



(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)



1-0027881

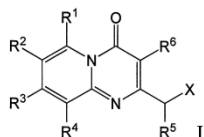
(51)<sup>7</sup> C07D 471/04; A61K 31/517; A61P  
25/00

(13) B

- 
- (21) 1-2017-03831 (22) 12/04/2016  
(86) PCT/EP2016/057962 12/04/2016 (87) WO 2016/166078 20/10/2016  
(30) PCT/CN2015/076617 15/04/2015 CN  
(45) 25/04/2021 397 (43) 26/02/2018 359A  
(73) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)  
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland  
(72) VOLGRAF, Matthew (US); JIANG, Yu (US); VILLEMURE, Elisia (US);  
SELLERS, Benjamin (US); WU, Guosheng (US); LU, Aijun (CN).  
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
- 

(54) HỢP CHẤT PYRIDOPYRIMIDINON ĐƯỢC SỬ DỤNG LÀM CHẤT ĐIỀU BIẾN  
THỤ THỂ N-METYL-D-ASPARTAT (NMDA) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP  
CHẤT NÀY

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



hoặc muối được dụng của nó, trong đó X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> và R<sup>6</sup> là như được định nghĩa  
phần mô tả, và dược phẩm chứa các hợp chất này.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyridopyrimidinon, được phẩm chứa các hợp chất này, và hợp chất này được dùng trong phương pháp điều trị các tình trạng bệnh thần kinh và tâm thần và các bệnh và các tình trạng bệnh lý khác bằng các hợp chất và được phẩm này. Sáng chế còn đề cập đến một số hợp chất pyridopyrimidinon dùng để điều biến hoạt tính của thụ thể NMDA.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Các thụ thể N-Metyl-D-aspartat (NMDA) đóng vai trò quan trọng trong các chức năng hệ thần kinh trung ương khác nhau, như việc dẫn truyền qua xinap và tạo tính mềm dẻo cho xinap, và có các chức năng như điều hòa tăng tiềm lực trong thời gian dài, bệnh trầm cảm thời gian dài, và kinh nghiệm, sự tinh chỉnh phụ thuộc xinap. Costa et al., “A Novel Family of Negative and Positive Allosteric Modulators of NMDA Receptors,” *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010, 335, 614-621, at 614. Sự dẫn truyền thần kinh kích thích trong các thụ thể này được điều hòa bằng chất dẫn truyền thần kinh, L-glutamat, và chất chủ vận, NMDA. Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2007/006175, các đoạn 2-3. Các thụ thể NMDA là các kênh ion có cổng phối tử gồm có bảy cấu trúc siêu phân tử: GluN1, GluN2A-D, và GluN3A-B. Costa at 615. Các cấu trúc siêu phân tử NR2A và NR2B đã được nhắc đến trong việc gắn kết glutamat vào thụ thể, trong khi cấu trúc siêu phân tử NR1 có thể đóng vai trò trong việc liên kết của chất đồng chủ vận thụ thể, glyxin. Cấu trúc ba chiều của các túi gắn kết glutamat và glyxin của các thụ thể NMDA này đã được xác định đặc điểm, từ đó cho phép thiết kế ra nhiều chất điều biến đặc hiệu với từng kiểu phụ.

Việc điều biến của các thụ thể này tạo ra các tác động thay đổi trong việc học tập và ghi nhớ, và các chất điều biến hoạt tính của thụ thể NMDA được xem là biện

pháp điều trị tiềm năng đối với các tình trạng bệnh thần kinh và tâm thần bao gồm chứng đau, đau bệnh thần kinh, đau do viêm, bệnh thần kinh ngoại vi, đột quy, chứng động kinh, thoái hóa thần kinh, bệnh tâm thần phân liệt, nghiện ma túy, rối loạn tâm trạng, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, cơn động kinh, chứng co giật, suy giảm trí nhớ liên quan đến tuổi tác, và bệnh trầm cảm. Costa at 614. Việc điều biến hoạt tính của thụ thể NMDA gắn với vai trò bảo vệ thần kinh, có các ứng dụng trong điều trị bệnh đột quy, tổn thương não do chấn thương, chứng thiếu máu cục bộ, và các bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, xơ cứng cột bên teo cơ, và bệnh Creutzfeldt-Jakob. Costa at 614-615.

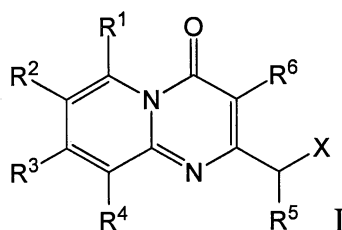
Do đó, vẫn có nhu cầu đối với các chất điều biến thụ thể NMDA có độ chọn lọc đối với các kiểu phụ trong số các thành viên thuộc họ thụ thể NMDA. Các tác nhân chọn lọc này sẽ tạo ra tác dụng trị liệu tối ưu cùng với nguy cơ gặp các tác dụng phụ giảm. Costa at 615.

Thông tin về tình trạng kỹ thuật khác có thể được tìm thấy trong Ferrarini et al., Journal of Medicinal Chemistry 2004, 47, 3019-3031; Chuangxing et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2013, 23, 3358-3363; Molnar et al., Organic & Biomolecular Chemistry 2011, 9, 6559; Kennis et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2000, 10, 71-74; WO 2014/2024393; và Agamennone et al., Virology 2015, 488, 249-258.

Ngoài ra, cũng vẫn có nhu cầu đối với các chất điều biến thụ thể NMDA có hoạt lực và có các đặc tính được lý mong muốn.

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X là: -O-Ar;

-NR<sup>a</sup>-Ar; hoặc

-Ar;

R<sup>1</sup> là: hydro;

C<sub>1-6</sub>alkyl;

halo;

C<sub>1-6</sub>alkoxy;

xyano;

heteroaryl được chọn từ furanyl, thienyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl và pyrimidinyl, mỗi nhóm có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng R<sup>b</sup>;

-C(O)-NHR<sup>c</sup>;

-C(O)-R<sup>c</sup>; hoặc

cyclopropyl có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng R<sup>d</sup>;

R<sup>2</sup> là: hydro;

C<sub>1-6</sub>alkyl;

C<sub>1-6</sub>alkoxy;

halo; hoặc

halo-C<sub>1-6</sub>alkyl;

R<sup>3</sup> là: hydro;

C<sub>1-6</sub>alkyl;

C<sub>1-6</sub>alkoxy;

halo; hoặc

halo-C<sub>1-6</sub>alkyl;

R<sup>4</sup> là: hydro; hoặc

C<sub>1-6</sub>alkyl;

R<sup>5</sup> là: hydro; hoặc

C<sub>1-6</sub>alkyl; và

R<sup>6</sup> là: hydro;

C<sub>1-6</sub>alkyl;

Ar là: phenyl hoặc heteroaryl được chọn từ furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, pyridinyl và pyrimidinyl, trong đó phenyl hoặc heteroaryl này có thể không được thế hoặc được thế một, hai hoặc ba lần bằng R<sup>c</sup>;

R<sup>a</sup> là: hydro; hoặc

C<sub>1-6</sub>alkyl;

R<sup>b</sup> là: C<sub>1-6</sub>alkyl;

halo;

halo-C<sub>1-6</sub>alkyl; hoặc

cyclopropyl;

$R^c$  là:  $C_{1-6}$ alkyl; hoặc

halo- $C_{1-6}$ alkyl;

mỗi  $R^d$  độc lập là:

$C_{1-6}$ alkyl;

halo;

halo- $C_{1-6}$ alkyl;

hydroxy- $C_{1-6}$ alkyl;

$C_{1-6}$ alkoxy- $C_{1-6}$ alkyl; hoặc

xyano;

mỗi  $R^e$  độc lập là:

$C_{1-6}$ alkyl;

halo;

halo- $C_{1-6}$ alkyl;

-NH-C(O)- $R^f$ ;

xyano; hoặc

xyclopropyl; và

$R^f$  là furanyl, thienyl, pyrolyl, pyrazolyl hoặc imidazolyl.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa các hợp chất này và các hợp chất này được dùng làm chất điều biến biến cấu dương của NR2A để điều trị bệnh và các tình trạng bệnh liên quan đến hệ thần kinh trung ương.

## Mô tả chi tiết sáng chế

Hầu hết tên của hợp chất hóa học được gọi theo hệ thống danh pháp IUPAC ở đây. Một số tên hóa học được gọi sử dụng các hệ thống danh pháp khác nhau hoặc gọi theo cách khác hoặc gọi theo tên thương mại được biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Trong trường hợp có sự không thống nhất giữa tên và cấu trúc, thì ưu tiên sử dụng cấu trúc.

### Định nghĩa chung

Như được sử dụng ở trên, và trong toàn bộ bản mô tả, các thuật ngữ dưới đây, trừ khi có quy định khác, sẽ được hiểu là có các nghĩa sau đây. Nếu một thuật ngữ nào đó trong bản mô tả không được định nghĩa thì nó có nghĩa thông thường như đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Nếu định nghĩa được đưa ra trong bản mô tả này xung đột hoặc có nghĩa khác với định nghĩa được đưa ra trong bất kỳ tài liệu công bố nào thì ưu tiên sử dụng định nghĩa được đưa ra trong bản mô tả này.

Như được sử dụng trong bản mô tả, các thuật ngữ “bao gồm,” “chứa,” và “gồm có” được sử dụng theo nghĩa mở, không bị giới hạn.

Như được sử dụng trong bản mô tả, từ số ít bao gồm cả số nhiều trừ khi có quy định khác.

Để mô tả ngắn gọn hơn, một số từ thể hiện số lượng được đưa ra ở đây không được xác định bằng thuật ngữ “khoảng”. Cần phải hiểu rằng, thuật ngữ “khoảng” có thể được sử dụng hoặc không, mỗi lượng được đưa ra ở đây có nghĩa đề cập đến giá trị thực tế được đưa ra, và cũng có nghĩa là đề cập đến khoảng xấp xỉ giá trị được đưa ra mà sẽ được suy luận hợp lý dựa vào người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, bao gồm các đương lượng và các khoảng xấp xỉ do các điều kiện thử nghiệm và/hoặc đo cho trị số đã đưa. Bất cứ khi nào hiệu suất được tính theo tỷ lệ phần trăm, hiệu suất này đề cập đến khối lượng của toàn bộ hiệu suất được tạo ra cho khối lượng đó liên quan đến lượng tối đa của cùng khối lượng mà có thể thu được trong các điều kiện tỷ lệ cụ thể. Nồng độ được tính theo tỷ lệ phần trăm đề cập đến tỷ lệ khối lượng, trừ khi có quy định khác hẳn.

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

Trừ khi có lưu ý khác, các phương pháp và các kỹ thuật của các phương án của sáng chế nhìn chung được thực hiện theo các phương pháp thông thường đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật biết rõ và như được mô tả trong các tài liệu viện dẫn chung khác nhau và các tài liệu tham chiếu cụ thể hơn được đưa ra và được thảo luận trong toàn bộ bản mô tả sáng chế. Xem tài liệu, ví dụ, Loudon, *Organic Chemistry*, 4<sup>th</sup> edition, New York: Oxford University Press, 2002, pp. 360-361, 1084-1085; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5<sup>th</sup> edition, Wiley-Interscience, 2001.

#### Các định nghĩa hóa học

Như được sử dụng trong bản mô tả, “alkyl” đề cập đến nhóm hydrocacbon no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkyl đại diện bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, 2-metyl-1-propyl, 2-metyl-2-propyl, 2-metyl-1-butyl, 3-metyl-1-butyl, 2-metyl-3-butyl, 2,2-dimetyl-1-propyl, 2-metyl-1-pentyl, 3-metyl-1-pentyl, 4-metyl-1-pentyl, 2-metyl-2-pentyl, 3-metyl-2-pentyl, 4-metyl-2-pentyl, 2,2-dimetyl-1-butyl, 3,3-dimetyl-1-butyl, 2-etyl-1-butyl, butyl, isobutyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, và nhóm tương tự, và nhóm alkyl dài hơn, như heptyl, octyl, và nhóm tương tự. Như được sử dụng trong bản mô tả, “alkyl thấp” có nghĩa là alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “alkenyl” đề cập đến các nhóm hydrocarbyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và tốt hơn là từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon và có ít nhất 1 và tốt hơn là từ 1 đến 2 vị trí không no liên kết đôi. Thuật ngữ này bao gồm, ví dụ, bi-vinyl, allyl, và but-3-en-1-yl. Được bao gồm trong thuật ngữ này là các chất đồng phân dạng cis và trans hoặc các hỗn hợp của các chất đồng phân này.

Thuật ngữ “alkynyl” đề cập đến các nhóm hydrocarbyl hóa trị một, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và tốt hơn là từ 2 đến 3 nguyên tử cacbon và có ít nhất 1 và tốt hơn là từ 1 đến 2 vị trí không no liên kết ba. Các ví dụ về các nhóm alkynyl này bao gồm axetylenyl ( $-C\equiv CH$ ), và propargyl ( $-CH_2C\equiv CH$ ).

Thuật ngữ “alkoxy” như được sử dụng trong bản mô tả bao gồm  $-O-(alkyl)$ , trong đó alkyl được định nghĩa ở trên.

“Aryl” có nghĩa là nhóm có một, hai hoặc ba vòng thơm, trong đó tất cả các vòng của nhóm này là thơm và tất cả các nguyên tử trong vòng là nguyên tử cacbon. Đối với các hệ hai hoặc ba vòng, các vòng thơm riêng rẽ được ngưng tụ với nhau. Các ví dụ về các nhóm aryl là các aryl có 6 và 10 cạnh. Các ví dụ khác về các nhóm aryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phenyl, naphtalen, và anthracen.

Thuật ngữ “xyano” như được sử dụng trong bản mô tả có nghĩa là phân tử thể có nguyên tử cacbon nối với nguyên tử nitơ bằng liên kết ba.

Thuật ngữ “đơ-te-ri” như được sử dụng trong bản mô tả có nghĩa là chất đồng vị ổn định của hydro có một proton và một notron.

Thuật ngữ “halo” là clo, flo, brom hoặc iot. Theo một số phương án, halo là clo, flo, hoặc brom. Thuật ngữ “halogen” như được sử dụng trong bản mô tả đề cập đến flo, clo, brom, hoặc iot.

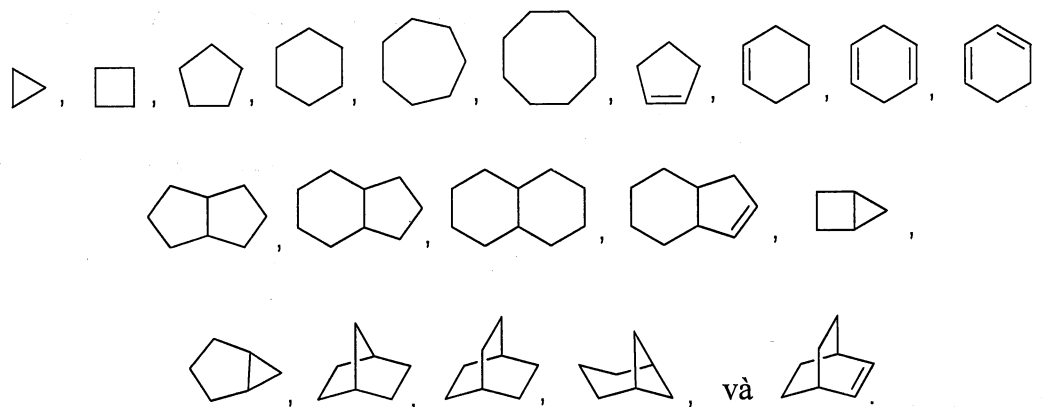
Thuật ngữ “haloalkyl” là nhóm alkyl được thế bằng một, hai, ba hoặc nhiều nguyên tử halogen. Các ví dụ về các nhóm haloalkyl bao gồm flometyl, diflometyl, triflometyl, floetyl, trifloetyl, và triflopropyl.

