



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0039401

(51)^{2019.01} C07C 237/20; A61K 31/17; A61K (13) B
31/18; A61K 31/27; C07C 333/04; A61P
25/00; C07C 275/18; C07C 307/02;
A61K 31/165; A61K 31/325

-
- (21) 1-2020-01109 (22) 31/07/2018
(86) PCT/US2018/044465 31/07/2018 (87) WO 2019/027941 07/02/2019
(30) 62/539,088 31/07/2017 US
(45) 25/04/2024 433 (43) 25/03/2021 396
(73) JAZZ PHARMACEUTICALS IRELAND LIMITED (IE)
Waterloo Exchange, Waterloo Road, Dublin 4, Ireland
(72) HURLEY, Fionn (IE).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

(54) CHẤT TƯƠNG TỰ CARBAMOYL PHENYLALANINOL, CHẾ PHẨM, CHẾ
PHẨM DƯỢC VÀ KIT CHỨA CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các chất tương tự carbamoyl phenylalaninol. Sáng chế còn đề cập đến các chế phẩm và chế phẩm dược chứa chất tương tự carbamoyl phenylalaninol, cũng như kit chứa chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các chất tương tự carbamoyl phenylalaninol và các phương pháp sử dụng chất này để điều trị các rối loạn.

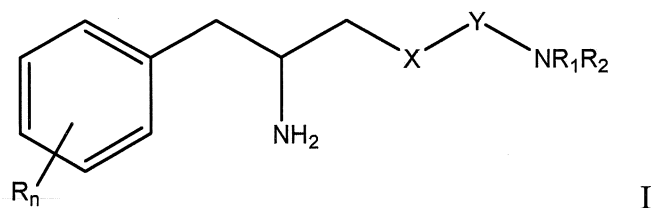
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

(*R*)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat (APC) là chất tương tự phenylalanin đã được chứng minh là hữu hiệu trong điều trị một loạt các rối loạn, bao gồm tình trạng buồn ngủ quá mức vào ban ngày, chứng mất trương lực, chứng ngủ rũ, mệt mỏi, trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, đau nhức toàn thân, và các rối loạn khác. Xem, ví dụ, bằng sáng chế Mỹ số 8,232,315; 8,440,715; 8,552,060; 8,623,913; 8,729,120; 8,741,950; 8,895,609; 8,927,602; 9,226,910; và 9,359,290; và công bố đơn Mỹ số 2012/0004300 và 2015/0018414. Các phương pháp sản xuất APC (còn có các tên khác) và các hợp chất liên quan có thể được tìm thấy trong bằng sáng chế Mỹ số 5,955,499; 5,705,640; 6,140,532 và 5,756,817. Tất cả các bằng sáng chế và các đơn nêu trên được đưa vào đây toàn bộ bằng cách viện dẫn cho tất cả các mục đích.

Sáng chế khắc phục các thiếu sót trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng cách đề xuất các chất tương tự APC và phương pháp sử dụng các chất này để điều trị các rối loạn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến việc phát triển các chất tương tự APC có các hoạt tính dược lý tương tự. Do đó, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X là CH₂, O, NH, hoặc S;

Y là C=O, C=S, hoặc SO₂;

R là C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế, halogen, C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế, xyano, hydroxy, triflometyl tùy ý được thế, hoặc C₁₋₄ thioalkoxy;

n bằng 0, 1, 2, hoặc 3, với điều kiện là R có thể giống hoặc khác nhau khi x bằng 2 hoặc 3; và

R₁ và R₂ có thể giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế, amit tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, arylalkyl tùy ý được thế, và C₃₋₇ cycloalkyl tùy ý được thế;

hoặc R₁ và R₂ có thể được nối để tạo thành dị vòng có 5 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng các nhóm alkyl hoặc aryl, trong đó hợp chất vòng này có thể bao gồm 1 đến 2 nguyên tử nitơ và 0 đến 1 nguyên tử oxy, trong đó các nguyên tử nitơ này không được nối trực tiếp với nhau hoặc với nguyên tử oxy;

trong đó khi Y là C=O, thì X không phải là O.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất chế phẩm (ví dụ, chế phẩm được) và kit chứa hợp chất theo sáng chế.

Khía cạnh khác nữa theo sáng chế đề xuất phương pháp điều trị rối loạn hoặc tình trạng bệnh được chọn từ chứng ngủ rũ, chứng mất trương lực, tình trạng buồn ngủ quá mức vào ban ngày, chứng nghiện ma túy, rối loạn chức năng tình dục, mệt mỏi, đau nhức toàn thân, rối loạn tăng động/giảm chú ý, hội chứng chân không yên, trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, trầm cảm không điển hình, đông cứng dáng đi, suy giảm nhận thức nhẹ, tăng huyết áp tư thế đứng do thần kinh, rối loạn ăn uống vô độ, hoặc chứng béo phì ở đối tượng cần điều trị, hoặc thúc đẩy cai thuốc lá ở đối tượng cần điều trị, bao gồm bước cho đối tượng này dùng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, do đó điều trị rối loạn hoặc tình trạng bệnh hoặc thúc đẩy cai thuốc lá.

Sáng chế được giải thích chi tiết hơn trong các hình vẽ trong bản mô tả này và phần mô tả được trình bày dưới đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế có thể được thể hiện dưới các hình thức khác nhau và không được hiểu là giới hạn ở các phương án được nêu trong bản mô tả này. Thay vào đó, các phương án này được đề xuất để minh họa các khía cạnh của sáng chế với tư cách là đại diện của toàn bộ phạm vi của sáng chế với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, các dấu hiệu được minh họa liên quan đến một phương án có thể được kết hợp vào các phương án khác và các dấu hiệu được minh họa đối với phương án cụ thể có thể được xóa khỏi phương án đó. Ngoài ra, nhiều biến thể và sự bổ sung cho các phương án được đề xuất trong bản mô tả này sẽ rõ ràng hơn đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dựa vào bản mô tả này, mà không vượt ra khỏi phạm vi sáng chế.

Trừ khi được định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng ở đây đều có cùng ý nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật mà sáng chế này thuộc về. Thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả sáng chế ở đây chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể và không nhằm mục đích giới hạn sáng chế.

Trừ khi ngữ cảnh nêu khác đi, dự định cụ thể rằng các dấu hiệu khác nhau của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng ở dạng kết hợp bất kỳ.

Ngoài ra, sáng chế cũng dự tính rằng trong một số phương án của sáng chế, dấu hiệu hoặc sự kết hợp các dấu hiệu bất kỳ được nêu trong bản mô tả này có thể được loại trừ hoặc bỏ qua.

Để minh họa, nếu bản mô tả nêu rằng một phức hợp bao gồm các thành phần A, B và C, thì sáng chế dự định cụ thể rằng thành phần bất kỳ trong số A, B hoặc C, hoặc dạng kết hợp của chúng, có thể được bỏ qua và từ bỏ một cách riêng lẻ hoặc ở dạng kết hợp bất kỳ.

Tất cả các công bố đơn, đơn đăng ký sáng chế, bằng sáng chế và các tài liệu tham khảo khác được đề cập trong bản mô tả này được đưa vào đây toàn bộ bằng cách viện dẫn cho tất cả các mục đích.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các mạo từ chỉ số ít (“a”, “an”, “the”) có nghĩa là một hoặc nhiều hơn một. Ví dụ, “một” tế bào có thể có nghĩa là một tế bào duy nhất hoặc nhiều tế bào.

Cũng được sử dụng trong bản mô tả này, “và/hoặc” dùng để chỉ và bao gồm bất kỳ và tất cả các dạng kết hợp có thể có của một hoặc nhiều mục được liệt kê liên quan, cũng như không có các dạng kết hợp khi được thể hiện trong phương án thay thế (“hoặc”).

Ngoài ra, thuật ngữ “khoảng,” như được sử dụng trong bản mô tả này khi đề cập đến một giá trị có thể đo được, chẳng hạn như lượng hợp chất hoặc tác nhân theo sáng chế, liều lượng, thời gian, nhiệt độ và các yếu tố tương tự, có nghĩa là bao gồm các biến thiên $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0,5\%$, hoặc thậm chí $\pm 0,1\%$ của lượng quy định.

Thuật ngữ “về cơ bản bao gồm” (và các biến thể ngữ pháp), như được áp dụng cho các chế phẩm theo sáng chế này, có nghĩa là chế phẩm có thể chứa các thành phần bổ sung miễn là các thành phần bổ sung này không làm chế phẩm thay đổi một cách cốt yếu. Thuật ngữ “thay đổi một cách cốt yếu”, được áp dụng cho chế phẩm, đề cập đến việc tăng hoặc giảm hiệu quả điều trị của chế phẩm ít nhất khoảng 20% trở lên so với hiệu quả của chế phẩm bao gồm các thành phần như được trích dẫn.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu điều trị” hoặc “lượng hữu hiệu,” như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ lượng chế phẩm, hợp chất hoặc tác nhân theo sáng chế tạo ra hiệu quả điều hòa, mà, ví dụ, có thể là hiệu quả có lợi, đối với đối tượng bị mắc rối loạn, bệnh hoặc đau ốm, bao gồm cải thiện tình trạng của đối tượng (ví dụ, ở một hoặc nhiều triệu chứng), trì hoãn hoặc giảm tiến triển của tình trạng bệnh, phòng ngừa hoặc trì hoãn khởi phát rối loạn, và/hoặc thay đổi các thông số lâm sàng, bệnh hoặc đau ốm, v.v., như được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, lượng hữu hiệu điều trị hoặc lượng hữu hiệu có thể đề cập đến lượng chế phẩm, hợp chất hoặc tác nhân cải thiện tình trạng ở đối tượng ít nhất 5%, ví dụ, ít nhất 10%, ít nhất 15%, ít nhất 20%, ít nhất 25%, ít nhất 30%, ít nhất 35%, ít nhất 40%, ít nhất 45%, ít nhất 50%, ít nhất 55%, ít nhất 60%, ít nhất 65%, ít nhất 70%, ít nhất 75%, ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, hoặc ít nhất 100%.

“Điều trị” hoặc “việc điều trị” hoặc “phương pháp điều trị” dùng để chỉ loại hoạt động bất kỳ tạo ra hiệu quả điều hòa, mà, ví dụ, có thể là hiệu quả có lợi, đối với đối tượng bị mắc rối loạn, bệnh hoặc đau ốm, bao gồm cải thiện tình trạng của đối tượng (ví dụ, ở một hoặc nhiều triệu chứng), trì hoãn hoặc giảm tiến triển của tình trạng bệnh, và/hoặc thay đổi các thông số lâm sàng, bệnh hoặc đau ốm, v.v., như được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này.

