



(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)



1-0036391

(51)¹⁹ C07D 239/22; C07D 239/54; A61K
31/506; A61P 25/08

(13) B

(21) 1-2019-07253

(22) 31/05/2018

(86) PCT/JP2018/020997 31/05/2018

(87) WO 2018/221667 A1 06/12/2018

(30) PCT/JP2017/020322 31/05/2017 JP

(45) 25/07/2023 424

(43) 25/03/2020 384ASC

(73) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

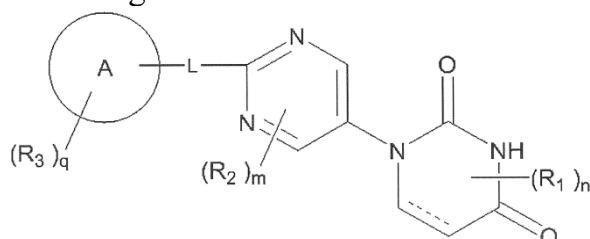
2-9, Kanda Tsukasa-machi, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535 Japan

(72) SHINOHARA, Tomoichi (JP); IWATA, Shin (JP); ARAI, Kenta (JP); ITO, Nobuaki (JP); SUZUKI, Masaki (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT PYRIMIDIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất pyrimidin mới được thể hiện bằng Công thức [I] và muối của chúng:



[trong công thức này, các ký hiệu như được xác định trong bản mô tả], mà hữu dụng để điều trị, ngăn ngừa và/hoặc chẩn đoán co giật và dạng tương tự trong bệnh gồm có cơn co giật động kinh hoặc co giật không ý thức (bao gồm co giật kháng đa thuốc, co giật kháng trị, co giật triệu chứng cấp tính, co giật do sốt và trạng thái động kinh liên tục), cũng như là việc sử dụng làm thuốc cho chúng. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh Vực Kỹ Thuật Được Đề Cập

[0001]

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrimidin và muối của chúng. Sáng chế còn đề cập đến thuốc có hợp chất pyrimidin hoặc muối của chúng làm thành phần hoạt tính và hữu dụng để điều trị, ngăn ngừa và/hoặc chẩn đoán co giật và dạng tương tự trong bệnh gồm có co giật động kinh hoặc co giật không chủ ý.

Tình Trạng Kỹ Thuật Của Sáng Chế

[0002]

Tỉ lệ mắc bệnh của chứng động kinh là khoảng 1% quần thể. Nó được coi là rối loạn thần kinh phổ biến với khoảng 1 triệu bệnh nhân ở Nhật Bản và tỉ lệ mắc bệnh cả đời là từ 3% đến 4%, và ước tính hàng chục nghìn người phát triển chứng động kinh mỗi năm. Khoảng 70% trong số các bệnh nhân này có thể kiểm soát cơn co giật của họ bằng các thuốc chống động kinh hiện hành và tiếp tục thực hiện việc này trong cuộc sống hàng ngày của họ mà không gặp vấn đề gì, nhưng 30% bệnh nhân bị động kinh còn lại không thể kiểm soát thỏa đáng cơn co giật của họ, và lo lắng rằng cơn co giật có thể xảy ra mà không có cảnh báo. Hầu hết các thuốc chống động kinh hiện nay nhằm để bình thường hóa sự mất cân bằng kích thích/ức chế ở hoạt tính thần kinh bằng cách kìm hãm sự quá kích thích và sự đồng bộ hóa quá mức của hoạt tính nơron, nhưng liều lượng ở trên liều lượng tối ưu có thể làm mất cân bằng hoạt tính nơron, và gây ra sự rối loạn chức năng vận động và co giật động kinh.

[0003]

PTL 1 bộc lộ hợp chất có pyrimidin trong cấu trúc của nó làm hợp chất để sử dụng trong việc điều trị và dạng tương tự của bệnh hoặc tình trạng bệnh đòi hỏi chất điều biến của kênh Kv3.1 và/hoặc Kv3.2, bao gồm chứng động kinh.

PTL 2 và 3 bộc lộ hợp chất có khung pyrimidin làm chất ức chế kynurenin-3-monooxygenaza để điều trị tình trạng thoái hóa thần kinh bao gồm chứng động kinh.

PTL 4 bộc lộ hợp chất uraxin làm hợp chất thể hiện tác động chống động kinh.

Tuy nhiên, không hợp chất nào có cấu trúc có chứa cacbon ở vị trí 5 của pyrimidin liên kết với nitơ ở vị trí 1 của khung uraxin được bộc lộ hoặc được gợi ý trong tài liệu sáng chế bất kỳ.

Danh Mục Viện Dẫn

Tài Liệu Sáng Chế

[0004]

[PTL 1] WO 2011/069951

[PTL 2] WO 2013/016488

[PTL 3] WO 2011/091153

[PTL 4] WO 2004/009559

Bản Chất Kỹ Thuật Của Sáng Chế

[0005]

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất pyrimidin mới hoặc muối của chúng hữu dụng để điều trị, ngăn ngừa và/hoặc chẩn đoán co giật và dạng tương tự trong bệnh gồm có co giật động kinh hoặc co giật không ý thức, cùng với việc sử dụng làm thuốc cho chúng.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất thuốc có phổ điều trị rộng so với các thuốc chống động kinh hiện nay, nhờ đó sự cân bằng của sự kích thích/ức chế noron có thể được duy trì ngay cả ở liều lượng mà kìm hãm hoàn toàn co giật động kinh.

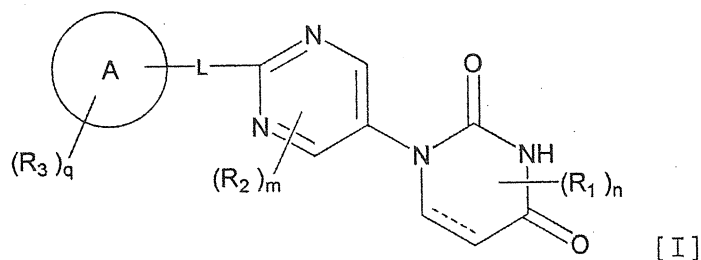
[0006]

Kết quả của nghiên cứu toàn diện nhằm giải quyết các vấn đề nêu trên là, các tác giả sáng chế đã thành công trong việc tổng hợp hợp chất pyrimidin mới có phổ điều trị rộng so với các thuốc chống động kinh hiện nay. Sáng chế được hoàn thành dựa trên các phát hiện này.

[0007]

Tức là, sáng chế bao gồm các phương án sau đây.

[1] Hợp chất được thể hiện bằng Công thức [I]:



trong đó vòng A là phenyl, naphtyl hoặc pyridyl;

R_1 là alkyl bậc thấp;

R_2 là -O-alkyl bậc thấp;

R_3 là halogen, alkynyl bậc thấp, alkyl bậc thấp được thế tùy ý bằng halogen, -O-alkyl bậc thấp được thế tùy ý bằng đoteri hoặc halogen, -S-alkyl bậc thấp được thế tùy ý bằng halogen, phenyl, pentaflorothio, -CN, -O-benzyl hoặc -Si-mono-, đi- hoặc tri-alkyl bậc thấp trong đó đi hoặc tri có thể là alkyl giống nhau hoặc khác nhau;

L là liên kết, alkylen bậc thấp, -O- hoặc -S-;

mỗi trong số m và n bằng 0 hoặc 1;

q bằng 0, 1 hoặc 2, và khi q bằng 2, mỗi R_3 độc lập thể hiện phần tử thể giống nhau hoặc khác nhau; và

 thể hiện liên kết đơn hoặc liên kết đôi,

hoặc muối của chúng.

[2] Hợp chất hoặc muối của chúng theo mục [1], trong đó

vòng A là phenyl,

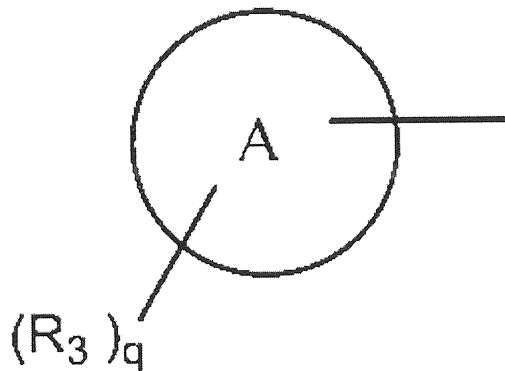
L là -O-, và

n bằng 0.

[3] Hợp chất hoặc muối của chúng theo mục [1] hoặc [2], trong đó m bằng 0.

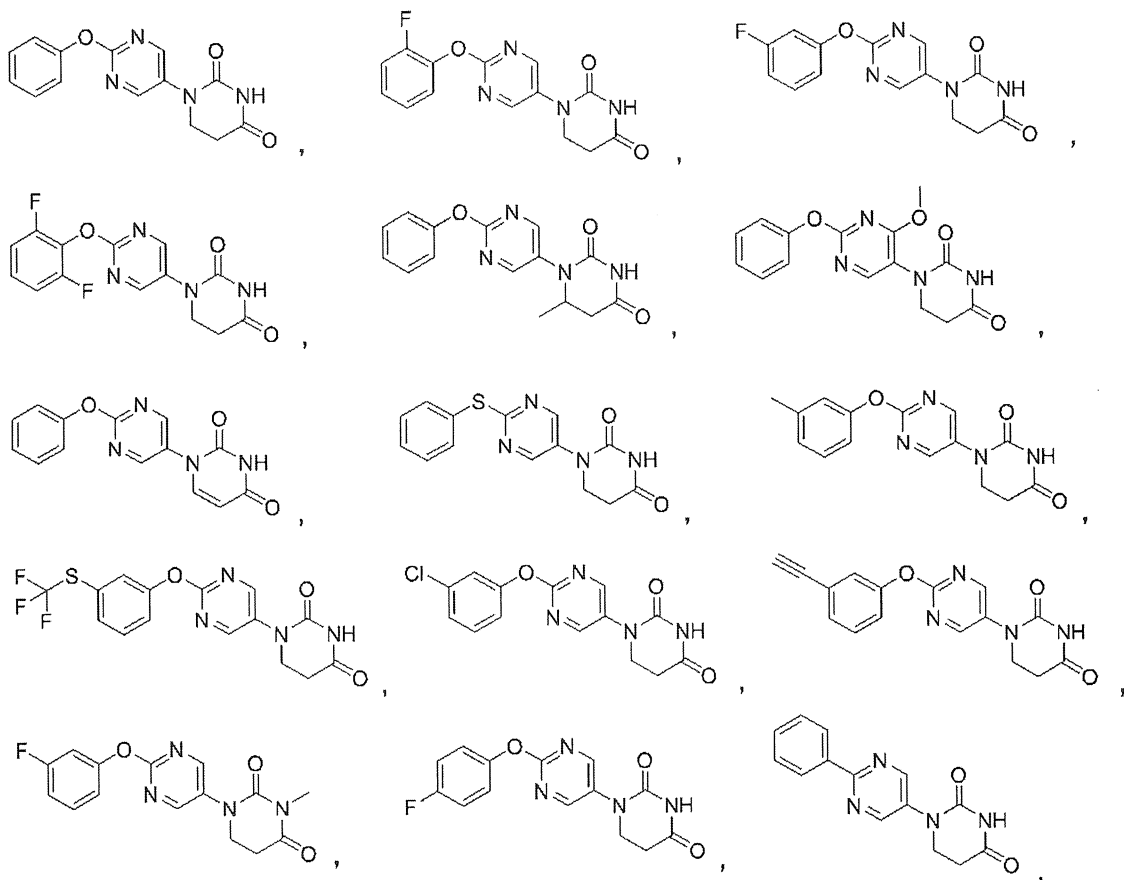
[4] Hợp chất hoặc muối của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3], trong đó R_3 là halogen, alkynyl bậc thấp, alkyl bậc thấp hoặc -S-alkyl bậc thấp được thế tùy ý bằng halogen.

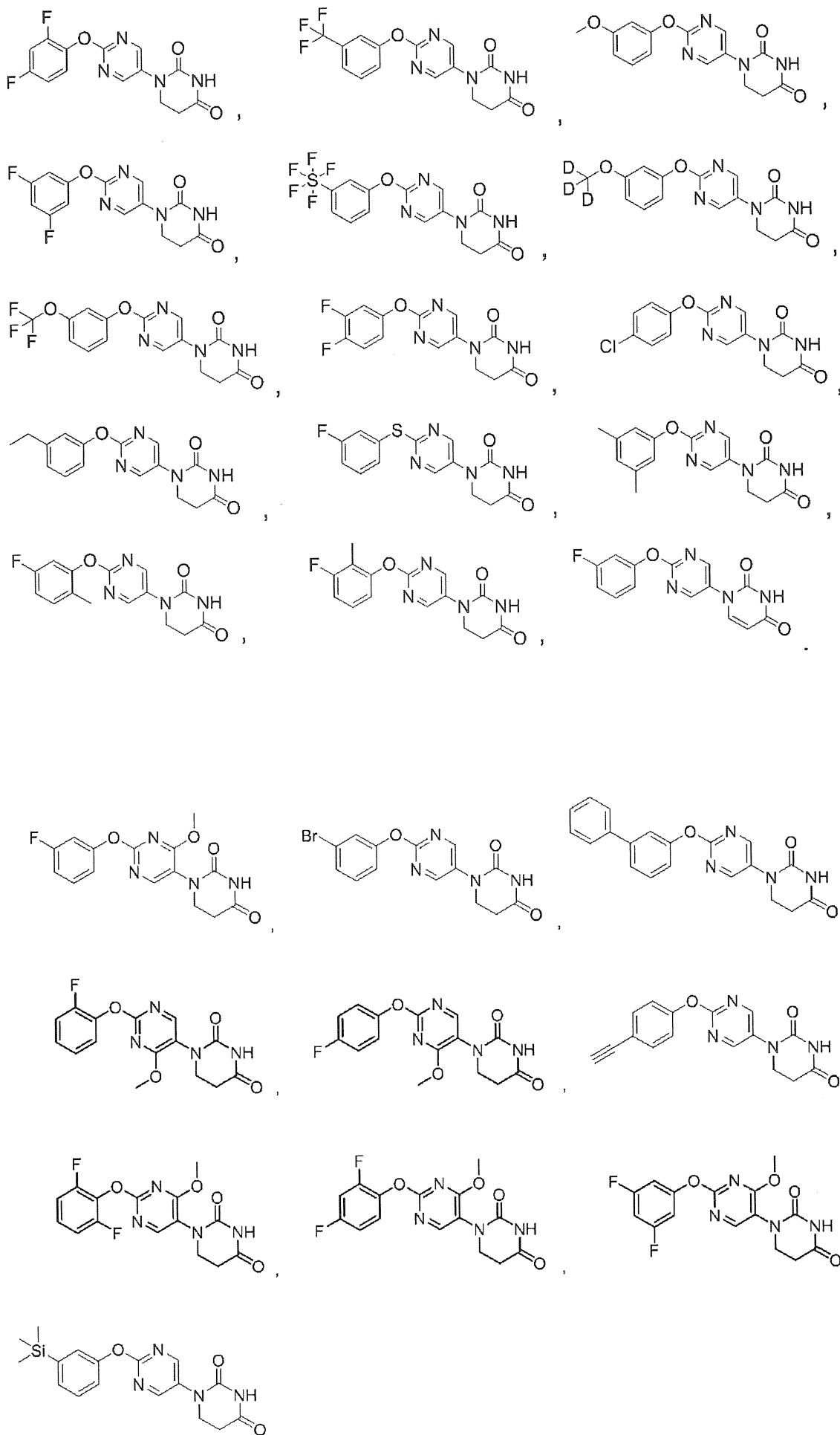
[5] Hợp chất hoặc muối của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [4], trong đó



là phenyl, monohalophenyl, dihalophenyl, mono-alkynylphenyl bậc thấp hoặc mono-alkylphenyl bậc thấp hoặc phenyl được thế bằng một halogen và một nhóm alkyl bậc thấp.

[6] Hợp chất được chọn từ nhóm gồm có các hợp chất sau đây:





hoặc muối của chúng.

[7] Dược phẩm có chứa hợp chất hoặc muối của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6] làm thành phần hoạt tính và chất mang hoặc tá dược được dụng.

[8] Tác nhân trị liệu, ngăn ngừa và/hoặc chẩn đoán đối với co giật trong bệnh gồm có co giật động kinh hoặc co giật không ý thức (bao gồm co giật kháng đa thuốc, co giật kháng trị, co giật triệu chứng cấp tính, co giật do sốt và trạng thái động kinh liên tục), có chứa hợp chất hoặc muối của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6].

[9] Tác nhân trị liệu, ngăn ngừa và/hoặc chẩn đoán theo mục [8], trong đó co giật động kinh được chọn từ co giật khởi phát cục bộ (còn gọi là co giật từng phần) với sự khởi phát vận động (bao gồm hành động máy móc, cơn mất trương lực, cơn co giật, co thắt, co giật do tăng động, cơn giật cơ và cơn co cứng) và sự khởi phát không vận động (bao gồm co giật thần kinh tự chủ, co giật ngưng hành vi, cơn co giật nhận thức, cơn co giật cảm xúc và cơn co giật giác quan), và cơn co giật-co cứng từ cục bộ đến hai bên (sự toàn thể hóa thứ phát của co giật từng phần); co giật khởi phát toàn thể hóa bao gồm co giật vận động (bao gồm cơn co giật-co cứng, cơn co giật, cơn co cứng, cơn giật cơ, cơn co giật-co cứng-giật cơ, cơn mất trương lực-giật cơ, cơn mất trương lực và co thắt) và co giật không vận động (bao gồm cơn co giật vắng ý thức điển hình, cơn co giật vắng ý thức không điển hình, cơn co giật vắng ý thức giật cơ và cơn giật cơ mi mắt); và co giật có sự khởi phát chưa biết bao gồm co giật vận động (bao gồm cơn co giật-co cứng và co thắt) và co giật không vận động (bao gồm co giật ngưng hành vi).

[10] Tác nhân trị liệu, ngăn ngừa và/hoặc chẩn đoán theo mục [8], trong đó bệnh gồm có co giật động kinh hoặc co giật không ý thức được chọn từ hội chứng Dravet, hội chứng Lennox-Gastaut, hội chứng West (động kinh gât đầu), hội chứng

Ohtahara, hội chứng Doose, hội chứng Landau-Kleffner, hội chứng Rasmussen, hội chứng Aicardi, hội chứng Panayiotopoulos, hội chứng Kojewnikow, hội chứng Tassinari, hội chứng Geschwind, hội chứng co giật-liệt nửa người-động kinh, động kinh thùy thái dương trong, động kinh có nguyên nhân cấu trúc/chuyển hóa (động kinh sau đột quỵ, động kinh do chấn thương, động kinh do nhiễm khuẩn, động kinh kết hợp với rối loạn mạch máu não, động kinh kết hợp với khối u não, động kinh kết hợp với bệnh thoái hóa thần kinh, động kinh kết hợp với rối loạn tự miễn, v.v.), và dị tật bẩm sinh, bất thường trao đổi chất bẩm sinh (ví dụ như, bệnh phenylketon niệu, bệnh ty thể, bệnh lysosom, hội chứng Sturge-Weber, v.v.) và bất thường di truyền bẩm sinh (hội chứng Rett, hội chứng Angelman, hội chứng 5p, hội chứng 4p, hội chứng Down, v.v.), v.v..

[11] Được phẩm trị liệu, ngăn ngừa và/hoặc chẩn đoán đối với co giật trong bệnh gồm có co giật động kinh hoặc co giật không ý thức (bao gồm co giật kháng đa thuốc, co giật kháng trị, co giật triệu chứng cấp tính, co giật do sốt và trạng thái động kinh liên tục), có chứa hợp chất hoặc muối của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6] làm thành phần hoạt tính.

