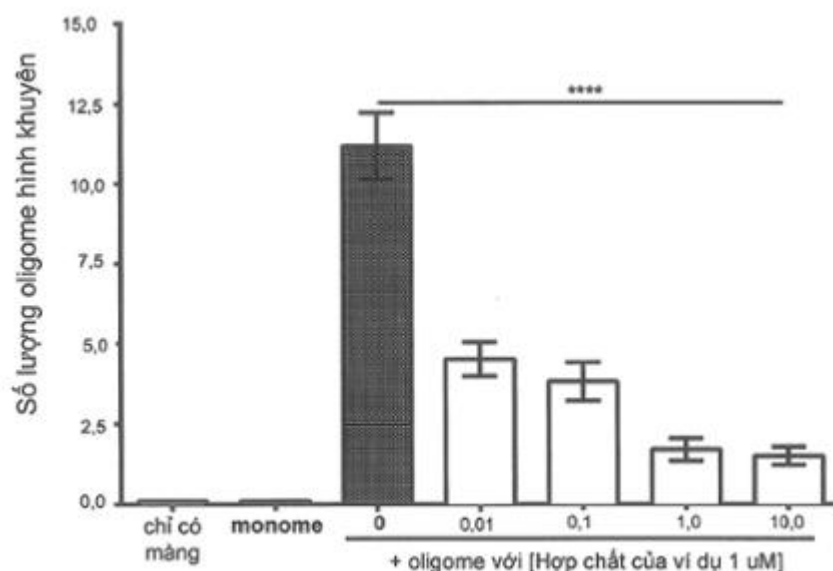
(51)⁷ C07D 417/14; A61K 31/4045; A61P
25/28

(13) B

(21) 1-2016-03137 (22) 28/01/2015
(86) PCT/US2015/013263 28/01/2015 (87) WO 2015/116663 06/08/2015
(30) 61/933,246 29/01/2014 US; 62/078,895 12/11/2014 US
(45) 26/10/2020 391 (43) 27/03/2017 348A
(73) UCB BIOPHARMA SPRL (BE)
Allée de la Recherche 60, 1070 Brussels, Belgium
(72) STOCKING, Emily, M. (US); WRASIDLO, Wolfgang (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT HETEROARYL AMIT LÀM CHẤT ỨC CHẾ SỰ KẾT TỤ PROTEIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất heteroaryl amit và dược phẩm chứa hợp chất này được dùng để ngăn ngừa, đẩy lùi, làm chậm, ức chế hoặc điều trị bệnh liên quan đến sự kết tụ protein, bao gồm các bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh Parkinson với sa sút trí tuệ, sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh Huntington, xơ cứng cột bên teo cơ, và bệnh teo đa hệ thống, và ung thư và u hắc tố.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất heteroaryl amit và dược phẩm chứa hợp chất này được sử dụng để ngăn ngừa, đẩy lùi, làm chậm, ức chế và điều trị bệnh liên quan đến sự kết tụ protein, bao gồm các bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh Parkinson kèm theo sa sút trí tuệ, sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh Huntington, xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh teo đa hệ thống và bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các rối loạn thoái hóa thần kinh ở nhóm dân số già như bệnh Alzheimer (AD), bệnh Parkinson (PD), và sa sút trí tuệ trán-thái dương (FTD), ảnh hưởng đến trên 20 triệu người chỉ tính riêng ở Mỹ và cộng đồng châu Âu và chúng được xếp vào nhóm các nguyên nhân gây tử vong hàng đầu cho người lớn tuổi. Một đặc điểm chung của các rối loạn thần kinh này là sự tích tụ các protein trong một thời gian dài tạo thành khối kết tụ gây độc thần kinh. Mỗi bệnh được đặc trưng bởi các nhóm thần kinh đặc trưng bị ảnh hưởng, các khối kết tụ protein cụ thể liên quan, và các dấu hiệu lâm sàng là kết quả của sự thoái hóa thần kinh.

Các nghiên cứu đã đề xuất rằng giai đoạn đầu của quá trình kết tụ protein bao gồm đột biến hoặc biến đổi sau dịch mã (ví dụ, sự nitrosyl hóa, sự oxy hóa) của protein đích, mà sau đó do tạo thành cấu hình bất thường đã tạo điều kiện thuận lợi cho sự tương tác với các protein gấp cuộn sai tương tự. Sau đó, các protein bất thường này kết tụ với nhau để tạo ra dime, trime, và multime bậc cao hơn, được gọi là "oligome hòa tan" có thể phá vỡ chức năng của synap. Ngoài ra, các khối kết tụ sau đó có thể bám vào trong màng tế bào và tạo ra các oligome hình cầu (mà có thể tạo ra các lỗ trên màng) và/hoặc tiền sợi hoặc sợi. Các sợi có kích thước lớn hơn, không hòa tan có thể có vai trò như kho chứa các oligome có hoạt tính sinh học.

Nhiều nguồn bằng chứng khác nhau đã ủng hộ quan điểm rằng việc tích tụ dần dần các khối kết tụ protein là nguyên nhân gây ra các bệnh thoái hóa thần kinh. Nhiều protein

khác có thể tích tụ trong não của bệnh nhân bị thoái hóa thần kinh, như alpha-synuclein, protein A β , Tau, và TDP43. Sự suy giảm nhận thức của các bệnh nhân này liên quan chặt chẽ đến việc mất synap thần kinh trong tân vỏ não và hệ thống viền và sự gia tăng mức nồng độ các khối kết tụ protein có thể góp phần vào sự mất synap thần kinh này. Nhiều nghiên cứu tập trung vào việc mô tả chi tiết cơ chế mà nhờ đó sự tích tụ chất chuyển hóa alpha-synuclein và protein tiền chất amyloid (amyloid precursor protein-APP) góp phần gây tổn thương synap và thoái hóa thần kinh. Nhiều nghiên cứu đã ủng hộ giả thuyết rằng việc hình thành các khối kết tụ nhỏ, còn được gọi là oligome, đóng vai trò chính trong việc gây độc thần kinh. Các oligome peptit có thể hợp thành dime, trime, tetrame, pentame, và các dãy bậc cao hơn mà có thể tạo ra cấu trúc hình khuyên. Các oligome này ở nồng độ cao là dấu hiệu dự đoán về sự sa sút trí tuệ và mất synap thần kinh ở bệnh nhân. Từ bằng chứng cho thấy oligome chứ không phải là tiền sợi nhỏ hơn mới là loại gây độc, nên hợp chất gắn đích đặc hiệu các quá trình kết tụ sớm có thể sẽ hữu dụng làm các liệu pháp mới tiềm năng cho bệnh PD, AD và các tình trạng bệnh liên quan.

Các bệnh thoái hóa thần kinh khác nhau liên quan đến sự tích tụ các khối kết tụ protein gây độc thần kinh. Ở bệnh Parkinson tự phát (IPD), sa sút trí tuệ thể Lewy (LBD), bệnh Parkinson kèm theo sa sút trí tuệ (PDD), và bệnh teo đa hệ thống (MSA), khối kết tụ gây độc thần kinh chứa α -synuclein (SYN), một protein synap nội bào trong điều kiện bình thường. Ở bệnh FTD và xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), các khối kết tụ gây độc thần kinh có nguồn gốc từ các protein nội bào khác như tau, TDP-43, hoặc SOD1. Với một số bệnh, như AD thì SYN kết tụ với protein bậc một (ví dụ, protein A β). Còn đối với bệnh Huntington, khối kết tụ tạo ra từ sản phẩm phân cắt của protein Htt.

Việc tích tụ α -synuclein cũng liên quan đến bệnh ung thư, cụ thể là trong tế bào ung thư u hắc tố. Pan et al., PLoS One 2012, 7(9), e45183. Vì thế, các hợp chất ức chế sự tích tụ này có thể được sử dụng để điều trị các bệnh ung thư khác nhau, bao gồm u hắc tố.

Có hai cơ chế liên quan đến quá trình kết tụ protein. Theo cơ chế thứ nhất, protein gấp cuộn sai và/hoặc được kết tụ bám vào các cấu trúc màng tế bào khác nhau. Việc các phân tử gấp cuộn sai hoặc kết tụ liên kết với màng sinh chất hoặc màng của bào quan (ví dụ, ti thể hoặc lysosom) có thể cản trở quá trình phiên mã protein, quá trình tự tiêu,

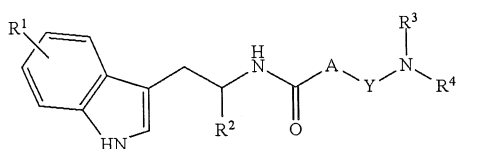
chức năng của ti thể, và quá trình tạo thành lỗ. Ví dụ, SYN gây độc thần kinh kết tụ và tương tác với lipid trong màng tế bào thông qua phần đặc hiệu nằm ở vùng đầu tận cùng C của protein synuclein. Các hợp chất liên kết với vùng này có thể ức chế sự tương tác protein-protein hoặc protein-lipid và do đó có thể được sử dụng để ức chế quá trình oligome hóa gây độc thần kinh của SYN hoặc các protein khác và tương tác của chúng với màng. Theo cơ chế thứ hai, protein kết tụ được giải phóng ra khỏi tiểu đơn vị đã bám vào và lan rộng sang các tế bào lân cận. Sau đó sự lan rộng từ tế bào này sang tế bào khác của khối kết tụ protein gây độc này có thể là cơ sở cho tiến trình thoái hóa thần kinh về mặt giải phẫu và làm cho các triệu chứng xấu đi. Các dược chất dạng phân tử nhỏ tương tác với protein đích có thể hạn chế sự giải phóng và/hoặc lan truyền, và vì thế làm giảm tác dụng gây độc thần kinh của protein kết tụ.

Các hợp chất là chất ức chế sự kết tụ protein được mô tả trong công bố đơn PCT số WO2011/084642, WO2013/148365, WO2013/134371, và đơn PCT số PCT/US2013/050719.

Vì thế, trong lĩnh vực này vẫn cần có chất ức chế sự kết tụ của protein với các đặc tính dược lý mong muốn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất heteroaryl amit theo sáng chế có hoạt tính điều biến sự kết tụ protein. Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến chất hóa học có công thức (I) sau đây:



(I)

trong đó:

R^1 là H, halo, C_{1-4} alkyl, hoặc CF_3 ;

R^2 là H, $-CF_3$, hoặc C_{1-4} alkyl không được thế hoặc được thế bằng halo hoặc $-CF_3$;

A là vòng heteroaryl 5 cạnh;

Y không có mặt hoặc là C_{1-4} alkylen;

R^3 và R^4 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng heteroxycloalkyl một vòng, không được thế hoặc được thế bằng C_{1-4} alkyl; hoặc

khi Y là C₁₋₄alkylen, thì R³ và Y cùng với nitơ mà R³ được gắn vào tạo ra vòng heteroxycloalkyl một vòng, và R⁴ là H hoặc C₁₋₄alkyl;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) là hợp chất được chọn từ các loại được mô tả hoặc được lấy làm ví dụ trong phần mô tả chi tiết dưới đây.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó. Dược phẩm theo sáng chế có thể còn chứa tá dược được dụng. Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó để dùng làm thuốc.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh thoái hóa thần kinh liên quan đến sự kết tụ protein hoặc peptit bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng ít nhất một hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó với lượng hữu hiệu.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng y tế liên quan đến sự kết tụ protein hoặc peptit, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng ít nhất một hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó với lượng hữu hiệu. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để bào chế thuốc để điều trị bệnh hoặc tình trạng y tế này, và việc sử dụng các hợp chất và muối này để điều trị bệnh hoặc tình trạng y tế này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp cản trở sự tích tụ của khối kết tụ protein hoặc peptit trong tế bào, hoặc ngăn ngừa, làm chậm, đẩy lùi, hoặc ức chế sự kết tụ protein hoặc peptit trong tế bào, bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với ít nhất một hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, và/hoặc với ít nhất một dược phẩm của sáng chế với lượng hữu hiệu, trong đó việc tiếp xúc là tiếp xúc *in vitro*, hoặc *ex vivo*.

Các phương án, dấu hiệu, và ưu điểm khác nữa của sáng chế sẽ là rõ ràng từ phần mô tả chi tiết sau đây và thông qua việc thực hiện sáng chế.

Để ngắn gọn, phần mô tả của các công bố đơn được trích dẫn trong bản mô tả này, bao gồm các patent, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện kết quả của Ví dụ sinh học 3. Trên Fig.1A, trục Y (I/I₀) là tỷ lệ của cường độ tín hiệu trong phổ tương tác dị hạt nhân qua một liên kết (HSQC) đối với ASYN (trung bình của các góc từ 3 đến 23) khi có mặt (I) hoặc không có mặt (I₀) của màng lipit. Trên Fig.1B, tỷ lệ I/I₀ trung bình của các góc ASYN từ 3 đến 23 được vẽ đồ thị theo hàm của nồng độ của hợp chất của Ví dụ 1 được bổ sung.

Fig.2 thể hiện sự định lượng oligome ASYN qua ảnh kính hiển vi điện tử khi không có mặt và có mặt hợp chất của Ví dụ 1, như được mô tả trong Ví dụ sinh học 4.

Fig.3 thể hiện tác dụng của hợp chất của Ví dụ 1 lên sự tích tụ ASYN trong tế bào u nguyên bào thần kinh B103 biểu hiện ASYN người được gắn GFP, như được mô tả trong Ví dụ sinh học 5.

Fig.4 thể hiện kết quả của Ví dụ sinh học 6A và tác dụng của hợp chất của Ví dụ 1 ở liều 1mg/kg và 5mg/kg trên chuột chuyển gen trong mô hình nhiệm vụ trên thanh tròn.

Fig.5 thể hiện kết quả của Ví dụ sinh học 6A là phân tích kiểu chấm dịch đồng nhất của não và hồi hải mã của não bằng cách sử dụng kháng thể A11.

Fig.6 thể hiện kết quả của Ví dụ sinh học 6B và tác dụng của hợp chất của Ví dụ 1 đối với sự đánh dấu miễn dịch ASYN trong mạng thần kinh vỏ não và thân tế bào thần kinh ở chuột chuyển gen ASYN dòng 61. Fig.6A thể hiện nhóm mạng thần kinh ASYN, và Fig.6B thể hiện nhóm thân tế bào thần kinh của thử nghiệm.

Fig.7 thể hiện kết quả của Ví dụ sinh học 6B và tác dụng của hợp chất của Ví dụ 1 đối với sự đánh dấu miễn dịch của chất đánh dấu liên quan đến sự thoái hóa thần kinh bao gồm tyrosin hydroxylaza (Fig.7A), NeuN (Fig.7B), và sợi protein thần kinh đệm có tính axit (GFAP; Fig.7C).

Fig.8 thể hiện kết quả của Ví dụ sinh học 6B và tác dụng của hợp chất của Ví dụ 1 đối với sự suy giảm cảm giác-vận động ở chuột chuyển gen ASYN dòng 61 bằng cách sử dụng thử nghiệm thực hiện vận động trên thanh tròn.

Fig.9 thể hiện kết quả của Ví dụ sinh học 7A và tác dụng của hợp chất của Ví dụ 1 đối với số lượng phân ở chuột chuyển gen ASYN dòng 61.

Fig.10 thể hiện kết quả của Ví dụ sinh học 7B và tác dụng của hợp chất của Ví dụ 1 đối với nồng độ ASYN trong tim ở chuột chuyển gen ASYN dòng 61.

Fig.11 thể hiện kết quả của Ví dụ sinh học 7C và tác dụng của hợp chất của Ví dụ 1 đối với tỷ lệ % của các vùng ảnh có ASYN-GFP trong võng mạc của chuột chuyển gen PDNG78.

Fig.12 thể hiện kết quả của Ví dụ sinh học 7C và tác dụng của hợp chất của Ví dụ 1 đối với việc đánh dấu GFP quanh mạch và đầu mút thần kinh ở chuột chuyển gen PDNG78.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trước khi sáng chế được mô tả thêm, cần phải hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn ở các phương án cụ thể được mô tả, mà các phương án này, tất nhiên, có thể thay đổi. Cũng cần phải hiểu rằng thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể, và không được dự định để giới hạn sáng chế, do phạm vi của sáng chế chỉ được giới hạn bởi phần yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa giống như nghĩa thường được hiểu bởi người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực mà sáng chế thuộc về. Tất cả nội dung của các patent, đơn, công bố đơn và các tài liệu công bố khác được nói đến trong bản mô tả này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Nếu định nghĩa được nêu trong phần dưới đây trái ngược hoặc không nhất quán với định nghĩa được nêu trong patent, đơn, hoặc các công bố đơn khác mà được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn, thì định nghĩa được nêu trong bản mô tả này được ưu tiên hơn định nghĩa được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này và trong phần yêu cầu bảo hộ kèm theo, dạng số ít "một" bao gồm dạng số nhiều trừ khi có nghĩa rõ ràng trái ngược theo ngữ cảnh. Cũng lưu ý là các điểm yêu cầu bảo hộ được soạn để không bao gồm yếu tố tùy chọn bất kỳ. Như vậy, khẳng định này được dự định để làm cơ sở tiền đề cho việc sử dụng thuật ngữ riêng biệt như "duy nhất," "chỉ có" và tương tự liên quan đến trích dẫn các dấu hiệu của yêu cầu bảo hộ, hoặc sử dụng giới hạn "âm".

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "bao gồm," "chứa," và "gồm có" được sử dụng theo nghĩa mở, nhưng không giới hạn.

Để mô tả ngắn gọn hơn, một số biểu thức định lượng được nêu trong bản mô tả này không bị hạn chế bằng thuật ngữ "khoảng". Cần phải hiểu rằng, dù thuật ngữ "khoảng" được sử dụng rõ ràng hoặc không, mỗi lượng được nêu trong bản mô tả này có nghĩa là để chỉ giá trị đã cho thực tế, và cũng có nghĩa là chỉ sự xấp xỉ với giá trị đã cho mà sẽ được suy ra một cách hợp lý dựa trên sự hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm giá trị tương đương và xấp xỉ do điều kiện thực nghiệm và/hoặc điều kiện đo cho giá trị đã cho này. Khi hiệu suất được trình bày dưới dạng tỷ lệ %, thì hiệu suất này được dùng để chỉ khối lượng của chất mà hiệu suất này được nêu ra cho nó so với lượng đối đa của chất đó có thể thu được trong điều kiện hệ số tỷ lượng cụ thể. Nồng độ được trình bày dưới dạng tỷ lệ % là để chỉ tỷ lệ khối lượng, trừ khi được thể hiện khác.

Trừ khi có quy định khác, tất cả thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa giống như nghĩa thường được hiểu bởi người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực mà sáng chế thuộc về. Mặc dù phương pháp và nguyên liệu bất kỳ giống hoặc tương tự với phương pháp và nguyên liệu được mô tả trong bản mô tả này cũng có thể được sử dụng để thực hiện hoặc thử nghiệm sáng chế, các phương pháp và nguyên liệu được ưu tiên được mô tả dưới đây. Tất cả các công bố đơn được nêu trong bản mô tả này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn để bộc lộ và mô tả phương pháp và/hoặc nguyên liệu liên quan đến các phương pháp và/hoặc nguyên liệu trong các công bố đơn được đã trích dẫn.

Trừ khi có lưu ý khác, phương pháp và kỹ thuật theo các phương án thường được thực hiện theo các phương pháp thông thường được biết rõ trong lĩnh vực này và như được mô tả trong các tài liệu chung và cụ thể hơn khác nhau mà được trích dẫn và được thảo luận trong suốt bản mô tả. Xem, ví dụ, tài liệu Loudon, *Organic Chemistry*, Fourth Edition, New York: Oxford University Press, 2002, pp. 360-361, 1084-1085; Smith và March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001.

Danh pháp được sử dụng trong bản mô tả này để đặt tên các hợp chất được minh họa trong phần ví dụ thực hiện sáng chế trong bản mô tả này. Danh pháp này thường thu được bằng cách sử dụng phần mềm AutoNom có bán trên thị trường (MDL, San Leandro, Calif.), phiên bản 12.0.2.

Đã biết rõ là các dấu hiệu của sáng chế, để rõ ràng, được mô tả trong ngữ cảnh của các phương án riêng rẽ, cũng có thể được kết hợp trong một phương án. Ngược lại, nhiều dấu hiệu của sáng chế, mà để ngắn gọn được mô tả trong ngữ cảnh của một phương án, cũng có thể được cung cấp riêng rẽ hoặc trong tổ hợp con thích hợp bất kỳ. Tất cả các cách kết hợp của các phương án liên quan đến các nhóm hóa học được thể hiện bằng các biến được bao gồm cụ thể bởi sáng chế và được bộc lộ trong bản mô tả này cũng giống như khi mỗi và từng tổ hợp được bộc lộ riêng rẽ và rõ ràng, đến mức các tổ hợp này bao gồm các hợp chất là hợp chất ổn định (tức là, hợp chất có thể được phân lập, được mô tả đặc điểm, và được thử nghiệm hoạt tính sinh học). Ngoài ra, tất cả các tổ hợp con của các nhóm hóa học được liệt kê trong các phương án mô tả các biến này cũng được bao gồm cụ thể bởi sáng chế và được bộc lộ trong bản mô tả này cũng giống như mỗi và từng tổ hợp con của các nhóm hóa học được bộc lộ riêng rẽ và rõ ràng trong bản mô tả này.

Các phương án đại diện

Theo một số phương án của công thức (I), R^1 là H, flo, clo, brom, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, hoặc tert-butyl. Theo các phương án khác, R^1 là H hoặc flo. Theo các phương án khác, R^1 là H. Theo các phương án khác, R^1 là flo.

Theo một số phương án, R^2 là H, $-CF_3$, hoặc là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, hoặc tert-butyl, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng flo, clo, brom, hoặc $-CF_3$. Theo các phương án khác, R^2 là H. Theo các phương án khác, R^2 là $-CF_3$ hoặc là $C_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng halo hoặc $-CF_3$. Theo các phương án khác, R^2 là $C_{3-4}alkyl$, không được thế hoặc được thế bằng flo hoặc $-CF_3$. Theo các phương án khác, R^2 là butyl. Theo các phương án khác, R^2 là propyl được thế bằng $-CF_3$.

Theo một số phương án, R^2 là cấu trúc hóa học lập thể dạng "R". Theo các phương án khác, R^2 là cấu trúc hóa học lập thể dạng "S". Theo các phương án khác, hợp chất có công thức (I) là hỗn hợp hóa học lập thể tại vị trí R^2 . Theo các phương án khác nữa, R^2 về cơ bản là cấu trúc hóa học lập thể dạng "R" hoặc về cơ bản là dạng "S".

Theo một số phương án, A là vòng heteroaryl 5 cạnh có hai hoặc ba nguyên tử khác loại trong vòng. Theo các phương án khác, A là vòng heteroaryl 5 cạnh có hai

nguyên tử khác loại trong vòng không liền kề. Theo các phương án khác nữa, A là thiazol, thiadiazol, oxazol, imidazol, hoặc triazol. Theo các phương án khác nữa, A là thiazol hoặc thiadiazol. Theo các phương án khác nữa, A là thiazol.

Theo một số phương án, Y không có mặt. Theo các phương án khác, Y là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{CH}((\text{CH}_2)_2\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2-$, hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$. Theo các phương án khác, Y là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, hoặc $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$. Theo các phương án khác nữa, Y là $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

Theo một số phương án, R^3 và R^4 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng heteroxycloalkyl một vòng, không được thế hoặc được thế bằng $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$. Theo các phương án khác, R^3 và R^4 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra azetidin, pyrrolidin, piperidin, azepin, piperazin, morpholin, thiomorpholin, hoặc 1,1-dioxo-thiomorpholin, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$. Theo các phương án khác, R^3 và R^4 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra piperazin, morpholin, hoặc pyrrolidin, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$. Theo các phương án khác, R^3 và R^4 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra piperazin hoặc morpholin, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$. Theo các phương án khác, R^3 và R^4 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra piperazin, không được thế hoặc được thế bằng $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$. Theo các phương án khác nữa, R^3 và R^4 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra piperazin hoặc 4-metyl-piperazin.

Theo các phương án khác, khi Y là $\text{C}_{1-4}\text{alkylen}$, R^3 và Y cùng với nitơ mà R^3 được gắn vào tạo ra vòng heteroxycloalkyl một vòng, và R^4 là H hoặc $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$. Theo các phương án khác, Y và R^3 cùng với nitơ mà R^3 được gắn vào tạo ra pyrrolidin hoặc piperidin. Theo các phương án khác, R^4 là H hoặc metyl.

