



(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)



1-0036901

(51)⁷ A61K 31/395; C07D 495/04; A61K
31/5025

(13) B

(21) 1-2018-05582

(22) 22/06/2017

(86) PCT/US2017/038711 22/06/2017

(87) WO 2017/223290 28/12/2017

(30) 62/353,447 22/06/2016 US; 62/418,638 07/11/2016 US; 62/471,281 14/03/2017 US

(45) 25/09/2023 426

(43) 25/04/2019 373A

(73) VANDERBILT UNIVERSITY (US)

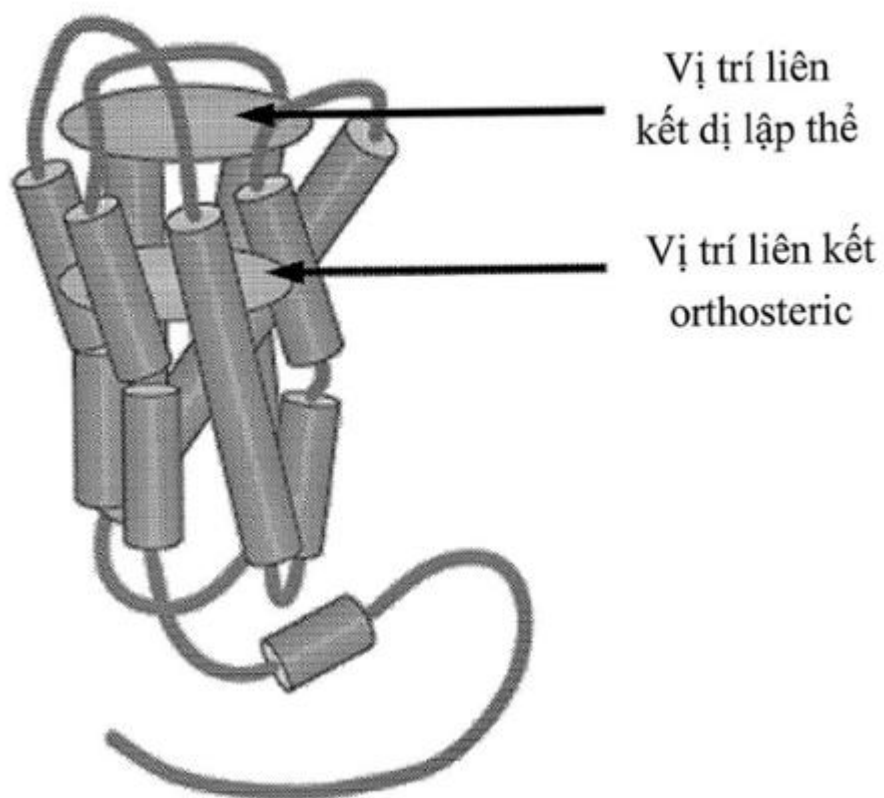
305 Kirkland Hall, 2201 West End Avenue, Nashville, TN 37240, United States of America

(72) LINDSLEY, Craig W. (US); CONN, P. Jeffrey (US); ENGERS, Darren W. (US); BOLLINGER, Sean (US); TARR, James C. (US); SPEARING, Paul (US); ENGERS, Julie L. (US); LONG, Madeline (US); BRIDGES, Thomas M. (US).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẤT ĐIỀU BIẾN DỊ LẬP THỂ DƯƠNG CỦA THỤ THỂ MUSCARINIC
AXETYLCHOLIN M₄

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất ba vòng, bao gồm các hợp chất pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin, pyrido[3',2M,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin, pyrazino[2',3':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin, pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin, và pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-amin, có thể hữu dụng làm chất điều biến dị lập thể dương của thụ thể muscarinic axetylcholin M₄ (mAChR M₄). Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm và bộ kit chứa hợp chất này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất, dược phẩm, và phương pháp để điều trị rối loạn thần kinh và tâm thần kết hợp với rối loạn chức năng thụ thể muscarinic axetylcholin.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sự dẫn truyền thần kinh tiết cholin gồm có sự hoạt hóa của thụ thể nicotinic axetylcholin (nAChR) hoặc thụ thể muscarinic axetylcholin (mAChR) bằng sự liên kết của axetylcholin chủ vận orthosteric nội sinh (ACh). Các tình trạng bệnh liên quan đến bệnh suy giảm nhận thức, chẳng hạn như bệnh Alzheimer, kèm theo sự giảm hàm lượng axetylcholin trong não. Điều này được tin là kết quả của sự thoái hóa neuron tiết cholin của nền não trước, mà phân bố rộng rãi ở nhiều khu vực của não, bao gồm vỏ não liên hợp và vùng hải mã, mà có vai trò quan trọng trong các quy trình bậc cao. Dữ liệu lâm sàng chứng tỏ rằng sự giảm tiết cholin góp phần vào sự thiếu hụt nhận thức của bệnh nhân mắc bệnh tâm thần phân liệt. Nỗ lực để làm tăng hàm lượng axetylcholin tập trung vào việc làm tăng hàm lượng của cholin, tiền chất để tổng hợp axetylcholin, và vào việc phong bế axetylcholinesteraza (AChE), enzym chuyển hóa axetylcholin. Kết quả là, chất ức chế axetylcholinesteraza (AChE), mà ức chế sự thủy phân của ACh, đã được phê chuẩn ở Mỹ để sử dụng trong việc điều trị giảm nhẹ, chứ không phải là điều biến bệnh, của sự thiếu hụt nhận thức ở bệnh nhân AD.

Các cố gắng để gia tăng chức năng tiết cholin trung tâm thông qua việc dùng cholin hoặc phosphatidylcholin đã không thành công. Chất ức chế AChE đã thể hiện hiệu quả trị liệu, nhưng được phát hiện là có tác dụng phụ gây tiết cholin thường gặp do sự kích thích axetylcholin ngoại vi, bao gồm chứng chuột rút bất thường, buồn nôn, nôn, và tiêu chảy. Các tác dụng phụ đường dạ dày ruột này đã được quan sát thấy ở khoảng một phần ba bệnh nhân được điều trị. Ngoài ra, một số chất ức chế AChE, chẳng hạn như tacrin, cũng đã được phát hiện là gây ra sự gây độc gan đáng kể với transaminaza gan tăng quan sát được ở khoảng 30% bệnh nhân. Các tác dụng có hại của chất ức chế AChE làm hạn chế nghiêm trọng khả năng ứng dụng lâm sàng của chúng. Cách tiếp cận khác nhắm đích được tính vào sự giảm tiết cholin là sự hoạt

hóa của mAChR, mà được biểu hiện rộng rãi trong toàn bộ cơ thể.

mAChR là thành viên của thụ thể ghép cặp protein G (GPCR) lớp A và bao gồm năm kiểu phụ, ký hiệu là M₁-M₅. Kiểu phụ M₁, M₃ và M₅ chủ yếu ghép cặp với G_q và hoạt hóa phospholipaza C, trong khi kiểu phụ M₂ và M₄ chủ yếu ghép cặp với G_{i/o} và hệ thống chất tác động liên hợp. Năm kiểu phụ mAChR khác biệt này đã được nhận diện ở hệ thần kinh trung ương của động vật có vú nơi mà chúng phổ biến và được biểu hiện khác biệt. M₁-M₅ có vai trò khác nhau trong các chức năng nhận thức, cảm giác, vận động và tự trị. Do đó, không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết cụ thể, tin rằng các chất chủ vận chọn lọc của kiểu phụ mAChR mà điều hòa các quy trình tham gia vào chức năng nhận thức có thể chứng tỏ sự trị liệu tốt để điều trị chứng rối loạn tâm thần, bệnh tâm thần phân liệt và các rối loạn liên quan. Thụ thể muscarinic M₄ đã được chứng minh là có vai trò chính trong việc xử lý nhận thức và được tin là có vai trò chính trong sinh lý bệnh học của các rối loạn tâm thần, bao gồm bệnh tâm thần phân liệt.

Bằng chứng cho thấy rằng các tác dụng có hại chiếm ưu thế nhất của chất ức chế AChE và chất gây tiết cholin khác được điều biến bởi sự hoạt hóa của các mAChR M₂ và M₃ ngoại vi và bao gồm chứng chậm tim, suy GI, tiết nước bọt quá độ, và đổ mồ hôi. Ngược lại, M₄ đã được xem là kiểu phụ có khả năng nhất để điều biến tác dụng của rối loạn chức năng thụ thể muscarinic axetylcholin trong các rối loạn tâm thần, bao gồm bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn nhận thức, và chứng đau thần kinh. Vì thế, nỗ lực đáng kể đã tập trung vào việc phát triển chất chủ vận M₄ chọn lọc để điều trị các rối loạn này. Không may là, các nỗ lực này không thành công nhiều do các hợp chất chọn lọc cao đối với mAChR M₄. Vì thế, chất chủ vận mAChR đã được thử nghiệm trong các nghiên cứu lâm sàng gây ra một loạt các tác dụng có hại bởi sự hoạt hóa của mAChR ngoại vi. Để hiểu đầy đủ vai trò sinh lý của kiểu phụ mAChR cụ thể và để khám phá thêm việc sử dụng để trị liệu của phối tử mAChR trong chứng rối loạn tâm thần, bao gồm bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn nhận thức và các rối loạn khác, điều quan trọng là phát triển hợp chất mà là chất hoạt hóa chọn lọc cao của mAChR M₄ và các kiểu phụ mAChR cụ thể khác.

Các cố gắng trước đây để phát hiện và phát triển chất chủ vận mà chọn lọc cao đối với kiểu phụ mAChR cụ thể đã thất bại do sự bảo toàn cao của vị trí liên kết ACh

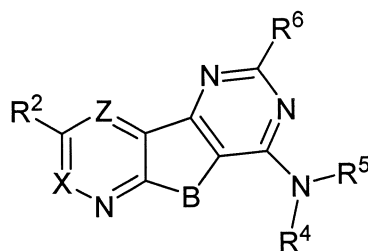
orthosteric. Tin rằng việc phát triển hợp chất mà tác động ở các vị trí dị lập thể trên mAChR mà được loại bỏ khỏi vị trí orthosteric và được bảo toàn cao ít hơn có thể khắc phục các vấn đề liên quan đến việc nhắm đích vị trí liên kết ACh orthosteric được bảo toàn cao. Cách tiếp cận này xác nhận thành công cao trong việc phát triển phối tử chọn lọc cho nhiều kiểu phụ GPCR. Trong trường hợp của mAChR, mục đích chính là phát triển phối tử dị lập thể mà làm tăng chọn lọc hoạt tính của mAChR M₄ hoặc các kiểu phụ mAChR khác. Chất hoạt hóa dị lập thể có thể bao gồm chất chủ vận dị lập thể, mà tác động ở vị trí bị loại bỏ khỏi vị trí orthosteric để hoạt hóa trực tiếp thụ thể khi không có mặt ACh cũng như là chất điều biến dị lập thể dương (PAM), mà không hoạt hóa thụ thể trực tiếp mà làm cho có khả năng hoạt hóa thụ thể bằng chất chủ vận orthosteric nội sinh ACh. Ngoài ra, phân tử đơn lẻ có thể có cả hoạt tính chất tăng cường hiệu lực dị lập thể và hoạt tính chất chủ vận dị lập thể.

Gần đây, chất chủ vận muscarinic bao gồm xanomelin đã được chứng minh là có hoạt tính ở mô hình động vật với biên dạng tương tự với các thuốc chống loạn thần đã biết, nhưng không gây ra chứng giữ nguyên thể (Bymaster *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 356, 109, Bymaster *et al.*, *Life Sci.* 1999, 64, 527; Shannon *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999, 290, 901; Shannon *et al.*, *Schizophrenia Res.* 2000, 42, 249). Ngoài ra, xanomelin đã được chứng minh là làm giảm các triệu chứng hành vi tâm thần chẳng hạn như hoang tưởng, đa nghi, cơn giận to tiếng, và ảo giác ở bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer (Bodick *et al.*, *Arch. Neurol.* 1997, 54, 465), tuy nhiên việc điều trị gây ra tác dụng phụ, ví dụ, tác dụng lên đường dạ dày ruột, làm hạn chế nghiêm trọng việc ứng dụng lâm sàng của hợp chất này.

