



(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)



1-0028203

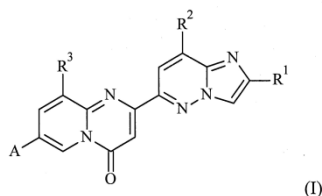
(51)⁷ C07D 487/04; C07D 519/00; A61K
31/5025; A61P 21/00

(13) B

- (21) 1-2016-04365 (22) 11/05/2015
(86) PCT/EP2015/060343 11/05/2015 (87) WO 2015/173181 19/11/2015
(30) 61/993,839 15/05/2014 US
(45) 25/05/2021 398 (43) 25/04/2017 349A
(73) 1. F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland
2. PTC THERAPEUTICS INC. (US)
100 Corporate Court, South Plainfield, New Jersey 07080-2449, United States of America
(72) RATNI, Hasane (FR); GREEN, Luke (GB); NARYSHKIN, Nikolai A. (US);
WEETALL, Marla L. (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT DÙNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH TEO CƠ TỦY SỐNG VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

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

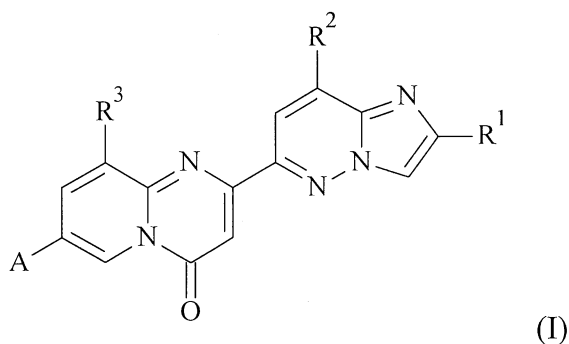


trong đó A, R¹, R² và R³ là như được mô tả ở đây, cũng như các muối dược dụng của chúng. Ngoài ra, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất có công thức (I) và dược phẩm chứa chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất là các chất điều biến quá trình ghép exon của gen SMN2, quy trình điều chế chúng, được phẩm chứa chúng để điều trị bệnh teo cơ tủy sống (spinal muscular atrophy - SMA).

Cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I)



trong đó A, R¹, R² và R³ là như được mô tả ở đây, và các muối dược dụng của chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Teo cơ tủy sống (SMA), theo nghĩa rộng nhất, mô tả một tập hợp của các bệnh của hệ thần kinh trung ương (CNS) có tính di truyền và mắc phải được đặc trưng bởi việc mất neuron vận động tiến triển trong tủy sống và cuống não, gây yếu cơ và teo cơ. Dạng phổ biến nhất của SMA thường do các đột biến trong gen neuron vận động sống sót (Survival Motor Neuron-SMN) gây ra và biểu hiện nhiều triệu chứng nghiêm trọng ảnh hưởng từ trẻ sơ sinh cho tới người lớn (*Crawford and Pardo, Neurobiol. Dis., 1996, 3:97*).

SMA ở trẻ sơ sinh là dạng nghiêm trọng nhất của bệnh rối loạn thoái hóa thần kinh này. Các triệu chứng bao gồm cơ yếu, cơ mềm, khóc yếu, trương yếu ớt hoặc có xu hướng nằm, khó bú hoặc nuốt, tích tụ các sản phẩm tiết của cơ thể trong phổi hoặc họng, khó ăn và nguy cơ nhiễm khuẩn đường hô hấp tăng. Chân có xu hướng yếu hơn tay và có thể không đạt được các mốc đánh dấu sự phát triển như ngóc được đầu hoặc lẫy. Nhìn chung, các triệu chứng này xuất hiện càng sớm thì thời gian sống càng bị rút

ngắn lại. Do các tế bào thần kinh vận động bị tổn thương nên càng về sau các triệu chứng xuất hiện càng sớm. Dạng nghiêm trọng của bệnh này gây tử vong và tất cả các dạng khác đều chưa có cách chữa trị. Thời gian mắc bệnh SMA liên quan trực tiếp đến tốc độ tổn thương của các tế bào thần kinh vận động và mức độ trầm trọng của thể trạng yếu sau đó. Trẻ mắc dạng nghiêm trọng của SMA thường không chống đỡ nổi các bệnh của đường hô hấp do cơ hỗ trợ việc hít thở yếu đi. Trẻ em mắc dạng trung bình của SMA thường sống lâu hơn mặc dù chúng cần được điều trị tích cực, nhất là các dạng ở giai đoạn cuối trầm trọng hơn của phổ bệnh. Phổ lâm sàng của các rối loạn SMA đã được chia làm 5 nhóm dưới đây:

- (a) SMA Typ 0 (SMA bào thai) là dạng trầm trọng nhất của bệnh và bắt đầu trước khi sinh. Thông thường, triệu chứng đầu tiên của SMA Typ 0 là bào thai giảm vận động, triệu chứng này có thể quan sát được trong khoảng từ tuần thứ 30 đến 36 của thai kỳ. Sau khi sinh, những trẻ sơ sinh này ít vận động và khó nuốt và thở.
- (b) SMA Typ 1 (SMA ở trẻ sơ sinh hoặc bệnh Werdnig-Hoffmann) thể hiện các triệu chứng giữa tháng thứ 0 đến tháng thứ 6. Dạng này của SMA cũng rất trầm trọng. Bệnh nhân không thể ngồi, và thường tử vong trong vòng 2 năm đầu đời khi không trợ thở.
- (c) SMA Typ 2 (SMA trung gian) có độ tuổi khởi phát là 7-18 tháng. Các bệnh nhân có thể ngồi mà không cần hỗ trợ, nhưng vẫn không thể đứng hoặc đi lại khi không có sự hỗ trợ. Tiên lượng bệnh trong nhóm này phụ thuộc rất lớn vào mức độ liên quan của đường thở.
- (d) SMA Typ 3 (SMA ở thanh thiếu niên hoặc bệnh Kugelberg-Welander) thường được chẩn đoán sau 18 tháng. Các cá thể mắc SMA typ 3 có khả năng tự đi lại vào một thời điểm nhất định trong thời gian mắc bệnh nhưng thường phải ngồi xe lăn khi trẻ hoặc khi trưởng thành.
- (e) SMA Typ (SMA khởi phát ở người lớn). Tình trạng ốm yếu thường bắt đầu ở cuối giai đoạn thanh niên xuất hiện ở lưỡi, tay, hoặc chân, sau đó tiến triển sang các cơ quan khác của cơ thể. Tiến trình mắc SMA ở người lớn thường diễn ra chậm hơn nhiều và thường ít ảnh hưởng hoặc không có ảnh hưởng tới kỳ vọng sống.

Gen SMN đã được lập bản đồ bằng các phân tích liên kết được tiến hành với vùng tạo phức trong nhiễm sắc thể 5q. Ở người, vùng này chứa khoảng 500 nghìn cặp bazơ, sao chép nghịch đảo, dẫn tới hai bản sao của gen SMN gần giống nhau. SMA được tạo ra bằng cách đột biến hoặc loại bỏ vô hoạt bản sao lặp lại của gen này (SMN1) ở cả hai nhiễm sắc thể, dẫn tới việc làm mất chức năng của gen SMN1. Tuy nhiên, tất cả các bệnh nhân đều có bản sao của gen này (SMN2) ở tâm động, và số lượng bản sao của gen SMN2 ở các bệnh nhân SMA thường tỷ lệ nghịch với mức độ nghiêm trọng của bệnh; nghĩa là, bệnh nhân mắc SMA ít nghiêm trọng hơn sẽ có số lượng bản sao SMN2 nhiều hơn. Tuy nhiên, SMN2 không có khả năng bù đắp hoàn toàn cho việc mất chức năng của SMN1 do việc tách exon 7 theo cách chuyển đổi do đột biến không chuyển vị trí từ C sang T ở exon 7. Kết quả là, phần lớn sản phẩm phiên mã được tạo ra từ SMN2 thiếu exon 7 ($\Delta 7$ SMN2), và mã hóa cho protein SMN bị cắt mà có chức năng bị suy giảm và bị phân hủy nhanh chóng.

Protein SMN được cho là có vai trò nhất định trong quá trình xử lý và chuyển hóa ARN, nó có chức năng rất đặc trưng đó là điều biến quá trình lắp ráp các nhóm đặc hiệu của phức chất ARN-protein, được gọi là các snRNP. SMN có thể có các chức năng khác trong các tế bào thần kinh vận động, tuy nhiên vai trò của nó trong việc ngăn cản quá trình thoái hóa có chọn lọc các tế bào thần kinh vận động vẫn chưa được làm xác định rõ.

Trong hầu hết các trường hợp, SMA được chẩn đoán dựa trên các triệu chứng lâm sàng và thông qua sự có mặt của ít nhất một bản sao xét nghiệm kiểm tra gen SMN1. Tuy nhiên, có khoảng 5% các trường hợp mắc SMA là do có đột biến ở các gen chứ không phải do việc vô hoạt gen SMN1, một số gen đã biết và một số khác thì chưa xác định được. Trong một số trường hợp, khi việc xét nghiệm kiểm tra gen SMN1 không khả thi hoặc kết quả không cho thấy có sự bất thường thì các xét nghiệm khác như đo tín hiệu điện cơ (electromyography - EMG) hoặc sinh thiết cơ có thể được chỉ định.

Hiện nay, việc chăm sóc y tế cho các bệnh nhân mắc SMA vẫn hạn chế ở liệu pháp hỗ trợ bao gồm trợ thở, chăm sóc dinh dưỡng và phục hồi chức năng; hiện chưa có thuốc đã biết nào điều trị tận gốc bệnh này. Liệu pháp hiện nay cho SMA bao gồm ngăn ngừa và quản lý các tác dụng phụ của việc mất tế bào thần kinh vận động mạn

tính. Vấn đề chính cần quản lý trong SMA Typ 1 là ngăn ngừa và điều trị sớm các vấn đề liên quan đến phổi, mà thường là nguyên nhân gây tử vong ở hầu hết các trường hợp. Khi một số trẻ sơ sinh mắc SMA phát triển thành người lớn, những đối tượng mắc SMA typ 1 sẽ có tuổi thọ ít hơn 2 năm.

Một vài mô hình chuột mắc SMA đã được phát triển. Cụ thể, mô hình SMN delta exon 7 ($\Delta 7$ SMN) (*Le et al., Hum. Mol. Gent., 2005, 14:845*) mang cả gen SMN2 lẫn một vài bản sao của $\Delta 7$ SMN2 cADN và có nhiều đặc tính kiểu hình của SMA Typ 1. Mô hình $\Delta 7$ SMN có thể được dùng cho cả các nghiên cứu về sự biểu hiện của SMN2 lẫn việc đánh giá chức năng vận động và sống sót. Mô hình chuột C/C-alen (*Jackson Laboratory strain #008714, The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME*) tạo ra mô hình bệnh SMA ít trầm trọng hơn, với chuột có mức ARN thông tin có chiều dài đầy đủ SMN2 (FL SMN2) lẫn protein SMN. Kiểu hình C/C-alen ở chuột có gen SMN2 và gen lai mSMN1-SMN2 gen mà đã trải qua quá trình tách intron chuyển đổi, nhưng không thể hiện dấu hiệu yếu cơ. Mô hình chuột C/C-alen được sử dụng cho các nghiên cứu về sự biểu hiện gen SMN2.

Dựa trên kết quả về việc nâng cao nhận thức về cơ sở di truyền và sinh lý bệnh của SMA, một vài phương pháp đã được khai thác nhưng chưa có phương thức nào thực sự đem lại hiệu quả trong lâm sàng.

Việc thay thế gen SMN1, sử dụng các vectơ phân phối virus, và thay thế tế bào sử dụng các tế bào mầm SMN1^{+/+} đã biệt hóa, đã cho thấy hiệu quả trên các mô hình động vật mắc SMA. Tuy nhiên, cần phải nghiên cứu sâu hơn để xác định độ an toàn và đáp ứng miễn dịch và để đáp ứng yêu cầu về việc bắt đầu điều trị ở giai đoạn bào thai trước khi có thể áp dụng các phương pháp này trên người.

Việc hiệu chỉnh việc tách intron chuyển đổi của SMN2 ở các tế bào đã nuôi cấy cũng đã thành công nhờ sử dụng các axit nucleic tổng hợp làm chất điều trị: (i) các oligonucleotit đối nghĩa nhắm đích vào các yếu tố trình tự đích trong dạng tiền mARN của SMN2 và dịch chuyển kết quả phản ứng tách intron về phía tạo ra các ARN thông tin SMN2 có chiều dài đầy đủ (*Passini et al., Sci. Transl. Med., 2011, 3:72ral8*; và, *Hua et al., Nature, 2011, 478:123*) và (ii) tách intron chuyển vị trí đối với các phân tử ARN mà sẽ tạo ra trình tự ARN đầy đủ chức năng thay thế cho mảnh bị đột biến trong

quá trình tách intron và tạo ra ARN thông tin SMN1 có chiều dài đầy đủ (*Coady and Lorson, J Neurosci., 2010, 30:126*).

Một phương pháp khác đã được phát triển bao gồm tìm kiếm các dược chất có tác dụng làm tăng mức SMN, tăng cường chức năng của SMN lên mức dư thừa hoặc bù đắp các chức năng bị mất của nó. Các aminoglycosit đã được chỉ ra là làm tăng sự biểu hiện của protein SMN đã làm ổn định và được tạo ra từ $\Delta 7$ SMN2 mRNA bằng cách thúc đẩy quá trình đọc qua dịch mã đối với condon ngừng khác thường nhưng có hệ thần kinh trung ương có độ thẩm kém và có độc tính sau khi dùng liều lặp lại. Các hóa chất trị liệu như aclarubixin, đã được chỉ ra là làm tăng protein SMN trong nuôi cấy tế bào; tuy nhiên profin độc tính của các dược chất này hạn chế việc sử dụng lâu dài ở các bệnh nhân SMA. Một số thuốc đang được nghiên cứu lâm sàng dùng để điều trị SMA bao gồm các chất hoạt hóa quá trình phiên mã như các chất ức chế histon deacetylaza ("HDAC") (ví dụ, các butyrat, axit valproic, và hydroxyure), và các chất làm ổn định mRNA (chất ức chế loại mũ của mRNA, RG3039 từ Repligen), mục đích là làm tăng lượng ARN tổng số được dịch mã từ gen SMN2. Tuy nhiên, việc sử dụng các chất ức chế HDAC hoặc các chất làm ổn định ARN thông tin nêu trên không giải quyết được nguyên nhân gây ra SMA và có thể làm tăng toàn bộ việc dịch mã và biểu hiện gen kèm theo phát sinh các vấn đề về độ an toàn ở người.

Theo một cách thức khác, các chất bảo vệ thần kinh như Olesoxim đã được chọn để nghiên cứu. Các cách thức này không tập trung vào SMN để điều trị SMA, thay vào đó nó được khai thác để bảo vệ các tế bào thần kinh vận động thiếu hụt SMN tránh thoái hóa.

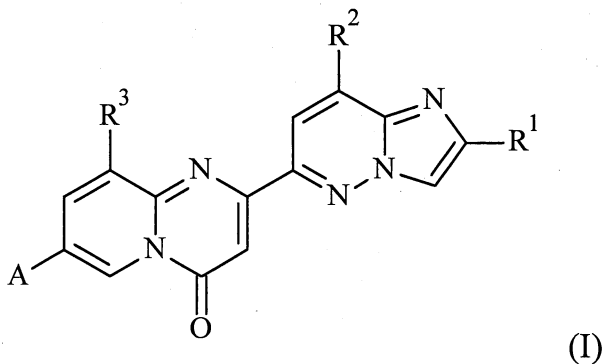
Một hệ thống đã được thiết kế dùng để xác định các hợp chất mà làm tăng việc lồng ghép exon 7 của SMN vào trong ARN được phiên mã từ gen SMN2 và một số benzoxazol và benzoisoxazol đã xác định bằng hệ thống này được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số *WO2009/151546A1*. Hệ thống được thiết kế để xác định các hợp chất gây chuyển khung ribosom để tạo ra protein SMN ổn định từ $\Delta 7$ SMN2 mRNA và một số hợp chất isoindolinon được xác định bằng hệ thống này đã được mô tả trong công bố đơn quốc tế số *WO2010/019236A1* và *WO2013/119916A2*.

Mặc dù quá trình hiểu biết về cơ sở di truyền và sinh lý bệnh của SMA đã có những tiến triển nhất định nhưng vẫn có nhu cầu xác định các hợp chất làm thay đổi

tiến trình của bệnh teo cơ tủy sống, một trong các bệnh thần kinh có mức độ nguy hiểm nhất đối với trẻ nhỏ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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



trong đó A, R¹, R² và R³ là như được mô tả ở đây, và các muối được dụng của chúng. Các hợp chất này là các chất điều biến quá trình ghép exon của gen SMN2, quy trình điều chế chúng, được phẩm chứa chúng để điều trị bệnh teo cơ tủy sống.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi được xác định khác đi, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng trong bản mô tả này có cùng nghĩa với nghĩa thường được hiểu bởi người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực liên quan hiểu. Tất cả các phương pháp và nguyên liệu đều tương tự hoặc tương đương với các phương pháp và nguyên liệu được mô tả ở đây có thể được dùng trong thực hành hoặc thử nghiệm sáng chế, các phương pháp và nguyên liệu thích hợp sẽ được mô tả ở đây.

Tất cả các công bố, đơn yêu cầu cấp patent, các patent và các tài liệu viện dẫn khác nêu ở đây được đưa vào đây bằng cách viện dẫn tới toàn bộ nội dung của chúng.

Danh pháp được sử dụng trong đơn này là danh pháp dựa trên hệ thống danh pháp IUPAC trừ khi có quy định khác.

Bất kỳ một hóa trị thiếu nào xuất hiện trên nguyên tử cacbon, oxy, lưu huỳnh hoặc nitơ trong các cấu trúc được nêu ở đây đều chỉ sự có mặt của hydro, trừ khi có quy định khác.

Các định nghĩa được mô tả trong bản mô tả này sẽ được áp dụng cho các thuật ngữ bất kể các thuật ngữ quan tâm này đứng một mình hoặc ở dạng kết hợp với các thuật ngữ khác. Sáng chế cũng dự định rằng các định nghĩa được sử dụng trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp thêm để tạo ra các tổ hợp có liên quan về mặt hóa học, ví dụ như “heteroxycloalkylaryl”, “haloalkylheteroaryl”, “arylalkylheteroxycloalkyl”, hoặc “alkoxyalkyl”. Thành viên cuối cùng trong tổ hợp này sẽ là gốc liên kết với phần còn lại của phân tử đó. Các thành viên khác trong tổ hợp này sẽ gắn vào gốc liên kết theo trật tự ngược so với trình tự của các ký tự, ví dụ, tổ hợp amino-C₁₋₇-alkyl sẽ chỉ C₁₋₇-alkyl được thế bằng amino, hoặc ví dụ, tổ hợp arylalkylheteroxycloalkyl chỉ gốc heteroxycloalkyl được thế bằng alkyl mà được thế bằng aryl.

Thuật ngữ “gốc” chỉ nguyên tử hoặc nhóm các nguyên tử liên kết hóa học gắn với một nguyên tử hoặc phân tử khác thông qua một hoặc nhiều liên kết hóa học, theo đó tạo ra một phần của một phân tử. Ví dụ, các thành phần thay đổi A, R¹, R² và R³ trong công thức (I) chỉ các nhóm gắn với cấu trúc nhân có công thức (I) bằng liên kết đồng hóa trị.

Khi thể hiện số lượng các phần tử thế, thuật ngữ “một hoặc nhiều” chỉ khoảng bao gồm từ một phần tử thế đến số lượng phần tử thế lớn nhất có thể có, nghĩa là thay thế một nguyên tử hydro cho tới thay thế toàn bộ các nguyên tử hydro bằng các phần tử thế.

Thuật ngữ “tùy ý” chỉ sự kiện hoặc hiện tượng được mô tả phía sau có thể nhưng cần không xảy ra, và phần mô tả này sẽ bao gồm các trường hợp trong đó sự kiện hoặc hiện tượng xảy ra và các trường hợp sự kiện hoặc hiện tượng đó không xảy ra.

Thuật ngữ “phần tử thế” chỉ nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử thay thế nguyên tử hydro trong phân tử gốc.

Thuật ngữ “được thế” chỉ việc một nhóm cụ thể mang một hoặc nhiều phần tử thế. Khi nhóm bất kỳ có thể mang nhiều phần tử thế và nhiều loại phần tử thế có thể có được cung cấp thì phần tử thế này được chọn một cách độc lập và không cần phải giống nhau. Thuật ngữ “không được thế” có nghĩa là nhóm cụ thể đã nêu không mang phần tử thế. Thuật ngữ “tùy ý được thế” chỉ một nhóm cụ thể đã nêu không được thế

hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế có thể có. Khi chỉ số phần tử thế, thuật ngữ “một hoặc nhiều” chỉ khoảng bao gồm từ một phần tử thế đến số lượng phần tử thế lớn nhất có thể có, nghĩa là thay thế một nguyên tử hydro cho tới thay thế toàn bộ các nguyên tử hydro bằng các phân tử thế.