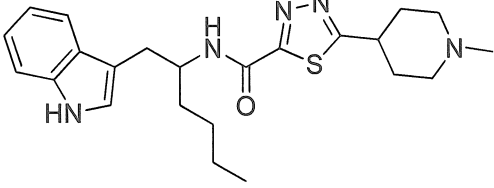
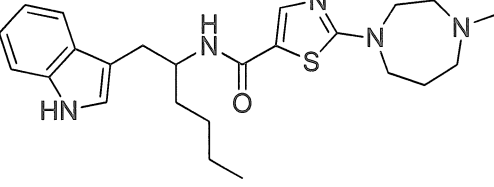
Theo một số phương án, R^1 là H, R^2 là H hoặc $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ (hoặc là H, hoặc $\text{C}_{3-4}\text{alkyl}$), A là thiazol, Y không có mặt hoặc là etylen (hoặc không có mặt, hoặc là etylen), và R^3 và R^4 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra N-metylpiperazin.

Theo các phương án khác, hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm:

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học
1		N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)thiazol-5-carboxamid
2		N-(2-(1H-Indol-3-yl)etyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)thiazol-5-carboxamid
3		N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(piperazin-1-yl)thiazol-5-carboxamid
4		N-(2-(1H-Indol-3-yl)etyl)-2-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)etyl)thiazol-5-carboxamid
5		N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)etyl)thiazol-5-carboxamid
6		N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)oxazol-5-carboxamid
7		N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamid
8		N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamid

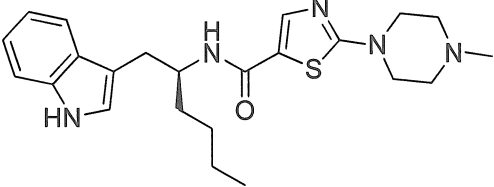
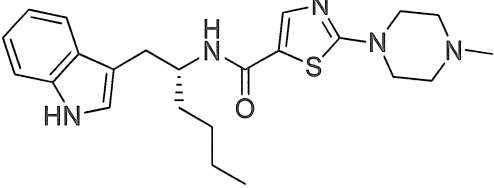
9		N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-imidazol-5-carboxamid
10		N-(1-(5-flo-1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(2-morpholinoethyl)thiazol-5-carboxamid
11		N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-morpholinothiazol-5-carboxamid
12		N-(1-(1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)thiazol-5-carboxamid
13		N-(1-(1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(2-morpholinoethyl)thiazol-5-carboxamid
14		N-(1-(5-flo-1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)thiazol-5-carboxamid
15		N-(1-(1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-N-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)thiazol-5-carboxamid
16		N-(1-(6-flo-1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)thiazol-5-carboxamid

17		N-(1-(5,6-difluoro-1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)thiazol-5-carboxamide
18		2-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(6,6,6-trifluoro-1-(1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)thiazol-5-carboxamide
19		N-(1-(1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-5-morpholino-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamide
20		N-(1-(1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamide
21		N-(1-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamide
22		N-(1-(1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(1-methylpiperidin-4-yl)thiazol-5-carboxamide
23		N-(1-(1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-5-(pyrrolidin-1-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamide
24		N-(1-(1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-N-methyl-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamide

		metylpiperazin-1-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamit
25		N-(1-(1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamit
26		N-(1-(1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)thiazol-5-carboxamit

và muối được dụng của chúng.

Theo các phương án khác, hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm:

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học
27		(S)-N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)thiazol-5-carboxamit
28		(R)-N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)thiazol-5-carboxamit

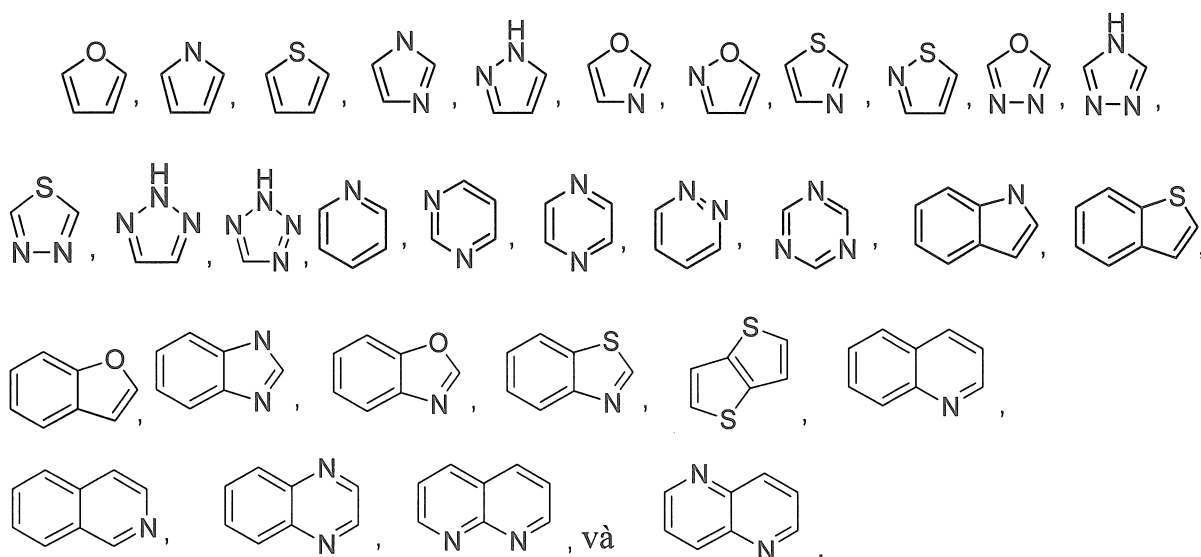
và muối được dụng của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất của Ví dụ từ 1 đến 11, và muối được dụng của chúng. Theo các phương án khác, hợp chất này là dạng muối hydroclorua. Theo các phương án khác, hợp chất này là hợp chất ví dụ 27 hoặc 28, hoặc muối được dụng của chúng. Theo các phương án khác, R² của công thức (I) có cấu hình hóa học lập thể dạng (S). Theo các phương án khác, R² của công thức (I) có cấu hình hóa học lập thể dạng (R).

Định nghĩa hóa học

Thuật ngữ "alkyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon trong mạch. Các ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm methyl (Me), ethyl (Et), n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl (tBu), pentyl, isopentyl, tert-pentyl, hexyl, isohexyl, và các nhóm mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này và phần mô tả được nêu trong bản mô tả này được coi là tương đương với nhóm bất kỳ trong số các nhóm ví dụ nêu trên.

Thuật ngữ "heteroaryl" được dùng để chỉ dị vòng thơm một vòng, hai vòng ngưng tụ, hoặc đa vòng ngưng tụ (cấu trúc vòng có các nguyên tử vòng được chọn từ nguyên tử cacbon và lên đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh) có từ 3 đến 12 nguyên tử vòng cho mỗi dị vòng. Các ví dụ minh họa của nhóm heteroaryl bao gồm các chất sau, ở dạng gốc được liên kết thích hợp:



Thuật ngữ "halogen" là clo, flo, brom, hoặc iot. Thuật ngữ "halo" là clo, flo, brom, hoặc iot.

Thuật ngữ "oxo" là oxy của gốc cacbonyl. Ví dụ, xyclopentyl được thế bằng oxo là xyclopentanon.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật sẽ biết được rằng các loại được liệt kê hoặc được minh họa ở trên là không đầy đủ, và các loại bổ sung trong phạm vi của các thuật ngữ đã được định nghĩa này cũng có thể được chọn.

Thuật ngữ "được thế" có nghĩa là nhóm hoặc gốc cụ thể mang một hoặc nhiều phần tử thế. Thuật ngữ "không được thế" có nghĩa là nhóm cụ thể không mang phần tử thế. Thuật ngữ "tùy ý được thế" có nghĩa là nhóm cụ thể không được thế hoặc được thế

bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Khi thuật ngữ "được thế" được sử dụng để mô tả hệ cấu trúc, việc thế này có nghĩa là diễn ra tại vị trí bất kỳ được cho phép về hóa trị trên hệ này.

Công thức bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này được dự định để biểu diễn hợp chất có công thức cấu tạo đó cũng như các biến thể hoặc các dạng nhất định. Ví dụ, công thức được nêu trong bản mô tả này được dự định để bao gồm dạng triệt quang, hoặc một hoặc nhiều chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc chất đồng phân hình học, hoặc hỗn hợp của chúng. Ngoài ra, công thức bất kỳ được nêu trong bản mô tả này cũng được dự định để chỉ hydrat, solvat, hoặc dạng đa hình của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Công thức bất kỳ được nêu trong bản mô tả này cũng được dự định để thể hiện dạng không được đánh dấu cũng như dạng được đánh dấu đồng vị phóng xạ của hợp chất. Hợp chất được đánh dấu đồng vị phóng xạ có các cấu trúc được thể hiện bằng các công thức được nêu trong bản mô tả này ngoại trừ một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có số khối hoặc khối lượng nguyên tử đã chọn. Các ví dụ về các chất đồng vị có thể được kết hợp vào trong hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, clo, và iot, như ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , và ^{125}I , một cách tương ứng. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị phóng xạ này là hữu dụng trong nghiên cứu chuyển hóa (tốt hơn là với ^{14}C), nghiên cứu động học của phản ứng (với, ví dụ ^2H hoặc ^3H), kỹ thuật phát hiện hoặc chụp ảnh [như chụp positron cắt lớp (positron emission tomography - PET) hoặc chụp cắt lớp bằng bức xạ đơn photon (single-photon emission computed tomography SPECT)] bao gồm thử nghiệm sự phân bố được chất hoặc chất trong mô, hoặc trong điều trị phóng xạ cho bệnh nhân. Cụ thể là, hợp chất được đánh dấu ^{18}F hoặc ^{11}C có thể được đặc biệt ưu tiên cho các nghiên cứu PET hoặc SPECT. Các nghiên cứu PET và SPECT có thể được thực hiện như được mô tả, ví dụ, bởi Brooks, D.J., tài liệu "Positron emission tomography and single-photon emission computed tomography in Central Nervous System Drug Development," *NeuroRx* 2005, 2(2), 226-236, và các tài liệu tham khảo được trích dẫn trong đó. Ngoài ra, việc thế bằng các chất đồng vị nặng hơn như deuteri (tức là, ^2H) có thể tạo ra các lợi ích trị liệu nhất định do độ ổn định chuyển hóa cao hơn, ví dụ thời gian bán thải *in vivo* tăng hoặc các yêu cầu về liều giảm. Hợp chất được đánh dấu đồng vị phóng xạ của sáng chế và tiền được chất của chúng thường có thể được điều

chế bằng cách thực hiện quy trình được mô tả trong các sơ đồ hoặc trong các ví dụ và quy trình điều chế được mô tả dưới đây bằng cách thay thế chất phản ứng được đánh dấu đồng vị phóng xạ có sẵn cho chất phản ứng không được đánh dấu đồng vị phóng xạ.

Danh pháp " C_{i-j} " với $j > i$, khi được sử dụng trong bản mô tả này cho các nhóm phân tử thế, có nghĩa là để chỉ các phương án theo sáng chế mà mỗi và từng nguyên tử cacbon trong số các nguyên tử cacbon thành phần, từ i đến j bao gồm i và j , được thực hiện độc lập cho chúng. Ví dụ, thuật ngữ C_{1-3} độc lập để chỉ phương án có một nguyên tử cacbon thành phần (C_1), phương án có hai nguyên tử cacbon thành phần (C_2), và phương án có ba nguyên tử cacbon thành phần (C_3).

Nhóm có hai phân tử thế bất kỳ được đề cập trong bản mô tả này có nghĩa là bao gồm nhóm có nhiều khả năng gắn khác nhau khi được phép có nhiều hơn một khả năng thế. Ví dụ, khi nói đến nhóm có hai phân tử thế -A-B-, trong đó $A \neq B$, trong bản mô tả này để chỉ nhóm có hai phân tử thế với A được gắn với thành phần được thế thứ nhất và B được gắn với thành phần được thế thứ hai, và nó cũng bao gồm nhóm có hai phân tử thế với A được gắn với thành phần được thế thứ hai và B được gắn với thành phần được thế thứ nhất.

Sáng chế cũng bao gồm muối được dụng của hợp chất được biểu diễn bằng công thức (I), tốt hơn là các hợp chất được mô tả ở trên và hợp chất cụ thể được lấy làm ví dụ trong bản mô tả này, và được phẩm chứa muối này, và phương pháp sử dụng muối này.

"Muối được dụng" được dự định có nghĩa là muối của axit hoặc bazơ tự do của hợp chất được nêu trong bản mô tả là không độc, có khả năng dung nạp về mặt sinh học, hoặc theo một mặt khác thích hợp về mặt sinh học để dùng cho đối tượng. Xem tổng quát tài liệu S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Muối được dụng được ưu tiên là muối có tác dụng dược lý và thích hợp để tiếp xúc với mô của đối tượng mà không gây ra độc tính, kích ứng, hoặc dị ứng không đáng có. Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể có nhóm có đủ tính axit, nhóm có đủ tính bazơ, cả hai loại nhóm chức này, hoặc nhiều hơn một nhóm của mỗi loại, và phản ứng phù hợp với nhiều bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, và axit vô cơ và hữu cơ, để tạo ra muối được dụng.

Các ví dụ về muối được dụng bao gồm sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfit, bisulfit, phosphat, monohydro-phosphat, dihydrophosphat, metaphosphat, pyrophosphat, clorua, bromua, iodua, axetat, propionat, decanoat, caprylat, acrylat, format, isobutyrat, caproat, heptanoat, propiolat, oxalat, malonat, suxinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, butyn-1,4-dioat, hexyn-1,6-dioat, benzoat, clobenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroxybenzoat, metoxybenzoat, phtalat, sulfonat, metylsulfonat, propylsulfonat, besylat, xylensulfonat, naphtalen-1-sulfonat, naphtalen-2-sulfonat, phenylaxetat, phenylpropionat, phenylbutyrat, xitrat, lactat, γ -hydroxybutyrat, glycolat, tartrat, và mandelat. Danh sách các muối được dụng thích hợp được tìm thấy trong ấn phẩm Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

Với chế phẩm có công thức (I) chứa nitor bazơ, muối được dụng có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ có sẵn trong lĩnh vực này, ví dụ, xử lý bazơ tự do với axit vô cơ, như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit sulfamic, axit nitric, axit boric, axit phosphoric, và dạng tương tự, hoặc với axit hữu cơ, như axit axetic, axit phenylaxetic, axit propionic, axit stearic, axit lactic, axit ascorbic, axit maleic, axit hydroxymaleic, axit isethionic, axit suxinic, axit valeric, axit fumaric, axit malonic, axit pyruvic, axit oxalic, axit glycolic, axit salixylic, axit oleic, axit palmitic, axit lauric, axit pyranosidyl, như axit glucuronic hoặc axit galacturonic, axit alpha-hydroxy, như axit mandelic, axit xitric, hoặc axit tartric, axit amin, như axit aspartic hoặc axit glutamic, axit thơm, như axit benzoic, axit 2-axetoxibenzoic, axit naphtoic, hoặc axit xinamic, axit sulfonic, như axit laurylsulfonic, axit p-toluensulfonic, axit metasulfonic, hoặc axit etansulfonic, hoặc hỗn hợp thích hợp của các axit như các hỗn hợp được nêu làm ví dụ trong bản mô tả này, và axit khác bất kỳ và hỗn hợp của chúng được coi là tương đương hoặc phần tử thể thích hợp với người có hiểu biết trung bình về kỹ thuật tương ứng.

Sáng chế cũng đề cập đến tiền dược chất được dụng của hợp chất có công thức (I), và phương pháp điều trị sử dụng tiền dược chất được dụng này. Thuật ngữ "tiền dược chất" có nghĩa là tiền chất của hợp chất được chỉ định mà, sau khi dùng cho đối tượng, thu được hợp chất *in vivo* thông qua quy trình hóa học hoặc vật lý như phân ly trong dung môi hoặc phân cắt nhờ enzym, hoặc dưới điều kiện sinh lý (ví dụ, tiền dược chất được đưa đến độ pH sinh lý được chuyển thành hợp chất có công thức (I)). "Tiền dược chất được dụng" là tiền dược chất không độc, có khả năng dung nạp về mặt sinh học, và

thích hợp về mặt sinh học để dùng cho đối tượng. Các quy trình minh họa cho việc chọn lọc và điều chế dẫn xuất tiền dược chất thích hợp được mô tả, ví dụ, trong "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Sáng chế cũng đề cập đến sản phẩm chuyển hoá có hoạt tính dược lý của hợp chất có công thức (I), và sử dụng sản phẩm chuyển hoá này trong phương pháp theo sáng chế. "Sản phẩm chuyển hoá có hoạt tính dược lý" có nghĩa là sản phẩm có hoạt tính dược lý của quá trình trao đổi chất trong cơ thể của chế phẩm có công thức (I) hoặc muối của nó. Tiền dược chất và sản phẩm chuyển hoá có hoạt tính của hợp chất có thể được xác định bằng cách sử dụng kỹ thuật thông thường đã biết hoặc sẵn có trong lĩnh vực này. Xem, ví dụ, Bertolini et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., J. Pharm. Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv. Drug Res. 1984, 13, 255-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); và Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Dược phẩm

Nhằm mục đích điều trị, dược phẩm chứa hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể còn chứa một hoặc nhiều tá dược được dụng. Tá dược được dụng là chất không độc và thích hợp về mặt sinh học để dùng cho đối tượng. Các tá dược này hỗ trợ việc dùng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này và phù hợp với thành phần hoạt tính. Các ví dụ về tá dược được dụng bao gồm chất làm ổn định, chất làm trơn, chất hoạt động về mặt, chất pha loãng, chất chống oxy hóa, chất kết dính, chất tạo màu, chất độn, chất nhũ hóa, hoặc chất điều vị. Theo phương án ưu tiên, dược phẩm theo sáng chế là chế phẩm vô trùng. Dược phẩm có thể được bào chế bằng cách sử dụng kỹ thuật trộn đã biết hoặc sẵn có với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật.

Chế phẩm vô trùng cũng có thể được bao gồm trong sáng chế, bao gồm chế phẩm theo quy định của quốc gia và địa phương áp dụng cho các chế phẩm này.

Dược phẩm và hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được bào chế thành dung dịch, nhũ tương, hỗn dịch, hoặc thể phân tán trong dung môi hoặc chất mang dược lý thích hợp, hoặc là viên tròn, viên nén, viên ngậm, thuốc đạn, gói nhỏ, viên bao đường, hạt, bột, bột để hoàn nguyên, hoặc viên nang cùng với chất mang rắn theo các phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực bào chế các dạng liều khác nhau. Dược

phẩm theo sáng chế có thể được dùng với con đường đưa vào cơ thể thích hợp, như qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, trực tràng, qua mũi, khu trú, hoặc trong mắt, hoặc bằng cách hít. Tốt hơn là chế phẩm được bào chế để dùng trong tĩnh mạch hoặc qua đường miệng.

Để dùng qua đường miệng, hợp chất theo sáng chế có thể được cung cấp ở dạng rắn, như viên nén hoặc viên nang, hoặc dạng dung dịch, nhũ tương, hoặc hỗn dịch. Để bào chế chế phẩm dùng qua đường miệng, hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế để thu được liều lượng, ví dụ, từ khoảng 0,01 đến khoảng 50mg/kg mỗi ngày, hoặc từ khoảng 0,05 đến khoảng 20mg/kg mỗi ngày, hoặc từ khoảng 0,1 đến khoảng 10mg/kg mỗi ngày. Liều bổ sung bao gồm từ khoảng 0,1mg đến 1g mỗi ngày, từ khoảng 1mg đến khoảng 10mg mỗi ngày, từ khoảng 10mg đến khoảng 50mg mỗi ngày, từ khoảng 50mg đến khoảng 250mg mỗi ngày, hoặc từ khoảng 250mg đến 1g mỗi ngày. Viên nén dùng qua đường miệng có thể bao gồm (các) thành phần hoạt tính được trộn với tá dược được dụng thích hợp như chất pha loãng, chất làm rắn, chất gắn kết, chất làm trơn, chất tạo ngọt, chất tạo hương, chất tạo màu và chất bảo quản. Chất độn trơ thích hợp bao gồm natri và canxi cacbonat, natri và canxi phosphat, lactoza, tinh bột, đường, glucoza, metyl xenluloza, magie stearat, manitol, sorbitol, và dạng tương tự. Tá dược dùng qua đường miệng dạng lỏng được lấy làm ví dụ bao gồm etanol, glyxerol, nước, và dạng tương tự. Tinh bột, polyvinyl-pyrrolidon (PVP), natri tinh bột glycolat, xenluloza vi tinh thể, và axit alginic là chất làm rắn ví dụ. Chất gắn kết có thể bao gồm tinh bột và gelatin. Chất làm trơn, nếu có thể, có thể là magie stearat, axit stearic, hoặc bột talc. Nếu muốn, viên nén có thể được bọc bằng nguyên liệu như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat để làm trễ sự hấp thu trong ống dạ dày ruột, hoặc có thể được bọc bằng lớp bọc tan trong ruột.

Viên nang để dùng qua đường miệng bao gồm viên nang gelatin cứng và mềm. Để bào chế viên nang gelatin cứng, thành phần hoạt tính có thể được trộn với chất pha loãng dạng rắn, bán rắn, hoặc lỏng. Viên nang gelatin mềm có thể được bào chế bằng cách trộn thành phần hoạt tính với nước, dầu như dầu lạc hoặc dầu oliu, parafin lỏng, hỗn hợp của mono- và di-glyxerit của axit béo mạch ngắn, polyetylen glycol 400, hoặc propylen glycol.

Chế phẩm dạng lỏng để dùng qua đường miệng có thể ở dạng hỗn dịch, dung dịch, nhũ tương, hoặc si rô, hoặc có thể được làm đông khô hoặc ở dạng sản phẩm khô để hoàn nguyên với nước hoặc tá dược lỏng thích hợp khác trước khi sử dụng. Chế phẩm dạng lỏng có thể tùy ý chứa: tá dược được dùng như chất tạo huyền phù (ví dụ, sorbitol, methyl xenluloza, natri alginat, gelatin, hydroxyethylxenluloza, carboxymethylxenluloza, gel alumin stearat và dạng tương tự; tá dược lỏng không chứa nước, ví dụ, dầu (ví dụ, dầu hạnh nhân hoặc dầu dừa được cắt phân đoạn), propylen glycol, rượu etylic, hoặc nước; chất bảo quản (ví dụ, methyl hoặc propyl p-hydroxybenzoat hoặc axit sorbic); chất làm ướt như lexithin; và, nếu muốn, chất tạo hương hoặc chất tạo màu.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được bào chế để dùng qua trực tràng dưới dạng thuốc đạn. Để dùng ngoài đường tiêu hóa, bao gồm trong tĩnh mạch, trong cơ, trong màng bụng, trong mũi, hoặc dưới da, các chất theo sáng chế có thể được cung cấp trong dung dịch chứa nước hoặc hỗn dịch vô trùng, được đệm đến độ pH thích hợp và đẳng trương hoặc trong dầu có thể sử dụng ngoài đường tiêu hóa. Tá dược lỏng chứa nước thích hợp bao gồm dung dịch Ringer và natri clorua đẳng trương. Các dạng này có thể được đưa ra ở dạng liều đơn vị như am-pun hoặc dụng cụ tiêm dùng một lần, ở dạng đa liều như lọ nhỏ mà từ đó liều thích hợp có thể được lấy ra, hoặc ở dạng rắn hoặc cô trước có thể được sử dụng để tạo ra chế phẩm tiêm được. Dịch truyền minh họa chứa chất theo sáng chế nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến 1000 $\mu\text{g/kg/phút}$ được trộn với chất mang được dùng trong khoảng thời gian từ vài phút đến vài ngày.

Để dùng qua mũi, hít, hoặc qua đường miệng, dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng bằng cách sử dụng, ví dụ, chế phẩm xịt cũng chứa chất mang thích hợp.