Mặc dù có các cải tiến trong nghiên cứu thụ thể muscarinic axetylcholin, vẫn khan hiếm hợp chất mà là chất hoạt hóa hiệu nghiệm, hữu hiệu, và chọn lọc của M₄ mAChR và cũng hữu hiệu trong việc điều trị rối loạn thần kinh và tâm thần liên quan đến hoạt tính gây tiết cholin và bệnh trong đó có sự tham gia của thụ thể muscarinic M₄.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I),



(I)

hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

B là O hoặc S;

X là N hoặc CR¹;

Z là N hoặc CR³;

R¹ được chọn từ hydro, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, halo, và -OR^b;

R² được chọn từ hydro, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-hydroxyalkyl, C₁-C₄-acetoxymethyl, halo, và -OR^b;

R³ được chọn từ hydro và C₁-C₄-alkyl;

mỗi R⁴ và R⁵ độc lập được chọn từ hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroalkyl, dị vòng, và -(CR^cR^d)_n-Y, mỗi nhóm này có thể được thế tùy ý;

hoặc R⁴ và R⁵ kết hợp cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng được thế tùy ý;

R⁶ được chọn từ hydro và C₁-C₄-alkyl;

mỗi Y độc lập được chọn từ halo, -OR, -SR, -C(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, -SO₂R, -NR₂, -C(O)NR₂, -NRC(O)R, -S(O)₂NR₂, -NRS(O)₂R, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, và dị vòng, mỗi nhóm này có thể được thế tùy ý;

n bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8;

R^b được chọn từ hydro, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, và dị vòng;

mỗi R^c và R^d độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, và halo; và

mỗi R độc lập được chọn từ hydro, alkyl, aryl, arylalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, dị vòng, heteroxycloalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, và heteroalkyl, mỗi nhóm này có thể được thể tùy ý.

Sáng chế cũng bộc lộ được phẩm chứa hợp chất, phương pháp tạo ra hợp chất, bộ kit có chứa hợp chất, và phương pháp sử dụng hợp chất, được phẩm và bộ kit để điều trị rối loạn, chẳng hạn như rối loạn thần kinh và/hoặc tâm thần, kết hợp với rối loạn chức năng thụ thể muscarinic axetylcholin ở động vật có vú.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

HÌNH 1 thể hiện sơ đồ minh họa của các vị trí liên kết phối tử, bao gồm vị trí orthosteric và vị trí dị lập thể, trong thụ thể muscarinic axetylcholin.

HÌNH 2 thể hiện hoạt tính sinh học nhất định đối với hợp chất ví dụ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế bộc lộ chất điều biến dị lập thể dương (tức là, chất tăng cường hiệu lực) của thụ thể muscarinic axetylcholin M₄ (mAChR M₄), phương pháp tạo ra chúng, được phẩm chứa chúng, và phương pháp điều trị rối loạn thần kinh và tâm thần kết hợp với rối loạn chức năng thụ thể muscarinic axetylcholin bằng cách sử dụng chúng. Hợp chất này bao gồm các hợp chất pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin, pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin, pyrazino[2',3':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin, pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin, và pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-amin.

Thụ thể muscarinic axetylcholin ở người M₄ (mAChR M₄) là protein có 479 axit amin mã hóa bởi gen CHRM4. Khối lượng phân tử của protein không được glycosyl hóa là khoảng 54 kDa và nó là GPCR xuyên màng. Như mô tả ở trên, mAChR M₄ là thành viên của GPCR Lớp A, hoặc GPCR giống rhodopsin, mà đặc trưng bởi đặc điểm cấu trúc tương tự với rhodopsin chẳng hạn như bảy đoạn xuyên màng. Thụ thể muscarinic axetylcholin có đầu tận cùng N hướng đến mặt ngoại bào của màng và đầu tận cùng C nằm trên mặt tế bào chất. Sơ đồ của cấu trúc mAChR M₄ được thể hiện trên Hình 1, với các đoạn xuyên màng được thể hiện dưới dạng hình trụ (mà kéo dài ra lớp lipit kép của màng tế bào). Việc liên kết orthosteric đối

với phối tử tự nhiên, axetylcholin, đối với mAChR ở trong túi nằm trong đoạn xuyên màng như minh họa trên Hình 1.

Các cố gắng trước đây để phát hiện và phát triển chất chủ vận mà chọn lọc cao đối với kiểu phụ mAChR cụ thể đã thất bại do sự bảo toàn cao của vị trí liên kết ACh orthosteric. Tin rằng việc phát triển hợp chất mà tác động ở các vị trí dị lập thể trên mAChR mà được loại bỏ khỏi vị trí orthosteric và được bảo toàn cao ít hơn có thể khắc phục các vấn đề liên quan đến việc nhắm đích vị trí liên kết ACh orthosteric được bảo toàn cao. Không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết cụ thể, hợp chất được bộc lộ và sản phẩm của phương pháp được bộc lộ được tin là liên kết với vị trí dị lập thể khác biệt với vị trí liên kết orthosteric. Ví dụ như, hợp chất được bộc lộ có thể liên kết ở vị trí liên kết như minh họa trên Hình 1.

1. Định nghĩa

Trừ khi có chỉ dẫn khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học dùng trong bản mô tả này có cùng nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Trong trường hợp có mâu thuẫn, tài liệu này, bao gồm các định nghĩa, sẽ được áp dụng. Phương pháp và nguyên liệu được ưu tiên được mô tả dưới đây, mặc dù phương pháp và nguyên liệu tương tự hoặc tương đương với phương pháp và nguyên liệu được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong thực hành hoặc thử nghiệm của sáng chế. Tất cả các tài liệu công bố, công bố sáng chế, bằng sáng chế và các tài liệu tham khảo khác được viện dẫn trong bản mô tả này được kết hợp để tham khảo đến toàn bộ nội dung của chúng. Nguyên liệu, phương pháp, và ví dụ bộc lộ ở đây chỉ để minh họa và không nhằm làm giới hạn sáng chế.

Các thuật ngữ "có chứa", "bao gồm", "có", "có thể", "chứa", và các biến thể của chúng, như được dùng trong bản mô tả này, được dự định là cụm từ, thuật ngữ, hoặc từ chuyển tiếp có nghĩa mở mà không loại trừ khả năng có các tác động hoặc cấu trúc bổ sung. Các dạng số ít bao gồm cả nghĩa số nhiều, trừ khi ngữ cảnh rõ ràng chỉ ra nghĩa khác. Sáng chế cũng bao hàm các phương án khác "có chứa", "gồm có" và "về cơ bản gồm có", các phương án hoặc thành phần được thể hiện trong bản mô tả này, dù có được nêu rõ ràng hay không.

Từ bỏ nghĩa "khoảng" được dùng kết hợp với lượng bao gồm cả giá trị được

chỉ ra và có nghĩa như minh họa bởi ngữ cảnh (ví dụ như, nó bao gồm ít nhất là độ sai số liên quan đến phép đo của lượng cụ thể). Từ bỏ nghĩa "khoảng" cũng cần được coi là bộc lộ khoảng giá trị được xác định bằng giá trị tuyệt đối của hai đầu mút. Ví dụ như, cách diễn đạt "từ khoảng 2 đến khoảng 4" cũng bộc lộ khoảng giá trị "từ 2 đến 4". Thuật ngữ "khoảng" có thể đề cập đến cộng hoặc trừ 10% của số được chỉ ra. Ví dụ như, "khoảng 10%" có thể dùng để chỉ khoảng từ 9% đến 11%, và "khoảng 1" có thể có nghĩa là từ 0,9 đến 1,1. Các nghĩa khác của "khoảng" có thể rõ ràng trong văn cảnh, chẳng hạn như làm tròn, do đó, ví dụ như "khoảng 1" có thể cũng có nghĩa là từ 0,5 đến 1,4.

Định nghĩa về các nhóm chức và thuật ngữ hóa học cụ thể được mô tả chi tiết hơn dưới đây. Nhằm mục đích bộc lộ, các nguyên tố hóa học được xác định theo Bảng tuần hoàn của các nguyên tố, phiên bản CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., mặt trong, và nhóm chức cụ thể thường được xác định như được mô tả trong bản mô tả này. Ngoài ra, nguyên tắc chung của hóa học hữu cơ, cũng như là gốc chức năng và khả năng phản ứng cụ thể, được mô tả trong *Organic Chemistry*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987; toàn bộ nội dung của mỗi tài liệu này được kết hợp ở đây để tham khảo.

Thuật ngữ "axetoxyalkyl", như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là ít nhất một nhóm axetoxy ($-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), được gắn vào gốc phân tử gốc thông qua nhóm alkylen, như được xác định trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "alkoxy", như được dùng trong bản mô tả này, dùng để chỉ nhóm alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, gắn vào gốc phân tử gốc qua nguyên tử oxy. Các ví dụ đại diện về alkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, 2-propoxy, butoxy và tert-butoxy.

Thuật ngữ "alkyl", như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là chuỗi hydrocacbon no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "alkyl bậc thấp" hoặc "C₁-C₆-alkyl" có nghĩa là chuỗi hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "C₁-C₃- alkyl" có nghĩa là chuỗi hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Các ví dụ đại diện về alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *iso*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, *n*-hexyl, 3-metylhexyl, 2,2-đimethylpentyl, 2,3-đimethylpentyl, *n*-heptyl, *n*-octyl, *n*-nonyl, và *n*-dexyl.

Thuật ngữ "alkenyl", như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là chuỗi hydrocacbon, mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon và từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "alkoxyalkyl", như được dùng trong bản mô tả này, dùng để chỉ nhóm alkoxy, như được xác định trong bản mô tả này, gắn vào gốc phân tử gốc thông qua nhóm alkyl, như được xác định trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "alkoxyfloalkyl", như được dùng trong bản mô tả này, dùng để chỉ nhóm alkoxy, như được xác định trong bản mô tả này, gắn vào gốc phân tử gốc thông qua nhóm floalkyl, như được xác định trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "alkylen", như được dùng trong bản mô tả này, dùng để chỉ nhóm hóa trị hai có nguồn gốc từ chuỗi hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, ví dụ như, có từ 2 đến 5 nguyên tử cacbon. Các ví dụ đại diện về alkylen bao gồm, nhưng không giới hạn ở, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, và -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-.

Thuật ngữ "alkylamino", như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là ít nhất một nhóm alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, được gắn vào gốc phân tử gốc thông qua nhóm amino, như được xác định trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "amit", như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là -C(O)NR- hoặc -NRC(O)-, trong đó R có thể là hydro, alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, dị vòng, alkenyl, hoặc heteroalkyl.

Thuật ngữ "aminoalkyl", như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là ít nhất một nhóm amino, như được xác định trong bản mô tả này, được gắn vào gốc

phân tử gốc thông qua nhóm alkylen, như được xác định trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "amino", như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là $-NR_xR_y$, trong đó R_x và R_y có thể là hydro, alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, dị vòng, alkenyl, hoặc heteroalkyl. Trong trường hợp của nhóm aminoalkyl hoặc gốc khác bất kỳ mà amino gắn hai gốc khác với nhau, amino có thể là $-NR_x-$, trong đó R_x có thể là hydro, alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, dị vòng, alkenyl, hoặc heteroalkyl.

Thuật ngữ "aryl", như được dùng trong bản mô tả này, dùng để chỉ nhóm phenyl, hoặc hệ vòng ngưng tụ hai vòng. Hệ vòng ngưng tụ hai vòng được lấy ví dụ bởi nhóm phenyl gắn vào gốc phân tử gốc và ngưng tụ với nhóm xycloalkyl, như được xác định trong bản mô tả này, nhóm phenyl, nhóm heteroaryl, như được xác định trong bản mô tả này, hoặc dị vòng, như được xác định trong bản mô tả này. Các ví dụ đại diện về aryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, indolyl, naphtyl, phenyl, dihydrobenzofuran, dihydroisobenzofuran, và tetrahydroquinoliny.