[12] Được phẩm theo mục [11], trong đó co giật động kinh được chọn từ co giật khởi phát cục bộ (còn gọi là co giật từng phần) với sự khởi phát vận động (bao gồm hành động máy móc, cơn mất trương lực, cơn co giật, co thắt, co giật do tăng động, cơn giật cơ và cơn co cứng) và sự khởi phát không vận động (bao gồm co giật thần kinh tự chủ, co giật ngưng hành vi, cơn co giật nhận thức, cơn co giật cảm xúc và cơn co giật giác quan), và cơn co giật-co cứng từ cục bộ đến hai bên (sự toàn thể hóa thứ phát của co giật từng phần); co giật khởi phát toàn thể hóa bao gồm co giật vận động (bao gồm cơn co giật-co cứng, cơn co giật, cơn co cứng, cơn giật cơ, cơn co giật-co cứng-giật cơ, cơn mất trương lực-giật cơ, cơn mất trương lực và co thắt) và co giật không vận động (bao gồm cơn co giật vắng ý thức điển hình, cơn co giật vắng ý thức không điển hình, cơn co giật vắng ý thức giật cơ và cơn giật cơ mi mắt); và co giật có

sự khởi phát chưa biết bao gồm co giật vận động (bao gồm cơn co giật-co cứng và co thắt) và co giật không vận động (bao gồm co giật ngưng hành vi).

[13] Được phẩm theo mục [11], trong đó bệnh gồm có co giật động kinh hoặc co giật không ý thức được chọn từ hội chứng Dravet, hội chứng Lennox-Gastaut, hội chứng West (động kinh gât đầu), hội chứng Ohtahara, hội chứng Doose, hội chứng Landau-Kleffner, hội chứng Rasmussen, hội chứng Aicardi, hội chứng Panayiotopoulos, hội chứng Kojewnikow, hội chứng Tassinari, hội chứng Geschwind, hội chứng co giật-liệt nửa người-động kinh, động kinh thùy thái dương trong, động kinh có nguyên nhân cấu trúc/chuyển hóa (động kinh sau đột quy, động kinh do chấn thương, động kinh do nhiễm khuẩn, động kinh kết hợp với rối loạn mạch máu não, động kinh kết hợp với khối u não, động kinh kết hợp với bệnh thoái hóa thần kinh, động kinh kết hợp với rối loạn tự miễn, v.v.), và dị tật bẩm sinh, bất thường trao đổi chất bẩm sinh (ví dụ như, bệnh phenylketon niệu, bệnh ty thể, bệnh lysosom, hội chứng Sturge-Weber, v.v.) và bất thường di truyền bẩm sinh (hội chứng Rett, hội chứng Angelman, hội chứng 5p, hội chứng 4p, hội chứng Down, v.v.), v.v..

[14] Hợp chất hoặc muối của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6] để sử dụng trong việc điều trị, ngăn ngừa và/hoặc chẩn đoán co giật trong bệnh gồm có co giật động kinh hoặc co giật không ý thức (bao gồm co giật kháng đa thuốc, co giật kháng trị, co giật triệu chứng cấp tính, co giật do sốt và trạng thái động kinh liên tục).

[15] Hợp chất hoặc muối của chúng theo mục [14], trong đó co giật động kinh được chọn từ co giật khởi phát cục bộ (còn gọi là co giật từng phần) với sự khởi phát vận động (bao gồm hành động máy móc, cơn mất trương lực, cơn co giật, co thắt, co giật do tăng động, cơn giật cơ và cơn co cứng) và sự khởi phát không vận động (bao gồm co giật thần kinh tự chủ, co giật ngưng hành vi, cơn co giật nhận thức, cơn co giật cảm xúc và cơn co giật giác quan), và cơn co giật-co cứng từ cục bộ đến hai bên (sự toàn thể hóa thứ phát của co giật từng phần); co giật khởi phát toàn thể hóa

bao gồm co giật vận động (bao gồm cơn co giật-co cứng, cơn co giật, tonicco giật, cơn giật cơ, cơn co giật-co cứng-giật cơ, cơn mất trương lực-giật cơ, cơn mất trương lực và co thắt) và co giật không vận động (bao gồm cơn co giật vắng ý thức điển hình, cơn co giật vắng ý thức không điển hình, cơn co giật vắng ý thức giật cơ và cơn giật cơ mi mắt); và co giật có sự khởi phát chưa biết bao gồm co giật vận động (bao gồm cơn co giật-co cứng và co thắt) và co giật không vận động (bao gồm co giật ngưng hành vi).

[16] Hợp chất hoặc muối của chúng theo mục [14], trong đó bệnh gồm có cơn co giật động kinh hoặc co giật không ý thức được chọn từ hội chứng Dravet, hội chứng Lennox-Gastaut, hội chứng West (động kinh gât đầu), hội chứng Ohtahara, hội chứng Doose, hội chứng Landau-Kleffner, hội chứng Rasmussen, hội chứng Aicardi, hội chứng Panayiotopoulos, hội chứng Kojewnikow, hội chứng Tassinari, hội chứng Geschwind, hội chứng co giật-liệt nửa người-động kinh, động kinh thùy thái dương trong, động kinh có nguyên nhân cấu trúc/chuyển hóa (động kinh sau đột quy, động kinh do chấn thương, động kinh do nhiễm khuẩn, động kinh kết hợp với rối loạn mạch máu não, động kinh kết hợp với khối u não, động kinh kết hợp với bệnh thoái hóa thần kinh, động kinh kết hợp với rối loạn tự miễn, v.v.), và dị tật bẩm sinh, bất thường trao đổi chất bẩm sinh (ví dụ như, bệnh phenylketon niệu, bệnh ty thể, bệnh lysosom, hội chứng Sturge-Weber, v.v.) và bất thường di truyền bẩm sinh (hội chứng Rett, hội chứng Angelman, hội chứng 5p, hội chứng 4p, hội chứng Down, v.v.), v.v..

[0008]

Hợp chất và muối của chúng theo sáng chế có hiệu quả cao để điều trị, ngăn ngừa và/hoặc chẩn đoán bệnh và dạng tương tự gồm có cơn co giật động kinh, co giật không ý thức hoặc dạng tương tự. Ngoài ra, hợp chất và muối của chúng theo sáng chế có đặc tính tốt để sử dụng làm thành phần hoạt tính trong dược phẩm, và ví dụ như có đặc tính tốt chẳng hạn như ít tác dụng phụ, khả năng dung chịu, độ ổn định (độ ổn định lưu trữ, độ ổn định chuyển hóa, v.v.) và dạng tương tự. Ngoài ra, hợp chất và muối của chúng theo sáng chế có phổ điều trị rộng so với các thuốc chống động kinh hiện nay.

Mô Tả Các Phương Án Thực Hiện Sáng Chế

[0009]

Các cụm từ và thuật ngữ dùng trong bản mô tả này được giải thích chi tiết dưới đây.

"Alkyl bậc thấp" có thể là C_{1-6} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và các ví dụ cụ thể bao gồm methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, isohexyl, 3-methylpentyl và dạng tương tự.

Alkyl bậc thấp có nguyên tử đơteri được thế cho từ 1 đến 3 nguyên tử hydro cũng được bao gồm.

[0010]

"Halogen" là flo, clo, brom hoặc iot, và flo, clo hoặc iot được ưu tiên. Flo hoặc clo được ưu tiên hơn.

[0011]

"Alkynyl bậc thấp" có thể là C_{2-6} alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và các ví dụ cụ thể bao gồm ethynyl, (1- hoặc 2-)propynyl, 1-methyl-(1- hoặc 2-)propynyl, 1-ethyl-(1- hoặc 2-)propynyl, (1-, 2- hoặc 3-)butynyl, (1-, 2-, 3- hoặc 4-)pentynyl, (1-, 2-, 3-, 4- hoặc 5-)hexynyl và dạng tương tự.

[0012]

Ví dụ về "alkyl bậc thấp được thế tùy ý bằng halogen" bao gồm C_{1-6} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý bằng từ 1 đến 4 halogen, và các ví dụ cụ thể bao gồm methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, sec-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, isohexyl, 3-methylpentyl, flomethyl, clomethyl, bromomethyl, iodomethyl, diflomethyl, diclomethyl, dibromomethyl, triflomethyl, triclomethyl, 2-floethyl, 2-cloethyl, 2,2,2-trifloethyl, 2,2,2-tricloethyl, 1,1,2,2-tetrafluoroethyl, 3-clopropyl, 2,3-diclopropyl, 4,4,4-triclobutyl, 4-flobutyl, 5-clopentyl, 3-clo-2-methylpropyl, 5-bromohexyl, 5,6-dibromohexyl và dạng tương tự.

[0013]

Ví dụ về "alkylen bậc thấp" bao gồm C_{1-6} alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và

các ví dụ cụ thể bao gồm metylen, etylen, 1-metyletylen, 2-metyletylen, trimetylen, 2-metyltrimetylen, 2,2-đimetyltrimetylen, 1-metyltrimetylen, metylmetylen, etylmetylen, đimetylmetylene, tetrametylen, pentametylen, hexametylen và dạng tương tự.

[0014]

Mỗi nhóm được xác định trong bản mô tả này có thể được liên kết một cách thích hợp với nhóm khác thông qua cầu nối chẳng hạn như -O-, -CO-, -COO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -Si-, -O-CO- hoặc dạng tương tự.

[0015]

Các phần tử thể khác nhau trong hợp chất được thể hiện bằng Công Thức Chung [I] theo sáng chế (dưới đây gọi là "hợp chất [I] theo sáng chế ") được giải thích dưới đây.

[0016]

Vòng A trong hợp chất [I] theo sáng chế là phenyl, naphtyl hoặc pyridyl, và tốt hơn là phenyl.

[0017]

R₁ trong hợp chất [I] theo sáng chế là alkyl bậc thấp, và tốt hơn là C₁₋₆ alkyl, hoặc tốt hơn nữa là metyl hoặc etyl.

[0018]

R₂ trong hợp chất [I] theo sáng chế là -O-alkyl bậc thấp, và tốt hơn là -O-C₁₋₆ alkyl, hoặc tốt hơn nữa là metoxy.

[0019]

R₃ trong hợp chất [I] theo sáng chế là halogen, alkynyl bậc thấp, alkyl bậc thấp được thể tùy ý bằng halogen, -O-alkyl bậc thấp được thể tùy ý bằng đoteri hoặc halogen, -S-alkyl bậc thấp được thể tùy ý bằng halogen, phenyl, pentaflorothio, -CN, -O-benzyl hoặc -Si-mono-, di- hoặc tri-alkyl bậc thấp trong đó di hoặc tri có thể là alkyl giống nhau hoặc khác nhau, và tốt hơn là halogen, alkynyl bậc thấp, alkyl bậc thấp hoặc triflometylthio, hoặc tốt hơn nữa là flo, clo, etynyl, metyl hoặc triflometylthio, hoặc tốt hơn nữa là flo, etynyl hoặc metyl.

[0020]

L trong hợp chất [I] theo sáng chế là liên kết, alkylen bậc thấp, -O- hoặc -S-, và tốt hơn là liên kết hoặc -O-, hoặc tốt hơn nữa là -O-.

[0021]

n trong hợp chất [I] theo sáng chế bằng 0 hoặc 1, và tốt hơn là bằng 0.

m trong hợp chất [I] theo sáng chế bằng 0 hoặc 1, và tốt hơn là bằng 0.

q trong hợp chất [I] theo sáng chế bằng 0, 1 hoặc 2, và khi q bằng 2, mỗi R₃ độc lập thể hiện phần tử thể giống nhau hoặc khác nhau. Tốt hơn là q bằng 1 hoặc 2, và tốt hơn nữa là q bằng 1.

[0022]

 trong hợp chất [I] theo sáng chế là liên kết đơn hoặc liên kết đôi, và tốt hơn là liên kết đơn.

[0023]

Trong hợp chất [I] theo sáng chế, các lựa chọn và các phương án được ưu tiên đối với các phần tử thể nêu trên như được thể hiện bao gồm tất cả các dạng kết hợp của các dạng này miễn là chúng là các dạng kết hợp không mâu thuẫn.

[0024]

Các phương án được ưu tiên của hợp chất [I] theo sáng chế được nêu dưới đây.

- (1) Các hợp chất trong đó vòng A trong Công thức [I] là phenyl, và L là -O-.
- (2) Các hợp chất trong đó R₂ trong Công thức [I] là -O-alkyl bậc thấp.
- (3) Các hợp chất trong đó R₃ trong Công thức [I] là halogen, alkynyl bậc thấp, alkyl bậc thấp hoặc -S-alkyl bậc thấp được thể tùy ý bằng halogen.

[0025]

Các phương án được ưu tiên hơn của hợp chất [I] được nêu dưới đây.

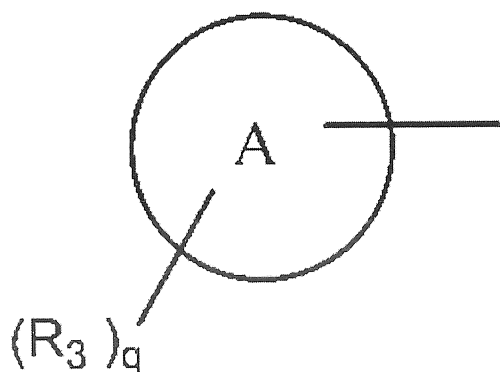
- (1) Các hợp chất trong đó vòng A trong Công thức [I] là phenyl, L là -O- và n bằng 0.
- (2) Các hợp chất trong đó R₂ trong Công thức [I] là metoxy.

(3) Các hợp chất trong đó R_3 trong Công thức [I] là halogen hoặc alkyl bậc thấp.

[0026]

Các phương án được ưu tiên hơn nữa của hợp chất [I] được nêu dưới đây.

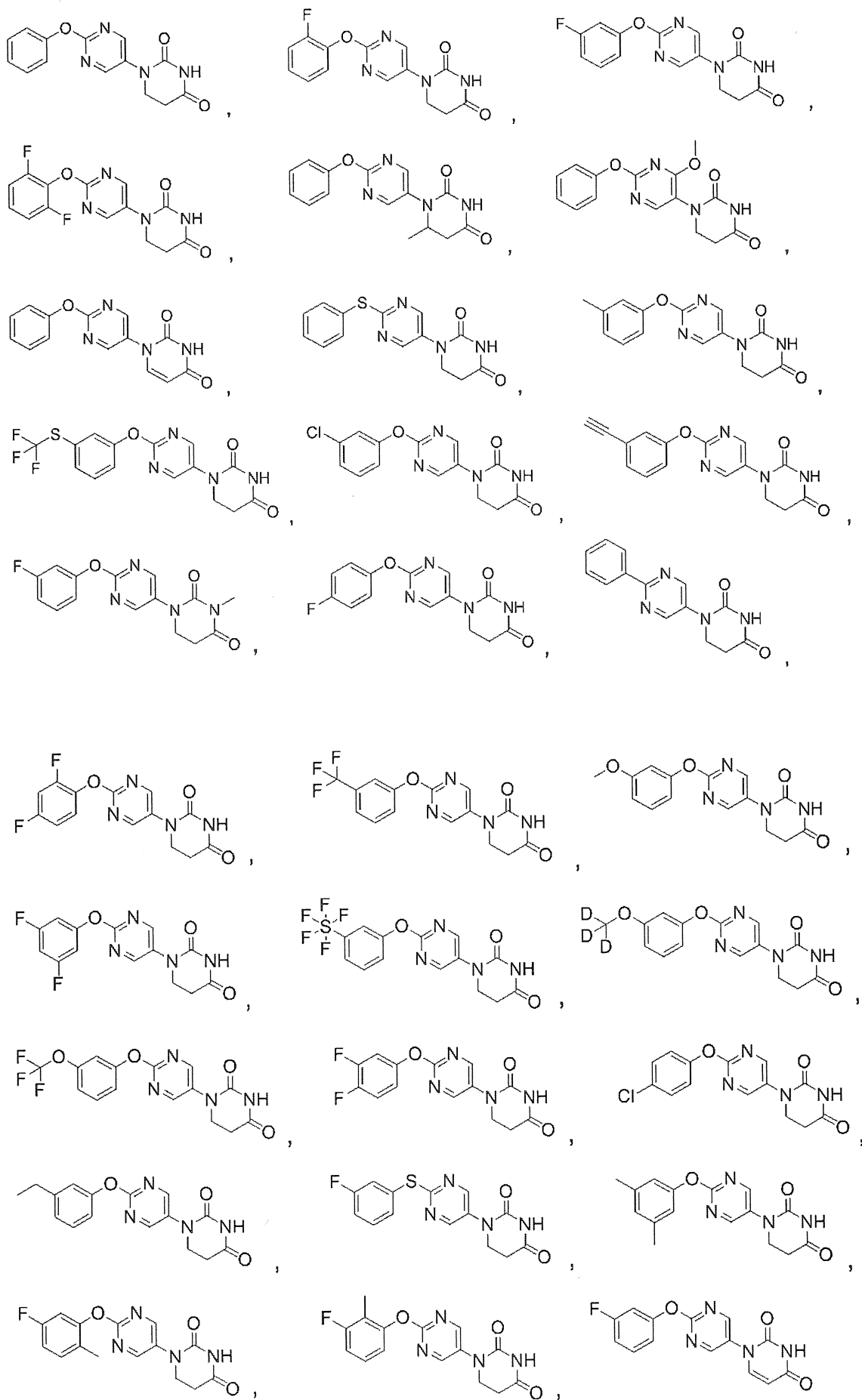
(1) Các hợp chất trong đó L trong Công thức [I] là -O-, mỗi m và n bằng 0, và

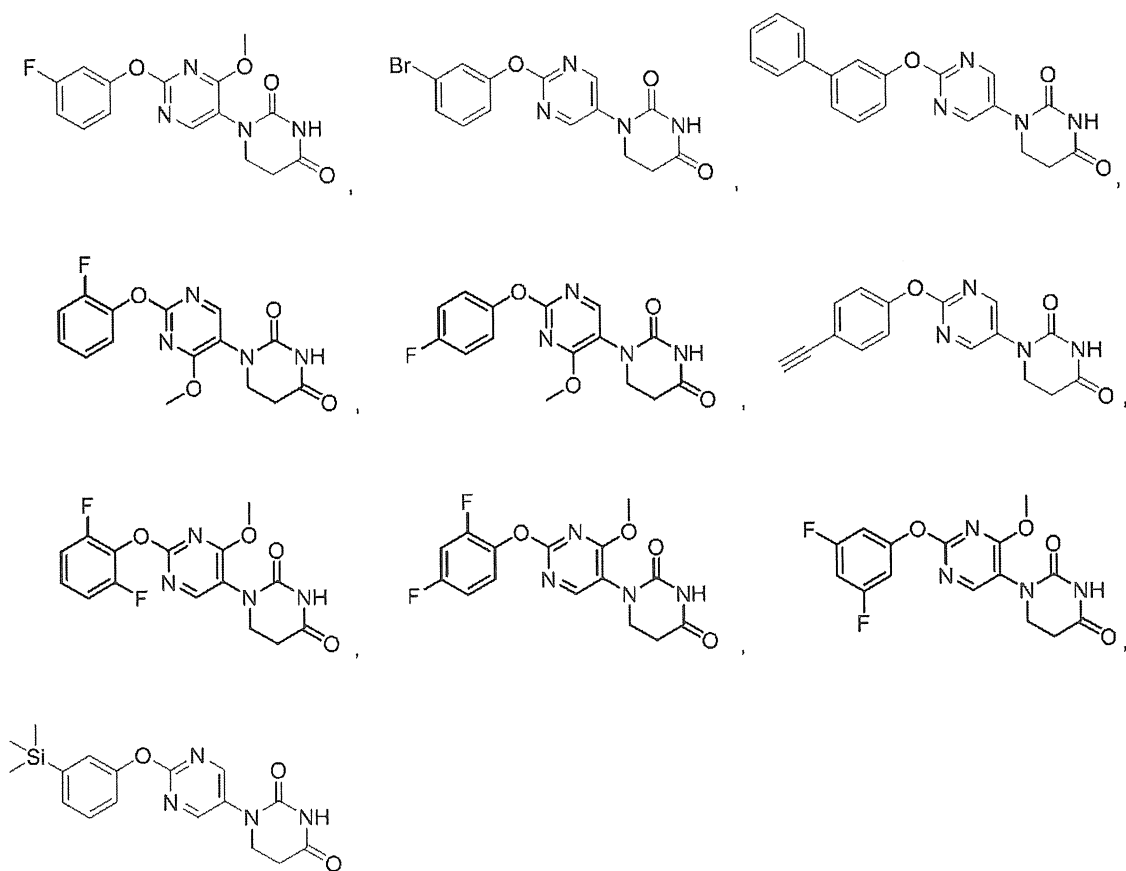


là phenyl, flophenyl, diflophenyl, clophenyl, bromophenyl, etynylphenyl, metylphenyl, triflometylthio hoặc phenyl được thế metyl và flo.