Thuật ngữ “(các) hợp chất theo sáng chế này” và “(các) hợp chất theo sáng chế” chỉ các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này và các chất đồng phân lập thể, các tautome, các solvat, và các muối (ví dụ, các muối được dụng) của chúng.

Khi các hợp chất theo sáng chế ở dạng chất rắn thì người có kỹ năng trong lĩnh vực tương ứng sẽ hiểu rằng các hợp chất này và các solvat và các muối của chúng, có thể tồn tại ở các dạng rắn khác nhau, cụ thể là các dạng tinh thể khác nhau, tất cả các dạng này đều nằm trong phạm vi của sáng chế và có các công thức đã nêu cụ thể ở đây.

Thuật ngữ “các muối được dụng” chỉ các muối chỉ các muối không có hoạt tính sinh học hoặc theo cách khác là không có hoạt tính mong muốn. Muối được dụng bao gồm cả các muối cộng axit và các muối cộng bazơ.

Thuật ngữ “các muối cộng axit được dụng” chỉ muối được dụng được tạo thành với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit carbonic, axit phosphoric, và các axit hữu cơ được lựa chọn từ các nhóm axit hữu cơ béo, vòng béo, thơm, thơm béo, dị vòng, vòng cacbon, và sulfonic như axit formic, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit gluconic, axit lactic, axit pyruvic, axit oxalic, axit malic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit aspartic, axit ascorbic, axit glutamic, axit anthranilic, axit benzoic, axit xinnamic, axit mandelic, axit embonic, axit phenylaxetic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, và axit salixylic.

Thuật ngữ “muối cộng bazơ được dụng” chỉ các muối được dụng được tạo thành với bazơ hữu cơ hoặc bazơ vô cơ. Các ví dụ về các bazơ vô cơ được dụng bao gồm các muối của natri, kali, amoni, canxi, magie, sắt, kẽm, đồng, mangan, và nhôm. Các muối thu được từ các bazơ hữu cơ không độc được dụng bao gồm các muối của amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin được thế bao gồm các amin được thế xuất hiện trong tự nhiên, các amin vòng và các nhựa trao đổi ion bazơ như isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, 2-diethylaminoetanol,

trimetamin, dicyclohexylamin, lysin, arginin, histidin, cafein, procain, hydrabamin, cholin, betain, etylendiamin, glucosamin, metylglucamin, theobromin, purin, piperizin, piperidin, N-etylpiperidin, và các nhựa polyamin.

Các định nghĩa và quy ước liên quan đến hóa học lập thể được dùng ở đây thường tuân theo tài liệu: S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; và Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Trong phần mô tả các hợp chất có tính quang hoạt, tiếp đầu ngữ D và L, hoặc R và S, được dùng để chỉ cấu hình tuyệt đối của phân tử so với (các) tâm của nó. Phân tử sẽ được gắn vào tâm đối xứng đang xem xét sẽ được xếp hạng theo Quy định về trình tự của Cahn, Ingold and Prelog. (Cahn et al. Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511). Các tiếp đầu ngữ D và L hoặc (+) và (-) được sử dụng để biểu thị dấu hiệu quay mặt phẳng ánh sáng phân cực của hợp chất, với (-) hoặc L biểu thị rằng hợp chất này quay trái. Hợp chất được thêm tiếp đầu ngữ (+) hoặc D sẽ quay phải.

Thuật ngữ "tâm không đối xứng" chỉ nguyên tử cacbon liên kết với bốn phân tử khác không giống nhau. Thuật ngữ "không đối xứng" chỉ khả năng không chồng khít lên nhau với ảnh gương, trong khi đó thuật ngữ "đối xứng" chỉ các phương án trong đó các ảnh qua gương chồng khít lên nhau. Các phân tử không đối xứng sẽ có tính quang hoạt, nghĩa là chúng có khả năng quay quanh mặt phẳng của ánh sáng phân cực.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có một hoặc nhiều tâm không đối xứng và có thể tồn tại ở dạng các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết quang học, hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh ví dụ như các raxemat, tùy ý là các chất đồng phân không đối quang tinh khiết quang học, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang, raxemic không đối quang, hoặc hỗn hợp các raxemat không đối quang. Bất cứ khi nào tâm không đối xứng có mặt trong cấu trúc hóa học thì đều dự định rằng tất cả các đồng phân lập thể gắn với tâm không đối xứng này sẽ được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ "halo", "halogen", và "halogenua" được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả này và chỉ flo, clo, brom, hoặc iot. Một ví dụ cụ thể về halogen là flo.

Thuật ngữ “alkyl” chỉ nhóm hydrocacbon đơn hóa trị, mạch thẳng hoặc phân nhánh bão hòa có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon. Theo các phương án cụ thể, alkyl có từ 1 đến 7 nguyên tử cacbon, và theo các phương án cụ thể là có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, hoặc tert-butyl. Các ví dụ cụ thể cho alkyl là metyl và etyl.

Thuật ngữ “haloalkyl” chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một nguyên tử hydro của nhóm alkyl này được thay thế bằng các nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau, cụ thể là các nguyên tử flo. Các ví dụ về haloalkyl bao gồm monoflo-, diflo- hoặc triflo-metyl, -etyl hoặc -propyl, ví dụ 3,3,3-triflopropyl, 2-floetyl, 2,2,2-trifloetyl, flometyl, hoặc triflometyl và các nhóm tương tự. Thuật ngữ “perhaloalkyl” chỉ nhóm alkyl, trong đó tất cả các nguyên tử hydro của nhóm alkyl này được thay thế bằng các nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau.

Thuật ngữ “hệ vòng hai vòng” chỉ hai vòng dung hợp với nhau thông qua một liên kết đơn hoặc đôi dùng chung (hệ vòng hai vòng bổ sung), thông qua một chuỗi gồm ba hoặc nhiều hơn ba nguyên tử dùng chung (hệ vòng hai vòng bắc cầu) hoặc thông qua một nguyên tử dùng chung (hệ vòng hai vòng spiro). Hệ vòng hai vòng có thể bão hòa, bão hòa một phần, chưa bão hòa, hoặc thơm. Các hệ vòng hai vòng có thể bao gồm các nguyên tử khác loại được lựa chọn từ N, O và S.

Thuật ngữ “xycloalkyl” chỉ nhóm hydrocacbon bão hòa đơn vòng hoặc hai vòng bao gồm từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon trong vòng. Theo các phương án cụ thể, xycloalkyl chỉ nhóm hydrocacbon đơn hóa trị bão hòa đơn vòng có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon trong vòng. Hai vòng có nghĩa là bao gồm hai vòng cacbon bão hòa có một hoặc nhiều nguyên tử cacbon dùng chung. Các nhóm xycloalkyl cụ thể là nhóm đơn vòng. Các ví dụ về nhóm xycloalkyl đơn vòng là xyclopropyl, xyclobutanyl, xyclopentyl, xyclohexyl hoặc xycloheptyl. Các ví dụ về xycloalkyl hai vòng là bixyclo[2.2.1]heptanyl, hoặc bixyclo[2.2.2]octanyl. Một ví dụ cụ thể về xycloalkyl là xyclopropyl.

Thuật ngữ “heteroxycloalkyl” chỉ hệ vòng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 3 đến 9 nguyên tử trong vòng, chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại trong vòng được lựa chọn từ N, O và S, nguyên tử trong vòng còn lại là cacbon. Theo các phương án cụ thể, heteroxycloalkyl là hệ vòng một vòng

đơn hóa trị bão hòa có từ 4 đến 7 nguyên tử trong vòng, chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại trong vòng được lựa chọn từ N, O và S, nguyên tử còn lại trong vòng là cacbon. Các ví dụ về heteroxycloalkyl đơn vòng bão hòa là aziridinyl, oxiranyl, azetidiny, oxetanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydro-thienyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, thiazolidinyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, 1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl, azepanyl, diazepanyl, homopiperazinyl, hoặc oxazepanyl. Các ví dụ về heteroxycloalkyl hai vòng bão hòa là 8-aza-bixyclo[3.2.1]octyl, quinuclidinyl, 8-oxa-3-aza-bixyclo[3.2.1]octyl, 9-aza-bixyclo[3.3.1]nonyl, 3-oxa-9-aza-bixyclo[3.3.1]nonyl, hoặc 3-thia-9-aza-bixyclo[3.3.1]nonyl. Các ví dụ về heteroxycloalkyl không bão hòa một phần là dihydrofuryl, imidazolinyl, dihydro-oxazolyl, tetrahydro-pyridinyl, hoặc dihydropyranyl. Các ví dụ cụ thể về heteroxycloalkyl là 1,4-diazepanyl, hexahydropyrol[1,2-a]pyrazinyl, piperidinyl, piperazinyl và pyrrolidinyl. Ví dụ cụ thể khác về heteroxycloalkyl là hexahydropyrol[1,2-a]pyrazinyl và piperazinyl.

Thuật ngữ “N-heteroxycloalkyl” chỉ gốc heteroxycloalkyl chứa ít nhất một nguyên tử nitơ trong vòng và trong đó điểm gắn của gốc heteroxycloalkyl với phần còn lại của phân tử này là thông qua nguyên tử nitơ trong vòng. Các ví dụ cụ thể về N-heteroxycloalkyl là 1,4-diazepanyl, hexahydropyrol[1,2-a]pyrazinyl, piperidinyl, piperazinyl và pyrrolidinyl. Các ví dụ cụ thể hơn về N-heteroxycloalkyl là hexahydropyrol[1,2-a]pyrazinyl và piperazinyl.

Thuật ngữ “độ kiềm” khi đề cập đến một hợp chất sẽ được biểu thị ở đây bằng âm của giá trị $\log_{10}$ của hằng số axit ($pK_a = -\log K_a$). pK_a của axit liên hợp càng lớn thì bazơ này càng mạnh ($pK_a + pK_b = 14$). Trong bản mô tả này, nguyên tử hoặc nhóm chức được thể hiện là “có tính bazơ” nếu nó thích hợp để nhận proton và nếu pK_a theo tính toán của axit liên hợp bằng ít nhất là 7, đặc biệt hơn nếu pK_a theo tính toán của axit liên hợp bằng ít nhất là 7,8, đặc biệt nhất nếu pK_a theo tính toán của axit liên hợp bằng ít nhất là 8. Các giá trị pK_a được tính bằng máy tính như được mô tả trong tài liệu: F. Milletti et al., *J. Chem. Inf. Model* (2007) 47:2172-2181.

Thuật ngữ “alkylen” chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng bão hòa hai hóa trị có từ 1 đến 7 nguyên tử cacbon hoặc nhóm hydrocacbon phân nhánh bão hòa hai hóa trị có

từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các nhóm alkylen bao gồm metylen, etylen, propylen, 2-metylpropylen, butylen, 2-etylbutylen, pentylen, hexylen. Các ví dụ cụ thể về alkylen là etylen, propylen, và butylen.

Thuật ngữ “amino” chỉ nhóm có công thức $-NR'R''$ trong đó R' và R'' độc lập là hydro, alkyl, alkoxy, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc các nhóm như được mô tả ở đây. Theo cách khác, R' và R'' , cùng với nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo ra heteroxycloalkyl. Thuật ngữ “amin bậc một” chỉ nhóm trong đó cả R' và R'' đều là hydro. Thuật ngữ “amin bậc hai” chỉ nhóm trong đó R' là hydro và R'' là nhóm khác hydro. Thuật ngữ “amin bậc ba” chỉ nhóm trong đó cả R' và R'' đều không phải là hydro. Các amin bậc hai và bậc ba cụ thể là metylamin, etylamin, propylamin, isopropylamin, phenylamin, benzylamin, dimetylamin, dietylamin, dipropylamin và diisopropylamin.

Thuật ngữ “thành phần dược chất hoạt tính” (hoặc “API”) chỉ hợp chất hoặc phân tử trong dược phẩm có hoạt tính sinh học cụ thể.

Thuật ngữ “dược phẩm” và “chế phẩm dược” (hoặc “chế phẩm”) được dùng thay thế cho nhau và chỉ hỗn hợp hoặc dung dịch chứa lượng cho hiệu quả điều trị của dược chất cùng với các tá dược được dùng, được dùng cho động vật có vú, ví dụ người cần dùng.

Thuật ngữ “dược dụng” chỉ một tính chất của nguyên liệu mà hữu ích trong việc bào chế dược phẩm, thường an toàn, không độc và không có hoạt tính sinh học hoặc có hoạt tính sinh học không mong muốn và có thể dùng trong thú y cũng như dùng làm dược phẩm cho người.

Thuật ngữ “tá dược dược dụng”, “chất mang dược dụng” và “tá dược không có tác dụng điều trị bệnh” có thể được dùng thay thế cho nhau và chỉ thành phần dược dụng bất kỳ trong dược phẩm không có tác dụng điều trị và không độc đối với đối tượng dùng, như chất gây rã, chất độn, chất liên kết, dung môi, đệm, chất làm đẳng trương, chất làm ổn định, chất chống oxy hóa, chất hoạt động bề mặt, chất mang, chất pha loãng hoặc chất làm trơn được dùng trong bào chế các sản phẩm dược.

Các thuật ngữ “cá thể” hoặc “đối tượng” chỉ động vật có vú. Các động vật có vú bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các động vật đã thuần hóa (ví dụ, bò, cừu, mèo,

chó và ngựa), các động vật linh trưởng (ví dụ, người và các động vật linh trưởng không phải là người như khỉ), thỏ, và các loài động vật gặm nhấm (ví dụ, chuột nhắt và chuột cống). Theo các phương án nhất định, cá thể hoặc đối tượng là người.

Thuật ngữ “lượng cho hiệu quả điều trị” chỉ lượng hợp chất hoặc phân tử theo sáng chế, khi được dùng cho đối tượng, (i) điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn cụ thể, (ii) làm giảm, cải thiện hoặc loại bỏ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn cụ thể, hoặc (iii) ngăn ngừa hoặc làm chậm quá trình khởi phát của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn cụ thể được mô tả ở đây. Lượng cho hiệu quả điều trị sẽ thay đổi, phụ thuộc vào hợp chất, trạng thái bệnh được điều trị, mức độ trầm trọng của bệnh được điều trị, độ tuổi và sức khỏe tương đối của đối tượng, đường dùng và dạng dùng, phán đoán của người tham gia điều trị y tế hoặc thú y, và các yếu tố khác.

Thuật ngữ “điều trị” trạng thái bệnh bao gồm việc ức chế trạng thái bệnh, nghĩa là, làm ngừng quá trình tiến triển của trạng thái bệnh hoặc các dấu hiệu lâm sàng của nó, hoặc làm giảm trạng thái bệnh, nghĩa là, làm thoái lui tạm thời hoặc vĩnh viễn trạng thái bệnh hoặc các dấu hiệu lâm sàng của nó.

Thuật ngữ “teo cơ tủy sống” (hoặc SMA) liên quan đến một loại bệnh do việc đột biến hoặc loại bỏ có tính vô hoạt trong gen SMN1 ở cả hai nhiễm sắc thể, làm cho gen SMN1 bị mất chức năng.

Triệu chứng của SMA bao gồm yếu cơ, độ săn chắc kém, khóc yếu, ho kém, yếu và có xu hướng nằm, khó bú hoặc nuốt, khó thở, tích tụ sản phẩm tiết của cơ thể trong phổi hoặc họng, nắm tay và ra mồ hôi tay, lưỡi rung/giật, đầu có xu hướng ngoẹo sang một bên, ngay cả khi nằm, chân có xu hướng yếu hơn tay, chân thường ở tư thế gọi là “chân ếch”, khó ăn, dễ nhiễm khuẩn đường hô hấp, ruột/bàng quang kém, có trọng lượng thấp hơn bình thường, không thể ngồi nếu không có sự hỗ trợ, không đi lại được, không trườn bò được, giảm trương cơ lực, mất phản xạ, co cứng đa khớp bẩm sinh (rối loạn cơ) đi kèm với mất các tế bào sừng trước của tủy sống.

Thuật ngữ “điều trị bệnh teo cơ tủy sống (SMA)” bao gồm việc tạo ra một hoặc nhiều tác dụng sau đây: (i) làm giảm hoặc cải thiện mức độ trầm trọng của SMA; (ii) làm chậm quá trình khởi phát của SMA; (iii) ức chế quá trình tiến triển của SMA; (iv)

làm giảm khả năng nhập viện của đối tượng; (v) làm giảm thời gian điều trị nội trú của đối tượng; (vi) làm tăng khả năng sống sót của đối tượng; (vii) cải thiện chất lượng sống của đối tượng; (viii) làm giảm số triệu chứng đi kèm SMA; (ix) làm giảm hoặc cải thiện mức độ trầm trọng của một hoặc nhiều triệu chứng đi kèm với SMA; (x) làm giảm thời gian tồn tại triệu chứng gắn với SMA; (xi) ngăn ngừa sự tái phát của triệu chứng gắn với SMA; (xii) ức chế sự phát triển hoặc khởi phát của triệu chứng của SMA; và/hoặc (xiii) ức chế quá trình tiến triển của triệu chứng gắn với SMA.

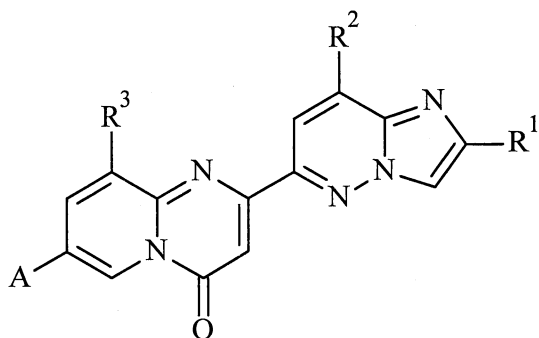
Cụ thể hơn, thuật ngữ “điều trị SMA” chỉ việc tạo ra một hoặc nhiều tác động có lợi sau: (i) làm giảm việc cơ bị mất độ săn chắc; (ii) tăng cường độ săn chắc cơ; (iii) làm giảm sự teo cơ; (iv) làm giảm việc mất chức năng vận động; (v) làm tăng các tế bào thần kinh vận động; (vi) làm giảm việc mất tế bào thần kinh vận động; (viii) bảo vệ các tế bào thần kinh thiếu hụt SMN khỏi bị thoái hóa; (ix) tăng chức năng vận động; (x) tăng chức năng của phổi; và /hoặc (xi) làm giảm việc phổi mất chức năng.

Chi tiết hơn, thuật ngữ “điều trị SMA” chỉ việc tạo ra khả năng hoạt động hoặc việc giữ lại khả năng hoạt động cho trẻ sơ sinh hoặc trẻ đang tập đi để có thể ngồi mà không cần trợ giúp hoặc cho trẻ sơ sinh, trẻ đang tập đi, trẻ nhỏ hoặc người trưởng thành có thể đứng lên mà không cần trợ giúp, có thể đi lại mà không cần trợ giúp, có thể chạy không cần trợ giúp, có thể thở mà không cần trợ giúp, cuối cùng là ngủ không cần trợ giúp hoặc nuốt không cần trợ giúp.

Thuật ngữ “nồng độ $EC_{1,5x}$ để sản xuất SMN2 minigen mRNA có chiều dài đầy đủ” (hoặc “ $EC_{1,5x}$ minigen”) được định nghĩa là nồng độ của hợp chất thử mà cho tác dụng làm tăng lượng SMN2 minigen mRNA có chiều dài đầy đủ lên mức lớn hơn 1,5 lần so với lượng SMN2 minigen mRNA có chiều dài đầy đủ ở các tế bào được xử lý bằng chất dẫn thuốc.

Thuật ngữ “nồng độ $EC_{1,5x}$ để biểu hiện protein SMN” (hoặc “ $EC_{1,5x}$ protein SMN”) được định nghĩa là nồng độ của hợp chất thử mà cho tác dụng tạo ra lượng protein SMN cao gấp 1,5 lần lượng protein SMN ở tế bào nguyên bào sợi ở bệnh nhân SMA so với đối chứng được xử lý bằng chất dẫn thuốc.

Chi tiết, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I)



(I)

trong đó

R¹ là hydro hoặc C₁₋₇-alkyl;

R² là hydro, xyano, C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-haloalkyl hoặc C₃₋₈-xycloalkyl;

R³ là hydro, C₁₋₇-alkyl, hoặc C₃₋₈-xycloalkyl;

A là N-heteroxycloalkyl hoặc NR¹²R¹³, trong đó N-heteroxycloalkyl bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ trong vòng và được thế tùy ý bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế được chọn từ R¹⁴;

R¹² là heteroxycloalkyl chứa 1 nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế được chọn từ R¹⁴;

R¹³ là hydro, C₁₋₇-alkyl hoặc C₃₋₈-xycloalkyl;

R¹⁴ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₇-alkyl, amino, amino-C₁₋₇-alkyl, C₃₋₈-xycloalkyl và heteroxycloalkyl hoặc hai R¹⁴ cùng nhau tạo thành C₁₋₇-alkylen;

với điều kiện là nếu A là N-heteroxycloalkyl bao gồm chỉ 1 nguyên tử nitơ trong vòng, thì ít nhất một phần tử thế R¹⁴ là amino hoặc amino-C₁₋₇-alkyl;

và các muối được dụng của chúng.

Các phương án cụ thể của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của chúng.