Thuật ngữ "xyanoalkyl", như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là ít nhất một nhóm $-CN$, được gắn vào gốc phân tử gốc thông qua nhóm alkylen, như được xác định trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "xyanofloalkyl", như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là ít nhất một nhóm $-CN$, được gắn vào gốc phân tử gốc thông qua nhóm floalkyl, như được xác định trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "xycloalkoxy", như được dùng trong bản mô tả này, dùng để chỉ nhóm xycloalkyl, như được xác định trong bản mô tả này, gắn vào gốc phân tử gốc thông qua nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "xycloalkyl", như được dùng trong bản mô tả này, dùng để chỉ hệ vòng cacbon chứa từ ba đến mười nguyên tử cacbon, không nguyên tử khác loại và không liên kết đôi. Các ví dụ đại diện về xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, xyclononyl và xycludexyl, và xycloalkyl hai vòng chẳng hạn như bixyclo[1.1.1]pentanyl. "Xycloalkyl" cũng bao gồm hệ vòng cacbon trong đó nhóm xycloalkyl được gắn vào gốc phân tử gốc và được ngưng tụ với nhóm aryl như được xác định trong bản mô tả này (ví dụ, nhóm phenyl), nhóm heteroaryl như được xác

định trong bản mô tả này, hoặc dị vòng như được xác định trong bản mô tả này. Các ví dụ đại diện về nhóm xycloalkyl này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 2,3-đihydro-1*H*-indenyl (ví dụ, 2,3-đihydro-1*H*-inden-1-yl và 2,3-đihydro-1*H*-inden-2-yl), 6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridinyl (ví dụ, 6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-6-yl), và 5,6,7,8-tetrahydroquinolinyl (ví dụ, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-yl).

Thuật ngữ "xycloalkenyl", như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là hệ vòng đơn vòng hoặc đa vòng không thơm chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon và tốt hơn là có từ 5 đến 10 nguyên tử cacbon trong mỗi vòng. Vòng xycloalkenyl đơn vòng ví dụ bao gồm xyclopentenyl, xyclohexenyl hoặc xycloheptenyl.

Thuật ngữ "floalkyl", như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là nhóm alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, trong đó một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy hoặc tám nguyên tử hydro được thay thế bằng flo. Các ví dụ đại diện về floalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 2-floetyl, 2,2,2-trifloetyl, triflometyl, điflometyl, pentafloretyl, và triflopropyl chẳng hạn như 3,3,3-triflopropyl.

Thuật ngữ "floalkoxy", như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là ít nhất một nhóm floalkyl, như được xác định trong bản mô tả này, được gắn vào gốc phân tử gốc thông qua nguyên tử oxy. Các ví dụ đại diện về floalkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, điflometoxy, triflometoxy và 2,2,2-trifloetoxi.

Thuật ngữ "halogen" hoặc "halo", như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là Cl, Br, I, hoặc F.

Thuật ngữ "haloalkyl", như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là nhóm alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, trong đó một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy hoặc tám nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen.

Thuật ngữ "haloalkoxy", như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là ít nhất một nhóm haloalkyl, như được xác định trong bản mô tả này, được gắn vào gốc phân tử gốc thông qua nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "haloxycloalkyl", như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là nhóm xycloalkyl, như được xác định trong bản mô tả này, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen.

Thuật ngữ "heteroalkyl", như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là nhóm alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon đã được thay thế bằng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ S, O, P và N. Các ví dụ đại diện về heteroalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alkyl ete, alkyl amin bậc hai và bậc ba, amit, và alkyl sulfua.

Thuật ngữ "heteroaryl", như được dùng trong bản mô tả này, dùng để chỉ vòng đơn vòng thơm hoặc hệ vòng hai vòng thơm. Vòng đơn vòng thơm là vòng có năm hoặc sáu cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S (ví dụ 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S, và N). Vòng đơn vòng thơm có năm cạnh có hai liên kết đôi và vòng đơn vòng thơm có sáu cạnh có sáu cạnh có ba liên kết đôi. Nhóm heteroaryl hai vòng được lấy ví dụ bởi vòng heteroaryl đơn vòng gắn vào gốc phân tử gốc và ngưng tụ với nhóm xycloalkyl đơn vòng, như được xác định trong bản mô tả này, nhóm aryl đơn vòng, như được xác định trong bản mô tả này, nhóm heteroaryl đơn vòng, như được xác định trong bản mô tả này, hoặc dị vòng đơn vòng, như được xác định trong bản mô tả này. Các ví dụ đại diện về heteroaryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, indolyl, pyridinyl (bao gồm pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl), pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, pyrrolyl, benzopyrazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thienyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzoxadiazolyl, benzothienyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, furanyl, oxazolyl, isoxazolyl, purinyl, isoindolyl, quinoxaliny, indazolyl, quinazolinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, isoquinolinyl, quinolinyl, 6,7-dihydro-1,3-benzothiazolyl, 6,7-dihydro-5H-xyclopenta[*b*]pyridinyl, imidazo[1,2-*a*]pyridinyl, naphthyridinyl, pyridoimidazolyl, thiazolo[5,4-*b*]pyridin-2-yl, thiazolo[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl.

Thuật ngữ "dị vòng", như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là dị vòng đơn vòng, dị vòng hai vòng, hoặc dị vòng ba vòng. Dị vòng đơn vòng là vòng có ba, bốn, năm, sáu, bảy, hoặc tám cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, N, và S. Vòng ba hoặc bốn cạnh chứa không hoặc một liên kết đôi, và một nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, và S. Vòng năm cạnh chứa không hoặc một liên kết đôi và một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, N và S.

Vòng sáu cạnh chứa không, một hoặc hai liên kết đôi và một, hai, hoặc ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, N, và S. Vòng bảy và tám cạnh chứa không, một, hai, hoặc ba liên kết đôi và một, hai, hoặc ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, N, và S. Các ví dụ đại diện về dị vòng đơn vòng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, azetidiny, azepanyl, aziridinyl, diazepanyl, 1,3-dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dithiolanyl, 1,3-dithianyl, imidazoliny, imidazolidiny, isothiazoliny, isothiazolidiny, isoxazoliny, isoxazolidiny, morpholiny, 2-oxo-3-piperidinyl, 2-oxoazepan-3-yl, oxadiazoliny, oxadiazolidiny, oxazoliny, oxazolidiny, oxetanyl, oxepanyl, oxocanyl, piperaziny, piperidinyl, pyranyl, pyrazoliny, pyrazolidiny, pyroliny, pyrolidiny, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridiny, tetrahydrothienyl, thiadiazoliny, thiadiazolidiny, 1,2-thiazinanyl, 1,3-thiazinanyl, thiazoliny, thiazolidiny, thiomorpholiny, 1,1-dioxidothiomorpholiny (thiomorpholin sulfon), thiopyranyl, và trithianyl. Dị vòng hai vòng là dị vòng đơn vòng ngưng tụ với nhóm phenyl, hoặc dị vòng đơn vòng ngưng tụ với xycloalkyl đơn vòng, hoặc dị vòng đơn vòng ngưng tụ với xycloalkenyl đơn vòng, hoặc dị vòng đơn vòng ngưng tụ với dị vòng đơn vòng, hoặc nhóm dị vòng spiro, hoặc hệ vòng dị vòng đơn vòng bắc cầu trong đó hai nguyên tử không liên kề của vòng được liên kết bằng cầu nối alkylen có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử cacbon, hoặc cầu nối alkenylen có hai, ba, hoặc bốn nguyên tử cacbon. Các ví dụ đại diện về dị vòng hai vòng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, benzopyranyl, benzothiopyranyl, chromanyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, 2,3-dihydrobenzothienyl, 2,3-dihydroisoquinolin, 2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl, 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl, azabixyclo[2.2.1]heptyl (bao gồm 2-azabixyclo[2.2.1]hept-2-yl), azabixyclo[3.1.0]hexanyl (bao gồm 3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl), 2,3-dihydro-1*H*-indolyl, isoindoliny, octahydroxyclopenta[*c*]pyrolyl, octahydropyrolopyridiny, và tetrahydroisoquinoliny. Dị vòng ba vòng được lấy ví dụ bởi dị vòng hai vòng ngưng tụ với nhóm phenyl, hoặc dị vòng hai vòng ngưng tụ với xycloalkyl đơn vòng, hoặc dị vòng hai vòng ngưng tụ với xycloalkenyl đơn vòng, hoặc dị vòng hai vòng ngưng tụ với dị vòng đơn vòng, hoặc dị vòng hai vòng trong đó hai nguyên tử không liên kề của vòng hai vòng được liên kết bằng cầu nối alkylen có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử cacbon, hoặc cầu nối alkenylen có hai, ba, hoặc bốn nguyên tử cacbon. Ví dụ về dị

vòng ba vòng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, octahydro-2,5-epoxypentalen, hexahydro-2*H*-2,5-metanoxyclopenta[*b*]furan, hexahydro-1*H*-1,4-metanoxyclopenta[*c*]furan, aza- α -adamantan (1-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan), và oxa- α -adamantan (2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan). Dị vòng đơn vòng, hai vòng, và ba vòng được nối với gốc phân tử gốc thông qua nguyên tử cacbon bất kỳ hoặc nguyên tử nitơ bất kỳ chứa trong vòng, và có thể không được thế hoặc được thế.

Thuật ngữ "hydroxyl" hoặc "hydroxy", như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là nhóm -OH.

Thuật ngữ "hydroxyalkyl", như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là ít nhất một nhóm -OH, được gắn vào gốc phân tử gốc thông qua nhóm alkylen, như được xác định trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "hydroxyfloalkyl", như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là ít nhất một nhóm -OH, được gắn vào gốc phân tử gốc thông qua nhóm floalkyl, như được xác định trong bản mô tả này.

Trong một số trường hợp, số lượng nguyên tử cacbon trong phân tử thế hydrocarbonyl (ví dụ, alkyl hoặc xycloalkyl) được chỉ ra bằng tiền tố " C_x-C_y ", trong đó *x* là số lượng tối thiểu và *y* là số lượng tối đa của nguyên tử cacbon trong phân tử thế. Do đó, ví dụ như, " C_1-C_3 -alkyl" dùng để chỉ phân tử thế alkyl chứa từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "sulfonamit", như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là -S(O)₂NR^d- hoặc -NR^dS(O)-, trong đó R^d có thể là hydro, alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, dị vòng, alkenyl, hoặc heteroalkyl.

Thuật ngữ "phần tử thế" dùng để chỉ nhóm "được thế" trên nhóm aryl, heteroaryl, phenyl hoặc pyridinyl ở nguyên tử bất kỳ của nhóm đó. Nguyên tử bất kỳ có thể được thế.

Thuật ngữ "được thế" dùng để chỉ nhóm mà có thể được thế thêm bằng một hoặc nhiều nhóm phần tử thế không phải là hydro. Nhóm phần tử thế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, halogen, =O (oxo), =S (thioxo), xyano, isoxyano, nitro, floalkyl, alkoxyfloalkyl, floalkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, haloalkoxy, heteroalkyl,

xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, dị vòng, xycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, arylalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkylen, aryloxy, phenoxy, benzyloxy, amino, alkylamino, axylamino, aminoalkyl, arylamino, sulfonylamino, sulfinylamino, sulfanyl, sulfonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aminosulfonyl, sulfinyl, -COOH, keton, amit, caramat, và axyl. Ví dụ như, nếu nhóm được mô tả là "được thể tùy ý" (chẳng hạn như nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroalkyl, dị vòng hoặc nhóm khác chẳng hạn như nhóm R), nó có thể có 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, =O (oxo), =S (thioxo), xyano, nitro, floalkyl, alkoxyfloalkyl, floalkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, haloalkoxy, heteroalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, dị vòng, xycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, arylalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkylen, aryloxy, phenoxy, benzyloxy, amino, alkylamino, axylamino, aminoalkyl, arylamino, sulfonylamino, sulfinylamino, sulfonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aminosulfonyl, sulfinyl, -COOH, keton, amit, caramat, và axyl.

Thuật ngữ "==" dùng để chỉ liên kết đơn (—) hoặc liên kết đôi (=).

Đối với hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, các nhóm và phần tử thể của chúng có thể được chọn theo hóa trị cho phép của nguyên tử và phần tử thể, sao cho việc lựa chọn và việc thể dẫn đến hợp chất ổn định, ví dụ, mà không tự phát trải qua sự biến đổi chẳng hạn như bằng cách sắp xếp lại, tạo vòng, loại trừ, v.v.