[0027]

Trong sáng chế, ngoài ra, hợp chất được chọn từ nhóm gồm có các hợp chất sau đây hoặc muối của chúng được ưu tiên.





[0028]

Trong bản mô tả này, các lựa chọn và các phương án được ưu tiên đối với các đặc điểm khác nhau của hợp chất, phương pháp và dược phẩm theo sáng chế như được thể hiện bao gồm tất cả các dạng kết hợp có thể có của các lựa chọn và các phương án được ưu tiên đối với các đặc điểm khác nhau này miễn là chúng là các dạng kết hợp không mâu thuẫn.

[0029]

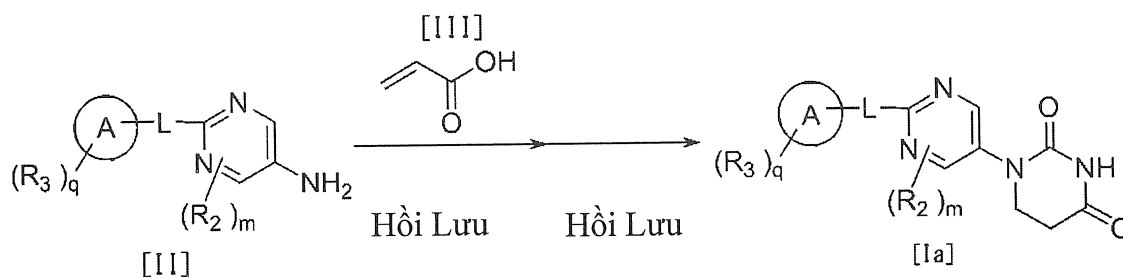
Phương pháp sản xuất hợp chất [I] theo sáng chế được giải thích dưới đây. Hợp chất [I] theo sáng chế có thể được sản xuất dựa trên phương pháp sản xuất ví dụ như được mô tả dưới đây. Phương pháp sản xuất được mô tả dưới đây là các ví dụ, và phương pháp sản xuất hợp chất [I] không bị giới hạn ở đó.

[0030]

Trong công thức phản ứng dưới đây, khi thực hiện phản ứng alkyl hóa, phản ứng thủy phân, phản ứng amin hóa, phản ứng este hóa, phản ứng amit hóa phản ứng ete hóa, phản ứng thế ưa nhân, phản ứng cộng, phản ứng oxy hóa, phản ứng khử hoặc dạng tương tự, bản thân các phản ứng này được thực hiện bằng các phương pháp đã biết. Ví dụ về các phương pháp này bao gồm phương pháp được mô tả trong tài liệu Experimental Chemistry (Fifth Edition, edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd.); Organic Functional Group Preparations Second Edition, Academic Press, Inc., 1989; Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., 1989; và P.G.M. Wuts and T.W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (Fourth Edition, 2006) và dạng tương tự.

[0031]

Công Thức Phản Ứng 1



(Trong công thức này, tất cả các ký hiệu như được xác định ở trên.)

[0032]

Hợp chất [Ia] được bao gồm trong hợp chất [I] theo sáng chế có thể được sản xuất bằng phản ứng được thể hiện bằng Công Thức Phản Ứng 1 ở trên. Cụ thể là, hợp chất [III] (axit acrylic) được bổ sung bằng cách cộng 1,4 vào nhóm amino của hợp chất [II], và sau đó nhóm amino của sản phẩm được biến đổi bằng ure thành dẫn xuất ure, mà sau đó có thể được khép vòng (amit hóa nội phân tử) để tạo ra hợp chất [Ia].

[0033]

"Dung môi" dùng trong phản ứng này có thể là dung môi bất kỳ mà bất hoạt trong phản ứng này, và ví dụ về chúng bao gồm nước, ete (chẳng hạn như đioxan,

bằng phản ứng được thể hiện bằng Công Thức Phản Ứng 2. Cụ thể là, nhóm dôi chuyển X của hợp chất [V] được phân ly, và được thay thế bằng hợp chất [IV] để tạo ra hợp chất [Ib].

[0038]

Ví dụ về "nhóm dôi chuyển" dùng trong phản ứng ở trên bao gồm halogen, C₁₋₁₈ alkansulfonyl, alkansulfonyloxy bậc thấp, arenesulfonyloxy, aralkylsulfonyloxy, perhalometansulfonyloxy, sulfonio, toluensulfoxy và dạng tương tự. Ví dụ về nhóm dôi chuyển được ưu tiên trong phản ứng bao gồm halogen.

[0039]

Ví dụ về "halogen" ở trên bao gồm flo, clo, brom và iot.

[0040]

Ví dụ về "C₁₋₁₈ alkansulfonyl" bao gồm C₁₋₁₈ alkansulfonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và các ví dụ cụ thể bao gồm metansulfonyl, 1-propansulfonyl, 2-propansulfonyl, butansulfonyl, xyclohexansulfonyl, đodecansulfonyl, octadecansulfonyl và dạng tương tự.

[0041]

Ví dụ về "alkansulfonyloxy bậc thấp" bao gồm C₁₋₆ alkansulfonyloxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và các ví dụ cụ thể bao gồm metansulfonyloxy, etansulfonyloxy, 1-propansulfonyloxy, 2-propansulfonyloxy, 1-butansulfonyloxy, 3-butansulfonyloxy, 1-pentansulfonyloxy, 1-hexansulfonyloxy và dạng tương tự.

[0042]

Ví dụ về "arenesulfonyloxy" bao gồm naphtalensulfonyloxy và benzensulfonyloxy, mà có thể có từ 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có các nhóm halogen, nitro, C₁₋₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh và C₁₋₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh trên vòng phenyl. Các ví dụ cụ thể về "benzensulfonyloxy mà có thể có phần tử thế" bao gồm benzensulfonyloxy, 4-metylbenzensulfonyloxy, 2-metylbenzensulfonyloxy, 4-nitrobenzensulfonyloxy, 4-metoxybenzensulfonyloxy, 2-nitrobenzensulfonyloxy, 3-

clobenzensulfonyloxy và dạng tương tự. Các ví dụ cụ thể về "naphtalensulfonyloxy" bao gồm α -naphtalensulfonyloxy, β -naphtalensulfonyloxy và dạng tương tự.

[0043]

Ví dụ về "aralkansulfonyloxy" bao gồm C_{1-6} alkansulfonyloxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế naphtyl và C_{1-6} alkansulfonyloxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế phenyl mà có thể có từ 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, nitro, C_{1-6} alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh và C_{1-6} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh trên vòng phenyl. Các ví dụ cụ thể về "alkansulfonyloxy được thế phenyl" bao gồm phenylmetansulfonyloxy, 2-phenyletansulfonyloxy, 4-phenylbutansulfonyloxy, 4-tolylmetansulfonyloxy, 2-tolylmetansulfonyloxy, (4-nitrophenyl)metansulfonyloxy, (4-metoxyphenyl)metansulfonyloxy, (3-clophenyl)metansulfonyloxy và dạng tương tự. Ví dụ về "alkansulfonyloxy được thế naphtyl" bao gồm α -naphtylmetansulfonyloxy, β -naphtylmetansulfonyloxy và dạng tương tự.

[0044]

Ví dụ cụ thể về nhóm "perhaloalkansulfonyloxy" là triflometansulfonyloxy.

[0045]

Các ví dụ cụ thể về "sulfonio" bao gồm dimetylsulfonio, dietylsulfonio, dipropylsulfonio, đi(2-xyanoetyl)sulfonio, đi(2-nitroetyl)sulfonio, đi-(aminoetyl)sulfonio, đi(2-metylaminioetyl)sulfonio, đi-(2-dimetylaminioetyl)sulfonio, đi-(2-hydroxyetyl)sulfonio, đi-(3-hydroxypropyl)sulfonio, đi-(2-metoxyletyl)sulfonio, đi-(2-carbamoyletyl)sulfonio, đi-(2-carboxyletyl)sulfonio, đi-(2-metoxycarbonyletyl)sulfonio, diphenylsulfonio và dạng tương tự.

[0046]

"Dung môi" dùng trong phản ứng này có thể là dung môi bất kỳ mà bất hoạt trong phản ứng, và ví dụ về chúng bao gồm nước, ete (chẳng hạn như dioxan, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxietan, dietylen glycol dimetyl ete và etylen glycol dimetyl ete), halohydrocacbon (chẳng hạn như metylen clorua, cloroform, 1,2-

đicloetan và cacbon tetraclorea), hydrocacbon thơm (chẳng hạn như benzen, toluen và xylen), rượu bậc thấp (chẳng hạn như metanol, etanol và isopropanol) và dung môi phân cực (chẳng hạn như N,N-đimetylformamit (DMF), N-metylpyrrolidin (NMP), đimetyl sulfoxit (DMSO), axit hexametylphosphoric triamit và axetonitril). Một trong các dung môi này một mình hoặc hỗn hợp của hai hoặc hơn hai loại có thể được sử dụng.

[0047]

"Bazơ" dùng trong phản ứng này ví dụ như có thể là bazơ vô cơ, bazơ hữu cơ hoặc dạng tương tự. Ví dụ về "bazơ vô cơ" bao gồm kim loại kiềm hydroxit (chẳng hạn như natri hydroxit và kali hydroxit), kim loại kiềm thổ hydroxit (chẳng hạn như magie hydroxit và canxi hydroxit), kim loại kiềm cacbonat (chẳng hạn như natri cacbonat và kali cacbonat), kim loại kiềm thổ cacbonat (chẳng hạn như magie cacbonat và canxi cacbonat), muối kim loại kiềm bicarbonat (chẳng hạn như natri bicarbonat và kali bicarbonat) và dạng tương tự. Ví dụ về "bazơ hữu cơ" bao gồm trialkylamin (chẳng hạn như trimetylamin và trietylamin), picolin, và 1,5-điazabicyclo[4.3.0]non-5-en, 1,4-điazabicyclo[2.2.2]octan, 1,8-điazabicyclo[5.4.0]undec-7-en và dạng tương tự.

[0048]

Các điều kiện phản ứng khác (nhiệt độ phản ứng, thời gian phản ứng, v.v.) có thể được xác định một cách thích hợp dựa trên phản ứng ưa nhân đã biết.

[0049]

Trong mỗi phản ứng trong công thức phản ứng ở trên, sản phẩm phản ứng có thể được sử dụng trong phản ứng tiếp theo ở dạng dung dịch phản ứng hoặc dưới dạng sản phẩm thô, nhưng nó cũng có thể được phân lập từ hỗn hợp phản ứng bằng phương pháp bình thường và dễ dàng được tinh chế bằng kỹ thuật tách bình thường. Ví dụ về kỹ thuật tách bình thường bao gồm tái kết tinh, chưng cất và sắc ký.

[0050]

Hợp chất nguyên liệu thô bắt đầu, hợp chất trung gian và hợp chất mục tiêu trong mỗi

bước nêu trên và bản thân hợp chất [I] theo sáng chế đều bao gồm chất đồng phân hình học, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân quang học và chất hỗn biến. Các chất đồng phân tương ứng có thể được tách bằng phương pháp phân giải quang học thông thường. Chúng cũng có thể được sản xuất từ hợp chất nguyên liệu thô có hoạt tính quang học thích hợp.

[0051]

Hợp chất [I] theo sáng chế có thể được sản xuất bằng phương pháp tổng hợp được thể hiện trong công thức phản ứng nêu trên, hoặc bằng phương pháp tương tự.

[0052]

Trừ khi phương pháp sản xuất cụ thể được chỉ ra, hợp chất nguyên liệu thô dùng trong việc sản xuất hợp chất [I] theo sáng chế có thể là hợp chất thương mại, hoặc có thể được sản xuất bằng các phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự.

[0053]

Hợp chất nguyên liệu thô bắt đầu và hợp chất mục tiêu trong mỗi bước ở trên có thể được sử dụng ở dạng muối thích hợp. Ví dụ về các muối này bao gồm muối tương tự như muối được nêu làm ví dụ của muối của hợp chất [I] theo sáng chế dưới đây.

[0054]

Khi hợp chất thu được trong mỗi bước hoặc sản phẩm thương mại là hợp chất tự do, chúng có thể được biến đổi thành muối mục tiêu bằng các phương pháp đã biết. Khi hợp chất thu được trong mỗi bước hoặc sản phẩm thương mại là muối, chúng có thể được biến đổi thành dạng tự do hoặc thành muối mục tiêu khác bằng các phương pháp đã biết.

[0055]

Hợp chất [I] theo sáng chế cũng bao gồm các phương án mà là muối được dụng, và trong một số trường hợp hợp chất cũng có thể tạo thành muối cộng axit hoặc muối với bazơ tùy thuộc vào loại phân tử thể. Ví dụ về "axit" ở đây bao gồm axit vô cơ chẳng hạn như axit clohydric, axit hydrobromic, axit nitric, axit sulfuric và axit phosphoric;

và axit hữu cơ chẳng hạn như axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit axetic, axit xitric, axit tartaric, axit maleic, axit fumaric, axit malic, axit lactic và dạng tương tự. Ví dụ về "bazơ" bao gồm bazơ vô cơ chẳng hạn như natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, natri bicacbonat và kali bicacbonat; bazơ hữu cơ chẳng hạn như metylamin, dietylamín, trimetylamin, trietylamin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, etylendiámin, tris(hydroxymetyl)metylamin, đixyclohexylamin, N,N'-đibenzyletylendiámin, guanidin, pyridin, picolin và cholin; và muối amoni và dạng tương tự. Hợp chất cũng có thể tạo thành muối với axit amin chẳng hạn như lysin, arginin, axit aspartic, axit glutamic hoặc dạng tương tự.

[0056]

Sáng chế cũng bao hàm các hydrat, solvat và dạng đa hình tinh thể khác nhau của hợp chất [I] và muối của chúng.

[0057]

Hợp chất [I] theo sáng chế cũng bao gồm hợp chất trong đó một hoặc nhiều nguyên tử đồng vị đã được thế cho một hoặc nhiều nguyên tử. Ví dụ về nguyên tử đồng vị bao gồm đơteri (^2H), triti (^3H), ^{13}C , ^{15}N , ^{18}O và dạng tương tự.

[0058]

Hợp chất [I] theo sáng chế bao gồm tiền dược chất dược dụng. Ví dụ về phần tử thế mà có thể được cải biến để tạo ra tiền dược chất bao gồm các nhóm chức phản ứng chẳng hạn như -OH, -COOH, amino và dạng tương tự. Các nhóm cải biến của các nhóm chức này được chọn một cách thích hợp từ "các phần tử thế" trong bản mô tả này.

[0059]

Hợp chất [I] hoặc muối của chúng theo sáng chế có thể ở dạng đồng tinh thể hoặc muối đồng tinh thể dược dụng. Đồng tinh thể hoặc muối đồng tinh thể ở đây có nghĩa là chất kết tinh tạo thành ở nhiệt độ trong phòng của hai hoặc hơn hai chất rắn độc lập mỗi chất rắn có tính chất vật lý khác nhau (chẳng hạn như cấu trúc, điểm nóng chảy,

nhiệt dung hợp và dạng tương tự). Đồng tinh thể và muối đồng tinh thể có thể được sản xuất một cách thích hợp bằng phương pháp đồng kết tinh đã được biết rõ.

[0060]

Hợp chất [I] và muối của chúng theo sáng chế có hiệu quả tốt trong việc điều trị, ngăn ngừa và/hoặc chẩn đoán co giật trong bệnh gồm có cơn co giật động kinh hoặc co giật không ý thức. Thuật ngữ cơn co giật động kinh có thể áp dụng cho loại co giật bất kỳ được phân loại dưới đây: co giật khởi phát cục bộ (còn gọi là co giật từng phần) với sự khởi phát vận động (bao gồm hành động máy móc, cơn mất trương lực, cơn co giật, co thắt, co giật do tăng động, cơn giật cơ và cơn co cứng) và sự khởi phát không vận động (bao gồm co giật thần kinh tự chủ, co giật ngưng hành vi, cơn co giật nhận thức, cơn co giật cảm xúc và cơn co giật giác quan), và cơn co giật-co cứng từ cục bộ đến hai bên (sự toàn thể hóa thứ phát của co giật từng phần); co giật khởi phát toàn thể hóa bao gồm co giật vận động (bao gồm cơn co giật-co cứng, cơn co giật, cơn co cứng, cơn giật cơ, cơn co giật-co cứng-giật cơ, cơn mất trương lực-giật cơ, cơn mất trương lực và co thắt) và co giật không vận động (bao gồm cơn co giật vắng ý thức điển hình, cơn co giật vắng ý thức không điển hình, cơn co giật vắng ý thức giật cơ và cơn giật cơ mi mắt); và co giật có sự khởi phát chưa biết bao gồm co giật vận động (bao gồm cơn co giật-co cứng và co thắt) và co giật không vận động (bao gồm co giật ngưng hành vi).

Ví dụ về bệnh gồm có cơn co giật động kinh hoặc co giật không ý thức bao gồm hội chứng Dravet, hội chứng Lennox-Gastaut, hội chứng West (động kinh gật đầu), hội chứng Ohtahara, hội chứng Doose, hội chứng Landau-Kleffner, hội chứng Rasmussen, hội chứng Aicardi, hội chứng Panayiotopoulos, hội chứng Kojewnikow, hội chứng Tassinari, hội chứng Geschwind, hội chứng co giật-liệt nửa người-động kinh, động kinh thùy thái dương trong, động kinh có nguyên nhân cấu trúc/chuyển hóa (động kinh sau đột quỵ, động kinh do chấn thương, động kinh do nhiễm khuẩn, động kinh kết hợp với rối loạn mạch máu não, động kinh kết hợp với khối u não, động kinh kết hợp với bệnh thoái hóa thần kinh, động kinh kết hợp với rối loạn tự miễn, v.v.), và

dị tật bẩm sinh, bất thường trao đổi chất bẩm sinh (ví dụ như, bệnh phenylketon niệu, bệnh ty thể, bệnh lysosom, hội chứng Sturge-Weber, v.v.) và bất thường di truyền bẩm sinh (hội chứng Rett, hội chứng Angelman, hội chứng 5p, hội chứng 4p, hội chứng Down, v.v.).

Hợp chất [I] hoặc muối của chúng theo sáng chế cũng hữu hiệu trong việc điều trị, ngăn ngừa và/hoặc chẩn đoán co giật kháng đa thuốc, co giật kháng trị, co giật triệu chứng cấp tính, co giật do sốt và trạng thái động kinh liên tục. Trong sáng chế, co giật kháng đa thuốc và co giật kháng trị được định nghĩa là co giật mà không thể kiểm soát được bởi vì một hoặc hai hoặc hơn hai thuốc chống động kinh không hữu hiệu hoặc có hiệu quả không đủ hoặc dạng tương tự, bất kể loại cơn co giật động kinh như được mô tả ở trên.

Ngoài ra, hợp chất [I] và muối của chúng theo sáng chế có đặc tính tốt để sử dụng làm thành phần hoạt tính trong dược phẩm, và ví dụ như có đặc tính tốt chẳng hạn như ít tác dụng phụ, khả năng dung chịu, độ ổn định (độ ổn định lưu trữ, độ ổn định chuyển hóa, v.v.) và dạng tương tự. Các nhóm hợp chất này theo sáng chế cũng có hiệu quả như tác nhân phòng ngừa và/hoặc trị liệu chống lại cơn co giật động kinh kháng trị trong đó việc trị liệu bằng thuốc thông thường không thành công.