Đối với chế phẩm khu trú, hợp chất theo sáng chế tốt hơn là được bào chế thành kem hoặc thuốc mỡ hoặc tá dược lỏng tương tự thích hợp để dùng khu trú. Để dùng khu trú, hợp chất theo sáng chế có thể được trộn với chất mang được dùng sao cho nồng độ được chất bằng từ khoảng 0,1% đến khoảng 10% tá dược lỏng. Các cách khác để dùng chất theo sáng chế có thể sử dụng chế phẩm áp lên da để có tác dụng phân phối qua da.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị" bao gồm cả điều trị "ngăn ngừa" và "chữa trị". Điều trị "ngăn ngừa" có nghĩa là biểu thị việc trì hoãn sự phát triển của bệnh, triệu chứng của bệnh, hoặc tình trạng y tế, ức chế triệu chứng có thể xuất hiện, hoặc giảm nguy cơ phát triển hoặc tái phát bệnh hoặc triệu

chứng. Điều trị "chữa trị" bao gồm làm giảm tính nghiêm trọng hoặc ức chế sự xấu đi của bệnh, triệu chứng, hoặc tình trạng bệnh hiện có. Vì thế, điều trị bao gồm việc cải thiện hoặc ngăn ngừa sự xấu đi của triệu chứng bệnh hiện có, ngăn ngừa triệu chứng bổ sung không diễn ra, cải thiện hoặc ngăn ngừa nguyên nhân mang tính hệ thống gốc rễ của các triệu chứng, ức chế rối loạn hoặc bệnh, ví dụ, trì hoãn sự phát triển của rối loạn hoặc bệnh, làm dịu rối loạn hoặc bệnh, làm thoái lui rối loạn hoặc bệnh, làm dịu điều kiện gây ra bởi bệnh hoặc rối loạn, hoặc ngừng các triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn.

Thuật ngữ "đối tượng" để chỉ bệnh nhân là động vật có vú cần điều trị, như người.

Các bệnh thoái hóa thần kinh được lấy làm ví dụ được đặc trưng bởi sự kết tụ protein bao gồm bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, sa sút trí tuệ trán-thái dương, sa sút trí tuệ với thể Lewy (sa sút trí tuệ thể Lewy), bệnh Parkinson kèm theo sa sút trí tuệ, bệnh teo đa hệ thống, xơ cứng cột bên teo cơ, và bệnh Huntington, cũng như ung thư và bệnh viêm.

Theo một khía cạnh, hợp chất và dược phẩm theo sáng chế hướng đích đặc hiệu các khối kết tụ α -synuclein, β -amyloid, và/hoặc protein tau. Vì thế, các hợp chất và dược phẩm này có thể được sử dụng để ngăn ngừa, đẩy lùi, làm chậm, hoặc ức chế sự kết tụ của α -synuclein, β -amyloid, và/hoặc protein tau, và được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế để điều trị bệnh thoái hóa thần kinh được liên quan đến hoặc gây ra bởi sự kết tụ, ví dụ, như sự kết tụ của α -synuclein, β -amyloid, và/hoặc protein tau. Tốt hơn là, phương pháp theo sáng chế hướng tới các bệnh thoái hóa thần kinh liên quan đến sự kết tụ của α -synuclein, β -amyloid, và/hoặc protein tau. Theo phương án ưu tiên, phương pháp điều trị theo sáng chế hướng tới bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ thể Lewy, hoặc bệnh teo đa hệ thống. Theo các phương án khác, phương pháp theo sáng chế hướng tới bệnh ung thư hoặc u hắc tố. Hợp chất, chế phẩm, và phương pháp theo sáng chế được sử dụng để giảm nhẹ tác động có hại mà xuất phát từ sự kết tụ protein, như chết tế bào thần kinh.

Theo một số khía cạnh, hợp chất, chế phẩm, và phương pháp theo sáng chế được sử dụng để hướng tới sự kết tụ α -synuclein (SYN). Theo các khía cạnh khác, hợp chất, chế phẩm, và phương pháp theo sáng chế được sử dụng để hướng tới sự kết tụ A β .

Trong phương pháp ức chế theo sáng chế, "lượng hữu hiệu" có nghĩa là lượng hữu hiệu đủ để làm giảm, làm chậm sự tiến triển, hoặc đẩy lùi sự kết tụ protein hoặc

peptit. Việc đo lượng kết tụ có thể được thực hiện bằng phương pháp phân tích thông thường như các phương pháp được mô tả dưới đây. Việc cải biến này hữu dụng trong nhiều loại thử nghiệm, bao gồm thử nghiệm *in vitro*. Trong phương pháp này, tế bào tốt hơn là tế bào thần kinh.

Trong phương pháp điều trị theo sáng chế, "lượng hữu hiệu" có nghĩa là lượng hoặc liều lượng đủ để thường đem lại tác dụng điều trị bệnh mong muốn ở đối tượng cần điều trị. Lượng hoặc liều lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế có thể được xác định bằng phương pháp thông thường, như mô hình hóa, tăng liều, hoặc thử nghiệm lâm sàng, có xem xét đến các yếu tố thông thường, ví dụ, cách thức hoặc đường dùng hoặc phân phối thuốc, dược động học của chất, tính nghiêm trọng và quá trình lây nhiễm, tình trạng sức khỏe của đối tượng, tình trạng bệnh, và cân nặng, và đánh giá của bác sĩ điều trị. Liều ví dụ nằm trong khoảng từ khoảng 1 ug đến 2mg hoạt chất trong mỗi kilogam cân nặng của đối tượng trong mỗi ngày, tốt hơn là khoảng 0,05 đến 100mg/kg/ngày, hoặc khoảng 1 đến 35mg/kg/ngày, hoặc khoảng 0,1 đến 10mg/kg/ngày. Theo phương án khác liều ví dụ nằm trong khoảng từ khoảng 1mg đến khoảng 1 g mỗi ngày, hoặc khoảng 1-500, 1-250, 1-100, 1-50, 50-500, hoặc 250-500mg mỗi ngày. Tổng liều lượng có thể được cung cấp trong liều đơn hoặc liều được chia (ví dụ, BID, TID, QID).

Khi bệnh của bệnh nhân được cải thiện, liều lượng có thể được điều chỉnh để có tác dụng ngăn ngừa hoặc duy trì điều trị. Ví dụ, liều lượng hoặc tần suất dùng, hoặc cả hai, có thể được giảm theo hàm của triệu chứng, đến mức mà tác dụng điều trị bệnh hoặc phòng bệnh mong muốn được duy trì. Tất nhiên, nếu triệu chứng được giảm nhẹ đến mức độ thích hợp, việc điều trị có thể ngừng. Tất nhiên, bệnh nhân có thể cần điều trị liên tục trong thời gian dài khi có sự tái phát bất kỳ của triệu chứng. Bệnh nhân cũng có thể cần điều trị lâu dài trong thời gian dài.

Hỗn hợp dược chất

Hợp chất theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong dược phẩm hoặc phương pháp kết hợp với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính bổ sung trong điều trị rối loạn thoái hóa thần kinh. Các thành phần hoạt tính bổ sung khác trong lĩnh vực điều trị ung thư bao gồm các chất hoặc các chất trị liệu ung thư khác mà giảm nhẹ tác dụng bất lợi của chất trị liệu hóa học ung thư. Các hỗn hợp như vậy có

thể được sử dụng để tăng hiệu quả, cải thiện triệu chứng bệnh khác, giảm một hoặc nhiều tác dụng phụ, hoặc giảm liều yêu cầu của hợp chất theo sáng chế. Các thành phần hoạt tính bổ sung có thể được dùng trong dược phẩm riêng rẽ từ hợp chất theo sáng chế hoặc có thể được bao gồm với hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm đơn. Thành phần hoạt tính bổ sung có thể được dùng đồng thời với, trước, hoặc sau khi dùng hợp chất theo sáng chế.

Các chất kết hợp bao gồm thành phần hoạt tính bổ sung là các chất đã biết hoặc được phát hiện là có tác dụng điều trị rối loạn thoái hóa thần kinh, bao gồm các chất có hoạt tính đối với đích khác liên quan đến bệnh, như các hợp chất mà không giới hạn ở, a) hợp chất giải quyết được sự gấp cuộn sai của protein (như dược chất làm giảm việc tạo ra các protein này, làm tăng sự thanh thải của chúng hoặc biến đổi sự kết tụ và/hoặc lan truyền của chúng); b) hợp chất điều trị triệu chứng của các rối loạn này (ví dụ, liệu pháp thay thế dopamin); và c) dược chất hoạt động như chất bảo vệ thần kinh bằng cơ chế bổ sung (ví dụ, các dược chất hướng tới sự tự tiêu, các dược chất là chất chống oxy hóa, và các dược chất hoạt động theo cơ chế khác như chất đối kháng A2A adenosin).

Ví dụ, chế phẩm và hợp phần theo sáng chế, cũng như phương pháp điều trị, có thể còn bao gồm các dược chất hoặc chất có tác dụng dược lý khác, ví dụ, các hoạt chất khác hữu dụng để điều trị hoặc giảm nhẹ bệnh thoái hóa thần kinh được liên quan đến hoặc gây ra bởi sự kết tụ protein, ví dụ, sự kết tụ protein synuclein, beta amyloid và/hoặc tau, ví dụ, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer (AD), sa sút trí tuệ thể Lewy (LBD) và bệnh teo đa hệ thống (MSA), hoặc triệu chứng liên quan hoặc tình trạng bệnh. Ví dụ, dược phẩm theo sáng chế có thể còn chứa một hoặc nhiều hoạt chất, và phương pháp điều trị ngoài ra còn bao gồm việc cho dùng một hoặc nhiều hoạt chất này với lượng hữu hiệu. Theo các phương án nhất định, hoạt chất bổ sung có thể là thuốc kháng sinh (ví dụ, kháng vi khuẩn hoặc peptit hoặc protein kìm hãm vi khuẩn), ví dụ, các chất này có tác dụng kháng vi khuẩn gram dương hoặc gram âm, thể dịch, xytokin, chất điều hòa miễn dịch, chất chống viêm, chất hoạt hóa bổ trợ, như peptit hoặc protein bao gồm miền giống collagen hoặc miền giống fibrinogen (ví dụ, ficolin), miền liên kết hydrat cacbon, và các miền tương tự và hỗn hợp của chúng. Hoạt chất bổ sung bao gồm các chất hữu dụng trong các chế phẩm này và phương pháp bao gồm dược chất trị liệu dopamin, chất ức chế catechol-O-metyl transferaza (COMT), chất ức chế monamin oxidaza, chất tăng cường nhận thức (như chất ức chế axetylcholinesteraza hoặc memantin), chất đối kháng

thụ thể adenosin 2A, chất ức chế beta-secretaza, hoặc chất ức chế gama-secretaza. Theo các phương án cụ thể, ít nhất một hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp trong dược phẩm hoặc phương pháp điều trị với một hoặc nhiều dược chất được chọn từ nhóm bao gồm: tacrin (Cognex), donepezil (Aricept), rivastigmin (Exelon) galantamin (Reminyl), physostigmin, neostigmin, Icopezil (CP-118954, 5,7-dihydro-3-[2-[1-(phenylmetyl)-4-piperidinyl]etyl]-6H-pyrololo-[4,5-f]-1,2-benzisoxazol-6-on maleat), ER-127528 (4-[(5,6-dimetoxy-2-flo-1-indanon)-2-yl]metyl-1-(3-flobenzyl)piperidin hydroclorua), zanapezil (TAK-147; 3-[1-(phenylmetyl) piperidin-4-yl]-1-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-8-yl)-1-propan fumarat), Metrifonat (T-588; (-)-R-.alpha.-[[2-(dimethylamino)etoxy]metyl] benzo[b]thiophen-5-metanol hydroclorua), FK-960 (N-(4-axetyl-1-piperazinyl)-p-flobenzamit-hydrat), TCH-346 (N-metyl-N-2-pyropinyldibenz[b,f]oxepin-10-metanamin), axit SDZ-220-581 ((S)-alpha-amino-5-(phosphonometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-propionic), memantin (Namenda/Exiba) và 1,3,3,5,5-pentametylxyclohexan-1-amin (Neramexan), tarenflurbil (Flurizan), tramiprosat (Alzhemed), clioquinol, PBT-2 (dẫn xuất 8-hydroxyquinilon), 1-(2-(2-Naphthyl)etyl)-4-(3-triflometylphenyl)-1, 2,3,6-tetrahydropyridin, Huperzine A, posatirelin, leuprolit hoặc các dẫn xuất của chúng, ispronidrin, axit (3-aminopropyl)(n-butyl)phosphinic (SGS-742), N-metyl-5-(3-(5-isopropoxypyridinyl))-4-penten-2-amin (ispronidrin), 1-decanamini, N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-N-metyl-N-octyl-, muối nội (zt-1), salixylat, aspirin, amoxiprin, benorilat, cholin magie salixylat, diflunisal, faislamin, metyl salixylat, magie salixylat, salixyl salixylat, diclofenac, axeclofenac, axemetacin, bromfenac, etodolac, indometacin, nabumeton, sulindac, tolmetin, ibuprofen, carprofen, fenbufen, fenoprofen, flurbiprofen, ketoprofen, ketorolac, loxoprofen, naproxen, axit tiaprofenic, suprofen, axit mefenamic, axit meclofenamic, phenylbutazon, azapropazon, metamizol, oxyphenbutazon, sulfinprazon, piroxicam, lornoxicam, meloxicam, tenoxicam, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib, nimesulit, axit arylalkanoic, axit 2-arylpropionic (profen), axit N-arylanthranilic (axit fenamic), các dẫn xuất pyrazolidin, oxicam, chất ức chế COX-2, sulphonanilit, axit béo quan trọng, và Minozac (2-(4-(4-metyl-6-phenylpyridazin-3-yl)piperazin-1-yl)pyrimidin dihydroclorua hydrat), hoặc hỗn hợp của chúng.

Các chất kết hợp tiềm năng để trị liệu ung thư có thể bao gồm, ví dụ, chất ức chế protein và lipit kinaza (ví dụ, PI3K, B-raf, BCR/ABL), chất tăng cường điều trị phóng

xạ, chất kết dính vi ống (ví dụ, taxol, vinblastin), chất ức chế quá trình trao đổi chất tế bào, chất xen cài ADN, chất ức chế topoisomeraza (ví dụ, doxorubicin), và chất alkyl hóa ADN.

Thử nghiệm

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong các ứng dụng nghiên cứu, bao gồm trong các hệ thống thử nghiệm *in vitro*, *in vivo*, hoặc *ex vivo*. Các hệ thống thử nghiệm này có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, mẫu tế bào, mẫu mô, thành phần tế bào hoặc các hỗn hợp của thành phần tế bào, cơ quan toàn phần hoặc một phần, hoặc sinh vật. Các ứng dụng nghiên cứu bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dùng làm chất phản ứng của thử nghiệm, làm sáng tỏ các con đường sinh hóa, hoặc đánh giá tác dụng của các chất khác trên hệ thống thử nghiệm khi có mặt hoặc không có mặt một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này.

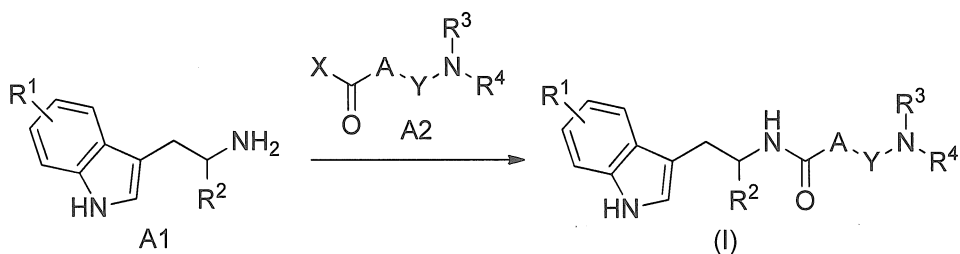
Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này cũng có thể được sử dụng trong thử nghiệm sinh học. Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được ủ với mẫu mô hoặc mẫu tế bào từ đối tượng để đánh giá đáp ứng tiềm năng của đối tượng với việc dùng hợp chất, hoặc xác định hợp chất nào được mô tả trong bản mô tả này tạo ra tác dụng tối ưu ở đối tượng hoặc nhóm đối tượng cụ thể. Một thử nghiệm này có thể bao gồm các bước: (a) thu được mẫu tế bào hoặc mẫu mô từ đối tượng trong đó điều biến một hoặc nhiều chất đánh dấu sinh học có thể được thử nghiệm; (b) dùng một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này cho mẫu tế bào hoặc mẫu mô; và (c) xác định lượng điều biến một hoặc nhiều chất đánh dấu sinh học sau khi dùng hợp chất, so với tình trạng của chất đánh dấu sinh học trước khi dùng hợp chất. Tùy ý, sau bước (c), thử nghiệm này có thể bao gồm bước bổ sung (d) là bước chọn lựa hợp chất để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng y tế liên quan đến sự kết tụ protein dựa trên lượng điều biến được xác định trong bước (c).

Quy trình tổng hợp hóa học

Các chất hóa học được lấy làm ví dụ hữu dụng trong phương pháp theo sáng chế sẽ được mô tả bằng cách tham khảo các sơ đồ tổng hợp minh họa cho việc điều chế chung của chúng dưới đây và các ví dụ cụ thể sau đó. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật sẽ biết được rằng, để thu được các hợp chất khác nhau trong bản mô tả này, nguyên liệu khởi đầu có thể được lựa chọn thích hợp sao cho phần tử thế sau

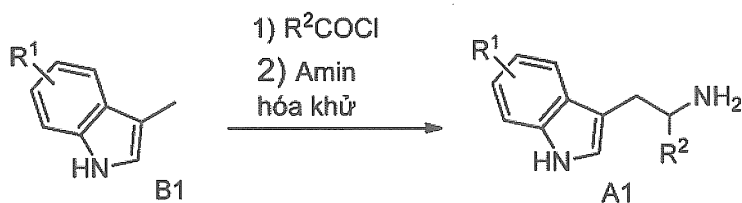
cùng mong muốn sẽ được mang trong suốt sơ đồ phản ứng có hoặc không được bảo vệ khi thích hợp để thu được sản phẩm mong muốn. Theo cách khác, có thể là cần thiết hoặc mong muốn nếu sử dụng, thay thế cho phần tử thể sau cùng mong muốn, nhóm thích hợp có thể được mang trong suốt phản ứng sơ đồ và được thay thế khi thích hợp bằng phần tử thể mong muốn. Hơn nữa, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật sẽ biết được rằng sự biến đổi được thể hiện trong các sơ đồ dưới đây có thể được thực hiện theo thứ tự bất kỳ miễn là phù hợp với chức năng của nhóm chức cụ thể. Mỗi phản ứng được thể hiện trong sơ đồ tổng quát tốt hơn được thực hiện ở nhiệt độ từ khoảng 0°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi hữu cơ được sử dụng. Trừ khi có quy định khác, các gốc thay đổi như được xác định ở trên khi nói đến công thức (I). Hợp chất được đánh dấu đồng vị phóng xạ như được mô tả trong bản mô tả này được điều chế theo phương pháp mô tả dưới đây, bằng cách sử dụng nguyên liệu khởi đầu được đánh dấu thích hợp. Các nguyên liệu này thường sẵn có từ các nhà cung cấp thương mại chất phản ứng hóa học được đánh dấu phóng xạ.

Sơ đồ A



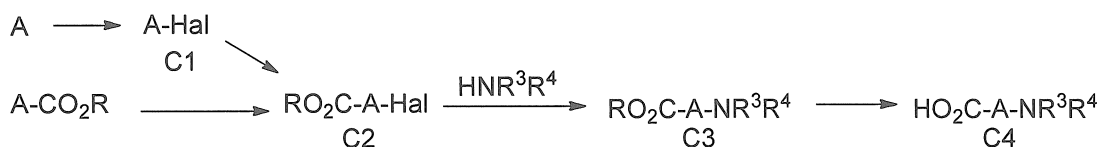
Hợp chất có công thức (I) được điều chế như được thể hiện trong Sơ đồ A. Các dẫn xuất amino-ethyl indol A1 có bán trên thị trường hoặc được điều chế theo sơ đồ B. Hợp chất A1 được nối với hợp chất axyl được hoạt hóa A2, trong đó X là, ví dụ, -OH hoặc -Cl, dưới điều kiện tạo ra amit tiêu chuẩn để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ B



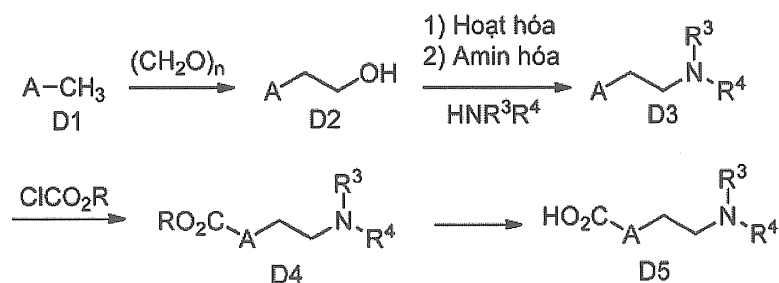
Như được thể hiện trong Sơ đồ B, indol được thế A1 được điều chế từ methyl-indol B1 bằng cách axyl hóa sau đó là amin hóa khử.

Sơ đồ C



Hợp chất dị vòng C4 được điều chế theo sơ đồ C. Các hợp chất A, C1, A-CO₂R (trong đó R là H hoặc C₁₋₄alkyl), và C2 có bán trên thị trường. Theo một số phương án, dị vòng A được halogen hóa để tạo ra hợp chất halo C1, và sau đó được axyl hóa để tạo ra hợp chất được thêm một nhóm chức nữa C2. Theo các phương án khác, hợp chất A-CO₂R được halogen hóa để tạo ra hợp chất C2. Nối với amin HNR³R⁴ dưới điều kiện nối amit tiêu chuẩn tạo ra hợp chất C3. Thủy phân este C3 tạo ra axit amin C4, có thể được sử dụng trong phản ứng nối như được thể hiện trong Sơ đồ A.

Sơ đồ D

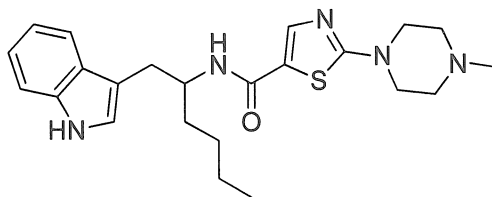


Như được thể hiện trong sơ đồ D, hợp chất dị vòng methyl D1 được đồng đẳng bằng, ví dụ, paraformaldehyt, để tạo ra hydroxyetyl hợp chất D2. Hoạt hóa nhóm hydroxyl bằng, ví dụ, halogen hoặc tosylat, và thay thế bằng HNR³R⁴, thu được hợp chất amino D3. Axyl hóa vòng dị vòng thu được este D4, và thủy phân tạo ra axit amin D5.

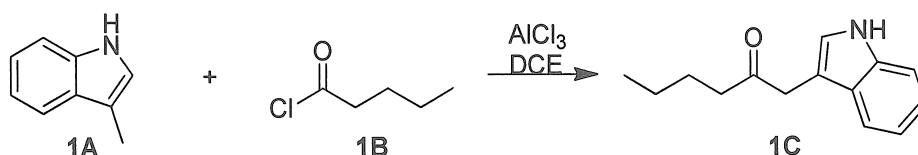
Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được nêu nhằm mục đích minh họa chứ không nhằm mục đích giới hạn sáng chế. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật sẽ biết được rằng các phản ứng và các sơ đồ sau đây có thể được cải biến bằng cách chọn nguyên liệu khởi đầu và chất phản ứng thích hợp để thu được hợp chất có công thức (I) khác.

Ví dụ 1: N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)thiazol-5-carboxamit

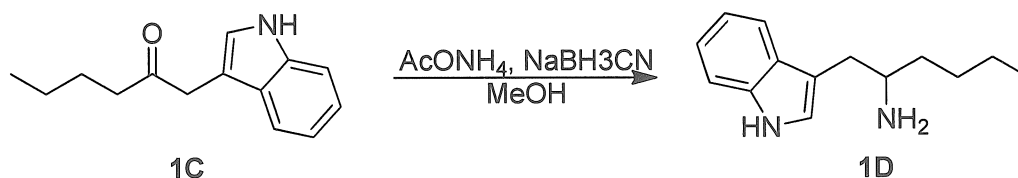


Bước 1.