Thuật ngữ “hydroxy” có nghĩa là nhóm -OH.

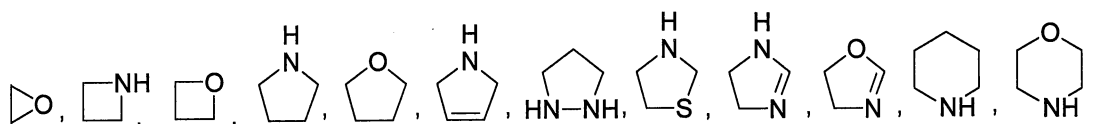
Thuật ngữ “oxo” có nghĩa là nhóm =O và có thể được gắn vào nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử lưu huỳnh.

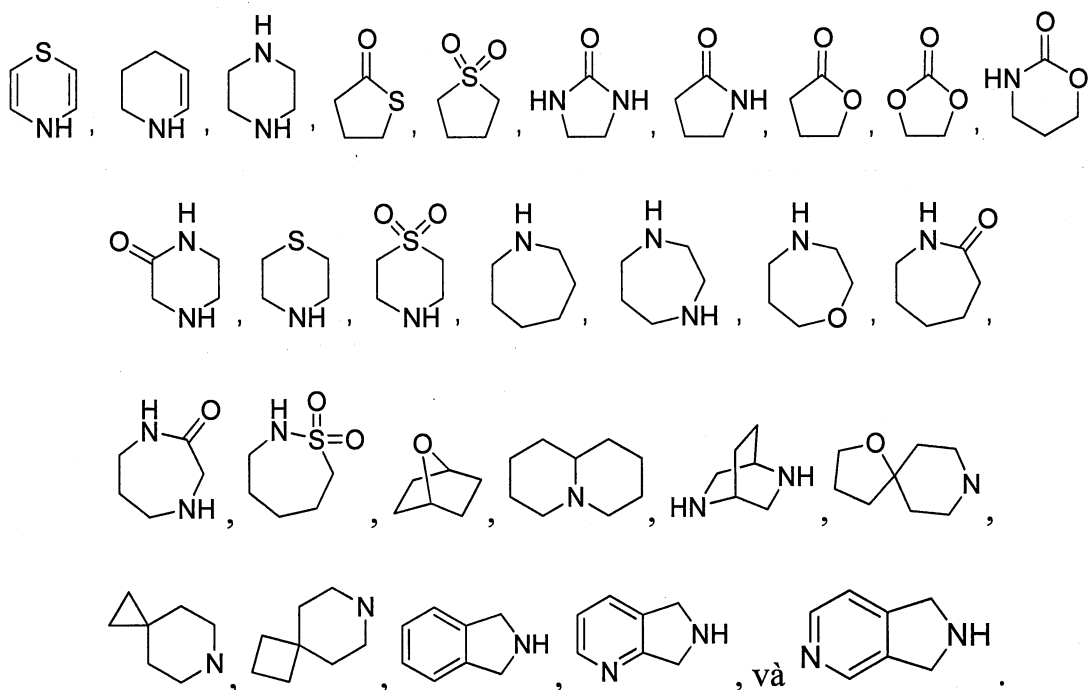
Thuật ngữ “N-oxit” đề cập đến dạng được oxy hóa của nguyên tử nitơ.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “xycloalkyl” đề cập đến vòng cacbon no, no một phần, một vòng, đa vòng ngưng tụ, đa vòng dạng cầu hoặc đa vòng dạng spiro có từ 3 đến 15 nguyên tử cacbon trong vòng. Loại không giới hạn về các nhóm xycloalkyl là các vòng cacbon no, no một phần, một vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ minh họa về các nhóm xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các gốc sau:



“Heteroxycloalkyl” như được sử dụng trong bản mô tả đề cập đến cấu trúc vòng một vòng, hoặc vòng được ngưng tụ, vòng cầu hoặc vòng cacbon đa vòng dạng spiro no hoặc no một phần và có từ 3 đến 12 nguyên tử vòng được chọn từ nguyên tử cacbon và cho đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Cấu trúc vòng này tùy ý có thể chứa đến hai nhóm oxo trên các thành phần vòng là cacbon hoặc lưu huỳnh, hoặc N-oxit. Toàn bộ heteroxycloalkyl minh họa bao gồm, nhưng không giới hạn ở:





Các nhóm heteroxycloalkyl có thể được liên kết với cacbon, có nghĩa là chúng được gắn vào phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử cacbon, hoặc được liên kết với nguyên tử nitơ, có nghĩa là chúng được gắn vào phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử nitơ.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “heteroaryl” đề cập đến dị vòng một vòng, hoặc đa vòng ngưng tụ, dị vòng thơm có từ 3 đến 15 nguyên tử trong vòng mà được chọn từ cacbon, oxy, nitơ, và lưu huỳnh. Các nhóm heteroaryl thích hợp không bao gồm hệ vòng mà cần phải được tích điện là thơm, như pyryli. Các vòng heteroaryl có 5 cạnh thích hợp (dưới dạng heteroaryl một vòng hoặc dưới dạng một phần của heteroaryl đa vòng) có một nguyên tử oxy, lưu huỳnh hoặc nitơ trong vòng, hoặc một nguyên tử nitơ cộng với một nguyên tử oxy hoặc lưu huỳnh, hoặc 2, 3, hoặc 4 nguyên tử nitơ trong vòng. Các vòng heteroaryl có 6 cạnh thích hợp (dưới dạng heteroaryl một vòng hoặc dưới dạng một phần của heteroaryl đa vòng) có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử nitơ trong vòng. Các ví dụ về các nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyridinyl, imidazolyl, imidazopyridinyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, xinnolinyl,

indazolyl, indoliziny, phthalazinyl, pyridazinyl, triazinyl, isoindolyl, pteridinyl, purinyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothiophenyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, và furopyridinyl.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra rằng các loài của các nhóm heteroaryl, xycloalkyl, và heteroxycloalkyl được liệt kê hoặc được minh họa ở trên là không bao quát hết, và các loài khác trong phạm vi của các thuật ngữ được xác định này cũng có thể được lựa chọn.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “được thế” có nghĩa là nhóm hoặc gốc cụ thể mang một hoặc nhiều phần tử thế thích hợp. Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “không được thế” có nghĩa là nhóm cụ thể không mang phần tử thế. Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “tùy ý được thế” có nghĩa là nhóm cụ thể này không được thế hoặc được thế bằng số phần tử thế cụ thể. Thuật ngữ “được thế” được sử dụng để mô tả hệ cấu trúc, sự thay thế có nghĩa là xảy ra ở vị trí bất kỳ cho phép hóa trị trên hệ này.

Như được sử dụng trong bản mô tả, cụm từ “một hoặc nhiều phần tử thế” chỉ một đến tối đa số thay thế có thể được mà có thể xảy ra ở vị trí cho phép hóa trị bất kỳ trên hệ này. Theo một phương án nhất định, một hoặc nhiều phần tử thế có nghĩa là 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế. Theo một phương án khác nữa, một hoặc nhiều phần tử thế có nghĩa là 1, 2, hoặc 3 phần tử thế.

Nguyên tử bất kỳ được đại diện ở đây có hóa trị không đáp ứng được cho là có số nguyên tử hydro đủ để đáp ứng hóa trị của nguyên tử.

Khi biến thể bất kỳ (ví dụ, alkyl hoặc  $R^a$ ) xuất hiện nhiều hơn một chỗ trong công thức bất kỳ hoặc phần mô tả được đưa ra ở đây, định nghĩa về biến thể đó trên mỗi lần xuất hiện là độc lập với định nghĩa của nó ở mỗi lần xuất hiện khác.

Các khoảng số, như được sử dụng trong bản mô tả, được dùng bao gồm toàn bộ số liên tục. Ví dụ, khoảng được thể hiện bằng “từ 0 đến 4” hoặc “0-4” bao gồm 0, 1, 2, 3 và 4.

Khi thể hiện gốc đa chức, điểm gắn vào phần còn lại của công thức có thể ở điểm bất kỳ trên gốc đa chức. Theo một số phương án, điểm gắn này được chỉ ra bởi vòng hoặc dấu nối. Ví dụ, aryloxy- đề cập đến gốc trong đó nguyên tử oxy là điểm gắn vào phân tử lõi trong khi aryl được gắn vào nguyên tử oxy.

Danh pháp được sử dụng trong bản mô tả để đặt tên các hợp chất của sáng chế được minh họa trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế. Danh pháp này nhìn chung được tạo ra bằng cách sử dụng phần mềm LexiChem TK có sẵn trên thị trường (OpenEye, Santa Fe, New Mexico).

Công thức bất kỳ được đưa ra ở đây được dự định là các hợp chất có các cấu trúc được mô tả bằng công thức cấu trúc cũng như các biến thể hoặc các dạng nhất định. Ví dụ, các hợp chất có công thức bất kỳ được đưa ra ở đây có thể có các tâm không đối xứng hoặc bất đối xứng và do đó tồn tại dưới dạng đồng phân lập thể khác nhau. Tất cả các chất đồng phân lập thể, bao gồm các chất đồng phân quang học, các chất đồng phân đối ảnh, và các chất đồng phân không đối quang, của các hợp chất có công thức chung, và các hỗn hợp của nó, được xem là nằm trong phạm vi của công thức. Ngoài ra, các cấu trúc nhất định có thể tồn tại dưới dạng đồng phân hình học (tức là, chất đồng phân dạng *cis* và *trans*), dưới dạng các tautome, hoặc dưới dạng các chất đồng phân atrop. Tất cả các dạng đồng phân này, và các hỗn hợp của nó, được dự tính ở đây là một phần của sáng chế. Như vậy, công thức bất kỳ được đưa ra ở đây được dự định là raxemat, một hoặc nhiều dạng đồng phân đối ảnh, một hoặc nhiều dạng đồng phân không đối quang, một hoặc nhiều dạng tautome hoặc dạng đồng phân atrop, và các hỗn hợp của nó.

Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này bao gồm các dạng muối được dùng của các hợp chất có công thức I hoặc II. “Muối được dùng” đề cập đến dạng muối của axit hoặc bazơ tự do của hợp chất có công thức I hoặc II mà không độc, có thể

dung nạp về mặt sinh lý, có thể tương thích với dược phẩm trong đó nó được tạo chế phẩm, và mặt khác thích hợp cho chế phẩm và/hoặc áp dụng cho đối tượng. Viện dẫn đến hợp chất ở đây được hiểu là bao gồm việc viện dẫn đến muối được dụng của hợp chất nêu trên trừ khi có quy định khác.

Các muối hợp chất bao gồm các muối axit được tạo ra với axit vô cơ và/hoặc axit hữu cơ, cũng như các muối bazơ được tạo thành với các bazơ vô cơ và/hoặc bazơ hữu cơ. Ngoài ra, khi hợp chất nêu trên chứa cả hai gốc bazơ, như, nhưng không giới hạn ở, pyridin hoặc imidazol, và gốc axit, như, nhưng không giới hạn ở, axit carboxylic, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra rằng hợp chất này có thể tồn tại dưới dạng lưỡng tính (“muối bên trong”); các muối này được bao gồm trong thuật ngữ “muối” như được sử dụng trong bản mô tả. Các muối của các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách cho hợp chất phản ứng với một lượng axit hoặc bazơ thích hợp, như lượng đương lượng, trong môi trường như môi trường trong đó muối này kết tủa hoặc trong môi trường nước sau đó làm đông khô.

Các muối cộng axit làm ví dụ bao gồm các axetat, các ascorbat, các benzoat, các benzensulfonat, các bisulfat, các borat, các butyrat, các xitrat, các camphorat, các camphorsulfonat, các fumarat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, isonicotinat, lactat, maleat, metansulfonat, naphtalensulfonat, nitrat, oxalat, phosphat, propionat, salixylat, succinat, sulfat, tartrat, thioxyanat, toluensulfonat (còn được biết là tosylat) và các muối cộng axit tương tự.

Các muối bazơ làm ví dụ bao gồm các muối amoni, các muối kim loại kiềm như các muối natri, lithi, và kali, các muối kim loại kiềm thổ như các muối canxi và magie, các muối với các bazơ hữu cơ (ví dụ, các amin hữu cơ) như các dicyclohexylamin, các t-butyl amin, và các muối với các axit amin như arginin, lysin và các muối bazơ tương tự.

Ngoài ra, các axit và các bazơ nhìn chung được xem là thích hợp để tạo thành các muối có tác dụng dược lý từ các hợp chất thuốc như được thảo luận, ví dụ, bởi P. Stahl *et al.*, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection

and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.* (1977) 66(1) 1-19. Phần bộc lộ này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Ngoài ra, hợp chất bất kỳ được mô tả ở đây được dùng đề cập đến dạng chưa được solvat bất kỳ, hoặc hydrat hoặc solvat của hợp chất này, và các hỗn hợp của nó, thậm chí nếu các dạng này không được liệt kê một cách cụ thể. “Solvat” có nghĩa là mối liên quan lý học của hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Mối liên quan lý học này liên quan đến việc thay đổi các mức độ của liên kết dạng ion và cộng hóa trị, bao gồm liên kết hydro. Trong các trường hợp nhất định, solvat này sẽ có khả năng phân tách, ví dụ khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được đưa vào trong mạng tinh thể của chất rắn dạng tinh thể. “Solvat” bao gồm cả pha dung dịch và các solvat có thể phân lập. Các solvat thích hợp bao gồm các solvat được tạo thành với các dung môi được dùng như nước, etanol, và các solvat tương tự. Theo một số phương án, dung môi này là nước và các solvat là các hydrat. Hợp chất có công thức I hoặc II, bao gồm các dạng hydrat hoặc solvat bất kỳ, có thể ở dạng của chất đa hình dạng tinh thể, chất rắn vô định hình, hoặc dạng không phải chất rắn.

Sáng chế còn đề cập đến các tiền dược chất được dùng của các hợp chất có công thức I hoặc II, và mô tả phương pháp điều trị sử dụng các tiền dược chất được dùng này. Thuật ngữ “tiền dược chất” có nghĩa là tiền chất của hợp chất được tạo ra mà sau khi áp dụng cho đối tượng, tạo ra hợp chất *in vivo* thông qua quá trình hóa học và sinh lý như sự dung môi phân hoặc phân tách enzym, hoặc trong các điều kiện sinh lý (ví dụ, tiền dược chất được đưa đến độ pH sinh lý được chuyển hóa thành hợp chất có công thức I hoặc II). “Tiền dược chất được dùng” là tiền dược chất mà không độc, có thể dung nạp về mặt sinh học, và theo cách khác thích hợp cho chế phẩm và/hoặc áp dụng cho đối tượng. Các quy trình minh họa để lựa chọn và điều chế các dẫn xuất tiền dược chất thích hợp được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: “Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Các tiền dược chất bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các este, các amit, các sulfonat, và các phosphonat este.