“Rối loạn có thể điều trị bằng APC” đề cập đến rối loạn bất kỳ trong đó sử dụng APC cho đối tượng dẫn đến việc điều trị một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn ở đối tượng. Ví dụ về các rối loạn được thể hiện trong các bằng sáng chế được viện dẫn trên đây.

“Dược dụng,” như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là vật liệu được mong muốn về mặt sinh học hoặc về mặt khác, *nghĩa là*, vật liệu này có thể được sử dụng cho cá thể cùng với các chế phẩm theo sáng chế, mà không gây ra các tác dụng sinh học có hại đáng kể hoặc tương tác theo cách có hại với thành phần khác bất kỳ của chế phẩm chứa nó. Vật liệu này tất nhiên sẽ được chọn để giảm thiểu sự thoái biến bất kỳ của thành phần hoạt chất và để giảm thiểu các tác dụng phụ có hại ở đối tượng, như đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này (xem, ví dụ, *Remington's Pharmaceutical Science*; xuất bản lần thứ 21, 2005).

“Đồng thời” có nghĩa là đủ gần về thời gian để tạo ra hiệu quả kết hợp (nghĩa là, cùng một lúc có thể là xảy ra một cách đồng thời hoặc có thể là hai hoặc nhiều sự kiện xảy ra trong một khoảng thời gian ngắn trước hoặc sau sự kiện kia). Trong một số phương án, việc sử dụng hai hoặc nhiều hợp chất “đồng thời” có nghĩa là hai hợp chất được sử dụng đủ gần về thời gian mà sự có mặt của một hợp chất này làm thay đổi các tác dụng sinh học của hợp chất kia. Hai hợp chất có thể được sử dụng trong cùng dạng bào chế hoặc các dạng bào chế khác nhau hoặc được sử dụng tuần tự. Việc sử dụng đồng thời có thể được thực hiện bằng cách trộn các hợp chất trước khi dùng hoặc bằng cách cho đối tượng dùng các hợp chất với hai dạng bào chế khác nhau, ví dụ, tại cùng một thời điểm nhưng tại các vị trí giải phẫu khác nhau hoặc sử dụng các đường dùng khác nhau.

Thuật ngữ “alkyl” có nghĩa là mạch hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa 1-12 nguyên tử cacbon, *ví dụ*, 1-8, 1-6, hoặc 1-4 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “alkyl được thế” có nghĩa là alkyl trong đó nguyên tử của alkyl này được thế bằng, ví dụ, nguyên tử cacbon, nitơ, lưu huỳnh, oxy, silic hoặc halogen, hoặc theo cách khác là nguyên tử nitơ, lưu huỳnh, oxy hoặc halogen. Thuật ngữ này bao gồm các phần tử thế trên các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, và xycloalkyl.

Ví dụ về các phần tử thế có thể được gắn vào nguyên tử bất kỳ của nhóm alkyl trên “alkyl được thế” bao gồm các nhóm xyclyl, các nhóm heteroxyclyl; các nhóm aryl, các nhóm heteroaryl, các nhóm amino, các nhóm amido, các nhóm nitro, các nhóm xyano, các nhóm azit, các nhóm hydroxy, các nhóm alkoxy, các nhóm axyloxy, các nhóm thioalkoxy, các nhóm axyl thioalkoxy, các nhóm halogen, các nhóm sulfonat, các nhóm sulfonamid, các nhóm este, axit carboxylic, oxy (*ví dụ*, nhóm cacbonyl), và lưu huỳnh (*ví dụ*, nhóm thiocarbonyl). Các phần tử thế còn bao gồm nhóm chức hóa học bất kỳ giúp cải thiện tính tan trong nước của phân tử (*ví dụ*, các nhóm axit carboxylic, este của carboxylic, carboxamido, morpholino, piperazinyl, imidazolyl, thiomorpholino, hoặc tetrazolyl; cả được thế và không được thế).

Các thuật ngữ “halo” và “halogen” dùng để chỉ gốc flo, clo, brom hoặc iot bất kỳ.

Thuật ngữ “alkoxy” có nghĩa là oxy được liên kết với alkyl hoặc alkyl được thế như được xác định trên đây.

Thuật ngữ “thioalkoxy” có nghĩa là lưu huỳnh được liên kết với alkyl hoặc alkyl được thế như được xác định trên đây.

Thuật ngữ “xycloalkyl” có nghĩa là nhóm vòng cacbon bão hòa đơn vòng chứa 3-8 nguyên tử cacbon, *ví dụ*, 3-6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, và các nhóm tương tự.

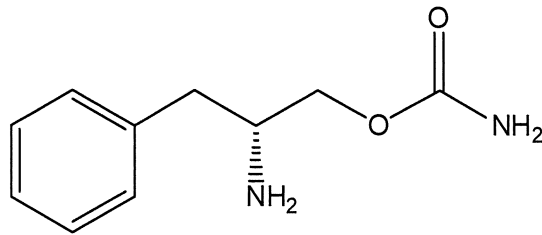
Thuật ngữ “aryl” dùng để chỉ hệ vòng đơn vòng có 5-8 cạnh hoặc hai vòng có 8-12 cạnh thơm trong đó 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử của mỗi vòng có thể được thế bằng phần tử thế. Thuật ngữ này còn bao gồm hệ vòng hai vòng thơm trong đó nguyên tử hydro được thêm vào một, hai, hoặc ba nguyên tử cacbon trên vòng trên một trong số các vòng (*ví dụ*, vòng bão hòa một phần). Ví dụ về các nhóm aryl bao gồm phenyl, naphthyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “arylalkyl” có nghĩa là nhóm aryl được liên kết với alkyl hoặc alkyl được thế như được xác định trên đây.

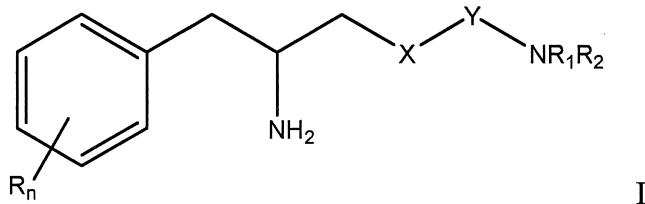
Thuật ngữ “dị vòng” dùng để chỉ hệ vòng đơn vòng có 5-8 cạnh hoặc hai vòng có 8-12 cạnh thơm hoặc không thơm bao gồm 1–3 nguyên tử khác loại nếu là đơn vòng hoặc 1–6 nguyên tử khác loại nếu là hai vòng, các nguyên tử khác loại này được chọn từ O, N, hoặc S, trong đó 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử của mỗi vòng có thể được thế bằng phần tử thế. Thuật ngữ này còn bao gồm các hệ vòng hai vòng thơm hoặc không thơm trong đó nguyên tử hydro được thêm vào một, hai, hoặc ba nguyên tử cacbon trên vòng trên một trong số các vòng (*ví dụ*, vòng bão hòa một phần). Ví dụ về các nhóm dị vòng bao gồm pyridyl, furyl hoặc furanyl, benzofuranyl, imidazolyl, benzimidazolyl, pyrimidinyl, thiophenyl hoặc thienyl, benzothiophenyl, quinolinyl, isoquinolinyl, dihydroquinolinyl, dihydroisoquinolinyl, naphthyridinyl, dihydronaphthyridinyl, quinazolinyl, indolyl, indazolyl, thiazolyl, benzothiazolyl, oxazinyl, benzooxazinyl, oxazolyl, benzooxazolyl, dihydrobenzodioxinyl, và các nhóm tương tự.

Các phần tử thế thích hợp đối với các nhóm aryl và heteroaryl là giống với các phần tử thế đối với nhóm alkyl.

Sáng chế đề cập đến việc xác định và mô tả đặc điểm của các chất tương tự APC được dự tính là có hoạt tính sinh học và trị liệu tương đương hoặc tương tự. Cấu trúc của bazơ APC tự do được nêu dưới đây.



Do đó, một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X là CH₂, O, NH, hoặc S;

Y là C=O, C=S, hoặc SO₂;

R là C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế, halogen, C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế, xyno, hydroxy, triflometyl tùy ý được thế, hoặc C₁₋₄ thioalkoxy;

n bằng 0, 1, 2, hoặc 3, với điều kiện là R có thể giống hoặc khác nhau khi x bằng 2 hoặc 3; và

R₁ và R₂ có thể giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế, amit tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, arylalkyl tùy ý được thế, và C₃₋₇ xycloalkyl tùy ý được thế;

hoặc R₁ và R₂ có thể được nối để tạo thành dị vòng có 5 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng các nhóm alkyl hoặc aryl, trong đó hợp chất vòng này có thể bao gồm 1 đến 2 nguyên tử nitơ và 0 đến 1 nguyên tử oxy, trong đó các nguyên tử nitơ này không được nối trực tiếp với nhau hoặc với nguyên tử oxy;

trong đó khi Y là C=O, thì X không phải là O.

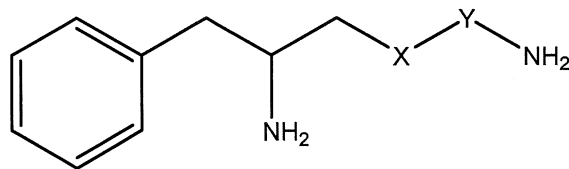
Theo một số phương án, X là CH₂, O, hoặc NH; X là CH₂, O, hoặc S; X là CH₂, NH, hoặc S; X là O, NH, hoặc S; X là CH₂ hoặc S; X là CH₂ hoặc NH; X là CH₂ hoặc

O; X là O hoặc S; X là NH hoặc S; X là O hoặc S; X là O hoặc NH; X là CH₂; X là O; X là NH; hoặc X là S.

Theo một số phương án, Y là C=O hoặc SO₂; Y là C=O hoặc C=S; Y là C=S hoặc SO₂; Y là C=O; Y là C=S; hoặc Y là SO₂.