[0061]

Tiếp theo, chế phẩm thuốc (dưới đây còn gọi là "dược phẩm") chứa hợp chất [I] hoặc muối của chúng theo sáng chế làm thành phần hoạt tính được giải thích.

[0062]

Chế phẩm thuốc thu được bằng cách tạo chế phẩm hợp chất [I] hoặc muối của chúng theo sáng chế ở dạng chế phẩm thuốc thông thường, và được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất [I] hoặc muối của chúng theo sáng chế và chất mang dược dụng. Ví dụ về chất mang bao gồm chất pha loãng hoặc tá dược thường được sử dụng chẳng hạn như chất độn, chất tạo khối, chất gắn kết, chất làm ẩm, chất phân tán, chất hoạt động bề mặt, chất làm trơn và dạng tương tự.

[0063]

Chế phẩm thuốc này có thể được chọn từ các dạng khác nhau theo mục đích trị liệu, và ví dụ về chúng bao gồm viên nén, viên tròn, bột, dịch lỏng, huyền phù, nhũ tương, hạt, viên nang, thuốc đạn, dung dịch tiêm (dịch lỏng, huyền phù, v.v.) và dạng tương tự.

[0064]

Phạm vi rộng của các chất mang đã biết có thể được sử dụng khi tạo khuôn chế phẩm ở dạng viên nén, và ví dụ về chúng bao gồm tá dược chẳng hạn như lactoza; chất gắn kết chẳng hạn như polyvinylpyrrolidon; chất phân tán chẳng hạn như tinh bột; chất hỗ trợ hấp thụ chẳng hạn như natri lauryl sulfat; chất làm ẩm chẳng hạn như glyxerin và tinh bột; chất hấp thụ chẳng hạn như axit silixic keo; và chất làm trơn chẳng hạn như magie stearat, polyetylen glycol và dạng tương tự.

[0065]

Ngoài ra, khi cần viên nén có thể được tạo ra thành viên nén với lớp phủ thông thường, chẳng hạn như ví dụ như viên nén phủ đường, viên nén phủ gelatin, viên nén được phủ tan trong ruột, viên nén được phủ màng, viên nén lớp kép hoặc viên nén đa lớp.

[0066]

Phạm vi rộng của các chất mang đã biết có thể được sử dụng khi tạo khuôn chế phẩm ở dạng viên tròn, và ví dụ về chúng bao gồm tá dược chẳng hạn như glucoza; chất gắn kết chẳng hạn như bột gôm arabic; và chất phân tán chẳng hạn như laminaran và dạng tương tự.

[0067]

Phạm vi rộng của chất pha loãng đã biết có thể được sử dụng khi tạo thành chế phẩm dưới dạng dịch lỏng, nhũ tương hoặc huyền phù, và ví dụ về chúng bao gồm nước và dạng tương tự. Các chất hòa tan và các chất đệm thông thường cũng có thể được bao gồm, cũng như là chất tạo màu, chất bảo quản, chất thơm, chất tạo vị, chất làm ngọt và các thuốc khác và dạng tương tự khi cần.

[0068]

Phạm vi rộng của các chất mang đã biết có thể được sử dụng khi tạo thành chế phẩm dưới dạng thuốc đạn, và ví dụ về chúng bao gồm bơ cacao và dạng tương tự.

[0069]

Khi chế phẩm là dung dịch tiêm, dịch lỏng, nhũ tương hoặc huyền phù tốt hơn là được tiệt trùng, và cũng tốt hơn là đẳng trương với máu. Lượng của natri clorua đủ để điều chế dung dịch tiêm đẳng trương có thể được bao gồm trong dung dịch tiêm, và thuốc khác, chất làm dịu hoặc dạng tương tự cũng có thể được bao gồm.

[0070]

Lượng của hợp chất [I] hoặc muối của chúng mà được chứa trong chế phẩm thuốc không bị giới hạn cụ thể và có thể được chọn một cách thích hợp từ phạm vi rộng, nhưng thường là hợp chất [I] hoặc muối của chúng theo sáng chế tốt hơn là được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 70% của chế phẩm thuốc.

[0071]

Phương pháp dùng chế phẩm thuốc theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, và nó có thể được dùng bằng phương pháp phù hợp với dạng liều lượng, tuổi và giới tính của bệnh nhân, bệnh trạng và tình trạng khác. Ví dụ như, nó có thể được dùng qua đường miệng nếu nó ở dạng viên nén, viên tròn, dịch lỏng, huyền phù, nhũ tương, hạt hoặc viên nang. Nếu nó là dung dịch tiêm, nó có thể được dùng trong tĩnh mạch một mình hoặc trong hỗn hợp với dịch thay thế thông thường chẳng hạn như glucoza hoặc axit amin, hoặc nếu không thì nó có thể được dùng dưới dạng bản thân nó trong cơ, trong da, dưới da hoặc trong màng bụng khi cần. Trong trường hợp của thuốc đạn, nó có thể được dùng trong trực tràng.

[0072]

Liều lượng của chế phẩm thuốc có thể được chọn theo phương pháp sử dụng, tuổi và giới tính của bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của bệnh và tình trạng khác, nhưng thường là từ 0,01 đến 100 mg hoặc tốt hơn là từ 0,1 đến 50 mg cho mỗi 1 kg khối lượng cơ thể có thể được dùng cho mỗi ngày trong một hoặc nhiều lần dùng.

[0073]

Liều lượng này bị ảnh hưởng bởi các điều kiện khác nhau, và trong một số trường hợp liều lượng dưới khoảng giá trị nêu trên có thể là đủ, trong khi trong các trường hợp khác liều lượng ở trên khoảng giá trị nêu trên có thể là cần thiết.

[0074]

Hợp chất [I] hoặc muối của chúng theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các tác nhân điều trị hoặc ngăn ngừa khác nhau đối với bệnh mà hợp chất [I] được cho là hữu hiệu đối với nó. Việc sử dụng kết hợp này có thể là bằng cách dùng đồng thời, hoặc theo cách khác bằng cách dùng riêng rẽ, liên tục hoặc với khoảng cách thích hợp ở giữa. Các chế phẩm mà được dùng đồng thời có thể được tạo chế phẩm riêng rẽ hoặc kết hợp.

[0075]

Dược phẩm chứa hợp chất [I] hoặc muối của chúng theo sáng chế cùng với chất mang và/hoặc tá dược được dùng được đề xuất bởi một phương án của sáng chế.

[0076]

Phương án khác đề xuất tác nhân trị liệu, ngăn ngừa và/hoặc chẩn đoán đối với co giật trong bệnh gồm có cơn co giật động kinh hoặc co giật không ý thức (bao gồm co giật kháng đa thuốc, co giật kháng trị, co giật triệu chứng cấp tính, co giật do sốt và trạng thái động kinh liên tục), chứa hợp chất [I] hoặc muối của chúng theo sáng chế cùng với chất mang và/hoặc tá dược được dùng.

[0077]

Phương án khác nữa đề xuất dược phẩm trị liệu, ngăn ngừa và/hoặc chẩn đoán đối với co giật trong bệnh gồm có cơn co giật động kinh hoặc co giật không ý thức (bao gồm co giật kháng đa thuốc, co giật kháng trị, co giật triệu chứng cấp tính, co giật do sốt và trạng thái động kinh liên tục), chứa hợp chất [I] hoặc muối của chúng theo sáng chế cùng với chất mang và/hoặc tá dược được dùng.

[0078]

Ví dụ khác nữa mô tả phương pháp để điều trị, ngăn ngừa và/hoặc chẩn đoán co giật trong bệnh gồm có cơn co giật động kinh hoặc co giật không ý thức (bao gồm co giật kháng đa thuốc, co giật kháng trị, co giật triệu chứng cấp tính, co giật do sốt và trạng thái động kinh liên tục), mà có chứa bước dùng cho người cần chúng lượng hữu hiệu của hợp chất [I] hoặc muối của chúng theo sáng chế.

[0079]

Phương án khác nữa đề xuất hợp chất [I] hoặc muối của chúng theo sáng chế để sử dụng trong việc điều trị, ngăn ngừa và/hoặc chẩn đoán co giật trong bệnh gồm có cơn co giật động kinh hoặc co giật không ý thức (bao gồm co giật kháng đa thuốc, co giật kháng trị, co giật triệu chứng cấp tính, co giật do sốt và trạng thái động kinh liên tục).

[0080]

Ví dụ khác nữa mô tả việc sử dụng hợp chất [I] hoặc muối của chúng theo sáng chế để sản xuất thuốc để điều trị, ngăn ngừa và/hoặc chẩn đoán co giật trong bệnh gồm có cơn co giật động kinh hoặc co giật không ý thức (bao gồm co giật kháng đa thuốc, co giật kháng trị, co giật triệu chứng cấp tính, co giật do sốt và trạng thái động kinh liên tục).

Ví dụ thực hiện sáng chế

[0081]

Sáng chế được giải thích chi tiết hơn dưới đây thông qua các Ví Dụ Thử Nghiệm, Ví Dụ Tham Khảo và Ví Dụ dưới đây, nhưng chúng không làm giới hạn sáng chế, và chúng có thể được thay đổi đến mức độ mà chúng không lệch ra khỏi phạm vi của sáng chế.

Các chữ viết tắt sau đây được dùng trong Phần mô tả này:

REX: Ví Dụ Tham Khảo số

EX: Ví Dụ số

STR: Công thức cấu tạo (trong công thức này, ký hiệu "Bất đối xứng" chỉ ra cấu hình tuyệt đối của cấu trúc)

RProp: Phương pháp sản xuất (con số chỉ ra rằng hợp chất được sản xuất bằng cách sử dụng nguyên liệu thô tương ứng theo cùng cách như hợp chất ví dụ tham khảo có số đó làm số của ví dụ tham khảo)

Prop: Phương pháp sản xuất (con số chỉ ra rằng hợp chất được sản xuất bằng cách sử dụng nguyên liệu thô tương ứng theo cùng cách như hợp chất ví dụ có số đó làm số của ví dụ)

Dữ liệu: Dữ liệu tính chất vật lý (NMR1: δ (phần triệu) trong $^1\text{H-NMR}$ trong dimethylsulfoxit- d_6 ; NMR2: δ (phần triệu) trong $^1\text{H-NMR}$ trong CDCl_3)

Ph: Phenyl

9-BBN: 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan

CDI: 1,1'-Carbonyldiimidazol

DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen

DIBOC: Di-*t*-butyl dicacbonat

WSC: 3-Etyl-1-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide

DEAD: Diethylazodicarboxylat

DPPA: Diphenylphosphoryl azide

HOBt: 1-Hydroxybenzotriazole

NCS: N-Chlorosuccinimide

DCC: Dicyclohexylcarbodiimide

DHP: 3,4-Dihydro-2H-pyran

DMAP: 4-(Dimethylamino)pyridine

ZCl: Benzyl chloroformate

PPTS: Pyridine *p*-toluenesulfonate

MCPBA: Acid *m*-chloroperoxybenzoic

BBr_3 : Bore tribromide

n-BuLi: *n*-Butyl lithium

NaH: Sodium hydride

DIPEA: Diisopropyletylamin
 KOtBu: Kali t-butoxit
 LDA: Lithi diisopropylamit
 LHMDs: Lithi hexametyldisilazit
 NaOtBu: Natri t-butoxit
 DIBAL: Diisobutyl nhôm hydrua
 LAH: Lithi nhôm hydrua
 NaBH₄: Natri borohydrua
 Pd/C: Paladi trên cacbon
 AcOEt: Etyl axetat
 DCE: 1,2-Dicloetan
 DCM: Điclometan
 DMA: N,N-Dimetylxetamit
 DME: Dimetoxietan
 DMF: N,N-Dimetylformamit
 DMSO: Dimetylsulfoxit
 Et₂O: Dietyl ete
 MeOH: Metanol
 EtOH: Etanol
 Hexan: n-Hexan
 IPA: 2-Propanol
 IPE: Diisopropyl ete
 MeCN: Axetonitril
 MEK: 2-Butanon
 NMP: N-Metylpyrolidon
 PEG: Polyetylen glycol
 TEA: Trietylamin

TFA: Axit trifloaxetic

THF: Tetrahydrofuran

AcOH: Axit axetic

HCl: Axit clohydric

KOH: Kali hydroxit

LiOH: Lithi hydroxit

NaOH: Natri hydroxit

K₃PO₄: Trikali photphat

Cs₂CO₃: Xesi cacbonat

K₂CO₃: Kali cacbonat

KHCO₃: Kali bicacbonat

NaHCO₃: Natri bicacbonat

AcONa: Natri axetat

Trong các ví dụ dưới đây, "nhiệt độ trong phòng" thường là chỉ nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 10°C đến khoảng 35°C. Tỷ lệ được chỉ ra đối với dung môi hỗn hợp là tỷ lệ thể tích trừ khi có chỉ dẫn khác. Tỷ lệ phần trăm chỉ % theo khối lượng trừ khi có chỉ dẫn khác.

Phổ ¹H-NMR (cộng hưởng từ nhân proton) được đo bằng biến đổi Fourier kiểu NMR (sử dụng thiết bị bất kỳ trong số Bruker AVANCE 300 (300 MHz), Bruker AVANCE 500 (500 MHz), Bruker AVANCE III 400 (400 MHz) hoặc Bruker AVANCE III 500 (500 MHz).

Khi gel cơ bản được mô tả đối với sắc ký cột silicagel, silicagel liên kết aminopropylsilan được sử dụng.

Cấu hình tuyệt đối của hợp chất được xác định bằng đã biết phương pháp phân tích cấu trúc tinh thể tia X (ví dụ như, Shigeru Oba và Shigenobu Yano, "Basic Course for Chemists 12, X-ray Crystal Structure Analysis" (First Edition, 1999)), hoặc được

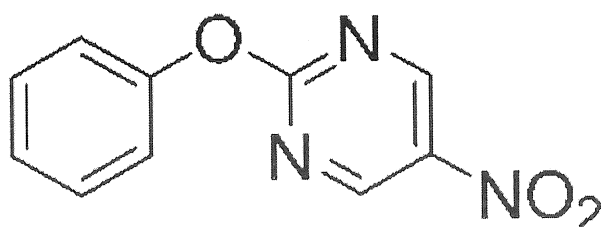
ước tính từ quy tắc theo kinh nghiệm của sự epoxy hóa không đối xứng Shi (Waldemar Adam, Rainer T. Fell, Chantu R. Saha-Moller and Cong-Gui Zhao : Tetrahedron: Asymmetry 1998, 9, 397-401. Yuanming Zhu, Yong Tu, Hongwu Yu, Yian Shi :Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2437-2440).

[Ví dụ tham khảo]

[0082]

Ví Dụ Tham Khảo 1

5-Nitro-2-phenoxyimidin



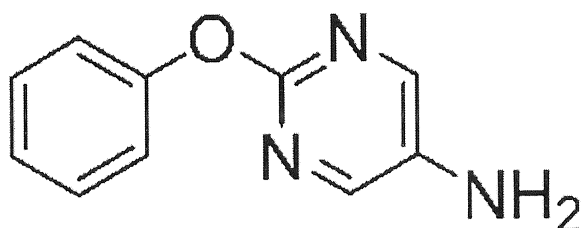
Tạo huyền phù phenol (6,61 ml) và K₂CO₃ (12,99 g) trong DMF (80 ml), bổ sung 2-clo-5-nitropyrimidin (10 g), và khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và rửa chất rắn thu được bằng nước để thu được hợp chất mục tiêu (6,55 g).

NMR₂: 7,17-7,24(2H, m), 7,31-7,39(1H, m), 7,45-7,53(2H, m), 9,33(2H, s).

[0083]

Ví Dụ Tham Khảo 2

2-Phenoxyimidin-5-amin



Tạo huyền phù 5-nitro-2-phenoxyimidin (7,45 g) và Pd/C 10% trong nước 50% (3 g) trong EtOH (100 ml), và khuấy trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng dưới khí hydro. Lọc dung dịch qua Xelit, cô dịch lọc, và rửa chất rắn thu được bằng IPE để

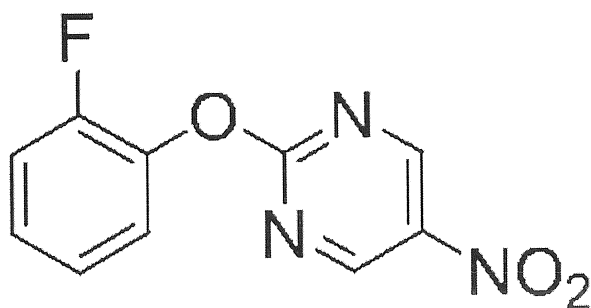
thu được hợp chất mục tiêu (4,73 g).

NMR2: 3,50(2H, br. s), 7,13-7,24(3H, m), 7,35-7,45(2H, m), 8,07(2H, s).

[0084]

Ví Dụ Tham Khảo 3

2-(2-Flophenoxy)-5-nitropyrimidin



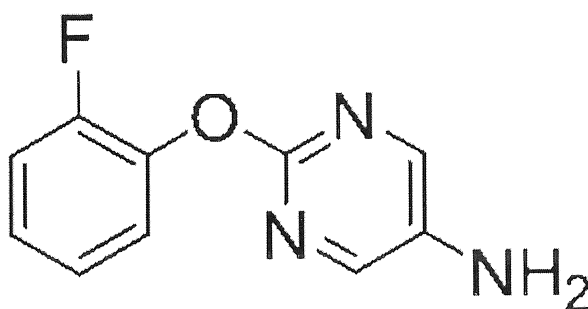
Tạo huyền phù o-flophenol (6,71 ml) và K₂CO₃ (12,99 g) trong DMF (100 ml), sau đó bổ sung 2-clo-5-nitropyrimidin (10 g) và khuấy trong thời gian 8 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và rửa chất rắn thu được bằng nước để thu được hợp chất mục tiêu (13,67 g).

NMR2: 7,20-7,38(4H, m), 9,33(2H, s).

[0085]

Ví Dụ Tham Khảo 4

2-(2-Flophenoxy)pyrimidin-5-amin



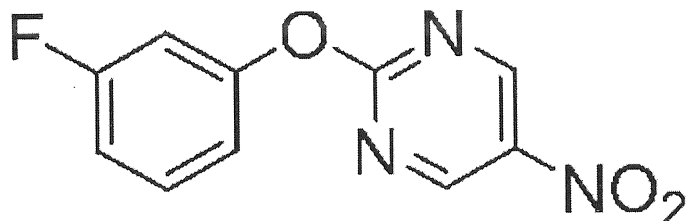
Tạo huyền phù 2-(2-flophenoxy)-5-nitropyrimidin (13,67 g) và Pd/C 10% trong nước 50% (3 g) trong EtOH (130 ml), và khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng dưới khí hydro. Lọc dung dịch qua Xelit, cô dịch lọc, và rửa chất rắn thu được bằng IPE để thu được hợp chất mục tiêu (8,25 g).

NMR2: 3,51(2H, br. s), 7,13-7,30(4H, m), 8,05(2H, s).

[0086]

Ví Dụ Tham Khảo 5

2-(3-Flophenoxy)-5-nitropyrimidin



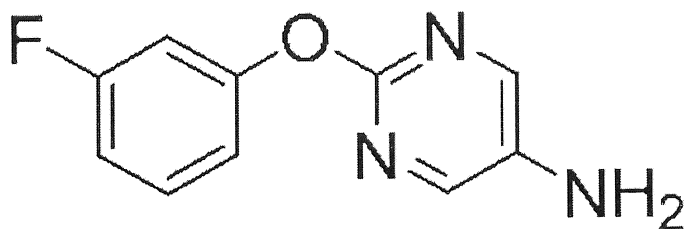
Tạo huyền phù m-flophenol (5,45 ml) và K_2CO_3 (10,40 g) trong DMF (80 ml), bổ sung 2-clo-5-nitropyrimidin (8 g), và khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào phần cặn, sau đó chiết bằng AcOEt, và lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, và cô để thu được hợp chất mục tiêu (8,63 g).