Sáng chế còn đề cập đến các chất chuyển hóa có tác dụng dược lý của các hợp chất có công thức I hoặc II, và sử dụng các chất chuyển hóa này trong các phương pháp của sáng chế. “Chất chuyển hóa có tác dụng dược lý” có nghĩa là sản phẩm có tác dụng dược lý của sự chuyển hóa trong thân của hợp chất có công thức I hoặc II, hoặc các muối của nó. Các tiền dược chất và các chất chuyển hóa hoạt tính của hợp chất có thể được xác định bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường đã biết hoặc có sẵn trong lĩnh vực kỹ thuật. Xem tài liệu, 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).

Công thức bất kỳ được đưa ra ở đây cũng là các dạng chưa được gắn nhãn đồng vị cũng như các dạng được gắn nhãn đồng vị của các hợp chất này. Các hợp chất được gắn nhãn đồng vị có các cấu trúc được mô tả bằng các công thức được đưa ra ở đây ngoại trừ một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối được chọn. Các ví dụ về các chất đồng vị mà có thể được đưa vào các hợp chất của sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, clo, và iot, như lần lượt là  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ , và  $^{125}\text{I}$ . Các hợp chất được gắn nhãn đồng vị phóng xạ này có tác dụng trong những nghiên cứu chuyển hóa (ví dụ bằng  $^{14}\text{C}$ ), các nghiên cứu động lực phản ứng (với, ví dụ  $^2\text{H}$  hoặc  $^3\text{H}$ ), kỹ thuật phát hiện hoặc tạo hình ảnh [như chụp xạ hình cắt lớp positron (PET) hoặc phương pháp chụp cắt lớp phát photon đơn (SPECT)] bao gồm các thử nghiệm phân bố thuốc hoặc chất trong mô, hoặc trong việc điều trị phóng xạ cho các bệnh nhân. Cụ thể là, hợp chất được gắn nhãn  $^{18}\text{F}$  hoặc  $^{11}\text{C}$  cụ thể là có thể thích hợp cho những nghiên cứu PET hoặc SPECT. Ngoài ra, sự thay thế bằng các chất đồng vị nặng hơn như đơ-te-ri (tức là,  $^2\text{H}$ ) có thể mang lại một số ưu điểm trị liệu nhất định do độ ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ tăng chu kỳ bán hủy in vivo hoặc giảm yêu cầu liều lượng. Các hợp chất được gắn nhãn đồng vị và các tiền dược chất của nó nhìn chung có thể được điều chế bằng cách tiến hành các quy trình được bộc lộ trong

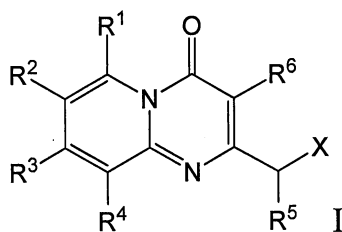
các sơ đồ hoặc trong các ví dụ thực hiện sáng chế và việc điều chế được mô tả dưới đây bằng cách thay thế thuốc thử được gắn nhãn đồng vị có sẵn bằng thuốc thử không được gắn nhãn đồng vị. Ngoài ra, sự thay thế bằng các chất đồng vị nặng hơn như de-teri (tức là,  $^2\text{H}$ ) có thể mang lại một số ưu điểm trị liệu nhất định do độ ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ tăng chu kỳ bán hủy in vivo hoặc giảm yêu cầu liều lượng. Các hợp chất được gắn nhãn đồng vị này và các tiền dược chất của nó nhìn chung có thể được điều chế bằng cách tiến hành các quy trình được bộc lộ trong các sơ đồ hoặc trong các ví dụ thực hiện sáng chế và việc điều chế được mô tả dưới đây bằng cách thay thế thuốc thử được gắn nhãn đồng vị có sẵn bằng thuốc thử không được gắn nhãn đồng vị.

Việc sử dụng các thuật ngữ “muối,” “solvat,” “dạng đa hình,” “tiền dược chất,” và các thuật ngữ tương tự, liên quan đến các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được áp dụng như với dạng muối, solvat, dạng đa hình, và tiền dược chất của các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân lập thể, các rotame, các tautome, các chất đồng phân atrop, và các raxemat của các hợp chất của sáng chế.

Cũng được dự tính ở đây là các phương pháp tổng hợp các hợp chất có công thức I hoặc II.

Các hợp chất của sáng chế

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



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X là:  $-\text{O}-\text{Ar}$ ;

$-\text{NR}^a-\text{Ar}$ ; hoặc

-Ar;

R<sup>1</sup> là: hydro;

C<sub>1-6</sub>alkyl;

halo;

C<sub>1-6</sub>alkoxy;

xyano;

heteroaryl được chọn từ furanyl, thienyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl và pyrimidinyl, mỗi nhóm có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng R<sup>b</sup>;

-C(O)-NHR<sup>c</sup>;

-C(O)-R<sup>c</sup>; hoặc

cyclopropyl có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng R<sup>d</sup>;

R<sup>2</sup> là: hydro;

C<sub>1-6</sub>alkyl;

C<sub>1-6</sub>alkoxy;

halo; hoặc

halo-C<sub>1-6</sub>alkyl;

R<sup>3</sup> là: hydro;

C<sub>1-6</sub>alkyl;

C<sub>1-6</sub>alkoxy;

halo; hoặc

halo-C<sub>1-6</sub>alkyl;

R<sup>4</sup> là: hydro; hoặc

C<sub>1-6</sub>alkyl;

R<sup>5</sup> là: hydro; hoặc

C<sub>1-6</sub>alkyl; và

R<sup>6</sup> là: hydro;

C<sub>1-6</sub>alkyl;

Ar là: phenyl; hoặc heteroaryl được chọn từ furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, pyridinyl và pyrimidinyl, trong đó phenyl hoặc heteroaryl này có thể không được thế hoặc được thế một, hai hoặc ba lần bằng R<sup>e</sup>;

R<sup>a</sup> là: hydro; hoặc

C<sub>1-6</sub>alkyl;

mỗi R<sup>b</sup> độc lập là:

C<sub>1-6</sub>alkyl;

halo;

halo-C<sub>1-6</sub>alkyl; hoặc

cyclopropyl;

R<sup>c</sup> là: C<sub>1-6</sub>alkyl; hoặc

halo-C<sub>1-6</sub>alkyl;

$R^d$  là:  $C_{1-6}$ alkyl;

halo;

halo- $C_{1-6}$ alkyl;

hydroxy- $C_{1-6}$ alkyl;

$C_{1-6}$ alkoxy- $C_{1-6}$ alkyl; hoặc

xyano;

mỗi  $R^e$  độc lập là:

$C_{1-6}$ alkyl;

halo;

halo- $C_{1-6}$ alkyl;

-NH-C(O)- $R^f$ ;

xyano; hoặc

xyclopropyl; và

$R^f$  là furanyl, thienyl, pyrolyl, pyrazolyl hoặc imidazolyl.

Theo các phương án nhất định, X là -O-Ar.

Theo các phương án nhất định, X là -NR<sup>a</sup>-Ar.

Theo các phương án nhất định, X là Ar.

Theo các phương án nhất định,  $R^1$  là:  $C_{1-6}$ alkyl; halo;  $C_{1-6}$ alkoxy; xyano; heteroaryl được chọn từ furanyl, thienyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl và pyrimidinyl, mỗi nhóm có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng

$R^b$ ;  $-C(O)-NHR^c$ ;  $-C(O)-R^c$ ; hoặc xyclopropyl có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng  $R^d$ .

Theo các phương án nhất định,  $R^1$  là:  $C_{1-6}$ alkyl; halo;  $C_{1-6}$ alkoxy; xyano; hoặc xyclopropyl có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng  $R^d$ .

Theo các phương án nhất định,  $R^1$  là: halo;  $C_{1-6}$ alkoxy; xyano; heteroaryl được chọn từ furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl và pyrimidinyl, mỗi nhóm có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng  $R^b$ ;  $-C(O)-NHR^c$ ;  $-C(O)-R^c$ ; hoặc xyclopropyl có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng  $R^d$ .

Theo các phương án nhất định,  $R^1$  là:  $C_{1-6}$ alkoxy; xyano; heteroaryl được chọn từ furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl và pyrimidinyl, mỗi nhóm có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng  $R^b$ ;  $-C(O)-NHR^c$ ;  $-C(O)-R^c$ ; hoặc xyclopropyl có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng  $R^d$ .

Theo các phương án nhất định,  $R^1$  là: halo;  $C_{1-6}$ alkoxy; xyano; hoặc xyclopropyl có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng  $R^d$ .

Theo các phương án nhất định,  $R^1$  là:  $C_{1-6}$ alkoxy; xyano; hoặc xyclopropyl có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng  $R^d$ .

Theo các phương án nhất định,  $R^1$  là hydro.

Theo các phương án nhất định,  $R^1$  là  $C_{1-6}$ alkyl.

Theo các phương án nhất định,  $R^1$  là halo.

Theo các phương án nhất định,  $R^1$  là  $C_{1-6}$ alkoxy.

Theo các phương án nhất định,  $R^1$  là xyano.

Theo các phương án nhất định,  $R^1$  là heteroaryl được chọn từ furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl và pyrimidinyl, mỗi nhóm có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng  $R^b$ .

Theo các phương án nhất định,  $R^1$  là furanyl, pyrazolyl, hoặc pyrimidinyl, mỗi nhóm có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng  $R^b$ .

Theo các phương án nhất định,  $R^1$  là furanyl có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng  $R^b$ .

Theo các phương án nhất định,  $R^1$  là thienyl có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng  $R^b$ .

Theo các phương án nhất định,  $R^1$  là pyrrolyl có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng  $R^b$ .

Theo các phương án nhất định,  $R^1$  là pyrazolyl có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng  $R^b$ .

Theo các phương án nhất định,  $R^1$  là imidazolyl có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng  $R^b$ .

Theo các phương án nhất định,  $R^1$  là pyridinyl có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng  $R^b$ .

Theo các phương án nhất định,  $R^1$  là pyrimidinyl có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng  $R^b$ .

Theo các phương án nhất định,  $R^1$  là  $-C(O)-NHR^c$ .

Theo các phương án nhất định,  $R^1$  là  $-C(O)-R^c$ .

Theo các phương án nhất định,  $R^1$  là xyclopropyl có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng  $R^d$ .

Theo các phương án nhất định,  $R^1$  là xyclopropyl được thế một lần bằng xyano.

Theo các phương án nhất định,  $R^1$  là xyclopropanacarbonitril.

Theo các phương án nhất định,  $R^2$  là hydro, halo hoặc  $C_{1-6}$ alkyl.

Theo các phương án nhất định,  $R^2$  là hydro.

Theo các phương án nhất định,  $R^2$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl.

Theo các phương án nhất định,  $R^2$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkoxy.

Theo các phương án nhất định,  $R^2$  là hydro hoặc halo.

Theo các phương án nhất định,  $R^2$  là hydro hoặc halo- $C_{1-6}$ alkyl.

Theo các phương án nhất định,  $R^2$  là  $C_{1-6}$ alkyl.

Theo các phương án nhất định,  $R^2$  là  $C_{1-6}$ alkoxy.

Theo các phương án nhất định,  $R^2$  là halo.

Theo các phương án nhất định,  $R^2$  là halo- $C_{1-6}$ alkyl.

Theo các phương án nhất định,  $R^3$  là hydro,  $C_{1-6}$ alkyl hoặc halo- $C_{1-6}$ alkyl.

Theo các phương án nhất định,  $R^3$  là hydro.

Theo các phương án nhất định,  $R^3$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl.

Theo các phương án nhất định,  $R^3$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkoxy.

Theo các phương án nhất định,  $R^3$  là hydro hoặc halo.

Theo các phương án nhất định,  $R^3$  là hydro hoặc halo- $C_{1-6}$ alkyl.

Theo các phương án nhất định,  $R^3$  là  $C_{1-6}$ alkyl.

Theo các phương án nhất định,  $R^3$  là  $C_{1-6}$ alkoxy.

Theo các phương án nhất định,  $R^3$  là halo.

Theo các phương án nhất định,  $R^3$  là halo- $C_{1-6}$ alkyl.

Theo các phương án nhất định,  $R^4$  là hydro.

Theo các phương án nhất định,  $R^4$  là  $C_{1-6}$ alkyl.

Theo các phương án nhất định,  $R^5$  là hydro.

Theo các phương án nhất định,  $R^5$  là  $C_{1-6}$ alkyl.

Theo các phương án nhất định,  $R^6$  là hydro.

Theo các phương án nhất định,  $R^6$  là  $C_{1-6}$ alkyl.

Theo các phương án nhất định, Ar là phenyl hoặc pyrazolyl, từng nhóm có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng  $R^e$ ;

Theo các phương án nhất định, Ar là phenyl, có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng  $R^e$ .

Theo các phương án nhất định, Ar là furanyl, có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng  $R^e$ .

Theo các phương án nhất định, Ar là thienyl, có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng  $R^e$ .

Theo các phương án nhất định, Ar là pyrrolyl, có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng  $R^e$ .

Theo các phương án nhất định, Ar là pyrazolyl, có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng  $R^e$ .

Theo các phương án nhất định, Ar là imidazolyl, có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng  $R^e$ .

Theo các phương án nhất định, Ar là benzimidazolyl, có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng  $R^e$ .

Theo các phương án nhất định, Ar là pyridinyl, có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng R<sup>e</sup>.

Theo các phương án nhất định, Ar là pyrimidinyl, có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng R<sup>e</sup>.

Theo các phương án nhất định, Ar là pyrazolyl được thế một lần hoặc hai lần bằng R<sup>e</sup>.

Theo các phương án nhất định, Ar là 3-clo-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl.

Theo các phương án nhất định, R<sup>a</sup> là hydro.

Theo các phương án nhất định, R<sup>a</sup> là C<sub>1-6</sub>alkyl.

Theo các phương án nhất định, R<sup>b</sup> là C<sub>1-6</sub>alkyl.

Theo các phương án nhất định, R<sup>b</sup> là halo.

Theo các phương án nhất định, R<sup>b</sup> là halo-C<sub>1-6</sub>alkyl.

Theo các phương án nhất định, R<sup>b</sup> là xyclopropyl.

Theo các phương án nhất định, R<sup>c</sup> là hydro.

Theo các phương án nhất định, R<sup>c</sup> là C<sub>1-6</sub>alkyl.

Theo các phương án nhất định, mỗi R<sup>d</sup> độc lập là xyano, C<sub>1-6</sub>alkyl hoặc hydroxy-C<sub>1-6</sub>alkyl.

Theo các phương án nhất định, mỗi R<sup>d</sup> độc lập là xyano hoặc hydroxy-C<sub>1-6</sub>alkyl

Theo các phương án nhất định, R<sup>d</sup> là C<sub>1-6</sub>alkyl.