Theo một số phương án, R₁ hoặc R₂ là C(O)NR₃R₄, trong đó R₃ và R₄ độc lập là hydro, alkyl mạch thấp hơn tùy ý được thể có 1 đến 8 nguyên tử cacbon, aryl tùy ý được thể, arylalkyl tùy ý được thể, hoặc xycloalkyl tùy ý được thể có 3 đến 7 nguyên tử cacbon; hoặc R₃ và R₄ có thể được nối để tạo thành dị vòng có 5 đến 7 cạnh tùy ý được thể bằng thành phần được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl và aryl, trong đó dị vòng này có thể bao gồm 1 đến 2 nguyên tử nitơ và 0 đến 1 nguyên tử oxy, trong đó các nguyên tử nitơ này không được nối trực tiếp với nhau hoặc với nguyên tử oxy. Theo một số phương án, R₁ hoặc R₂ là C(O)NH₂. Xem công bố đơn Mỹ số 62/404, 917, nội dung của tài liệu này được đưa vào đây toàn bộ bằng cách viện dẫn,

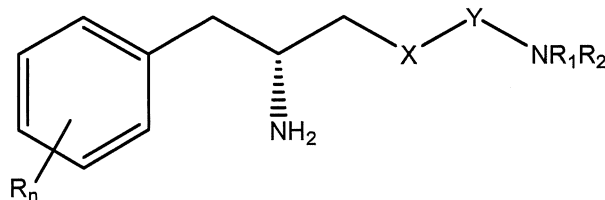
Theo một số phương án, hợp chất có công thức I có cấu trúc có công thức Ia:



Ia

hoặc muối được dụng của nó.

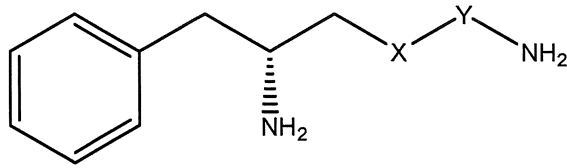
Theo một số phương án, hợp chất có công thức I có cấu trúc có công thức II:



II

hoặc muối được dụng của nó.

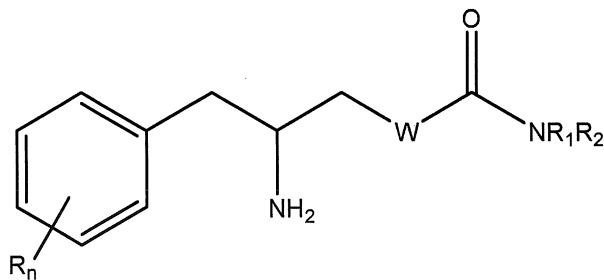
Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức II có cấu trúc có công thức IIa:



IIa

hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I có cấu trúc có công thức III:

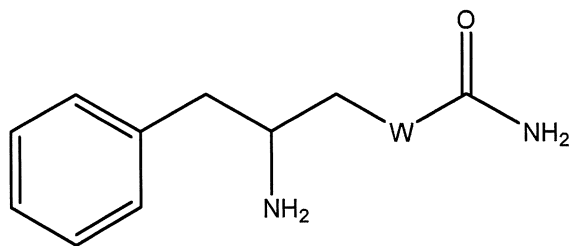


III

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

W là CH₂ hoặc NH.

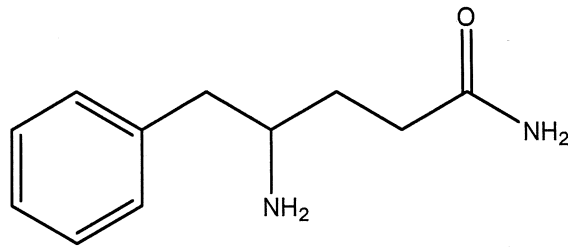
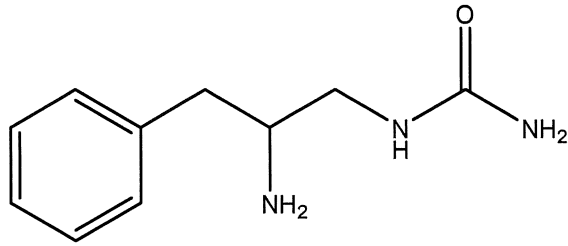
Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức III có cấu trúc có công thức IIIa:



IIIa

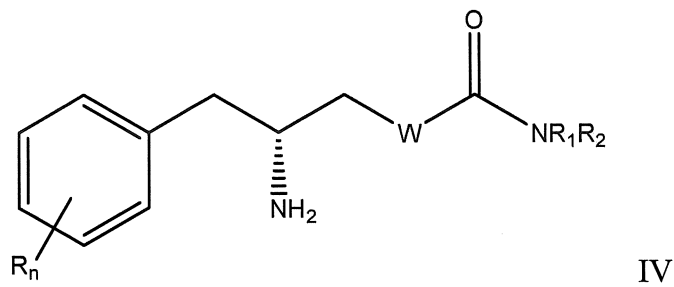
hoặc muối được dụng của nó.

Ví dụ về các hợp chất trong cấu trúc có công thức IIIa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các hợp chất 1 và 2:



hoặc muối được dụng của nó.

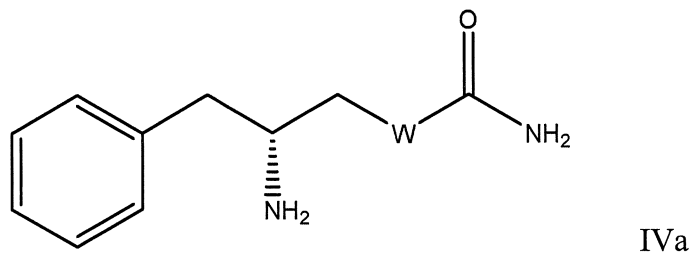
Theo một số phương án, hợp chất có công thức III có cấu trúc có công thức IV:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

W là CH₂ hoặc NH.

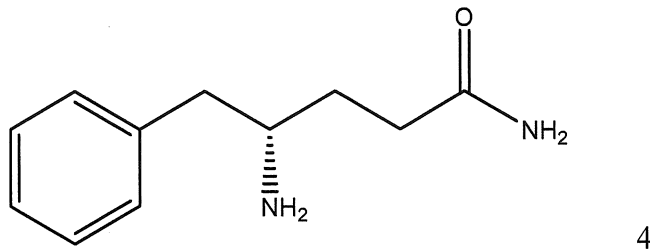
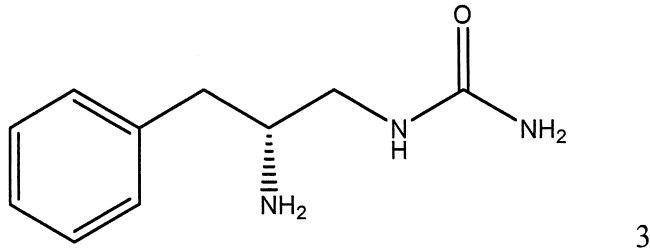
Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức IV có cấu trúc có công thức IVa:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

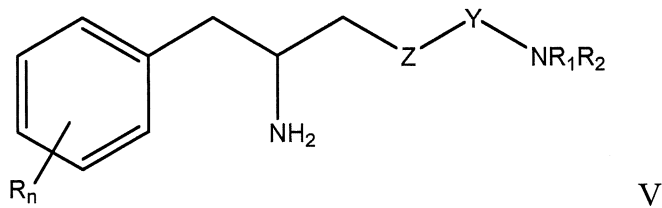
W là CH₂ hoặc NH.

Ví dụ về các hợp chất trong cấu trúc có công thức IVa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các hợp chất 3 và 4:



hoặc muối dược dụng của nó

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I có cấu trúc có công thức V:



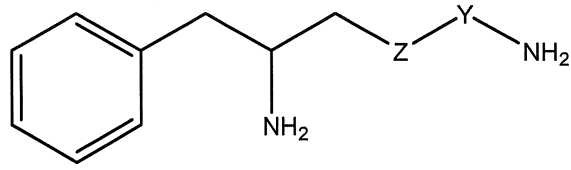
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

Z là O hoặc S; và

Y là C=O, C=S, hoặc SO₂;

trong đó khi Y là C=O, thì Z không phải là O.

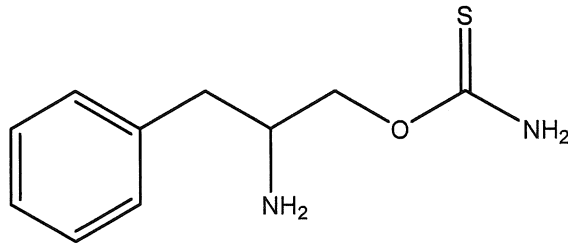
Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức V có cấu trúc có công thức Va:



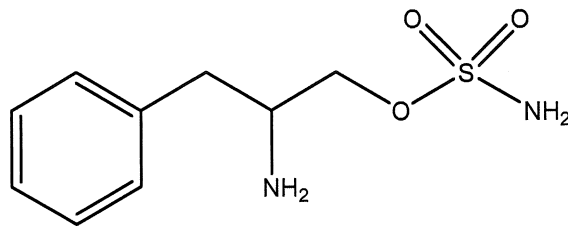
Va

hoặc muối được dụng của nó.

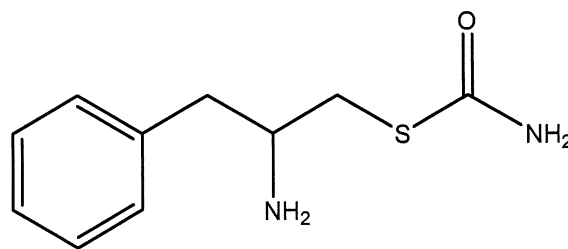
Ví dụ về các hợp chất trong cấu trúc có công thức IVa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các hợp chất 5, 6, và 7:



5



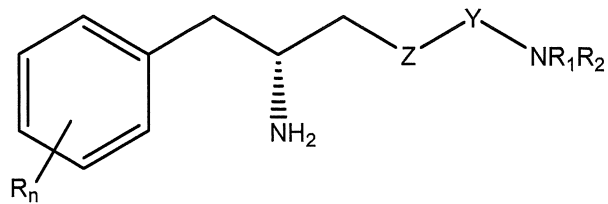
6



7

hoặc muối được dụng của nó.

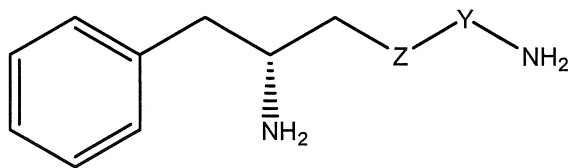
Theo một số phương án, hợp chất có công thức V có cấu trúc có công thức VI:



VI

hoặc muối được dụng của nó.