Hơn thế nữa, cần hiểu rằng mọi phương án liên quan đến các trường hợp cụ thể của A, R¹, R² hoặc R³ được mô tả ở đây có thể được kết hợp với phương án khác đề cập đến các trường hợp khác của A, R¹, R² hoặc R³ như được mô tả ở đây.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) trong đó

- R¹ là hydro hoặc C₁₋₇-alkyl;
- R² là hydro, xyano, C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-haloalkyl hoặc C₃₋₈-xycloalkyl;
- R³ là hydro, C₁₋₇-alkyl, hoặc C₃₋₈-xycloalkyl;
- A là N-heteroxycloalkyl bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó N-heteroxycloalkyl được thể tùy ý bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thể được chọn từ R¹⁴;
- R¹⁴ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₇-alkyl, amino, amino-C₁₋₇-alkyl, C₃₋₈-xycloalkyl và heteroxycloalkyl hoặc hai R¹⁴ cùng nhau tạo thành C₁₋₇-alkylen;

với điều kiện là nếu A là N-heteroxycloalkyl bao gồm chỉ 1 nguyên tử nitơ trong vòng, thì ít nhất một phần tử thể R¹⁴ là amino hoặc amino-C₁₋₇-alkyl;

và các muối được dụng của chúng.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R¹ là C₁₋₇-alkyl, cụ thể là metyl.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R² là hydro hoặc C₁₋₇-alkyl, cụ thể là hydro hoặc metyl.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R³ là hydro hoặc C₁₋₇-alkyl, cụ thể là hydro hoặc metyl.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R¹² là piperidinyll tùy ý được thể bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thể được chọn từ R¹⁴.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R¹³ là hydro hoặc C₁₋₇-alkyl, cụ thể là hydro hoặc metyl.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R¹⁴ độc lập được chọn từ C₁₋₇-alkyl và heteroxycloalkyl hoặc hai R¹⁴ cùng nhau tạo thành C₁₋₇-alkylen.

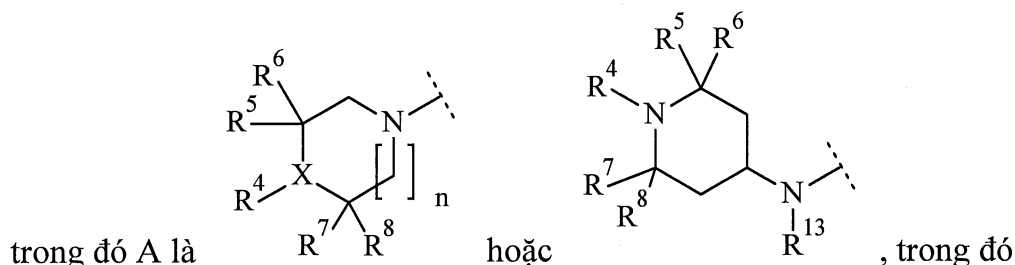
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^{14} độc lập được chọn từ metyl, etyl và pyrrolidinyl hoặc hai R^{14} cùng nhau tạo thành etylen.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó A là N-heteroxycloalkyl bão hòa một vòng hoặc hai vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ và được thế tùy ý bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế được chọn từ R^{14} .

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó N-heteroxycloalkyl trong A hoặc heteroxycloalkyl trong R^{12} như được xác định ở đây được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ R^{14} .

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó N-heteroxycloalkyl trong A như được xác định ở đây còn khác biệt bởi một nguyên tử nitơ trong vòng có tính bazơ.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I),



X là N hoặc CH;

R^4 là hydro, C_{1-7} -alkyl hoặc $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$;

R^5 là hydro hoặc C_{1-7} -alkyl;

R^6 là hydro hoặc C_{1-7} -alkyl;

R^7 là hydro hoặc C_{1-7} -alkyl;

R^8 là hydro hoặc C_{1-7} -alkyl;

R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_{1-7} -alkyl và C_{3-8} -xycloalkyl;

R^{13} là hydro, C_{1-7} -alkyl hoặc C_{3-8} -xycloalkyl;

n bằng 0, 1 hoặc 2;

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

hoặc R^4 và R^5 cùng nhau tạo thành C_{1-7} -alkylen;

hoặc R^4 và R^7 cùng nhau tạo thành C_{1-7} -alkylen;

hoặc R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành C_{2-7} -alkylen;

hoặc R^5 và R^7 cùng nhau tạo thành C_{1-7} -alkylen;

hoặc R^5 và R^9 cùng nhau tạo thành C_{1-7} -alkylen;

hoặc R^7 và R^8 cùng nhau tạo thành C_{2-7} -alkylen;

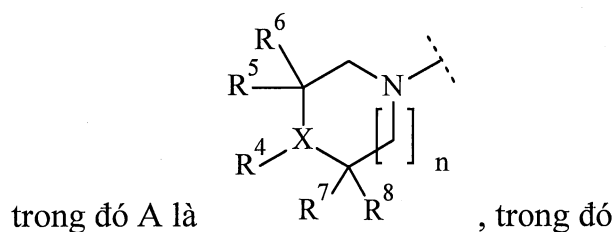
hoặc R^7 và R^9 cùng nhau tạo thành C_{1-7} -alkylen;

hoặc R^9 và R^{10} cùng nhau tạo thành C_{2-7} -alkylen;

với điều kiện là nếu X là CH thì R^4 là $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$; và

với điều kiện là nếu X là N và R^4 là $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ thì m bằng 2 hoặc 3,

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I),



X là N hoặc CH;

R^4 là hydro, C_{1-7} -alkyl hoặc $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$;

R^5 là hydro hoặc C_{1-7} -alkyl;

R^6 là hydro hoặc C_{1-7} -alkyl;

R^7 là hydro hoặc C_{1-7} -alkyl;

R^8 là hydro hoặc C_{1-7} -alkyl;

R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_{1-7} -alkyl và C_{3-8} -xycloalkyl;

n bằng 0, 1 hoặc 2;

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

hoặc R^4 và R^5 cùng nhau tạo thành C_{1-7} -alkylen;

hoặc R^4 và R^7 cùng nhau tạo thành C_{1-7} -alkylen;

hoặc R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành C_{2-7} -alkylen;

hoặc R^5 và R^7 cùng nhau tạo thành C_{1-7} -alkylen;

hoặc R^5 và R^9 cùng nhau tạo thành C_{1-7} -alkylen;

hoặc R^7 và R^8 cùng nhau tạo thành C_{2-7} -alkylen;

hoặc R^7 và R^9 cùng nhau tạo thành C_{1-7} -alkylen;

hoặc R^9 và R^{10} cùng nhau tạo thành C_{2-7} -alkylen;

với điều kiện là nếu X là CH thì R^4 là $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$; và

với điều kiện là nếu X là N và R^4 là $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ thì m bằng 2 hoặc 3.

Các tác giả sáng chế cũng đã phát hiện thấy rằng tính thấm vào não sẽ được cải thiện khi một trong số R^4 , R^5 , R^6 , R^7 và R^8 không phải hydro.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, ít nhất một trong số R^4 , R^5 , R^6 , R^7 và R^8 không phải là hydro.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó X là N.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó n bằng 1,

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 là hydro, methyl hoặc $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$, cụ thể hơn là hydro.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là hydro, methyl hoặc etyl, cụ thể hơn là methyl.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^6 là hydro hoặc methyl, cụ thể hơn là hydro.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^7 là hydro hoặc methyl.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^8 là hydro.

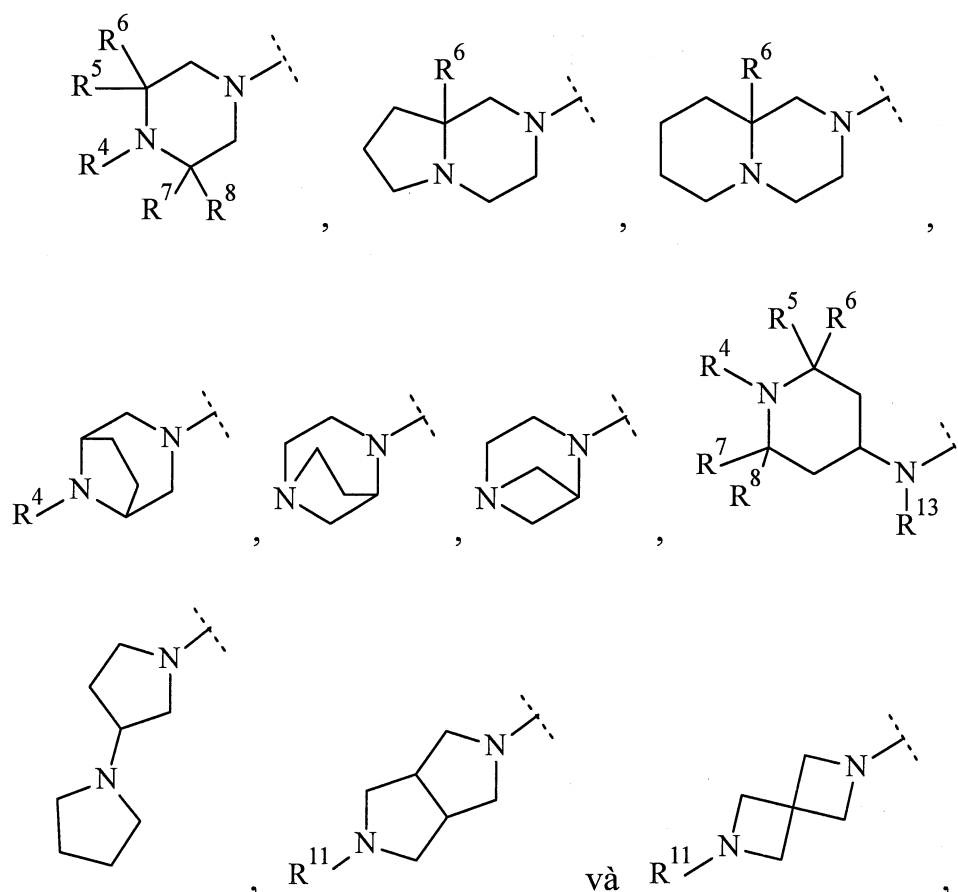
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó m bằng 0.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 và R^5 cùng nhau tạo thành propylen.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành etylen;

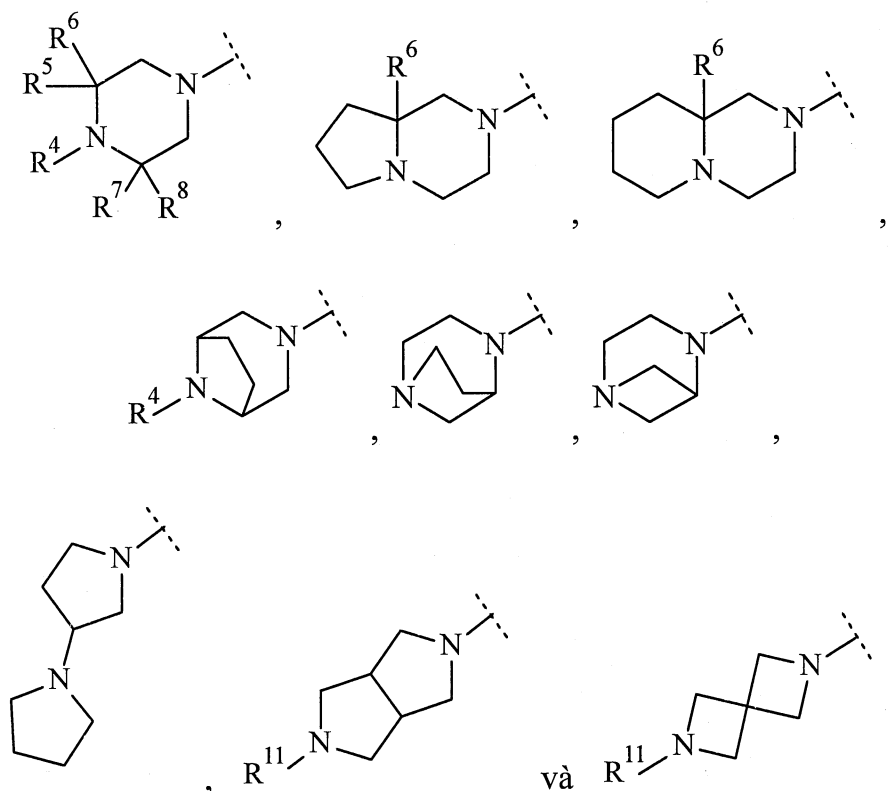
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^9 và R^{10} cùng nhau tạo thành butylen.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó A được chọn từ nhóm:



trong đó R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 và R^{13} là như được xác định ở đây và trong đó R^{11} là hydro hoặc C_{1-7} -alkyl.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó A được chọn từ nhóm:



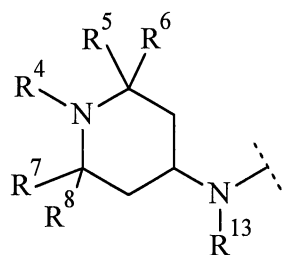
trong đó R^4 , R^5 , R^6 , R^7 và R^8 là như được xác định ở đây và trong đó R^{11} là hydro hoặc C_{1-7} -alkyl.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó A được chọn từ nhóm piperazinyl, diazepanyl, pyrrolidinyl và hexahydropyrolo[1,2-a]pyrazinyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế được chọn từ R^{14} như được xác định ở đây.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó A được chọn từ nhóm piperazin-1-yl, 1,4-diazepan-1-yl, pyrrolidin-1-yl và hexahydropyrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ R^{14} như được xác định ở đây.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó A là $NR^{12}R^{13}$, trong đó R^{12} và R^{13} là như được mô tả ở đây.

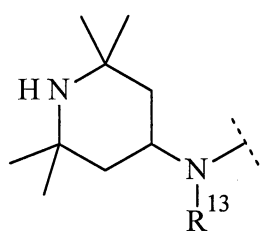
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I),



trong đó A là

, trong đó R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 và R^{13} là như được mô tả ở đây.

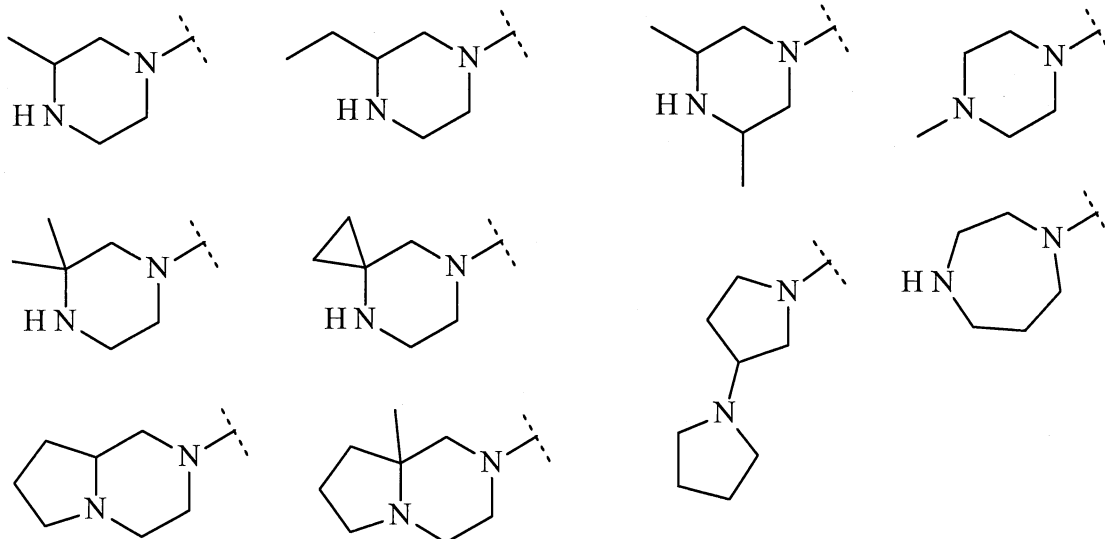
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I),



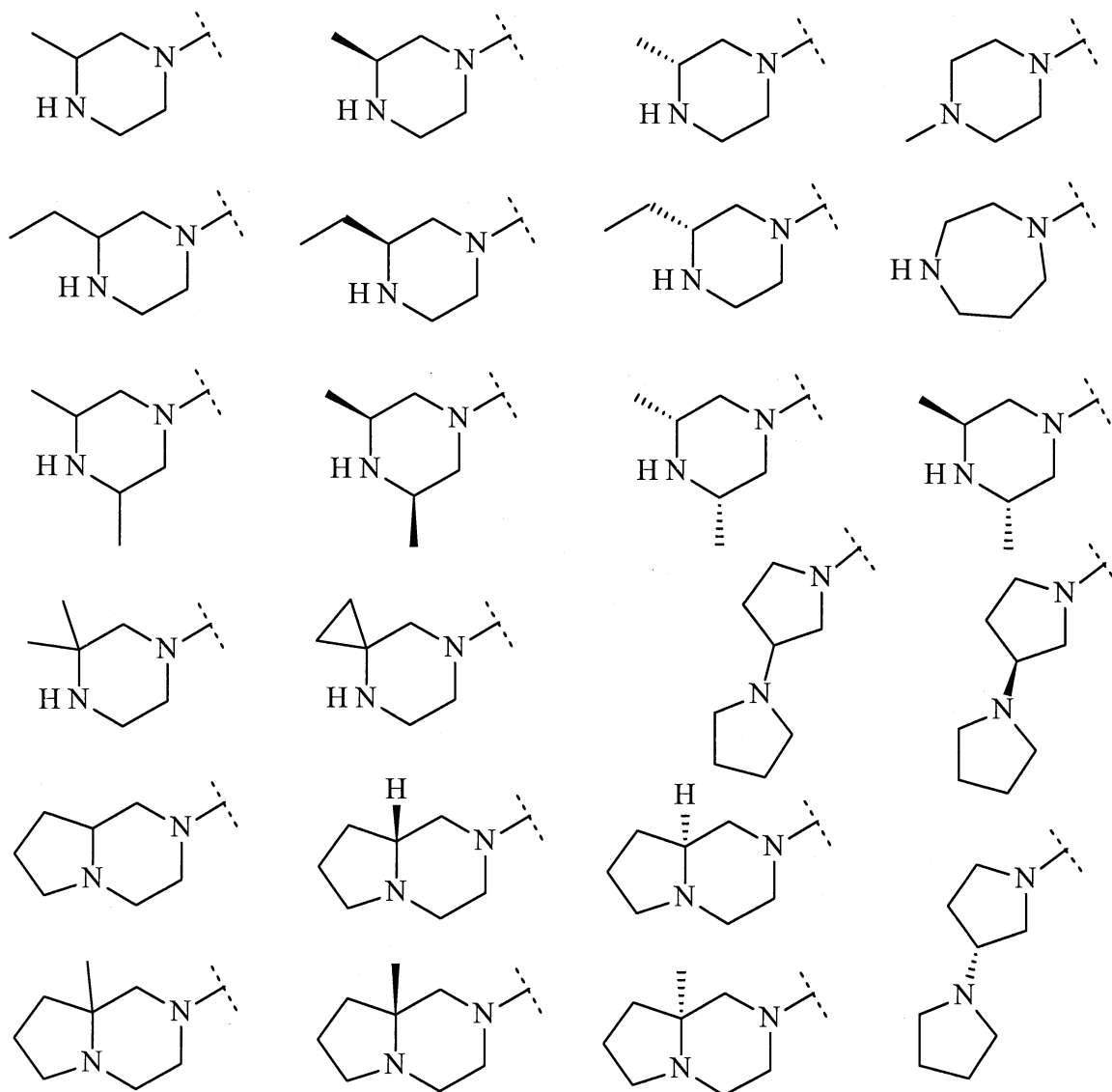
trong đó A là

, trong đó R^{13} là hydro hoặc metyl.

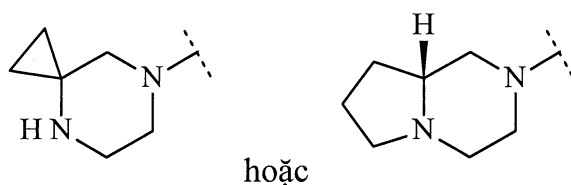
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó A được chọn từ nhóm:



Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó A được chọn từ nhóm:



Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là methyl, R^2 là hydro hoặc methyl, R^3 là hydro, và A là



Các hợp chất cụ thể có công thức (I) theo sáng chế là các hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

2-(2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrido[1,2-

a]pyrimidin-4-on;

7-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1H-pyrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1H-pyrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1H-pyrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(8aS)-8a-metyl-1,3,4,6,7,8-hexahydropyrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(8aR)-8a-metyl-1,3,4,6,7,8-hexahydropyrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S)-3-metylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3R)-3-metylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-(1,4-diazepan-1-yl)-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S)-3-metylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3R)-3-metylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-(1,4-diazepan-1-yl)-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1H-pyrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(8aS)-8a-metyl-1,3,4,6,7,8-hexahydropyrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(8aR)-8a-metyl-1,3,4,6,7,8-hexahydropyrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2-

metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3R)-3-pyrolidin-1-ylpyrolidin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3R)-3-pyrolidin-1-ylpyrolidin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-(3,3-dimetylpiperazin-1-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-(3,3-dimetylpiperazin-1-yl)-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-9-metyl-7-[(3S)-3-metylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-9-metyl-7-[(3R)-3-metylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]-9-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-(3,3-dimetylpiperazin-1-yl)-9-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-9-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S)-3-pyrolidin-1-ylpyrolidin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S)-3-pyrolidin-1-ylpyrolidin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-[(3S,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S)-3-metylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3R)-3-metylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-[(3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]-9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-(3,3-dimetylpiperazin-1-yl)-9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-[(3S,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]-9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-[(3R)-3-etylpiperazin-1-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 và các muối được dựng của chúng.