Theo các phương án nhất định, R<sup>d</sup> là halo.

Theo các phương án nhất định, R<sup>d</sup> là halo-C<sub>1-6</sub>alkyl.

Theo các phương án nhất định,  $R^d$  là hydroxy- $C_{1-6}$ alkyl.

Theo các phương án nhất định,  $R^d$  là  $C_{1-6}$ alkoxy- $C_{1-6}$ alkyl.

Theo các phương án nhất định,  $R^d$  là xyano.

Theo các phương án nhất định, mỗi  $R^e$  độc lập là halo hoặc halo- $C_{1-6}$ alkyl.

Theo các phương án nhất định,  $R^e$  là  $C_{1-6}$ alkyl.

Theo các phương án nhất định,  $R^e$  là halo.

Theo các phương án nhất định,  $R^e$  là halo- $C_{1-6}$ alkyl.

Theo các phương án nhất định,  $R^e$  là  $-NH-C(O)-R^f$ .

Theo các phương án nhất định,  $R^e$  là xyano.

Theo các phương án nhất định,  $R^e$  là xyclopropyl.

Theo các phương án nhất định,  $R^f$  là furanyl.

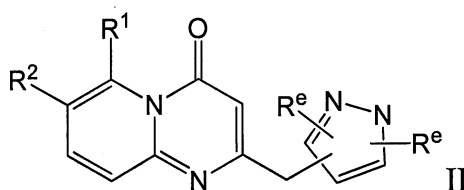
Theo các phương án nhất định,  $R^f$  là thienyl.

Theo các phương án nhất định,  $R^f$  là pyrolyl.

Theo các phương án nhất định,  $R^f$  là pyrazolyl.

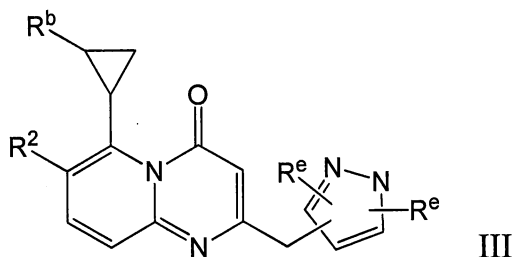
Theo các phương án nhất định,  $R^f$  là imidazolyl.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức I có thể là hợp chất có công thức II:



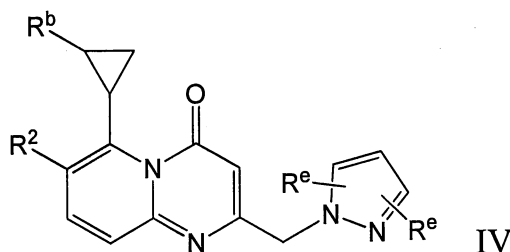
trong đó  $R^1$ ,  $R^2$ , và  $R^e$  là như được định nghĩa trong bản mô tả.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức I có thể là hợp chất có công thức III:



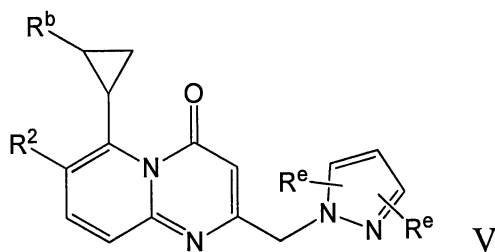
trong đó  $R^2$ ,  $R^b$  và  $R^e$  là như được định nghĩa trong bản mô tả.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức I có thể là hợp chất có công thức IV:



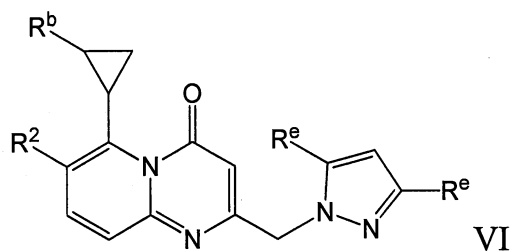
trong đó  $R^2$ ,  $R^b$  và  $R^e$  là như được định nghĩa trong bản mô tả.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức I có thể là hợp chất có công thức V:



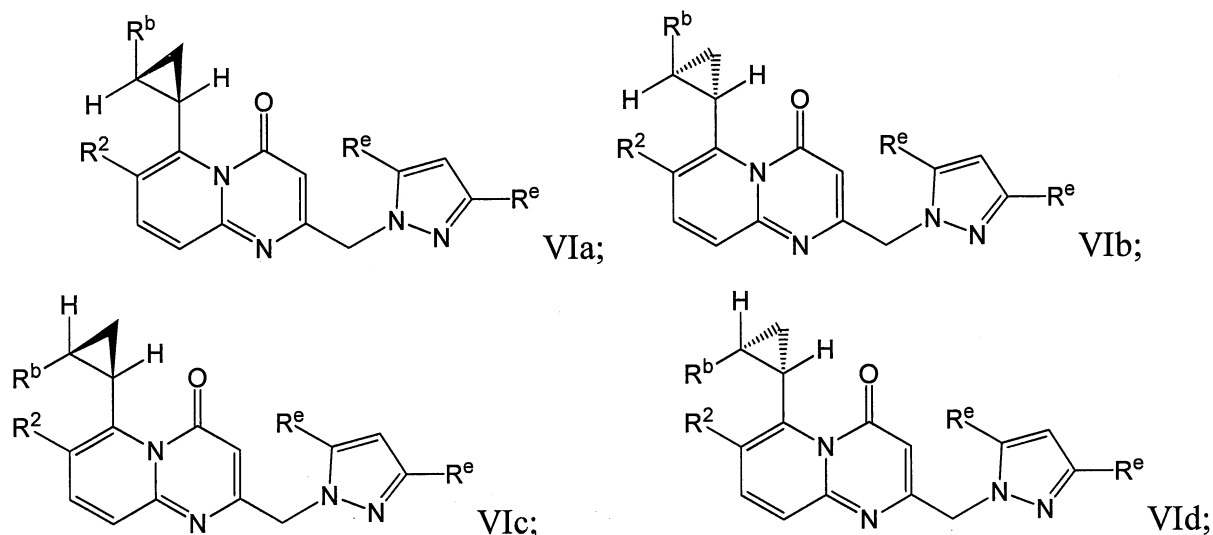
trong đó  $R^2$ ,  $R^b$  và  $R^e$  là như được định nghĩa trong bản mô tả.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức I có thể là hợp chất có công thức VI:



trong đó  $R^2$ ,  $R^b$  và  $R^e$  là như được định nghĩa trong bản mô tả.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức I có thể là hợp chất có công thức VIa, VIb, VIc, hoặc VIđ:



trong đó  $R^2$ ,  $R^b$  và  $R^e$  là như được định nghĩa trong bản mô tả.

Theo các phương án nhất định, hợp chất này là hợp chất có công thức VIa.

Theo các phương án nhất định, hợp chất này là hợp chất có công thức VIb.

Theo các phương án nhất định, hợp chất này là hợp chất có công thức VIc.

Theo các phương án nhất định, hợp chất này là hợp chất có công thức VIđ.

Các phương pháp

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều chỉnh bởi hoặc theo cách khác liên quan đến chất điều biến biến cấu dương NR2A,

phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng một lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế.

Bệnh này có thể bệnh tâm thần phân liệt, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh lo âu, bệnh trầm cảm, rối loạn nhận thức, rối loạn trí nhớ, mất trí nhớ, rối loạn ăn uống, rối loạn thiếu tập trung, và mất cảm giác vận động.

Các hợp chất của sáng chế cũng có thể được sử dụng để làm tăng chức năng nhận thức và trí nhớ nhận thức.

Các hợp chất đại diện theo các phương pháp của sáng chế được thể hiện trong các ví dụ thử nghiệm dưới đây.

#### Quy trình tổng hợp

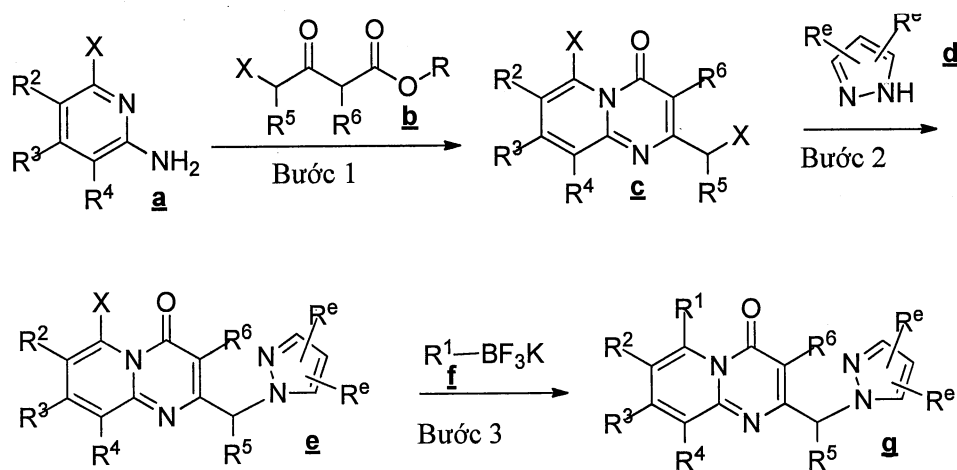
Các hợp chất của sáng chế có thể được tạo ra bằng một loạt các phương pháp được mô tả trong các sơ đồ phản ứng tổng hợp minh họa được thể hiện và được mô tả dưới đây.

Các nguyên liệu và các thuốc thử ban đầu được dùng trong việc điều chế các hợp chất này nhìn chung là có sẵn từ các nhà cung cấp thương mại, như Aldrich Chemical Co., hoặc được điều chế bằng các phương pháp đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực theo các quy trình được nêu trong các tài liệu viện dẫn như *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Procedures*; Wiley & Sons: New York, **1991**, Volumes 1-15; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989, Volumes 1-5 và Supplementals; và *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, **1991**, Volumes 1-40. Các sơ đồ phản ứng tổng hợp sau chỉ minh họa một số phương pháp mà thông qua các hợp chất của sáng chế có thể được tổng hợp, và các biến đổi khác nhau đối với các sơ đồ phản ứng tổng hợp này có thể được thực hiện và sẽ được gợi ý cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có liên quan đến bộ lộ chứa trong đơn này.

Các nguyên liệu ban đầu và các chất trung gian của các sơ đồ phản ứng tổng hợp có thể được phân lập và được tinh chế nếu muốn bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường, bao gồm nhưng không giới hạn ở, lọc, chưng cất, kết tinh, sắc ký, và các kỹ thuật tương tự. Các nguyên liệu này có thể được biệt hóa bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường là, bao gồm hằng số vật lý và các số liệu phổ.

Trừ khi có quy định trái ngược hẳn, các phản ứng được mô tả ở đây có thể được tiến hành trong môi trường trơ ở áp suất khí quyển ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng  $-78^{\circ}\text{C}$  đến khoảng  $150^{\circ}\text{C}$ , ví dụ, từ khoảng  $0^{\circ}\text{C}$  đến khoảng  $125^{\circ}\text{C}$ , hoặc thông thường ở khoảng nhiệt độ trong phòng (hoặc nhiệt độ môi trường), ví dụ, khoảng  $20^{\circ}\text{C}$ .

Sơ đồ A dưới đây minh họa một quy trình tổng hợp có thể sử dụng để điều chế các hợp chất cụ thể có công thức I, trong đó R là alkyl thấp, X là halo và có thể là giống nhau hoặc khác nhau khi mỗi lần xuất hiện, và  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^d$  và  $\text{R}^e$  là như được định nghĩa trong bản mô tả.



#### SƠ ĐỒ A

Trong bước 1 của Sơ đồ A, hợp chất aminopyridin **a** được xử lý bằng oxobutanoat **b** với sự có mặt của axit polyphosphoric để tác động đến phản ứng tạo vòng và tạo ra hợp chất trung gian pyridopyrimidon **c**.

Chất trung gian pyrido-pyrimidon c sau đó được cho phản ứng với hợp chất pyrazol d trong bước 2 trong điều kiện dung môi không proton phân cực để tạo ra hợp chất trung gian pyrazolo-pyridopyrimidon e.

Trong bước 3, hợp chất e được cho phản ứng với thuốc thử trifloborat với sự có mặt của chất xúc tác paladi thích hợp, trong các điều kiện dung môi proton phân cực, để tạo ra hợp chất pyrazolo-pyridopyrimidon g, hợp chất này là hợp chất có công thức I theo sáng chế.

Các phương án trên quy trình của Sơ đồ A là có thể và chính các phương án này sẽ gợi ý cho người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Ví dụ, hợp chất a có thể được xử lý bằng chất thử trifloborat f trước bước 1. Chất thử trifloborat f có thể được thay thế bằng thuốc thử boronat este tương ứng (không được thể hiện). Các chi tiết bổ sung có thể sử dụng trong Sơ đồ A được đưa ra trong phần thử nghiệm dưới đây.

#### Dược phẩm

Các phương án khác bao gồm dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất có công thức III, hoặc muối dược dụng của nó, và tá dược dược dụng, và phương pháp điều trị bệnh cho đối tượng bị bệnh hoặc tình trạng y tế được điều chỉnh bởi hoạt tính của thụ thể NMDA, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng một lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất có công thức III, hoặc muối dược dụng của nó.

Các phương án của sáng chế còn bao gồm các hợp chất trong đó mỗi biến thể được xác định một cách độc lập như được mô tả ở trên.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức I là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất trong Bảng 1, và các muối dược dụng của nó:

#### Mô tả thuốc

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “đối tượng” bao gồm động vật có vú và không phải động vật có vú. Các ví dụ về các động vật có vú bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thành viên bất kỳ của lớp động vật có vú: người; động vật linh

trường không phải người như tinh tinh, và khí hình người khác và các loài khí; các động vật trang trại như gia súc, ngựa, cừu, dê, lợn; các động vật nuôi trong gia đình như chó, mèo, và chuột; và các động vật phòng thí nghiệm bao gồm các loài gặm nhấm, như chuột, chuột nhắt và chuột lang, và các động vật tương tự. Các ví dụ về các động vật không phải động vật có vú bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chim, cá và các động vật tương tự. Theo một phương án của sáng chế, động vật có vú là người.

“Bệnh nhân” bao gồm đối tượng là người hoặc động vật.

Thuật ngữ “chất ức chế” đề cập đến phân tử như hợp chất, dược chất, chất hoạt hóa enzym, hoặc hormon phong bế hoặc theo cách khác cản trở hoạt tính sinh học cụ thể.

Thuật ngữ “chất điều biến” đề cập đến phân tử, như hợp chất của sáng chế, mà làm tăng hoặc giảm, hoặc theo cách khác tác động đến hoạt động của enzym hoặc protein đã nêu.