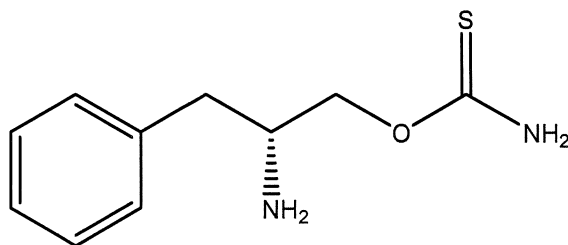
Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức VI có cấu trúc có công thức VIa:



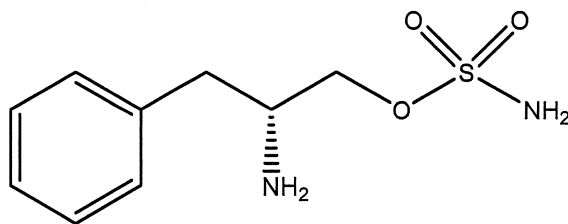
VIa

hoặc muối được dụng của nó.

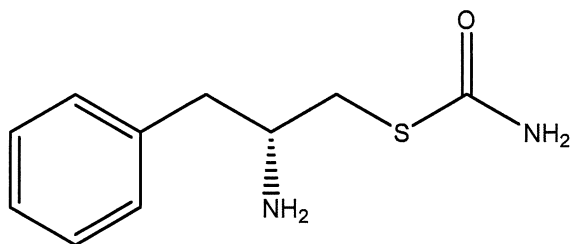
Ví dụ về các hợp chất trong cấu trúc có công thức IVa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các hợp chất 8, 9, và 10:



8



9



10

hoặc muối dược dụng của nó.

Các hợp chất, các dạng bào chế hoặc dạng liều đơn vị được đề xuất trong bản mô tả này, có thể được sử dụng, *ví dụ*, để đạt được sự giải phóng tức thời, có kiểm soát, và/hoặc giải phóng chậm hợp chất theo sáng chế, cũng như là các muối, hydrat, chất đồng phân dược dụng, bao gồm các chất hỗ biến, solvat và phức chất của hợp chất này.

Các muối thích hợp của hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axetat, adipat, alginat, aspartat, benzoat, butyrat, xitrat, fumarat, glycolat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, 2-hydroxyetansulfonat, lactat, maleat, malonat, metansulfonat, nicotinat, nitrat, oxalat, palmoat, pectinat, persulfat, hydroxynapthoat, pivalat, propionat, salixylat, succinat, sulfat, tartrat, thioxyanat, tosylat và undecanoat. Các axit khác, chẳng hạn như oxalic, trong khi bản thân chúng không có tính dược dụng, có thể được sử dụng trong điều chế các muối hữu dụng làm các chất trung gian để thu được hợp chất theo sáng chế và các muối cộng axit dược dụng của chúng. Theo các phương án nhất định, muối này là muối hydroclorua.

Các hợp chất có công thức trong bản mô tả này bao gồm các hợp chất có sự tạo thành bazơ bậc bốn ở nhóm chứa nitơ bazơ bất kỳ trong đó.

Phần thảo luận ở đây, để đơn giản, được đưa ra mà không tham chiếu đến đồng phân lập thể hoặc bổ sung các nguyên tử đơteri. Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thấy rằng hợp chất theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều tâm bất đối xứng và do đó xuất hiện ở dạng raxemat và các hỗn hợp raxemic và các chất đồng phân quang học đơn. Tất cả các dạng đồng phân và các dạng đơteri hóa của các hợp chất này đều được bao gồm trong sáng chế. Theo một số phương án, hợp chất này ở dạng chất đồng phân lập thể đơn hoặc hỗn hợp trong đó một chất đồng phân lập thể chiếm ưu thế, *ví dụ*, bằng khoảng 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, hoặc lớn hơn.

Phần thảo luận ở đây được đưa ra mà không tham chiếu đến các chất đa hình, hydrat, clathrat, solvat, bao gồm cả các hợp chất, các chất đồng phân hoặc các dạng

khác của hợp chất này. Tất cả các dạng như vậy của các hợp chất này đều được bao gồm trong sáng chế.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế bao gồm các tiền dược chất của các hợp chất mà được biến đổi thành hợp chất có hoạt tính *in vivo*. Ví dụ, hợp chất này có thể được biến đổi để tăng cường tính thấm tế bào (ví dụ, bằng quá trình este hóa các nhóm phân cực) và sau đó được biến đổi bằng enzym tế bào để tạo ra hoạt chất. Các phương pháp che chắn các gốc mang điện hoặc gốc phản ứng như tiền dược chất là đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này (xem, ví dụ, P. Korgsgaard-Larsen and H. Bundgaard, A Textbook of Drug Design and Development, Reading U.K., Harwood Academic Publishers, 1991).

Thuật ngữ “tiền dược chất” đề cập đến các hợp chất mà được biến đổi nhanh chóng *in vivo* để tạo ra hợp chất gốc có công thức nêu trên, ví dụ, bằng sự thủy phân trong máu, xem, ví dụ, tài liệu T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel delivery Systems, Tập 14 của the A.C.S. Symposium Series và trong tài liệu Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, cả hai tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Cũng xem bằng sáng chế Mỹ số 6,680,299. Các tiền dược chất làm ví dụ bao gồm tiền dược chất mà được chuyển hóa *in vivo* bởi đối tượng thành dược chất hoạt tính có hoạt tính của các hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó tiền dược chất này là este của nhóm rượu hoặc axit carboxylic, nếu nhóm như vậy có mặt trong hợp chất này; amit của nhóm amin hoặc nhóm axit carboxylic, nếu các nhóm như vậy có mặt trong hợp chất này; uretan của nhóm amin, nếu nhóm như vậy có mặt trong hợp chất này; axetal hoặc ketal của nhóm rượu, nếu nhóm như vậy có mặt trong hợp chất này; bazơ N-Mannich hoặc imin của nhóm amin, nếu nhóm như vậy có mặt trong hợp chất này; hoặc bazơ Schiff, oxim, axetal, enol este, oxazolidin, hoặc thiazolidin của nhóm cacbonyl, nếu nhóm như vậy có mặt trong hợp chất này, chẳng hạn như được mô tả, ví dụ, trong bằng sáng chế Mỹ số 6,680,324 và bằng sáng chế Mỹ số 6,680,322.

Thuật ngữ “tiền dược chất dược dụng” (và các thuật ngữ tương tự) như được sử dụng trong bản mô tả này đề cập đến tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế mà, trong phạm vi đánh giá y khoa hợp lý, thích hợp để sử dụng khi tiếp xúc với các mô

của người và/hoặc động vật khác mà không gây độc tính, đáp ứng kích thích, dị ứng quá mức và các đáp ứng tương tự, tương xứng với tỷ lệ rủi ro/lợi ích hợp lý và hiệu quả đối với việc sử dụng được dự tính của chúng, cũng như là các dạng ion lưỡng tính, khi có thể, của hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và như được bộc lộ trong các ví dụ.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất chế phẩm, *ví dụ*, dạng liều, bao gồm hợp chất theo sáng chế. Theo một số phương án, chế phẩm này là chế phẩm được chứa hợp chất theo sáng chế và chất mang dược dụng. Theo một số phương án, dạng liều này là dạng liều sử dụng bằng đường miệng, *ví dụ*, viên nén hoặc viên nang, *ví dụ*, dạng liều giải phóng tức thời.

Theo một số phương án, dạng liều này là viên nén giải phóng tức thời giải phóng ít nhất 85%, *ví dụ*, ít nhất 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%, hợp chất theo sáng chế chứa trong đó trong khoảng thời gian nhỏ hơn 15 phút sau khi sử dụng viên nén này cho đối tượng.

Các dạng bào chế của hợp chất theo sáng chế, bao gồm dạng bào chế giải phóng tức thời, có thể được bào chế thành dạng liều đơn vị thích hợp để sử dụng bằng đường miệng, chẳng hạn như, viên nang được nhồi, viên nén hoặc viên nén hình bầu dục được nén, hoặc dạng liều khác thích hợp để sử dụng bằng đường miệng bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường. Dạng liều giải phóng tức thời được bào chế như được mô tả có thể thích hợp để sử dụng bằng đường miệng, để đạt được và duy trì mức độ trị liệu của hợp chất này trong khoảng thời gian chọn trước. Theo các phương án nhất định, dạng liều giải phóng tức thời được mô tả trong bản mô tả này có thể bao gồm dạng liều rắn sử dụng bằng đường miệng có hình dạng và kích thước mong muốn bất kỳ bao gồm hình tròn, ovan, hình trụ tròn hoặc đa giác. Theo một phương án như vậy, bề mặt của dạng liều giải phóng tức thời có thể là phẳng, tròn, lõm hoặc lồi. Theo một số phương án, dạng bào chế này có thể là dạng liều rắn sử dụng bằng đường miệng được mô tả trong đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế Mỹ số 62/383,818, được đưa vào đây toàn bộ bằng cách viện dẫn.

Cụ thể là, khi dạng bào chế giải phóng tức thời được bào chế ở dạng viên nén, viên nén giải phóng tức thời chứa lượng phân trăm tương đối lớn và lượng tuyệt đối hợp chất này và do đó được dự tính là cải thiện sự tuân thủ và thuận tiện của bệnh nhân, bằng cách thay thế nhu cầu tiêu thụ lượng lớn chất lỏng hoặc huyền phù lỏng/rắn. Một hoặc nhiều viên nén giải phóng tức thời được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng, bằng cách tiêu thụ qua đường miệng, *ví dụ*, khoảng cách gần, để cung cấp liều hiệu quả trị liệu của hợp chất này cho đối tượng trong khoảng thời gian tương đối ngắn.

Trong trường hợp mong muốn hoặc cần thiết, bề mặt ngoài của dạng liều giải phóng tức thời có thể được phủ, *ví dụ*, bằng lớp phủ màu hoặc bằng lớp ngăn âm sử dụng các vật liệu và phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này để điều trị tình trạng bệnh có thể điều trị bằng APC, bằng cách sử dụng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều dạng liều như được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ, dạng liều theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị cho đối tượng cần điều trị đối với chứng ngủ rũ, chứng mất trương lực, tình trạng buồn ngủ quá mức vào ban ngày, chứng ngủ nhiều vô căn, chứng nghiện ma túy, rối loạn chức năng tình dục (*ví dụ*, rối loạn ham muốn tình dục), mệt mỏi, đau nhức toàn thân, rối loạn tăng động/giảm chú ý (ADHD) (*ví dụ*, ADHD kháng điều trị), hội chứng chân không yên, trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, trầm cảm không điển hình, rối loạn ăn uống vô độ, hoặc chứng béo phì ở đối tượng cần điều trị, hoặc thúc đẩy cai thuốc lá ở đối tượng cần điều trị, do đó điều trị rối loạn hoặc tình trạng bệnh hoặc thúc đẩy cai thuốc lá. *Xem, ví dụ*, bằng sáng chế Mỹ số 8,232,315; 8,440,715; 8,552,060; 8,623,913; 8,729,120; 8,741,950; 8,895,609; 8,927,602; 9,226,910; 9,359,290; và 9,610,274; và công bố đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế Mỹ số 2015/0018414; mỗi tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn đối với rối loạn được điều trị.