NMR2: 6,93-7,12(3H, m), 7,38-7,48(1H, m), 9,34(2H, s).

[0087]

Ví Dụ Tham Khảo 6

2-(3-Flophenoxy)pyrimidin-5-amin



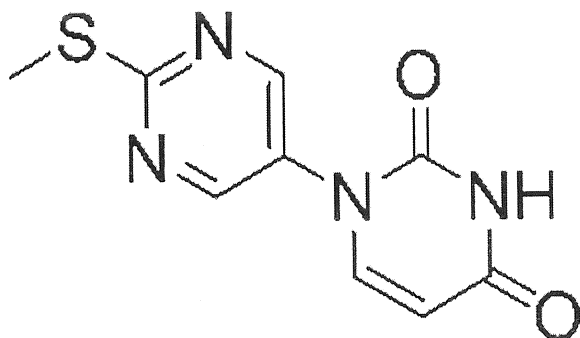
Tạo huyền phù 2-(3-flophenoxy)-5-nitropyrimidin (8,65 g) và Pd/C 10% trong nước 50% (3 g) trong EtOH (100 ml), và khuấy trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng dưới khí hydro. Lọc dung dịch qua Xelit, và cô dịch lọc để thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký lỏng điều chế áp suất trung bình (DMC/AcOEt = 10:1→1:1), và sau đó rửa chất rắn thu được bằng hexan để thu được hợp chất mục tiêu (3,77 g).

NMR2: 3,55(2H, br. s), 6,86-7,00(3H, m), 7,30-7,39(1H, m), 8,08(2H, s).

[0088]

Ví Dụ Tham Khảo 7

1-[2-(Metylthio)pyrimidin-5-yl]pyrimidin-2,4(1H,3H)-đion

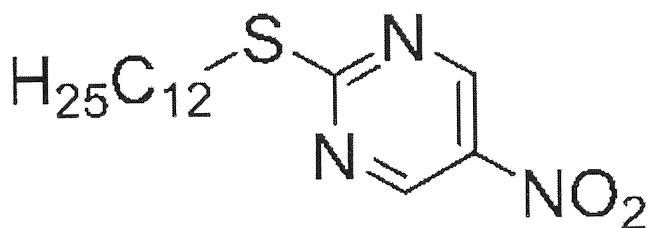


Tạo huyền phù hỗn hợp của 5-bromo-2-(metylthio)pyrimidin (2,77 g), uraxin (2,27 g), đồng iodua (0,257 g), axit picolinic (0,33 g) và K_3PO_4 (5,73 g) trong DMSO (30 ml), và khuấy qua đêm ở nhiệt độ 150°C dưới khí nitơ. Bổ sung dung dịch axit xitric trong nước vào dung dịch phản ứng, sau đó chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat và cô để thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký lỏng điều chế áp suất trung bình (Hexan:AcOEt = 10:1→0:1) để thu được hợp chất mục tiêu (577 mg). NMR1: 2,56(3H, s), 5,77(1H, d, $J=7,9\text{Hz}$), 7,80(1H, d, $J=7,9\text{Hz}$), 8,76(2H, s), 11,62(1H, br. s).

[0089]

Ví Dụ Tham Khảo 8

2-(Đodexylthio)-5-nitropyrimidin



Hòa tan đodexylmercaptan (24,77 ml) trong DMF (150 ml) và làm lạnh xuống 0°C, bổ

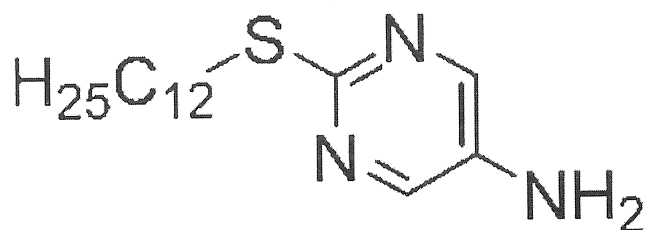
sung NaH 60% (4,14 g) và khuấy trong thời gian 10 phút, và bổ sung 2-clo-5-nitropyrimidin (15 g) vào hỗn hợp, sau đó khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và rửa chất rắn thu được bằng nước để thu được hợp chất mục tiêu (26,01 g).

NMR2: 0,88(3H, t, J=7,0Hz), 1,18-1,38(16H, m), 1,38-1,50(2H, m), 1,64-1,76(2H, m), 3,23(2H, t, J=7,5Hz), 9,23(2H, s).

[0090]

Ví Dụ Tham Khảo 9

2-(Đodexylthio)pyrimidin-5-amin



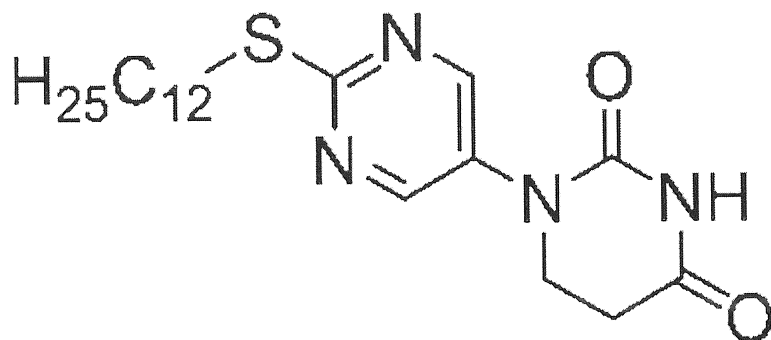
Hòa tan 2-(đodexylthio)-5-nitropyrimidin (26,01 g) trong EtOH (250 ml), bổ sung amoni clorua (25,6 g) trong nước dung dịch (100 ml) và bột kẽm (52,2 g), và khuấy hỗn hợp dưới dòng hồi lưu trong thời gian 5 giờ. Bổ sung AcOEt vào dung dịch phản ứng và khuấy qua đêm, sau đó lọc dung dịch qua Xelit, và cô dịch lọc. Bổ sung nước vào phần cặn, sau đó chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, và cô để thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký lỏng điều chế áp suất trung bình (Hexan:AcOEt = 4:1→1:1), và rửa bằng hexan để thu được hợp chất mục tiêu (20,17 g).

NMR2: 0,88(3H, t, J=7,0Hz), 1,15-1,40(16H, m), 1,40-1,51(2H, m), 1,62-1,81(2H, m), 3,10(2H, t, J=7,4Hz), 3,49(2H, br. s), 8,08(2H, s).

[0091]

Ví Dụ Tham Khảo 10

1-[2-(Đodexylthio)pyrimidin-5-yl]-5,6-dihiđropyrimidin-2,4(1H,3H)-đion



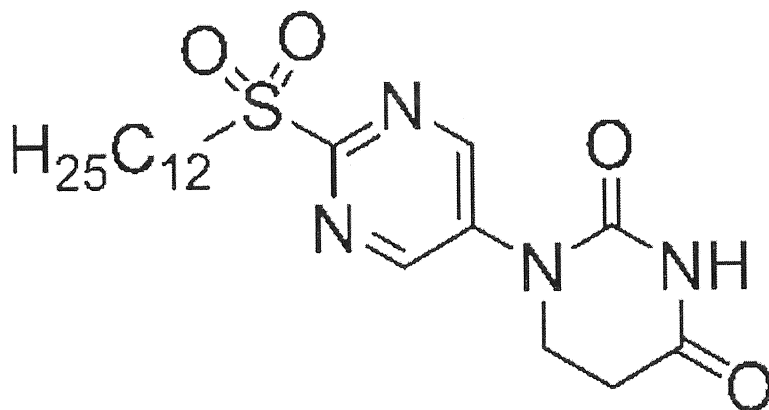
Hòa tan 2-(đodexylthio)pyrimidin-5-amin (11 g) trong toluen (100 ml), bổ sung axit acrylic (3,83 ml), và khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ 110°C. Cô dung dịch phản ứng, hòa tan phần cặn trong AcOH (100 ml), bổ sung ure (3,35 g), và khuấy hỗn hợp trong thời gian 2 ngày ở nhiệt độ 110°C. Cô dung dịch phản ứng và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước, và lọc tinh thể thu được ra. Hòa tan chất rắn thu được trong dung dịch hỗn hợp MeOH/DCM 10%, làm khô bằng natri sulfat và lọc, và cô dịch lọc. Rửa chất rắn thu được bằng EtOH để thu được hợp chất mục tiêu (5,67 g).

NMR²: 0,88(3H, t, J=7,0Hz), 1,17-1,38(16H, m), 1,38-1,50(2H, m), 1,68-1,79(2H, m), 2,89(2H, t, J=6,7Hz), 3,14(2H, t, J=7,4Hz), 3,88(2H, t, J=6,7Hz), 7,48(1H, br. s), 8,52(2H, s).

[0092]

Ví Dụ Tham Khảo 11

1-[2-(Đodexylsulfonyl)pyrimidin-5-yl]-5,6-dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



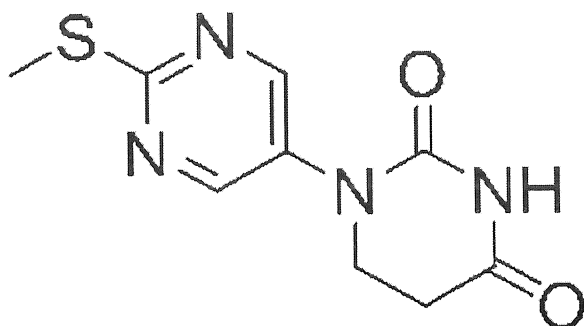
Tạo huyền phù 1-[2-(dodecylthio)pyrimidin-5-yl]-5,6-dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (7,17 g) trong DCM (80 ml) và làm nguội, sau đó bổ sung MCPBA 77% trong nước (10,23 g), và khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dimethylsulfua vào dung dịch phản ứng và khuấy, sau đó bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước và chưng cất DCM ra dưới áp suất giảm. Rửa chất rắn thu được bằng nước để thu được hợp chất mục tiêu (7,15 g).

NMR1: 0,85(3H, t, J=7,1Hz), 1,15-1,45(18H, m), 1,60-1,73(2H, m), 2,78(2H, t, J=6,6Hz), 3,53-3,61(2H, m), 4,01(2H, t, J=6,6Hz), 9,08(2H, s), 10,83(1H, br. s).

[0093]

Ví Dụ Tham Khảo 12

1-[2-(Methylthio)pyrimidin-5-yl]-5,6-dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



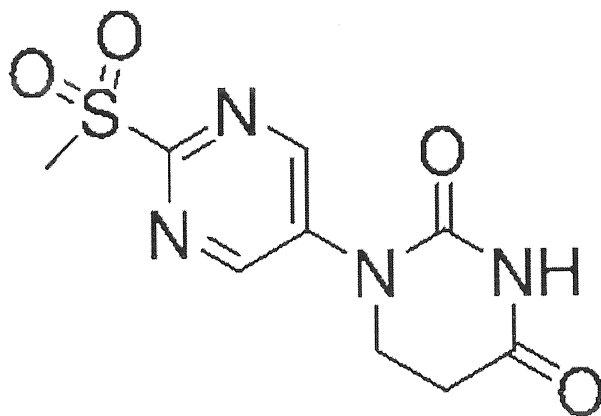
Tạo huyền phù 2-(methylthio)pyrimidin-5-amin (4,61 g) trong nước (25 ml), bổ sung axit acrylic (4,48 ml), và khuấy hỗn hợp trong thời gian 2 ngày ở nhiệt độ 70°C trong khí nitơ. Cô dung dịch phản ứng, hòa tan phần cặn trong AcOH (25 ml), bổ sung ure (2,94 g), và khuấy hỗn hợp trong thời gian 3 ngày ở nhiệt độ 90°C. Cô dung dịch phản ứng, và trung hòa phần cặn bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước và chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, và cô để thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký lỏng điều chế áp suất trung bình (Hexan:AcOEt = 4:1→0:1), và rửa bằng EtOH để thu được hợp chất mục tiêu (478 mg).

NMR2: 2,58(3H, s), 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,89(2H, t, J=6,7Hz), 7,61(1H, br. s), 8,54(2H, s).

[0094]

Ví Dụ Tham Khảo 13

1-[2-(Metylsulfonyl)pyrimidin-5-yl]-5,6-dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-đion



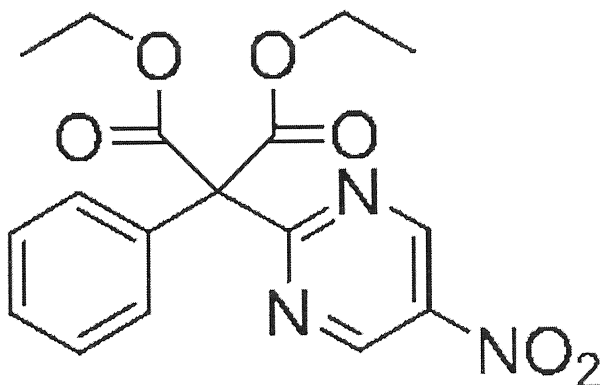
Tạo huyền phù 1-[2-(metylthio)pyrimidin-5-yl]-5,6-dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-đion (520 mg) trong DCM (10 ml), bổ sung MCPBA 77% trong nước (1174 mg), và khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ. Bổ sung dimetylsulfua vào dung dịch phản ứng và khuấy, và rửa chất rắn bằng DCM để thu được hợp chất mục tiêu (449 mg).

NMR1: 2,78(2H, t, J=6,6Hz), 3,42(3H, s), 4,01(2H, t, J=6,6Hz), 9,08(2H, s), 10,82(1H, br. s).

[0095]

Ví Dụ Tham Khảo 14

Diethyl 2-(5-nitropyrimidin-2-yl)-2-phenylmalonat



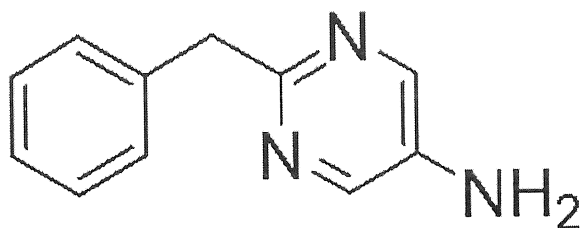
Tạo huyền phù diethylphenyl malonat (21,64 ml) trong dung dịch DMF (100 ml) và làm lạnh bằng nước đá, và bổ sung NaH 60% (4,02 g) và khuấy trong thời gian 30 phút, sau đó bổ sung 2-clo-5-nitropyrimidin (8,0 g) và khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 80°C. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, sau đó chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat và cô để thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký lỏng điều chế áp suất trung bình (Hexan:AcOEt = 95:5→75:25) để thu được hợp chất mục tiêu (10,04 g).

NMR2: 1,29(6H, t, J=7,1Hz), 4,37(4H, q, J=7,1Hz), 7,31-7,40(3H, m), 7,43-7,50(2H, m), 9,46(2H, s).

[0096]

Ví Dụ Tham Khảo 15

2-Benzylpyrimidin-5-amin



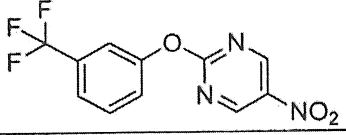
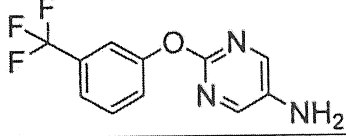
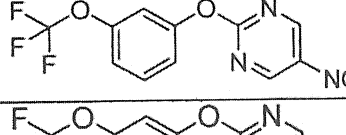
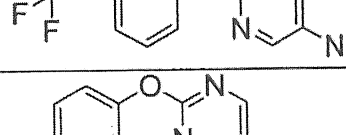
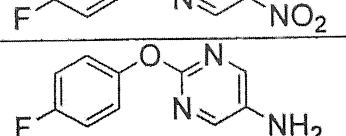
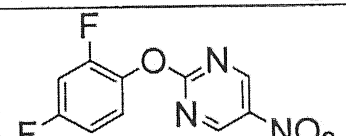
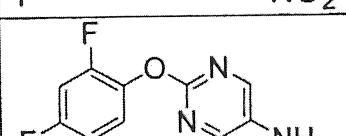
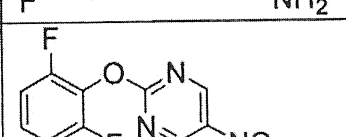
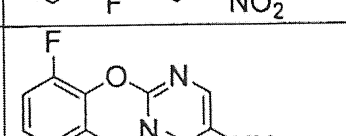
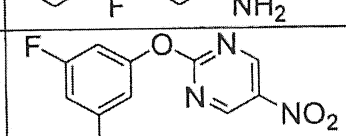
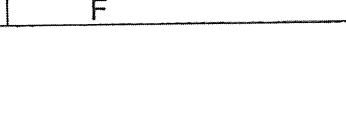
Hòa tan diethyl 2-(5-aminopyrimidin-2-yl)-2-phenylmalonat (1,13 g) trong etylen glycol (10 ml), và bổ sung dung dịch NaOH trong nước 5 M (3,43 ml) và khuấy trong thời gian 2 ngày ở nhiệt độ 120°C. Bổ sung dung dịch axit xitric trong nước để làm trung hòa dung dịch phản ứng, sau đó chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, và cô để thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký lỏng điều chế áp suất trung bình (Hexan:AcOEt = 1:1→0:1) để thu được hợp chất mục tiêu (502 mg). NMR2: 3,59(2H, br. s), 4,18(2H, s), 7,16-7,24(1H, m), 7,26-7,35(4H, m), 8,14-8,19(2H, m).

[0097]

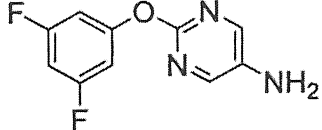
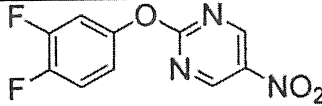
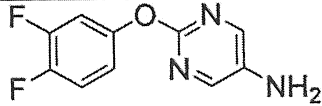
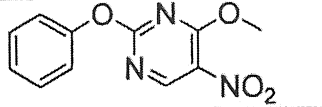
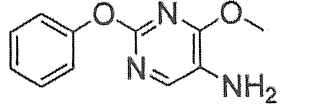
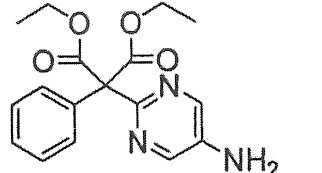
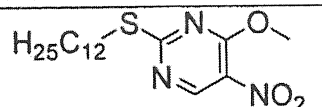
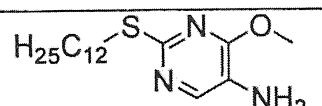
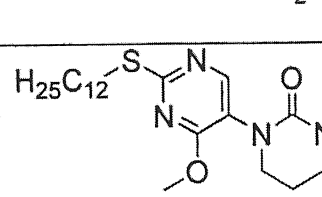
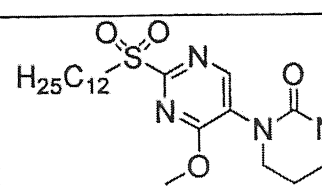
Mỗi hợp chất của các Ví Dụ Tham Khảo từ 16 đến 36 được sản xuất như trong Ví Dụ Tham Khảo 1 và 2.

Công thức cấu tạo và dữ liệu lý hóa đối với mỗi hợp chất của các Ví Dụ Tham Khảo từ 16 đến 36 được thể hiện trong các Bảng 1-1 và 1-2.