Thuật ngữ "vị trí dị lập thể" như được dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ vị trí liên kết phối tử mà khác biệt về mặt định hình với vị trí liên kết orthosteric.

Thuật ngữ "chất điều biến" như được dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ thực thể phân tử (ví dụ, nhưng không giới hạn ở, phối tử và hợp chất được bọc lộ) mà điều biến hoạt tính của protein thụ thể đích.

Thuật ngữ "phối tử" như được dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ thực thể phân tử tự nhiên hoặc tổng hợp mà có khả năng kết hợp hoặc liên kết với thụ thể để tạo thành phức hợp và làm trung gian, ngăn chặn hoặc cải biến tác dụng sinh học. Do đó, thuật ngữ "phối tử" bao hàm chất điều biến dị lập thể, chất ức chế, chất hoạt hóa, chất chủ vận, chất đối kháng, cơ chất tự nhiên và chất tương tự của cơ chất tự nhiên.

Các thuật ngữ "phối tử tự nhiên" và "phối tử nội sinh" như được dùng trong

bản mô tả này được dùng thay thế lẫn nhau, và dùng để chỉ phối tử có trong tự nhiên, được tìm thấy trong tự nhiên, mà liên kết với thụ thể.

Thuật ngữ "vị trí orthosteric" như được dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ vị trí liên kết bậc một trên thụ thể mà được nhận diện bởi phối tử nội sinh hoặc chất chủ vận đối với thụ thể đó. Ví dụ như, vị trí orthosteric trong thụ thể mAChR M₄ là vị trí mà axetylcholin liên kết.

Thuật ngữ "chất điều biến dị lập thể dương thụ thể mAChR M₄" như được dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ hợp chất hoặc tác nhân được dùng từ bên ngoài bất kỳ mà gia tăng trực tiếp hoặc gián tiếp hoạt tính của thụ thể mAChR M₄ khi có mặt hoặc khi không có mặt axetylcholin, hoặc chất chủ vận khác, ở động vật, cụ thể là động vật có vú, ví dụ như người. Ví dụ như, chất điều biến dị lập thể dương thụ thể mAChR M₄ có thể làm tăng hoạt tính của thụ thể mAChR M₄ ở tế bào trong sự có mặt của axetylcholin ngoại bào. Tế bào có thể là tế bào buồng trứng chuột đồng Trung Quốc (CHO-K1) được chuyển nạp với mAChR M₄ người. Tế bào có thể là tế bào buồng trứng chuột đồng Trung Quốc (CHO-K1) được chuyển nạp với thụ thể mAChR M₄ chuột. Tế bào có thể là tế bào buồng trứng chuột đồng Trung Quốc (CHO-K1) được chuyển nạp với mAChR M₄ động vật có vú. Thuật ngữ "chất điều biến dị lập thể dương thụ thể mAChR M₄" bao gồm hợp chất mà là "chất tăng cường hiệu lực dị lập thể thụ thể mAChR M₄" hoặc "chất chủ vận dị lập thể thụ thể mAChR M₄", cũng như là hợp chất mà có hoạt tính hỗn hợp chứa được tính của cả "chất tăng cường hiệu lực dị lập thể thụ thể mAChR M₄" và "chất chủ vận dị lập thể thụ thể mAChR M₄". Thuật ngữ "chất điều biến dị lập thể dương thụ thể mAChR M₄" cũng bao gồm hợp chất mà là "chất tăng cường dị lập thể thụ thể mAChR M₄".

Thuật ngữ "chất tăng cường hiệu lực dị lập thể thụ thể mAChR M₄" như được dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ hợp chất hoặc tác nhân được dùng từ bên ngoài bất kỳ mà gia tăng trực tiếp hoặc gián tiếp đáp ứng được tạo ra bởi phối tử nội sinh (chẳng hạn như axetylcholin) khi phối tử nội sinh liên kết với vị trí orthosteric của thụ thể mAChR M₄ ở động vật, cụ thể là động vật có vú, ví dụ như người. Chất tăng cường hiệu lực dị lập thể thụ thể mAChR M₄ liên kết với vị trí không phải là vị trí orthosteric, tức là, vị trí dị lập thể, và gia tăng tích cực đáp ứng của thụ thể với chất chủ vận hoặc phối tử nội sinh. Theo một số các phương án, chất tăng cường hiệu lực

dị lập thể không gây ra sự giảm nhạy của thụ thể, hoạt tính của hợp chất như là chất tăng cường hiệu lực dị lập thể thụ thể mAChR M₄ mang lại lợi ích so với việc sử dụng chất chủ vận orthosteric thụ thể mAChR M₄ tinh khiết. Các lợi ích này có thể bao gồm, ví dụ như, ngưỡng an toàn tăng lên, khả năng chịu đựng cao hơn, khả năng lạm dụng giảm bớt, và độ độc giảm.

Thuật ngữ "chất tăng cường dị lập thể thụ thể mAChR M₄" như được dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ hợp chất hoặc tác nhân được dùng từ bên ngoài bất kỳ mà gia tăng trực tiếp hoặc gián tiếp đáp ứng được tạo ra bởi phối tử nội sinh (chẳng hạn như axetylcholin) ở động vật, cụ thể là động vật có vú, ví dụ như người. Theo một số phương án, chất tăng cường dị lập thể làm tăng ái lực của phối tử tự nhiên hoặc chất chủ vận đối với vị trí orthosteric. Theo một số phương án, chất tăng cường dị lập thể làm tăng hiệu quả chất chủ vận. Chất tăng cường dị lập thể thụ thể mAChR M₄ liên kết với vị trí không phải là vị trí orthosteric, tức là, vị trí dị lập thể, và gia tăng tích cực đáp ứng của thụ thể với chất chủ vận hoặc phối tử nội sinh. Chất tăng cường dị lập thể không có tác dụng trên thụ thể chỉ bởi bản thân nó và đòi hỏi sự có mặt của chất chủ vận hoặc phối tử tự nhiên để thực hiện tác dụng thụ thể.

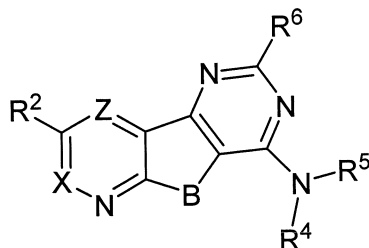
Thuật ngữ "chất chủ vận dị lập thể thụ thể mAChR M₄" như được dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ hợp chất hoặc tác nhân được dùng từ bên ngoài bất kỳ mà hoạt hóa trực tiếp hoạt tính của thụ thể mAChR M₄ khi không có mặt phối tử nội sinh (chẳng hạn như axetylcholin) ở động vật, cụ thể là động vật có vú, ví dụ như người. Chất chủ vận dị lập thể thụ thể mAChR M₄ liên kết với vị trí mà khác biệt với vị trí orthosteric axetylcholin của thụ thể mAChR M₄. Vì nó không đòi hỏi sự có mặt của phối tử nội sinh, hoạt tính của hợp chất như là chất chủ vận dị lập thể thụ thể mAChR M₄ mang lại lợi ích nếu sắc độ gây tiết cholin ở xi náp nhất định là thấp.

Thuật ngữ "phối tử dị lập thể trung tính thụ thể mAChR M₄" như được dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ hợp chất hoặc tác nhân được dùng từ bên ngoài bất kỳ liên kết với vị trí dị lập thể mà không ảnh hưởng đến sự liên kết hoặc chức năng của chất chủ vận hoặc phối tử tự nhiên ở vị trí orthosteric ở động vật, cụ thể là động vật có vú, ví dụ như người. Tuy nhiên, phối tử dị lập thể trung tính có thể phong bế tác động của chất điều biến dị lập thể khác mà tác động thông qua cùng vị trí.

Để chỉ ra khoảng giá trị bằng số trong bản mô tả này, mỗi số xen kẽ ở giữa với cùng độ chính xác được dự tính rõ ràng. Ví dụ như, đối với khoảng giá trị từ 6 đến 9, các số 7 và 8 được dự tính ngoài 6 và 9, và đối với khoảng giá trị từ 6,0 đến 7,0, các số 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9 và 7,0 được dự tính rõ ràng.

2. Hợp chất

Theo một khía cạnh, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

B là O hoặc S;

X là N hoặc CR¹;

Z là N hoặc CR³;

R¹ được chọn từ hydro, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, halo, và -OR^b;

R² được chọn từ hydro, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-hydroxyalkyl, C₁-C₄-acetoxymethyl, halo, và -OR^b;

R³ được chọn từ hydro và C₁-C₄-alkyl;

mỗi R⁴ và R⁵ độc lập được chọn từ hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heteroalkyl, dị vòng, và -(CR^cR^d)_n-Y, mỗi nhóm này có thể được thế tùy ý;

hoặc R⁴ và R⁵ kết hợp cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng được thế tùy ý;

R⁶ được chọn từ hydro và C₁-C₄-alkyl;

mỗi Y độc lập được chọn từ halo, -OR, -SR, -C(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, -SO₂R, -NR₂, -C(O)NR₂, -NRC(O)R, -S(O)₂NR₂, -NRS(O)₂R, aryl, heteroaryl,

xycloalkyl, và dị vòng, mỗi nhóm này có thể được thể tùy ý;

n bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8;

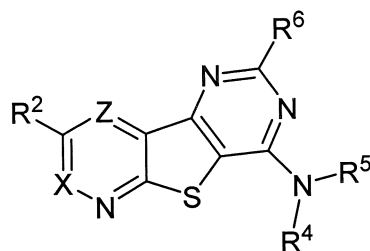
R^b được chọn từ hydro, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -haloalkyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, và dị vòng;

mỗi R^c và R^d độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -haloalkyl, và halo; và

mỗi R độc lập được chọn từ hydro, alkyl, aryl, arylalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, dị vòng, heteroxycloalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, và heteroalkyl, mỗi nhóm này có thể được thể tùy ý.

Theo một số phương án, Y được chọn từ halo, -OR, -SR, -C(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, -SO₂R, -NR₂, -C(O)NR₂, -S(O)₂NR₂, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, và dị vòng, mỗi nhóm này có thể được thể tùy ý.

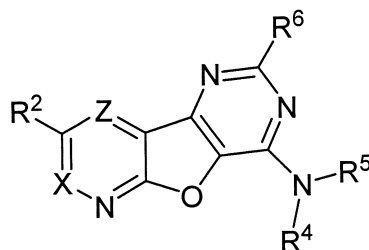
Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất có công thức (Ia):



(Ia)

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất có công thức (Ib):



(Ib)

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một số phương án, X là N.

Theo một số phương án, X là CR^1 . Theo một số phương án, R^1 là hydro. Theo một số phương án, R^1 là C_1 - C_4 alkyl. Theo một số phương án, R^1 là methyl.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ hydro, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -haloalkyl, halo, và $-OR^b$.

Theo một số phương án, R^2 là hydro.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -haloalkyl, halo, và $-OR^b$.

Theo một số phương án, R^2 là C_1 - C_4 alkyl. Theo một số phương án, R^2 là methyl.

Theo một số phương án, R^2 là halo. Theo một số phương án, R^2 là clo.

Theo một số phương án, R^2 là $-OR^b$. Theo một số phương án, R^b là C_1 - C_4 alkyl. Theo một số phương án, R^b là methyl.

Theo một số phương án, R^2 là hydroxy- C_1 - C_4 -alkyl. Theo một số phương án, R^2 là hydroxymethyl.

Theo một số phương án, R^2 là axetoxy- C_1 - C_4 -alkyl. Theo một số phương án, R^2 là axetoxymethyl.

Theo một số phương án, R^2 là hydro.

Theo một số phương án, Z là CR^3 . Theo một số phương án, R^3 là C_1 - C_4 alkyl. Theo một số phương án, R^3 là methyl. Theo một số phương án, R^3 là hydro.

Theo một số phương án, Z là N.

Theo một số phương án, X là N, R^2 là C_1 - C_4 alkyl (ví dụ, methyl), Z là CR^3 , và R^3 là C_1 - C_4 alkyl (ví dụ, methyl).

Theo một số phương án, X là CR^1 , R^1 là C_1 - C_4 alkyl (ví dụ, methyl), R^2 là halo (ví dụ, clo), Z là CR^3 , và R^3 là C_1 - C_4 alkyl (ví dụ, methyl).