Theo các phương án nhất định, tình trạng buồn ngủ quá mức vào ban ngày liên quan đến chứng ngủ nhiều vô căn, ngưng thở khi ngủ, đa xơ cứng, trầm cảm không điển hình, hoặc buồn ngủ quá mức liên quan đến thuốc (DAES).

Theo các phương án nhất định, tình trạng mệt mỏi liên quan đến đa xơ cứng, ung thư hoặc các tình trạng bệnh khác.

Theo một số phương án, rối loạn hoặc tình trạng bệnh này là đa xơ cứng, trầm cảm không điển hình, hoặc DAES.

Theo một số phương án, các phương pháp được sử dụng để cải thiện nhận thức ở đối tượng, *ví dụ*, đối tượng mắc suy giảm nhận thức nhẹ.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế có thể điều trị nhiều triệu chứng của rối loạn. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ADHD, khi các hợp chất này có thể cải thiện tình trạng buồn ngủ quá mức và triệu chứng ADHD chẳng hạn như chứng mất ngủ; trầm cảm không điển hình, khi các hợp chất này có thể cải thiện tình trạng buồn ngủ quá mức và/hoặc triệu chứng trầm cảm; và đa xơ cứng, khi các hợp chất này có thể cải thiện tình trạng buồn ngủ quá mức và/hoặc mệt mỏi.

Dạng liều được mô tả trong bản mô tả này còn có thể được cung cấp ở dạng kit bao gồm, ví dụ, được đóng gói riêng biệt, vật chứa bao gồm nhiều viên nén hoặc viên nang giải phóng tức thời, viên nén hoặc viên nang này có thể được đóng gói riêng biệt, như trong bao bì giấy bạc hoặc trong vỉ. Viên nén hoặc viên nang này có thể được đóng gói theo nhiều hình dạng có hoặc không có chất hút ẩm hoặc các vật liệu khác để ngăn chặn sự thâm nhập của nước. Vật liệu hoặc phương tiện hướng dẫn, chẳng hạn như nhãn dán in, cũng có thể được bao gồm bên trong đối với việc sử dụng chúng, *ví dụ*, tuân tự trong khoảng thời gian chọn trước và/hoặc ở các khoảng cách thời gian chọn trước, nhằm mang lại nồng độ mong muốn của hợp chất này *in vivo* trong các khoảng thời gian chọn trước, để điều trị tình trạng bệnh chọn trước.

Liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 2000 mg hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được sử dụng để đạt tới kết quả trị liệu được bộc lộ trong bản mô tả này. Ví dụ, liều hàng ngày nằm trong khoảng 10-1000 mg, *ví dụ*, khoảng 20-500 mg, ở các liều đơn hoặc liều chia nhỏ, được sử dụng. Theo một số phương án, liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 150 mg/kg trọng lượng cơ thể, *ví dụ*, khoảng 0,2 đến khoảng 18 mg/kg trọng lượng cơ thể.

Theo một phương án của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được sử dụng cho đối tượng cần điều trị rối loạn hoặc tình trạng bệnh. Hợp chất này có thể được sử dụng liên tục hoặc không liên tục. Theo một phương án, hợp chất này được sử dụng cho đối tượng nhiều hơn một lần mỗi ngày, *ví dụ*, 2, 3, hoặc 4 lần mỗi ngày, hoặc một lần mỗi 1, 2, 3, 4, 5, 6, hoặc 7 ngày. Theo một phương án khác, hợp chất này được sử dụng cho đối tượng không nhiều hơn mỗi tuần một lần, *ví dụ*, không nhiều hơn hai tuần một lần, mỗi tháng một lần, hai tháng một lần, ba tháng một lần, bốn tháng một lần, năm tháng một lần, sáu tháng một lần, hoặc lâu hơn. Theo một phương án khác, hợp chất này được sử dụng bằng cách sử dụng hai hoặc nhiều thời gian biểu khác nhau, *ví dụ*, ban đầu thường xuyên hơn (ví dụ để tăng đến nồng độ nhất định, *ví dụ*, một lần mỗi ngày hoặc nhiều hơn) và sau đó ít thường xuyên hơn (*ví dụ*, một lần mỗi tuần hoặc ít hơn). Theo các phương án khác, hợp chất này có thể được sử dụng theo phác đồ sử dụng không liên tục bất kỳ. Trong một ví dụ, hợp chất này có thể được sử dụng không nhiều hơn ba ngày một lần, bốn ngày một lần, năm ngày một lần, sáu ngày một lần, bảy ngày một lần, tám ngày một lần, chín ngày một lần, hoặc mười ngày một lần, hoặc lâu hơn. Việc sử dụng có thể liên tục trong một, hai, ba, hoặc bốn tuần hoặc một, hai, hoặc ba tháng, hoặc lâu hơn. Tùy ý, sau khoảng thời gian nghỉ, hợp chất này có thể được sử dụng theo thời gian biểu giống hoặc khác nhau. Khoảng thời gian nghỉ có thể là một, hai, ba, hoặc bốn tuần, hoặc lâu hơn, theo tác dụng dược lực học của hợp chất này ở đối tượng. Theo một phương án khác, hợp chất này có thể được sử dụng để tăng đến nồng độ nhất định, tiếp đó duy trì ở nồng độ không đổi và sau đó ở liều dùng cuối.

Theo một khía cạnh theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế được cung cấp cho đối tượng đồng thời với tác nhân trị liệu bổ sung. Tác nhân trị liệu bổ sung này có thể được cung cấp trong cùng chế phẩm với hợp chất này hoặc trong chế phẩm riêng biệt. Tác nhân trị liệu bổ sung này có thể được cung cấp cho đối tượng theo biểu thời gian khác hoặc bằng một đường khác so với hợp chất này. Tác nhân trị liệu bổ sung này có thể là tác nhân bất kỳ mang lại lợi ích cho đối tượng. Các tác nhân khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất kích thích, thuốc chống loạn thần, thuốc chống trầm cảm, các tác nhân dùng cho các rối loạn thần kinh, và tác nhân hóa học trị liệu. Một tác nhân trị liệu có thể được sử dụng trong cùng thời gian là Xyrem®, được bán trên thị

trường bởi hãng Jazz Pharmaceuticals, được sử dụng để điều trị chứng ngủ rũ và chứng mất trương lực. Xem bằng sáng chế Mỹ số 8,952,062 và 9,050,302.

Sáng chế có thể được sử dụng trong nghiên cứu cũng như là các ứng dụng thú y và y tế. Đối tượng thích hợp thường là đối tượng là động vật có vú. Thuật ngữ “có vú” như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, con người, động vật linh trưởng không phải người, trâu bò, cừu, dê, lợn, ngựa, mèo, chó, thỏ, động vật gặm nhấm (ví dụ, chuột cống hoặc chuột nhà), v.v. Đối tượng là con người bao gồm đối tượng trẻ nữ nhi, trẻ sơ sinh, thiếu niên, người trưởng thành và người già.

Theo các phương án cụ thể, đối tượng này là người mắc rối loạn có thể điều trị bằng APC. Theo các phương án khác, đối tượng được sử dụng trong các phương pháp theo sáng chế là mô hình động vật mắc rối loạn có thể điều trị bằng APC.

Đối tượng này có thể là đối tượng “có nhu cầu về” các phương pháp theo sáng chế, ví dụ, có nhu cầu về các tác dụng trị liệu của các phương pháp theo sáng chế. Ví dụ, đối tượng này có thể là đối tượng đang mắc rối loạn có thể điều trị bằng APC, bị nghi ngờ mắc rối loạn có thể điều trị bằng APC, và/hoặc được dự đoán là mắc rối loạn có thể điều trị bằng APC, và phương pháp và chế phẩm theo sáng chế được sử dụng để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng.

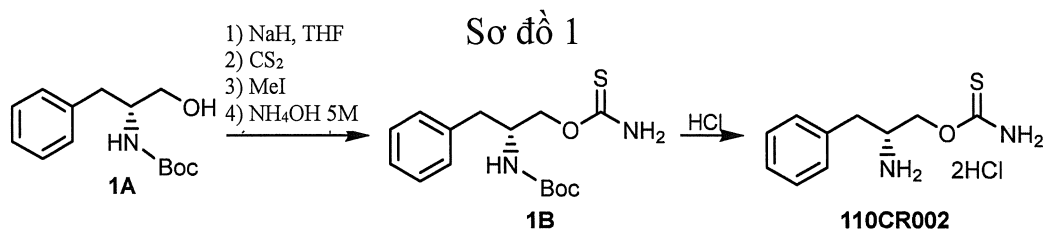
Sáng chế được giải thích chi tiết hơn trong các ví dụ không giới hạn phạm vi sáng chế sau đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Tổng hợp các hợp chất

Hợp chất 8 (110CR002)



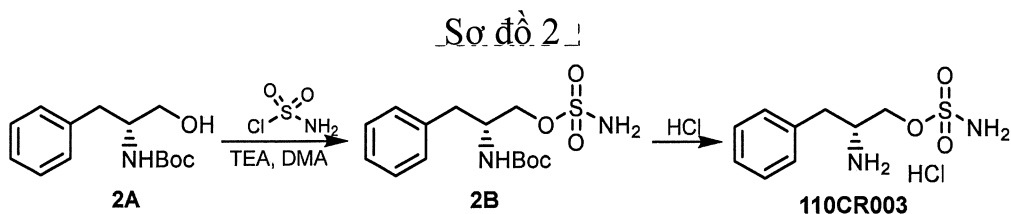
tert-Butyl (*R*)-(1-(Carbamothioxy)-3-phenylpropan-2-yl)carbamate (1B):

Thêm hệ phân tán 60% của natri hydrua (0,36 g, 4,78 mmol, 1,2 đương lượng) trong dầu khoáng trong các phần vào hợp chất 1A (1,0 g, 3,98 mmol, 1 đương lượng) trong THF (20 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy trong 1 giờ, thêm cacbon disulfua (0,191 g, 4,78 mmol, 1,2 đương lượng) vào ở 0°C. Sau khi khuấy một giờ nữa, thêm metyl iodua (0,3 mL, 4,78 mmol, 1,2 đương lượng) vào và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy hai giờ nữa, thêm amoni hydroxit đậm đặc (1,6 mL, 7,98 mmol, 2 đương lượng) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước (50 mL) và chiết bằng diclometan (3 x 50 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên natri sulfat và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất 1B thô. Nghiền nhỏ chất rắn này trong dietyl ete (20 mL) thu được hợp chất 1B (0,17 g, hiệu suất 14%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