[Bảng 1-1]

REX	Cấu tạo	Dữ liệu
16		NMR2; 7,38-7,45 (1H, m), 7,47-7,53 (1H, m), 7,58-7,65 (2H, m), 9,34 (2H, s).
17		NMR2; 3,56 (2H, brs), 7,32-7,39 (1H, m), 7,41-7,55 (3H, m), 8,07 (2H, s).
18		NMR2; 7,10-7,25 (3H, m), 7,51 (1H, t, J=8,3Hz), 9,34 (2H, s).
19		NMR2; 3,55 (2H, brs), 7,03-7,09 (2H, m), 7,09-7,14 (1H, m), 7,40 (1H, t, J=8,7Hz), 8,08 (2H, s).
20		NMR2; 7,12-7,22 (4H, m), 9,33 (2H, s).
21		NMR2; 3,51 (2H, brs), 7,03-7,17 (4H, m), 8,06 (2H, s).
22		NMR2; 6,93-7,06 (2H, m), 7,22-7,31 (1H, m), 9,33 (2H, s).
23		NMR2; 3,52 (2H, brs), 6,85-6,99 (2H, m), 7,22 (1H, dt J=5,6Hz, 8,9Hz), 8,04 (2H, s).
24		NMR2; 7,02-7,12 (2H, m), 7,23-7,34 (1H, m), 9,35 (2H, s).
25		NMR2; 3,53 (2H, brs), 6,95-7,05 (2H, m), 7,11-7,21 (1H, m), 8,04 (2H, s).
26		NMR2; 6,76-6,88 (3H, m), 9,35 (2H, s).

[Bảng 1-2]

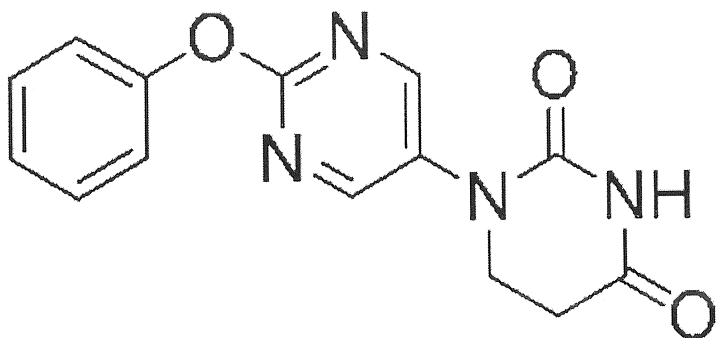
REX	Cấu tạo	Dữ liệu
27		NMR2; 3,59(2H, brs), 6,61-6,77(3H, m), 8,08(2H, s).
28		NMR2; 6,93-7,02(1H, m), 7,06-7,14(1H, m), 7,23-7,32(1H, m), 9,34(2H, s).
29		NMR2; 3,56(2H, brs), 6,87-6,95(1H, m), 7,00-7,07(1H, m), 7,12-7,22(1H, m), 8,06(2H, s).
30		NMR2; 4,09(3H, s), 7,16-7,23(2H, m), 7,28-7,36(1H, m), 7,41-7,51(2H, m), 9,08(2H, s).
31		NMR2; 3,45(2H, brs), 4,03(3H, s), 7,14-7,24(3H, m), 7,34-7,43(2H, m), 7,69(2H, s).
32		NMR2; 1,26(6H, t, J=7,1Hz), 3,73(2H, brs), 4,32(4H, q, J=7,1Hz), 7,24-7,34(3H, m), 7,41-7,47(2H, m), 8,18(2H, s).
33		NMR2: 0,85-0,91(3H, m), 1,18-1,40(16H, m), 1,40-1,51(2H, m), 1,70-1,80(2H, m), 3,18(2H, t, J=7,3Hz), 4,17(3H, s), 9,01(1H, s).
34		NMR2: 0,85-0,91(3H, m), 1,21-1,36(16H, m), 1,35-1,49(2H, m), 1,66-1,76(2H, m), 3,08(2H, t, J=7,4Hz), 3,48(2H, brs), 4,01(3H, s), 7,80(1H, s).
35		NMR2: 0,84-0,91(3H, m), 1,22-1,36(16H, m), 1,36-1,49(2H, m), 1,69-1,79(2H, m), 2,84(2H, t, J=6,7Hz), 3,12(2H, t, J=7,4Hz), 3,68(2H, t, J=6,7Hz), 4,03(3H, s), 7,46(1H, brs), 8,23(1H, s).
36		NMR2: 0,84-0,92(3H, m), 1,20-1,40(16H, m), 1,40-1,53(2H, m), 1,85-1,96(2H, m), 2,89(2H, t, J=6,6Hz), 3,46-3,55(2H, m), 3,77(2H, t, J=6,6Hz), 4,19(3H, s), 7,52(1H, brs), 8,61(1H, s).

[Ví dụ]

[0098]

Ví dụ 1

1-(2-Phenoxypyrimidin-5-yl)-5,6-dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-đion



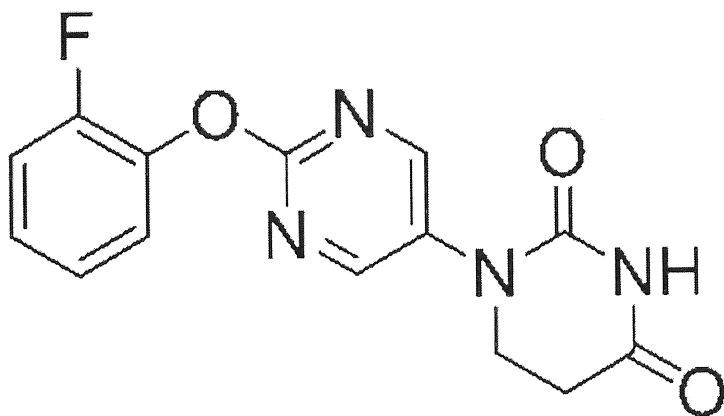
Hòa tan 2-phenoxy-pyrimidin-5-amin (1,00 g) và axit acrylic (1,10 ml) trong toluen (10 ml), và khuấy trong thời gian 3 ngày ở nhiệt độ 80°C. Cô dung dịch phản ứng, hòa tan phần cặn trong AcOH (10 ml), bổ sung ure (642 mg) và gia nhiệt hỗn hợp đến hồi lưu trong thời gian 2 ngày. Cô dung dịch phản ứng, tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký lỏng điều chế áp suất trung bình (AcOEt/MeOH = 1:0→9:1), và rửa chất rắn thu được bằng EtOH để thu được hợp chất mục tiêu (233 mg).

NMR2: 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,88(2H, t, J=6,7Hz), 7,17-7,24(2H, m), 7,26-7,33(1H, m), 7,40-7,49(2H, m), 7,54(1H, br. s), 8,55(2H, s).

[0099]

Ví dụ 2

1-[2-(2-Flophenoxy)pyrimidin-5-yl]-5,6-dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



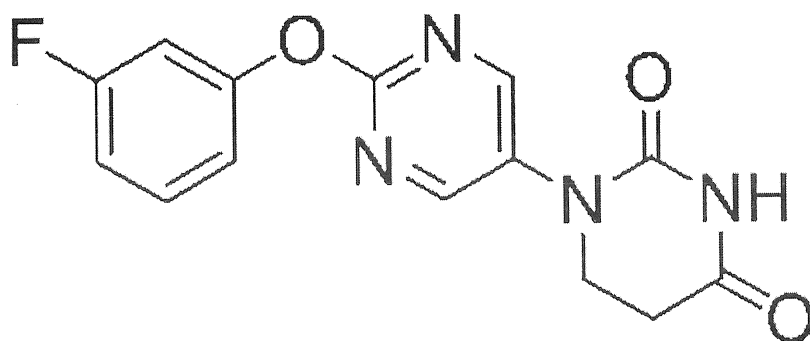
Hòa tan 2-(2-flophenoxy)pyrimidin-5-amin (1,00 g) và axit acrylic (0,67 ml) trong propionitril (10 ml), và khuấy trong thời gian 2 ngày ở nhiệt độ 110°C. Cô dung dịch phản ứng, hòa tan phần cặn trong AcOH (10 ml), bổ sung ure (585 mg), và gia nhiệt

hỗn hợp đến hồi lưu qua đêm. Cô dung dịch phản ứng, tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký lỏng điều chế áp suất trung bình (Hexan/AcOEt = 1:1→0:1), và rửa chất rắn thu được bằng EtOH để thu được hợp chất mục tiêu (289 mg). NMR²: 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,89(2H, t, J=6,7Hz), 7,12-7,34(4H, m), 7,59(1H, br. s), 8,55(2H, s).

[0100]

Ví dụ 3

1-[2-(3-Flophenoxy)pyrimidin-5-yl]-5,6-dihiđropyrimidin-2,4(1H,3H)-đion



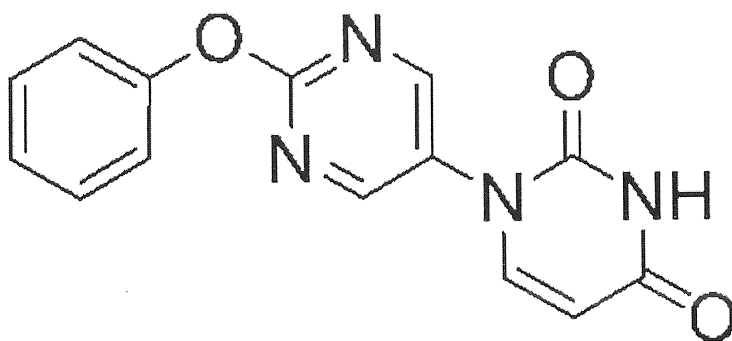
Hòa tan 2-(3-flophenoxy)pyrimidin-5-amin (500 mg) và axit acrylic (0,50 ml) trong toluen (2,5 ml), và khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Cô dung dịch phản ứng, hòa tan phần cặn trong AcOH (2,5 ml), bổ sung ure (293 mg), và gia nhiệt hỗn hợp đến hồi lưu trong thời gian 2 ngày. Cô dung dịch phản ứng, tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký lỏng điều chế áp suất trung bình (DCM/AcOEt = 4:1→1:1), và rửa chất rắn thu được bằng IPE để thu được hợp chất mục tiêu (63 mg).

NMR²: 2,91(2H, t, J=6,7 Hz), 3,90(2H, t, J=6,7 Hz), 6,92-7,08(3H, m), 7,34-7,48(1H, m), 7,58(1H, br. s), 8,57(2H, s).

[0101]

Ví dụ 4

1-(2-Phenoxypyrimidin-5-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-đion

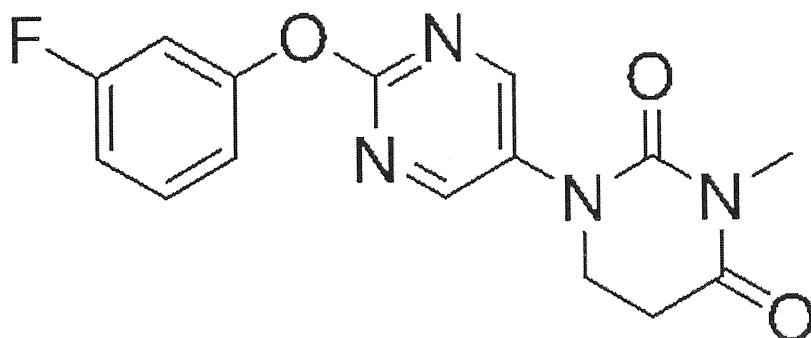


Tạo huyền phù 1-[2-(methylthio)pyrimidin-5-yl]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (440 mg) trong DCM (10 ml), bổ sung MCPBA 77% trong nước (1002 mg), và khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ. Bổ sung dimethyl sulfua vào dung dịch phản ứng, sau đó khuấy và cô dưới áp suất giảm, sau đó hòa tan phần cặn trong DMF (4 ml), bổ sung phenol (0,33 ml) và K_2CO_3 (772 mg), và khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó khuấy nó trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 70°C. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, sau đó chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat và cô để thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký lỏng điều chế áp suất trung bình (Hexan/AcOEt = 1:1→0:1), và rửa chất rắn thu được bằng IPE và tái kết tinh từ EtOH trong nước để thu được hợp chất mục tiêu (270 mg).

NMR2: 5,93(1H, dd, $J=2,2\text{Hz}$, 8,0Hz), 7,19-7,27(3H, m), 7,27-7,35(1H, m), 7,42-7,51(2H, m), 8,46(1H, br. s), 8,59(2H, s).

[0102]

Ví dụ 5 1-[2-(3-Flophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-metyl-5,6-đihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



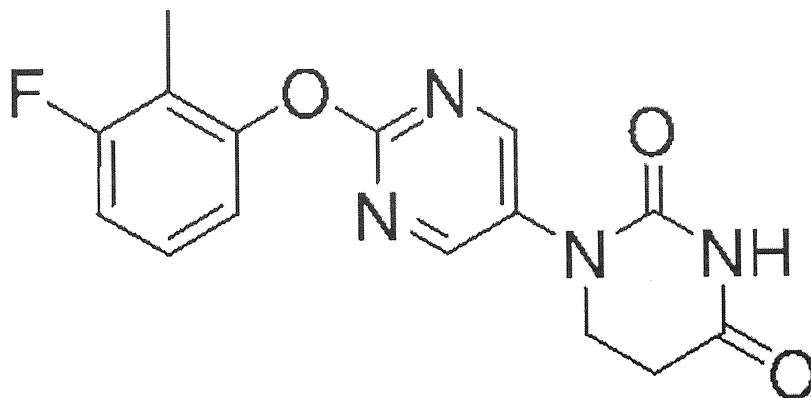
Tạo huyền phù 1-[2-(3-flophenoxy)pyrimidin-5-yl]-5,6-dihiđropyrimidin-2,4(1H,3H)-đion (500 mg) và K_2CO_3 (343 mg) trong DMF (5 ml), bổ sung metyl iodua (0,11 ml), và khuấy hỗn hợp trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 70°C. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, sau đó chiết bằng AcOEt. Lốp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, và cô để thu được hợp chất mục tiêu (197 mg).

NMR2: 2,94(2H, t, J=6,7 Hz), 3,25(3H, s), 3,83(2H, t, J=6,7 Hz), 6,92-7,08(3H, m), 7,35-7,45(1H, m), 8,55(2H, s).

[0103]

Ví dụ 6

1-[2-(3-Flo-2-metylphenoxy)pyrimidin-5-yl]-5,6-dihiđropyrimidin-2,4(1H,3H)-đion

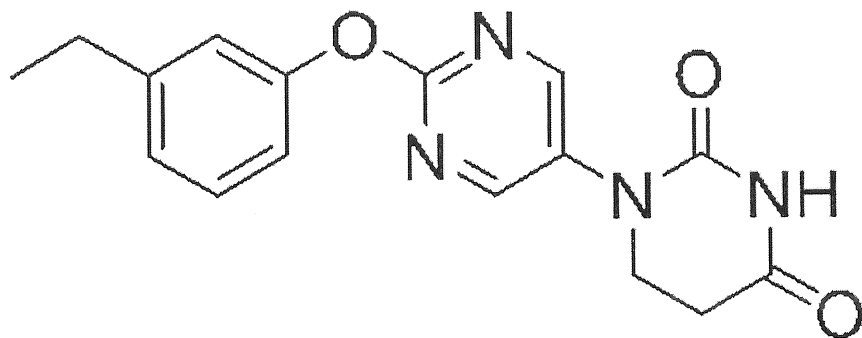


Tạo huyền phù 1-[2-(đodexylsulfonyl)pyrimidin-5-yl]-5,6-dihiđropyrimidin-2,4(1H,3H)-đion (500 mg), 3-flo-2-metylphenol (193 mg) và K_2CO_3 (244 mg) trong DMF (7 ml), khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ, và sau đó khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 80°C. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và rửa chất rắn thu được bằng nước để thu được hợp chất mục tiêu (143 mg).

NMR2: 2,12(3H, d, J=1,8Hz), 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,89(2H, t, J=6,7Hz), 6,93(1H, d, J=8,2Hz), 6,95-7,03(1H, m), 7,18-7,27(1H, m), 7,61(1H, br. s), 8,55(2H, s).

[0104]

Ví dụ 7 1-[2-(3-Etylphenoxy)pyrimidin-5-yl]-5,6-dihiđropyrimidin-2,4(1H,3H)-đion



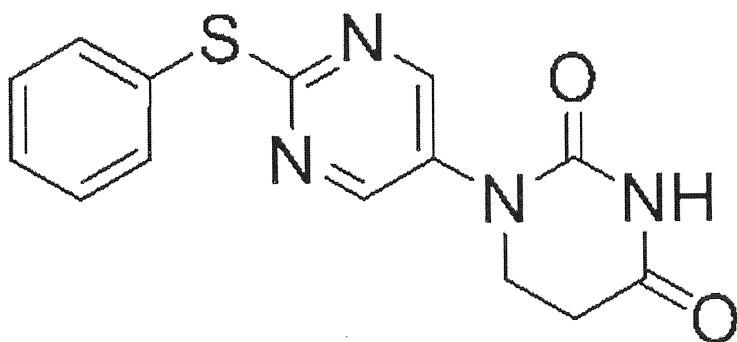
Hòa tan 1-[2-(3-etylnylphenoxy)pyrimidin-5-yl]-5,6-đihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-đion (312 mg) trong dung dịch EtOH/THF hỗn hợp (5/5 ml), và bổ sung Pd/C 10% trong nước (108 mg) và khuấy trong thời gian 3 giờ dưới khí hydro. Lọc dung dịch qua xelit và rửa bằng AcOEt, và cô dịch lọc để thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký lỏng điều chế áp suất trung bình (Hexan:AcOEt = 1:1→0:1), và rửa chất rắn thu được bằng EtOH để thu được hợp chất mục tiêu (99 mg).

NMR2: 1,26(3H, t, J=7,6Hz), 2,69(2H, q, J=7,6Hz), 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,88(2H, t, J=6,7Hz), 6,97-7,08(2H, m), 7,09-7,16(1H, m), 7,35(1H, t, J=7,8Hz), 7,60(1H, br. s), 8,54(2H, s).

[0105]

Ví dụ 8

1-[2-(Phenylthio)pyrimidin-5-yl]-5,6-đihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-đion



Tạo huyền phù 1-[2-(Metylsulfonyl)pyrimidin-5-yl]-5,6-đihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-đion (224 mg), K₂CO₃ (172 mg) và thiophenol (0,10 ml) trong DMF (5 ml), khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ, và sau đó khuấy trong thời gian 10

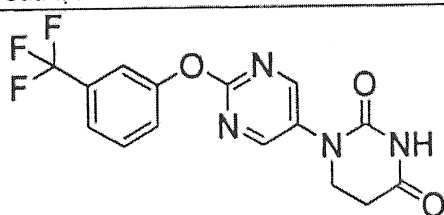
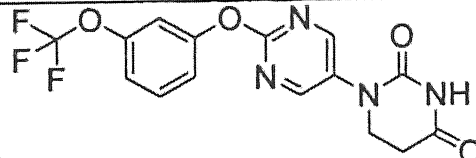
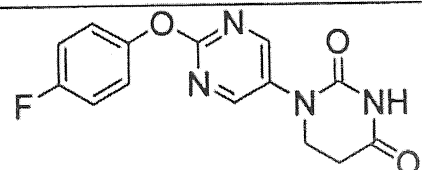
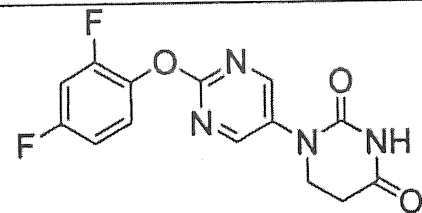
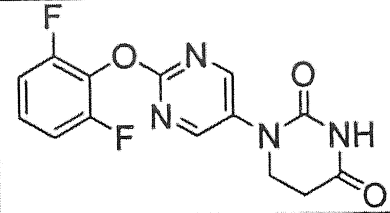
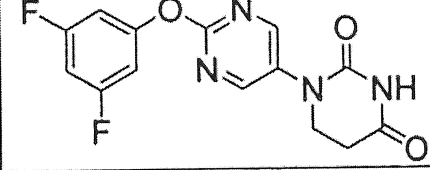
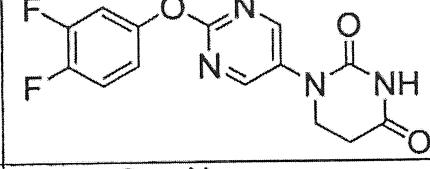
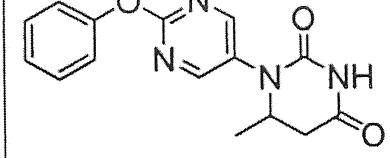
giờ ở nhiệt độ 70°C. Bỏ sung nước vào phần cặn, sau đó chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, và cô để thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký lỏng điều chế áp suất trung bình (Hexan:AcOEt = 1:1→0:1), và sau đó được rửa bằng EtOH để thu được hợp chất mục tiêu (47 mg).