Theo một số phương án, X là CR^1 , R^1 là hydro, R^2 là C_1 - C_4 alkyl (ví dụ, methyl), Z là CR^3 , và R^3 là hydro.

Theo một số phương án, X là CR^1 , R^1 là C₁-C₄ alkyl (ví dụ, metyl), R^2 là hydro, Z là CR^3 , và R^3 là C₁-C₄ alkyl (ví dụ, metyl).

Theo một số phương án, X là CR^1 , R^1 là hydro, R^2 là hydro, và Z là N.

Theo một số phương án, X là N, R^2 là halo (ví dụ, clo), Z là CR^3 , và R^3 là C₁-C₄ alkyl (ví dụ, metyl).

Theo một số phương án, X là CR^1 , R^1 là hydro, R^2 là halo (ví dụ, clo), Z là CR^3 , và R^3 là C₁-C₄ alkyl (ví dụ, metyl).

Theo một số phương án, X là N, R^2 là $-OR^b$, R^b là C₁-C₄ alkyl (ví dụ, metyl), Z là CR^3 , và R^3 là C₁-C₄ alkyl (ví dụ, metyl).

Theo một số phương án, X là N, R^2 là C₁-C₄-hydroxyalkyl (ví dụ, hydroxymetyl), Z là CR^3 , và R^3 là C₁-C₄ alkyl (ví dụ, metyl).

Theo một số phương án, X là N, R^2 là C₁-C₄-axetoxyalkyl (ví dụ, axetoxymetyl), Z là CR^3 , và R^3 là C₁-C₄ alkyl (ví dụ, metyl).

Theo một số phương án, R^4 là hydro hoặc alkyl, và R^5 được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroalkyl, dị vòng, và $-(CR^cR^d)_n-Y$, nhóm bất kỳ trong số chúng có thể được thể tùy ý.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ hydro và metyl; R^5 được chọn từ C₁-C₄ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh có một nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, và $-(CR^cR^d)_n-Y$; n bằng 1, 2 hoặc 3; mỗi R^c và R^d là hydro; Y được chọn từ $-OR$, aryl, C₃-C₆ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh có một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, sulfanyl, $-COR$, $-C(O)NR_2$, và $-SO_2R$; trong đó mỗi alkyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl và dị vòng độc lập không được thể hoặc được thể bằng 1 hoặc 2 phần tử thể độc lập được chọn từ C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ hydroxyalkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-aminoalkyl, $-CONR_2$, halo, hydroxy, aryl, C₃-C₆ xycloalkyl, dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh có một nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N và O, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; và mỗi R độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ hydroxyalkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-

C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S và O, dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh có một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N và O, hoặc dị vòng hai vòng, C₃-C₆ xycloalkyl.

Theo một số phương án, R⁴ được chọn từ hydro và methyl; R⁵ được chọn từ C₁-C₄ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh có một nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, và $-(CR^cR^d)_n-Y$; n bằng 1, 2 hoặc 3; mỗi R^c và R^d là hydro; Y được chọn từ -OR, aryl, C₃-C₆ xycloalkyl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; và R là C₁-C₄ alkyl; trong đó mỗi aryl, xycloalkyl, heteroaryl và dị vòng độc lập không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ hydroxyalkyl, C₁-C₄ alkoxy, halo, hydroxy, aryl, C₃-C₆ xycloalkyl, dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh có một nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S.

Theo một số phương án, R⁴ là alkyl và R⁵ được chọn từ alkyl và heteroalkyl. Theo một số phương án, R⁴ là methyl và R⁵ là methyl. Theo một số phương án, R⁴ là methyl và R⁵ là 2-metoxyletyl.

Theo một số phương án, R⁴ là hydro và R⁵ được chọn từ xycloalkyl, dị vòng, và $-(CR^cR^d)_n-Y$, nhóm bất kỳ trong số chúng có thể được thế tùy ý.

Theo một số phương án, R⁴ là hydro và R⁵ là C₁-C₄ alkyl, ví dụ, methyl, etyl, n-propyl hoặc isobutyl.

Theo một số phương án, R⁴ là hydro và R⁵ là nhóm xycloalkyl được chọn từ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl, nhóm bất kỳ trong số chúng có thể được thế tùy ý. Theo một số phương án, R⁴ là hydro và R⁵ là nhóm xycloalkyl được chọn từ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ C₁-C₄ alkyl, aryl và halo. Ví dụ như, theo một số phương án, R⁵ là xyclopropyl mà không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ C₁-C₄ alkyl, aryl và halo. Theo một số phương án, R⁵ là xyclopropyl mà được thế bằng nhóm phenyl, trong đó nhóm phenyl có thể được thế tùy ý. Theo một số phương án, R⁵ là

xyclopropyl mà được thế bằng nhóm phenyl, trong đó nhóm phenyl được thế bằng nhóm metoxy hoặc bằng 1 hoặc 2 halo (ví dụ, flo). Theo một số phương án, R^5 là xyclobutyl mà không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo (ví dụ, flo). Theo một số phương án, R^5 là 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl. Theo một số phương án, R^5 là 2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl, mà có thể không được thế hoặc được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có $-C(O)R$, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, S và O, và dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh có một nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, trong đó R được chọn từ C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, aryl, và nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S và O, trong đó các nhóm alkyl, aryl, heteroaryl và dị vòng có thể tùy ý được thế tiếp (ví dụ, bằng phần tử thế được chọn từ alkyl và halo).

Theo một số phương án, R^4 là hydro và R^5 là dị vòng được chọn từ azetidiny, pyrrolidiny, và tetrahydropyrany, nhóm bất kỳ trong số chúng có thể được thế tùy ý. Ví dụ như, theo một số phương án, R^5 là azetidiny mà được thế bằng một phần tử thế. Theo một số phương án, R^5 là azetidiny mà được thế bằng nhóm axyl. Theo một số phương án, R^5 là azetidiny mà được thế bằng nhóm heteroaryl, trong đó nhóm heteroaryl có thể được thế tùy ý. Theo một số phương án, R^5 là azetidiny mà được thế bằng nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S và O, trong đó nhóm heteroaryl có thể được thế tùy ý. Theo một số phương án, R^5 là azetidiny mà được thế bằng nhóm pyridiny hoặc nhóm pyrimidinyl, trong đó nhóm pyridiny hoặc nhóm pyrimidinyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ halo, hydroxy, C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_4 alkoxy và C_1 - C_4 haloalkyl. Theo một số phương án, R^5 là azetidiny mà được thế bằng nhóm pyridiny hoặc nhóm pyrimidinyl, trong đó nhóm pyridiny hoặc nhóm pyrimidinyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_1 - C_4 alkoxy và C_1 - C_4 haloalkyl. Theo một số phương án, R^5 là azetidiny mà được thế bằng nhóm pyridiny hoặc nhóm pyrimidinyl, trong đó nhóm pyridiny hoặc nhóm pyrimidinyl được thế bằng nhóm isopropoxy. Theo một số phương án, R^5 là azetidiny mà được thế bằng nhóm pyridiny hoặc nhóm pyrimidinyl, trong đó nhóm pyridiny hoặc nhóm pyrimidinyl được thế bằng nhóm

triflometyl. Theo một số phương án, R^5 là pyrolidinyl mà được thế bằng nhóm phenyl. Theo một số phương án, R^5 là tetrahydropyranyl.

Theo một số phương án, R^4 là hydro và R^5 là $-(CR^cR^d)_n-Y$, trong đó Y có thể được thế tùy ý. Theo một số phương án, R^c và R^d là hydro, và n bằng 1, 2 hoặc 3. Theo một số phương án, R^c và R^d là hydro, và n bằng 1. Theo một số phương án, R^c là hydro, R^d là metyl, và n bằng 1.

Theo một số phương án, Y là aryl, mà có thể được thế tùy ý. Theo một số phương án, Y là phenyl, mà có thể được thế tùy ý. Theo một số phương án, Y là phenyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halo, hydroxyalkyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxyclyl, sulfanyl, -OR, -SR, -C(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, -SO₂R, -NR₂, -C(O)NR₂, và -S(O)₂NR₂.

Theo một số phương án, Y là phenyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ: halo (ví dụ, flo hoặc clo); hydroxyalkyl (ví dụ, hydroxy-C₁-C₆-alkyl, ví dụ, hydroxyisopropyl chẳng hạn như 2-hydroxyisopropyl, hoặc hydroxypentanyl chẳng hạn như 3-hydroxy-pentan-3-yl); alkoxyalkyl (ví dụ, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, ví dụ, 1-metyl-1-metoxetyl); aminoalkyl (ví dụ, amino-C₁-C₄-alkyl, ví dụ, 1-amino-1-metyletyl); nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S và O (ví dụ, thiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, imidazolyl, thiophenyl, pyrrolyl hoặc pyrazolyl); dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh có một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S và O (ví dụ, oxetanyl, morpholino hoặc piperazinyl); sulfanyl chẳng hạn như pentaflorsulfanyl; -OR trong đó R được chọn từ hydro, alkyl (ví dụ, C₁-C₄ alkyl chẳng hạn như metyl), nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S và O (ví dụ, pyridyl); -COR trong đó R được chọn từ dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh có một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N và O (ví dụ, azetidiny, morpholino, piperidinyl, hoặc pyrolidinyl), hoặc dị vòng hai vòng (ví dụ, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl); -C(O)NR₂ trong đó mỗi R độc lập được chọn từ hydro, alkyl (ví dụ, C₁-C₄ alkyl chẳng hạn như metyl, etyl, isopropyl hoặc isobutyl), haloalkyl (ví dụ, C₁-C₄ haloalkyl chẳng hạn như triflometyl, 2,2,2-trifloetyl hoặc 2,2,2-triflo-1-metyletyl), hydroxyalkyl (ví dụ, 3-hydroxy-1,2,2-trimetyl-propyl), aryl (ví dụ, phenyl), arylalkyl (ví dụ, benzyl), xycloalkyl (ví dụ, C₃-C₆ xycloalkyl chẳng

hạn như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl, hoặc xycloalkyl ngưng tụ chẳng hạn như 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl), và heteroalkyl (ví dụ, 2-metoxyletyl); và $-SO_2R$ trong đó R là C_1 - C_4 alkyl (ví dụ, metyl); và trong đó mỗi nhóm alkyl, aryl, heteroaryl, dị vòng hoặc xycloalkyl tùy ý được thế tiếp, ví dụ, bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế.

Theo một số phương án, Y là phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, alkoxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, và heteroaryl. Theo một số phương án, Y là phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, alkoxy, và heteroaryl. Theo một số phương án, Y là phenyl được thế bằng flo và metoxy. Theo một số phương án, Y là phenyl được thế bằng C_3 - C_6 xycloalkyl (ví dụ, xyclobutyl) mà không được thế hoặc được thế bằng hydroxy. Theo một số phương án, Y là phenyl được thế bằng C_1 - C_4 hydroxyalkyl (ví dụ, hydroxyisopropyl chẳng hạn như 2-hydroxyisopropyl). Theo một số phương án, Y là phenyl được thế bằng nhóm pyridyl, trong đó nhóm pyridyl có thể được thế tùy ý (ví dụ, bằng nhóm halo chẳng hạn như flo).

Theo một số phương án, Y là heteroaryl, mà có thể được thế tùy ý. Theo một số phương án, Y là nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S và O, mà có thể được thế tùy ý. Theo một số phương án, Y được chọn từ pyridinyl và pyrimidinyl, mỗi nhóm này độc lập không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ C_1 - C_4 alkyl (ví dụ, metyl), C_1 - C_4 hydroxyalkyl (ví dụ, hydroxyisopropyl chẳng hạn như 2-hydroxyisopropyl), C_1 - C_4 haloalkyl (ví dụ, triflometyl), C_1 - C_4 haloalkoxy (ví dụ, diflometoxy) và isoxyano. Theo một số phương án, Y được chọn từ pyridinyl và pyrimidinyl, mỗi nhóm này độc lập không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ C_1 - C_4 alkyl (ví dụ, metyl) và C_1 - C_4 hydroxyalkyl (ví dụ, hydroxyisopropyl chẳng hạn như 2-hydroxyisopropyl).