(*R*)-*O*-(2-Amino-3-phenylpropyl) carbamothioat dihydroclorua (110CR002):

Thêm HCl 4M trong dioxan (0,68 mL, 2,74 mmol, 5 đương lượng) vào hợp chất 1B nguyên chất (0,17 g, 0,548 mmol, 1 đương lượng) và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm. Pha loãng dung dịch này bằng dietyl ete (20 mL) và lọc huyền phù thu được. Nghiền nhỏ chất rắn này trong dietyl ete (20 mL) và làm khô chất rắn đã lọc trong chân không ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ thu được hợp chất 110CR003 (140 mg, hiệu suất 93%, độ tinh khiết 96,9%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất 9 (110CR003)

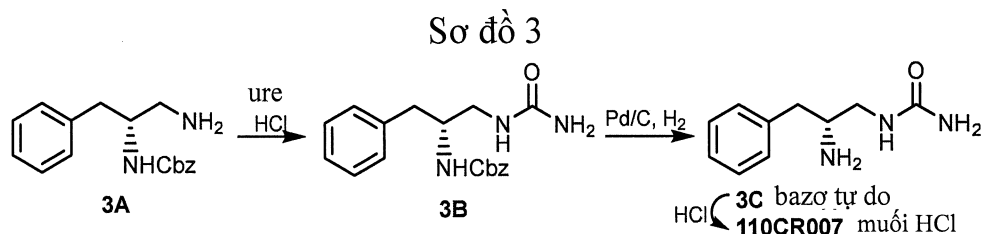


(*R*)-2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-3-phenylpropyl sulfamat (2B): Thêm từng giọt dung dịch sulfamoyl clorua (1,15 g, 9,95 mmol, 2,5 đương lượng) trong axetonitril (2 mL) vào dung dịch chứa hợp chất 2A (1,0 g, 3,98 mmol, 1 đương lượng) và triethylamin (2,1 mL, 14,95 mmol, 3,75 đương lượng) trong *N,N*-dimetylaxetamid (20 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, bổ sung thêm triethylamin (2,1 mL, 14,95 mmol, 3,75 đương lượng) và sulfamoyl clorua (1,15 g, 9,95 mmol, 2,5 đương lượng) trong axetonitril (2 mL) vào ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, tại thời điểm mà LCMS chỉ ra hỗn hợp có tỷ lệ 3:2 của sản phẩm so với vật liệu ban đầu. Bổ sung thêm triethylamin (2,1 mL, 14,95 mmol, 3,75 đương lượng) và sulfamoyl clorua (1,15 g, 9,95 mmol, 2,5 đương lượng) trong axetonitril (2 mL) vào ở 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ nữa. LCMS chỉ ra hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 của sản phẩm so với vật liệu ban đầu. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung natri bicacbonat bão hòa (5 mL) và khuấy trong một giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng natri bicacbonat bão hòa (25 mL) và chiết bằng ethyl axetat (3 x 50 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên natri sulfat và cô trong áp suất giảm. Sản phẩm này vẫn chứa vật liệu ban đầu chưa phản ứng mà không dễ dàng được phân tách. Thêm từng giọt sulfamoyl clorua (1,15 g, 9,95 mmol, 2,5 đương lượng) trong axetonitril (2 mL) vào dung dịch chứa hợp chất 2B thô (0,9 g) và triethylamin (2,1 mL, 14,95 mmol, 3,75 đương lượng) trong *N,N*-dimetylaxetamid (20 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung natri bicacbonat bão hòa (5 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong một giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng natri bicacbonat bão hòa (25 mL) và chiết bằng ethyl axetat (3 x 50 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên natri sulfat và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phân cận trên hệ thống AnaLogix tự động (Cột Redisep 24 g silica gel), rửa giải bằng gradien ethyl axetat 25 đến 50% trong các heptan, thu được hợp chất 2B (0,37 g, hiệu suất 28%) ở dạng chất rắn màu trắng.

(*R*)-2-Amino-3-phenylpropyl sulfamat hydroclorua (110CR003): Thêm HCl 4M trong dioxan (1,4 mL, 5,6 mmol, 5 đương lượng) vào hợp chất 2B nguyên chất (0,37 g, 1,12 mmol, 1 đương lượng) và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm. Pha loãng dung dịch này bằng diethyl ete (20 mL) và lọc huyền phù thu được. Nghiền nhỏ chất rắn

này trong dietyl ete (20 mL) và làm khô chất rắn đã lọc trong chân không ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ thu được hợp chất 110CR003 (250 mg, hiệu suất 84%, độ tinh khiết 97,8%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất 3 (110CR007)



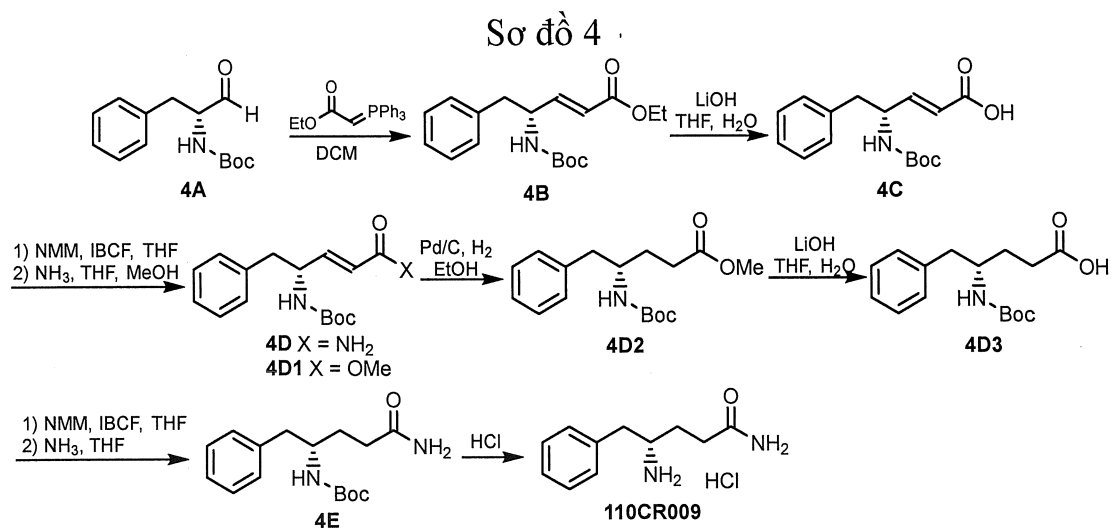
(Benzyl (*R*)-(1-phenyl-3-ureidopropan-2-yl)carbamate) (3B): Thêm axit clohydric đậm đặc (0,06 mL, 0,68 mmol, 0,12 đương lượng) vào dung dịch chứa benzyl (*R*)-(1-amino-3-phenylpropan-2-yl)carbamate (1,5 g, 5,28 mmol, 1 đương lượng) và urea (1,26 g, 21,21 mmol, 4 đương lượng) trong toluen (150 mL) trong nitơ. Sau khi đun hồi lưu qua đêm, LCMS chỉ ra phản ứng hoàn thành. Cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm, pha loãng bằng nước (150 mL) và khuấy trong 30 phút. Lọc chất rắn thu được và rửa bằng nước (25 mL) thu được hợp chất 3B thô (1,4 g, 4,27 mmol, hiệu suất 80%) ở dạng chất rắn màu trắng, mà được sử dụng sau đó.

((*R*)-1-(2-amino-3-phenylpropyl)ure) (3C): Hydro hóa hợp chất 3B (0,5 g, 1,5 mmol, 1 đương lượng) và paladi 10% trên cacbon (0,09 g) trong metanol (60 mL) ở áp suất 30 psi trong 1 giờ tại thời điểm mà LC-MS xác định rằng phản ứng không hoàn toàn. Lọc dung dịch này và thêm chất xúc tác mới (0,09 g) vào. Hydro hóa dung dịch này ở áp suất 30 psi trong 45 phút nữa kết quả là chuyển hóa hoàn toàn. Thực hiện hai phản ứng quy mô giống nhau trong mỗi 105 phút, kết quả là cả hai phản ứng chuyển hóa hoàn toàn. Gộp ba lần chạy và lọc qua celite, rửa bằng metanol (50 mL). Cô dịch lọc trong áp suất giảm thu được hợp chất 3C thô (0,9 g), mà được sử dụng sau đó.

(*R*)-1-(2-Amino-3-phenylpropyl)ure hydroclorua (110CR007): Hòa tan hợp chất 3C (0,88 g, 4,58 mmol, 1 đương lượng) trong dietyl ete (10 mL) và thêm HCl 4N trong dioxan (2,31 mL, 9,27 mmol, 2 đương lượng) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm và sau đó cô trong áp suất giảm thu được hợp chất 110CR007 thô ở dạng chất rắn màu trắng. Tái kết tinh vật liệu này hai lần từ metanol 10% trong etanol (30 mL) thu

được hợp chất 110CR007 (0,163 g, hiệu suất 16 %, độ tinh khiết 93,7 %) ở dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất 4 (110CR009)



Etyl (*R,E*)-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-phenylpent-2-enoat (4B): Khuấy dung dịch chứa hợp chất 4A (4,0 g, 16,1 mmol, 1 đương lượng) và etyl (triphenylphosphoranyliden)axetat (5,6 g, 16,1 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (40 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng này trong áp suất giảm để loại bỏ dung môi hữu cơ và tinh chế phần cặn thu được trên hệ thống AnaLogix tự động (cột 40 g Sorbtech silica gel), rửa giải bằng gradien etyl axetat 50 đến 100% trong các heptan, thu được hợp chất 4B (4,8 g, hiệu suất 94%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Axit (*R,E*)-4-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-5-phenylpent-2-enoic (4C): Thêm lithi hydroxit (1,4 g, 60 mmol, 4 đương lượng) trong nước (15 mL) vào hợp chất 4B (4,8 g, 15 mmol, 1 đương lượng) trong THF (60 mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm. Sau 16 giờ, điều chỉnh hỗn hợp phản ứng đến độ pH 4 bằng axit clohydric 1N. Lấy lớp hữu cơ và chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 x 50 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối bão hòa (50 mL), làm khô trên natri sulfat và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất 4C (4,2 g, hiệu suất 97%) ở dạng chất rắn dạng kem nhẹ, mà được sử dụng sau.