Như được sử dụng trong bản mô tả, các thuật ngữ “điều trị” hoặc “việc điều trị” bao gồm cả việc điều trị “ngăn ngừa” và “điều trị”. Việc điều trị “ngăn ngừa” có nghĩa là làm chậm sự phát triển của bệnh, triệu chứng của bệnh, hoặc tình trạng bệnh lý, ức chế các triệu chứng mà có thể xuất hiện, hoặc giảm nguy cơ phát triển hoặc tái phát của bệnh hoặc triệu chứng. Việc điều trị “chữa bệnh” bao gồm việc làm giảm mức độ nghiêm trọng hoặc ức chế tình trạng xấu đi của bệnh, triệu chứng hoặc tình trạng bệnh hiện có. Như vậy, việc điều trị bao gồm việc làm thuyên giảm hoặc ngăn ngừa việc trở nên xấu đi của các triệu chứng bệnh hiện có, ngăn ngừa các triệu chứng khác không xuất hiện, làm thuyên giảm hoặc ngăn ngừa các nguyên nhân chuyển hóa của các triệu chứng, làm ức chế rối loạn hoặc bệnh, ví dụ, ngừng sự phát triển của rối loạn hoặc bệnh, làm dịu rối loạn hoặc bệnh, làm thoái lui rối loạn hoặc bệnh, làm thuyên giảm tình trạng bệnh do bệnh hoặc rối loạn gây ra, hoặc ngừng các triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn.

Các thuật ngữ “lượng hữu hiệu” hoặc “lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh” đề cập đến một lượng đủ của chất để tạo ra kết quả sinh học mong muốn. Kết quả này có thể là sự giảm và/hoặc nhẹ bớt các dấu hiệu, các triệu chứng, hoặc các nguyên nhân của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, hoặc sự biến đổi khác của hệ sinh học. Ví dụ, “lượng hữu hiệu” để sử dụng trị liệu là lượng hợp chất, hoặc dược phẩm chứa hợp chất, mà cần để tạo ra sự thay đổi về mặt lâm sàng trong trạng thái bệnh, triệu chứng, hoặc tình trạng bệnh lý. Lượng “hữu hiệu” thích hợp trong trường hợp riêng bất kỳ có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sử dụng thử nghiệm thông thường. Như vậy, cụm từ “lượng hữu hiệu” nhìn chung đề cập đến lượng mà hoạt chất có tác dụng trị liệu mong muốn đối với lượng hữu hiệu đó. Lượng hoặc liều hữu hiệu của các hợp chất theo các phương án có thể được xác định bằng các phương pháp thông thường, như tạo mẫu, tăng liều, hoặc thử nghiệm lâm sàng, chú ý các yếu tố thông thường, ví dụ, cách thức hoặc đường dùng hoặc vận chuyển thuốc, dược động học của chất, mức độ nghiêm trọng và quá trình nhiễm khuẩn, tình trạng sức khỏe của đối tượng, tình trạng bệnh và cân bằng và đánh giá của bác sĩ điều trị. Liều ví dụ là nằm trong khoảng từ khoảng 1  $\mu\text{g}$  đến 2 mg hoạt chất cho mỗi kilogam thể trọng của đối tượng trong một ngày, tốt hơn là khoảng từ 0,05 đến 100 mg/kg/ngày, hoặc khoảng từ 1 đến 35 mg/kg/ngày, hoặc từ khoảng 0,1 đến 10 mg/kg/ngày. Tổng liều lượng có thể được đưa ra theo đơn vị liều duy nhất hoặc liều chia nhỏ (ví dụ, BID, TID, QID).

Ngay khi bệnh tình của bệnh nhân được cải thiện, liều này có thể được điều chỉnh để dùng với mục đích ngăn ngừa hoặc để duy trì quá trình điều trị. Ví dụ, liều hoặc tần suất dùng, hoặc cả hai, có thể giảm theo các triệu chứng, xuống đến mức tình trạng cải thiện được duy trì khi các triệu chứng thuyên giảm đến mức mong muốn. Tất nhiên, nếu các triệu chứng đã thuyên giảm đến mức thích hợp thì việc điều trị có thể được ngừng lại. Tuy nhiên, các bệnh nhân có thể cần phác đồ điều trị gián đoạn khi điều trị thời gian dài khi một triệu chứng bất kỳ xuất hiện trở lại. Các bệnh nhân cũng cần điều trị lâu dài dựa trên phác đồ điều trị trong thời gian dài.

Dược phẩm theo sáng chế bao gồm ít nhất một hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó. Dược phẩm này có thể còn bao gồm một hoặc nhiều tá dược dược dụng. Tá dược dược dụng là chất mà không độc và mặt khác thích hợp về mặt sinh học để dùng cho đối tượng. Các tá dược này hỗ trợ việc sử dụng các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này và có thể tương thích với thành phần hoạt tính. Các ví dụ về các tá dược dược dụng bao gồm các chất ổn định, các chất bôi trơn, các chất chống đóng bánh, các chất gây trượt, các chất hoạt động về mặt, các chất pha loãng, các chất chống oxy hóa, các tác nhân liên kết, các tác nhân chelat hóa, các chất phủ, các chất màu, các chất tạo khối, chất nhũ tương, chất đệm, các chất điều chỉnh độ pH, hoặc các chất biến đổi mùi vị. Theo các phương án được ưu tiên, dược phẩm theo các phương án là dược phẩm vô trùng. Dược phẩm vô trùng bao gồm dược phẩm tuân theo quy định của quốc gia và khu vực yêu cầu về dược phẩm đó. Dược phẩm có thể được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật pha trộn đã biết hoặc trở nên có sẵn cho người có trình độ trung bình trong lĩnh vực.

Dược phẩm và các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được phối trộn dưới dạng dung dịch, nhũ tương, huyền phù, chất làm phân tán, hoặc phức hệ bao thể như các cyclodextrin trong dung môi hoặc chất mang thuốc thích hợp, hoặc dưới dạng viên tròn, viên nén, viên thuốc dẹt, viên đạn, gói thuốc, viên bao đường, hạt cốm, thuốc bột, thuốc bột để hoàn nguyên, hoặc viên nang cùng với chất mang rắn theo các phương pháp thông thường được biết trong lĩnh vực kỹ thuật để bào chế các dạng liều khác nhau. Dược phẩm theo các phương án có thể được sử dụng theo đường vận chuyển thích hợp, như đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, trực tràng, mũi, khu trú hoặc qua đường mắt, hoặc bằng cách xông hít. Tốt hơn là, chế phẩm này được bào chế để dùng trong tĩnh mạch hoặc qua đường miệng.

Một phương án khác của sáng chế là phương pháp bào chế chế phẩm thuốc bao gồm việc trộn ít nhất một hợp chất của sáng chế, và, tùy ý là, một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

Theo các khía cạnh nhất định, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị các bệnh hoặc các tình trạng bệnh được điều chỉnh bằng sự hoạt hóa hoặc khử hoạt hóa của các thụ thể NMDA, hoặc nhìn chung được điều chỉnh bằng hoạt tính của thụ thể NMDA. Bệnh hoặc tình trạng bệnh này là một hoặc nhiều bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn từ nhóm bao gồm chứng đau, đau bệnh thần kinh, đau do viêm, bệnh thần kinh ngoại vi, đột quỵ, chứng động kinh, thoái hóa thần kinh, bệnh tâm thần phân liệt, nghiện ma túy, rối loạn tâm trạng, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, cơn động kinh, chứng co giật, suy giảm trí nhớ liên quan đến tuổi tác, bệnh trầm cảm, đột quỵ, tổn thương não do chấn thương, chứng thiếu máu cục bộ, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, xơ cứng cột bên teo cơ, hoặc bệnh Creutzfeldt-Jakob. Cụ thể là, bệnh hoặc tình trạng bệnh là bệnh tâm thần phân liệt.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị, ngăn ngừa, ức chế hoặc làm thuyên giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh ở bệnh nhân bằng cách làm điều biến, hoạt hóa hoặc ức chế hoạt tính của thụ thể NMDA ở bệnh nhân nêu trên bằng cách dùng một lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh của ít nhất một hợp chất theo sáng chế, trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh đã nêu được chọn từ nhóm bao gồm chứng đau, đau bệnh thần kinh, đau do viêm, bệnh thần kinh ngoại vi, đột quỵ, chứng động kinh, thoái hóa thần kinh, bệnh tâm thần phân liệt, nghiện ma túy, rối loạn tâm trạng, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, cơn động kinh, chứng co giật, suy giảm trí nhớ liên quan đến tuổi tác, bệnh trầm cảm, đột quỵ, tổn thương não do chấn thương, chứng thiếu máu cục bộ, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, xơ cứng cột bên teo cơ, hoặc bệnh Creutzfeldt-Jakob.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này dưới dạng chất điều biến biến cấu dương (PAM) của thụ thể NMDA. Sáng chế còn mô tả phương pháp làm điều biến và/hoặc khuếch đại hoạt tính của thụ thể NMDA bằng cách cho thụ thể ở điểm gắn kết biến cấu tiếp xúc với ít nhất một hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này hoặc được phẩm chứa hợp chất này. Ngoài ra, các hợp chất của sáng chế có tác dụng dùng làm chất chọn lọc kiểu phụ đối với các thụ thể NMDA chứa NR2A. Sáng chế còn mô tả phương pháp làm điều biến

thụ thể NMDA chứa NR2A bằng cách cho thụ thể này tiếp xúc với ít nhất một hợp chất của sáng chế hoặc được phẩm chứa hợp chất này.

Dược phẩm và các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được phối trộn dưới dạng dung dịch, nhũ tương, huyền phù, chất làm phân tán, hoặc phức hệ bao thể như các cyclodextrin trong dung môi hoặc chất mang thuốc thích hợp, hoặc dưới dạng viên tròn, viên nén, viên thuốc dẹt, viên đạn, gói thuốc, viên bao đường, hạt cốm, thuốc bột, thuốc bột để hoàn nguyên, hoặc viên nang cùng với chất mang rắn theo các phương pháp thông thường được biết trong lĩnh vực kỹ thuật để bào chế các dạng liều khác nhau. Dược phẩm theo các phương án có thể được sử dụng theo đường vận chuyển thích hợp, như đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, trực tràng, mũi, khu trú hoặc qua đường mắt, hoặc bằng cách xông hít. Tốt hơn là, chế phẩm này được bào chế để dùng trong tĩnh mạch hoặc qua đường miệng.

Để dùng qua đường miệng, các hợp chất theo các phương án thực hiện của sáng chế có thể được trình bày dưới dạng rắn, như viên nén hoặc viên nang, hoặc dưới dạng dung dịch, nhũ tương hoặc huyền phù. Để bào chế các chế phẩm dùng qua đường miệng, các hợp chất theo các phương án có thể được bào chế để tạo ra liều, *ví dụ*, với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến khoảng 50 mg/kg hằng ngày, hoặc từ khoảng 0,05 đến khoảng 20 mg/kg hằng ngày, hoặc từ khoảng 0,1 đến khoảng 10 mg/kg hằng ngày. Viên nén dùng qua đường miệng có thể bao gồm (các) thành phần hoạt tính được trộn với các tá dược được dùng tương thích như các chất pha loãng, các chất làm phân rã, các chất liên kết, các chất bôi trơn, các chất tạo ngọt, các chất tạo hương, các chất màu và các chất bảo quản. Các chất độn trợ thích hợp bao gồm natri và canxi cacbonat, natri và canxi phosphat, lactoza, tinh bột, đường, glucoza, methyl xenluloza, magie stearat, manitol, sorbitol, và các chất độn tương tự. Các tá dược lỏng dùng qua đường miệng điển hình bao gồm etanol, glyxerol, nước, và các tá dược lỏng tương tự. Tinh bột, polyvinyl-pyrrolidon (PVP), natri tinh bột glycolat, xenluloza vi tinh thể, và axit alginic là các chất làm phân rã điển hình. Các chất liên kết có thể bao gồm tinh bột và gelatin. Tác nhân bôi trơn, nếu có mặt, có thể là magie stearat, axit stearic, hoặc bột talc. Nếu muốn, viên nén này có thể được bao bằng nguyên liệu như glyxeryl

monostearat hoặc glyxeryl distearat để làm chậm quá trình hấp phụ trong dải dạ dày ruột non, hoặc có thể được phủ bằng lớp phủ qua đường ruột.

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

Các chất lỏng để dùng qua đường miệng có thể ở dạng của các huyền phù, dung dịch, nhũ tương, hoặc sirô, hoặc có thể được làm đông khô hoặc được trình bày dưới dạng sản phẩm khô để hoàn nguyên bằng nước hoặc tá dược thích hợp khác trước khi sử dụng. Dược phẩm lỏng này có thể tùy ý chứa: các tá dược được dùng như các tác nhân tạo huyền phù (ví dụ, sorbitol, metyl xenluloza, natri alginat, gelatin, hydroxyetylxenluloza, carboxymetylxenluloza, gel nhôm stearat và các tá dược tương tự); các tá dược không chứa nước, ví dụ, dầu (ví dụ, dầu quả hạch hoặc dầu dừa được chiết tách), propylen glycol, rượu etylic, hoặc nước; các chất bảo quản (ví dụ, metyl hoặc propyl p-hydroxybenzoat hoặc axit sorbic); các tác nhân tạo ẩm như lexitin; và, nếu muốn, các tác nhân tạo hương và tạo màu.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế để dùng qua trực tràng dưới dạng viên đạn. Để dùng ngoài đường tiêu hóa, bao gồm đường trong tĩnh mạch, trong cơ, trong bụng, trong mũi, hoặc dưới da, các tác nhân theo các phương án thực hiện có thể được tạo ra trong dung dịch hoặc huyền chứa nước vô trùng, được tạo dung dịch đậm đến độ pH và độ đẳng trương thích hợp hoặc trong dầu có thể chấp nhận được ngoài đường tiêu hóa. Các tá dược chứa nước thích hợp bao gồm dung dịch Ringer và natri clorua đẳng trương. Các dạng này có thể được trình bày dưới dạng liều đơn vị như ống thuốc tiêm hoặc dụng cụ tiêm một lần, ở dạng đa liều như các lọ nhỏ mà liều thích hợp có thể được lấy ra từ đó, hoặc ở dạng rắn hoặc dịch cô trước mà có thể được sử dụng để pha chế ra chế phẩm dùng để tiêm. Khoảng liều thích hợp dùng để truyền minh họa

nằm trong từ khoảng từ 1 đến 1000  $\mu\text{g/kg/phút}$ , trong đó hoạt chất được trộn với chất mang thuốc trong khoảng thời gian từ vài phút đến vài ngày.

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

Để dùng khu trú, các hợp chất của các phương án của sáng chế tốt hơn là được bào chế dưới dạng kem hoặc thuốc mỡ hoặc tá dược tương tự thích hợp để dùng khu trú. Để dùng khu trú, các hợp chất của sáng chế có thể được trộn với chất mang thuốc ở nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 10% thuốc so với tá dược. Cách dùng khác nữa là các tác nhân theo các phương án thực hiện có thể sử dụng chế phẩm cao dán để tác động đến việc vận chuyển qua da.

Liều thực tế được sử dụng có thể được thay đổi phụ thuộc vào yêu cầu của bệnh nhân và mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh được điều trị. Việc xác định chế độ liều thích hợp cho trường hợp cụ thể là thuộc hiểu biết của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Để thuận tiện, tổng liều hằng ngày có thể được chia nhỏ và được sử dụng thành các phần trong ngày khi cần.