Dung dịch của hợp chất 1A (6 g, 45,8mmol) trong 1,2-dicloetan khô (80mL) được bổ sung AlCl_3 (18,3 g, 137,4mmol) ở 0°C . Hỗn hợp được làm ấm đến 25°C và được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C , và hợp chất 1B (6,2g, 51,3mmol) được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót từ từ vào trong nước đá và được chiết bằng diclometan (DCM, ba lần (3x)). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (3x), được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cột (ete dầu mỏ/EtOAc 20:1) để thu được hợp chất 1C (4,8 g, 49%) là chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (br s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,50 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 1,54-1,63 (m, 2H), 1,24-1,29 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

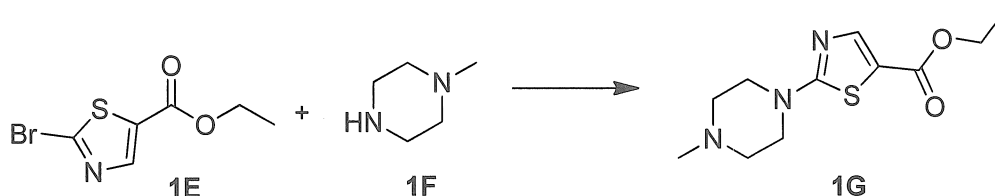
Bước 2.



Hỗn hợp của hợp chất 1C (4,8 g, 22,3mmol) trong MeOH (150mL) được bổ sung AcONH_4 (3,35 g, 44,6mmol) và NaBH_3CN (2,8 g, 44,6mmol). Hỗn hợp được hồi lưu trong 24 giờ. Hỗn hợp được cô, và phần cặn được hòa tan trong DCM (150mL), được rửa bằng nước muối (3x), được làm khô bằng Na_2SO_4 , và được cô để thu được hợp chất thô 1D (2,4 g, 50%) là chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (s, 1H),

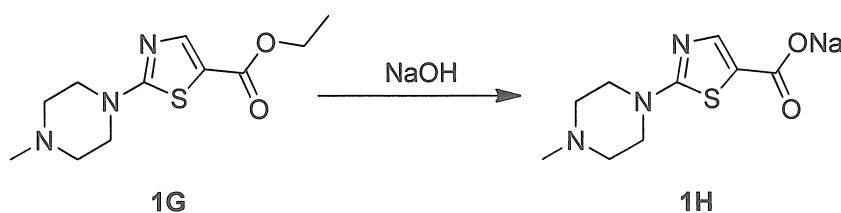
7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,03-7,18 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 3,01-3,03 (m, 1H), 2,89 (dd, $J = 14,0, 4,0$ Hz, 1H), 2,52 (dd, $J = 14,0, 8,8$ Hz, 1H), 1,18-1,50 (m, 8H), 0,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Bước 3.



Hỗn hợp của hợp chất 1E (2,2 g, 10,0mmol), N-metylpiperazin (1,1 g, 11,0mmol), và K_2CO_3 (3,4 g, 24,9mmol) trong axetonitril (70mL) được khuấy ở $80^\circ C$ trong 24 giờ. Hỗn hợp được cô và được pha loãng bằng H_2O và được chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô và sau đó được cô để thu được hợp chất 1G (2,5 g, >100%) là chất rắn màu nâu. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (s, 1H), 4,28 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,58 (t, $J = 5,6$ Hz, 4H), 2,50 (t, $J = 5,6$ Hz, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Bước 4.



Hỗn hợp của hợp chất 1G (2,0 g, 8,3mmol) trong THF (20mL) được bổ sung dung dịch NaOH (1,33 g, 33,2mmol) trong H_2O (40mL). Hỗn hợp được khuấy trong 24 giờ ở $80^\circ C$. Hỗn hợp được cô để loại bỏ THF và được chiết bằng n-BuOH. Lớp hữu cơ được làm khô và được cô để thu được hợp chất 1H (1,38 g, 66,7%) là chất rắn màu trắng. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,55 (s, 1H), 3,49-3,52 (m, 4H), 2,53-2,56 (m, 4H), 2,36 (s, 3H).

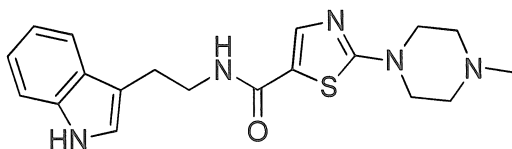
Bước 5. Hỗn hợp của hợp chất 1H (1,1 g, 5,1mmol) trong CH_2Cl_2 (50mL) và THF (5mL) được bổ sung hợp chất 1D (2 g, 8,09mmol), sau đó là benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphoni hexaflorophosphat (PyBOP, 3,18 g, 6,12mmol) và DIPEA (2,6 g, 20,4mmol). Sau 24 giờ ở $25^\circ C$ dưới môi trường N_2 , hỗn hợp được pha loãng bằng H_2O (40mL) và được chiết bằng DCM (3x). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng

Na₂SO₄, được cô, và phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Shimadzu LC-8A HPLC điều chế, cột Luna(2) C18, axetonitril từ 26% đến 56% trong NH₄OAc trong 20 phút ở 80mL/phút) để thu được hợp chất của Ví dụ 1 (576mg, 27%) là chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (s, 1H), 7,39 (1H, s), 7,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,07-7,21 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 5,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,40-4,46 (m, 1H), 3,56 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 3,0-3,1 (m, 2H), 2,52 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,26-1,60 (m, 6H), 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS: 100% (M+1⁺): 426,2.

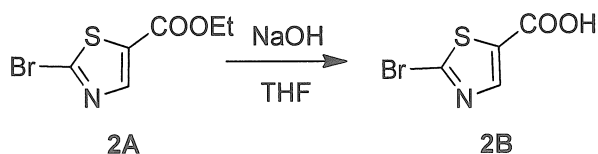
Quy trình tổng hợp khác

Hỗn hợp của hợp chất 3A (400 g, 0,98 mol, xem dưới đây) và K₂CO₃ (340 g, 2,5 mol) trong CH₃CN (3 L) được bổ sung hợp chất 1F (197 g, 1,97 mol). Hỗn hợp được khuấy trong 12 giờ ở 80°C dưới môi trường N₂. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (4 L) và được chiết bằng DCM (4L x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô. Phần cặn được rửa bằng ete dầu mỏ/etyl axetat có tỷ lệ 1:1 để thu được hợp chất của Ví dụ 1 (200 g, 44%) là chất rắn màu trắng. HCl 4M trong etyl axetat (235mL) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất của Ví dụ 1 (200 g, 0,47 mol) trong DCM (2 L). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng, dung môi được cô, và phần cặn được kết tinh lại từ metyl t-butyl ete (1 L). Chất rắn thu được được gom bằng cách lọc và được làm khô dưới áp suất giảm tại 50°C để thu được muối HCl của hợp chất của Ví dụ 1 (210g, 92%).

Ví dụ 2: N-(2-(1H-Indol-3-yl)etyl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)thiazol-5-carboxamit



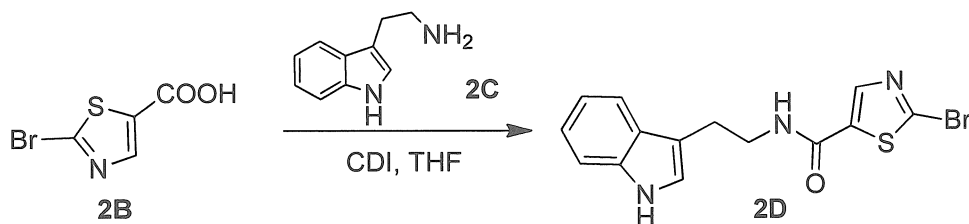
Bước 1.



Dung dịch NaOH (4,1 g, 102mmol) trong H₂O (100mL) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch của hợp chất 2A (20 g, 84,7mmol) trong tetrahydrofuran (THF, 100mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 10°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được trung hòa bằng HCl (6

M) và được chiết bằng EtOAc (3x). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 , và được cô để thu được hợp chất 2B (17,7 g, 100%) là chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,21 (s, 1H).

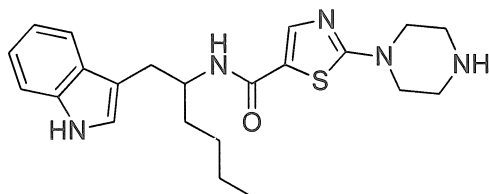
Bước 2.



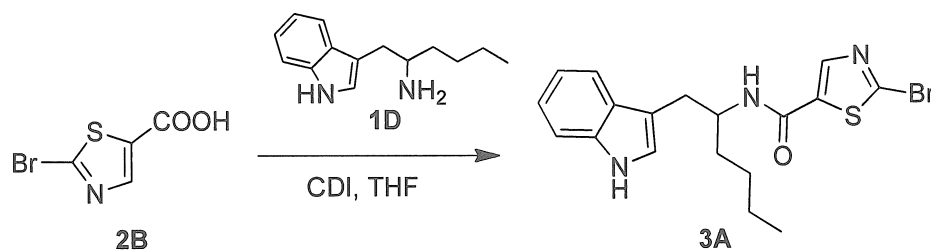
1,1-Cacbonyl-diimidazol (2,06 g, 12,75mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của hợp chất 2B (2,6 g, 12,5mmol) trong THF (16mL). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng, và sau đó được xử lý bằng triethylamin (TEA, 2,53 g, 25mmol) và hợp chất 2C (2 g, 12,5mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng HCl 1M (2x) và nước muối, sau đó được làm khô bằng Na_2SO_4 , và được cô để thu được hợp chất 2D (4,41 g, >100%) là chất rắn màu vàng.

Bước 3. Hỗn hợp của hợp chất 2D (1 g, 5,7mmol) và K_2CO_3 (1,0 g, 7,2mmol) trong CH_3CN (6mL) được bổ sung N-metylpiperazin (0,6 g, 5,7mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 12 giờ ở 80°C dưới môi trường N_2 . Nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM (5x). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô để thu được chất rắn màu vàng (0,8 g), được rửa bằng ete metyl của butyl bậc ba (5mL) để thu được hợp chất của Ví dụ 2 (0,3 g, 29%) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,37 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,07 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,48-3,44 (m, 6H), 2,90 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,42-2,39 (m, 2H), 2,22 (s, 3H). MS: ($\text{M}+\text{H}^+$): 370.

Ví dụ 3: N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(piperazin-1-yl)thiazol-5-carboxamit

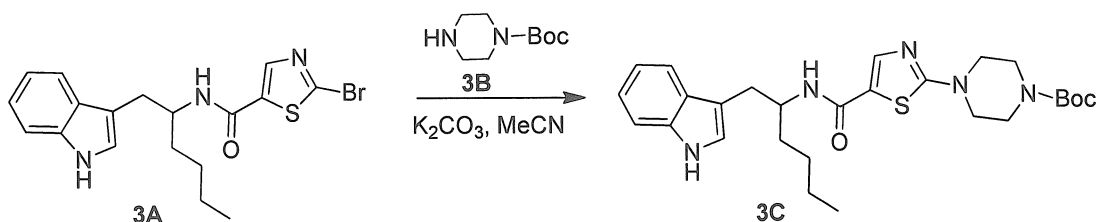


Bước 1.



1,1-Cacbonyl-diimidazol (4,04 g, 24,96mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của hợp chất 2B (5,19 g, 24,96mmol) trong THF (40mL). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng và sau đó được xử lý bằng TEA (7,56 g, 74,88mmol) và hợp chất 1D (5,4 g, 24,96mmol). Sau 12 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc, được rửa liên tục bằng HCl 1M (2x) và nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, và được cô để thu được hợp chất 3A (7,74 g, 76%) là chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8,36 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,97 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,06 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,31-4,28 (m, 1H), 3,0-2,97 (m, 1H), 1,75-1,50 (m, 2H), 1,45-1,25 (m, 4H), 2,22 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS: (M+H⁺): 406, 408.

Bước 2.

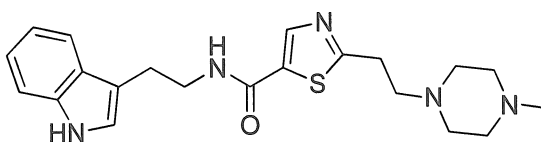


Hỗn hợp của hợp chất 3A (2 g, 5,7mmol) và K₂CO₃ (1,77 g, 12,8mmol) trong CH₃CN (12mL) được bổ sung hợp chất 3B (0,92 g, 4,9mmol). Sau 12 giờ ở 80°C dưới môi trường N₂, nước (30mL) được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄, được cô, và được tinh chế bằng sắc ký cột (EtOAc 10% đến 67%/ete dầu mỏ) để thu được hợp chất 3C (2 g, 79%) là chất rắn màu vàng. Hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần mô tả đặc điểm.

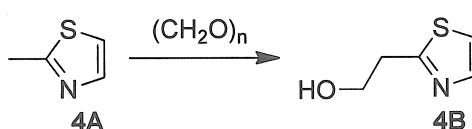
Bước 3. Dung dịch của hợp chất 3C (1 g, 2,0mmol) trong metanol (10mL) được xử lý bằng HCl (10mL, 4M trong metanol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, dung môi được loại bỏ và phần cặn được rót vào trong nước đá (20mL), được điều chỉnh độ pH đến 9 bằng NaHCO₃, và được chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ kết hợp được

làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô để thu được chất rắn màu vàng (0,45 g). Tinh chế bằng sắc ký cột (ete dầu mỏ/DCM/MeOH từ 50/50/0 đến 0/90/10) thu được hợp chất của Ví dụ 3 (0,32 g, 39%) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,53 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,46-4,38 (m, 1H), 3,58-3,49 (m, 4H), 3,06-2,96 (m, 6H), 2,05 (s, 1H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,48-1,32 (m, 5H), 0,90-0,86 (m, 3H). MS: ($\text{M}+\text{H}^+$): 412.

Ví dụ 4: N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-2-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)thiazol-5-carboxamit

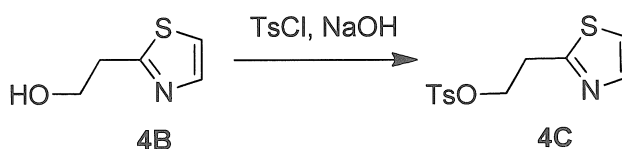


Bước 1.



Hỗn hợp của hợp chất 4A (50 g, 0,5 mol) và paraformaldehyt (50 g) trong ống được bịt kín được khuấy ở 140°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM 50%/EtOAc) để thu được hợp chất 4B (27 g, 41%) là dầu màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 3,91-3,98 (m, 2H), 3,23-3,28 (m, 2H).

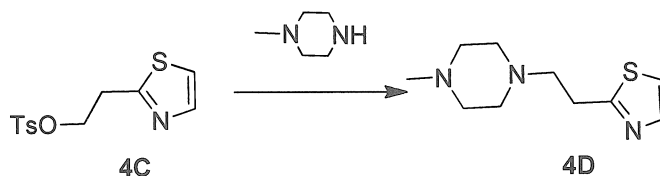
Bước 2.



Dung dịch của hợp chất 4B (27 g, 0,2mmol) trong THF (100mL) được bổ sung dung dịch NaOH (16,7 g, 0,4 mol) trong nước (100mL) ở 0°C . Sau khi khuấy trong 10 phút, 4-methylbenzen-1-sulfonyl clorua (59,5 g, 0,3 mol) được bổ sung từng phần. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong tổng thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3x). Pha hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng Na_2SO_4 , được cô, và được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan/EtOAc = 2:1) để thu được

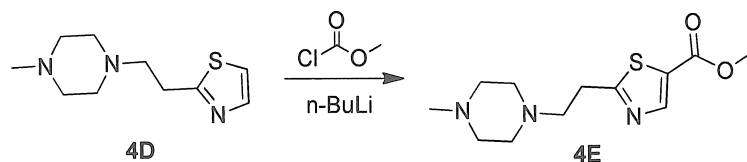
hợp chất 4C (32 g, 54%) là dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (2H, d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,65 (1H, d, $J = 4$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 4,40 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 3,80 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H).

Bước 3.



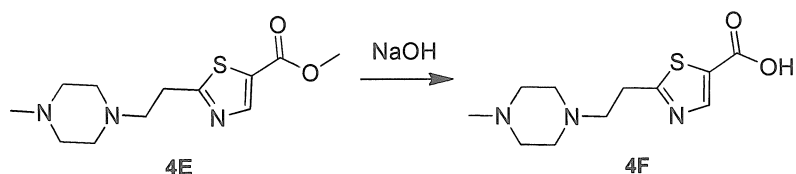
Dung dịch của hợp chất 4C (32 g, 0,11 mol) trong axetonitril (300mL) được bổ sung N-methylpiperazin (16,9 g, 0,16 mol) và Cs_2CO_3 (55 g, 0,16 mol). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C qua đêm, sau đó hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 10:1) để thu được hợp chất 4D (14 g, 47 %) là dầu màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,79 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,59 (s, 4H), 2,50 (s, 4H), 2,31 (s, 3H).

Bước 4.



Dung dịch của hợp chất 4D (14 g, 66mmol) trong THF khan (70mL) được bổ sung n-BuLi (32mL, 80mmol) nhỏ giọt ở -78°C . Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút, sau đó methyl carbonocloridat (7,52 g, 80mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch ở nhiệt độ này. Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ, làm ấm đến nhiệt độ phòng trong thời gian này. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (50mL), được chiết bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 , và được cô để thu được hợp chất 4E (14 g, 78%). Sản phẩm thô có thể được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,19 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,77 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,58 (s, 4H), 2,49 (s, 4H), 2,17 (s, 3H).

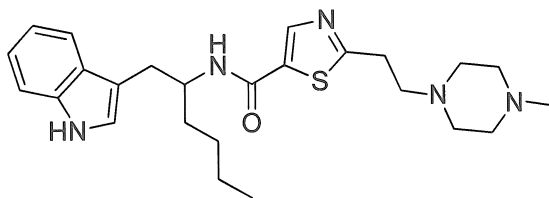
Bước 5.



Dung dịch của hợp chất 4E (14 g, 52mmol) trong MeOH (100mL) được bổ sung dung dịch NaOH (3,12mL, 78mmol) trong nước (39mL). Sau 3 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp được cô và được rửa bằng EtOAc (30mL). Pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 5-6 bằng HCl 1N và được chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, và được cô để thu được hợp chất 4F là chất rắn màu cam (12 g, 92%). Sản phẩm thô có thể được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

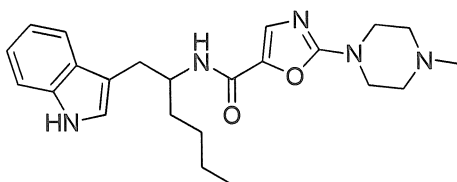
Bước 6. Dung dịch của hợp chất 4F (0,8 g, 3,1mmol) trong DCM (2mL) và THF (10mL) được xử lý bằng 2-clo-1-metyl-pyridini iodua (chất phản ứng Mukaiyama, 1,0 g, 3,8mmol) và N,N-diisopropyletylamin (DIPEA, 1,5 g, 16mmol) và sau đó được khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp sau đó được xử lý bằng 2-(1H-indol-3-yl)etanamin (0,5 g, 3,1mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Kết tủa tạo thành được lọc sạch và phần lọc được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong etyl axetat, được rửa bằng nước (10mL) và nước muối (10mL), được làm khô bằng Na₂SO₄, và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Shimadzu LC-8A, Gemini C-18, 12-42% CH₃CN trong dung dịch NH₄OH 0,04% trong 20 phút ở 80mL/phút) để thu được hợp chất của Ví dụ 4 (200mg, 16 %) là chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 7,81 (1H, s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,99 (br s, 1H), 3,77 (q, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 3,10 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,75 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,58 (br s, 4H), 2,49 (br s, 4H), 2,32 (s, 3H).

Ví dụ 5: N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)thiazol-5-carboxamit

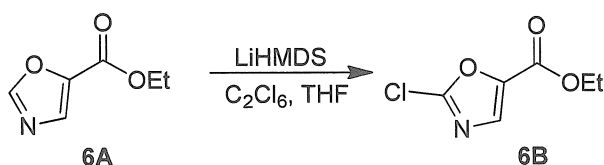


Dung dịch của hợp chất 4F (1,2 g, 5mmol) trong DCM (2mL) và THF (10mL) được xử lý bằng chất phản ứng Mukaiyama (1,65 g, 6,5mmol) và DIPEA (1,9 g, 20mmol) và sau đó được khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp sau đó được xử lý bằng hợp chất 1D (1,2 g, 5mmol) và được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Kết tủa tạo thành được lọc sạch và phân lọc được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong etyl axetat (30mL), được rửa bằng nước (10mL) và nước muối (10mL), được làm khô bằng Na₂SO₄, và được cô. Tinh chế bằng HPLC điều chế (Shimadzu LC-8A, Gemini C-18, 25-55% CH₃CN trong dung dịch NH₄OH 0,04% trong 20 phút ở 80mL/phút) thu được hợp chất của Ví dụ 5 (250mg, 14 %) là chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,19-7,21 (m, 1H), 7,13-7,14 (m, 1H), 5,13 (br s, 1H), 4,41-4,45 (m, 1H), 3,13-3,18 (m, 1H), 3,05-3,09 (m, 1H), 2,74-2,77 (m, 1H), 2,58 (br s, 4H), 2,49 (br s, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,63-1,70 (m, 1H), 1,49-1,54 (m, 1H), 1,34-1,39 (m, 4H), 0,89 (t, *J* = 4 Hz, 3H).

Ví dụ 6: N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)oxazol-5-carboxamit



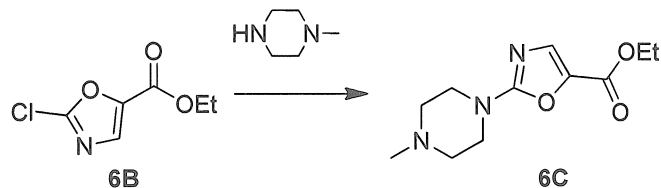
Bước 1.



Dung dịch của hợp chất 6A (15,0 g, 106mmol) trong THF (150mL) được bổ sung nhỏ giọt lithi hexametyl disilazit (178mL, 170mmol) ở -60°C. Dung dịch được khuấy ở -50°C trong 1 giờ. Sau đó hexacloetan (37,8 g, 160mmol) được bổ sung vào dung dịch. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Phản ứng được làm ngừng bằng dung dịch NH₄Cl trong nước bão hòa (50mL) và được chiết bằng EtOAc (50mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng Na₂SO₄, được cô dưới chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất 6B (10 g, 56%) là dầu không màu.

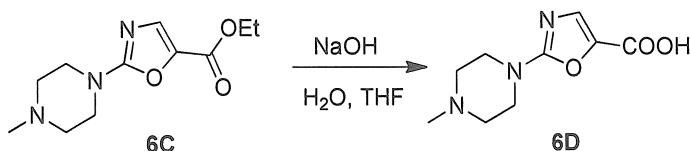
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (s, 1H), 3,39 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,38 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Bước 2.



Hỗn hợp của hợp chất 6B (5,5 g, 31,3mmol), N-metylpiperazin (9,4 g, 94mmol), và K_2CO_3 (17,3 g, 125,2mmol) trong axetonitril (80mL) được làm nóng đến điều kiện hồi lưu ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng H_2O và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng Na_2SO_4 , và được cô dưới chân không để thu được hợp chất 6C (7 g, 94%) là dầu màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (s, 1H), 4,32 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,66 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,48 (q, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Bước 3.

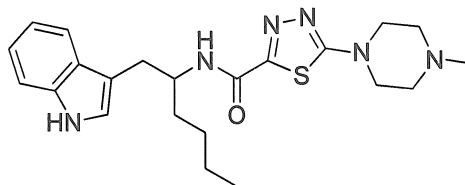


Hỗn hợp của hợp chất 6C (2,0 g, 8,4mmol) và NaOH (0,33 g, 8,4mmol) trong THF (10mL) và H_2O (10mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô dưới chân không để thu được hợp chất 6D (3,0 g, thô) là chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7,26 (s, 1H), 3,51 (s, 4H), 2,49 (s, 4H), 2,23 (s, 3H).