Theo một số phương án, Y là C_3 - C_6 xycloalkyl (ví dụ, xyclobutyl hoặc bixyclo[1.1.1]pentanyl), mà có thể được thế tùy ý, ví dụ, bằng phần tử thế được chọn từ halo (ví dụ, flo), $-OR$ trong đó R là C_1 - C_4 alkyl (ví dụ, metyl), và $-COOR$ trong đó R là C_1 - C_4 alkyl (ví dụ, metyl). Theo một số phương án, Y là dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh có một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N và O (ví dụ,

tetrahydrofuran-yl). Theo một số phương án, Y là $-OR$, trong đó R là C_1-C_4 alkyl (ví dụ, methyl).

Theo một số phương án, R^4 và R^5 kết hợp cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny hoặc piperazinyl, mà có thể được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroalkyl, dị vòng, xyano, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, và $-(CR^cR^d)_p-Y$, trong đó p bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8.

Theo một số phương án, R^4 và R^5 kết hợp cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny hoặc piperazinyl, mà có thể được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroalkyl, dị vòng, và $-(CR^cR^d)_p-Y$, trong đó p bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8.

Theo một số phương án, R^4 và R^5 kết hợp cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny hoặc piperazinyl, mỗi nhóm này độc lập không được thể hoặc được thể bằng 1 hoặc 2 phần tử thể độc lập được chọn từ C_1-C_4 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh có một nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N và O, oxo, và $-(CR^cR^d)_p-Y$; p bằng 0 hoặc 1; mỗi R^c và R^d là hydro; mỗi Y độc lập được chọn từ C_1-C_4 alkyl, aryl, $-OR$, $-NR_2$; và mỗi R độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_4 alkyl, aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi aryl, xycloalkyl, heteroaryl và dị vòng độc lập không được thể hoặc được thể bằng 1 hoặc 2 phần tử thể độc lập được chọn từ C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, xyano, và halo.

Theo một số phương án, R^4 và R^5 kết hợp cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny hoặc piperazinyl, mỗi nhóm này độc lập không được thể hoặc được thể bằng 1 hoặc 2 phần tử thể độc lập được chọn từ C_1-C_4 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh có một nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N và O, oxo, và $-(CR^cR^d)_p-Y$;

p bằng 0 hoặc 1; mỗi R^c và R^d là hydro hoặc C_1 - C_4 alkyl; Y được chọn từ C_1 - C_4 alkyl, aryl, -OR, -NR₂, -C(O)OR, -C(O)NR₂ và -NRC(O)R; và mỗi R độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_4 alkyl, aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; trong đó mỗi aryl, xycloalkyl, heteroaryl và dị vòng độc lập không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phân tử thế độc lập được chọn từ C_1 - C_4 alkyl, hydroxy, xyano, C_1 - C_4 -haloalkyl, và halo.

Theo một số phương án, R^4 và R^5 kết hợp cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny hoặc piperaziny, mỗi nhóm này độc lập không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phân tử thế độc lập được chọn từ C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh có một nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N và O, oxo, và $-(CR^cR^d)_p-Y$; p bằng 0 hoặc 1; mỗi R^c và R^d là hydro; Y được chọn từ C_1 - C_4 alkyl, aryl, -OR, -NR₂; và mỗi R độc lập được chọn từ hydro và C_1 - C_4 alkyl; trong đó mỗi aryl, xycloalkyl, heteroaryl và dị vòng độc lập không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phân tử thế độc lập được chọn từ C_1 - C_4 alkyl và halo.

Theo một số phương án, R^4 và R^5 kết hợp cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm piperidiny. Theo một số phương án, nhóm piperidiny không được thế.

Theo một số phương án, R^4 và R^5 kết hợp cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm piperaziny, mà có thể được thế tùy ý. Ví dụ như, vòng piperaziny có thể được thế bằng nhóm xycloalkyl, chẳng hạn như xyclopropyl.

Theo một số phương án, R^4 và R^5 kết hợp cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm pyrrolidiny, mà có thể được thế tùy ý. Theo một số phương án, nhóm pyrrolidiny không được thế. Theo một số phương án, nhóm pyrrolidiny có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phân tử thế độc lập được chọn từ halo, aryl và $-(CR^cR^d)_p-Y$. Theo một số phương án, nhóm pyrrolidiny được thế bằng nhóm phenyl. Theo một số phương án, nhóm pyrrolidiny được thế bằng hai nhóm halo (ví dụ, flo). Theo một số phương án, nhóm pyrrolidiny được thế bằng một nhóm mà là $-(CR^cR^d)_p-Y$, trong đó p bằng 0 và Y là -NR₂, và mỗi R độc lập là alkyl (ví dụ, metyl).

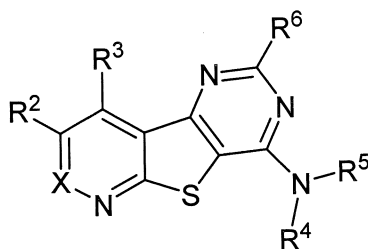
Theo một số phương án, R^4 và R^5 kết hợp cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm azetidinyl, mà có thể được thế tùy ý. Theo một số phương án, nhóm azetidinyl không được thế. Theo một số phương án, nhóm azetidinyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halo, heteroalkyl, heteroaryl, oxo, và $-(CR^cR^d)_p-Y$. Theo một số phương án, nhóm azetidinyl được thế bằng nhóm heteroalkyl, chẳng hạn như nhóm metoxymetyl. Theo một số phương án, nhóm azetidinyl được thế bằng nhóm heteroaryl, chẳng hạn như nhóm pyridinyl hoặc pyrimidinyl. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl (chẳng hạn như nhóm pyridinyl hoặc pyrimidinyl) không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ C_1 - C_4 alkyl, halo, haloalkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, và $-OR$, trong đó R là hydro hoặc C_1 - C_4 alkyl. Theo một số phương án, nhóm azetidinyl được thế bằng nhóm oxo. Theo một số phương án, nhóm azetidinyl được thế bằng hai nhóm halo (ví dụ, flo). Theo một số phương án, nhóm azetidinyl được thế bằng một nhóm mà là $-(CR^cR^d)_p-Y$, trong đó p bằng 0 và Y là $-OR$, trong đó R là aryl mà có thể được thế tùy ý. Theo một số phương án, R là phenyl không được thế. Theo một số phương án, R là phenyl được thế bằng một nhóm halo (ví dụ, flo). Theo một số phương án, nhóm azetidinyl được thế bằng hai phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl (ví dụ, metyl) và $-(CR^cR^d)_p-Y$, trong đó p bằng 0 và Y là $-OR$, trong đó R là hydro.

Theo một số phương án, R^4 và R^5 kết hợp cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm dị vòng hai vòng ngưng tụ. Ví dụ như, theo một số phương án, R^4 và R^5 kết hợp cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm 3-azabixclo[3.1.0]hexan-3-yl hoặc nhóm isoindolinyl, mỗi nhóm này có thể được thế tùy ý.

Theo một số phương án, R^4 và R^5 kết hợp cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm dị vòng spiro. Ví dụ như, theo một số phương án, R^4 và R^5 kết hợp cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl hoặc nhóm 2,6-điazaspiro[3.3]heptan-2-yl.

Theo một số phương án, R^6 là hydro.

Theo khía cạnh khác, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ic):

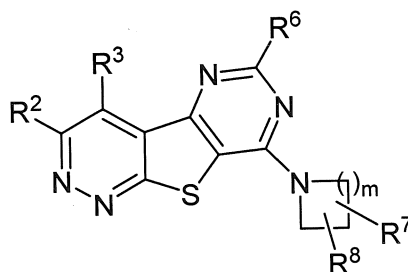


(Ic)

hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

R^2 được chọn từ C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -haloalkyl, halo, và $-OR^b$.

Theo khía cạnh khác, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Id):



(Id)

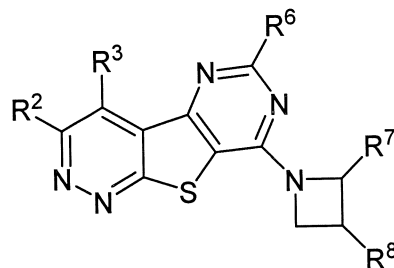
hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

R^7 được chọn từ hydro, C_1 - C_4 alkyl, và halo;

R^8 là aryl, heteroaryl, aryloxy, hoặc heteroaryloxy được thể tùy ý; và

m bằng 1, 2, hoặc 3.

Theo khía cạnh khác, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ie):



(Ie)

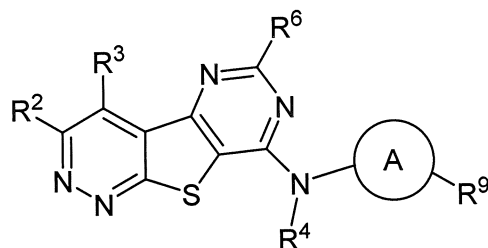
hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

R^7 được chọn từ hydro, C_1 - C_4 alkyl và halo; và

R^8 là aryl hoặc heteroaryl được thế tùy ý.

Theo một số phương án, R^8 là phenyl được thế tùy ý.

Theo khía cạnh khác, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (If):



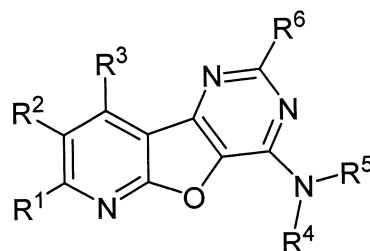
(If)

hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

A là xycloalkyl hoặc dị vòng có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh; và

R^9 là aryl hoặc heteroaryl được thế tùy ý.

Theo khía cạnh khác, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ig):



(Ig)

hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

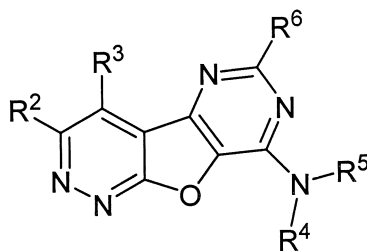
R^1 là C_1 - C_4 -alkyl;

R^2 được chọn từ hydro và halo; và

R^3 là C_1 - C_4 -alkyl.

Theo một số phương án, R^1 là methyl, R^2 là clo, và R^3 là methyl.

Theo khía cạnh khác, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ih):



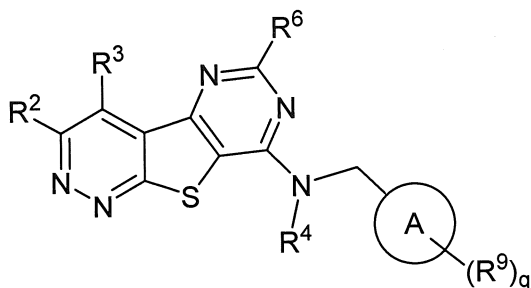
(Ih)

hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

R^2 là C_1 - C_4 -alkyl; và

R^3 là C_1 - C_4 -alkyl.

Theo khía cạnh khác, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ii):



(Ii)

hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

A được chọn từ aryl, xycloalkyl, heteroxyclyl hoặc heteroaryl;

q bằng 1, 2 hoặc 3; và

mỗi R^9 độc lập được chọn từ alkyl, halo, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, aminoalkyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxyclyl, sulfanyl, $-(CR^dR^d)_p-Y$, $-OR$, $-SR$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-NR_2$, $-C(O)NR_2$, và $-S(O)_2NR_2$, mỗi nhóm này có thể được thế tùy ý.

Theo một số phương án, A được chọn từ phenyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh có một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S và O, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S.