Các hợp chất cụ thể có công thức (I) theo sáng chế là các hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

7-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-[(3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-

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

2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-9-metyl-7-[(3S)-3-metylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-9-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

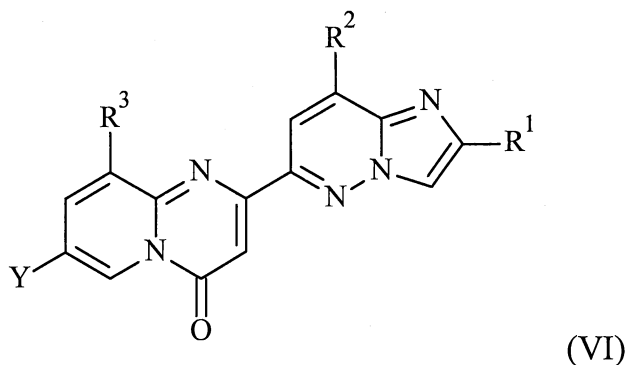
7-[(3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]-9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

và các muối được dụng của chúng.

Hợp chất có công thức (VI) thích hợp làm các chất trung gian để sản xuất hợp chất có công thức (I).

Phương án khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (VI):



trong đó R^1 , R^2 và R^3 là như được mô tả ở đây;

Y là halogen hoặc triflometansulfonat;

và các muối của nó.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (VI), trong đó Y is flo, clo, brom, iot hoặc triflometansulfonat, cụ thể là flo.

Hợp chất cụ thể có công thức (VI) theo sáng chế là các hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

7-flo-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-flo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-flo-9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-flo-9-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
và các muối của nó.

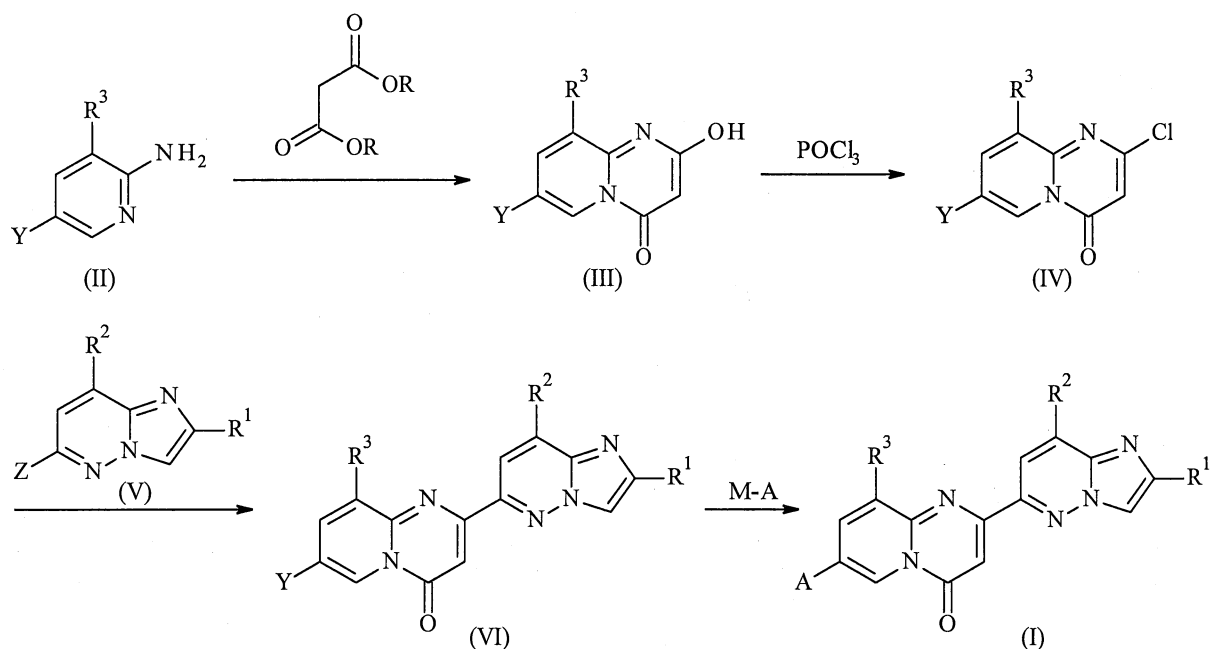
Quy trình điều chế

Hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của chúng như được xác định ở trên có thể được điều chế theo các phương pháp chuẩn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Như được minh họa trong sơ đồ 1, amino-pyridin có công thức (II) có thể mua được trên thị trường có thể được cho phản ứng với este của axit malonic để thu được sản phẩm trung gian có công thức (III), trong đó Y và R³ là như được mô tả ở đây và R là C₁₋₂-alkyl, cụ thể là metyl. Hợp chất có công thức (III) sau đó được cho phản ứng với chất thử clo hóa (như POCl₃ và các chất tương tự) để tạo ra hợp chất có công thức (IV). Hợp chất có công thức (IV) sau đó được cho tham gia phản ứng kết hợp ngang Suzuki với hợp chất có công thức (V), trong đó R¹ và R² là như được mô tả ở đây và Z là B(OH)₂ hoặc este của axit C₁₋₇-alkyl boronic như 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl, với sự có mặt của chất xúc tác (như (1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi (II) diclorua (Pd(dppf)Cl₂) và chất tương tự) và bazơ (như K₂CO₃ và các chất tương tự) trong dung môi thích hợp (như DMF và các dung môi tương tự), để thu được hợp chất có công thức (VI). Cuối cùng, hợp chất có công thức (VI) được cho phản ứng với hợp chất M-A trong:

- a) Phản ứng thế ái nhân thơm (đặc biệt nếu Y là flo) bằng cách gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80°C đến 200°C; hoặc
- b) Phản ứng amin hóa Buchwald-Hartwig với sự có mặt của chất xúc tác paladi (ví dụ, tetrakis(triphenylphosphin)paladi (Pd(PPh₃)₄) hoặc bis(dibenzylidenaxeton)paladi (Pd(dba)₂) bằng cách gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C;

trong dung môi (ví dụ dimetyl sulfoxit (DMSO), N-metylpyrrolidon (NMP), hoặc dimetylformamit (DMF)) để thu được hợp chất có công thức (I), trong đó A là như được xác định ở đây, M là hydro, natri hoặc kali, cụ thể là hydro, và trong đó M được gắn kết với A thông qua nguyên tử nitơ của A.

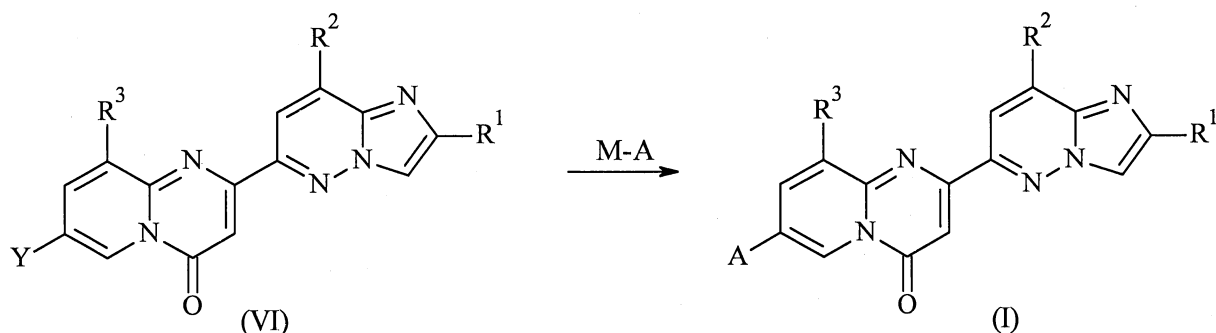


Sơ đồ 1

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của chúng như được xác định ở trên, bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (VI) với hợp chất M-A trong:

- Phản ứng thế ái nhân thơm (đặc biệt nếu Y là clo) bằng cách gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80°C đến 200°C; hoặc
- Phản ứng amin hóa Buchwald-Hartwig với sự có mặt của chất xúc tác paladi (ví dụ tetrakis(triphenylphosphin)paladi (Pd(PPh₃)₄) hoặc bis(dibenzylidenaxeton)paladi Pd(dba)₂) bằng cách gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C;

trong dung môi (ví dụ dimetyl sulfoxit (DMSO), N-metylpyrrolidon (NMP), hoặc dimetylformamit (DMF)), trong đó A, Y, R¹, R² và R³ là như được xác định ở đây, M là hydro, natri hoặc kali, cụ thể là hydro, và trong đó M được gắn kết với A thông qua nguyên tử nitơ của A.



Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của chúng như được xác định ở trên, bao gồm phản ứng thế ái nhân thơm giữa hợp chất có công thức (VI) như được mô tả ở trên với hợp chất có công thức M-A bằng cách gia nhiệt trong dung môi, trong đó A, R¹, R², R³ và Y là như được xác định ở trên, M là hydro, natri hoặc kali, và trong đó M được gắn kết với A thông qua nguyên tử nitơ của A.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của chúng như được xác định ở trên, trong đó phản ứng thay thế ái nhân thơm được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80°C to 200°C.

Theo một phương án cụ thể sáng chế đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của chúng như được xác định ở trên, trong đó dung môi của phản ứng thay thế ái nhân thơm được chọn từ dimetyl sulfoxit (DMSO), N-metylpyrrolidon (NMP), và dimetylformamit (DMF).

Theo một phương án cụ thể sáng chế đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của chúng như được xác định ở trên, trong đó M là hydro.

Cụ thể, hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của chúng có thể được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong các ví dụ ở đây.

Các dược phẩm

Phương án khác của sáng chế đề cập đến các dược phẩm hoặc các thuốc chứa các hợp chất theo sáng chế và chất mang, chất pha loãng, trợ, không có tác dụng điều trị hoặc tá dược được dụng, cũng như các phương pháp sử dụng các hợp chất theo sáng chế để bào chế các dược phẩm và thuốc này.

Các dược phẩm được bào chế, định liều và dùng theo cách phù hợp với tiêu chuẩn thực hành thuốc tốt. Các yếu tố được đánh giá trong nội dung này bao gồm rối loạn cụ thể cần điều trị, tình trạng lâm sàng của từng bệnh nhân, nguyên nhân gây ra rối loạn này, vị trí phân phối thuốc, phương pháp dùng, chế độ dùng và các yếu tố đã biết khác đối với người thực hành y tế.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng theo cách bất kỳ phù hợp, bao gồm qua đường miệng, khu trú (trong khoang má và dưới lưỡi), qua đường trực tràng, âm đạo, qua da, ngoài đường tiêu hóa, dưới da, trong màng bụng, trong phổi, trong da, trong vỏ, ngoài màng cứng và trong mũi, và nếu muốn dùng điều trị tại chỗ, trong thương tổn. Các cách truyền ngoài đường tiêu hóa bao gồm trong cơ, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong màng bụng và dưới da.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng dùng bất kỳ thuận tiện, ví dụ, dạng viên nén, dạng bột, dạng viên nang, dung dịch, huyền phù, hỗn dịch, xiro, dạng phu, viên đạn, gel, nhũ tương, miếng dán, v.v.. Các dược phẩm này có thể chứa các thành phần thường dùng trong các chế phẩm dược, ví dụ, chất pha loãng, chất mang, chất làm thay đổi độ pH, chất bảo quản, chất làm tan, chất ổn định, chất làm ẩm, chất nhũ hóa, chất làm ngọt, chất tạo màu, hương liệu, các loại muối dùng để thay đổi áp suất thẩm thấu, các chất đệm, các chất che vị, các chất che vị, các chất chống oxy hóa và các hoạt chất khác. Chúng cũng có thể còn bao gồm các hợp chất khác có tác dụng trị liệu.

Chế phẩm điển hình có thể được bào chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế và chất mang hoặc tá dược. Các chất mang và tá dược thích hợp là đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực này và được mô tả chi tiết trong, ví dụ tài liệu: *Ansel H.C. et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (2004) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; Gennaro A.R. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2000) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; và Rowe R.C, Handbook of Pharmaceutical Excipients (2005) Pharmaceutical Press, Chicago*. Các chế phẩm điển hình cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều chất đệm, chất ổn định, chất hoạt động bề mặt, chất làm ẩm, chất làm trơn, chất nhũ hóa, chất tạo huyền phù, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất làm mờ, chất gây trượt, chất trợ xử lý, chất tạo màu, chất làm ngọt, chất tạo hương, hương liệu,

chất pha loãng và các phụ gia khác đã biết là sẽ tạo ra vẻ bề ngoài hấp dẫn cho dược chất (nghĩa là, hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa chúng) hoặc hỗ trợ việc sản xuất sản phẩm dược (nghĩa là, thuốc).

Liều mà tại đó hợp chất theo sáng chế được dùng có thể thay đổi trong một giới hạn rộng và tất nhiên sẽ được điều chỉnh phù hợp với các yêu cầu của từng đối tượng trong mỗi một trường hợp cụ thể. Nhìn chung, trong trường hợp dùng qua đường miệng, liều hằng ngày sẽ vào khoảng từ 0,01 đến 1000 mg hợp chất có công thức (I) nếu thích hợp cho một người, mặc dù có thể dùng với lượng cao hơn giới hạn trên nêu trên khi cần.

Ví dụ về dạng liều dùng qua đường miệng thích hợp là viên nén chứa khoảng 100 mg đến 500 mg hợp chất theo sáng chế được trộn với khoảng từ 30 đến 90 mg lactoza khan, khoảng từ 5 đến 40 mg natri croscarmellose, khoảng từ 5 đến 30 mg polyvinylpyrrolidon (PVP) K30, và khoảng từ 1 đến 10 mg magie stearat. Các thành phần ở dạng bột đầu tiên được trộn với nhau và sau đó được trộn với dung dịch PVP. Chế phẩm thu được có thể được làm khô, tạo hạt, trộn với magie stearat và dập thành dạng viên nén sử dụng máy móc thiết bị thông thường.

Ví dụ về chế phẩm dạng khí dung có thể được bào chế bằng cách hòa tan hợp chất, ví dụ 10 đến 100 mg, theo sáng chế trong dung dịch đệm thích hợp, ví dụ đệm phosphat, bổ sung chất làm đặc trưng, ví dụ muối như natri clorua nếu cần. Dung dịch này có thể được lọc, ví dụ sử dụng bộ lọc 0,2 μm , để loại bỏ tạp chất và các chất bẩn.

Sử dụng

Như được mô tả ở trên, hợp chất có công thức (I) và các muối dược dụng của chúng có nhiều đặc tính dược lý có giá trị và đã được phát hiện là có tác dụng làm tăng việc lồng ghép exon 7 của SMN1 và/hoặc SMN2 vào trong mRNA được phiên mã từ gen SMN1 và/hoặc SMN2, theo đó làm tăng mức biểu hiện của protein SMN ở đối tượng là người cần dùng hợp chất này.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng, một mình hoặc kết hợp với các dược chất khác, để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh do việc đột biến hoặc loại bỏ gây mất hoạt tính trong gen SMN1 và/hoặc gắn với việc mất hoặc thiếu hụt chức năng

của gen SMN1. Các bệnh này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, teo cơ tủy sống (SMA).

Theo một phương án cụ thể sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) như được xác định ở trên hoặc các muối được dụng của chúng như được xác định ở trên và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Theo một phương án cụ thể sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc các muối được dụng của chúng như được xác định ở trên và một hoặc nhiều tá dược được dụng để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh do việc đột biến hoặc loại bỏ gây mất hoạt tính trong gen SMN1 và/hoặc gắn với việc mất hoặc thiếu hụt chức năng của gen SMN1, cụ thể là để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh teo cơ tủy sống (SMA).

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối được dụng của chúng như được ở trên để dùng làm chất có tác dụng điều trị bệnh, cụ thể là để sử dụng làm các chất có tác dụng điều trị bệnh để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh do việc đột biến hoặc loại bỏ gây mất hoạt tính trong gen SMN1 và/hoặc gắn với việc mất hoặc thiếu hụt chức năng của gen SMN1, cụ thể là để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh teo cơ tủy sống (SMA).

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối được dụng của chúng như được xác định ở trên để dùng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh do việc đột biến hoặc loại bỏ gây mất hoạt tính trong gen SMN1 và/hoặc gắn với việc mất hoặc thiếu hụt chức năng của gen SMN1, cụ thể là để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh teo cơ tủy sống (SMA).

Theo một phương án cụ thể sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh do việc đột biến hoặc loại bỏ gây mất hoạt tính trong gen SMN1 và/hoặc gắn với việc mất hoặc thiếu hụt chức năng của gen SMN1, cụ thể là để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh teo cơ tủy sống (SMA), phương pháp này bao gồm việc dùng hợp chất có công thức (I) hoặc các muối được dụng của chúng như được xác định ở trên cho đối tượng.

Theo một phương án cụ thể sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc các muối được dụng của chúng như được xác định ở trên để điều trị hoặc phòng

ngừa các bệnh do việc đột biến hoặc loại bỏ gây mất hoạt tính trong gen SMN1 và/hoặc gắn với việc mất hoặc thiếu hụt chức năng của gen SMN1, cụ thể là để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh teo cơ tủy sống (SMA).

Theo một phương án cụ thể sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc các muối được dụng của chúng như được xác định ở trên để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh do việc đột biến hoặc loại bỏ gây mất hoạt tính trong gen SMN1 và/hoặc gắn với việc mất hoặc thiếu hụt chức năng của gen SMN1, cụ thể là để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh teo cơ tủy sống (SMA). Các thuốc này chứa hợp chất có công thức (I) hoặc các muối được dụng của chúng như được xác định ở trên.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được hiểu đầy đủ hơn khi tham khảo các ví dụ sau đây. Tuy nhiên, các ví dụ này không nên được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

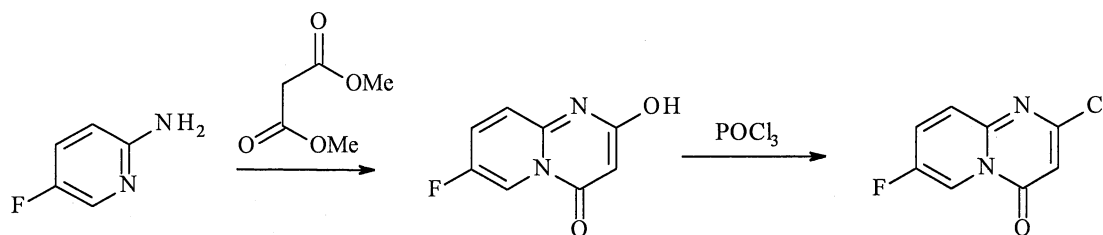
Các từ viết tắt được sử dụng

ACN: Axetonitril; CH₂Cl₂: diclometan (DCM); DIPEA: diisopropyl etylamin; DMA: dimetyl axetamit; TEA: trietylamin; RT: nhiệt độ phòng; B₂(pin)₂: bis(pinacolato)dibor; Pd(dppf)Cl₂: (1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi (II) diclorua; PPTS: Pyridini p-toluensulfonat.

Sản phẩm trung gian 1

7-flo-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

a) 2-clo-7-flo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

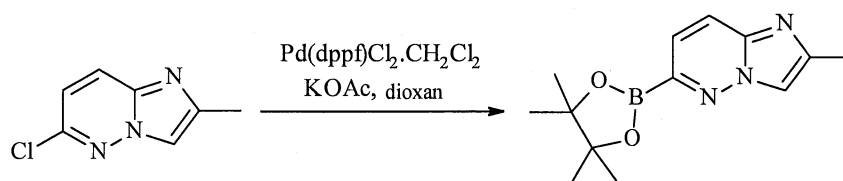


Hỗn hợp của 2-amino-5-flopyridin (11,20 g, 0,10 mol) và dimetyl malonat (57,0 mL, 0,50 mol) được gia nhiệt ở 230°C trong 1,5 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ phòng, kết tủa được lọc ra và rửa bằng ACN (3 lần) để thu được 7-flo-2-hydroxy-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on dưới dạng chất rắn tối màu (14 g), được sử dụng ngay ở

bước tiếp theo. MS m/z 181,3 $[M+H]^+$.