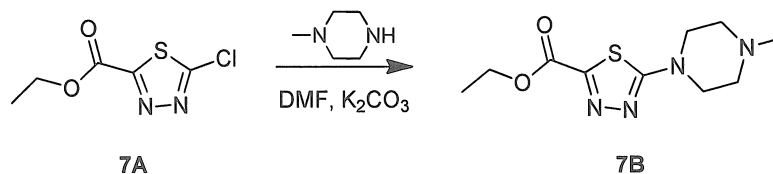
Bước 4. Hỗn hợp của hợp chất 6D (2,0 g, 9,5mmol), hợp chất 1D (1,64 g, 7,6mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDC, 3,63 g, 19mmol), 1-hydroxybenzotriazol (HOBt, 2,57 g, 19mmol), và TEA (1,92 g, 19mmol) trong DMF (30mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước (3x), nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 , và được cô dưới chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (MeOH 2% đến 10%/DCM) để thu được hợp chất của Ví dụ 6 (220mg, 6%) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 8,16 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,39 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,10 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H),

7,08 (s, 1H), 5,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,47 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,47 (d, $J = 2,0$ Hz, 4H), 3,08-2,98 (m, 2H), 2,49 (t, $J = 4,4$ Hz, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,66-1,51 (m, 1H), 1,51-1,49 (m, 1H), 1,39-1,27 (m, 4H), 0,90 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 7: N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-5-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamit

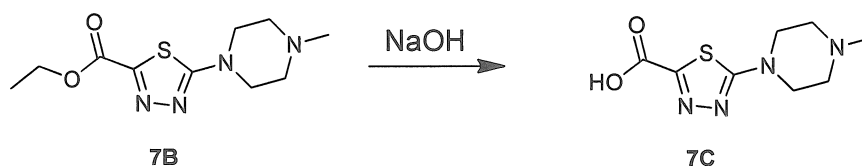


Bước 1.



Dung dịch của hợp chất 7A (60 g, 0,313 mol), K_2CO_3 (130 g, 0,94 mol), và methyl piperazin trong DMF (300mL) được khuấy ở 40°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và được chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng Na_2SO_4 , và được cô để thu được hợp chất 7B (58,5 g, 73%) là chất rắn màu vàng. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,37-4,47 (m, 2H), 3,60-3,71 (m, 4H), 2,47-2,60 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,35-1,47 (m, 3H).

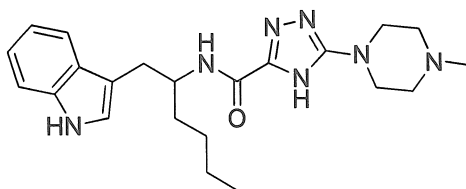
Bước 2.



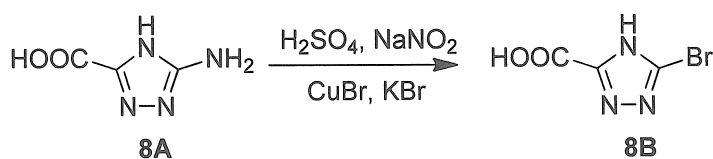
Dung dịch của hợp chất 7B (5,0 g, 19,53mmol) trong THF (30mL) được bổ sung dung dịch NaOH 1N (30mL) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp được cô để loại bỏ THF, được điều chỉnh đến độ pH = 8 bằng dung dịch HCl 1N, và sau đó được làm đông khô để thu được axit thô 7C (5,25 g, 100%) là chất rắn màu vàng (bao gồm NaCl), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3,68 (m, 4H), 2,91 (m, 4H), 2,57 (s, 3H).

Bước 3. Dung dịch của hợp chất 7C (450mg, 2mmol) trong DMF (15mL) và DCM (5mL) được bổ sung EDC (400mg, 2mmol) và HOBT (310mg, 2 mol) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Hợp chất 1D (500mg, 2mmol) được bổ sung ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở 40°C. Hỗn hợp được pha loãng bằng H₂O và được chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô để thu được sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (ete dầu mỏ/DCM/MeOH từ 50/50/0 đến 0/10/1) và kết tinh lại (MeOH) để thu được hợp chất của Ví dụ 7 (230 g, 15%, 2 mẻ) là chất rắn màu vàng nâu. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,74 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,96-6,93 (m, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,50 (s, 4H), 2,99-2,84 (m, 2H), 2,42 (s, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,57 (s, 2H), 1,25-1,21 (m, 4H), 0,80 (s, 3H).

Ví dụ 8: N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit

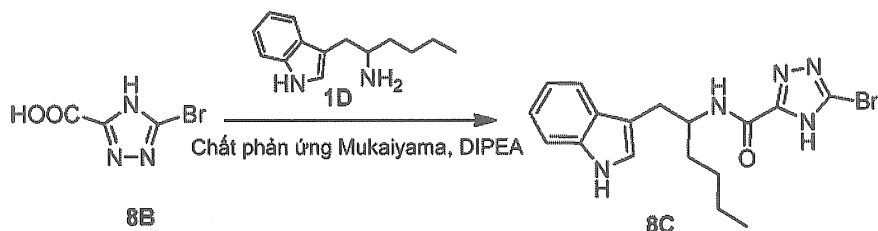


Bước 1.



Hỗn hợp được khuấy của hợp chất 8A (4,5 g, 35mmol) trong axit sulfuric 1M (70mL, 70mmol) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch natri nitrit (2,41 g, 52,5mmol) trong nước (20mL) ở 0°C, sau đó là nước bổ sung (35mL). Sau 25 phút, dung dịch KBr (8,33 g, 70mmol) và đồng(I) bromua (4,51 g, 10,5mmol) trong nước (35mL) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 20°C trong 3 giờ và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3x) và phân chiết được kết hợp được rửa bằng nước muối (30mL), được làm khô bằng Na₂SO₄, và được cô đến khô để thu được hợp chất 8B (2,9 g, 43%) là chất rắn màu trắng. ES-API Thực nghiệm: 191,9, 189,9.

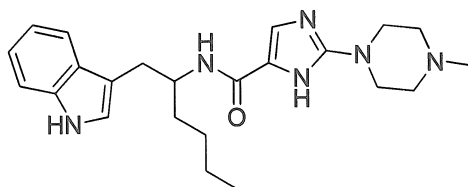
Bước 2.



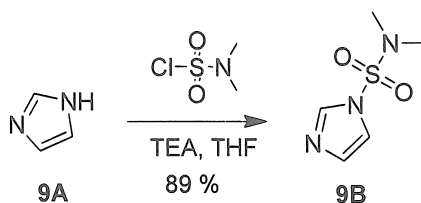
Dung dịch của hợp chất 8B (2,9 g, 15mmol) trong hỗn hợp của DCM (5mL) và THF (15mL) được bổ sung chất phản ứng Mukaiyama (5 g, 19,5mmol) và DIPEA (5,8mL). Sau khi khuấy trong 10 phút, 1-(1H-indol-3-yl)hexan-2-amin 1D (3,3 g, 15mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (DCM/MeOH 20:1) để thu được hợp chất 8C (2,7 g, 47%) là chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (br s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07-7,11 (m, 2H), 7,01-7,04 (m, 1H), 6,96 (br s, 1H), 4,38 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 2,95 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 1,61 (br s, 1H), 1,39-1,46 (m, 1H), 1,19-1,28 (m, 4H), 0,78 (s, 3H).

Bước 3. Hỗn hợp của hợp chất 8C (778mg, 2mmol) và N-metylpiperazin (1 g, 10mmol) được khuấy trong ống bịt kín ở 120°C qua đêm. Etyl axetat (20mL) được bổ sung và chất rắn kết tủa được lọc sạch. Phần lọc được rửa bằng nước và nước muối. Dung dịch được làm khô bằng Na₂SO₄, được cô, và được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH 10:1) để thu được hợp chất của Ví dụ 8 (184mg, 18%) là chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (br s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,05 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,96-7,00 (m, 3H), 4,32 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 3,42 (s, 4H), 2,28-2,29 (m, 2H), 2,50 (s, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,56-1,62 (m, 1H), 1,41-1,46 (m, 1H), 1,22-1,33 (m, 4H), 0,79 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H).

Ví dụ 9: N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)-1H-imidazol-5-carboxamit

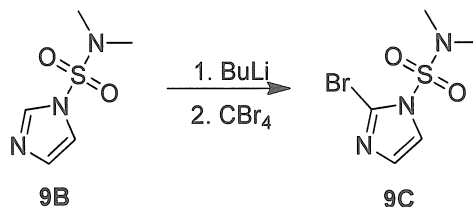


Bước 1.



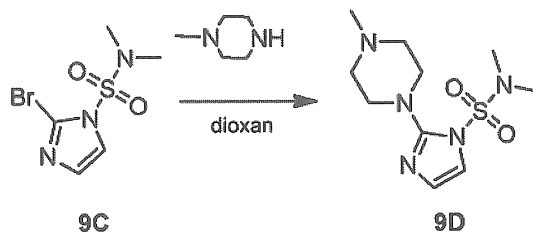
Dung dịch imidazol 9A (20 g, 294mmol) trong THF (200mL) và TEA (40 g, 400mmol) được bổ sung dimethylsulfamoyl clorua (55 g, 383mmol) một cách từ từ ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong 300mL nước và được chiết bằng etyl axetat (3x). Dung dịch được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, sau đó được cô đến khô để thu được hợp chất 9B (42 g, 89%) là dầu không màu, được hóa rắn sau khi để yên ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Nguyên liệu rắn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 2,82 (s, 6H).

Bước 2.



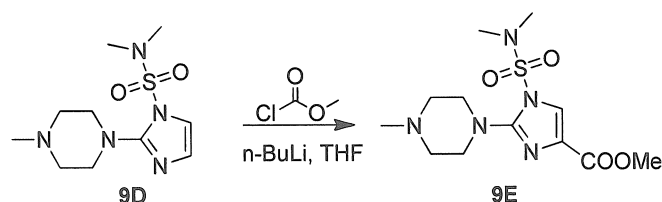
Dung dịch của hợp chất 9B (10 g, 57mmol) trong THF khan (100mL) được bổ sung nhỏ giọt n-BuLi (27,3mL, 68mmol) ở -78°C. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút. Perbrommetan (20,5 g, 62,7mmol) sau đó được bổ sung ở -78°C và hỗn hợp được nâng lên đến nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 3 giờ sau đó tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng (25°C) qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa (50mL) và được chiết bằng DCM (3x). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, và được cô, và phần cặn được tinh chế bằng MPLC (hexan/DCM 1:1) để thu được hợp chất 9C (8,4 g, 57%) là dầu màu sáng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,01 (s, 6H).

Bước 3.



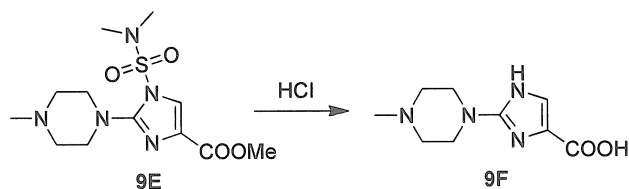
Hỗn hợp của hợp chất 9C (10 g, 39mmol) và N-methylpiperazin (12 g, 118mmol) trong dioxan (100mL) được khuấy ở 90°C qua đêm. Dung dịch được rót vào nước và được chiết bằng DCM (3x). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô và phân cận được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH 10:1) để thu được hợp chất 9D (3,6 g, 34%) là chất rắn màu nâu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,43 (m, 8H), 2,97 (s, 3H), 2,91 (s, 6H).

Bước 4.



Dung dịch của hợp chất 9D (3,6 g, 13mmol) trong THF khan (40mL) được bổ sung nhỏ giọt n-BuLi (6,3mL, 16mmol) ở -78°C. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút, và sau đó methyl carbonochloridat (1,48 g, 16mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở -78°C, và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch bão hòa NH₄Cl (50mL) và được chiết bằng DCM (3x). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô và phân cận được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH 60:1) để thu được hợp chất 9E (1,5 g, 54%) là dầu đặc màu nâu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,50 (m, 4H), 2,77 (s, 6H), 2,51 (m, 4H), 2,28 (s, 3H).

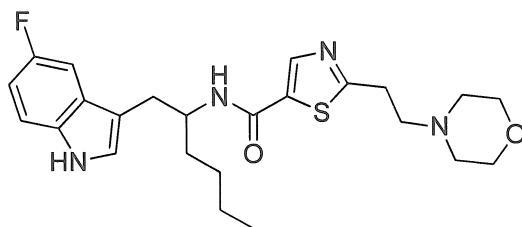
Bước 5.



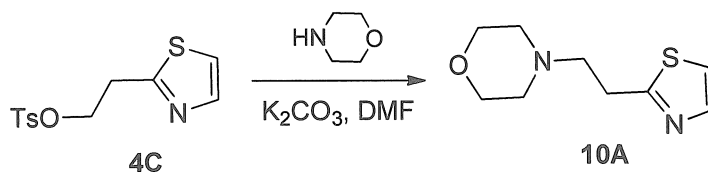
Hỗn hợp của hợp chất 9E (1,5 g, 4,5mmol) và HCl đặc (7,5mL) được khuấy ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp được cô dưới chân không và phần cặn được xử lý bằng MeOH (10mL). Chất rắn màu trắng kết tủa được gom bằng cách lọc và được làm khô dưới chân không để thu được hợp chất 9F (800mg, 84%) là muối clohydric. ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7,53 (s, 1H), 4,09 (d, $J = 14$ Hz, 2H), 3,67 (t, $J = 12,4$ Hz, 2H), 3,59 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 3,31 (t, $J = 12,4$ Hz, 2H), 2,97 (s, 3H).

Bước 6. Dung dịch của hợp chất 9F (1,05 g, 5mmol) trong DCM (2mL) và THF (10mL) được bổ sung chất phản ứng Mukaiyama (1,65 g, 6,5mmol) và DIPEA (1,9 g, 20mmol). Sau khi khuấy trong 10 phút, 1-(1H-indol-3-yl)hexan-2-amin 1D (1,1 g, 5mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới chân không và phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 , và được cô. Phần cặn được tinh chế hai lần bằng TLC điều chế (DCM/MeOH 10:1) để thu được hợp chất của Ví dụ 9 (200mg, 8,3%) là chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 7,59 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 4,33-4,26 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 4H), 2,99-2,97 (m, 2H), 2,70-2,68 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 4H), 0,86 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

Ví dụ 10: N-(1-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(2-morpholinoethyl)thiazol-5-carboxamit



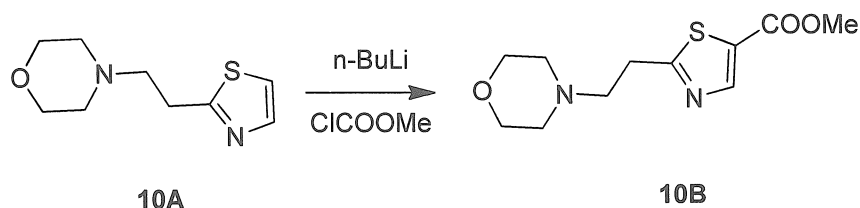
Bước 1.



Dung dịch của hợp chất 4C (12,7 g, 44,8mmol) trong axetonitril (127mL) được xử lý bằng morpholin (5,6 g, 65mmol) và Cs_2CO_3 (21,3 g, 65mmol) và được khuấy ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp được lọc, phần lọc được cô, và phần cặn được tinh chế bằng

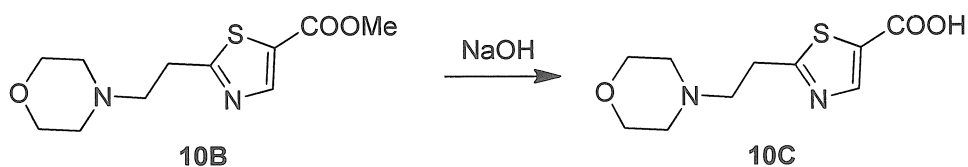
sắc ký cột ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10:1$) để thu được hợp chất 10A (5,6 g, 63%) là dầu màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,66 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 3,72 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,52 (m, 4H).

Bước 2.



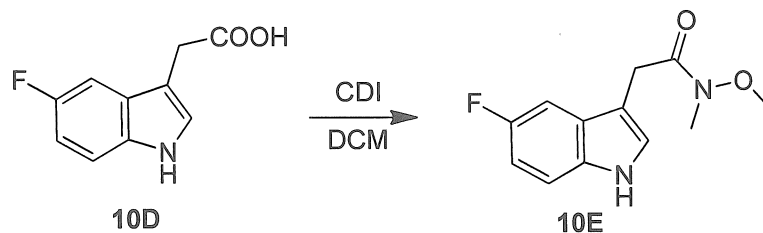
Dung dịch của hợp chất 10A (5,6 g, 28mmol) trong THF khan (56mL) được bổ sung nhỏ giọt n-BuLi (13,6mL, 17mmol) ở -78°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút và sau đó metyl carbonocloridat (3,2 g, 17mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch ở -78°C. Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ. Trong khoảng thời gian này, nhiệt độ được nâng lên đến nhiệt độ phòng (25°C). Dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước (50mL) được bổ sung để ngừng phản ứng. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat và được cô để thu được hợp chất 10B (4,0 g, 60%). Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,27 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,72-3,76 (m, 4H), 3,21 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,54 (s, 4H).

Bước 3.



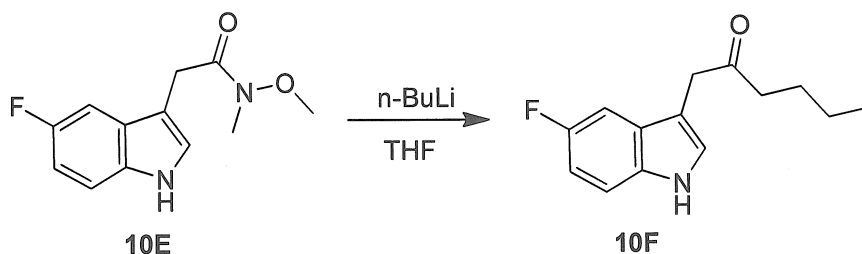
Dung dịch của hợp chất 10B (3 g, 11,7mmol) trong MeOH (30mL) được bổ sung NaOH (0,7 g, 17mmol) trong nước (9mL). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 3 giờ. MeOH được loại bỏ trong chân không và dung dịch được rửa bằng EtOAc (30mL). Pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 5-6 bằng HCl 1N và được chiết bằng EtOAc (50mL x 3). Pha hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng natri sulfat và được cô đến khô để thu được hợp chất 10C là chất rắn màu cam (3 g, 100%). Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4.



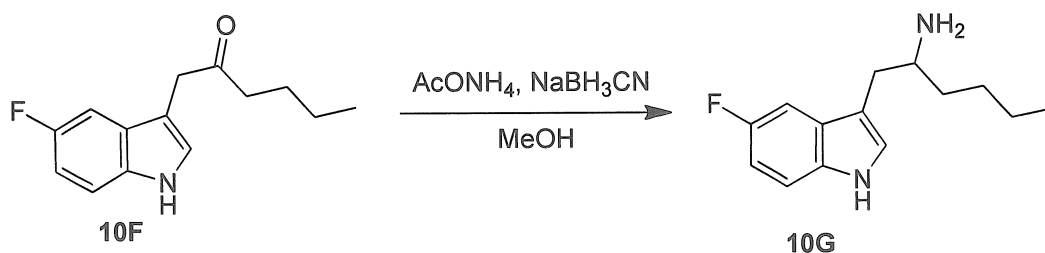
Dung dịch của hợp chất 10D (3,5g, 18mmol) trong CH_2Cl_2 (35mL) được bổ sung CDI (3,52g, 21,8mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và sau đó N,O-dimethylhydroxylamin hydroclorua (2,3g, 26mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (30mL) và được chiết bằng EtOAc (50mL x 2). Pha hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng natri sulfat, được cô để thu được hợp chất 10E (4,5g, 100%) là dầu màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (s, 1H), 7,15-7,30 (m, 3H), 6,90-6,92 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,28 (s, 3H).

Bước 5.



Dung dịch của hợp chất 10E (3,57g, 15mmol) trong THF khan (72mL) được bổ sung nhỏ giọt n-BuLi (46mL, 91mmol) ở -78°C . Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong 10 phút. Dung dịch HCl (1 M, 30mL) được bổ sung để làm ngừng phản ứng. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat và được cô để thu được hợp chất 10F (3,5 g, 70%). Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

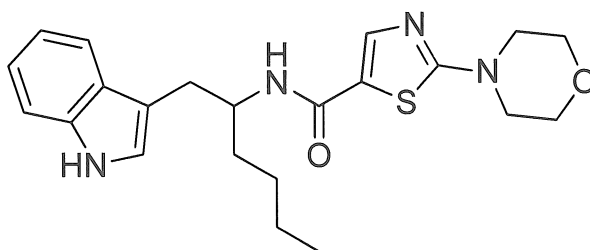
Bước 6.



Dung dịch AcONH_4 (46 g, 0,6 mol) và NaBH_3CN (9,5g, 0,15mol) trong MeOH (140mL) và THF (30mL) được bổ sung hợp chất 10F (3,5 g, 15mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ. MeOH và THF được loại bỏ trong chân không và NaHCO_3 bão hòa được bổ sung vào phần cặn. Dung dịch được chiết bằng EtOAc (100mL x 2). Pha hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng natri sulfat và được cô để thu được hợp chất 10G (4,0g, 100%) là dầu màu nâu. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 7. Dung dịch của hợp chất 10C (1,6 g, 6,6mmol) trong diclometan (6,4mL) và THF (16mL) được bổ sung chất phản ứng Mukaiyama (2,2 g, 8,6mmol) và DIPEA (1,6g, 6,6mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 10 phút. Hợp chất 10G (1,6 g, 6,8mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 2 giờ. Kết tủa tạo thành được lọc sạch và phần lọc được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong etyl axetat (30mL), được rửa bằng nước (10mL) và nước muối (10mL), được làm khô bằng natri sulfat và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Shimadzu LC-8A HPLC điều chế, cột Luna(2) C18, axetonitril 25%-55% trong dung dịch NH_4HCO_3 10 mM trong 20 phút ở 80mL/phút) để thu được hợp chất của Ví dụ 10 (300mg, 9,8%) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,38 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,16 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,81-6,86 (m, 1H), 5,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,63 (s, 4H), 3,05 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,89-2,94 (m, 2H), 2,64-2,66 (m, 2H), 2,43 (s, 4H), 1,55-1,58 (m, 1H), 1,42-1,44 (m, 1H), 1,22-1,31(m, 4H), 0,80 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ví dụ 11: N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-morpholinothiazol-5-carboxamid



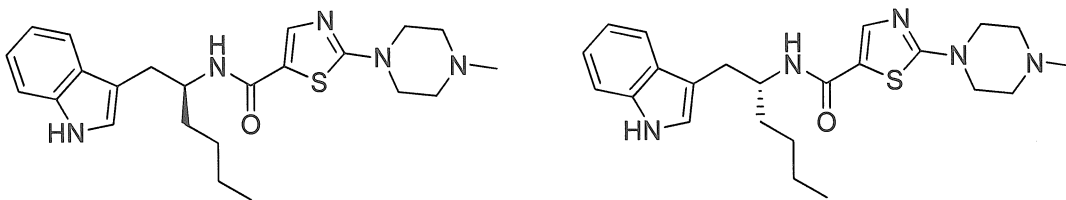
Hỗn hợp của hợp chất 3A (200mg, 0,49mmol) và DIPEA (171 μL , 0,98mmol) trong THF (2mL) được bổ sung morpholin (42 μL , 0,49mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ ở 170°C trong thiết bị phản ứng áp suất ống Q được bịt kín. Morpholin bổ sung (42 μL , 0,49mmol) được thêm vào và hỗn hợp được làm nóng trong 0,5 giờ ở 170°C

trong thiết bị phản ứng áp suất ống Q được bật kín. Hỗn hợp được cô và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (0-5% MeOH/DCM) để thu được hợp chất của Ví dụ 11 (148mg, 73%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,08 (br s, 1H), 7,64 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 5,57 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4,39-4,42 (m, 1H), 3,80 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 3,51 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 3,06 (dd, $J = 14,5, 5,5$ Hz, 1H), 3,01 (dd, $J = 14,5, 5,5$ Hz, 1H), 1,26-1,64 (m, 6H), 0,87 (t, $J = 7$ Hz, 3H). ESMS+: 413,6 $[\text{M}+1]$.

Các ví dụ từ 12 đến 26 có thể được điều chế theo các phương pháp mô tả ở trên.