Lượng và số lần dùng các hợp chất của sáng chế và/hoặc các muối được dụng của nó sẽ được điều chỉnh theo đánh giá của bác sĩ khi xem xét các yếu tố như độ tuổi, tình trạng bệnh hoặc kích cỡ của bệnh nhân cũng như mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng được điều trị. Chế độ liều dùng hằng ngày thông thường được khuyến nghị để dùng qua đường miệng có thể nằm trong khoảng từ khoảng 1 mg/ngày đến khoảng 500 mg/ngày, tốt hơn là 1 mg/ngày đến 200 mg/ngày, được chia thành hai đến bốn liều nhỏ.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất được phẩm chứa ít nhất một hợp chất có công thức I hoặc II, hoặc muối được dụng của nó, và tá dược được dụng, và còn bao gồm một hoặc nhiều chất có hoạt tính phụ trợ. Các phương pháp điều trị như

được mô tả trong bản mô tả này bao gồm các chế độ trong đó hợp chất của sáng chế và ít nhất một hợp chất có hoạt tính phụ trợ được dùng đồng thời hoặc lần lượt.

Cụm từ “hợp chất có hoạt tính phụ trợ” nhìn chung đề cập đến các chất nhắm vào bệnh, triệu chứng bệnh, hoặc tình trạng bệnh lý giống nhau hoặc khác nhau làm chất trị liệu ban đầu. Các hợp chất có hoạt tính phụ trợ có thể điều trị, làm dịu, làm thuyên giảm, hoặc làm giảm bớt các tác dụng phụ gây ra do việc dùng chất trị liệu ban đầu.

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

Các thực thể hóa học được lấy làm ví dụ mà không dùng cho mục đích giới hạn và các phương pháp có thể sử dụng để điều chế các hợp chất theo sáng chế sau đây sẽ được mô tả bằng các ví dụ thực hiện cụ thể dưới đây. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận ra rằng các phương pháp tổng hợp khác có thể được sử dụng để tổng hợp các hợp chất theo sáng chế. Mặc dù các nguyên liệu ban đầu và các thuốc thử cụ thể sẽ được mô tả và được thảo luận trong bản mô tả này nhưng các nguyên liệu ban đầu và các thuốc thử khác có thể được thay thế một cách dễ dàng để tạo ra nhiều loại dẫn xuất và/hoặc các điều kiện phản ứng. Ngoài ra, nhiều hợp chất được lấy làm ví dụ mà được điều chế theo các phương pháp đã mô tả có thể còn được thay đổi theo hướng dẫn của bản mô tả này sử dụng kiến thức hóa học thông thường đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực biết rõ.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra rằng, để thu được các hợp chất khác nhau trong bản mô tả, các nguyên liệu ban đầu có thể được chọn phù hợp sao cho các phần tử thể cuối cùng mong muốn sẽ có mặt thông qua sơ đồ phản ứng, có thể cần hoặc không cần bảo vệ, để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo cách khác, có thể cần hoặc mong muốn sử dụng, thay cho phần tử thể mong muốn cuối cùng, nhóm thích hợp có thể có mặt thông qua sơ đồ phản ứng và được thay thế khi thích hợp bằng phần tử thể mong muốn. Mỗi phản ứng được mô tả trong các sơ đồ phản ứng tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 0°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi được sử dụng.

Trong các phương án điều chế các hợp chất theo sáng chế, có thể có lợi nếu tách các sản phẩm phản ứng ra khỏi nhau và/hoặc ra khỏi các nguyên liệu ban đầu. Sản phẩm mong muốn của từng bước hoặc các bước có thể được tách ra và/hoặc được tinh chế đến mức đồng nhất mong muốn bằng các kỹ thuật thông dụng đã biết trong lĩnh vực. Thông thường việc tách này liên quan đến việc chiết, kết tinh nhiều pha từ dung môi hoặc hỗn hợp dung môi, chưng cất, thăng hoa, hoặc sắc ký. Sắc ký có thể liên quan đến số bất kỳ của các phương pháp bao gồm, ví dụ: pha đảo và pha bình thường; sắc ký loại trừ theo kích cỡ; trao đổi ion; các phương pháp và thiết bị sắc ký lỏng cao áp, trung bình và thấp áp; phân tích quy mô nhỏ; tầng chuyển động được tái tạo (SMB) và sắc ký lớp mỏng hoặc dày điều chế, cũng như các kỹ thuật sắc ký lớp mỏng quy mô nhỏ và sắc ký nhanh.

Các hỗn hợp chất đồng phân không đối quang có thể được tách thành các chất đồng phân không đối quang riêng của chúng trên cơ sở sự khác biệt hóa lý của chúng theo các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực biết rõ, như, ví dụ, bằng cách sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn. Các chất đồng phân đối ảnh có thể được tách ra bằng cách chuyển hóa hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh thành hỗn hợp chất đồng phân không đối quang bằng cách cho phản ứng với hợp chất có hoạt tính quang học thích hợp (ví dụ, chất phụ trợ không đối xứng như rượu không đối xứng hoặc clorua axit Mosher, hoặc sự hình thành của hỗn hợp muối của chất đồng phân không đối quang, ví dụ, với axit tartaric hoặc amin không đối xứng), tách các chất đồng phân không đối quang bằng cách, ví dụ, kết tinh hoặc sắc ký phân đoạn, và chuyển hóa (ví dụ, thủy phân hoặc loại muối) các chất đồng phân không đối quang riêng thành các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết tương ứng. Các chất đồng phân đối ảnh cũng có thể được tách ra bằng cách sử dụng cột HPLC không đối xứng hoặc được điều chế trực tiếp thông qua quy trình tổng hợp không đối xứng. Các tâm không đối xứng của các hợp chất của sáng chế có thể được ký hiệu là “R” hoặc “S” như được xác định bằng IUPAC 1974 Recommendations. Các chất đồng phân đối ảnh đã được làm giàu hoặc được tinh chế có thể phân biệt được bằng các phương pháp được sử dụng để phân biệt các phân tử không đối xứng khác với nguyên tử cacbon không đối xứng, như phương pháp quay quang và lưỡng sắc tròn.

## Các điều kiện thử nghiệm chung

Trừ khi có quy định khác, phổ  $^1\text{H}$  NMR được ghi ở nhiệt độ môi trường bằng cách sử dụng phổ quang kế Varian Unity Inova (400 MHz) với mẫu dò cộng hưởng ba lần kích cỡ 5mm. Độ chuyển dịch hóa học được tính theo ppm khi so với tetrametylsilan. Các chữ viết tắt dưới đây được sử dụng trong bản mô tả: br = tín hiệu rộng, s = vạch đơn, d = vạch đôi, dd = hai vạch đôi, t = vạch ba, q = vạch bốn, m = vạch bội.

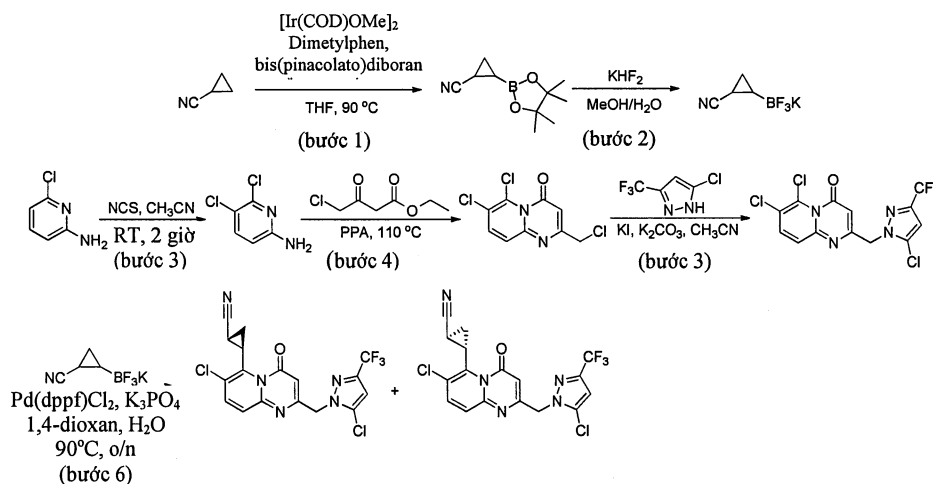
Các thử nghiệm sử dụng vi sóng được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị CEM Discover, Smith Synthesiser hoặc thiết bị Biotage Initiator 60<sup>TM</sup>, sử dụng máy cộng hưởng chế độ đơn và điều chỉnh trường động, cả hai chế độ này đều tạo ra kết quả ổn định và kiểm soát được. Có thể đạt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 250°C và áp suất lên đến 30 bar.

Thử nghiệm chạy sắc ký lỏng cao áp - Phổ khối (High Pressure Liquid Chromatography - Mass Spectrometry (LCMS)) được sử dụng để phát hiện các ion có khối lượng liên quan. Phổ kế có nguồn phun điện hoạt động theo chế độ ion dương và âm. Việc phát hiện bổ sung được thực hiện sử dụng thiết bị phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi Sedex 85.

Các ví dụ dưới đây minh họa quy trình điều chế các hợp chất đại diện của sáng chế. Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuốc thử và các dung môi thuộc loại chuẩn dùng cho mục đích thương mại và được dùng mà không cần tinh chế thêm. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận ra rằng các nguyên liệu ban đầu, các thuốc thử, và các điều kiện được mô tả trong các ví dụ thực hiện sáng chế có thể bị thay đổi và các bước khác được sử dụng để tạo ra các hợp chất được bao gồm bởi sáng chế này.

Ví dụ 1 (1R,2R)-2-(7-clo-2-[[5-clo-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl]-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl)xyclopropan-1-cacbonitril và (1S,2S)-2-(7-clo-2-

[[5-clo-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl]-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl)xyclopropan-1-cacbonitril



#### Bước 1: 2-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclopropan-1-cacbonitril

Bổ sung  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{OMe}]_2$  (320 mg, 0,25 mmol), bis(pinacolato) dibo (1,59 g, 12,5 mmol) và dimetylphen (50,5 mg, 0,49 mmol) vào ống được gắn kín dung tích 30 mL đã được xối sạch và duy trì bằng môi trường nitơ tro dung dịch của xyclopropanecarbonitril (1,0 g, 14,9 mmol) trong tetrahydrofuran (12,2 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 90°C trong 18 giờ và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký bằng etyl axetat/ete dầu mỏ (1:4) để tạo ra 2-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclopropan-1-cacbonitril dưới dạng dầu màu vàng nhạt (1 g, thô). Phản ứng này lặp lại 180 lần để tạo ra 180 g 2-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclopropan-1-cacbonitril dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

#### Bước 2: Kali 2-(trifloborat)xyclopropanecarbonitril

Bổ sung difloran kali (9,98 g, 129 mmol) trong  $\text{H}_2\text{O}$  (2 L) vào dung dịch của 2-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclopropan-1-cacbonitril (180 g, thô) trong metanol (4,5 L). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ và được cô trong chân không. Phần cặn được rửa bằng propan-2-on (6x1,5 L). Phần dịch lọc được cô trong chân không, được hoà tan bằng nước (5 L), và được rửa bằng DCM (3x3 L) và EA (3x3 L). Lớp nước được làm đông khô để tạo ra kali 2-(trifloborat)xyclopropanecarbonitril dưới dạng chất rắn màu trắng (151,9 g, 33% trong

hai bước).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , ppm):  $\delta$  0,88-0,82 (m, 1H), 0,76-0,72 (m, 1H), 0,59-0,51 (m, 1H), 0,03-0,10 (m, 1H).

### Bước 3: 5,6-diclopyridin-2-amin

Bổ sung *N*-closuxinimit (5,25 g, 39,3 mmol) vào dung dịch của 6-clopyridin-2-amin (5 g, 38,9 mmol) trong axetonitril (50 ml). Phản ứng này được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ  $80^\circ\text{C}$  và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký bằng ethyl axetat/ete dầu mỏ (1/3) để tạo ra 5,6-diclopyridin-2-amin (4 g, 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI):  $\text{M}+\text{H}^+ = 163,0$ .  $^1\text{HNMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 6,63 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 5,10 (brs, 2H).

### Bước 4: 6,7-Diclo-2-(clometyl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on:

Hỗn hợp của 5,6-diclopyridin-2-amin (4 g, 24,5 mmol), ethyl 4-clo-3-oxobutanoat (8,1 g, 49,2 mmol) và PPA (21 g, 182 mmol) được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ  $110^\circ\text{C}$ . Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (50 ml) và giá trị độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến 7 bằng natri hydroxit (1 mol/L). Dung dịch tạo ra được chiết bằng diclometan (3x200 ml) và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký bằng ethyl axetat/ete dầu mỏ (1/3) để tạo ra 6,7-diclo-2-(clometyl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (2 g, 31%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS (ESI):  $\text{M}+\text{H}^+ = 263,0$ .  $^1\text{HNMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,58 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,45 (s, 2H).

### Bước 5: 6,7-Diclo-2-[[5-clo-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

Bổ sung 5-clo-3-(triflometyl)-1H-pyrazol (519 mg, 3,04 mmol), kali iodua (317 mg, 1,91 mmol) và kali cacbonat (1,05 g, 7,60 mmol) vào dung dịch của 6,7-diclo-2-(clometyl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (1 g, 3,80 mmol) trong axetonitril (50 mL). Phản ứng này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ  $80^\circ\text{C}$ . Sau đó cô hỗn hợp phản ứng tạo ra trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký bằng ethyl axetat/ete dầu mỏ (1/9) để tạo ra 6,7-diclo-2-[[5-clo-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl]-4H-

pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (600 mg, 40%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI):  $M+H^+ = 397,1$ ;  $^1\text{HNMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,60 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,31 (s, 2H).

(1R,2R)-2-(7-clo-2-[[5-clo-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl]-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl)xyclopropan-1-cacbonitril và (1S,2R)-2-(7-clo-2-[[5-clo-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl]-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl)xyclopropan-1-cacbonitril

Bổ sung kali 2-(trifloborat)xyclopropancacbonitril (577 mg, 3,34 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxenpaladidiclorua (250 mg, 0,342 mmol) và kali phosphat (707 mg, 3,34 mmol) vào dung dịch của 6,7-diclo-2-[[5-clo-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (440 mg, 1,11 mmol) trong 1,4-dioxan/ $\text{H}_2\text{O}$  (6 mL/0,6 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ  $90^\circ\text{C}$  và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng etyl axetat/ete dầu mỏ (1/9) để tạo ra sản phẩm raxemic (100 mg, 21%). Sau đó, sản phẩm này được tinh chế bằng Chiral-Prep-HPLC theo các điều kiện sau: Cột, Chiralpak IC-3,  $0,46 \times 5\text{ cm}$ ,  $3\mu\text{m}$ ; pha động, Hex và EtOH (giữ 30,0% EtOH trong 8 phút); Thiết bị phát hiện, uv 254 nm để tạo ra hai chất đồng phân:

Chất đồng phân đối ảnh 1: (Thời gian lưu, 2,767 phút)(1R,2R)-2-(7-clo-2-[[5-clo-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl]-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl)xyclopropan-1-cacbonitril (42,3 mg, 9%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI):  $M+H^+ = 428,0$ ;  $^1\text{HNMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,52 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,32-3,24 (m, 1H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,57-1,50 (m, 1H), 1,28-1,22 (m, 1H).