Theo một số phương án, A là phenyl, và mỗi R^9 độc lập được chọn từ halo (ví

dụ, flo hoặc clo); hydroxyalkyl (ví dụ, hydroxy- C_1 - C_6 -alkyl, ví dụ, hydroxyisopropyl chẳng hạn như 2-hydroxyisopropyl, hoặc hydroxypentanyl chẳng hạn như 3-hydroxypentan-3-yl); alkoxyalkyl (ví dụ, C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, ví dụ, 1-metyl-1-metoxyletyl); aminoalkyl (ví dụ, amino- C_1 - C_4 -alkyl, ví dụ, 1-amino-1-metyletyl); nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S và O (ví dụ, thiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, imidazolyl, thiophenyl, pyrrolyl hoặc pyrazolyl); dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh có một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S và O (ví dụ, oxetanyl, morpholino hoặc piperazinyll); sulfanyl chẳng hạn như pentaflorsulfanyl; -OR trong đó R được chọn từ hydro, alkyl (ví dụ, C_1 - C_4 alkyl chẳng hạn như metyl), nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, S và O (ví dụ, pyridyl); -COR trong đó R được chọn từ dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh có một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N và O (ví dụ, azetidinyll, morpholino, piperidinyl, hoặc pyrrolidinyl), hoặc dị vòng hai vòng (ví dụ, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl); -C(O)NR₂ trong đó mỗi R độc lập được chọn từ hydro, alkyl (ví dụ, C_1 - C_4 alkyl chẳng hạn như metyl, etyl, isopropyl hoặc isobutyl), haloalkyl (ví dụ, C_1 - C_4 haloalkyl chẳng hạn như triflometyl, 2,2,2-trifloetyl hoặc 2,2,2-triflo-1-metyletyl), hydroxyalkyl (ví dụ, 3-hydroxy-1,2,2-trimetyl-propyl), aryl (ví dụ, phenyl), arylalkyl (ví dụ, benzyl), xycloalkyl (ví dụ, C_3 - C_6 xycloalkyl chẳng hạn như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl, hoặc xycloalkyl ngưng tụ chẳng hạn như 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl), và heteroalkyl (ví dụ, 2-metoxyletyl); và -SO₂R trong đó R là C_1 - C_4 alkyl (ví dụ, metyl); và trong đó mỗi nhóm alkyl, aryl, heteroaryl, dị vòng hoặc xycloalkyl tùy ý được thế tiếp, ví dụ, bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế.

Theo một số phương án, A là phenyl, và mỗi R⁹ độc lập được chọn từ C_1 - C_6 alkyl, halo, C_1 - C_6 hydroxyalkyl, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl, phenyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh có một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, -(CR^cR^d)_p-Y, -OR, -C(O)R, -C(O)NR₂, -SO₂R; mỗi Y độc lập được chọn từ C_3 - C_6 xycloalkyl, dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh có một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; p bằng 1; R^c

và R^d là hydro; mỗi R độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₆ alkyl, hydroxy, C₃-C₆ xycloalkyl, dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh có một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; và mỗi alkyl, phenyl, xycloalkyl, heteroxyclyl và heteroaryl độc lập không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, hydroxy, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, C₁-C₄ alkoxy và C₁-C₄ haloalkoxy.

Hợp chất đại diện có công thức (I) bao gồm, nhưng không giới hạn ở:

*N,N,3,4-tetramethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;*

*N-xyclohexyl-3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;*

*3,4-đimethyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;*

*3,4-đimethyl-8-(piperidin-1-yl)pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;*

*N-xyclobutyl-3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;*

*3,4-đimethyl-8-(pyrrolidin-1-yl)pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;*

*3,4-đimethyl-N-(1-(5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)azetidin-3-yl)pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;*

*8-(4-xyclopropylpiperazin-1-yl)-3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;*

*8-(azetidin-1-yl)-3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;*

*8-(3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;*

*1-(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)-N,N-đimethylpyrrolidin-3-amin;*

*N-(2-metoxetyl)-N,3,4-trimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;*

*6-(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;*

8-(3-(metoxymetyl)azetidín-1-yl)-3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

8-metyl-4-(pyrolidín-1-yl)pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidín;

4-(3,3-diflopyrolidín-1-yl)-8-metylpyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidín;

8-metyl-*N*-(1-(5-(triflometyl)pyrimidín-2-yl)azetidín-3-yl)pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidín-4-amin;

4-(azetidín-1-yl)-8-metylpyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidín;

6-(8-metylpyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidín-4-yl)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;

N-(1-(5-(triflometyl)pyrimidín-2-yl)azetidín-3-yl)pyrazino[2',3':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidín-4-amin;

8-(3,3-difloazetidín-1-yl)-3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

3,4-dimetyl-*N*-(1-(6-(triflometyl)pyridín-3-yl)azetidín-3-yl)pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

3,4-dimetyl-*N*-(1-phenylpyrolidín-3-yl)pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

3,4-dimetyl-8-(3-(pyridín-4-yl)azetidín-1-yl)pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

N-xyclopropyl-3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-(2-(4-metoxyphenyl)xyclopropyl)-3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-(3-flo-4-metoxybenzyl)-3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

3,4-dimetyl-8-(3-phenylpyrolidín-1-yl)pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

N-(4-(2-flopyridín-3-yl)benzyl)-3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-

c]pyridazin-8-amin;

8-(3-(4-flophenoxy)azetidīn-1-yl)-3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

8-(3-(2-flophenoxy)azetidīn-1-yl)-3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

8-(3-(3-flophenoxy)azetidīn-1-yl)-3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

3,4-dimetyl-8-(3-phenoxyazetidīn-1-yl)pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

1-(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)-3-metylazetidīn-3-ol;

1-(3-((3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino)azetidīn-1-yl)etan-1-on;

1-(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)azetidīn-3-on;

8-clo-*N*-(3,3-difloxylobutyl)-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-*N*-xyclopropyl-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

2-[4-[[8-clo-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol;

8-clo-*N*-(2,2-dimetylxcyclopropyl)-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-*N*-(2-etylxcyclopropyl)-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

4-(azetidīn-1-yl)-8-clo-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin;

8-clo-*N,N*,7,9-tetrametyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-*N*,7,9-trimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

- 8-clo-7,9-dimetyl-*N*-propyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;
- 8-clo-*N*-isobutyl-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;
- 8-clo-*N*-etyl-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;
- 8-clo-7,9-dimetyl-4-pyrolidin-1-yl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin;
- 8-clo-*N*-xyclobutyl-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;
- 8-clo-*N*-xyclopentyl-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;
- 8-clo-*N*-[2-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl]-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;
- 8-clo-*N*-(xyclobutylmetyl)-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;
- 8-clo-*N*-(3-metoxypopyl)-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;
- 8-clo-7,9-dimetyl-*N*-[(2-metylpyrimidin-5-yl)metyl]pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;
- N*-xyclobutyl-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;
- 7,9-dimetyl-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin;
- 2-[3-[[7,9-dimetylpyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol;
- N*-[1-(5-isopoxypyrimidin-2-yl)azetidin-3-yl]-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;
- N*-[1-(5-flopyrimidin-2-yl)azetidin-3-yl]-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;
- N*-[1-(2,5-diclo-4-pyridyl)azetidin-3-yl]-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

N-[2-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl]-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

N-xyclopropyl-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

N-[1-(5-flopyrimidin-2-yl)azetidin-3-yl]-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

1-[4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]xyclobutanol;

2-[4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol;

1-[3-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]xyclobutanol;

2-[3-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol;

N-xyclopropyl-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-xyclobutyl-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-xyclopentyl-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

3,4-dimetyl-*N*-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-(3,3-difloxyclobutyl)-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

3,4-dimetyl-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin;

2-[5-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-2-pyridyl]propan-2-ol;

N-[(3-flo-4-metoxy-phenyl)metyl]-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

2-[4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-

yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol;

N-(2-(4-metoxyphenyl)xyclopropyl)-3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-(3-flo-4-metoxybenzyl)-3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-(4-(2-flopyridin-3-yl)benzyl)-3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

1-(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)-3-metyl-azetidin-3-ol;

N-[1-(2,3-diflophenyl)pyrolidin-3-yl]-3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-[1-(3-clo-5-xyclopropyl-2-pyridyl)azetidin-3-yl]-3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-[1-(6-xyclopropyl-2-metyl-3-pyridyl)azetidin-3-yl]-3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-[1-(5-flopyrimidin-2-yl)azetidin-3-yl]-3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-[1-(2,5-diclo-4-pyridyl)azetidin-3-yl]-3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-[1-(5-xyclopropylpyrazin-2-yl)azetidin-3-yl]-3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

tert-butyl 3-[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]azetidin-1-carboxylat;

N-(azetidin-3-yl)-3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-[1-(5-isopropoxypyrimidin-2-yl)azetidin-3-yl]-3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-[[6-(diflometoxy)-3-pyridyl]metyl]-3,4-dimetyl-

pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-[[4-(xyclopropylmetoxy)-3-flo-phenyl]metyl]-3,4-dimetyl-
pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

3,4-dimetyl-*N*-[[4-(pentaflor-16-sulfanyl)phenyl]metyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

3,4-dimetyl-*N*-[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-[(3,4-dimetoxyphenyl)metyl]-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

1-(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)azetidín-3-amin;

N-[1-(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)azetidín-3-yl]axetamit;

N-[1-(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)azetidín-3-yl]pyridín-4-carboxamit;

1-(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)-3-metyl-azetidín-3-amin;

(3*R*)-1-(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)pyrolidín-3-amin;

2-[4-[1-[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]etyl]phenyl]propan-2-ol;

1-[4-[1-[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]etyl]phenyl]xyclobutanol;

1-[3-[[3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]xyclobutanol;

3-xyclopropyl-1-(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)azetidín-3-ol;

1-(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)azetidín-3-

carboxamit;

8-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl)-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

2-[5-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-2-pyridyl]propan-2-ol;

2-[4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4,5]thieno[1,2-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-3-flo-phenyl]propan-2-ol;

3,4-dimetyl-*N*-[[4-(morpholinometyl)phenyl]metyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

3,4-dimetyl-*N*-[[4-(2-pyridyl)phenyl]metyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

3,4-dimetyl-*N*-[[4-(2-pyridyloxy)phenyl]metyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

3,4-dimetyl-*N*-[[4-(4-metyl piperazin-1-yl)phenyl]metyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

2-[4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-2-flo-phenyl]propan-2-ol;

2-[4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]-1,1,1-triflo-propan-2-ol;

1-[4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]xyclobutanol;

2-[4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-3-flo-phenyl]butan-2-ol;

2-[4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]butan-2-ol;

2-[1-[4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]metyl]pyrolidin-2-yl]propan-2-ol;

3,4-dimetyl-*N*-[(4-piperazin-1-yl)phenyl]metyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-

c]pyridazin-8-amin;

N-[2-(3,4-*dflophenyl*)xyclopropyl]-3,4-*dimethyl*-
pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-[[4-[4-(2-metoxetyl)piperazin-1-yl]phenyl]metyl]-3,4-*dimethyl*-
pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-[(2,6-*dflo*-4-metoxy-phenyl)metyl]-3,4-*dimethyl*-
pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

[4-[[[(3,4-*dimethyl*pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-
yl)amino]metyl]phenyl]-pyrolidin-1-yl-metanon;

[4-[[[(3,4-*dimethyl*pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-
yl)amino]metyl]phenyl]-morpholino-metanon;

[4-[[[(3,4-*dimethyl*pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-
yl)amino]metyl]phenyl]-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)metanon;

[4-[[[(3,4-*dimethyl*pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-
yl)amino]metyl]phenyl]-(1-piperidyl)metanon;

3-azabixclo[3.1.0]hexan-3-yl-[4-[[[(3,4-
*dimethyl*pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-
yl)amino]metyl]phenyl]metanon;

[4-[[[(3,4-*dimethyl*pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-
yl)amino]metyl]phenyl]-[3-(metoxymetyl)azetidin-1-yl]metanon;

[4-[[[(3,4-*dimethyl*pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-
yl)amino]metyl]phenyl]-[(3*S*)-3-flopyrolidin-1-yl]metanon;

[4-[[[(3,4-*dimethyl*pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-
yl)amino]metyl]phenyl]-[(3*R*)-3-flopyrolidin-1-yl]metanon;

(4,4-*dflo*-1-piperidyl)-[4-[[[(3,4-*dimethyl*pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-
c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]metanon;

azetidin-1-yl-[4-[[[(3,4-*dimethyl*pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-
yl)amino]metyl]phenyl]metanon;

N-xyclopropyl-4-[[[(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-*N*-metyl-benzamit;

N-xyclopropyl-4-[[[(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]benzamit;

(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-[4-[[[(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]metanon;

N-[(4-metoxyphenyl)metyl]-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-[(3,5-diflo-4-metoxy-phenyl)metyl]-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

2-[4-[[[(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)-metyl-amino]metyl]phenyl]propan-2-ol;