Ví dụ 27: (*S*)-N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)thiazol-5-carboxamit và

Ví dụ 28: (*R*)-N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)thiazol-5-carboxamit



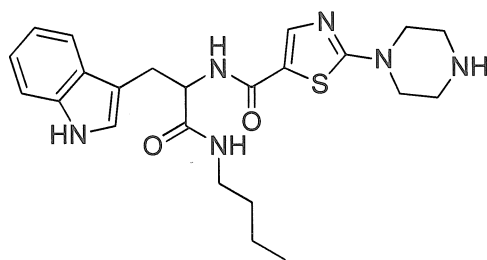
Chất đồng phân đối ảnh được điều chế trên SFC điều chế THAR 80 bằng cách sử dụng cột Chiralpak AD-H (250x30mm; 5 μM id). Chất triệt quang được hòa tan trong metanol (50mg/mL) và 45mg chất triệt quang được nạp lên mỗi bơm. Việc tách được thực hiện bằng cách sử dụng pha động là 2-propanol 40% (cộng: $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 0,05%) trong CO_2 ở tốc độ dòng là 70g/phút và áp suất ngược trong hệ thống là 10 MPa (100 bar). Nhiệt độ cột được duy trì ở 40°C và đỉnh được phát hiện ở 220 nm. Tổng thời gian chu kỳ là 6 phút. Ví dụ 27 ((*S*)-N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)thiazol-5-carboxamit): LCMS (Xtimate C18, 2,1X30mm, 3 μM id): Đỉnh 1 RT: 2,036 (100%) MS: 426,2; Quay quang học (Thiết bị phân cực dicrom, 589 nM) -0,143 (sd = 0,0004); kiểm tra độ tinh khiết không đối xứng (OJ-H, 40% MeOH (0,05% DEA)) Đỉnh 1 RT: 3,61 (99,87%), Đỉnh 2 RT: 5,3 (0,13%). Ví dụ 28 ((*R*)-N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)thiazol-5-carboxamit): LCMS (Xtimate C18, 2,1X30mm, 3 μM id): Đỉnh 1RT: 2,035 (98,77%) MS: 426,2. Đỉnh 2RT: 2,373 (1,23%) MS: 427,2; Quay quang học (Thiết bị phân cực dicrom, 589 nM) +0,160 (sd = 0,0003);

kiểm tra độ tinh khiết không đối xứng (OJ-H, 40% MeOH (0,05% DEA)) Đỉnh 1 RT: 3,6 (0,18%), Đỉnh 2 RT: 5,23 (99,82%).

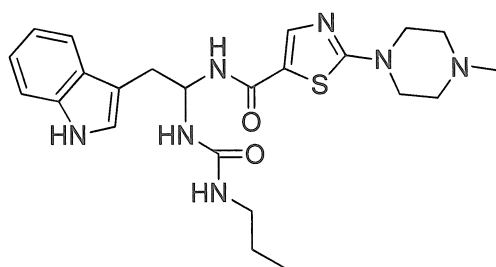
Ví dụ sinh học 1: Thử nghiệm phân cực huỳnh quang *in vitro* với mảnh peptit alpha-Synuclein (4F)

Thử nghiệm phân cực huỳnh quang kiểm tra khả năng của hợp chất trong việc ức chế sự tự kết tụ của mảnh peptit α -synuclein. Peptit được ủ trong 60 phút ở nhiệt độ phòng khi có mặt hoặc không có mặt của hợp chất thử nghiệm (nồng độ của hợp chất là từ 33,3 đến 0,3 μ M). Mẫu được đọc trên máy đọc đĩa BMG Pherastar ở chế độ phân cực huỳnh quang bằng cách sử dụng bước sóng kích thích tại 485 nm và bước sóng phát xạ tại 520 nm. Số liệu được phân tích bằng cách sử dụng mô hình logistic fit bốn tham số (XLFit, Phần mềm IDBS). Peptit 4F (CTGFKKKDQLGK (SEQ ID NO: 1)) được tạo ra bởi American Peptide. Mẫu peptit mới được hoàn nguyên trong nước tinh khiết ở 5 mM và được pha loãng thành 50 mM HEPES có độ pH = 7,4 với NaCl 50 mM thành nồng độ cuối cùng 100 nM. Hợp chất dạng rắn được hòa tan trong DMSO (10 mM), và sau đó được pha loãng trong chất đệm.

Số liệu của hợp chất được thử nghiệm được trình bày trong Bảng 1. Hợp chất so sánh A và B cũng được thử nghiệm.



Hợp chất so sánh A:



Hợp chất so sánh B:

Bảng 1

Ví dụ	IC ₅₀ (μM)*
so sánh A	> 30 [§]
so sánh B	6,35
1	3,33±1,9 [¥]
2	3,55
3	0,27
4	5,9
5	1,3
6	0,39
7	0,37
8	0,77
9	8,5
27	0,4 ± 0,3 [§]
28	0,7 ± 0,4 [§]

*n = 1 trừ khi có quy định khác

§ n = 2

¥ n = 3 ± SEM

Ví dụ sinh học 2: Thử nghiệm dược động học *in vivo*

Dược động học và sự phân bố trong não của hợp chất theo sáng chế được xác định ở chuột C57BL/6 đực sau khi dùng một liều trong tĩnh mạch hoặc qua đường miệng. Nhóm gồm 54 chuột đực được chia thành hai nhóm, mỗi nhóm gồm 27 chuột. Chuột trong nhóm 1 (trong tĩnh mạch) và nhóm 2 (qua đường miệng) được sử dụng hợp chất thử nghiệm ở liều 10mg/kg (trong tĩnh mạch) hoặc 2mg/kg (qua đường miệng). Mẫu máu được lấy trước khi dùng liều và tại thời điểm 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, và 24 giờ sau khi dùng liều (trong tĩnh mạch), và trước khi dùng liều, và tại thời điểm 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 và 24 giờ sau khi dùng liều (qua đường miệng). Máu được lấy từ các nhóm gồm ba chuột tại mỗi thời điểm trong các ống vi ly tâm được đánh dấu chứa K₂EDTA làm thuốc chống đông. Mẫu huyết tương được tách bằng cách ly tâm máu toàn phần và được bảo quản ở nhiệt độ dưới -70°C cho đến khi phân tích sinh học. Sau khi lấy mẫu máu, chuột bị giết theo cách nhân đạo bằng cách gây ngạt CO₂ và não được thu gom tại

các thời điểm này. Sau khi thu gom, mẫu não được rửa trong nước muối đệm phosphat lạnh-nước đá (độ pH = 7,4), làm khô nhẹ nhàng trên giấy lọc, được cân và được đặt trong ống polypropylen. Các mẫu não khác được làm đồng nhất bằng cách sử dụng nước muối đệm phosphat có độ pH = 7,4 và tổng thể tích dịch đồng nhất bằng ba lần khối lượng não. Sau đó mẫu được bảo quản ở nhiệt độ dưới -70°C cho đến khi phân tích sinh học. Tất cả mẫu được xử lý để phân tích bằng cách kết tủa protein mà sử dụng axetonitril và được phân tích bằng phương pháp LC/MS/MS phù hợp với mục đích (LLOQ: 1,01ng/mL cho huyết tương và não). Các thông số dược động học được tính bằng cách sử dụng công cụ phân tích không ngăn của Phoenix WinNonlin (Phiên bản 6.3).

Số liệu thu được từ thử nghiệm này được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2

Ví dụ	Độ ổn định trong SGF	Độ ổn định huyết tương	Sinh khả dụng qua đường miệng*	Độ thanh thải PK* (mL/phút/kg)	Tỷ lệ B:P* (IV/PO)
So sánh A	ổn định	35% @ 60 phút	NC	71	NC/0,05
So sánh B	không ổn định	89% @ 60 phút	14%	258	0,1/0,08
1	ổn định	100% @ 120 phút	53%	81	2,0/0,4
4	ổn định	25% @ 120 phút	100%	95	0,4/0,1
5	ổn định	100% @ 120 phút	79%	24	0,18/0,05
10	ND	ND	13%	75**	0,8**/0,15
27	ND	ND	57%	37	1,4/ 0,3
28	ND	ND	14%	69	2,1/ 0,4

* ở 10mg/kg

** ở 2mg/kg

NC = không phát hiện được hợp chất (dưới giới hạn phát hiện)

ND = Không xác định

Ví dụ sinh học 3: Thử nghiệm NMR về tác dụng của hợp chất thử nghiệm đối với sự tương tác α -Synuclein với màng lipid

Để đánh giá sự tương tác của hợp chất thử nghiệm với ASYN có chiều dài đầy đủ khi có mặt màng lipid, thử nghiệm NMR được thực hiện. Các phép đo NMR được thực hiện trong Phosphat 20mM, độ pH = 7,4, NaCl 100mM trên quang phổ kế Varian Direct Drive 600MHz và Varian Inova 800MHz với D₂O 10% làm dung môi khóa. Phổ được xử lý bằng cách sử dụng NMRPipe (xem tài liệu F. Delaglio, S. Grzesiek, G. W. Vuister, G. Zhu, J. Pfeifer, A. Bax, J Biomol NMR 1995, 6, 277-293). α -Synuclein được sử dụng ở 0,12mM trong khi 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glyxero-3-phosphoglycerol (POPG)-liposom được bổ sung ở 0,8mg/ml khi có mặt. Tất cả các phổ tương quan ¹H-¹⁵N được ghi lại bằng dãy xung SOFAST (xem P. Schanda, E. Kupce, B. Brutscher, J Biomol NMR 2005, 33, 199-211). Đánh giá cộng hưởng ở điều kiện gần như sinh lý đã có sẵn từ công bố trước đó (BMRB ID 16300; xem J. N. Rao, Y. E. Kim, L. S. Park, T. S. Ulmer, J Mol Biol 2009, 390, 516-529). Để chuẩn độ phối tử, hợp chất của Ví dụ 1 được bổ sung từng bước vào hỗn hợp liposom/ASYN. Phổ tương quan ¹⁵N-¹H được ghi lại cho mỗi bước và cường độ tín hiệu được đối chiếu với dạng ASYN tự do khi gây ra các tác dụng pha loãng. Để giảm nhiễu trong dữ liệu sẵn có, tỷ lệ cường độ cho một vài vị trí amit của ASYN được lấy trung bình cho hai vùng được chọn để tương ứng với các chế độ liên kết SL1 và SL2 quan sát được trước đó (xem tài liệu C. R. Bodner, A. S. Maltsev, C. M. Dobson, A. Bax, Biochemical 2010, 49, 862-871).

Như được thể hiện trên Fig.1, cường độ tín hiệu của phổ tương tác dị hạt nhân qua một liên kết (HSQC) đối với ASYN bị suy giảm khi ASYN được bọc trong màng lipid. Quá trình làm suy yếu tín hiệu HSQC do lipid được đảo ngược bởi hợp chất của Ví dụ 1, vì thế chứng tỏ hợp chất thử nghiệm có khả năng làm phá vỡ sự liên kết của ASYN với màng lipid. Fig.1A thể hiện sự suy giảm tín hiệu là kết quả của sự thay đổi các gốc ASYN khi có mặt POPG liposom. Trục Y (I/I₀) là tỷ lệ của cường độ tín hiệu của phổ HSQC đối với ASYN khi có mặt (I) hoặc không có mặt (I₀) của màng lipid. Trên Fig.1B, tỷ lệ I/I₀ trung bình của các gốc ASYN từ 3 đến 23 được vẽ đồ thị dưới dạng hàm của nồng độ của hợp chất của Ví dụ 1 được bổ sung vào. Đồ thị này thể hiện rằng hợp chất của Ví dụ 1 đã đẩy lùi sự tương tác của ASYN với 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glyxero-3-phosphoglycerol (POPG) (0,8mg/mL) liposom theo cách phụ thuộc nồng độ. Kết quả tương tự thu được khi các gốc ASYN từ 66 đến 76 được phân tích.

Ví dụ sinh học 4: Tác dụng của hợp chất thử nghiệm đối với oligome hình khuyên trong màng lipid

Kính hiển vi điện tử được sử dụng để quan sát trực tiếp tác dụng của hợp chất thử nghiệm đối với sự hình thành oligome ASYN trong màng lipid. Lưới Formvar với lớp đơn lipid được nhuộm tương phản bằng dung dịch uranyl axetat bão hòa trong ETOH 50% trong 25 phút. Sau đó, lưới này được thả nổi trên giọt bitmut subnitrat 2% trong 10 phút, và lại được rửa lại cẩn thận ba lần bằng nước cất hai lần và được làm khô hoàn toàn. Lưới được chụp ảnh bằng cách sử dụng kính hiển vi điện tử truyền qua Zeiss EM10. Từ mỗi lưới mẫu, thu được 5-10 ảnh hiển vi điện tử ở độ phóng đại 10.000 lần và từ 5 đến 10 ảnh ở độ phóng đại 40.000 lần. Các âm bản tốt nhất được quét và được phân tích bằng chương trình ImageJ 1.43 để ước lượng số oligome hình khuyên trong mỗi trường khuếch đại lớn hơn (100 x 100 nm) (Rasband, W.S., ImageJ, U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA, <http://imagej.nih.gov/ij/>, 1997-2014).

Trong thử nghiệm này, hợp chất của Ví dụ 1 được phát hiện ra là làm giảm mạnh sự tích tụ của dạng oligome hình khuyên, giống hình nhẵn của ASYN trong màng lipid, trong khi vẫn quan sát thấy các khối kết tụ nhỏ, không phải hình khuyên. Fig.2A thể hiện ảnh hiển vi điện tử của oligome ASYN được tạo ra trên lưới Formvar được phủ lipid khi không có mặt và có mặt hợp chất của Ví dụ 1. Fig.2B là đồ thị phản ánh số lượng của ảnh hiển vi điện tử. Hợp chất của ví dụ 1 làm giảm số lượng oligome ASYN hình khuyên được phát hiện trên lưới Formvar ở nồng độ thấp đến 10 nM (trung bình $\pm$ SEM cho 20 lần đo). Hợp chất của Ví dụ 1 đạt được các tác dụng này ở nồng độ dưới hệ số tỷ lệ so với ASYN. Phát hiện này phù hợp với mô hình hóa động học phân tử thể hiện rằng hợp chất của Ví dụ 1 làm ổn định cấu hình của ASYN ít có khả năng tạo ra oligome hình khuyên trong màng lipid.

Kết quả này đề xuất rằng hợp chất của Ví dụ 1 tương tác với các dạng oligome và dạng liên kết với lipid của ASYN theo cách làm giảm ái lực của oligome ASYN đối với màng lipid. Hợp chất của Ví dụ 1 có thể cản trở sự oligome hóa ASYN, sự liên kết của ASYN với màng lipid, và sự tạo thành oligome hình khuyên giống hình nhẵn ("các lỗ") trong các màng này. Kết quả này cũng đề xuất rằng hợp chất của Ví dụ 1 biến đổi sự kết tụ của ASYN và ngăn cản sự tạo thành cấu trúc oligome đặc thù được tin là góp

phần vào tính gây độc thần kinh của ASYN bị gấp cuộn sai, oligome hóa ở bệnh Parkinson.

Ví dụ sinh học 5: Tác dụng của hợp chất thử nghiệm đối với alpha-Synuclein trong tế bào

Tác dụng của hợp chất của Ví dụ 1 lên sự tích tụ ASYN trong tế bào u nguyên bào thần kinh B103 biểu hiện quá mức ASYN người được nghiên cứu. Hệ biểu hiện lentivirut được sử dụng để biểu hiện ASYN được gắn GFP trong các tế bào này. 48 giờ sau khi sự biểu hiện được bắt đầu, tá được lỏng hoặc Ví dụ 1 (0,1 hoặc 1,0 μM) được bổ sung vào trong 24 giờ nữa. Lượng GFP-ASYN tích tụ được hiển thị hóa. Như được thể hiện trên Fig.3, Ví dụ 1 làm giảm cường độ phát huỳnh quang GFP trong các tế bào này ở 1,0 μM ($*p<0,05$ so với nhóm đối chứng tá được lỏng). Vì thế hợp chất của Ví dụ 1 được phát hiện ra là làm giảm nồng độ của ASYN-GFP trong tế bào biểu hiện quá mức ASYN.

Ví dụ sinh học 6: Nghiên cứu tác dụng *in vivo*

Bệnh Parkinson (PD) được đặc trưng bởi sự tích tụ bất thường dạng oligome của alpha-synuclein (ASYN). Giả thiết là các dạng có độc tính này của ASYN góp phần vào sự rối loạn chức năng thần kinh và sự chết tế bào quan sát được trong PD và các bệnh lý synuclein khác, một phần, thông qua sự tạo thành cấu trúc giống như lỗ trong màng tế bào. Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được thiết kế để cải thiện triệu chứng và bệnh lý liên quan đến PD bằng cách phong bế chọn lọc sự hình thành và việc tích tụ các dạng gây độc này của ASYN.

A) Mô hình chuột chuyển gen của bệnh Parkinson

Hợp chất của ví dụ 1 được đánh giá trong mô hình chuột chuyển gen của bệnh PD biểu hiện quá mức ASYN kiểu đại của người dưới vùng khởi đầu Thy-1 (còn được gọi là chuột chuyển gen ASYN dòng 61), bằng cách sử dụng hợp chất của Ví dụ 1 aTant 0, 1, hoặc 5mg/kg (tiêm phúc mạc) một lần mỗi ngày (năm ngày mỗi tuần) trong ba tháng và sau đó đánh giá khả năng giác quan-vận động liên quan đến PD, sự biến đổi sinh hóa, và các thay đổi về ASYN và protein liên quan trong bệnh lý thần kinh.

Thử nghiệm nhiệm vụ trên thanh tròn được sử dụng để đánh giá suy giảm cảm giác-vận động, bằng cách sử dụng số lần trượt chân là số đo kết quả chính (Fig.4). Để

xác nhận khả năng sống của mô hình chuột chuyển gen, chuột không chuyển gen và chuột chuyển gen ASYN được thử nghiệm, và số lần trượt chân của chuột chuyển gen được điều trị bằng tá dược lỏng là cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm đối chứng không chuyển gen được điều trị bằng tá dược lỏng ($****p<0,0001$). Chuột chuyển gen được điều trị bằng hợp chất của Ví dụ 1 ở cả hai liều thử nghiệm đều có sự giảm số lần trượt chân có ý nghĩa thống kê so với chuột chuyển gen được điều trị bằng tá dược lỏng ($^{\#}p<0,05$ và $^{\#\#}p<0,01$ so với chuột chuyển gen ASYN được điều trị bằng tá dược lỏng).

Phân tích thâm tách Western dịch đồng nhất vỏ não và hồi hải mã của não đã bộc lộ sự giảm có ý nghĩa thống kê về nồng độ protein ASYN chuyển gen. Đánh giá sinh hóa protein oligome bằng cách sử dụng phương pháp chấm điểm kháng thể A11 (bao gồm ASYN) trong dịch đồng nhất vỏ não được thực hiện. Mô hình chuột chuyển gen được xác nhận, vì đánh giá chấm điểm kháng thể A11 của oligome trong dịch đồng nhất vỏ não đã thể hiện sự gia tăng có ý nghĩa thống kê về sự nhuộm miễn dịch A11 trong phần bào tương của vỏ não ở trán của chuột chuyển gen ASYN được điều trị bằng tá dược lỏng so với chuột đối chứng không chuyển gen được điều trị bằng tá dược lỏng (Fig.5; $*p<0,05$). Việc điều trị bằng hợp chất của Ví dụ 1 (5mg/kg) đã làm giảm oligome có ý nghĩa thống kê trong phần bào tương từ vùng vỏ não ở trán của chuột so với chuột chuyển gen ASYN được điều trị bằng tá dược lỏng (Fig.5; $^{\#\#\#}p<0,001$).

B) Mô hình chuột chuyển gen ASYN dòng 61

Các nghiên cứu đánh dấu miễn dịch trước đó của Masliah và cộng sự đã chứng tỏ sự gia tăng đánh dấu miễn dịch ASYN có ý nghĩa thống kê trong mạng thần kinh vỏ não ở chuột chuyển gen ASYN dòng 61 (Masliah E. et al., Science, 2000, 287(5456):1265-9). Các phát hiện bệnh học thần kinh này được xác nhận lại trong thử nghiệm này bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả bởi Masliah và cộng sự. Việc sử dụng hợp chất của Ví dụ 1 (dùng liều 1 và 5mg/kg) gây ra sự giảm nồng độ ASYN có ý nghĩa thống kê khi được xác định bởi các tác dụng đối với sự đánh dấu miễn dịch ASYN (các Fig.6 và Fig.7). Có sự gia tăng có ý nghĩa thống kê về đánh dấu miễn dịch ASYN với kháng thể kháng alpha-synuclein Millipore trong mạng thần kinh vỏ não ($****p<0,0001$) (Fig.6A) và trong thân tế bào thần kinh của chuột chuyển gen ASYN ($**p<0,01$) (Fig.6B) so với đối chứng không chuyển gen/tá dược lỏng. Việc dùng hợp chất của Ví dụ 1 (1 và 5mg/kg) làm giảm sự đánh dấu miễn dịch alpha-synuclein có ý

nghĩa thống kê trong mạng thần kinh vỏ não (Fig.6A) (#### $p<0,0001$ so với chuột chuyển gen ASYN được điều trị bằng tá dược lỏng), và làm giảm số lượng thân tế bào thần kinh được đánh dấu miễn dịch ASYN không có ý nghĩa thống kê ở 5mg/kg (Fig.6B).

Hơn nữa, sự chuẩn hóa chất đánh dấu liên quan đến sự thoái hóa thần kinh bao gồm tyrosin hydroxylaza, NeuN, và GFAP được quan sát thấy.

Như được thể hiện trên Fig.8, tác dụng của hợp chất của Ví dụ 1 ở nồng độ 0,5mg/kg và 1mg/kg đối với sự suy giảm cảm giác-vận động ở chuột chuyển gen ASYN dòng 61 được nghiên cứu, bằng cách sử dụng thử nghiệm chức năng vận động trên thanh tròn được mô tả ở trên. Sự gia tăng số lần trượt chân có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy ở chuột đối chứng chuyển gen ASYN được điều trị bằng tá dược lỏng so với chuột đối chứng không chuyển gen được điều trị bằng tá dược lỏng (**** $p<0,0001$). Ở nồng độ 1mg/kg, việc điều trị bằng hợp chất của Ví dụ 1 cải thiện có ý nghĩa thống kê (số lần trượt chân giảm) ở chuột chuyển gen ASYN so với chuột chuyển gen ASYN được điều trị bằng tá dược lỏng ($^{##}p<0,01$). Ở liều 0,5mg/kg, hợp chất của Ví dụ 1 làm giảm số lần trượt chân không có ý nghĩa thống kê.

Đồng thời, kết quả này chứng tỏ rằng hợp chất của Ví dụ 1 cải thiện đáng kể kết quả giác quan-vận động, sinh hóa, và bệnh học thần kinh trong mô hình chuột chuyển gen. Phát hiện này đã khẳng định rằng việc sử dụng hợp chất của Ví dụ 1 cải thiện các số đo về hành vi, sinh hóa, và bệnh học thần kinh trong mô hình chuột chuyển gen của bệnh Parkinson/sa sút trí tuệ với thể Lewy (PD/DLB).

Ví dụ sinh học 7: Phát triển chất đánh dấu sinh học

A) Số lượng phân

Trong nỗ lực hướng tới sự phát triển của chất đánh dấu sinh học hóa sinh và chức năng có thể suy luận được, các đánh giá bổ sung được thực hiện, bao gồm việc đánh giá số lượng phân được tạo ra trong môi trường mới và nồng độ ASYN trong tim sau khi chết.

Chứng táo bón mạn tính ở bệnh nhân Parkinson có tỷ lệ từ 50% đến 80%, và có thể có trước chẩn đoán khoảng 20 năm hoặc lâu hơn (Awad, R.A. World J. Gastroenterol. 2011, 17(46), 5035-5048; Kim, J.S. et al., J. Neurol. Sci. 2011, 310(1-2), 144-151). Các triệu chứng liên quan bao gồm thời gian chuyển giảm và các bất thường

EMG (phản xạ ức chế cơ thắt hậu môn trực tràng), và kèm theo các phát hiện bệnh học quan trọng bao gồm thể Lewy trong nhân và thần kinh phó giao cảm, và neuron gây tiết dopamin giảm. Sự rối loạn chức năng ruột này bị trầm trọng hơn bởi mức độ hoạt động giảm, thay đổi chế độ ăn (thực phẩm và nước), và ảnh hưởng của các loại thuốc Parkinson.