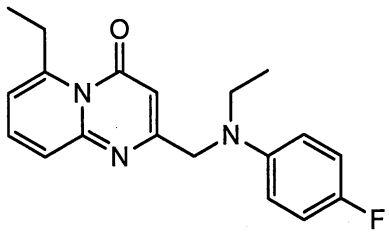
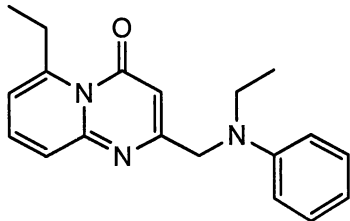
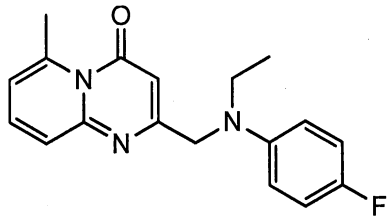
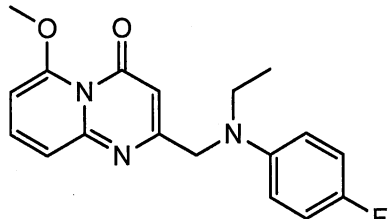
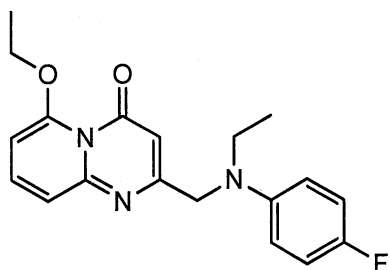
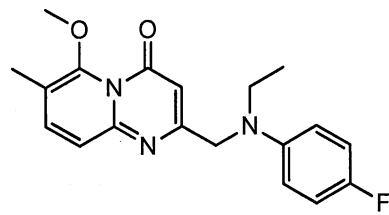
Chất đồng phân đối ảnh 2: và (Thời gian lưu, 4,082 phút) (1S,2S)-2-(7-clo-2-[[5-clo-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl]-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl)xyclopropan-1-cacbonitril dưới dạng chất rắn màu vàng (40,7 mg, 9%). LCMS (ESI):  $M+H^+ = 428,0$ ;  $^1\text{HNMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,54 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 4,8$

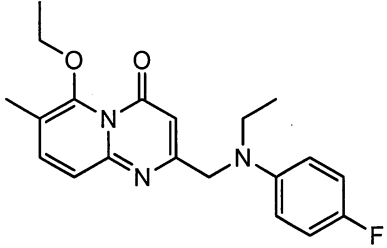
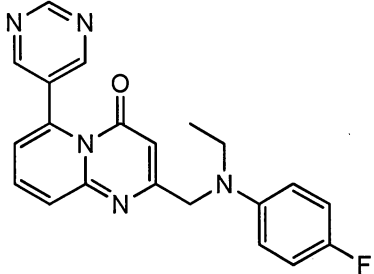
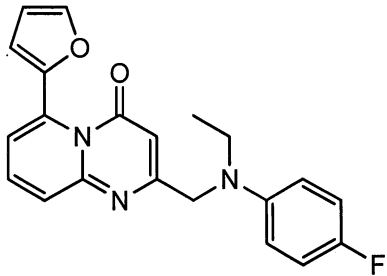
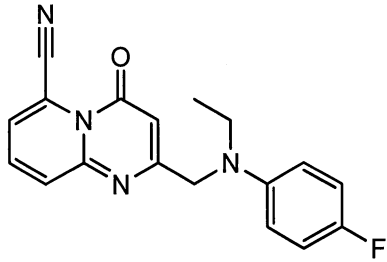
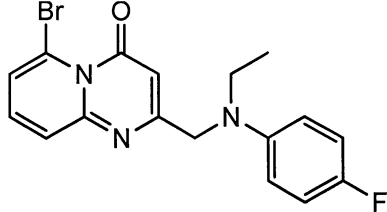
Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,32-3,25 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,57-1,51 (m, 1H), 1,27-1,20 (m, 1H).

Các hợp chất bổ sung được tạo ra theo quy trình trên được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây, cùng với giá trị EC<sub>50</sub> và % từ thử nghiệm dưới đây.

Bảng 1

|   | Công thức cấu trúc | Tên hợp chất                                                                                                                       | EC <sub>50</sub><br>(μM) | % tối đa |
|---|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------|
| 1 |                    | (1R,2R)-2-[7-chloro-2-[[5-chloro-3-(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl]methyl]-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropanecarbonitril | 0,0368                   | 136%     |
| 2 |                    | 7-metyl-2-[(N-metylanilino)metyl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on                                                                       |                          | 75%      |
| 3 |                    | 2-[(N-etylanilino)metyl]-7-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on                                                                       | 11,1                     | 122%     |
| 4 |                    | 2-[(N-etyl-4-flo-anilino)metyl]-7-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on                                                                | 5,2                      | 134%     |

|    |                                                                                     |                                                                                   |      |      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------|------|
| 5  |    | 6-ethyl-2-[(N-ethyl-4-fluorophenyl)methyl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one            | 6,4  | 134% |
| 6  |    | 6-ethyl-2-[(N-ethylphenyl)methyl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one                     | 11,5 | 138% |
| 7  |   | 2-[(N-ethyl-4-fluorophenyl)methyl]-6-methylpyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one           | 13,6 | 111% |
| 8  |  | 2-[(N-ethyl-4-fluorophenyl)methyl]-6-methoxypyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one          | 4,4  | 117% |
| 9  |  | 6-ethoxy-2-[(N-ethyl-4-fluorophenyl)methyl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one           | 5,0  | 120% |
| 10 |  | 2-[(N-ethyl-4-fluorophenyl)methyl]-6-methoxy-7-methylpyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one |      | 51%  |

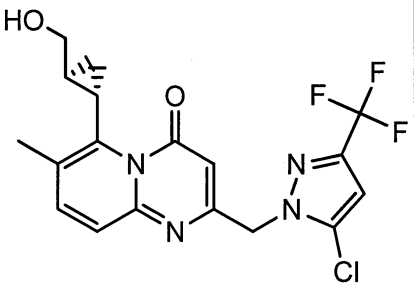
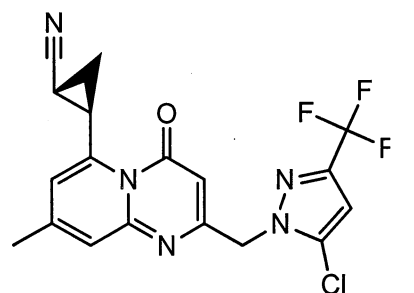
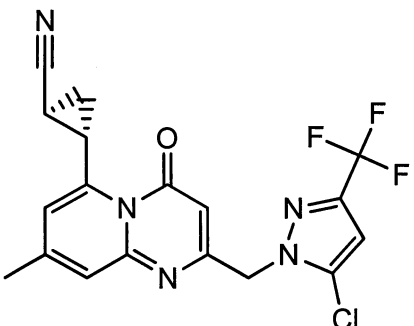
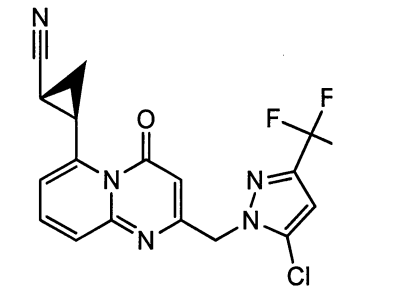
|    |                                                                                     |                                                                                                 |       |      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------|
| 11 |    | 6-ethoxy-2-[(N-ethyl-4-fluorophenyl)methyl]-7-methylpyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one                |       | 53%  |
| 12 |    | 2-[(N-ethyl-4-fluorophenyl)methyl]-6-pyrimidin-5-yl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one                | 6,4   | 161% |
| 13 |   | 2-[(N-ethyl-4-fluorophenyl)methyl]-6-(2-furyl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one                      | 0,371 | 172% |
| 14 |  | 2-[(N-ethyl-4-fluorophenyl)methyl]-4-oxo-6-cyano-1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one | 5,8   | 163% |
| 15 |  | 6-bromo-2-[(N-ethyl-4-fluorophenyl)methyl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one                          | 6,2   | 159% |

|    |  |                                                                                                               |      |      |
|----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|
| 16 |  | N-etyl-2-[(4-flophenoxy)metyl]-7-metyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamit                              | 3,6  | 159% |
| 17 |  | 2-[[5-xyclopropyl-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-N-etyl-7-metyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamit | 4,0  | 148% |
| 18 |  | 2-[[3-xyclopropyl-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-N-etyl-7-metyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamit | 16,2 | 122% |
| 19 |  | 2-[(3-xyano-2-flo-phenyl)metyl]-N-etyl-7-metyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamit                      |      | 65%  |
| 20 |  | 2-[[5-xyclopropyl-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-N-etyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamit         | 7,4  | 116% |

|    |  |                                                                                                        |  |     |
|----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----|
| 21 |  | 2-[(3-cyano-2-fluorophenyl)methyl]-N-ethyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamide                  |  | 43% |
| 22 |  | 2-[[2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-N,7-dimethyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamide |  | 69  |
| 23 |  | 2-[(3-chloro-2-fluorophenyl)methyl]-N,7-dimethyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamide            |  | 59  |
| 24 |  | 2-[(3-cyclopropyl-2-fluorophenyl)methyl]-N,7-dimethyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamide       |  | 67% |
| 25 |  | 2-[(3-cyano-2-fluorophenyl)methyl]-N,7-dimethyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamide             |  | 51% |
| 26 |  | 2-[(3-cyano-2-fluorophenyl)methyl]-3-fluoro-N,7-dimethyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamide    |  | 34% |

|    |  |                                                                                                                     |     |      |
|----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|
| 27 |  | 2-[(N-ethyl-4-fluorophenyl)methyl]-N,7-dimethyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamide                          | 2,7 | 162% |
| 28 |  | N-ethyl-7-methyl-4-oxo-2-[[3-(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl]methyl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamide              |     | 60%  |
| 29 |  | 2-[[5-(cyclopropyl)-3-(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl]methyl]-N,7-dimethyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamide | 5,9 | 147% |
| 30 |  | 2-[[3-(cyclopropyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl]methyl]-N,7-dimethyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamide |     | 101% |
| 31 |  | 2-[(3-chloro-2-fluorophenyl)methyl]-N,7-dimethyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamide                         |     | 48%  |

|    |  |                                                                                                                                           |       |      |
|----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------|
| 32 |  | 2-[[5-(cyclopropyl)-3-(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl]methyl]-N-ethyl-8-methyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamide                   |       | 136% |
| 33 |  | 2-[[5-(cyclopropyl)-3-(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl]methyl]-7-methyl-4-oxo-N-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamide   |       | 198% |
| 34 |  | (1S,2S)-2-[2-[[5-(chloro)-3-(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl]methyl]-7-methyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]cyclopropanecarbonitrile     | 25,5  | 99%  |
| 35 |  | (1R,2R)-2-[2-[[5-(chloro)-3-(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl]methyl]-7-methyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]cyclopropanecarbonitrile     | 0,077 | 132% |
| 36 |  | 2-[[5-(chloro)-3-(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl]methyl]-6-[(1R,2R)-2-(hydroxymethyl)cyclopropyl]-7-methyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4(1H)-one | 0,126 | 135% |

|    |                                                                                     | a]pyrimidin-4-on                                                                                                         |       |      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------|
| 37 |    | 2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-6-[(1S,2S)-2-(hydroxymetyl)xyclopropyl]-7-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on |       | 127% |
| 38 |    | (1R,2R)-2-[2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-8-metyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropanacbonitril  | 0,039 | 144% |
| 39 |   | (1S,2S)-2-[2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-8-metyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropanacbonitril  | 0,951 | 120% |
| 40 |  | (1R,2R)-2-[2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropanacbonitril          | 0,024 | 148% |

|    |  |                                                                                                                                    |       |      |
|----|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------|
| 41 |  | (1S,2S)-2-[2-[[5-chloro-3-(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl]methyl]-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropanecarbonitril          | 2,9   | 111% |
| 42 |  | (1S,2S)-2-[7-chloro-2-[[5-chloro-3-(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl]methyl]-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropanecarbonitril | 10,6  | 110% |
| 43 |  | 2-[2-[[3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl]methyl]-8-methyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropanecarbonitril         | 0,269 | 145% |
| 44 |  | 2-[2-[[3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl]methyl]-7-methyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropanecarbonitril         | 0,227 | 158% |

|    |  |                                                                                                                        |       |      |
|----|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------|
| 45 |  | (1R,2R)-2-[2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-7-flo-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropancacbonitril | 0,021 | 151% |
| 46 |  | (1S,2S)-2-[2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-7-flo-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropancacbonitril | 3,22  | 107% |
| 47 |  | 2-[2-[[3-clo-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-7-flo-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropancacbonitril         | 0,178 | 200% |
| 48 |  | 2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on                                                | 32,4  | 73%  |
| 49 |  | 6-axetyl-2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on                                       | 12,3  | 126% |

|    |  |                                                                                                                            |       |      |
|----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------|
| 50 |  | 6-acetyl-2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-7-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on                                  | 7,7   | 124  |
| 51 |  | 6-acetyl-2-[[3-clo-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-7-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on                                  | 9,1   | 114% |
| 52 |  | (1R,2R)-2-[2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-7-metoxi-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropanecarbonitril | 0,079 | 120% |
| 53 |  | (1S,2S)-2-[2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-7-metoxi-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropanecarbonitril |       | 100% |
| 54 |  | 6-clo-2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-8-(triflometyl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on                              | 24,7  | 150% |

|    |  |                                                                                                                                                       |       |      |
|----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------|
| 55 |  | 2-((3,5-dichloro-1H-pyrazol-1-yl)methyl)-7-methoxy-6-(2-methylcyclopropyl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one                                            | 0,102 | 116% |
| 56 |  | (1R,2R)-2-(2-((5-chloro-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl)-4-oxo-8-(trifluoromethyl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl)cyclopropanecarbonitrile | 0,123 | 142% |
| 57 |  | (1R,2R)-2-(2-((3,5-dichloro-1H-pyrazol-1-yl)methyl)-8-methyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl)cyclopropanecarbonitrile                            | 0,022 | 154% |

Các dữ liệu proton NMR và LCMS cho các hợp chất được chọn của Bảng 1 được đưa ra dưới đây, với số hợp chất dưới đây tương ứng với việc đánh số hợp chất trong Bảng 1:

Hợp chất 45, (1R,2R)-2-(2-((5-chloro-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl)-7-methyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl)cyclopropanecarbonitril: LCMS,  $m/z$  = 408  $[M+H]^+$ .  $^1\text{H}$ NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45-7,36 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,36-3,34 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,81-1,75 (m, 1H), 1,41-1,35 (m, 1H), 1,13-1,06 (m, 1H)

Hợp chất 69, (1R,2R)-2-[2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-7-metoxo-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropanacarbonitril: LCMS (ESI):  $M+H^+ = 424,0$ ;  $^1\text{H}$ NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,90 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 7,71 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,29-3,21 (m, 1H), 1,88-1,72 (m, 1H), 1,50-1,41 (m, 1H), 1,18-1,09 (m, 1H)

Hợp chất 73, 2-((3,5-diclo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-7-metoxo-6-(2-metylxcyclopropyl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on: LCMS (ESI):  $M+H^+ = 379,1$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,49 (d,  $J=9,6$  Hz, 1H), 7,41 (bs, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 1H), 1,20 (d,  $J=6,0$  Hz, 3H), 0,84-0,73 (m, 2H), 0,62-0,59 (m, 1H).