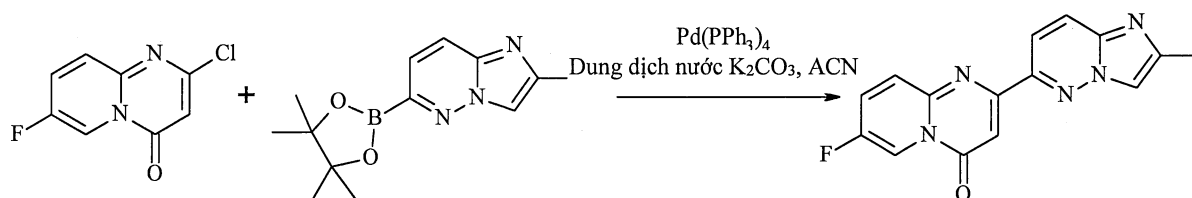
Hỗn hợp tối màu của 7-flo-2-hydroxy-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on thô (14g, ~77 mmol) trong $POCl_3$ (50 mL) và DIPEA (13,3 mL, 77 mmol) được gia nhiệt ở $110^\circ C$ trong 15 giờ. Dung môi được loại bỏ và cặn tối màu được xử lý bằng nước đá, rửa bằng nước (3 lần) và làm khô để thu được chất rắn màu nâu. Chất rắn thô màu nâu này được cho chạy sắc ký (5% MeOH trong CH_2Cl_2) để thu được 2-clo-7-flo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on dưới dạng chất rắn màu vàng (9,84 g, 50%, 2 bước), MS m/z 199,2 $[M+H]^+$.

b) 2-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin



Hỗn hợp của 6-clo-2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin (900 mg, 5,37 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1,36 g, 5,37 mmol, 1,0 đương lượng), KOAc (1,05 g, 10,7 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (393 mg, 0,54 mmol) trong dioxan (50 mL) được loại khí và gia nhiệt trong N_2 ở $95^\circ C$. Sau 15 giờ, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, lọc qua xelit và cô trong chân không để thu được 2-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin được sử dụng ngay ở bước tiếp theo.

c) 7-flo-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



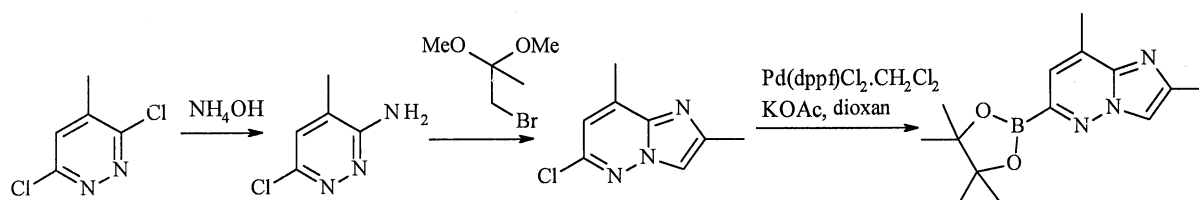
Bổ sung 2-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin (1,17 g, 4,53 mmol, đương lượng: 1,2), $Pd(PPh_3)_4$ (218 mg, 0,189 mmol, 0,05 đương lượng) và dung dịch nước K_2CO_3 (3,78 mL, 7,55 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch của 2-clo-7-flo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (750 mg, 3,78 mmol) trong ACN (36 mL). Hỗn hợp này được loại khí và gia nhiệt trong argon ở $105^\circ C$ qua đêm. Phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và được lọc. Kết tủa

được rửa bằng Et₂O và sau đó là nước, được làm khô trong chân không để thu được 250 mg (22%) 7-flu-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on dưới dạng chất rắn màu nâu sáng. MS m/z 296,1 [M+H]⁺.

Sản phẩm trung gian 2

2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-flu-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

a) 2,8-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin

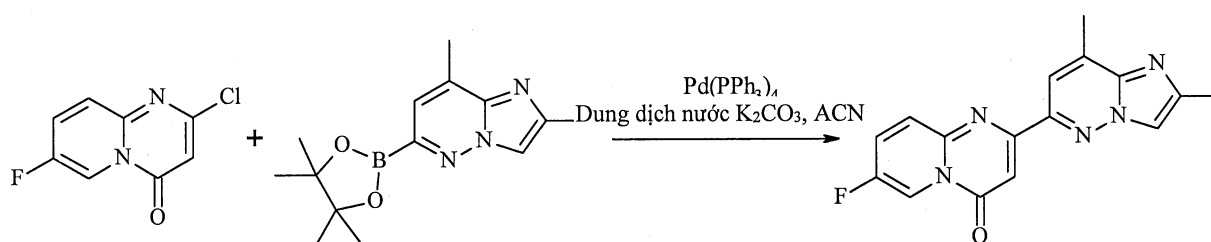


Trong bình phản ứng kín, 3,6-diclo-4-metylpyridazin (27 g, 161 mmol) được tạo huyền phù trong nước amoniac (25%, 300 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 110°C trong 48 giờ (chuyển thành dung dịch sau 1 giờ). Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng này được rót vào CH₂Cl₂, và pha hữu cơ được tách riêng, làm khô trên Na₂SO₄, và cô trong chân không, để thu được 22,4 g 6-clo-4-metyl-pyridazin-3-amin và 6-clo-5-metyl-pyridazin-3-amin dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân vùng mà được sử dụng ngay ở bước tiếp theo.

Hỗn hợp của các chất đồng phân vùng 6-clo-4-metyl-pyridazin-3-amin và 6-clo-5-metyl-pyridazin-3-amin (22,4 g) được tạo huyền phù trong 2-propanol (300 mL). 1-bromo-2,2-dimethoxypropan (36,0 g, 26,6 mL, 193 mmol, 1,2 đương lượng) và PPTS (2,96 g, 11,6 mmol, 0,0725 đương lượng) được bổ sung vào, và dung dịch thu được được gia nhiệt ở 105°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng NaHCO₃. Các pha hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, cô trong chân không và chất rắn thô màu nâu sáng được chạy sắc ký (EtOAc/Heptan 1/2 -1/1) để thu được riêng rẽ 6,1 g 6-clo-2,8-dimetyl-imidazo[1,2-b]pyridazin MS m/z 182,1 [M+H]⁺ (21%) dưới dạng chất rắn màu trắng và 5,6 g 6-clo-2,7-dimetyl-imidazo[1,2-b]pyridazin MS m/z 182,1 [M+H]⁺ (20%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hỗn hợp của 6-clo-2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin (0,9 g, 4,96 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1,26 g, 4,66 mmol, 1,0 đương lượng), KOAc (0,97 g, 9,91 mmol) và Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (363 mg, 0,49 mmol) trong dioxan (50 mL) được loại khí và gia nhiệt trong N₂ ở 110°C. Sau 15 giờ, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, lọc qua xelit và cô trong chân không để thu được 2,8-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin được sử dụng ngay ở bước tiếp theo.

b) 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-flo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

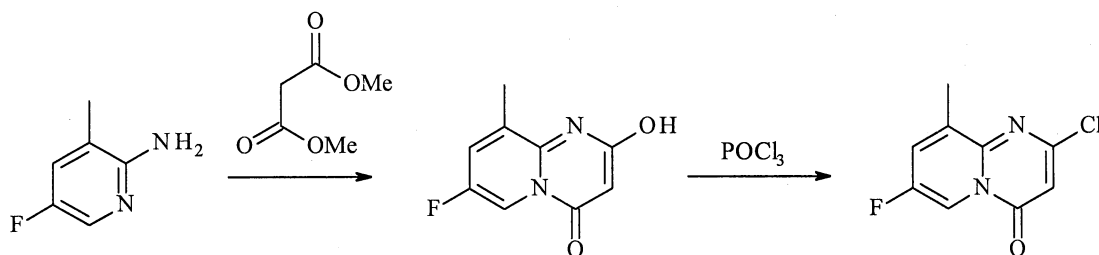


Bổ sung 2,8-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin (1,24 g, 4,53 mmol, 1,2 đương lượng), Pd(PPh₃)₄ (218 mg, 0,189 mmol, 0,05 đương lượng) và dung dịch nước K₂CO₃ (3,78 mL, 7,55 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch của 2-clo-7-flo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (750 mg, 3,78 mmol, được mô tả trên đây) trong ACN (36 mL). Hỗn hợp này được loại khí và gia nhiệt trong argon ở 100°C trong 6 giờ. Phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và được lọc. Kết tủa được rửa bằng Et₂O và sau đó là nước, làm khô trong chân không để thu được 700 mg (60%) 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-flo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on dưới dạng chất rắn màu nâu sáng. MS *m/z* 310,1 [M+H]⁺.

Sản phẩm trung gian 3

7-flo-9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

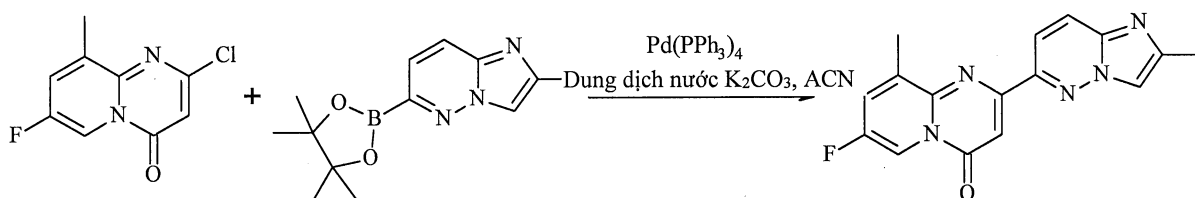
a) 2-clo-7-flo-9-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Hỗn hợp của 5-fluoro-3-methylpyridin-2-amin (3,3 g, 26,2 mmol) và dimethyl malonat (15,0 mL, 0,13 mol, 5,0 đương lượng) được gia nhiệt ở 210 °C trong 1,5 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ phòng, kết tủa được lọc ra và rửa bằng ACN (3 lần) để thu được 7-fluoro-2-hydroxy-9-methyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on dưới dạng chất rắn tối màu (2,3 g), được sử dụng ngay ở bước tiếp theo. MS m/z 195,1 $[M+H]^+$.

Hỗn hợp của 7-fluoro-2-hydroxy-9-methyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on thô (2,3 g, 11,8 mmol) trong POCl₃ (7,7 mL, 82,6 mmol) và DIEA (2,07 mL, 11,8 mmol) được gia nhiệt ở 110°C trong 15 giờ. Dung môi được loại bỏ và cặn được xử lý bằng nước đá, rửa bằng nước (3 lần) và làm khô để thu được chất rắn màu nâu. Chất rắn thô màu nâu này được cho chạy sắc ký (5% MeOH trong CH₂Cl₂) để thu được 2-chloro-7-fluoro-9-methyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on dưới dạng chất rắn màu vàng (1,77 g, 70% cho 2 bước), MS m/z 213,1 $[M+H]^+$.

b) 7-fluoro-9-methyl-2-(2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

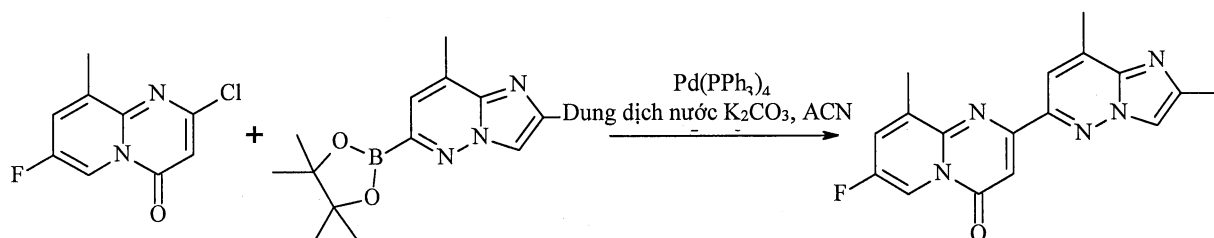


Bổ sung 2-methyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin (3,22 g, 12,4 mmol, 1,2 đương lượng, được mô tả trên đây), Pd(PPh₃)₄ (1,20 g, 1,03 mmol, 0,1 đương lượng) và dung dịch nước K₂CO₃ (10,3 mL, 20,7 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch của 2-chloro-7-fluoro-9-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (2,2 g, 10,3 mmol) trong ACN (80 mL). Hỗn hợp này được loại khí và gia nhiệt trong argon ở 100°C trong 6 giờ. Phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và được lọc. Kết tủa được rửa bằng Et₂O và sau đó là nước, làm khô trong chân không để thu được 1,80 g (56%) 7-fluoro-9-methyl-2-(2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-

yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on dưới dạng chất rắn màu nâu sáng. MS m/z 310,1 $[M+H]^+$.

Sản phẩm trung gian 4

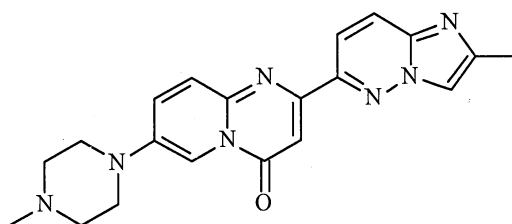
2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-flo-9-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Bổ sung 2,8-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin (1,51 g, 5,53 mmol, 1,2 đương lượng, được mô tả trên đây), $Pd(PPh_3)_4$ (0,32 g, 0,277 mmol, 0,06 đương lượng) và dung dịch nước K_2CO_3 (4,61 mL, 9,22 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch của 2-clo-7-flo-9-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (0,98 g, 4,61 mmol, được mô tả trên đây) trong ACN (50 mL). Hỗn hợp này được loại khí và gia nhiệt trong argon ở $100^\circ C$ trong 6 giờ. Phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và được lọc. Kết tủa được rửa bằng Et_2O và nước, sau đó làm khô trong chân không để thu được 0,89 g (60%) 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-flo-9-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on dưới dạng chất rắn màu nâu sáng. MS m/z 324,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 1

2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-(4-metylpipezazin-1-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

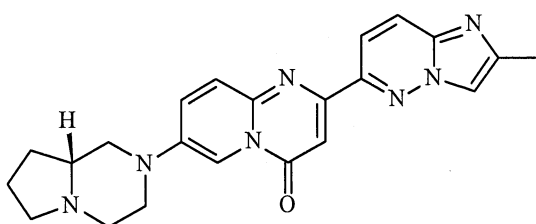


Trong ống kín, 7-flo-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 1; 35 mg, 0,119 mmol) và 1-metylpipezazin

(47,5 mg, 0,474 mmol, 4 đương lượng) được khuấy trong DMSO (1 mL) ở 120°C qua đêm. LC-MS cho thấy sự toàn bộ đã chuyển hóa. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 đến 9/1) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (25 mg, 56%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS m/z 376,3 [M+H⁺].

Ví dụ 2

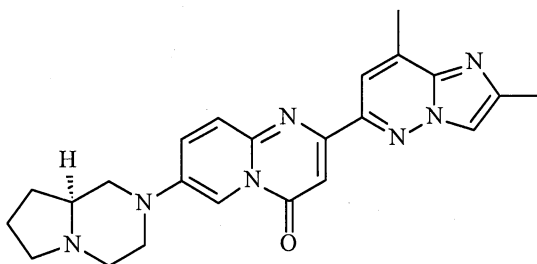
7-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1H-pyrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Trong ống kín, 7-flu-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 1; 125 mg, 0,426 mmol) và (R)-octahydropyrolo-[1,2-a]pyrazin (160 mg, 1,27 mmol, 3 đương lượng) được khuấy trong DMSO (5 mL) ở 125°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=98/2 đến 95/5) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (65 mg, 38%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS m/z 402,5 [M+H⁺].

Ví dụ 3

7-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1H-pyrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

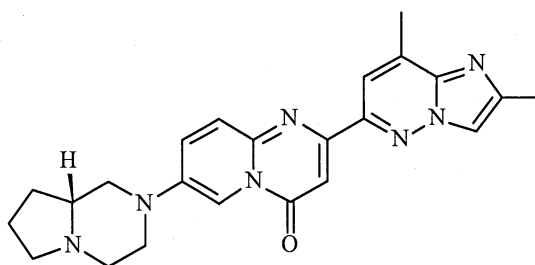


Trong ống kín, 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-flu-pyrido[1,2-

a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 2; 200 mg, 0,647 mmol) và (S)-octahydropyrolo-[1,2-a]pyrazin (286 mg, 2,26 mmol, 3,5 đương lượng) được khuấy trong DMSO (5 mL) ở 125°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=98/2 đến 95/5) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (115 mg, 43%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS *m/z* 416,3 [M+H⁺].

Ví dụ 4

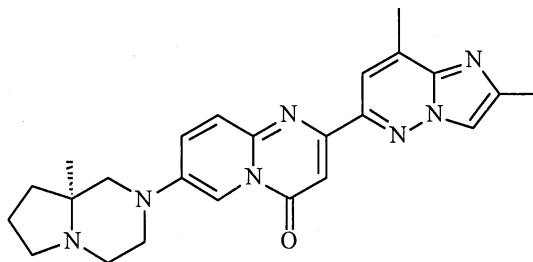
7-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1H-pyrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Trong ống kín, 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-fluoropyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 2; 200 mg, 0,647 mmol), DIPEA (0,113 mL, 0,67 mmol, 1 đương lượng) và (R)-octahydropyrolo-[1,2-a]pyrazin (245 mg, 1,95 mmol, 3,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO (2,5 mL) ở 125°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=98/2 đến 95/5) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (132 mg, 49%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS *m/z* 416,3 [M+H⁺].

Ví dụ 5

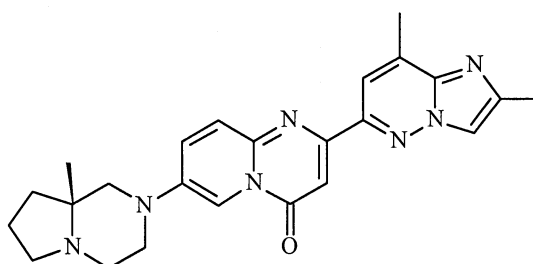
7-[(8aS)-8a-metyl-1,3,4,6,7,8-hexahydropyrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Trong ống kín, 2-(2,8-dimethylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-fluoro-4-methylpyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one (Sản phẩm trung gian 2; 90 mg, 0,291 mmol), DIPEA (0,05 mL, 0,29 mmol, 1 đương lượng) và (S)-8a-metyloctahydropyrol[1,2-a]pyrazin (81 mg, 0,58 mmol, 2,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO (2,5 mL) ở 125°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 đến 90/10) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (55 mg, 44%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS *m/z* 430,3 [M+H⁺].

Ví dụ 6

7-[(8aR)-8a-metyl-1,3,4,6,7,8-hexahydropyrol[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2,8-dimethylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one

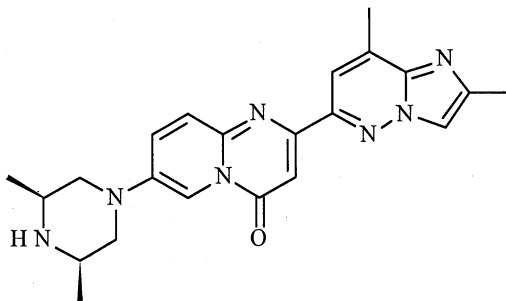


Trong ống kín, 2-(2,8-dimethylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-fluoro-4-methylpyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one (Sản phẩm trung gian 2; 90 mg, 0,291 mmol), DIPEA (0,05 mL, 0,29 mmol, 1 đương lượng) và (R)-8a-metyloctahydropyrol[1,2-a]pyrazin (81 mg, 0,58 mmol, 2,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO (2,5 mL) ở 125°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 đến 90/10) để thu được sản phẩm

nêu ở tiêu đề (50 mg, 40%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS m/z 430,4 $[M+H^+]$.

Ví dụ 7

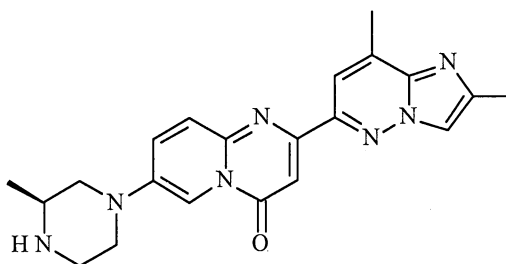
2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Trong ống kín, 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-flo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 2; 50 mg, 0,162 mmol), và cis-2,6-dimetylpiperazin (74 mg, 0,647 mmol, 4,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO (1,5 mL) ở 110°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH_2Cl_2 và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH=95/5$ đến 90/10) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (32 mg, 49%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS m/z 404,4 $[M+H^+]$.

Ví dụ 8

2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S)-3-metylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

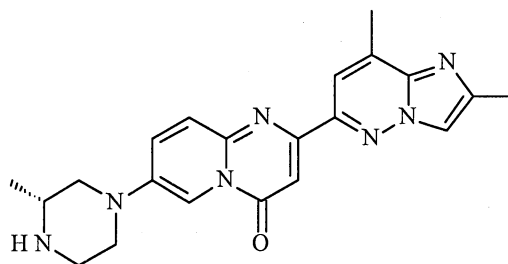


Trong ống kín, 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-flo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 2; 33 mg, 0,107 mmol), và (S)-2-metylpiperazin (43 mg, 0,427 mmol, 4,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO (2

mL) ở 120°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 đến 90/10) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (18 mg, 43%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS *m/z* 390,3 [M+H⁺].

Ví dụ 9

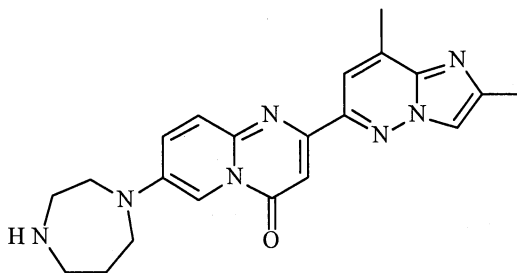
2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3R)-3-methylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Trong ống kín, 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-fluoropyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 2; 85 mg, 0,275 mmol), và (R)-2-methylpiperazin (110 mg, 1,10 mmol, 4,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO (5 mL) ở 120°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 đến 90/10) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (35 mg, 33%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS *m/z* 390,3 [M+H⁺].