Một nghiên cứu được công bố trước đó bao gồm báo cáo là chuột chuyển gen ASYN dòng 61 có nhu động ruột, lượng phân thải ra, và cân nặng giảm (Wang, L. et al. *Neurogastroenterol. Motil.* 2012, 24(9), e425-436). Đối với nghiên cứu này, việc đánh giá số lượng phân được thực hiện kết hợp với phân thử nghiệm hoạt động vận động tự phát. Vào lúc kết thúc phiên thử nghiệm 5 phút, người thí nghiệm đếm số lượng phân có mặt trong buồng thử nghiệm, và kết quả được trình bày trên Fig.9. Chuột chuyển gen ASYN được điều trị bằng tá dược lỏng có sự giảm có ý nghĩa thống kê về số lượng phân được tạo ra trong môi trường mới so với chuột đối chứng không chuyển gen được điều trị bằng tá dược lỏng ($*p<0,05$). Hợp chất của Ví dụ 1 không có tác dụng đối với số lượng phân được tạo ra ở chuột không chuyển gen, nhưng chức năng được khôi phục ở chuột chuyển gen ASYN ở liều 0,5mg/kg ($\#p<0,05$ so với chuột chuyển gen ASYN được điều trị bằng tá dược lỏng) và 1mg/kg ($###p<0,001$ so với chuột chuyển gen ASYN được điều trị bằng tá dược lỏng).

B) Chức năng tim

Giống như rối loạn chức năng ruột, các thay đổi về sinh hóa và chức năng tim có thể có trước chẩn đoán bệnh Parkinson khoảng 20 năm nay hoặc lâu hơn. Sự thay đổi chức năng đã được phân tích kỹ ở bệnh nhân PD bao gồm sự biến đổi nhịp tim và hạ huyết áp tư thế đứng (Kaufmann, H. et al., *Handbook Clin. Neurol.* 2013, 117, 259-278; Jain, S. et al., *Neurobiol. Dis.* 2012, 46(3), 572-580; Senard, J.M. et al., *Rev. Neurol. (Paris)* 2010, 166(10), 779-784; Post, K.K. et al., *Parkinsonism Relat. Disord.* 2008, 14(7), 524-531). Các thay đổi chức năng này kèm theo các phát hiện bệnh lý như mất sự phân bố dây thần kinh gây tiết noradrenalin cơ tim và sự có mặt của các khối kết tụ ASYN trong dây thần kinh tự trị tim (Jellinger, K.A., *J. Neurol. Sci.* 2011, 310(1-2), 107-111). Các phân tích trước đây về hóa sinh và chức năng tim ở chuột chuyển gen ASYN dòng 61 đã chứng tỏ được sự có mặt của hASYN trong thành tâm thất và tâm nhĩ của tim được nằm trong sợi gây tiết noradrenalin (Fleming, S.M., *J. Parkinsons Dis.*

2011, 1(4), 321-327). Đối với nghiên cứu này, các đánh giá thẩm tách Western về ASYN tìm sau khi chết bằng phân tích thẩm tách Western được thực hiện để khẳng định sự có mặt trong mô tim của chuột chuyển gen ASYN và đánh giá tác dụng của hợp chất của Ví dụ 1 đối với nồng độ ASYN trong tim của chuột chuyển gen (Fig.10). Đây là sự gia tăng có ý nghĩa thống kê về mức nồng độ ASYN trong tim đã được phát hiện ở chuột chuyển gen ASYN được điều trị bằng tá dược lỏng so với chuột đối chứng không chuyển gen được điều trị bằng tá dược lỏng ($***p<0,001$). Có sự chuẩn hóa nồng độ ASYN có ý nghĩa thống kê ở chuột chuyển gen ASYN được điều trị bằng 0,5 hoặc 1mg/kg hợp chất của Ví dụ 1 so với chuột chuyển gen ASYN được điều trị bằng tá dược lỏng ($####p<0,0001$).

C) Chụp ảnh võng mạc

Sự tích tụ bất thường protein thần kinh alpha-synuclein (ASYN) được giả định là cơ sở cho sự chết tế bào thần kinh và rối loạn chức năng synap ở bệnh Parkinson (PD) và sa sút trí tuệ với thể Lewy (DLB). Hợp chất cản trở có chọn lọc động học gấp cuộn của protein alpha-synuclein và ngăn cản sự tạo thành dime lan truyền được phát triển và được đánh giá thêm trong mô hình động vật. Sự thay đổi chức năng thị giác xuất hiện ở một số bệnh nhân Parkinson (Botha, H. et al., *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012, 18(6), 742-747; Bodis-Wollner, I. et al., *Behav. Neurosci.* 2013, 127(2), 139-150; Bodis-Wollner, I., *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013, 19(1), 1-14; Javaid, M.A. et al., *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012, 18(Suppl. 1), S100-3) và các báo cáo gần đây đã trình bày về các thay đổi bệnh lý có thể xảy ra trong võng mạc của bệnh nhân Parkinson. Các nghiên cứu chụp cắt lớp quang học (OCT) đã chứng tỏ được lớp sợi thần kinh võng mạc giảm ở bệnh nhân Parkinson (Yu, J.G. et al., *PLoS One* 2014, 9(1), e85718). Đánh giá sau khi chết đã cho thấy các lắng đọng ASYN trong võng mạc của bệnh nhân Parkinson (Bodis-Wollner, I. et al., *Ann. Neurol.* 2014, 75(6), 964-6).

Tính khả thi của các đánh giá chụp ảnh võng mạc theo chiều dọc lặp lại của e-GFP- ASYN trong mô hình chuột chuyển gen PDNG78 của DLB/PD đã chứng tỏ từ trước rằng đây là phương pháp đánh giá và theo dõi sự tiến triển của các thay đổi thoái hóa thần kinh trong mô hình động vật của bệnh Parkinson (Rockenstein et al., "Retinal scanning evaluations of alpha-synuclein-eGFP deposition in a transgenic mouse of PD/DLB," *Society for Neurosciences, Annual Meeting, 2013, Abstract No. 329.06*).

Dấu hiệu bệnh lý tiến triển trong võng mạc PDNG78 được chỉ ra là phản ánh bệnh lý CNS, nhờ đó cung cấp phương tiện để đánh giá không xâm lấn và lặp lại các can thiệp trị liệu tiềm năng trong mô hình chuột chuyển gen của PD/DLB.

Thử nghiệm này được thực hiện để đánh giá tác dụng của hợp chất của Ví dụ 1 (dùng 3 tháng tiêm phúc mạc ở nồng độ 0 & 5mg/kg) đôi khi có mặt và sự tiến triển của bệnh lý võng mạc do alpha-synuclein (ASYN) trong thử nghiệm chụp ảnh võng mạc theo chiều dọc trong mô hình chuột chuyển gen của bệnh Parkinson/sa sút trí tuệ với thể Lewy (PD/DLB). Đối tượng chuột chuyển gen biểu hiện quá mức alpha-synuclein-GFP (green fluorescent protein- protein phát huỳnh quang màu xanh lá cây) dung hợp dưới vùng khởi đầu PDGF-beta và thường được gọi là chuột chuyển gen PDNG78 (Rockenstein, E. et al., J. Neurosci. Res. 2005, 80, 247-259). Chuột chuyển gen PDNG78 biểu hiện ASYN-GFP dung hợp ở mức cao hơn từ 2 đến 5 lần so với chuột đối chứng không chuyển gen. Mức độ biểu hiện của ASYN trong CNS là cao nhất trong hệ viền, bao gồm các vùng tân vỏ não và hồi hải mã, của chuột chuyển gen PDNG78. Sự phân bố trong tế bào của ASYN-GFP phản ánh dấu hiệu liên quan đến bệnh lý synuclein bao gồm sự tích tụ trong thân tế bào thần kinh, sự bắt màu rải rác trong mạng lưới thần kinh, sự bắt màu thành đám trong synap, và các lắng đọng quanh mạch.

Tổng cộng thực hiện bốn đợt chụp ảnh, bao gồm đường cơ sở trước khi bắt đầu điều trị và ba đợt chụp ảnh tiếp theo cách nhau khoảng 1 tháng. Phân tích ảnh võng mạc về tỷ lệ % hình ảnh có ASYN-GFP (Fig.11) đã thể hiện sự gia tăng có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ % diện tích hình ảnh có ASYN-GFP trong võng mạc của chuột chuyển gen ở mức đường cơ sở trước khi bắt đầu điều trị ($*p<0,01$ so với chuột không chuyển gen được điều trị bằng tá dược lỏng) và đối với mỗi lần quét tiếp theo ($*p<0,05$ và $***p<0,001$ so với chuột không chuyển gen được điều trị bằng tá dược lỏng). Tỷ lệ % diện tích dương tính với ASYN-GFP được giảm ở chuột chuyển gen được điều trị bằng hợp chất của Ví dụ 1 (5mg/kg) sau khoảng 60 ngày điều trị và tiếp tục kéo dài đến thời điểm chụp ảnh 90 ngày ($###p<0,001$ so với chuột chuyển gen ASYN được điều trị bằng tá dược lỏng).

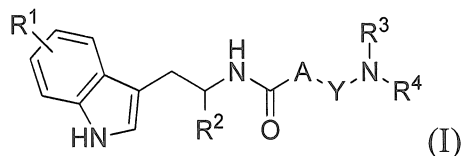
Phân tích đếm số hạt dương tính với ASYN-GFP (Fig.12) cho thấy sự đánh dấu protein huỳnh quang màu xanh lá cây (GFP) quanh mạch và đầu mút thần kinh liên tục và gia tăng ở chuột chuyển gen, nhưng không xuất hiện ở chuột không chuyển gen. Đây

là sự gia tăng có ý nghĩa thống kê về tổng số hạt ASYN-GFP trong võng mạc của chuột chuyển gen ở đường cơ sở trước khi bắt đầu điều trị ($*p < 0,05$ so với chuột không chuyển gen được điều trị bằng tá dược lỏng) và đối với các lần quét bắt đầu ở thời điểm khoảng 60 ngày điều trị ($**p < 0,01$ so với chuột không chuyển gen được điều trị bằng tá dược lỏng). Số hạt dương tính với ASYN-GFP được giảm ở chuột chuyển gen ASYN được điều trị bằng hợp chất của Ví dụ 1 (5mg/kg) sau khoảng 60 ngày điều trị và tiếp tục đến thời điểm chụp ảnh 90 ngày ($##p < 0,01$ so với chuột chuyển gen ASYN được điều trị bằng tá dược lỏng).

Các phát hiện từ thử nghiệm này chứng tỏ rằng việc dùng hợp chất của Ví dụ 1 (5mg/kg mỗi ngày; trong 3 tháng) tạo ra sự thay đổi có lợi đối với bệnh lý võng mạc ASYN của chuột chuyển gen biểu hiện quá mức ASYN dưới dạng mô hình của PD/DLB. Số liệu này cũng cung cấp bằng chứng bổ sung để xác định tác dụng có lợi của hợp chất của Ví dụ 1 bằng phương pháp chụp ảnh suy luận.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R^1 là H, halo, C_{1-4} alkyl, hoặc CF_3 ;

R^2 là $-CF_3$ hoặc C_{1-4} alkyl không được thế hoặc được thế bằng halo hoặc $-CF_3$;

A là vòng heteroaryl 5 cạnh;

Y không có mặt hoặc là C_{1-4} alkylen;

trong đó khi Y không có mặt, thì R^3 và R^4 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng heteroxycloalkyl một vòng, không được thế hoặc được thế bằng C_{1-4} alkyl; và

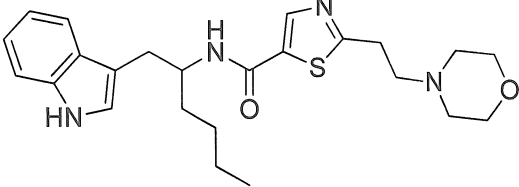
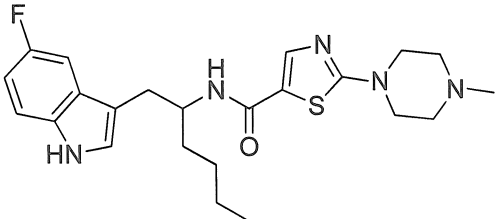
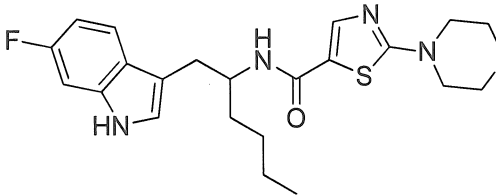
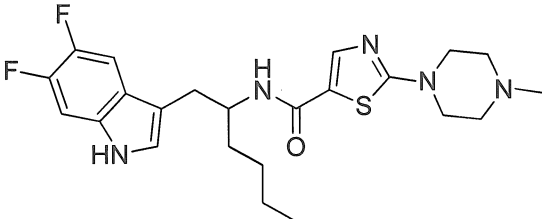
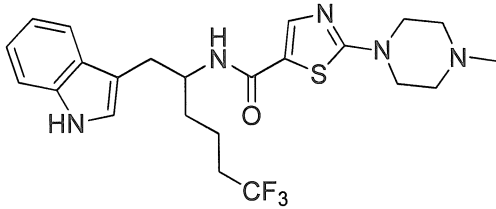
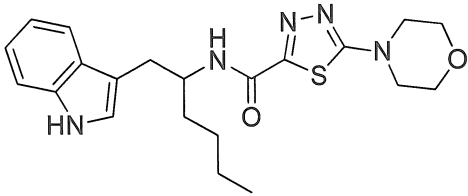
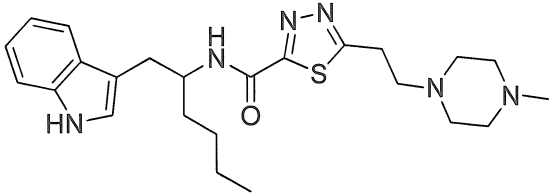
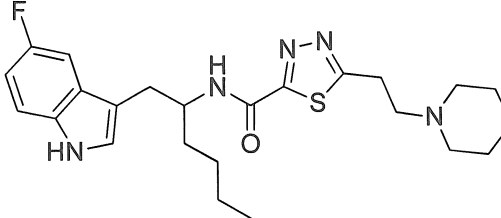
khi Y là C_{1-4} alkylen, R^3 và R^4 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng heteroxycloalkyl một vòng, không được thế hoặc được thế bằng C_{1-4} alkyl; hoặc R^3 và Y cùng với nitơ mà R^3 được gắn vào tạo ra vòng heteroxycloalkyl một vòng, và R^4 là H hoặc C_{1-4} alkyl;

hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

	N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)thiazol-5-carboxamit
	N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(piperazin-1-yl)thiazol-5-carboxamit

	N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)thiazol-5-carboxamit
	N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)oxazol-5-carboxamit
	N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamit
	N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit
	N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-imidazol-5-carboxamit
	N-(1-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(2-morpholinoethyl)thiazol-5-carboxamit
	N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-morpholinothiazol-5-carboxamit
	N-(1-(1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)thiazol-5-carboxamit

	N-(1-(1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(2-morpholinoethyl)thiazol-5-carboxamit
	N-(1-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)thiazol-5-carboxamit
	N-(1-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)thiazol-5-carboxamit
	N-(1-(5,6-difluoro-1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)thiazol-5-carboxamit
	2-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(6,6,6-trifluoro-1-(1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)thiazol-5-carboxamit
	N-(1-(1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-5-morpholino-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamit
	N-(1-(1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamit
	N-(1-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamit

	N-(1-(1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(1-methylpiperidin-4-yl)thiazol-5-carboxamit
	N-(1-(1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-5-(pyrrolidin-1-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamit
	N-(1-(1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamit
	N-(1-(1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)thiazol-5-carboxamit
	(S)-N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)thiazol-5-carboxamit và
	(R)-N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)thiazol-5-carboxamit

và muối được dùng của chúng.

- Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dùng của nó, trong đó R¹ là H, flo, clo, brom, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, hoặc tert-butyl.
- Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dùng của nó, trong đó R¹ là H hoặc flo.
- Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 3 hoặc 4, hoặc muối được dùng của nó trong đó R² là -CF₃, hoặc metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, hoặc tert-butyl, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng flo, clo, brom, hoặc -CF₃.
- Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 3 hoặc 4, hoặc muối được dùng

của nó, trong đó R^2 là $-CF_3$ hoặc $C_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng halo hoặc $-CF_3$.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 3 hoặc 4, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là $C_{3-4}alkyl$, không được thế hoặc được thế bằng flo hoặc $-CF_3$.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 3 hoặc 4, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là butyl.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 3 hoặc 4, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là propyl được thế bằng $-CF_3$.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 3 hoặc 4, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 có cấu hình hóa học lập thể dạng "R".

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 3 hoặc 4, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 có cấu hình hóa học lập thể dạng "S".

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc từ 3 đến 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là vòng heteroaryl 5 cạnh có hai hoặc ba nguyên tử khác loại trong vòng.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc từ 3 đến 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là vòng heteroaryl 5 cạnh có hai nguyên tử khác loại trong vòng không liền kề.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc từ 3 đến 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là thiazol, thiadiazol, oxazol, imidazol, hoặc triazol.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc từ 3 đến 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là thiadiazol.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc từ 3 đến 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là thiazol.

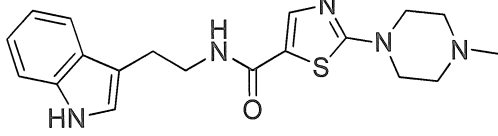
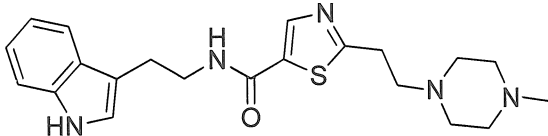
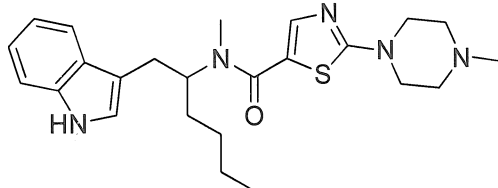
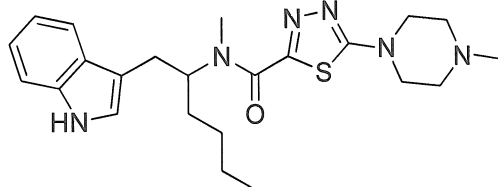
17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc từ 3 đến 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y không có mặt.

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc từ 3 đến 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y là $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-(CH_2)_3-$, $-C(CH_3)_2-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH((CH_2)_2CH_3)-$, $-CH(CH(CH_3)_2)-$, $-CH(CH_2CH_3)CH_2-$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2-$, hoặc $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$.

19. Hợp chất theo điểm 18, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, hoặc $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$.
20. Hợp chất theo điểm 18, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y là $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.
21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc từ 3 đến 20, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 và R^4 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng heteroxycloalkyl một vòng, không được thế hoặc được thế bằng $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$.
22. Hợp chất theo điểm 21, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 và R^4 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra azetidin, pyrrolidin, piperidin, azepin, piperazin, morpholin, thiomorpholin, hoặc 1,1-dioxo-thiomorpholin, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$.
23. Hợp chất theo điểm 21, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 và R^4 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra pyrrolidin, không được thế hoặc được thế bằng $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$.
24. Hợp chất theo điểm 21, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 và R^4 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra morpholin, không được thế hoặc được thế bằng $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$.
25. Hợp chất theo điểm 21, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 và R^4 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra piperazin, không được thế hoặc được thế bằng $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$.
26. Hợp chất theo điểm 21, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 và R^4 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra piperazin hoặc 4-metyl-piperazin.
27. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, từ 3 đến 16, hoặc từ 18 đến 20, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y là $\text{C}_{1-4}\text{alkylen}$, và R^3 và Y cùng với nitơ mà R^3 được gắn vào tạo ra vòng heteroxycloalkyl một vòng, và R^4 là H hoặc $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$.
28. Hợp chất theo điểm 27, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y và R^3 cùng với nitơ mà R^3 gắn vào tạo ra pyrrolidin hoặc piperidin.
29. Hợp chất theo điểm 27 hoặc 28, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 là H hoặc metyl.
30. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là H, R^2 là

C₁₋₄alkyl, A là thiazol, Y không có mặt hoặc là etylen, và R³ và R⁴ cùng với nito mà chúng gắn vào tạo ra N-metylpiperazin.

31. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

	N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)thiazol-5-carboxamit
	N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-2-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)ethyl)thiazol-5-carboxamit
	N-(1-(1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-N-metyl-2-(4-metylpiperazin-1-yl)thiazol-5-carboxamit
	N-(1-(1H-indol-3-yl)hexan-2-yl)-N-metyl-5-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamit

và muối được dụng của chúng.

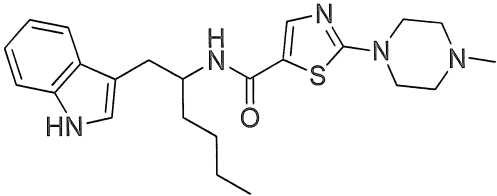
32. Dược phẩm chứa (a) ít nhất một hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 31, và (b) tá dược được dụng.

33. Dược phẩm theo điểm 32, trong đó R² có cấu hình hóa học lập thể dạng "R".

34. Dược phẩm theo điểm 32, trong đó R² có cấu hình hóa học lập thể dạng "S".

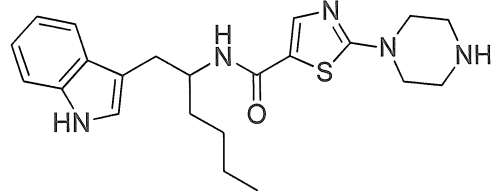
35. Phương pháp cản trở sự tích tụ của các khối kết tụ protein hoặc peptit trong tế bào, hoặc ngăn ngừa, làm chậm, đẩy lùi, hoặc ức chế sự kết tụ protein hoặc peptit trong tế bào, bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với ít nhất một hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 31, và/hoặc dược phẩm theo điểm 34 với lượng hữu hiệu, trong đó bước tiếp xúc là *in vitro*, hoặc *ex vivo*.

36. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

	N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)thiazol-5-carboxamit
---	---

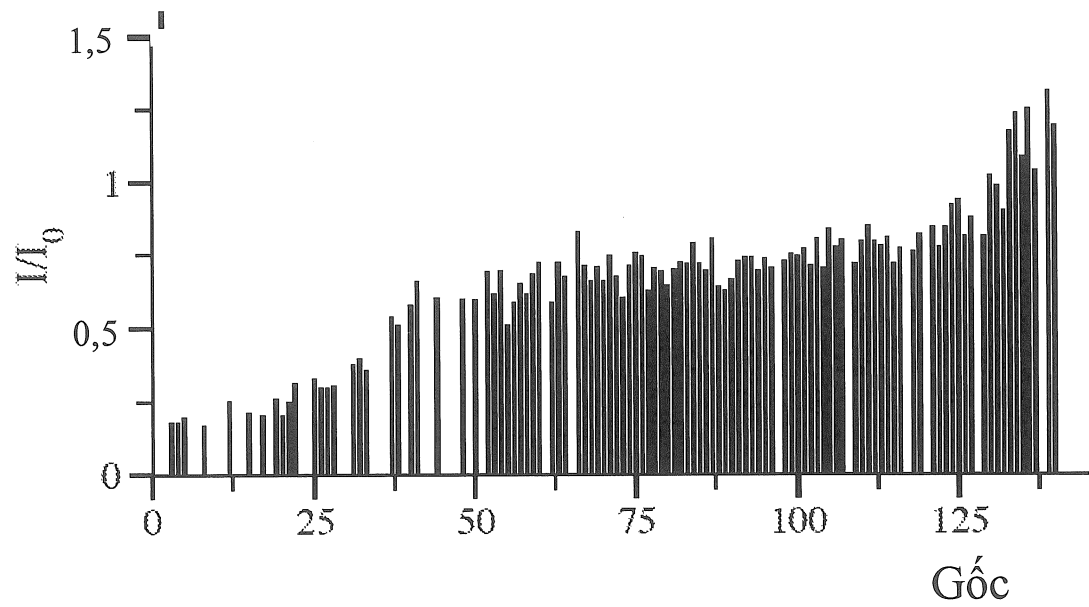
hoặc muối được dụng của nó.

37. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

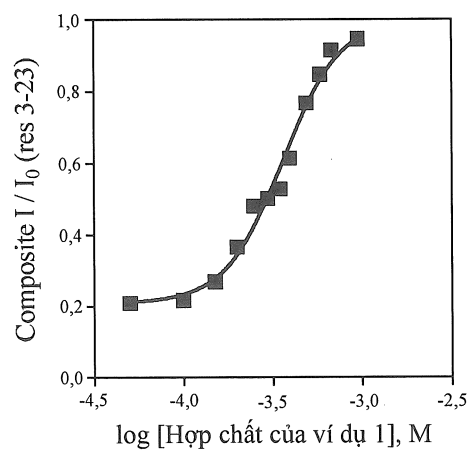
	N-(1-(1H-Indol-3-yl)hexan-2-yl)-2-(piperazin-1-yl)thiazol-5-carboxamit
---	---

hoặc muối được dụng của nó.