Metyl (*R,E*)-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-phenylpent-2-enoat (4D1): Thêm từng giọt isobutyl cloroformat (1,3 mL, 10 mmol, 1 đương lượng) trong THF (4

mL) vào dung dịch chứa hợp chất 4C (3,0 g, 10 mmol, 1 đương lượng) và *N*-methylmorpholin (1,1 mL, 10 mmol, 1 đương lượng) trong THF (12 mL) ở -15°C. Sau khi khuấy 30 phút, LCMS chỉ ra chuyển hóa hoàn toàn thành chất trung gian anhydrit. Thêm từng giọt amoniac 2M trong metanol (5 mL, 10 mmol, 1 đương lượng) vào trong 20 phút, giữ nhiệt độ bên trong hỗn hợp phản ứng trong khoảng từ -25 đến -15°C. Sau khi khuấy 30 phút, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng ở áp suất giảm để loại bỏ dung môi hữu cơ. Hòa tan phần cặn thu được trong etyl axetat (50 mL) và rửa bằng nước (100 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 x 50 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối bão hòa (50 mL), làm khô trên natri sulfat và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên hệ thống AnaLogix tự động (cột 80 g Sorbtech silica gel), rửa giải bằng gradien etyl axetat 25 đến 50% trong các heptan, thu được hợp chất 4D1 (1,1 g, hiệu suất 35 %) ở dạng chất rắn màu trắng.

Metyl (*S*)-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-phenylpentanoat (4D2): Hydro hóa hỗn hợp gồm hợp chất 4D1 (1,1 g, 3,6 mmol, 1 đương lượng) và paladi 10% trên cacbon (0,33 g, độ ẩm 50%) trong metanol (40 mL) ở áp suất 40 psi ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Lọc hỗn hợp này qua celite, rửa bằng metanol (100 mL). Cô dịch lọc trong áp suất giảm thu được hợp chất 4D2 (1,1 g, hiệu suất 99%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Axit (*S*)-4-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-5-phenylpentanoic (4D3): Thêm lithi hydroxit (73 mg, 3 mmol, 1,5 đương lượng) trong nước (1 mL) vào hợp chất 4B (0,6 g, 2 mmol, 1 đương lượng) trong THF (9 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy qua đêm, điều chỉnh hỗn hợp phản ứng đến độ pH 4 bằng axit clohydric 1N. Lấy lớp hữu cơ và chiết lớp nước bằng etyl axetat (3 x 25 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối bão hòa (25 mL), làm khô trên natri sulfat và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất 4D3 (0,56 g, hiệu suất 98%) ở dạng chất rắn màu trắng, mà được sử dụng sau.

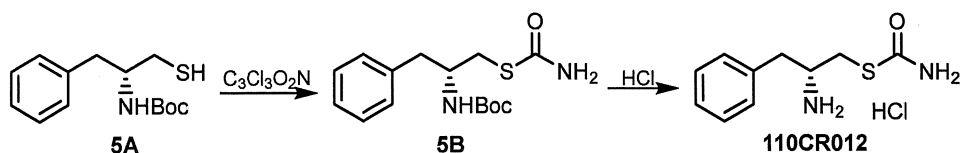
tert-Butyl (*S*)-(5-amino-5-oxo-1-phenylpentan-2-yl)carbammat (4E): Thêm từng giọt isobutyl clorofomat (0,23 mL, 1,8 mmol, 1 đương lượng) trong THF (0,5 mL) vào dung dịch chứa hợp chất 4C (0,54 g, 1,8 mmol, 1 đương lượng) và *N*-

metylmorpholin (0,2 mL, 1,8 mmol, 1 đương lượng) trong THF (1 mL) ở -15°C . Sau khi khuấy 20 phút, LCMS chỉ ra sự chuyển hóa hoàn toàn thành chất trung gian anhydrit. Thêm từng giọt amoniac 0,4M trong THF (9 mL, 3,6 mmol, 2 đương lượng) vào trong 20 phút, giữ nhiệt độ bên trong hỗn hợp phản ứng trong khoảng từ -25 đến -15°C . Sau khi khuấy 30 phút, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm để loại bỏ dung môi hữu cơ. Hòa tan phần cặn thu được trong etyl axetat (25 mL) và rửa bằng nước (25 mL). Tách lớp hữu cơ và chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 x 25 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối bão hòa (50 mL), làm khô trên natri sulfat và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất 4E (0,5 g, hiệu suất 93%) ở dạng chất rắn màu trắng, mà được sử dụng sau.

(*S*)-4-Amino-5-phenylpentanamit hydroclorua (110CR009): Thêm HCl 4M trong dioxan (6 mL, 25 mmol, 10 đương lượng) vào hợp chất 4E (0,73 g, 1,12 mmol, 1 đương lượng). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng dietyl ete (20 mL) và khuấy trong 6 giờ. Lọc huyền phù thu được và rửa chất rắn này bằng dietyl ete (20 mL). Làm khô chất rắn đã lọc trong chân không ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ thu được hợp chất 110CR009 (340 mg, hiệu suất 60%, độ tinh khiết 97,9 %) ở dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất 10 (110CR012)

Sơ đồ 5



tert-Butyl (*R*)-(1-(carbamoylthio)-3-phenylpropan-2-yl)carbamate (5B): Hòa tan hợp chất 5A (0,15 g, 0,56 mmol, 1 đương lượng) trong THF (8 mL) và sục bằng khí nitơ trong 15 phút. Thêm tricloaxetyl isoxyanat (0,1 mL, 0,84 mmol, 1,5 đương lượng) vào và khuấy dung dịch này trong 3 giờ, tại thời điểm mà TLC (etyl axetat 30% trong heptan) chỉ ra không có vật liệu ban đầu. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C và thêm amoni hydroxit đậm đặc (0,15 mL) vào. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, TLC chỉ ra rằng phản ứng hoàn thành. Rửa hỗn hợp phản ứng này bằng amoni hydroxit 10% (10 mL). Cô lớp hữu cơ trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên hệ thống AnaLogix tự động (cột 12 g silica gel), rửa giải bằng gradien etyl axetat 0 đến 30% trong heptan, thu được hợp chất 5B. Lặp lại phản ứng này hai lần nữa 0,15 g và 0,18 g). Thu được sản phẩm là hợp chất 5B (0,35 g, 1,12 mmol, hiệu suất 62,2%) ở dạng chất rắn màu trắng.

(*R*)-S-(2-Amino-3-phenylpropyl) carbamothioat hydroclorua (110CR012): Hòa tan hợp chất 5B (0,35 g, 1,12 mmol, 1 đương lượng) trong HCl 4N trong dioxan (2 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ và sau đó cô trong áp suất giảm thu được hợp chất 110CR012 thô ở dạng chất rắn màu trắng. Nghiền nhỏ vật liệu này trong dietyl ete (15 mL) thu được hợp chất 110CR012 (0,215 g, hiệu suất 78 %, độ tinh khiết 98,0 %) ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 2

Mô tả đặc điểm của profin liên kết

Các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm hoạt tính dược lý so với APC. Tiến hành tám thử nghiệm liên kết thu được profin liên kết cho mỗi hợp chất, bao gồm liên kết với chất vận chuyển dopamin (DAT), chất vận chuyển norepinephrin (NET), chất vận chuyển serotonin (5-HT) (SERT), thụ thể alpha2A adrenergic (Alpha2A), thụ

thể alpha2C adrenergic (Alpha2C), thụ thể D2S dopamin (D2S), thụ thể D2L dopamin (D2L), và chất vận chuyển monoamin túi (VMAT2). Các thử nghiệm liên kết cạnh tranh sử dụng phối tử được đánh dấu phóng xạ được thực hiện với mỗi hợp chất ở nồng độ 10 μ M. Phối tử phóng xạ cho mỗi đích như sau: DAT – BTCP, NET – nisoxtin, SERT – imipramin, Alpha2A – yohimbin, Alpha2C – yohimbin, D2S – 7-OH-DPAT, D2L – metylspiperon, VMAT2 – tetrabenazin. Nguồn thụ thể và chất vận chuyển là các phân đoạn màng tế bào đã điều chế. Các điều kiện thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 1.

Các kết quả được thể hiện trong Bảng 2. Các kết quả riêng lẻ được thể hiện trong Bảng 3. Sự giống nhau trong profin liên kết của APC và hợp chất 3 và hợp chất 4 (liên kết đáng kể với chất vận chuyển dopamin, liên kết rất ít với các thụ thể và chất vận chuyển khác) biểu hiện hoạt tính sinh học tương tự. Các hợp chất 8, 9, và 10, ngoài việc có hoạt tính liên kết đáng kể với chất vận chuyển dopamin, còn thể hiện liên kết đáng kể với thụ thể adrenergic và dopaminergic và chất vận chuyển norepinephrin. Điều này cho thấy, các hợp chất này có thể hữu ích cho các phương pháp giống với các phương pháp mà APC hữu ích và cũng có thể có các hoạt tính trị liệu bổ sung.

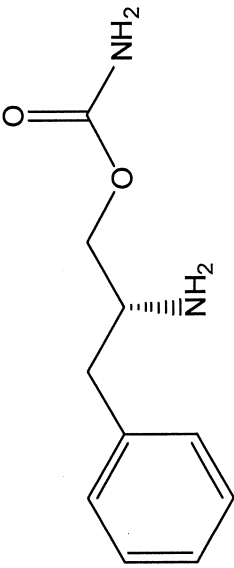
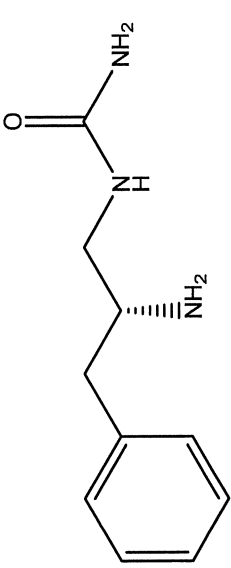
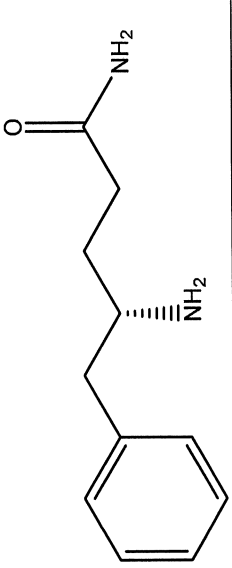
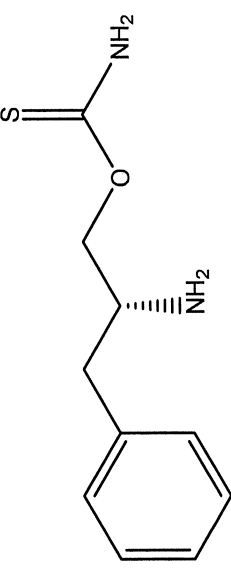
Những ví dụ nêu trên nhằm minh họa cho sáng chế, và không được hiểu là nhằm giới hạn sáng chế. Sáng chế được xác định bởi các yêu cầu bảo hộ sau đây, cùng với các dạng tương đương của các yêu cầu bảo hộ này được bao gồm trong đó. Tất cả các công bố đơn, đơn đăng ký sáng chế, bằng sáng chế, công bố bằng sáng chế và tài liệu tham khảo bất kỳ được trích dẫn ở đây đều được đưa vào đây toàn bộ bằng cách viện dẫn đối với các nội dung liên quan đến câu và/hoặc đoạn mà tài liệu tham khảo được trình bày.