Ví dụ 10

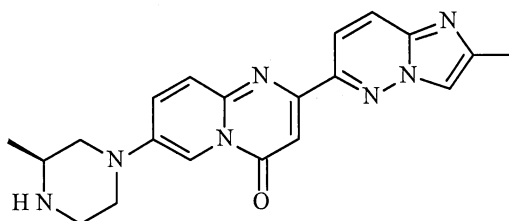
7-(1,4-diazepan-1-yl)-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Trong ống kín, 2-(2,8-dimethylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-fluoro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one (Sản phẩm trung gian 2; 33 mg, 0,107 mmol), và 1,4-diazepan (32 mg, 0,320 mmol, 3,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO (2 mL) ở 120°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 đến 90/10) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (20 mg, 48%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS *m/z* 390,3 [M+H⁺].

Ví dụ 11

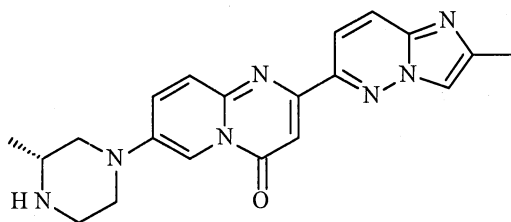
2-(2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S)-3-methylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one



Trong ống kín, 7-fluoro-2-(2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one (Sản phẩm trung gian 1; 50 mg, 0,169 mmol), và (S)-2-methylpiperazin (68 mg, 0,677 mmol, 4,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO (2 mL) ở 110°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 đến 90/10) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (40 mg, 63%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS *m/z* 376,2 [M+H⁺].

Ví dụ 12

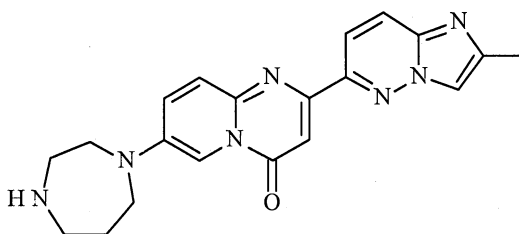
2-(2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3R)-3-methylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Trong ống kín, 7-flo-2-(2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 1; 50 mg, 0,169 mmol), và (R)-2-methylpiperazin (68 mg, 0,677 mmol, 4,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO (2 mL) ở 110°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 đến 90/10) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (48 mg, 75%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS *m/z* 376,3 [M+H⁺].

Ví dụ 13

7-(1,4-diazepan-1-yl)-2-(2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

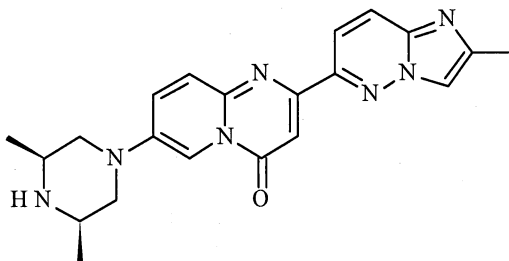


Trong ống kín, 7-flo-2-(2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 1; 50 mg, 0,169 mmol), và 1,4-diazepan (68 mg, 0,677 mmol, 4,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO (2 mL) ở 110°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 đến 90/10) để thu được sản phẩm

nêu ở tiêu đề (41 mg, 65%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS m/z 376,2 $[M+H^+]$.

Ví dụ 14

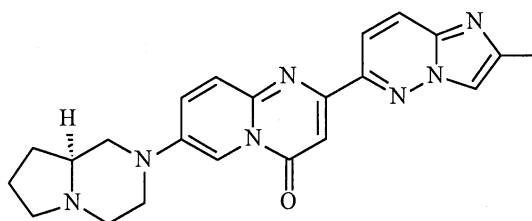
7-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-2-(2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Trong ống kín, 7-flo-2-(2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 1; 50 mg, 0,169 mmol), và cis-2,6-dimethylpiperazin (77 mg, 0,677 mmol, 4,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO (2 mL) ở 110°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH_2Cl_2 và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH=95/5$ đến 90/10) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (41 mg, 62%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS m/z 390,3 $[M+H^+]$.

Ví dụ 15

7-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

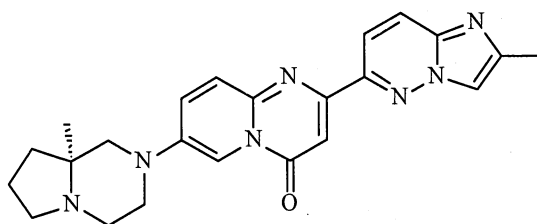


Trong ống kín, 7-flo-2-(2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 1; 50 mg, 0,169 mmol), và (S)-octahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin (85 mg, 0,677 mmol, 4,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO (2 mL) ở 125°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân

không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH_2Cl_2 và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=95/5$ đến $90/10$) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (36 mg, 53%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS m/z 402,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ví dụ 16

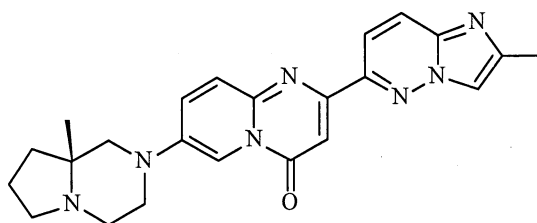
7-[(8aS)-8a-metyl-1,3,4,6,7,8-hexahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Trong ống kín, 7-flo-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 1; 50 mg, 0,169 mmol) và (S)-8a-metyloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin (95 mg, 0,677 mmol, 4,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO (2 mL) ở 125°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH_2Cl_2 và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=95/5$ đến $90/10$) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (45 mg, 64%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS m/z 416,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ví dụ 17

7-[(8aR)-8a-metyl-1,3,4,6,7,8-hexahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

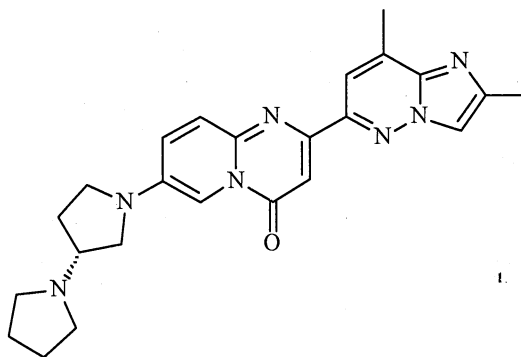


Trong ống kín, 7-flo-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-4H-pyrido[1,2-

a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 1; 100 mg, 0,339 mmol) và (R)-8a-metyloctahydropyrol[1,2-a]pyrazin (190 mg, 1,35 mmol, 4,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO (4 mL) ở 125°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 đến 90/10) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (45 mg, 64%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS *m/z* 416,3 [M+H⁺].

Ví dụ 18

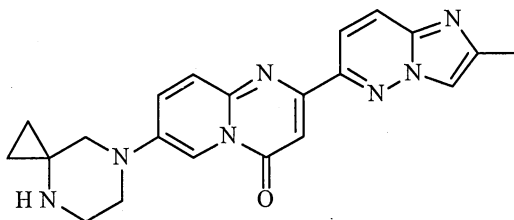
2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3R)-3-pyrolidin-1-ylpyrolidin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Trong thiết bị phản ứng vi sóng, 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-flo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 2; 45 mg, 0,145 mmol), (R)-1,3'-bipyrolidin dihydroclorua (62 mg, 0,291 mmol, 2,0 đương lượng) và DIPEA (0,20 mL, 1,16 mmol, 8 đương lượng) được khuấy trong NMP (3 mL) ở 220°C trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=98/2 đến 90/10) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (25 mg, 40%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS *m/z* 430,3 [M+H⁺].

Ví dụ 19

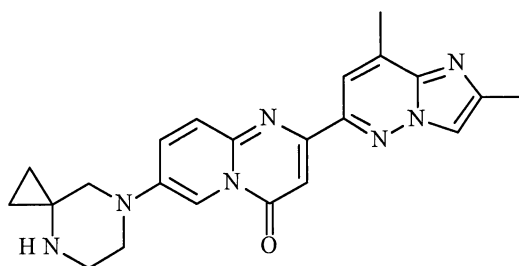
7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Trong ống kín, 7-flo-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 1; 50 mg, 0,169 mmol), DIPEA (0,24 mL, 1,35 mmol, 8 đương lượng) và 4,7-diazaspiro[2.5]octan dihydroclorua (62,7 mg, 0,339 mmol, 2,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO (2 mL) ở 125°C trong 2 ngày. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 đến 90/10) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (22 mg, 33%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS *m/z* 388,3 [M+H⁺].

Ví dụ 20

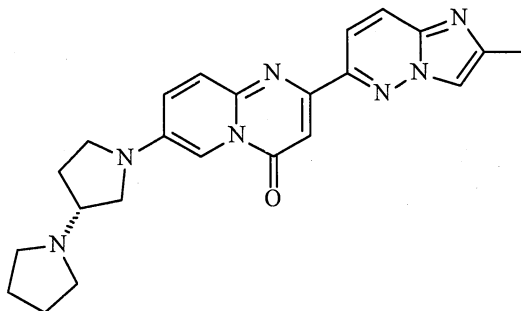
7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Trong ống kín, 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-flo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 2; 50 mg, 0,162 mmol), DIPEA (0,22 mL, 1,29 mmol, 4 đương lượng) và 4,7-diazaspiro[2.5]octan dihydroclorua (32 mg, 0,320 mmol, 3,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO (2 mL) ở 130°C trong 48 giờ. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=98/2 đến 95/5) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (12 mg, 18%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS *m/z* 402,3 [M+H⁺].

Ví dụ 21

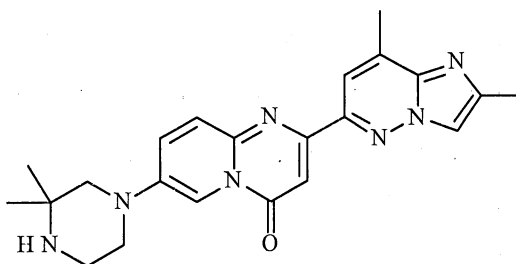
2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3R)-3-pyrolidin-1-ylpyrolidin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Trong ống kín, 7-flu-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 1; 40 mg, 0,135 mmol), DIPEA (0,19 mL, 1,08 mmol, 8 đương lượng) và (R)-1,3'-bipyrolidin dihydroclorua (58 mg, 0,271 mmol, 2,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO (4 mL) và gia nhiệt ở 220°C trong 40 phút trong lò vi sóng. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=98/2 đến 90/10) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (30 mg, 53%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS *m/z* 416,3 [M+H⁺].

Ví dụ 22

2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-(3,3-dimetylpiperazin-1-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

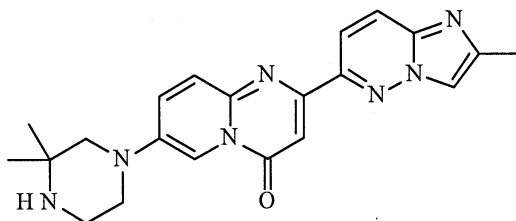


Trong ống kín, 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-flu-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 2; 40 mg, 0,129 mmol) và 2,2-dimetylpiperazin (59 mg, 0,517 mmol, 4,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO

(1,6 mL) ở 130°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 đến 9/1) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (29 mg, 55%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS *m/z* 404,3 [M+H⁺].

Ví dụ 23

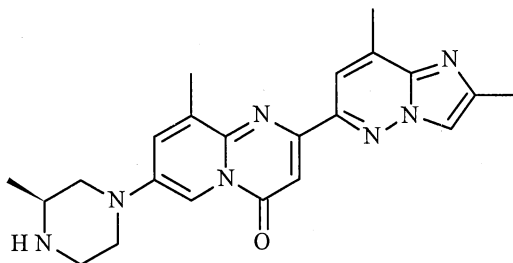
7-(3,3-dimethylpiperazin-1-yl)-2-(2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Trong ống kín, 7-fluoro-2-(2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 1; 40 mg, 0,135 mmol) và 2,2-dimethylpiperazin (62 mg, 0,542 mmol, 4,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO (2 mL) ở 130°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 đến 90/10) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (26 mg, 49%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS *m/z* 390,3 [M+H⁺].

Ví dụ 24

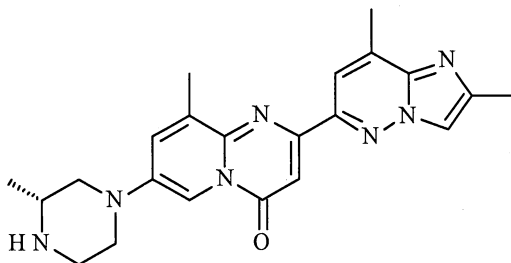
2-(2,8-dimethylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-9-methyl-7-[(3S)-3-methylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Trong ống kín, 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-flu-9-metylpyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 4; 50 mg, 0,155 mmol) và (S)-2-metylpiperazin (62 mg, 0,619 mmol, 4,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO (2 mL) ở 125°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 đến 90/10) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (45 mg, 72%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS *m/z* 404,3 [M+H⁺].

Ví dụ 25

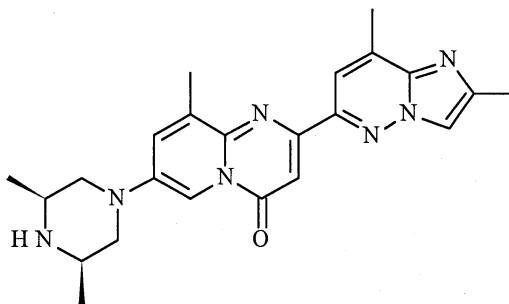
2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-9-metyl-7-[(3R)-3-metylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Trong ống kín, 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-flu-9-metylpyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 4; 50 mg, 0,155 mmol) và (R)-2-metylpiperazin (62 mg, 0,619 mmol, 4,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO (2 mL) ở 125°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 đến 90/10) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (40 mg, 70%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS *m/z* 404,3 [M+H⁺].

Ví dụ 26

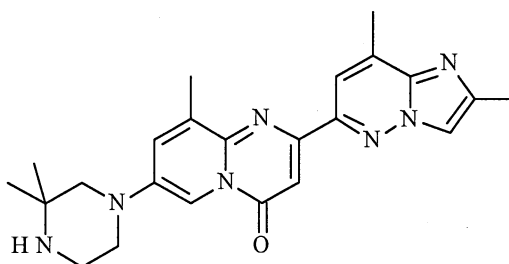
2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]-9-metylpyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Trong ống kín, 2-(2,8-dimethylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-fluoro-9-methylpyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 4; 50 mg, 0,155 mmol) và cis-2,6-dimethylpiperazin (70 mg, 0,619 mmol, 4,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO (2 mL) ở 125°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 đến 90/10) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (26 mg, 40%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS *m/z* 418,3 [M+H⁺].

Ví dụ 27

2-(2,8-dimethylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-(3,3-dimethylpiperazin-1-yl)-9-methylpyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

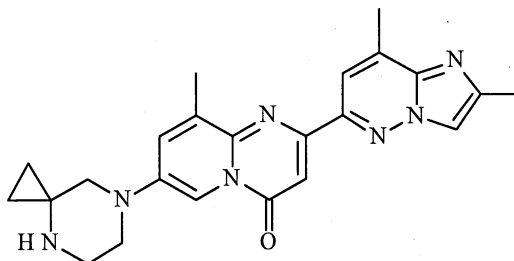


Trong ống kín, 2-(2,8-dimethylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-fluoro-9-methylpyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 4; 50 mg, 0,155 mmol) và 2,2-dimethylpiperazin (35 mg, 0,309 mmol, 2,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO (2 mL) ở 125°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 đến 90/10) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (36 mg, 56%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS

m/z 418,3 $[M+H^+]$.

Ví dụ 28

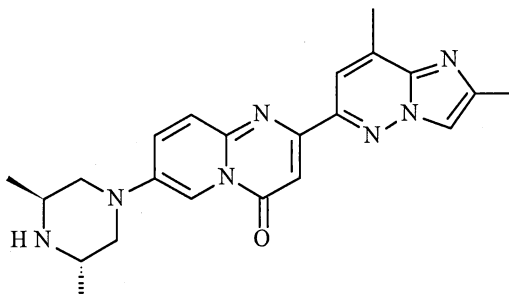
7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-9-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Trong ống kín, 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-flo-9-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 4; 50 mg, 0,155 mmol), DIPEA (0,21 mL, 1,24 mmol, 8 đương lượng) và 4,7-diazaspiro[2.5]octan dihydroclorua (57 mg, 0,309 mmol, 2,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO (2 mL) ở 125°C trong 2 ngày. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH_2Cl_2 và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH=95/5$ đến 90/10) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (17 mg, 26%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS m/z 416,3 $[M+H^+]$.

Ví dụ 29

2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

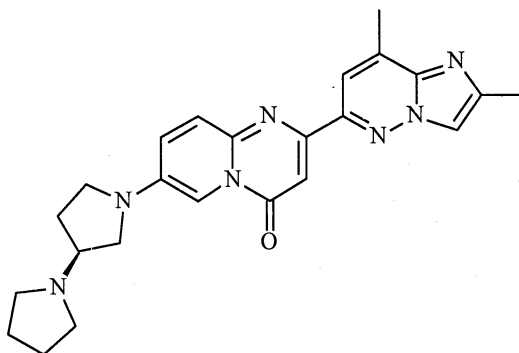


Trong ống kín, 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-flo-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 2; 50 mg, 0,162 mmol), TEA (0,18 mL, 1,29

mmol, 8 đương lượng) và (2S,6S)-2,6-dimethylpiperazin dihydroclorua (90 mg, 0,485 mmol, 3,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO (2 mL) ở 140°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 đến 9/1) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (20 mg, 30%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS *m/z* 404,3 [M+H⁺].

Ví dụ 30

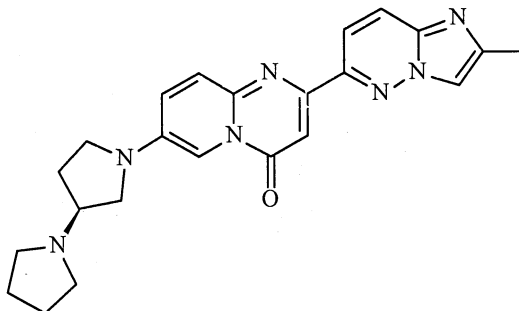
2-(2,8-dimethylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S)-3-pyrolidin-1-ylpyrolidin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Trong ống kín, 2-(2,8-dimethylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-fluoropyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 2; 50 mg, 0,162 mmol), DIPEA (0,22 mL, 1,29 mmol, 8 đương lượng) và (S)-1,3'-bipyrolidin dihydroclorua (103 mg, 0,485 mmol, 3,0 đương lượng) được khuấy trong NMP (2 mL) ở 140°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 đến 9/1) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (22 mg, 32%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS *m/z* 430,3 [M+H⁺].

Ví dụ 31

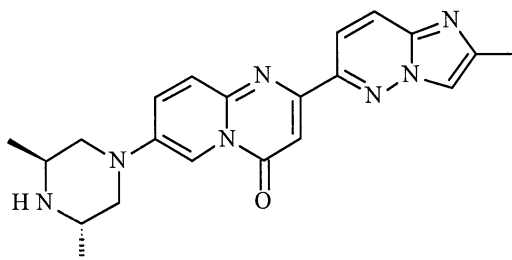
2-(2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S)-3-pyrolidin-1-ylpyrolidin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Trong ống kín, 7-flo-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 1; 75 mg, 0,254 mmol), TEA (0,28 mL, 2,03 mmol, 8 đương lượng) và (S)-1,3'-bipyrolidin dihydroclorua (162 mg, 0,762 mmol, 3,0 đương lượng) được khuấy trong NMP (4 mL) và gia nhiệt ở 220°C trong 1 giờ trong lò vi sóng. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 đến 90/10) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (12 mg, 11%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS *m/z* 416,2 [M+H⁺].

Ví dụ 32

7-[(3S,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

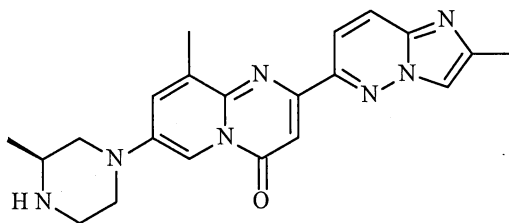


Trong ống kín, 7-flo-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 1; 75 mg, 0,254 mmol), TEA (0,28 mL, 2,03 mmol, 8 đương lượng) và (2S,6S)-2,6-dimetylpiperazin dihydroclorua (143 mg, 0,762 mmol, 3,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO (3 mL) và gia nhiệt ở 140°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất

hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=95/5$ đến $90/10$) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (10 mg, 10%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS m/z 390,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ví dụ 33

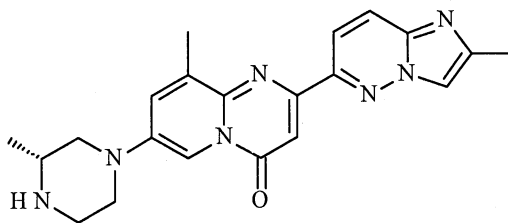
9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S)-3-metylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Trong ống kín, 7-flu-9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 3; 250 mg, 0,808 mmol), và (S)-2-metylpiperazin (405 mg, 4,04 mmol, 5,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO (6 mL) và gia nhiệt ở 130°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH_2Cl_2 và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=95/5$ đến $85/15$) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (135 mg, 43%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS m/z 390,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ví dụ 34

9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3R)-3-metylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

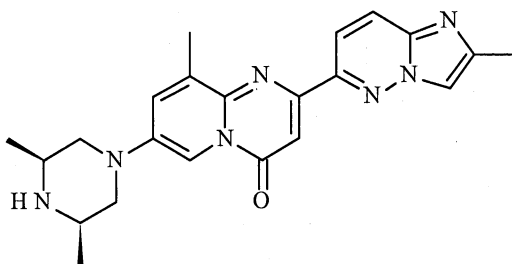


Trong ống kín, 7-flu-9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 3; 250 mg, 0,808 mmol), và (R)-2-

methylpiperazin (405 mg, 4,04 mmol, 5,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO (6 mL) và gia nhiệt ở 130°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 đến 85/15) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (100 mg, 32%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS *m/z* 390,3 [M+H⁺].