NMR2: 2,88(2H, t, J=6,6Hz), 3,85(2H, t, J=6,6Hz), 7,40-7,50(3H, m), 7,58(1H, br. s).
7,60-7,68(2H, m), 8,50(2H, s).

[0106]

Mỗi hợp chất của các Ví dụ từ 9 đến 56 được sản xuất như trong các Ví dụ từ 1 đến 8. Công thức cấu tạo và dữ liệu lý hóa đối với mỗi hợp chất của các Ví dụ từ 9 đến 56 được thể hiện trong các Bảng từ 2-1 đến 2-6.

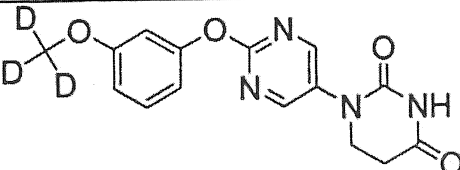
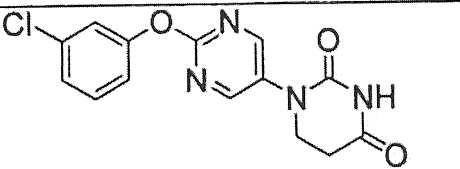
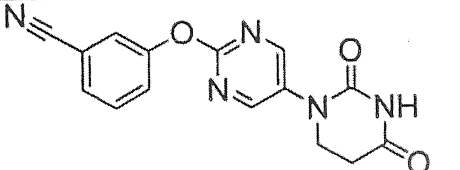
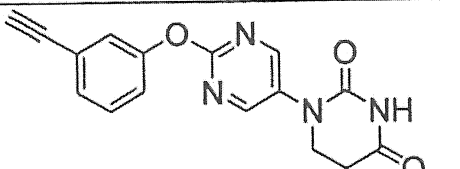
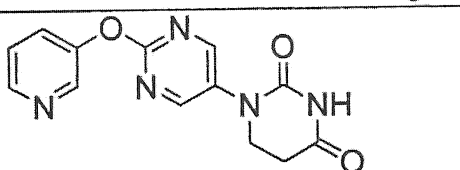
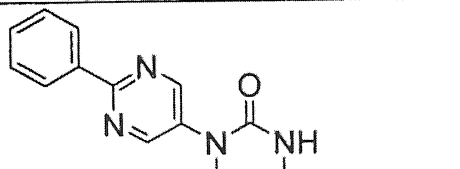
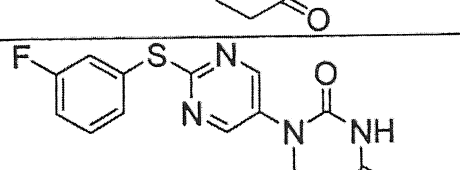
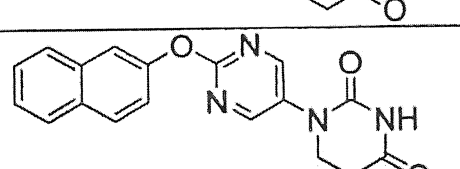
[Bảng 2-1]

Vi dụ	Cấu tạo	Dữ liệu
9		NMR2; 2,91 (2H, t, J=6,7Hz), 3,90 (2H, t, J=6,7Hz), 7,37-7,45 (1H, m), 7,47-7,64 (4H, m), 8,57 (2H, s).
10		NMR2; 2,91 (2H, t, J=6,6Hz), 3,90 (2H, t, J=6,6Hz), 7,07-7,22 (3H, m), 7,46 (1H, t, J=8,3Hz), 7,54 (1H, brs), 8,57 (2H, s).
11		NMR2; 2,91 (2H, t, J=6,7Hz), 3,89 (2H, t, J=6,7Hz), 7,06-7,22 (4H, m), 7,48 (1H, brs), 8,55 (2H, s).
12		NMR2; 2,90 (2H, t, J=6,7Hz), 3,90 (2H, t, J=6,7Hz), 6,90-7,02 (2H, m), 7,20-7,29 (1H, m), 7,54 (1H, brs), 8,55 (2H, s).
13		NMR2; 2,90 (2H, t, J=6,7Hz), 3,90 (2H, t, J=6,7Hz), 6,98-7,08 (2H, m), 7,17-7,26 (1H, m), 7,54 (1H, brs), 8,56 (2H, s).
14		NMR2; 2,92 (2H, t, J=6,7Hz), 3,91 (2H, t, J=6,7Hz), 6,70-6,85 (3H, m), 7,56 (1H, brs), 8,58 (2H, s).
15		NMR2; 2,91 (2H, t, J=6,7Hz), 3,90 (2H, t, J=6,7Hz), 6,92-7,02 (1H, m), 7,04-7,14 (1H, m), 7,17-7,26 (1H, m), 7,56 (1H, brs), 8,56 (2H, s).
16		NMR2; 1,35 (3H, d, J=6,7Hz), 2,63-2,73 (1H, m), 3,10 (1H, dd, J=5,9Hz, 16,7Hz), 3,95-4,08 (1H, m), 7,17-7,25 (2H, m), 7,26-7,34 (1H, m), 7,41-7,52 (2H, m), 7,61 (1H, brs), 8,51 (1H, s).

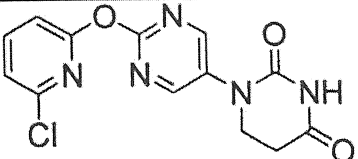
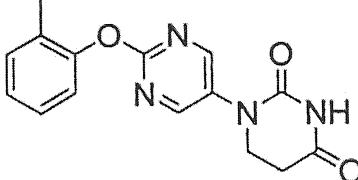
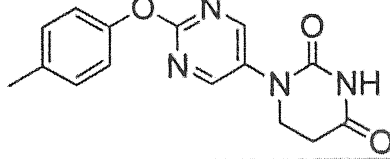
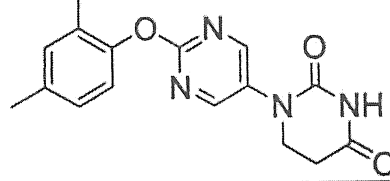
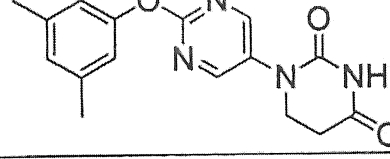
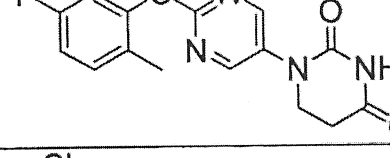
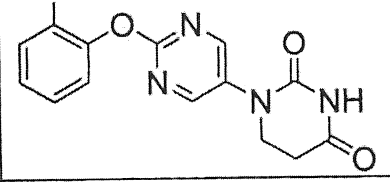
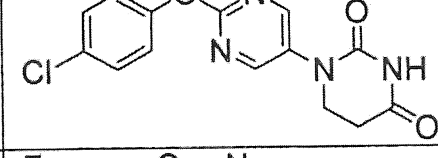
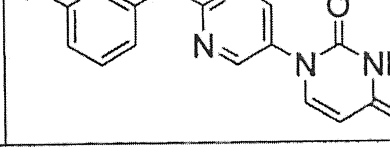
[Bảng 2-2]

Vi dụ	Cấu tạo	Dữ liệu
17		NMR2; 0,94 (3H, t, J=7,4Hz), 1,61-1,84 (2H, m), 2,76-2,86 (1H, m), 3,06 (1H, dd, J=6,2Hz, 16,8Hz), 3,72-3,82 (1H, m), 7,18-7,34 (3H, m), 7,41-7,50 (2H, m), 7,54 (1H, brs), 8,53 (2H, s).
18		NMR2; 2,85 (2H, t, J=6,7Hz), 3,69 (2H, t, J=6,7Hz), 4,00 (3H, s), 7,17-7,24 (2H, m), 7,24-7,31 (1H, m), 7,37-7,50 (3H, m), 8,20 (1H, s).
19		NMR2; 2,88 (2H, t, J=6,7Hz), 3,90 (2H, t, J=6,7Hz), 4,31 (2H, s), 7,20-7,40 (5H, m), 7,56 (1H, brs), 8,69 (2H, s).
20		NMR2; 2,90 (2H, t, J=6,7Hz), 3,88 (2H, t, J=6,7Hz), 5,06 (2H, s), 6,79-6,86 (2H, m), 6,88-6,93 (1H, m), 7,30-7,46 (6H, m), 7,54 (1H, brs), 8,55 (2H, s).
21		NMR2; 2,90 (2H, t, J=6,7Hz), 3,82 (3H, s), 3,88 (2H, t, J=6,7Hz), 6,73-6,87 (3H, m), 7,34 (1H, t, J=8,2Hz), 7,58 (1H, brs), 8,55 (2H, s).
22		NMR2; 2,39 (3H, s), 2,90 (2H, t, J=6,7Hz), 3,88 (2H, t, J=6,7Hz), 6,96-7,05 (2H, m), 7,06-7,13 (1H, m), 7,32 (1H, t, J=7,8Hz), 7,66 (1H, brs), 8,54 (2H, s).
23		NMR2; 2,91 (2H, t, J=6,7Hz), 3,90 (2H, t, J=6,7Hz), 7,33-7,39 (1H, m), 7,47-7,60 (4H, m), 8,57 (2H, s).
24		NMR2; 2,91 (2H, t, J=6,7Hz), 3,91 (2H, t, J=6,7Hz), 7,36-7,42 (1H, m), 7,50-7,60 (2H, m), 7,62-7,72 (2H, m), 8,58 (2H, s).

[Bảng 2-3]

Vi dụ	Cấu tạo	Dữ liệu
25		NMR2; 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,88(2H, t, J=6,7Hz), 6,72-6,87(3H, m), 7,34(1H, t, J=8,2Hz), 7,58(1H, brs), 8,55(2H, s).
26		NMR2; 2,91(2H, t, J=6,7Hz), 3,90(2H, t, J=6,7Hz), 7,08-7,14(1H, m), 7,22-7,29(2H, m), 7,37(1H, t, J=8,1Hz), 7,56(1H, brs), 8,56(2H, s).
27		NMR2; 2,92(2H, t, J=6,7Hz), 3,91(2H, t, J=6,7Hz), 7,43-7,62(5H, m), 8,58(2H, s).
28		NMR2; 2,91(2H, t, J=6,7Hz), 3,11(1H, s), 3,89(2H, t, J=6,7Hz), 7,17-7,24(1H, m), 7,32-7,35(1H, m), 7,36-7,43(2H, m), 7,63(1H, brs), 8,56(2H, s).
29		NMR2; 2,91(2H, t, J=6,7Hz), 3,90(2H, t, J=6,7Hz), 7,37-7,43(1H, m), 7,55-7,66(2H, m), 8,54(1H, dd, J=1,4Hz, 4,8Hz), 8,55-8,60(3H, m).
30		NMR2; 2,93(2H, t, J=6,6Hz), 3,99(2H, t, J=6,6Hz), 7,46-7,54(3H, m), 7,59(1H, brs), 8,41-8,48(2H, m), 8,83(2H, s).
31		NMR2; 2,89(2H, t, J=6,7Hz), 3,87(2H, t, J=6,7Hz), 7,10-7,20(1H, m), 7,33-7,46(3H, m), 7,50(1H, brs), 8,52(2H, s).
32		NMR2; 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,89(2H, t, J=6,7Hz), 7,34(1H, dd, J=2,4Hz, 8,9Hz), 7,43-7,57(3H, m), 7,65(1H, d, J=2,4Hz), 7,80-7,90(2H, m), 7,91(1H, d, J=8,9Hz), 8,56(2H, s).

[Bảng 2-4]

Ví dụ	Cấu tạo	Dữ liệu
33		NMR2; 2,91(2H, t, J=6,7Hz), 3,92(2H, t, J=6,7Hz), 7,06-7,10(1H, m), 7,25-7,29(1H, m), 7,48(1H, brs), 7,80(1H, t, J=7,9Hz), 8,60(2H, s).
34		NMR2; 2,21(3H, s), 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,88(2H, t, J=6,7Hz), 7,07-7,14(1H, m), 7,17-7,24(1H, m), 7,24-7,34(2H, m), 7,55(1H, brs), 8,54(2H, s).
35		NMR2; 2,38(3H, s), 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,87(2H, t, J=6,7Hz), 7,05-7,12(2H, m), 7,21-7,26(2H, m), 7,60(1H, brs), 8,54(2H, s).
36		NMR2; 2,16(3H, s), 2,34(3H, s), 2,89(2H, t, J=6,7Hz), 3,88(2H, t, J=6,7Hz), 6,98(1H, d, J=8,1Hz), 7,03-7,13(2H, m), 7,57(1H, brs), 8,53(2H, s).
37		NMR2; 2,34(6H, s), 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,88(2H, t, J=6,7Hz), 6,78-6,84(2H, m), 6,89-6,94(1H, m), 7,50(1H, brs), 8,54(2H, s).
38		NMR2; 2,16(3H, s), 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,89(2H, t, J=6,7Hz), 6,82-6,95(2H, m), 7,21-7,27(1H, m), 7,64(1H, brs), 8,56(2H, s).
39		NMR2; 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,90(2H, t, J=6,7Hz), 7,21-7,31(2H, m), 7,33-7,40(1H, m), 7,47-7,56(2H, m), 8,56(2H, s).
40		NMR2; 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,89(2H, t, J=6,7Hz), 7,11-7,19(2H, m), 7,37-7,43(2H, m), 7,68(1H, brs), 8,55(2H, s).
41		NMR2; 5,94(1H, dd, J=2,2Hz, 8,0Hz), 6,95-7,08(3H, m), 7,23-7,28(1H, m), 7,38-7,46(1H, m), 8,39(1H, brs), 8,61(2H, s).

[Bảng 2-5]

Vi dụ	Cấu tạo	Dữ liệu
42		NMR2; 2,85 (2H, t, J=6,7Hz), 3,70 (2H, t, J=6,7Hz), 4,00 (3H, s), 6,90-7,05 (3H, m), 7,33-7,44 (1H, m), 7,52 (1H, brs), 8,22 (1H, s).
43		NMR2; 2,90 (2H, t, J=6,7Hz), 3,90 (2H, t, J=6,7Hz), 7,01-7,08 (1H, m), 7,21- (1H, dd, J=1,5Hz, 8.1Hz), 7,40-7,48 (1H, m), 7,58 (1H, brs), 7,80 (1H, dd, J=1,5Hz, 7,9Hz), 8,56 (2H, s).
44		NMR2; 2,91 (2H, t, J=6,7Hz), 3,90 (2H, t, J=6,7Hz), 7,13-7,19 (1H, m), 7,31 (1H, t, J=8,0Hz), 7,37-7,45 (2H, m), 8,56 (2H, s).
45		NMR2; 2,90 (2H, t, J=6,7Hz), 3,88 (2H, t, J=6,7Hz), 7,13-7,23 (1H, m), 7,33-7,72 (9H, m), 8,56 (2H, s).
46		NMR2; 2,84 (2H, t, J=6,7Hz), 3,78 (2H, t, J=6,7Hz), 7,18-7,56 (10H, m), 8,39 (2H, s).
47		NMR2; 2,85 (2H, t, J=6,7Hz), 3,69 (2H, t, J=6,7Hz), 3,99 (3H, s), 7,17-7,34 (4H, m), 7,46 (1H, brs), 8,20 (1H, s).
48		NMR2; 2,85 (2H, t, J=6,7Hz), 3,69 (2H, t, J=6,7Hz), 4,00 (3H, s), 7,06-7,20 (4H, m), 7,50 (1H, brs), 8,20 (1H, s).
49		NMR2; 2,90 (2H, t, J=6,7Hz), 3,89 (2H, t, J=6,7Hz), 6,94-7,02 (2H, m), 7,64 (1H, brs), 7,72-7,78 (2H, m), 8,55 (2H, s).

[Bảng 2-6]

Vi dụ	Cấu tạo	Dữ liệu
50		NMR2: 2,91 (2H, t, J=6,7Hz), 3,08 (1H, s), 3,89 (2H, t, J=6,7Hz), 7,13-7,21 (2H, m), 7,48-7,63 (3H, m), 8,56 (2H, s).
51		NMR2: 2,85 (2H, t, J=6,7Hz), 3,69 (2H, t, J=6,7Hz), 4,01 (3H, s), 7,09-7,15 (1H, m), 7,22-7,29 (2H, m), 7,33-7,39 (1H, m), 7,49 (1H, brs), 8,22 (1H, s).
52		NMR2: 2,85 (2H, t, J=6,7Hz), 3,70 (2H, t, J=6,7Hz), 4,01 (3H, s), 6,98-7,08 (2H, m), 7,16-7,25 (1H, m), 7,44 (1H, brs), 8,21 (1H, s).
53		NMR2: 2,85 (2H, t, J=6,7Hz), 3,69 (2H, t, J=6,7Hz), 4,00 (3H, s), 6,88-7,01 (2H, m), 7,18-7,25 (1H, m), 7,45 (1H, brs), 8,20 (1H, s).
54		NMR2: 2,86 (2H, t, J=6,7Hz), 3,70 (2H, t, J=6,7Hz), 4,02 (3H, s), 6,70-6,85 (3H, m), 7,48 (1H, brs), 8,23 (1H, s).
55		NMR1: 1,29 (9H, s), 2,74 (2H, t, J=6,7Hz), 3,82 (2H, t, J=6,7Hz), 6,99-7,02 (1H, m), 7,19-7,20 (1H, m), 7,28-7,30 (1H, m), 7,35-7,38 (1H, m), 8,64 (2H, s), 10,6 (1H, s).
56		NMR1: 0,26 (9H, s), 2,74 (2H, t, J=6,64Hz), 3,82 (2H, t, J=6,64Hz), 7,18-7,21 (1H, m), 7,30 (1H, brd, J=2,30Hz), 7,39-7,47 (m, 2H), 8,64 (2H, s), 10,6 (1H, brs).

[Ví Dụ Thử Nghiệm]

[0107]

Kết quả thử nghiệm được lý đối với các hợp chất điển hình theo sáng chế được nêu dưới đây và tác động được lý của các hợp chất này được giải thích, nhưng sáng chế

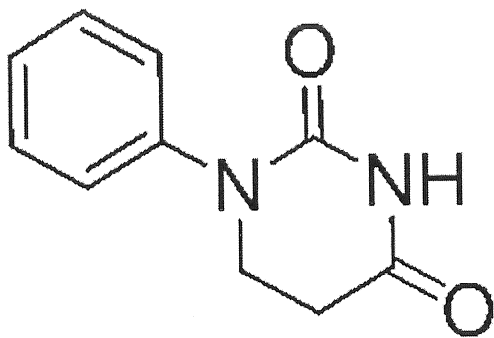
không bị giới hạn bởi các ví dụ thử nghiệm này.

[Ví Dụ Thử Nghiệm 1]

[0108]

Mô hình co giật do âm thanh Mô hình động vật dùng trong thử nghiệm này là mô hình kiểu hình đối với co giật từng phần (bao gồm co giật toàn thể hóa thứ phát) và cơn co giật-co cứng toàn thể hóa, và có khả năng dự đoán lâm sàng cao. Thử nghiệm này được thực hiện theo báo cáo của De Sarro và cộng sự (Br J Pharmacol. 1988 Feb; 93(2): 247-56. Anticonvulsant effects of some calcium entry blockers in DBA/2 mice. De Sarro GB, Meldrum BS, Nistico G.).