Fig.1

 α -Synculein & POPG

1A



1B

Fig.2

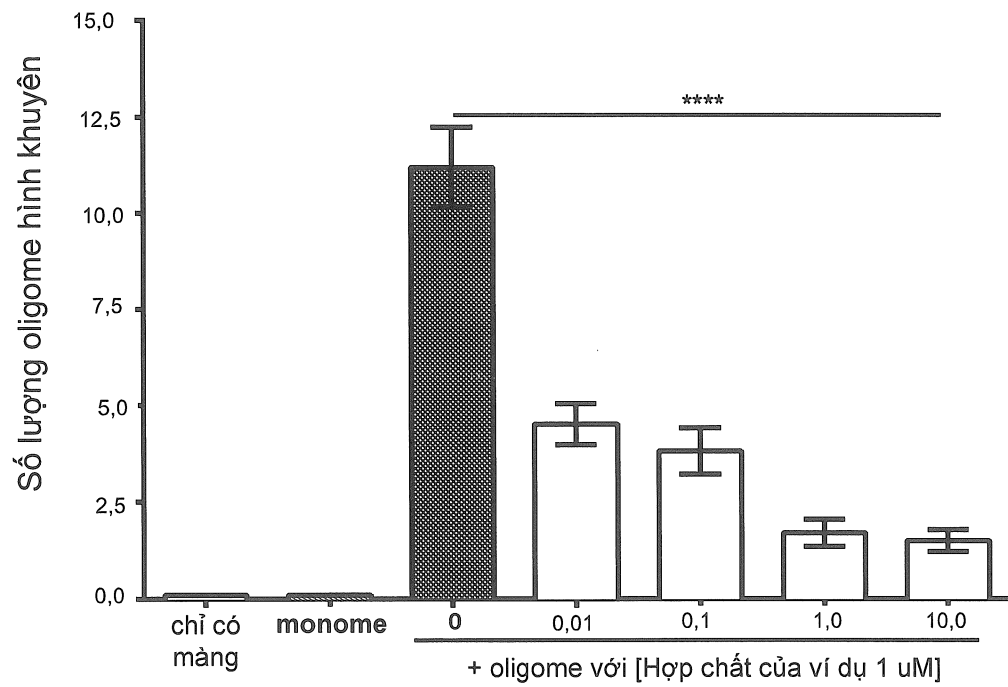


Fig.3

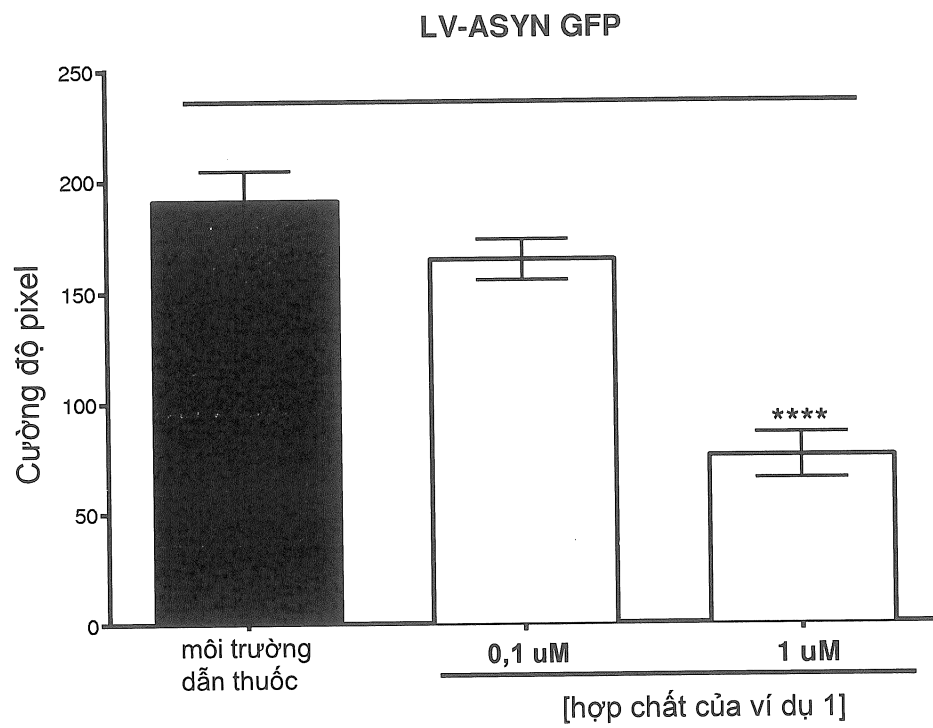


Fig.4

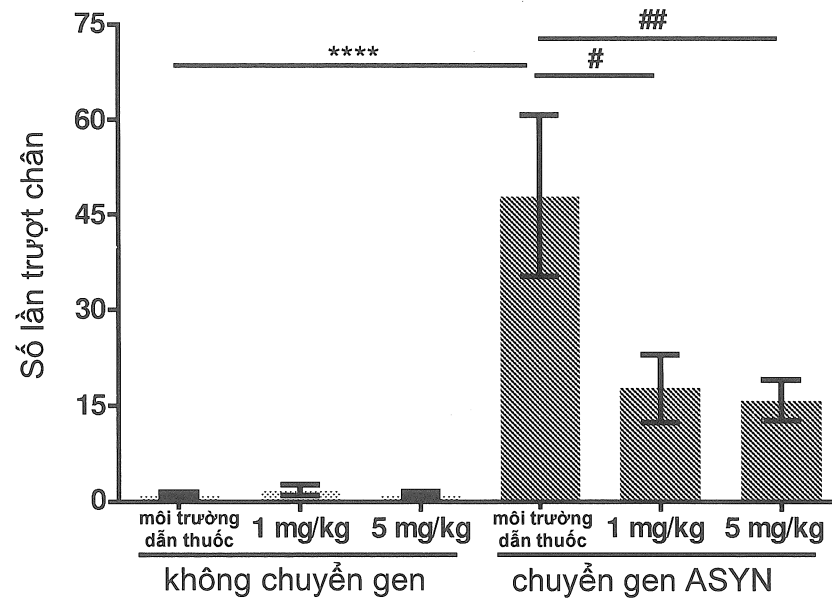


Fig.5

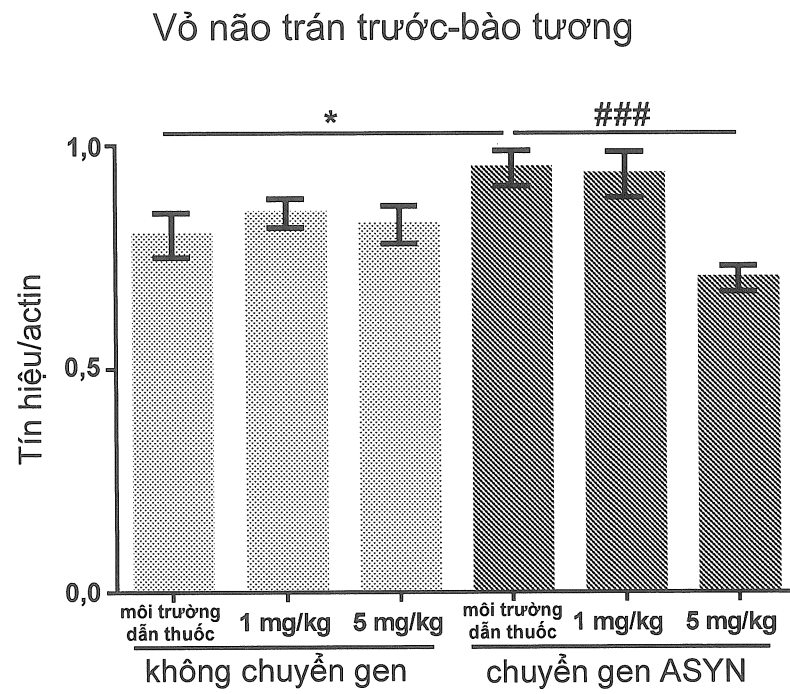


Fig.6

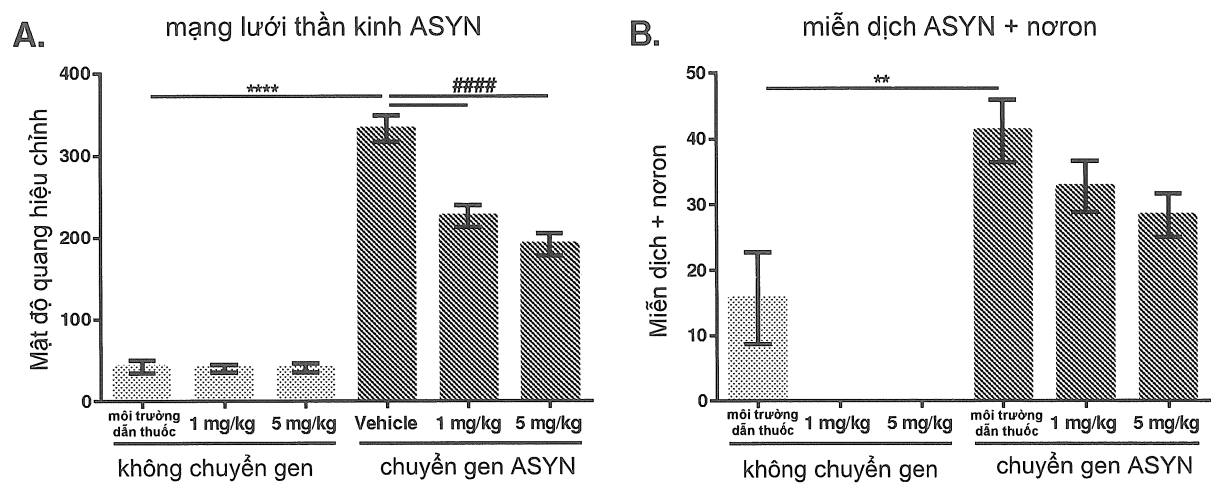


Fig.7

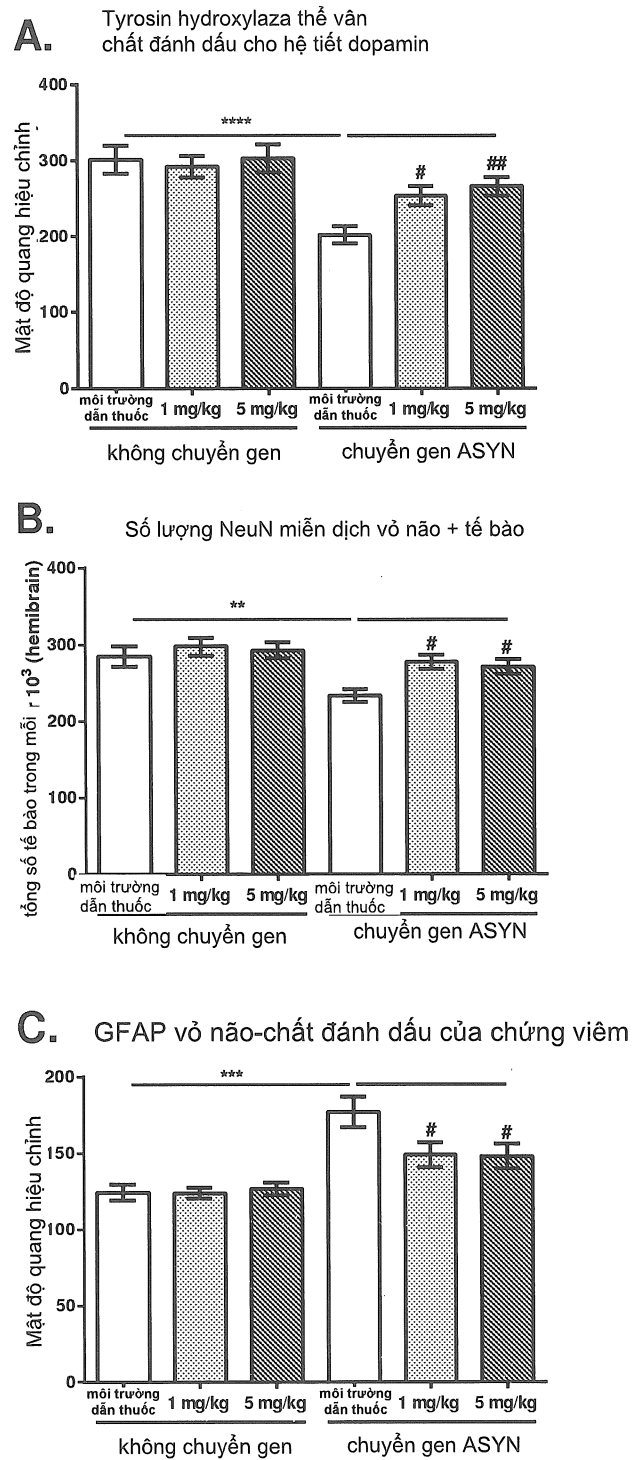


Fig.8

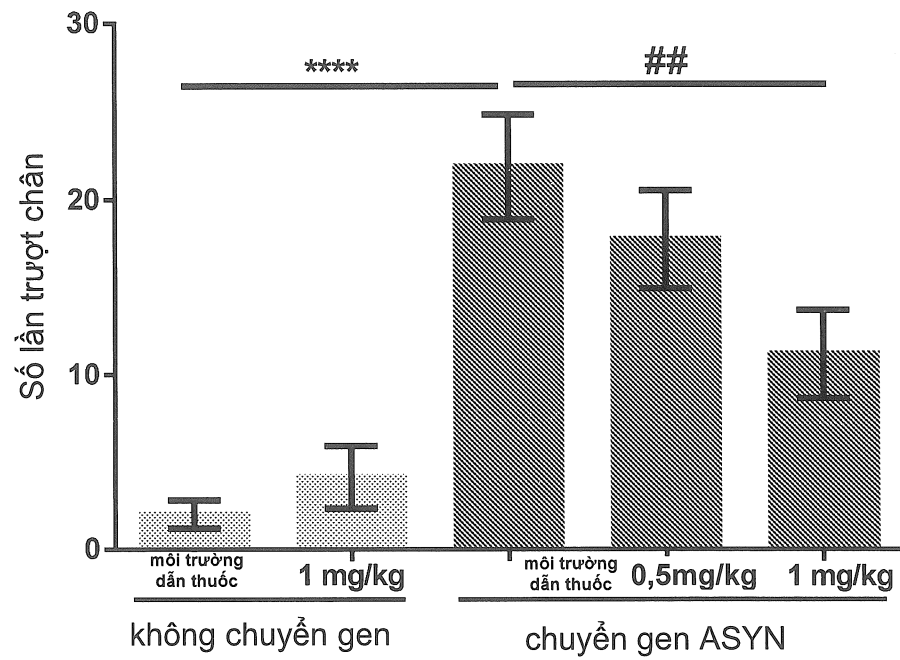


Fig.9

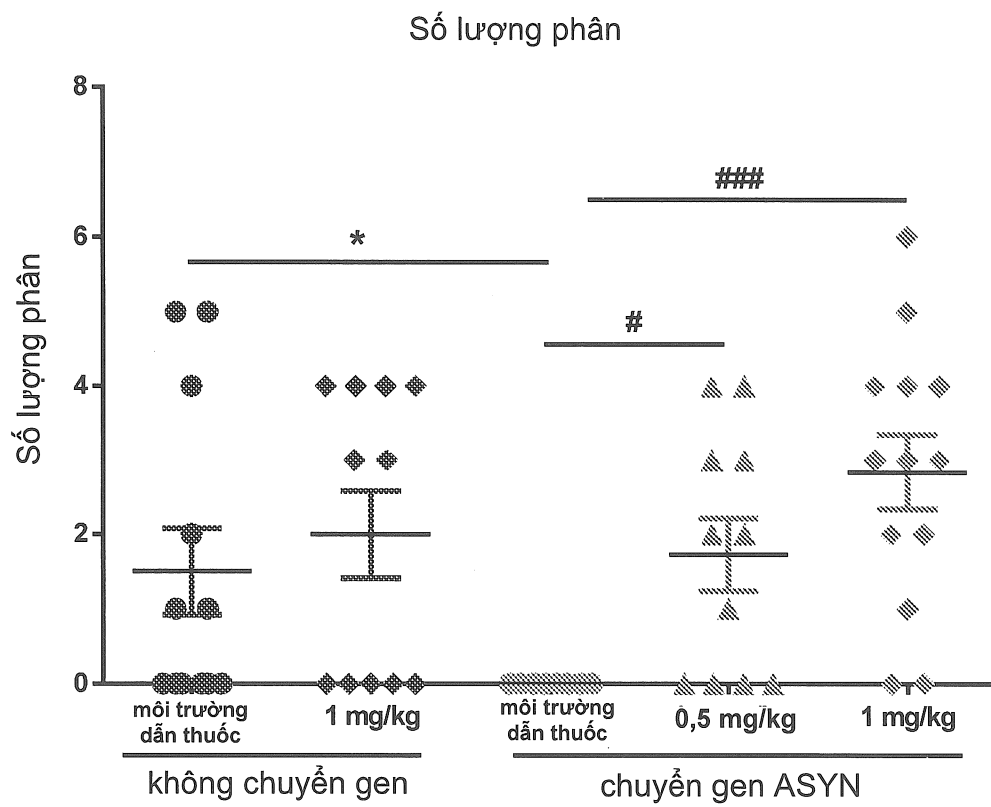


Fig.10

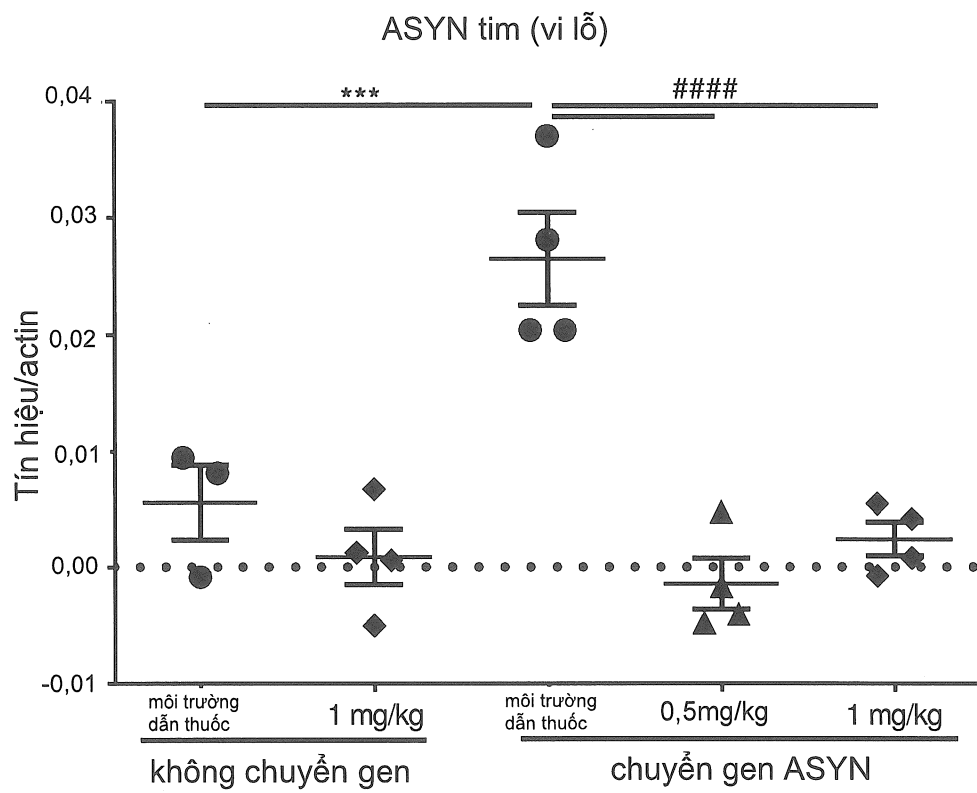


Fig.11

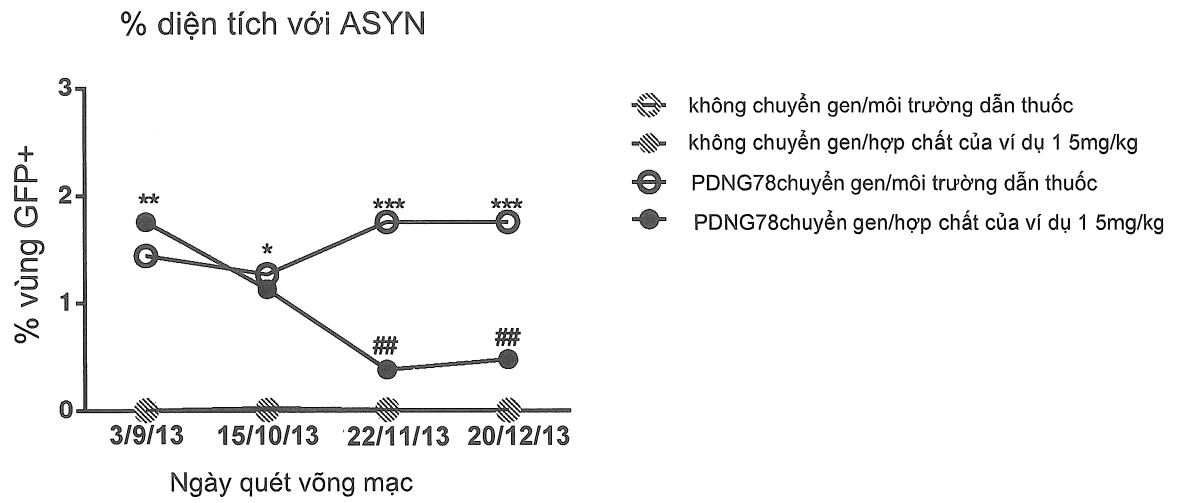
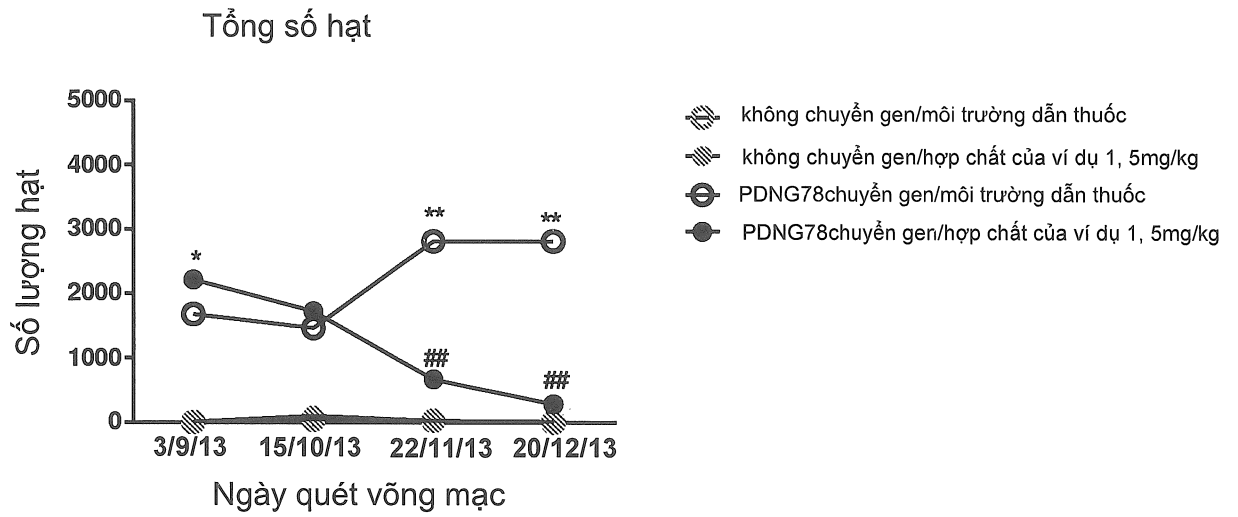


Fig.12



DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Neuropore Therapies, Inc.

STOCKING, Emily M.

WRASIDLO, Wolfgang

<120> HỢP CHẤT HETEROARYL AMIT DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ SỰ KẾT TỤ PROTEIN

<130> 699462000840

<140> Chưa được chỉ định

<141> 2015-01-28

<150> US 61/933,246

<151> 2014-01-29

<150> US 62/078,895

<151> 2014-11-12

<160> 1

<170> FastSEQ cho Windows phiên bản 4.0

<210> 1

<211> 12

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 1

Cys Thr Gly Phe Val Lys Lys Asp Gln Leu Gly Lys

1

5

10