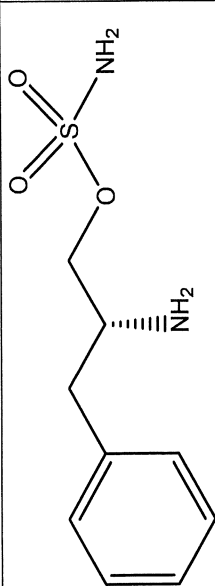
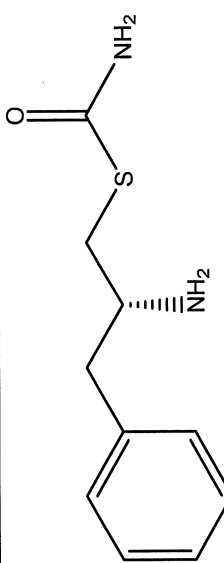
Bảng 1

Thử nghiệm	Nguồn	Phối tử	Nồng độ	Kd	Không đặc hiệu	Thời gian thực hiện	Phương pháp phát hiện
Thụ thể							
α_2A (phối tử phóng xạ chất đối kháng)	Tái tổ hợp của người (các tế bào CHO)	[³ H]RX 821002	1 nM	0,8 nM	(-)-epinephrin (100 μ M)	thời gian thực 60 phút	Đếm độ nháy
α_2C (phối tử phóng xạ chất đối kháng)	Tái tổ hợp của người (các tế bào CHO)	[³ H]RX 821002	2 nM	0,95 nM	(-)-epinephrin (100 μ M)	thời gian thực 60 phút	Đếm độ nháy
D _{2s} (phối tử phóng xạ chất chủ vận)	Tái tổ hợp của người (các tế bào HEK-293)	[³ H]7-OH-DPAT	1 nM	0,68 nM	butaclamol (10 μ M)	thời gian thực 60 phút	Đếm độ nháy
D _{2L} (phối tử phóng xạ chất đối kháng)	Tái tổ hợp của người (các tế bào HEK-293)	[³ H]methyl-spiperon	0,3 nM	0,1 nM	butaclamol (10 μ M)	thời gian thực 60 phút	Đếm độ nháy
Chất vận chuyển							
Chất vận chuyển norepinephrin (phối tử phóng xạ chất đối kháng)	Tái tổ hợp của người (các tế bào CHO)	[³ H]nisoxetine	1 nM	2,9 nM	Desipramin (1 μ M)	120 phút 4°C	Đếm độ nháy
Chất vận chuyển dopamin	Tái tổ hợp của người (các tế bào)	[³ H]BTCP	4 nM	4,5 nM	BTCP (10 μ M)	120 phút 4°C	Đếm độ nháy

(phối tử phóng xạ chất đối kháng)	CHO)								
chất vận chuyển 5-HT (phối tử phóng xạ chất đối kháng)	Tái tổ hợp của người (các tế bào CHO)	$[^3\text{H}]$ imiprami n	2 nM	1,7 nM	imipramin (10 μM)	thời gian thực 60 phút	Đếm độ nháy		
Chất vận chuyển VMAT2 (phối tử phóng xạ chất đối kháng)	Não chuột (trừ tiểu não)	$[^3\text{H}]$ dihydrote trabenazin	10 nM	14,0 nM	Ro-4-1284 (10 μM)	thời gian thực 30 phút	Đếm độ nháy		

Bảng 2: Profin liên kết

Hợp chất*	Cấu trúc	% ức chế liên kết ở mỗi đích là chất vận chuyển hoặc thụ thể									
		Alpha2A	Alpha2C	D2S	D2L	NET	DAT	SERT	VMAT ₂		
APC		7,0	3,2	4,4	2,3	11,4	80,2	-4,8	7,0		
3		4,8	15,6	-0,7	0,5	32,8	88,6	-1,4	0,0		
4		-0,8	2,9	-6,0	1,1	-7,5	56,5	-0,5	0,0		
8		60,6	48,8	27,4	1,1	37,8	81,6	-2,1	6,0		

9		68,3	63,4	39,5	-4,5	5,1	35,2	-2,7	16,0
10		55,3	90,9	90,0	34,7	91,7	86,3	21,9	5,0

*Ở dạng muối hydrochlorua.

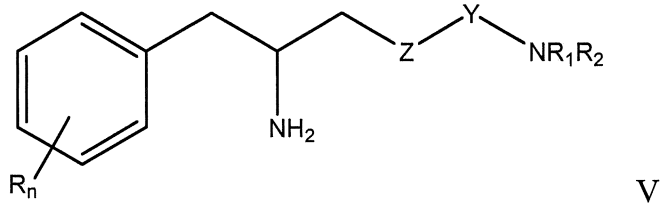
Bảng 3

	% ức chế liên kết đặc hiệu đối chứng		
Hợp chất	Thứ nhất	Thứ hai	Trung bình
α_{2A} (phối tử phóng xạ chất đối kháng)			
APC	5,2	8,7	7,0
3	1,7	7,8	4,8
4	7,8	-9,3	-0,8
8	60,0	61,3	60,6
9	65,7	70,8	68,3
10	64,4	46,1	55,3
α_{2C} (phối tử phóng xạ chất đối kháng)			
APC	4,1	2,3	3,2
3	8,6	22,6	15,6
4	3,4	2,3	2,9
8	50,6	47,0	48,8
9	65,8	60,9	63,4
10	89,3	92,4	90,9
D_{2S} (phối tử phóng xạ chất chủ vận)			
APC	0,7	8,2	4,4
3	-1,6	0,2	-0,7
4	-8,2	-3,7	-6,0
8	33,5	21,4	27,4
9	45,3	33,7	39,5
10	89,5	90,5	90,0
D_{2L} (phối tử phóng xạ chất đối kháng)			
APC	-0,1	4,6	2,3
3	-6,7	7,6	0,5
4	1,4	0,8	1,1
8	-0,5	2,7	1,1
9	-2,2	-6,8	-4,5
10	33,7	35,6	34,7
Chất vận chuyển norepinephrin (phối tử phóng xạ chất đối kháng)			
APC	6,9	16,0	11,4
3	42,6	23,0	32,8
4	7,0	-21,9	-7,5
8	29,5	46,1	37,8
9	-3,7	14,0	5,1
10	91,7	91,7	91,7
Chất vận chuyển dopamin (phối tử phóng xạ chất đối kháng)			
APC	79,3	81,1	80,2
3	86,8	90,5	88,6
4	52,9	60,0	56,5
8	67,9	95,4	81,6

9	26,4	44,0	35,2
10	85,3	87,3	86,3
Chất vận chuyên 5-HT (phối tử phóng xạ chất đối kháng)			
APC	-6,3	-3,3	-4,8
3	-2,4	-0,4	-1,4
4	-2,9	1,8	-0,5
8	-1,9	-2,4	-2,1
9	-1,7	-3,7	-2,7
10	21,7	22,0	21,9
Chất vận chuyên VMAT2 (phối tử phóng xạ chất đối kháng)			
APC	7		
3	0		
4	0		
8	6		
9	16		
10	5		

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức V:



hoặc muối được dựng của nó, trong đó:

Z là S;

Y là C=S hoặc SO₂;

R là C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế, halogen, C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế, xyano, hydroxy, triflometyl tùy ý được thế, hoặc C₁₋₄ thioalkoxy;

n bằng 0, 1, 2, hoặc 3, với điều kiện là R có thể giống hoặc khác nhau khi n bằng 2 hoặc 3; và

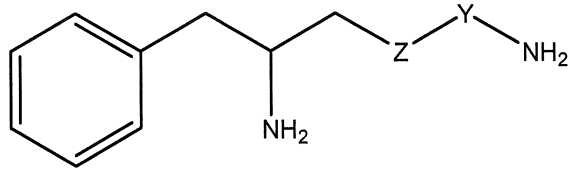
R₁ và R₂ có thể giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế, amit tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, arylalkyl tùy ý được thế, và C₃₋₇ xycloalkyl tùy ý được thế;

hoặc R₁ và R₂ có thể được nối để tạo thành dị vòng có 5 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng các nhóm alkyl hoặc aryl, trong đó hợp chất vòng này có thể bao gồm 1 đến 2 nguyên tử nitơ và 0 đến 1 nguyên tử oxy, trong đó các nguyên tử nitơ này không được nối trực tiếp với nhau hoặc với nguyên tử oxy.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R₁ và R₂ là hydro.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó n bằng 0.

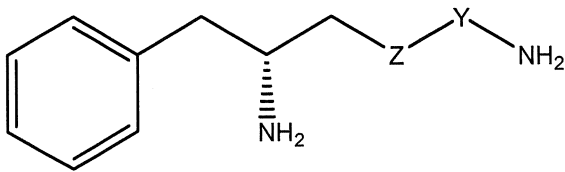
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức Va:



Va

hoặc muối được dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức VIa:



VIa

hoặc muối được dụng của nó.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó hợp chất này là muối hydroclorua.

7. Chế phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6.

8. Chế phẩm dược chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 và chất mang dược dụng.

9. Chế phẩm theo điểm 7 hoặc 8, trong đó chế phẩm này là dạng liều.

10. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 9, trong đó chế phẩm này là dạng liều giải phóng tức thời sử dụng qua đường miệng.

11. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 10, trong đó chế phẩm này là viên nén hoặc viên nang.

12. Kit chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6.