Trong ví dụ thử nghiệm này, các hợp chất ví dụ được thể hiện trong Bảng 3 dưới đây được sử dụng làm hợp chất thử nghiệm. Các hợp chất sau đây (hợp chất của Ví dụ 5 của WO 2004/009559), mà là hợp chất tương tự nhất khi xét đến vị trí thế, được sử dụng làm hợp chất ví dụ so sánh.



Hợp chất thử nghiệm được tạo huyền phù trong gồm arabic/nước chung cất 5% (khối lượng/thể tích), và được dùng bằng cách dùng cưỡng ép qua đường miệng cho chuột nhắt DBA/2 đực và cái (Japan SLC, Inc., 3 tuần tuổi, 8 con trong mỗi nhóm) ở liều lượng bằng 30 mg/kg. Sau một giờ dùng qua đường miệng của hợp chất thử nghiệm, mỗi con chuột được đặt trong ống hình trụ acrylic trong suốt cao 30 cm và đường kính 23 cm, và để cho quen trong thời gian 30 giây. Sau đó, chúng được cho tiếp xúc với kích thích âm thanh (12,6 kHz, 100-110 dB) trong thời gian 1 phút hoặc đến khi cơn

co cứng xảy ra.

Đáp ứng co giật được đánh giá bằng cách sử dụng thang sau đây, 0: không co giật, 1: run nhẹ, 2: cơn co giật, 3: cơn co cứng và 4: ngừng hô hấp. Đáp ứng lớn nhất được ghi nhận dưới dạng điểm nghiêm trọng co giật.

Tốc độ kìm hãm co giật đối với mỗi nhóm dùng hợp chất được tính theo công thức dưới đây.

[Math. 1]

$$\text{Tỉ lệ kìm hãm co giật (\%)} = \left(1 - \frac{\text{Điểm độ co giật của nhóm dùng hợp chất}}{\text{Điểm độ co giật nghiêm trọng của nhóm dùng dung môi}} \right) \times 100$$

Kết quả được thể hiện trên Bảng 3.

[Bảng 3]

EX	Seizure suppression rate (%)
1	100
2	100
3	100
4	100
5	100
6	89
7	88
8	100
9	94
10	86
11	97
12	96
13	100
14	92
15	83
16	100
18	100
21	93
22	100
23	100
24	90
25	89
26	100
28	100
30	97
31	79
37	77
38	100
40	81
41	96
42	96
44	85
45	92
47	87
48	96
50	82
52	93
53	83
54	93
56	82
Ví Dụ So Sánh*	27**

*: Hợp chất 5 của WO 2004/009559

** : 10x liều lượng (300 mg/kg) cần để đạt được tỉ lệ kìm hãm co giật bằng 100%.

[Ví Dụ Thử Nghiệm 2]

[0109]

Mô hình co giật do sốc điện lớn nhất (maximal electroshock seizure - MES)

Thử nghiệm này được thực hiện để đánh giá hoạt tính chống co giật của hợp chất. Mô hình chuột nhắt dùng trong thử nghiệm này là mô hình kiểu hình của cơn co giật-co cứng toàn thể hóa và co giật từng phần toàn thể hóa thứ phát. Thử nghiệm này được thực hiện theo báo cáo của AJ Hill và cộng sự (Br J Pharmacol. 2012 Dec; 167(8): 1629-42. Cannabidivarin is anticonvulsant in mouse and rat, Hill AJ, et al.).

Trong ví dụ thử nghiệm này, các hợp chất của các Ví dụ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 31, 37, 38, 40, 41, 42, 44, 45, 47, 48, 50, 52, 53, 54 và 56 được sử dụng làm hợp chất thử nghiệm.

Hợp chất thử nghiệm được tạo huyền phù trong gồm arabic/nước chưng cất 5% (khối lượng/thể tích), và được dùng bằng cách dùng cưỡng ép qua đường miệng cho chuột nhắt ICR đực (Japan SLC, Inc., từ 5 đến 6 tuần tuổi, 8 con trong mỗi nhóm) ở liều lượng bằng 30 mg/kg. Sau một giờ dùng qua đường miệng của hợp chất thử nghiệm, các con chuột nhắt được kích thích bằng cách áp dụng dòng điện (30 mA, 100 Hz, 0,2 giây) qua các điện cực tai bằng cách sử dụng thiết bị sốc điện (UGO BASILE SRL). Sau đó, tỉ lệ bị co giật duỗi thẳng chân sau được ghi nhận.

Trong thử nghiệm này, co giật duỗi thẳng chân sau được gây ra ở tất cả các con chuột của nhóm dùng dung môi, nhưng tỉ lệ của sự kìm hãm co giật là 75% hoặc lớn hơn bằng hợp chất ví dụ 1, 2, 3, 5, 8, 10, 12, 13, 14, 16, 18, 22, 26, 28, 30, 31, 38, 42, 47, 48 và 54, và tỉ lệ kìm hãm là 50% hoặc lớn hơn bằng hợp chất ví dụ 4, 6, 9, 11, 23, 41 và 45.

[Ví Dụ Thử Nghiệm 3]

[0110]

Mô hình pentylenetetrazol dưới da (scPTZ)

Thử nghiệm này được thực hiện để đánh giá hoạt tính chống co giật của hợp chất như

trong Ví Dụ Thử Nghiệm 2. Không giống như kiểu hình của Ví Dụ Thử Nghiệm 2, mô hình động vật dùng trong thử nghiệm này là mô hình kiểu hình của co giật vắng ý thức toàn thể và cơn giật cơ.

Trong ví dụ thử nghiệm này, các hợp chất ví dụ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 31, 37, 38, 40, 41, 42, 44, 45, 47, 48, 52, 53, 54, và 56 được sử dụng làm hợp chất thử nghiệm.

Hợp chất thử nghiệm được tạo huyền phù trong gồm arabic/nước chung cất 5% (khối lượng/thể tích), và được dùng bằng cách dùng cưỡng ép qua đường miệng cho chuột nhắt ICR đực (Japan SLC, Inc., từ 5 đến 6 tuần tuổi, 10 con trong mỗi nhóm) ở liều lượng bằng 30 mg/kg. Sau 1 giờ, 85 mg/kg pentylenetetrazol hòa tan trong nước muối được dùng dưới da, và sự xuất hiện của cơn co giật được đánh giá trong thời gian 30 phút.

Trong thử nghiệm này, cơn co giật được gây ra ở tất cả các con chuột của nhóm dùng dung môi, nhưng tỉ lệ kìm hãm chống lại cơn co giật là 75% hoặc lớn hơn bằng hợp chất ví dụ 1, 2, 3, 4, 5, 11, 13, 14, 22, 23 và 28, và tỉ lệ kìm hãm là 50% hoặc lớn hơn bằng hợp chất ví dụ 12, 26, 41, 42, 44 và 56.

[Ví Dụ Thử Nghiệm 4]

[0111]

Thử nghiệm trực quay

Thử nghiệm này được thực hiện để đánh giá tác dụng của hợp chất lên sự phối hợp vận động.

Hợp chất ví dụ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 31, 37, 38, 40, 41, 42, 44, 45, 47, 48, 50, 52, 53, 54 và 56 được sử dụng làm hợp chất thử nghiệm trong thử nghiệm này.

Chuột nhắt ICR đực (Japan SLC, Inc., 5-6 tuần, 8 con trong mỗi nhóm) được huấn luyện để vẫn ở trên trục quay tốc độ cố định (15 vòng/phút) của thiết bị trục quay (Muromachi Kikai Co., Ltd.) trong thời gian 2 phút. Hợp chất thử nghiệm được tạo

huyền phù trong gồm arabic/nước chưng cất 5% (khối lượng/thể tích), và được dùng bằng cách dùng cưỡng ép qua đường miệng ở liều lượng bằng 30 mg/kg. Sau 1 giờ dùng qua đường miệng, các con chuột nhắt được đặt lại trên trục được tăng tốc từ 4 vòng/phút lên 40 vòng/phút trong 5 phút và thời gian đến khi ngã khỏi trục được ghi nhận trong 200 giây. Thời gian đến khi ngã của nhóm dùng hợp chất được tính là giá trị tương đối tương quan với giá trị trung bình của thời gian đến khi ngã trong nhóm dùng dung môi.

Trong thử nghiệm này, tỉ lệ của sự rối loạn chức năng vận động bằng hợp chất ví dụ 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 31, 37, 38, 40, 41, 42, 44, 47, 48, 50, 52, 53, 54 và 56 là 25% hoặc nhỏ hơn.

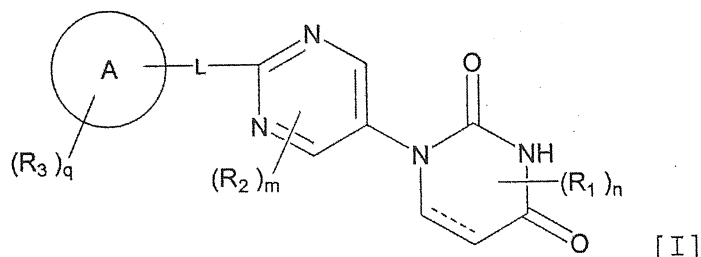
Khả Năng Ứng Dụng Trong Công Nghiệp

[0112]

Do đó, vì hợp chất theo sáng chế thể hiện tác động chống co giật trong tất cả các trường hợp trong nhiều mô hình động vật dùng để đánh giá các thuốc chống động kinh, nó hữu dụng làm thuốc chống động kinh với phổ điều trị rộng (hợp chất để ngăn ngừa và/hoặc điều trị co giật trong bệnh gồm có cơn co giật động kinh hoặc co giật không ý thức (bao gồm co giật kháng đa thuốc, co giật kháng trị, co giật triệu chứng cấp tính, co giật do sốt và trạng thái động kinh liên tục)). Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế hữu dụng làm hợp chất chẩn đoán đối với bệnh gồm có cơn co giật động kinh hoặc co giật không ý thức (bao gồm co giật kháng đa thuốc, co giật kháng trị, co giật triệu chứng cấp tính, co giật do sốt và trạng thái động kinh liên tục).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được thể hiện bằng Công thức [I]:



trong đó vòng A là phenyl, naphtyl hoặc pyridyl;

R_1 là C_{1-6} alkyl;

R_2 là $-O-C_{1-6}$ alkyl;

R_3 là halogen, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkyl được thế tùy ý bằng halogen, $-O-C_{1-6}$ alkyl được thế tùy ý bằng đoteri hoặc halogen, $-S-C_{1-6}$ alkyl được thế tùy ý bằng halogen, phenyl, pentaflorothio, $-CN$, $-O$ -benzyl hoặc $-Si$ -mono-, đi- hoặc tri- C_{1-6} alkyl trong đó đi hoặc tri có thể là alkyl giống nhau hoặc khác nhau;

L là liên kết, C_{1-6} alkylen, $-O-$ hoặc $-S-$;

mỗi trong số m và n bằng 0 hoặc 1;

q bằng 0, 1 hoặc 2, và khi q bằng 2, mỗi R_3 độc lập thể hiện phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau; và

 thể hiện liên kết đơn hoặc liên kết đôi,

hoặc muối của chúng.

2. Hợp chất hoặc muối của chúng theo Điểm 1, trong đó

vòng A là phenyl,

L là $-O-$, và

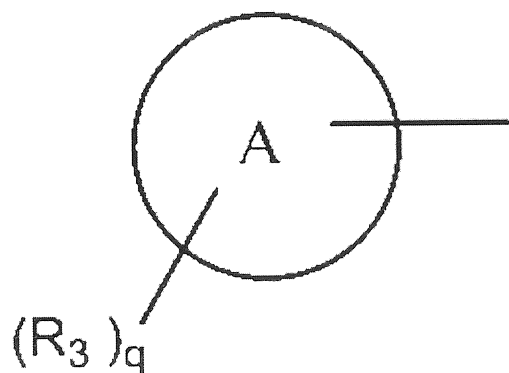
n bằng 0.

3. Hợp chất hoặc muối của chúng theo Điểm 1 hoặc 2, trong đó m bằng 0.

4. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm bất kỳ trong số các Điểm từ 1 đến 3, trong

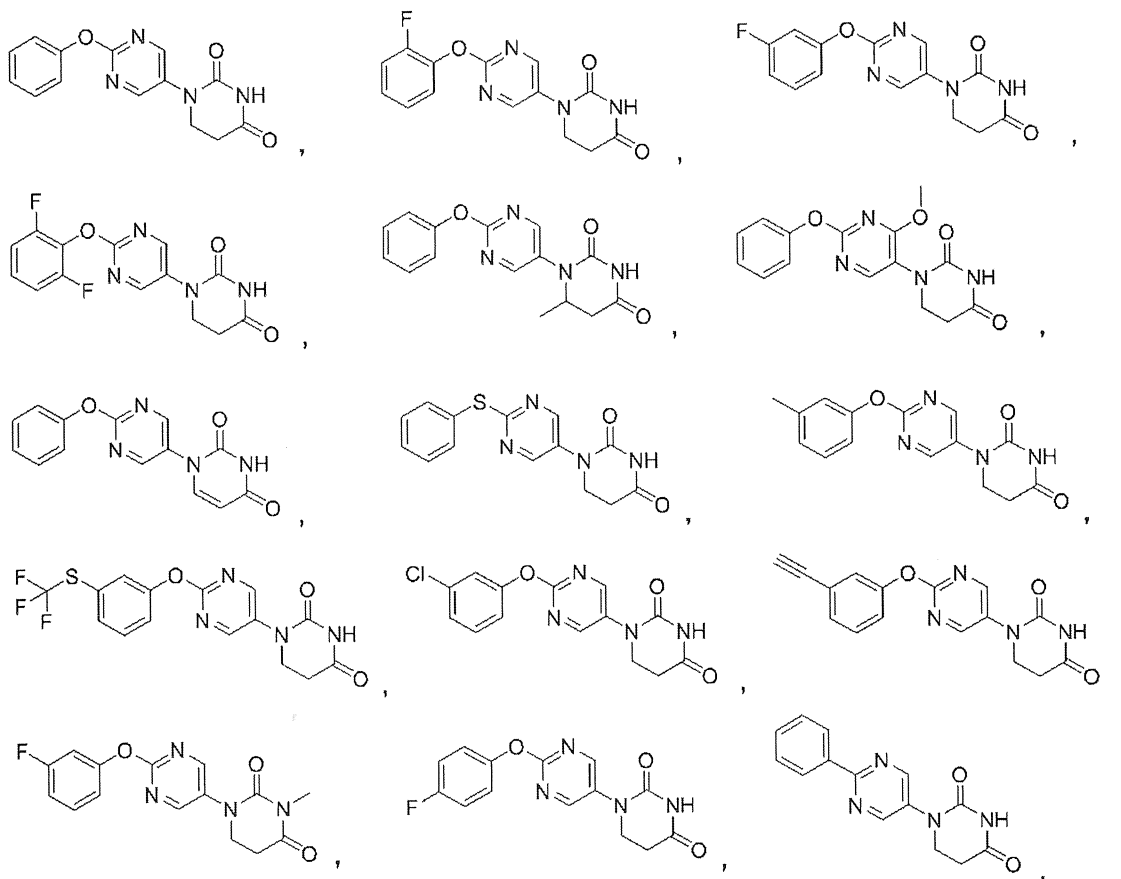
đó R_3 là halogen, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkyl hoặc $-S-C_{1-6}$ alkyl được thế tùy ý bằng halogen.

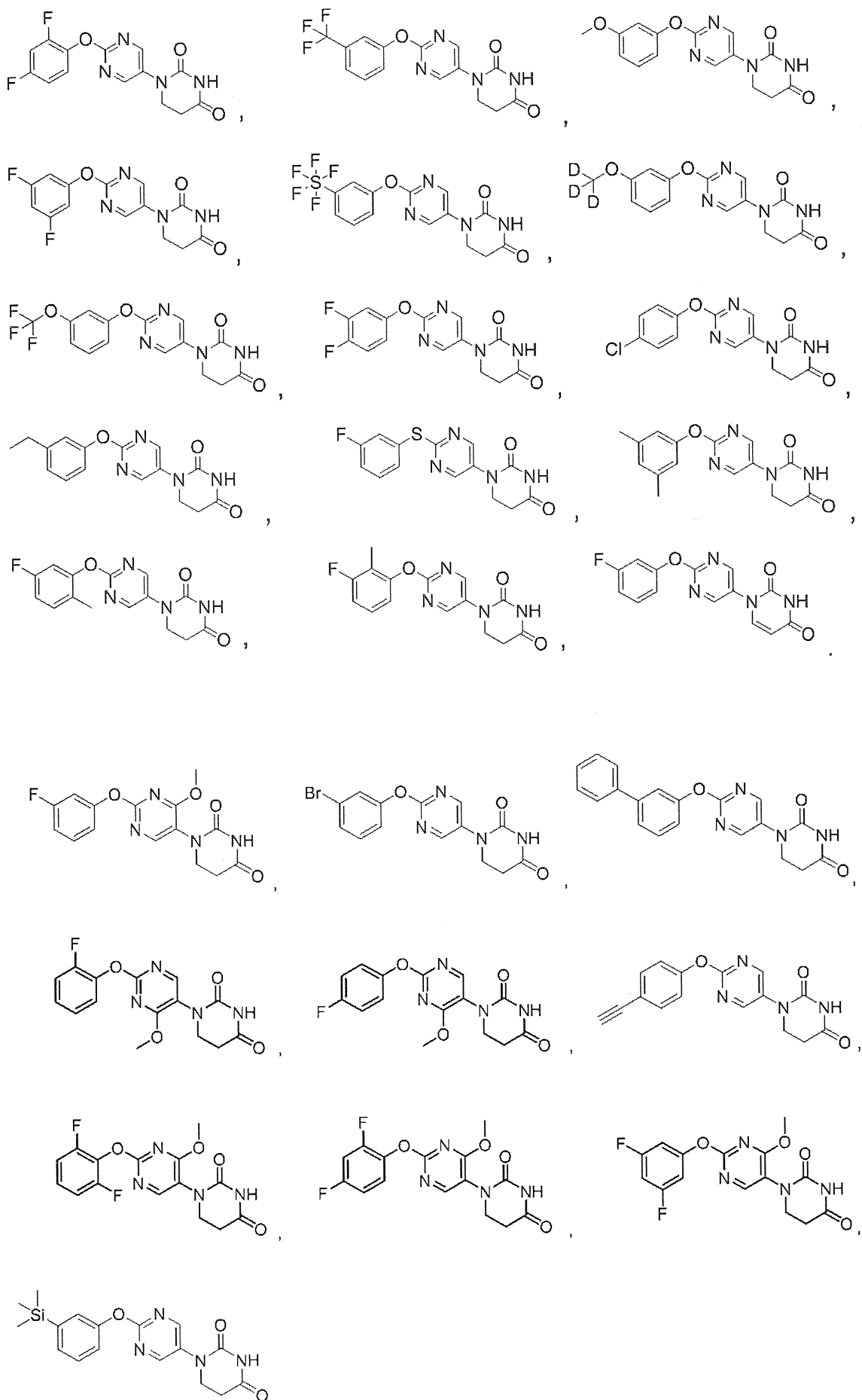
5. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm bất kỳ trong số các Điểm từ 1 đến 4, trong đó



là phenyl, monohalophenyl, dihalophenyl, mono- C_{2-6} alkynylphenyl hoặc mono- C_{1-6} alkylphenyl hoặc phenyl được thế bằng một halogen và một nhóm C_{1-6} alkyl.

6. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm gồm có các hợp chất sau đây:





hoặc muối của chúng.

7. Dược phẩm có chứa hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm bất kỳ trong số các Điểm từ 1 đến 6 làm thành phần hoạt tính và chất mang hoặc tá dược được dụng.