Ví dụ 35

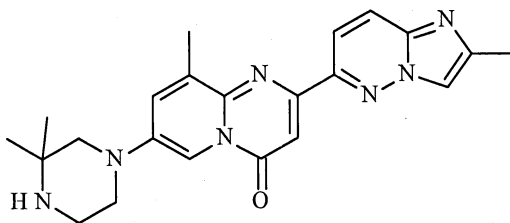
7-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-9-methyl-2-(2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Trong ống kín, 7-fluoro-9-methyl-2-(2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 3; 250 mg, 0,808 mmol), và (2S,6R)-2,6-dimethylpiperazin (461 mg, 4,04 mmol, 5,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO (6 mL) và gia nhiệt ở 130°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 đến 85/15) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (101 mg, 31%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS *m/z* 404,3 [M+H⁺].

Ví dụ 36

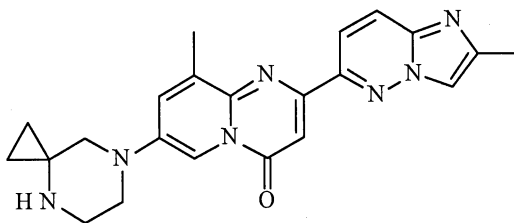
7-(3,3-dimethylpiperazin-1-yl)-9-methyl-2-(2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Trong ống kín, 7-flo-9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 3; 250 mg, 0,808 mmol), và 2,2-dimethylpiperazin (461 mg, 4,04 mmol, 5,0 đương lượng) được khuấy trong DMSO (6 mL) và gia nhiệt ở 130°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 đến 85/15) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (120 mg, 36%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS *m/z* 404,3 [M+H⁺].

Ví dụ 37

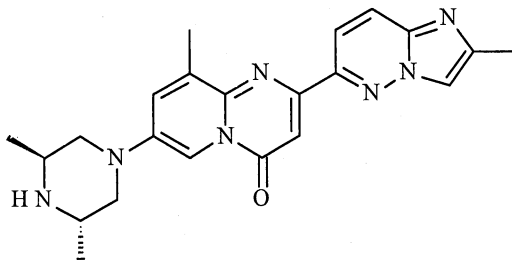
7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Trong ống kín, 7-flo-9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 3; 125 mg, 0,404 mmol), K₂CO₃ (223 mg, 1,62 mmol, 4 đương lượng) và 4,7-diazaspiro[2.5]octan dihydroclorua (112 mg, 0,606 mmol, 1,5 đương lượng) được khuấy trong DMA (2 mL) và gia nhiệt ở 130°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH₂Cl₂ và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 đến 90/10) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (75 mg, 46%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS *m/z* 402,2 [M+H⁺].

Ví dụ 38

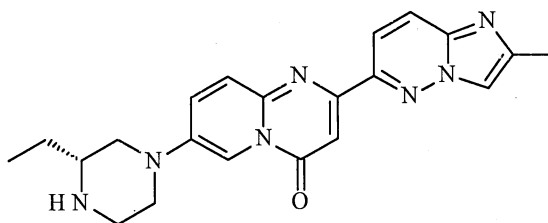
7-[(3S,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Trong ống kín, 7-flo-9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 3; 125 mg, 0,404 mmol), K_2CO_3 (223 mg, 1,62 mmol, 4 đương lượng) và (2S,6S)-2,6-dimethylpiperazin dihydroclorua (113 mg, 0,606 mmol, 1,5 đương lượng) được khuấy trong DMA (2 mL) và gia nhiệt ở $130^\circ C$ qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Cặn thu được được hấp thu trong CH_2Cl_2 và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH=95/5$ đến 90/10) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (50 mg, 31%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS m/z 404,3 $[M+H^+]$.

Ví dụ 39

7-[(3R)-3-etylpipezazin-1-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Trong ống kín, 7-flo-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (Sản phẩm trung gian 1; 200 mg, 0,677 mmol), K_2CO_3 (374 mg, 2,71 mmol, 4 đương lượng) và (R)-2-etylpipezazin dihydroclorua (238 mg, 0,606 mmol, 1,5 đương lượng) được khuấy trong DMA (3 mL) ở $100^\circ C$ trong 4 ngày. Dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không cao. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột

(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 đến 8/2) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (168 mg, 64%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS *m/z* 390,2 [M+H⁺].

Thử nghiệm sinh học

Để mô tả chi tiết hơn và hỗ trợ việc hiểu hơn về phần mô tả sáng chế, các ví dụ sinh học không giới hạn sau đây được đưa ra nhằm minh họa đầy đủ hơn phạm vi của phần mô tả và không nên hiểu là giới hạn một cách cụ thể phạm vi của phần mô tả này. Các thay đổi đối với phần mô tả của sáng chế hiện nay có thể đã được biết hoặc sau này sẽ được phát triển, cũng sẽ nằm trong tầm hiểu biết của người có kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng, và cũng được coi là nằm trong phạm vi của phần mô tả sáng chế và như được yêu cầu bảo hộ trong bản mô tả này. Các ví dụ này minh họa việc thử nghiệm một số hợp chất nhất định được mô tả ở đây *in vitro* và/hoặc *in vivo* và cho thấy tính hữu dụng của các hợp chất này trong việc điều trị SMA bằng cách tăng cường sự lồng ghép exon 7 của SMN2 vào trong mARN được phiên mã từ gen SMN2. Hợp chất có công thức (I) có tác dụng làm tăng sự lồng ghép của exon 7 của SMN2 vào trong mARN được phiên mã từ gen SMN2 và làm tăng mức protein SMN được sản sinh từ gen SMN2 này, và do đó có thể được sử dụng để điều trị SMA ở đối tượng là người cần điều trị. Các ví dụ này còn minh họa thêm việc thử nghiệm một số hợp chất nhất định được mô tả ở đây *in vitro* và/hoặc *in vivo* và cho thấy tính hữu dụng của các hợp chất này trong việc điều trị SMA bằng cách tăng cường sự lồng ghép exon 7 của SMN1 vào trong mARN được phiên mã từ gen SMN1. Do đó, hợp chất có công thức (I) có tác dụng làm tăng sự lồng ghép của exon 7 của SMN1 vào trong mARN được phiên mã từ gen SMN1 và làm tăng mức protein SMN được sản sinh từ gen SMN1 này.

Thử nghiệm 1

Thử nghiệm RT-qPCR tách intron khỏi SMN2 minigen mARN trong các tế bào nuôi cấy

Thử nghiệm dựa trên PCR định lượng phiên mã ngược (The reverse transcription-quantitative PCR-based - RT-qPCR) được sử dụng để xác định mức SMN2 minigen mARN có chiều dài đầy đủ (ở đây gọi bằng thuật ngữ “FL SMN2mini”) chứa SMN2 exon 7 trong dòng tế bào HEK293H được gây nhiễm ổn

định bằng minigen nêu trên và được xử lý bằng hợp chất thử nghiệm. Các nguyên liệu được sử dụng thu được các nguồn tương ứng được liệt kê dưới đây trong Bảng 1

Nguyên liệu	Nguồn
Các tế bào HEK293H	Life Technologies, Inc. (trước đây là Invitrogen) Catalô số 11631-017
Đệm làm tan tế bào-To-Ct	Life Technologies, Inc. (trước đây là Applied Biosystems) phần số 4399002
DMEM	Life Technologies, Inc. (trước đây là Invitrogen) Catalô số 11960-044
Các đĩa đáy phẳng 96 lỗ	Becton Dickinson Catalô số 353072
Hỗn hợp enzym RT-PCR	Life Technologies, Inc. (trước đây là Applied Biosystems) phần số 4388520
Chất đệm RT-PCR	Life Technologies, Inc. (trước đây là Applied Biosystems) phần số 4388519
Kit RT-PCR một bước AgPath-ID	Life Technologies, Inc. (trước đây là Applied Biosystems) phần số 4387391
Máy chu trình nhiệt	Life Technologies, Inc. (trước đây là Applied Biosystems) 7900HT

Bảng 1. Các nguyên liệu và các nguồn cung cấp tương ứng của chúng được sử dụng trong thử nghiệm RT-qPCR tách intron của SMN2 minigen mRNA ở các tế bào nuôi cấy.

Cấu trúc SMN2-A minigen được tạo ra như được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO2009/151546A1, trang 145, đoạn [00400] đến trang 147, đoạn [00412] (kể cả Fig.1 và Fig.3 trong công bố đơn này).

Các tế bào HEK293H được chuyển nhiễm ổn định bằng cấu trúc SMN2-A minigen (10.000 tế bào/lỗ) được gieo mầm trong 200 μ L môi trường nuôi cấy tế bào (DMEM cộng 10% FBS, với 200 μ g/mL hygromycin) trong các đĩa đáy phẳng 96 lỗ và các đĩa này được trộn xoáy để đảm bảo việc phân tán các tế bào một cách hợp lý hợp lý và tạo thành các lớp tế bào đơn lớp. Các tế bào này được phép gắn trong 6 giờ. Các hợp chất thử nghiệm được pha loãng theo dãy 3, 16 lần trong 100% DMSO để tạo ra đường cong nồng độ 7 điểm. Dung dịch của hợp chất thử nghiệm (1 μ L, 200x trong DMSO) được bổ sung vào mỗi lỗ chứa tế bào và đĩa này được ủ trong 24 giờ trong máy ủ nuôi cấy tế bào (37°C, 5% CO₂, độ ẩm tương đối 100%). 2 bản sao được chuẩn bị cho mỗi nồng độ của hợp chất thử nghiệm. Các tế bào này sau đó được làm tan trong đệm làm tan Cells-To-Ct và dịch tan được bảo quản ở -80°C.

SMN2-A minigen có chiều dài đầy đủ và GAPDH mARN được định lượng sử dụng các đoạn mồi và mẫu dò được nêu trong Bảng 2. Đoạn mồi xuôi SMN A (SEQ ID NO.1) lai với trình tự nucleotit ở exon 7 (nucleotit 22 đến nucleotit 40), đoạn mồi ngược SMN A (SEQ ID NO.2) lai với trình tự nucleotit trong trình tự mã hóa của luciferaza đom đóm, mẫu dò SMN A (SEQ ID NO.3) lai với trình tự nucleotit ở exon 7 (nucleotit 50 đến nucleotit 54) và exon 8 (nucleotit 1 đến nucleotit 21). Hỗn hợp ba oligonucleotit này chỉ phát hiện minigen SMN1 hoặc SMN2 (RT-qPCR) và sẽ không phát hiện gen SMN1 hoặc SMN2 nội sinh.

Đoạn mồi/mẫu dò	Các trình tự	Nguồn
Đoạn mồi xuôi SMN A	SEQ ID NO. 1: GAAGGAAGGTGCTCACATT	PTC ¹
Đoạn mồi ngược SMN A	SEQ ID NO. 2: TCTTTATGTTTTTGGCGTCTTC	PTC ¹
Mẫu dò xuôi SMN A	SEQ ID NO. 3: 6FAM- AAGGAGAAATGCTGGCAT AGAGCAGC- TAMRA	PTC ¹
Mẫu dò xuôi hGAPDH	SEQ ID NO. 4: VIC- CGCCTGGTCACCAGGGCTGCT-TAMRA	LTI ²

Đoạn mỗi xuôi hGAPDH	SEQ ID NO. 5: CAACGGATTTGGTCGTATTGG	LTI ²
Đoạn mỗi ngược hGAPDH	SEQ ID NO. 6: TGATGGCAACAATATCCACTTTACC	LTI ²

Bảng 2. ¹ Các đoạn mỗi và mẫu dò được công ty PTC Therapeutics Inc. thiết kế;

² Do công ty Life Technologies Inc. (trước đây là Invitrogen) bán trên thị trường.

Các đoạn mỗi xuôi và ngược SMN được sử dụng ở những nồng độ cuối cùng là 0,4 μ M. Mẫu dò SMN được dùng ở nồng độ cuối cùng là 0,15 μ M. Các đoạn mỗi GAPDH được sử dụng ở những nồng độ cuối cùng là 0,2 μ M và mẫu dò ở 0,15 μ M.

Hỗn hợp SMN2-minigen GAPDH (tổng thể tích 15 μ L) được pha chế bằng cách kết hợp 7,5 μ L 2x chất đệm RT-PCR, 0,4 μ L của 25x hỗn hợp enzym RT-PCR, 0,75 μ L của 20x hỗn hợp đoạn mỗi-mẫu dò GAPDH, 4,0075 μ L nước, 2 μ L dịch phân giải tế bào được pha loãng 10 lần, 0,06 μ L của 100 μ M đoạn mỗi xuôi SMN, 0,06 μ L của 100 μ M đoạn mỗi ngược SMN, và 0,225 μ L của 100 μ M mẫu dò SMN.

PCR được tiến hành ở những nhiệt độ sau trong thời gian đã định: Bước 1: 48°C (15 phút); Bước 2: 95°C (10 phút); Bước 3: 95°C (15 giây); Bước 4: 60°C (1 phút); sau đó lặp lại các bước 3 và 4 trong tổng cộng 40 chu trình.

Mỗi hỗn hợp phản ứng chứa cả SMN2-A minigen và bộ đoạn mỗi/mẫu dò GAPDH (thiết kế nhiều thành phần), cho phép xác định đồng thời các mức độ của hai phiên bản.

Mức phổ biến của FL SMN2mini mARN tăng hơn so với mức phổ biến trong tế bào được xử lý bằng đối chứng là chất dẫn thuốc được xác định từ số liệu PCR thời gian thực sử dụng phương pháp $\Delta\Delta C_t$ cải biến (như được mô tả trong tài liệu: *Livak and Schmittgen, Methods, 2001, 25:402-8*). Hiệu lực khuếch đại E được tính từ hệ số góc của đường cong khuếch đại cho FL SMN2mini và GAPDH riêng lẻ. Mức độ phổ biến của FL SMN2mini và GAPDH mARN sau đó được tính bằng $(1 + E)^{-C_t}$, trong đó C_t là giá trị ngưỡng cho mỗi đơn vị khuếch đại amplicon. Mức độ phổ biến của FL SMN2mini mARN được chuẩn hóa về mức phổ biến của GAPDH mARN. Mức độ phổ biến FL SMN2mini mARN đã chuẩn hóa từ các mẫu được xử lý bằng hợp chất

thử sau đó được chia cho mức độ phổ biến FL SMN2mini mARN đã chuẩn hóa từ các tế bào được xử lý bằng chất dẫn để xác định mức FL SMN2mini mARN so với đối chứng dùng chất dẫn.

Bảng 3 đưa ra nồng độ $EC_{1,5x}$ để sản xuất SMN2 minigen mARN có chiều dài đầy đủ mà thu được từ các số liệu nồng độ 7 điểm được tạo ra theo quy trình ở trên cho các hợp chất cụ thể của sáng chế.

Các hợp chất cụ thể của sáng chế thể hiện nồng độ $EC_{1,5x}$ để sản xuất SMN2 minigen mARN có chiều dài đầy đủ $\leq 1 \mu M$.

Các hợp chất cụ thể hơn của sáng chế thể hiện nồng độ $EC_{1,5x}$ để sản xuất SMN2 minigen mARN có chiều dài đầy đủ $\leq 0,1 \mu M$.

Các hợp chất cụ thể nhất của sáng chế thể hiện nồng độ $EC_{1,5x}$ để sản xuất SMN2 minigen mARN $\leq 0,02 \mu M$.

Ví dụ	$EC_{1,5x}$ minigen (nM)		Ví dụ	$EC_{1,5x}$ minigen (nM)		Ví dụ	$EC_{1,5x}$ minigen (nM)
1	3,5		14	4,1		27	39,9
2	3,8		15	4		28	5
3	3,2		16	1,1		29	0,3
4	1,8		17	6,4		30	3
5	0,6		18	3,6		31	6,7
6	2,8		19	10,2		32	1,6
7	3,7		20	4,3		33	0,5
8	0,3		21	9,6		34	0,9
9	0,1		22	0,9		35	4,7

10	6,4		23	3,4		36	5
11	1,4		24	0,4		37	4,4
12	1,2		25	0,5		38	0,3
13	5		26	327		39	0,9

Bảng 3. Nồng độ EC_{1,5x} để sản xuất minigen SMN2 có chiều dài đầy đủ mRNA.

Thử nghiệm 2

Thử nghiệm protein SMN trong các tế bào nuôi cấy

Thử nghiệm SMN HTRF (ánh sáng huỳnh quang đồng nhất phân giải theo thời gian - homogenous time resolved fluorescence) được sử dụng để xác định mức độ của protein SMN trong các tế bào nguyên bào sợi ở bệnh nhân SMA đã được điều trị bằng các hợp chất thử nghiệm. Các nguyên liệu được sử dụng các các nguồn tương ứng được liệt kê dưới đây trong Bảng 4.

Nguyên liệu	Nguồn
Các tế bào ở người SMA Typ 1	GM03813 (Coriell Institute)
Hỗn hợp chất ức chế proteaza	Roche Applied Science Catalô số 11836145001
d2 kháng-SMN	Blue cap Cisbio Catalô số 63IDC002-SMN
Kryptat kháng-SMN	Red cap Cisbio Catalô số 63IDC002-SMN
Dung dịch đệm hoàn nguyên SMN	Cisbio Catalô số No. 63IDC002-SMN-Buffer
DMEM	Life Technologies (trước đây là Invitrogen) Catalô số 11960-044
Dung dịch đệm phân giải RIPA	Tris-HCl 20 mM, độ pH=7,5, NaCl 150mM, EDTA 1mM, dung dịch tẩy rửa Thermo Scientific NP-40 Surfact-Amps 1% (Fisher Scientific, Pittsburgh/PA), natri deoxycholat

	1%
Dung dịch đệm loãng	Tris-HCl 20 mM, độ pH=7,5, NaCl 150mM
Thiết bị đọc đĩa Envision	Perkin Elmer Model # 2103

Bảng 4. Các nguyên liệu và các nguồn tương ứng của chúng được sử dụng trong thử nghiệm protein SMN trong các tế bào nuôi cấy.

Các tế bào được khử đông và được nuôi cấy trong DMEM-10% FBS trong 72 giờ. Các tế bào được trypsin hóa, được đếm và được tái huyền phù đến nồng độ là 25.000 tế bào /mL trong DMEM-10% FBS. Huyền phù tế bào được dàn ở mật độ 5.000 tế bào cho mỗi lỗ trong đĩa vi chuẩn độ có 96 lỗ và được ủ trong 3 đến 5 giờ. Các hợp chất thử nghiệm được pha loãng theo dãy 3, 16 lần trong 100% DMSO để tạo ra đường cong nồng độ 7 điểm. 1 μ L dung dịch hợp chất thử nghiệm được chuyển đến các lỗ chứa tế bào và các tế bào được ủ trong 48 giờ trong thiết bị ủ nuôi cấy tế bào (37°C, 5% CO₂, độ ẩm tương đối 100%). Ba phiên bản mẫu được thiết lập cho mỗi nồng độ hợp chế thử nghiệm. Sau 48 giờ, dịch nổi được loại bỏ khỏi các lỗ và bổ sung 25 μ L dung dịch đệm phân giải RIPA, chứa chất ức chế proteaza, vào các lỗ và được ủ cùng với lắc ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung 25 μ L chất pha loãng và sau đó 35 μ L dịch tan tạo ra được chuyển đến đĩa có 384 lỗ, ở đó mỗi lỗ chứa 5 μ L dung dịch kháng thể (pha loãng 1:100 kryptat d2 kháng-SMN và kháng-SMN trong dung dịch đệm hoàn nguyên SMN). Đĩa được ly tâm trong 1 phút để đưa dung dịch này xuống đáy của các lỗ, sau đó ủ qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sự phát huỳnh quang cho mỗi lỗ của đĩa này ở 665 nm và 620 nm được đo trên thiết bị đọc đĩa đa nhãn EnVision (Perkin-Elmer).