Hợp chất 74, (1R,2R)-2-(2-((5-clo-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-4-oxo-8-(triflometyl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl)xyclopropanacarbonitril: LCMS (ESI):  $M+H^+ = 462,0$ ;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,64 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,86-3,81 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,54-1,50 (m, 1H).

Hợp chất 75, (1R,2R)-2-(2-((3,5-diclo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl)xyclopropanacarbonitril, : LCMS (ESI):  $M+H^+ = 374,0$ ;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,88-3,82 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,49-1,44 (m, 1H).

#### Thử nghiệm 1: Thử nghiệm dựa trên tế bào

Các tế bào HEK sau khi chuyển nhiễm ổn định bằng hNR1 và hNR2A có thể cảm ứng với tetracyclin được gieo mầm vào các đĩa phủ poly-D-lysine có 384 lỗ, đáy trong suốt ( $2,5 \times 10^4$  tế bào trong một lỗ) trong môi trường thiết yếu tối thiểu (Minimum Essential Media) (MEM; không có L-) bao gồm  $7,5 \mu\text{g mL}^{-1}$  doxyxycyclin và  $500 \mu\text{M}$  (+)-ketamin. Các tế bào này được ủ ở nhiệt độ  $37^\circ\text{C}$  trong 5%  $\text{CO}_2$  trong 24 giờ. Để xác định sự thay đổi của nồng độ canxi trong dịch tế bào, môi trường gieo mầm tế bào

được loại bỏ và các tế bào này được ủ ở nhiệt độ 37°C trong 60 phút với 1X chất thử nằm trong bộ dụng cụ thử nghiệm canxi Becton Dickinson (Becton Dickinson Calcium Assay Kit) trong dung dịch muối cân bằng Hanks (Hanks Balanced Salt Solution (HBSS; w/o magie, bao gồm 1,8 mM canxi, 0,65 mg ml<sup>-1</sup> probenecid và 10 µM (+)-ketamin, độ pH=7,15) sau đó để cân bằng đến nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Đường cong nồng độ-hiệu quả cho các chất điều biến biến cấu dương (các PAM) được xây dựng bằng cách bổ sung các nồng độ khác nhau (với 30 µM glyxin và 300 nM L-glutamat (EC<sub>30</sub>)) vào các lỗ khác nhau trong HBSS. Sau 10 giây đọc kết quả cơ sở, các hợp chất được bổ sung vào và mức đơn vị phát quang tương đối tối đa (RFU) được đo trong khoảng thời gian hơn 5 phút. Các phản ứng được tính tỷ lệ so với đáp ứng tối đa ở 100 µM L-glutamat (100%) và ở 0 µM L-glutamat (0%). Trị số EC<sub>50</sub> được cung cấp cho các hợp chất đạt đến trạng thái bình ổn đáp ứng tối đa, và % tối đa (EC<sub>50</sub> (–)) chỉ khi không đạt đến trạng thái bình ổn.

Phương trình Hill bốn thông số được làm phù hợp với từng đường cong nồng độ-hiệu quả:

$$Y = S_0 + \frac{S_{inf} - S_0}{1 + \left(\frac{10^{\log AC_{50}}}{10^c}\right)^n}$$

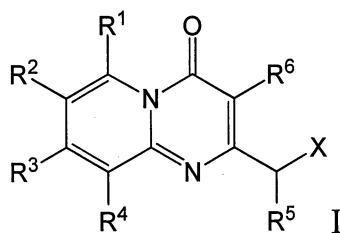
trong đó Y, S<sub>0</sub>, S<sub>inf</sub>, AC<sub>50</sub>, n và c lần lượt là hiệu quả, điểm tiệm cận dưới, điểm tiệm cận trên, điểm nằm giữa, các thông số về hệ số góc, và nồng độ.

Các dữ liệu cho các hợp chất được thử nghiệm trong thử nghiệm này được thể hiện ở trên trong Bảng 1.

Mặc dù sáng chế đã được mô tả bằng cách đưa ra các phương án cụ thể ở trên nhưng các phương án thay thế, các phương án cải biến và các phương án điều chỉnh của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng với người có hiểu biết trong lĩnh vực. Tất cả các phương án thay thế, các phương án cải biến và các phương án điều chỉnh đều được dự định là nằm trong phạm vi của sáng chế.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X là:

-O-Ar;

-NR<sup>a</sup>-Ar; hoặc

-Ar;

R<sup>1</sup> là:

hydro;

C<sub>1-6</sub>alkyl;

halo;

C<sub>1-6</sub>alkoxy;

xyano;

heteroaryl được chọn từ furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl và pyrimidinyl, từng nhóm có thể không được thể hoặc được thể một lần hoặc hai lần bằng R<sup>b</sup>;

-C(O)-NHR<sup>c</sup>;

$-\text{C}(\text{O})-\text{R}^c$ ; hoặc

cyclopropyl có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng  $\text{R}^d$ ;

$\text{R}^2$  là:

hydro;

$\text{C}_{1-6}$ alkyl;

$\text{C}_{1-6}$ alkoxy;

halo; hoặc

halo- $\text{C}_{1-6}$ alkyl;

$\text{R}^3$  là:

hydro;

$\text{C}_{1-6}$ alkyl;

$\text{C}_{1-6}$ alkoxy;

halo; hoặc

halo- $\text{C}_{1-6}$ alkyl;

$\text{R}^4$  là:

hydro; hoặc

$\text{C}_{1-6}$ alkyl;

$\text{R}^5$  là:

hydro; hoặc

C<sub>1-6</sub>alkyl; và

R<sup>6</sup> là:

hydro;

C<sub>1-6</sub>alkyl;

Ar là: phenyl hoặc pyrazolyl, mỗi nhóm có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng R<sup>e</sup>;

R<sup>a</sup> là:

hydro; hoặc

C<sub>1-6</sub>alkyl;

mỗi R<sup>b</sup> độc lập là:

C<sub>1-6</sub>alkyl;

halo;

halo-C<sub>1-6</sub>alkyl; hoặc

cyclopropyl;

R<sup>c</sup> là:

C<sub>1-6</sub>alkyl; hoặc

halo-C<sub>1-6</sub>alkyl;

R<sup>d</sup> là:

C<sub>1-6</sub>alkyl;

halo;

halo-C<sub>1-6</sub>alkyl;

hydroxy-C<sub>1-6</sub>alkyl;

C<sub>1-6</sub>alkoxy-C<sub>1-6</sub>alkyl; hoặc

xyano;

mỗi R<sup>c</sup> độc lập là:

C<sub>1-6</sub>alkyl;

halo;

halo-C<sub>1-6</sub>alkyl;

-NH-C(O)-R<sup>f</sup>;

xyano; hoặc

xyclopropyl; và

R<sup>f</sup> là furanyl, thienyl, pyrolyl, pyrazolyl hoặc imidazolyl;

với điều kiện là:

2-Benzyl-6-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on; và

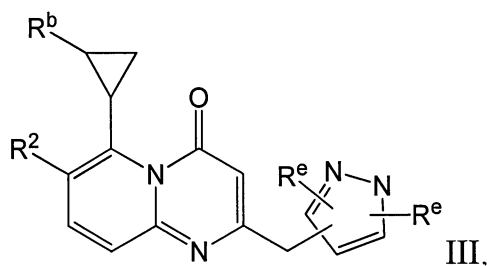
2-Benzyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

không được bao gồm.

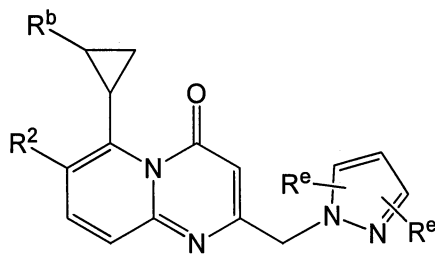
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X là Ar.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R<sup>1</sup> là: C<sub>1-6</sub>alkyl; halo; C<sub>1-6</sub>alkoxy; xyano; hoặc xyclopropyl có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng R<sup>d</sup>.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó  $R^1$  là xyclopropyl có thể không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng  $R^d$ .
5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó  $R^2$  là hydro, halo hoặc  $C_{1-6}$ alkyl.
6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó  $R^3$  là hydro,  $C_{1-6}$ alkyl hoặc halo- $C_{1-6}$ alkyl.
7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó  $R^4$  là hydro.
8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó  $R^5$  là hydro.
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó  $R^6$  là hydro.
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Ar là pyrazolyl được thế một lần hoặc hai lần bằng  $R^c$ .
11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Ar là 3-clo-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl.
12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi  $R^d$  độc lập là xyano,  $C_{1-6}$ alkyl hoặc hydroxy- $C_{1-6}$ alkyl.
13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó  $R^d$  là xyano.
14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi  $R^c$  độc lập là halo hoặc halo- $C_{1-6}$ alkyl.
15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất đã nêu có công thức III :

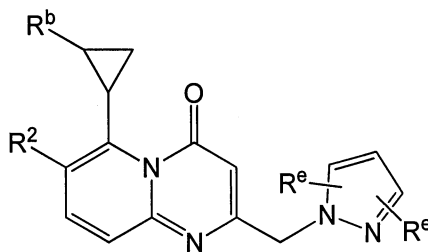


16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất đã nêu có công thức IV:



IV.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất đã nêu có công thức V:



V.

18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó  $R^d$  là xyano,  $C_{1-6}$ alkyl hoặc hydroxy- $C_{1-6}$ alkyl.

19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi  $R^c$  độc lập là halo hoặc halo- $C_{1-6}$ alkyl.

20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

(1R,2R)-2-[7-clo-2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropanecarbonitril;

7-metyl-2-[(N-metylanilino)metyl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-[(N-etylanilino)metyl]-7-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-[(N-etyl-4-flo-anilino)metyl]-7-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

6-etyl-2-[(N-etyl-4-flo-anilino)metyl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

6-etyl-2-[(N-etylanilino)metyl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-[(N-etyl-4-flo-anilino)metyl]-6-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-[(N-etyl-4-flo-anilino)metyl]-6-metoxi-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

- 6-etoxy-2-[(N-etyl-4-flo-anilino)metyl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
- 2-[(N-etyl-4-flo-anilino)metyl]-6-metoxy-7-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
- 6-etoxy-2-[(N-etyl-4-flo-anilino)metyl]-7-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
- 2-[(N-etyl-4-flo-anilino)metyl]-6-pyrimidin-5-yl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on,
- 2-[(N-etyl-4-flo-anilino)metyl]-6-(2-furyl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
- 2-[(N-etyl-4-flo-anilino)metyl]-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-cacbonitril;
- 6-bromo-2-[(N-etyl-4-flo-anilino)metyl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
- N-etyl-2-[(4-flophenoxy)metyl]-7-metyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamit;
- 2-[[5-xyclopropyl-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-N-etyl-7-metyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamit;
- 2-[[3-xyclopropyl-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-N-etyl-7-metyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamit;
- 2-[(3-xyano-2-flo-phenyl)metyl]-N-etyl-7-metyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamit;
- 2-[[5-xyclopropyl-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-N-etyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamit;
- 2-[(3-xyano-2-flo-phenyl)metyl]-N-etyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamit;
- 2-[[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]metyl]-N,7-dimetyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamit;
- 2-[(3-clo-2-flo-phenyl)metyl]-N,7-dimetyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamit;

2-[(3-xyclopropyl-2-flo-phenyl)metyl]-N,7-dimetyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamit;

2-[(3-xyano-2-flo-phenyl)metyl]-N,7-dimetyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamit;

2-[(3-xyano-2-flo-phenyl)metyl]-3-flo-N,7-dimetyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamit;

2-[(N-etyl-4-flo-anilino)metyl]-N,7-dimetyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamit;

N-etyl-7-metyl-4-oxo-2-[[3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamit;

2-[[5-xyclopropyl-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-N,7-dimetyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamit;

2-[[3-xyclopropyl-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-N,7-dimetyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamit;

2-[(3-clo-2-flo-phenyl)metyl]-3-flo-N,7-dimetyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamit;

2-[[5-xyclopropyl-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-N-etyl-8-metyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamit;

2-[[5-xyclopropyl-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-7-metyl-4-oxo-N-(2,2,2-trifloetyl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamit;

(1S,2S)-2-[2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-7-metyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropanacbonitril;

(1R,2R)-2-[2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-7-metyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropanacbonitril;

2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazo)-1-yl]metyl]-6-[(1R,2R)-2-(hydroxymetyl)xyclopropyl]-7-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-6-[(1S,2S)-2-(hydroxymetyl)xyclopropyl]-7-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

(1R,2R)-2-[2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-8-metyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropanacbonitril;

(1S,2S)-2-[2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-8-metyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropanacbonitril;

(1R,2R)-2-[2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropanacbonitril;

(1S,2S)-2-[2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropanacbonitril;

(1S,2S)-2-[7-clo-2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropanacbonitril;

2-[2-[[3-clo-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-8-metyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropanacbonitril;

2-[2-[[3-clo-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-7-metyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropanacbonitril;

(1R,2R)-2-[2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-7-flo-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropanacbonitril;

(1S,2S)-2-[2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-7-flo-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropanacbonitril;

2-[2-[[3-clo-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-7-flo-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropanacbonitril;

2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

6-axetyl-2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

6-axetyl-2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-7-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

6-axetyl-2-[[3-clo-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-7-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

(1R,2R)-2-[2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-7-metoxi-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropanacbonitril;

(1S,2S)-2-[2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-7-metoxi-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropanacbonitril;

6-clo-2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-8-(triflometyl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-((3,5-diclo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-7-metoxi-6-(2-metylxcyclopropyl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

(1R,2R)-2-(2-((5-clo-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-4-oxo-8-(triflometyl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl)xyclopropanacbonitril; và

(1R,2R)-2-(2-((3,5-diclo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl)xyclopropanacbonitril;

hoặc muối được dụng của nó.

21. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (1R,2R)-2-[7-clo-2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropanacbonitril hoặc muối được dụng của nó.

22. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (1R,2R)-2-[2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-7-metyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropancacbonitril hoặc muối được dụng của nó.
23. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (1R,2R)-2-[2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-8-metyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropancacbonitril hoặc muối được dụng của nó.
24. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (1R,2R)-2-[2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropancacbonitril hoặc muối được dụng của nó.
25. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (1R,2R)-2-[2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-7-flo-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropancacbonitril hoặc muối được dụng của nó.
26. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (1R,2R)-2-[2-[[5-clo-3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]metyl]-7-metoxo-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl]xyclopropancacbonitril hoặc muối được dụng của nó.
27. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (1R,2R)-2-(2-((5-clo-3-(triflometyl)-1H-pyrazo)-1-yl)metyl)-4-oxo-8-(triflometyl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-yl)xyclopropancacbonitril hoặc muối được dụng của nó.
28. Dược phẩm chứa: (a) lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, và (b) chất mang được dụng.