Tín hiệu phát huỳnh quang được bình thường hóa được tính cho mỗi mẫu, mẫu trống và lỗ đối chứng tá được lỏng bằng cách chia tín hiệu ở 665 nm cho tín hiệu ở 620 nm. Đếm các tín hiệu bình thường để dừng sự phát huỳnh quang có thể do hiệu ứng ma trận của dịch phân giải. Giá trị ΔF (số đo của sự dư thừa protein SMN làm phần trăm giá trị) cho mỗi lỗ chứa mẫu được tính bằng cách lấy giá trị phát huỳnh quang này trừ đi giá trị phát huỳnh quang trung bình đã được chuẩn hóa cho các lỗ đối chứng chứa mẫu trống, sau đó chia giá trị chênh lệch này cho giá trị phát huỳnh quang trung bình đã được chuẩn hóa cho các lỗ đối chứng chứa mẫu trống và nhân giá trị thu được

với 100. Giá trị ΔF cho mỗi lỗ chứa mẫu thể hiện mức độ phổ biến của protein SMN so với các mẫu được xử lý bằng hợp chất thử nghiệm. Giá trị ΔF đối với mỗi lỗ chứa mẫu được chia cho giá trị ΔF cho các lỗ chứa đối chứng là chất dẫn thuốc để tính toán mức tăng tính bằng số lần của mức độ phổ biến của protein SMN so với đối chứng chứa chất dẫn. Bảng 5 cung cấp các nồng độ $EC_{1,5x}$ để biểu hiện protein SMN mà thu được từ các số liệu nồng độ 7 điểm được tạo ra theo quy trình ở trên cho các hợp chất cụ thể của sáng chế.

Các hợp chất cụ thể của sáng chế thể hiện nồng độ $EC_{1,5x}$ để biểu hiện protein SMN $\leq 1 \mu M$.

Các hợp chất cụ thể hơn của sáng chế thể hiện nồng độ $EC_{1,5x}$ để biểu hiện protein SMN $\leq 100 \text{ nM}$.

Các hợp chất cụ thể nhất của sáng chế thể hiện nồng độ $EC_{1,5x}$ để biểu hiện protein SMN $\leq 30 \text{ nM}$.

Bảng 6 cung cấp số lần tăng tối đa của protein SMN mà thu được từ các số liệu nồng độ 7 điểm được tạo ra theo quy trình ở trên cho các hợp chất cụ thể của sáng chế

Các hợp chất cụ thể của sáng chế thể hiện số lần tăng tối đa $> 1,5$.

Các hợp chất cụ thể hơn của sáng chế thể hiện số lần tăng tối đa $> 1,7$.

Các hợp chất cụ thể nhất của sáng chế thể hiện số lần tăng tối đa $> 1,8$.

Ví dụ	$EC_{1,5x}$ SMN protein (nM)		Ví dụ	$EC_{1,5x}$ SMN protein (nM)		Ví dụ	$EC_{1,5x}$ SMN protein (nM)
1	10,8		14	17,6		27	126,5
2	19,8		15	21,2		28	49,7
3	25,6		16	3		29	2,1
4	15,7		17	20,2		30	13,6

5	4,1		18	25		31	27,7
6	11		19	29,8		32	4
7	15,5		20	37		33	4
8	5,9		21	68,7		34	4,4
9	2,5		22	13,8		35	19,5
10	22,8		23	23,9		36	34,4
11	7		24	4,7		37	45
12	7,5		25	11,9		38	3,1
13	3		26	1230		39	15,8

Bảng 5. Nồng độ EC_{1,5x} để biểu hiện protein SMN.

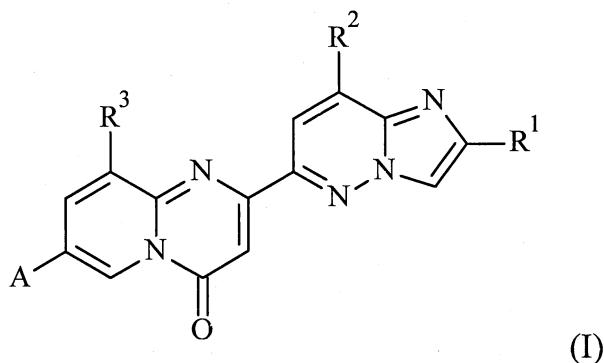
Ví dụ	số lần tăng tối đa		Ví dụ	số lần tăng tối đa		Ví dụ	số lần tăng tối đa
1	1,84		14	1,86		27	1,57
2	1,76		15	1,94		28	1,72
3	1,81		16	1,83		29	1,81
4	1,76		17	1,98		30	1,84
5	1,71		18	1,75		31	1,65
6	1,84		19	1,83		32	1,88
7	1,76		20	1,72		33	1,82

Ví dụ	số lần tăng tối đa		Ví dụ	số lần tăng tối đa		Ví dụ	số lần tăng tối đa
8	1,85		21	1,54		34	1,89
9	1,92		22	1,69		35	1,79
10	1,95		23	1,63		36	1,77
11	1,9		24	1,77		37	1,87
12	1,77		25	1,79		38	1,85
13	1,91		26	1,52		39	1,81

Bảng 6. Số lần tăng tối đa của protein SMN.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

- R^1 là hydro hoặc C_{1-7} -alkyl;
- R^2 là hydro, xyano, C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -haloalkyl hoặc C_{3-8} -xycloalkyl;
- R^3 là hydro, C_{1-7} -alkyl, hoặc C_{3-8} -xycloalkyl;
- A là N-heteroxycloalkyl hoặc $NR^{12}R^{13}$, trong đó N-heteroxycloalkyl bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế được chọn từ R^{14} ;
- R^{12} là heteroxycloalkyl bao gồm 1 nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế được chọn từ R^{14} ;
- R^{13} là hydro, C_{1-7} -alkyl hoặc C_{3-8} -xycloalkyl;
- R^{14} độc lập được chọn từ hydro, C_{1-7} -alkyl, amino, amino- C_{1-7} -alkyl, C_{3-8} -xycloalkyl và heteroxycloalkyl hoặc hai R^{14} cùng nhau tạo thành C_{1-7} -alkylen;

với điều kiện là nếu A là N-heteroxycloalkyl bao gồm chỉ 1 nguyên tử nitơ trong vòng, thì ít nhất một phần tử thế R^{14} là amino hoặc amino- C_{1-7} -alkyl;

và các muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

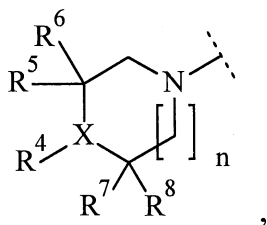
- R^1 là hydro hoặc C_{1-7} -alkyl;

- R^2 là hydro, xyano, C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -haloalkyl hoặc C_{3-8} -xycloalkyl;
- R^3 là hydro, C_{1-7} -alkyl, hoặc C_{3-8} -xycloalkyl;
- A là N-heteroxycloalkyl bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó N-heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế được chọn từ R^{14} ;
- R^{14} độc lập được chọn từ hydro, C_{1-7} -alkyl, amino, amino- C_{1-7} -alkyl, C_{3-8} -xycloalkyl và heteroxycloalkyl hoặc hai R^{14} cùng nhau tạo thành C_{1-7} -alkylen;

với điều kiện là nếu A là N-heteroxycloalkyl bao gồm chỉ 1 nguyên tử nitơ trong vòng, thì ít nhất một phần tử thế R^{14} là amino hoặc amino- C_{1-7} -alkyl;

và các muối được dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R^1 là C_{1-7} -alkyl.
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R^1 là metyl.
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^2 là hydro hoặc C_{1-7} -alkyl.
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R^2 là hydro hoặc metyl.
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^3 là hydro hoặc metyl.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^{14} độc lập được chọn từ C_{1-7} -alkyl và heteroxycloalkyl hoặc hai R^{14} cùng nhau tạo thành C_{1-7} -alkylen.
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^{14} độc lập được chọn từ metyl, etyl và pyrrolidinyll hoặc hai R^{14} cùng nhau tạo thành etylen.
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó A là:



trong đó;

X là N hoặc CH;

R^4 là hydro, C_{1-7} -alkyl hoặc $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$;

R^5 là hydro hoặc C_{1-7} -alkyl;

R^6 là hydro hoặc C_{1-7} -alkyl;

R^7 là hydro hoặc C_{1-7} -alkyl;

R^8 là hydro hoặc C_{1-7} -alkyl;

R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_{1-7} -alkyl và C_{3-8} -xycloalkyl;

n bằng 0, 1 hoặc 2;

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

hoặc R^4 và R^5 cùng nhau tạo thành C_{1-7} -alkylen;

hoặc R^4 và R^7 cùng nhau tạo thành C_{1-7} -alkylen;

hoặc R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành C_{2-7} -alkylen;

hoặc R^5 và R^7 cùng nhau tạo thành C_{1-7} -alkylen;

hoặc R^5 và R^9 cùng nhau tạo thành C_{1-7} -alkylen;

hoặc R^7 và R^8 cùng nhau tạo thành C_{2-7} -alkylen;

hoặc R^7 và R^9 cùng nhau tạo thành C_{1-7} -alkylen;

hoặc R^9 và R^{10} cùng nhau tạo thành C_{2-7} -alkylen;

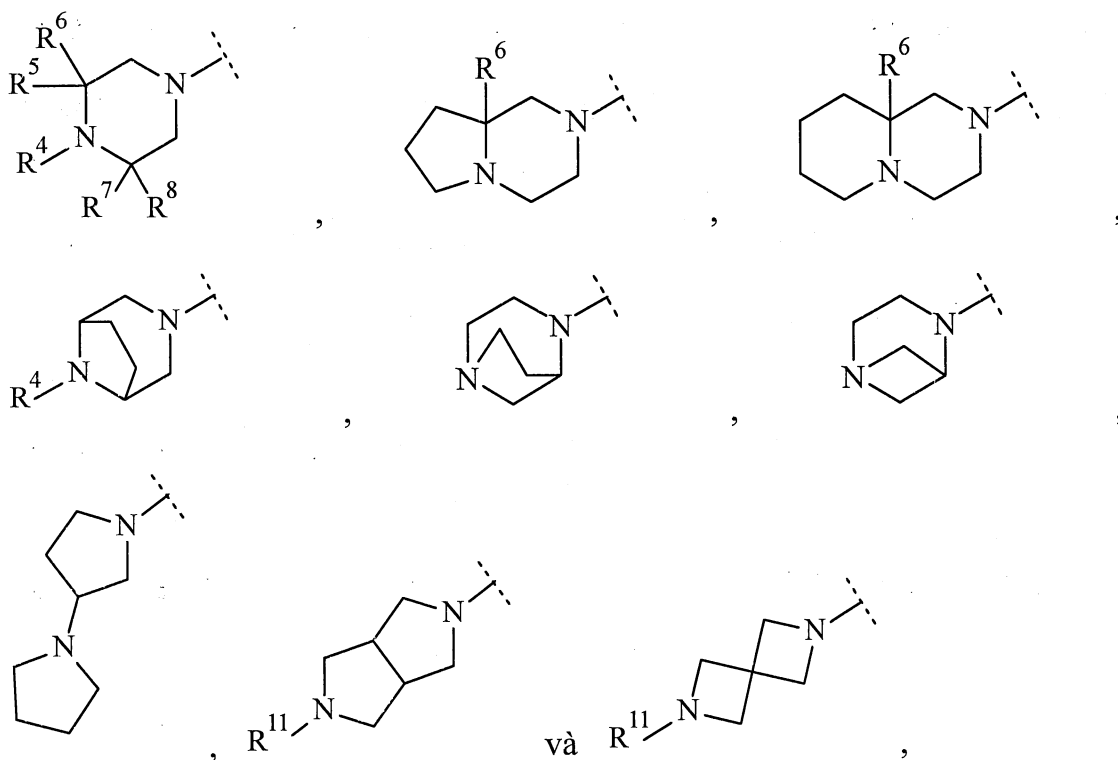
với điều kiện là nếu X là CH thì R^4 là $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$; và

với điều kiện là nếu X là N và R^4 là $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ thì m bằng 2 hoặc 3.

11. Hợp chất theo điểm 10, trong đó X là N.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 10 đến 11, trong đó n bằng 1.

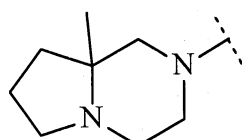
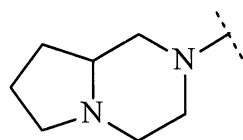
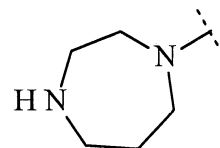
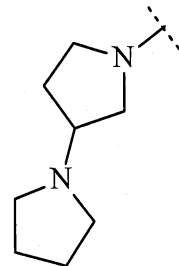
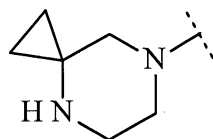
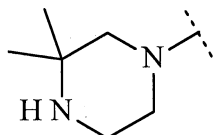
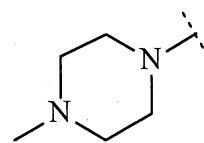
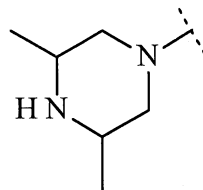
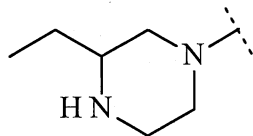
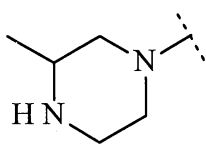
13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 10 đến 12, trong đó R^4 là hydro.
14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 10 đến 13, trong đó R^7 là hydro hoặc metyl.
15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 10 đến 14, trong đó R^8 là hydro.
16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 10 đến 15, trong đó R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành etylen.
17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 10 đến 16, trong đó R^9 và R^{10} cùng nhau tạo thành butylen.
18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, trong đó A được chọn từ nhóm:



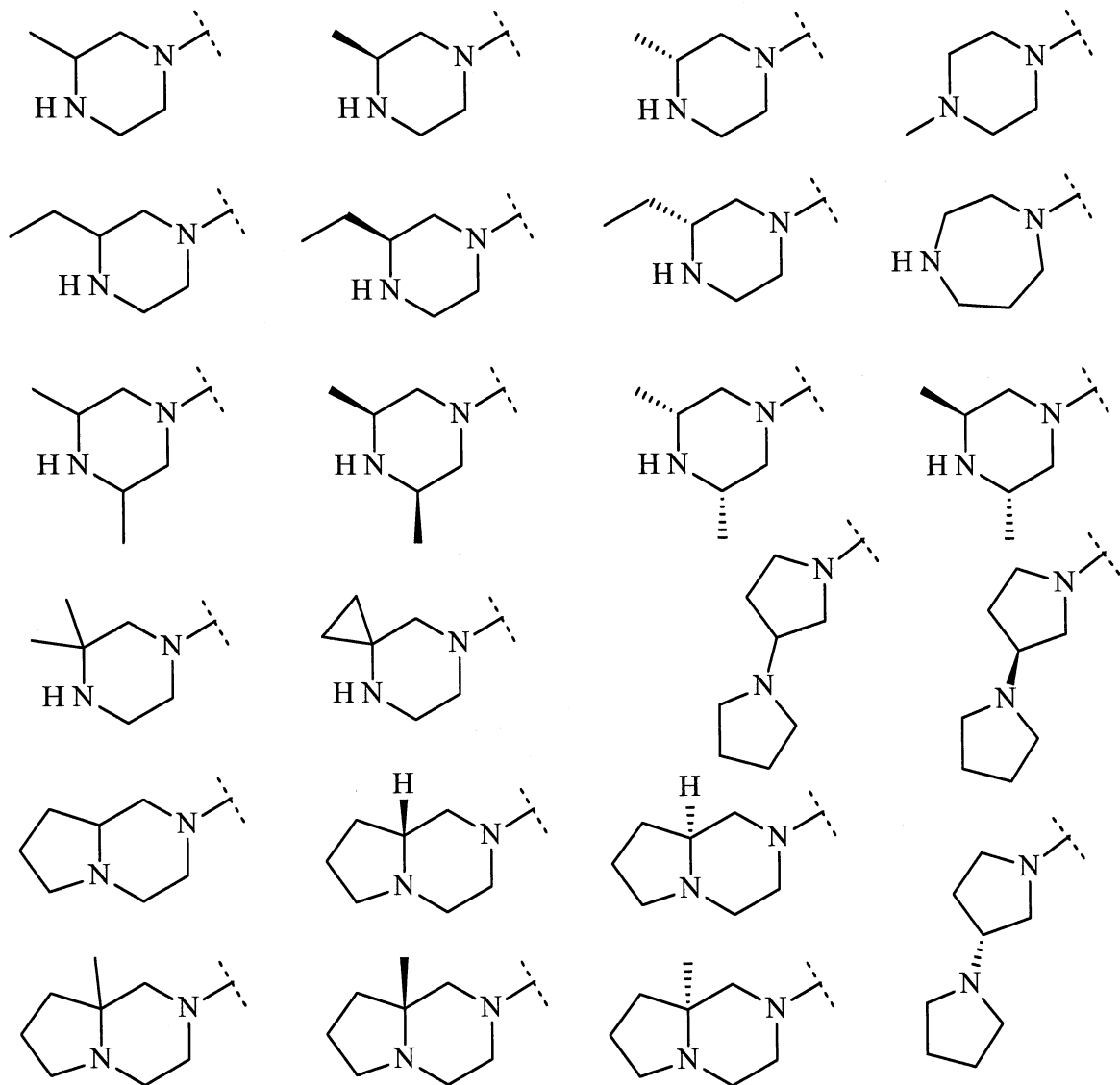
trong đó R^4 , R^5 , R^6 , R^7 và R^8 là như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17 và trong đó R^{11} là hydro hoặc C_{1-7} -alkyl.

19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó A được chọn từ nhóm piperazin-1-yl, 1,4-diazepan-1-yl, pyrrolidin-1-yl và hexahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ R^{14} là như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 33.

20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó A được chọn từ nhóm:



21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20, trong đó A được chọn từ nhóm:



22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 21, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1H-pyrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1H-pyrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1H-pyrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2,8-

dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-[(8aS)-8a-metyl-1,3,4,6,7,8-hexahydropyrol[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2,8-
 dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-[(8aR)-8a-metyl-1,3,4,6,7,8-hexahydropyrol[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2,8-
 dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-
 yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S)-3-metylpiperazin-1-
 yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3R)-3-metylpiperazin-1-
 yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-(1,4-diazepan-1-yl)-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-
 a]pyrimidin-4-on;
 2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S)-3-metylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-
 a]pyrimidin-4-on;
 2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3R)-3-metylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-
 a]pyrimidin-4-on;
 7-(1,4-diazepan-1-yl)-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-
 4-on;
 7-[(3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-
 yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1H-pyrol[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2-
 metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-[(8aS)-8a-metyl-1,3,4,6,7,8-hexahydropyrol[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2-
 metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-[(8aR)-8a-metyl-1,3,4,6,7,8-hexahydropyrol[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2-
 metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3R)-3-pyrolidin-1-ylpyrolidin-1-
 yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-
 a]pyrimidin-4-on;
 7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-

yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3R)-3-pyrolidin-1-ylpyrolidin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-(3,3-dimetylpiperazin-1-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-(3,3-dimetylpiperazin-1-yl)-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-9-metyl-7-[(3S)-3-metylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-9-metyl-7-[(3R)-3-metylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]-9-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-(3,3-dimetylpiperazin-1-yl)-9-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-9-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S)-3-pyrolidin-1-ylpyrolidin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S)-3-pyrolidin-1-ylpyrolidin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-[(3S,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S)-3-metylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3R)-3-metylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-[(3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]-9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-(3,3-dimetylpiperazin-1-yl)-9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-

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

7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(3S,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(3R)-3-ethylpiperazin-1-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

và các muối được dựng của nó.

23. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 22, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

7-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1H-pyrololo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1H-pyrololo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1H-pyrololo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S,5R)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1H-pyrololo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-9-metyl-7-[(3S)-3-methylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-9-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-

b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

và các muối được dụng của nó.

24. Hợp chất theo điểm 22 hoặc 23, trong đó hợp chất này là 7-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1H-pyrol[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on, hoặc muối được dụng của nó.

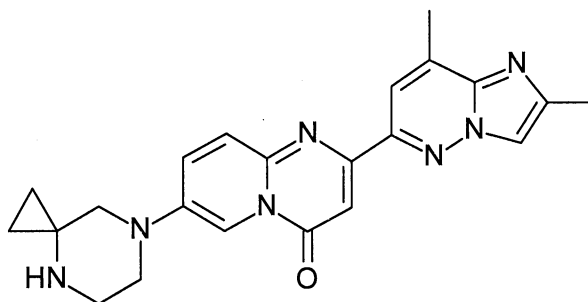
25. Hợp chất theo điểm 22 hoặc 23, trong đó hợp chất này là 7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on, hoặc muối được dụng của nó.

26. Hợp chất theo điểm 22 hoặc 23, trong đó hợp chất này là 7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on, hoặc muối được dụng của nó.

27. Hợp chất theo điểm 22 hoặc 23, trong đó hợp chất này là 7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-9-metylpyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on, hoặc muối được dụng của nó.

28. Hợp chất theo điểm 22 hoặc 23, trong đó hợp chất này là 7-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on, hoặc muối được dụng của nó.

29. Hợp chất theo điểm 22 hoặc 23, trong đó hợp chất này là:



30. Dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 29 hoặc muối được dụng của chúng và một hoặc nhiều tá dược được dụng.