2-[1-[[[(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]propan-2-ol;

N-(3-flo-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl)-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

metyl 1-[[[(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-carboxylat;

2-((1-(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)azetid-3-yl)amino)nicotinonitril;

2-[2-(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)isoindolin-5-yl]propan-2-ol;

1-xyclopropyl-1-[4-[[[(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]etanol;

3-[4-[[[(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]pentan-3-ol;

4-[[[(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-*N*-metyl-benzamit;

3,4-dimetyl-*N*-[[6-(triflometyl)-3-pyridyl]metyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-[(4,6-dimetyl-3-pyridyl)metyl]-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-[(5,6-dimetyl-3-pyridyl)metyl]-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-*N*-(1-metylxcyclopropyl)benzamid;

N-xcyclobutyl-4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]benzamid;

4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-*N*-(3-floxcyclobutyl)benzamid;

N-(3,3-difloxcyclobutyl)-4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]benzamid;

N-xcyclopentyl-4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]benzamid;

4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-*N*-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)benzamid;

4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-*N*-isopropyl-benzamid;

(3,3-difloazetidīn-1-yl)-[4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]metanon;

4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]benzamid;

4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-*N*-(3-hydroxy-1,2,2-trimetyl-propyl)benzamid;

N-xcyclohexyl-4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]benzamid;

N-(4,4-dimetylxyclohexyl)-4-[[3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]benzamid;

N-[1-(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)azetidín-3-yl]-2,3-diflo-pyridín-4-amin;

N-[2-(3,5-diclo-2-pyridyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl]-3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-[2-(3-clo-5-flo-2-pyridyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl]-3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-[2-(5-clo-3-flo-2-pyridyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl]-3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

3,4-dimetyl-*N*-[2-(5-metylpyrimidín-2-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

3,4-dimetyl-*N*-[2-[(2-metylpyrimidín-5-yl)metyl]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

3,4-dimetyl-*N*-[2-[[2-(triflometyl)pyrimidín-5-yl]metyl]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

1-[6-[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl]-3,3,3-triflo-propan-1-on;

[6-[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl]-tetrahydropyran-4-yl-metanon;

1-[6-[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl]hexan-1-on;

2-[1-(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)pyrolidín-3-yl]propan-2-ol;

[6-[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl]-[4-(triflometyl)phenyl]metanon;

1-(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)-*N*-[4-(triflometyl)phenyl]pyrolidín-3-carboxamid;

1-(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)-*N*-(2-pyridyl)pyrrolidin-3-carboxamit;

2-[5-[(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]methyl]-2-flo-phenyl]propan-2-ol;

N-xyclopropyl-5-[(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]methyl]-2-flo-benzamit;

N-xyclobutyl-5-[(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]methyl]-2-flo-benzamit;

N-xyclopentyl-5-[(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]methyl]-2-flo-benzamit;

5-[(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]methyl]-2-flo-*N*-isopropyl-benzamit;

5-[(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]methyl]-2-flo-*N*-isobutyl-benzamit;

N-(2,2-dimethylxyclopropyl)-5-[(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]methyl]-2-flo-benzamit;

5-[(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]methyl]-2-flo-*N*-[(1*R*)-2,2,2-triflo-1-methyl-etyl]benzamit;

5-[(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]methyl]-2-flo-*N*-(3-floxyclobutyl)benzamit;

N-(3,3-difloxyclobutyl)-5-[(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]methyl]-2-flo-benzamit;

5-[(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]methyl]-2-flo-*N*-(3-hydroxy-1,2,2-trimethyl-propyl)benzamit;

5-[(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]methyl]-2-flo-*N*-(2-metoxetyl)benzamit;

5-[(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]methyl]-2-flo-*N*-methyl-benzamit;

2-[2-clo-4-[[3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]methyl]phenyl]propan-2-ol;

2-[3-clo-4-[[3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]methyl]phenyl]propan-2-ol;

3,4-dimethyl-*N*-[[4-(2-thienyl)phenyl]methyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

3,4-dimethyl-*N*-[[4-(1H-pyrol-2-yl)phenyl]methyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

3,4-dimethyl-*N*-[[4-(1-methylpyrazol-3-yl)phenyl]methyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

3,4-dimethyl-*N*-[[4-(2-methylpyrazol-3-yl)phenyl]methyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

4-[3-(metoxymethyl)azetidin-1-yl]-7,9-dimethyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin;

6-(7,9-dimethylpyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;

4-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7,9-dimethyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin;

4-(azetidin-1-yl)-7,9-dimethyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin;

4-(3,3-difloazetidin-1-yl)-7,9-dimethyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin;

7,9-dimethyl-4-pyrolidin-1-yl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin;

N-xyclobutyl-7,9-dimethyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

7,9-dimethyl-4-[3-(4-pyridyl)azetidin-1-yl]pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin;

N-[2-(4-methoxyphenyl)xyclopropyl]-7,9-dimethyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

N-[[6-(diflometoxy)-3-pyridyl]metyl]-7,9-dimetyl-
pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

7,9-dimetyl-*N*-[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-
d]pyrimidin-4-amin;

7,9-dimetyl-*N*-[(2-metylpyrimidin-5-yl)metyl]pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-
d]pyrimidin-4-amin;

2-[4-[[[(7,9-dimetylpyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-
yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol;

7,9-dimetyl-*N*-[1-[5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]azetidin-3-
yl]pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

1-[4-[3-[(7,9-dimetylpyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-
yl)amino]azetidin-1-yl]-2-pyridyl]xyclobutanol;

3-clo-4-metyl-8-pyrolidin-1-yl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

3-clo-*N*-xyclobutyl-4-metyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-
amin;

3-clo-*N*-[[6-(diflometoxy)-3-pyridyl]metyl]-4-metyl-
pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

3-clo-*N*-[(3-flo-4-metoxi-phenyl)metyl]-4-metyl-
pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

2-[4-[[[(3-clo-4-metyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-
yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol;

3-clo-4-metyl-*N*-[1-[5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]azetidin-3-
yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

8-clo-9-metyl-4-pyrolidin-1-yl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin;

8-clo-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-
d]pyrimidin;

1-(8-clo-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)azetidin-3-
carbonitril;

8-clo-4-[3-(metoxymetyl)azetidin-1-yl]-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin;

4-(3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-8-clo-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin;

8-clo-4-(3-flopyrolidin-1-yl)-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin;

4-(azetidin-1-yl)-8-clo-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin;

6-(8-clo-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;

8-clo-4-(3,3-đifloazetidin-1-yl)-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin;

8-clo-9-metyl-4-[3-(4-pyridyl)azetidin-1-yl]pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin;

8-clo-*N*-[1-(5-flopyrimidin-2-yl)azetidin-3-yl]-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-9-metyl-*N*-(1-metylxcyclopropyl)pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-*N*-(2,2-đimetylxcyclopropyl)-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-*N*-xyclobutyl-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

4-[[[(8-clo-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]metyl]-*N,N*-đimetyl-benzamit;

8-clo-*N*-[(3,5-đimetoxyphenyl)metyl]-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-*N*-[1-(2,5-điclo-4-pyridyl)azetidin-3-yl]-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-9-metyl-*N*-[[4-(morpholinometyl)phenyl]metyl]pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-*N*-[(2,2-dimetyl-3H-benzofuran-5-yl)metyl]-9-metyl-
pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-*N*-(1,3-dihydroisobenzofuran-5-ylmetyl)-9-metyl-
pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-*N*-(6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-ylmetyl)-9-metyl-
pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-*N*-[2-(4-metoxypheñyl)xyclopropyl]-9-metyl-
pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-9-metyl-*N*-[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-
d]pyrimidin-4-amin;

8-clo-9-metyl-*N*-[(2-metylpyrimidin-5-yl)metyl]pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-
d]pyrimidin-4-amin;

1-[4-[3-[(8-clo-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-
yl)amino]azetidin-1-yl]-2-pyridyl]xyclobutanol;

2-[4-[[[(8-clo-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-
yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol;

8-clo-7,9-dimetyl-*N*-[1-[5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]azetidin-3-
yl]pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-7,9-dimetyl-4-pyrolidin-1-yl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin;

8-clo-*N*-xyclobutyl-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-
amin;

8-clo-*N*-(3,3-difloxclobutyl)-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-
d]pyrimidin-4-amin;

8-clo-*N*-xyclopropyl-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-
amin;

8-clo-*N*-xyclopentyl-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-
amin;

8-clo-*N*-[2-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl]-7,9-dimetyl-

pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-7,9-dimetyl-*N*-[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-*N*-(xyclobutylmetyl)-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-*N*-(3-metoxypopyl)-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

2-[4-[[[(8-clo-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)amino)metyl]phenyl]propan-2-ol;

8-clo-7,9-dimetyl-*N*-[(2-metylpyrimidin-5-yl)metyl]pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-*N*-[(3-flo-4-metoxi-phenyl)metyl]-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-7,9-dimetyl-4-pyrolidin-1-yl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin;

8-clo-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin;

1-(8-clo-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)azetidin-3-carbonitril;

4-(3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-8-clo-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin;

8-clo-4-(3-flopyrolidin-1-yl)-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin;

4-(azetidin-1-yl)-8-clo-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin;

6-(8-clo-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;

8-clo-4-(3,3-difloazetidin-1-yl)-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin;

8-clo-7,9-dimetyl-4-[3-(4-pyridyl)azetidin-1-yl]pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin;

8-clo-*N*-[1-(5-flopyrimidin-2-yl)azetidin-3-yl]-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-7,9-dimetyl-*N*-(1-metylxcyclopropyl)pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-*N*-(2,2-dimetylxcyclopropyl)-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-*N*-xyclobutyl-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-*N*-[(3,4-dimetoxyphenyl)metyl]-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-*N*-[(4-imidazol-1-ylphenyl)metyl]-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-7,9-dimetyl-*N*-[[4-(morpholinometyl)phenyl]metyl]pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-*N*-[(2,2-dimetyl-3H-benzofuran-5-yl)metyl]-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-7,9-dimetyl-*N*-[(2-metylpyrimidin-5-yl)metyl]pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-7,9-dimetyl-*N*-[1-[5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]azetidin-3-yl]pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-7,9-dimetyl-*N*-(tetrahydrofuran-3-ylmetyl)pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-*N*-(3,3-difloxclobutyl)-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-*N*-xcyclopropyl-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

1-[4-[[[(8-clo-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]metyl]phenyl]xyclobutanol;

1-[3-[[[(8-clo-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]metyl]phenyl]xyclobutanol;

2-[4-[[[(8-clo-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]metyl]-2-flo-phenyl]propan-2-ol;

2-[4-[[[(8-clo-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]metyl]-3-flo-phenyl]propan-2-ol;

2-[4-[[[(3-metoxi-4-metyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol;

3-metoxi-4-metyl-8-pyrolidin-1-yl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

3-metoxi-4-metyl-*N*-[1-[5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]azetidin-3-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

8-clo-*N*-(2,2-dimetylxcyclopropyl)-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-*N*-(2-etylxcyclopropyl)-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-7,9-dimetyl-*N*-propyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-*N*-isobutyl-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

8-clo-*N*-etyl-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

2-[3-[[[(8-clo-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol;

N-[1-(5-flopyrimidin-2-yl)azetidin-3-yl]-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

N-[1-(2,5-diclo-4-pyridyl)azetidin-3-yl]-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin;

7,9-dimetyl-*N*-[1-[5-(triflometyl)pyrazin-2-yl]azetidīn-3-yl]pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidīn-4-amin;

7,9-dimetyl-*N*-[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidīn-4-amin;

N-xyclobutyl-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidīn-4-amin;

N-[2-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl]-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidīn-4-amin;

N-xyclopropyl-7,9-dimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidīn-4-amin;

7,9-dimetyl-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidīn;

1-[4-[[3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]xyclobutanol;

2-[4-[[3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol;

1-[3-[[3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]xyclobutanol;

2-[3-[[3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol;

N-xyclopropyl-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-xyclobutyl-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-xyclopentyl-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

3,4-dimetyl-*N*-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-(3,3-difloxyclobutyl)-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

3,4-dimetyl-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin;

2-[5-[[[(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-2-pyridyl]propan-2-ol;

N-[(4-metoxypheñyl)metyl]-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-[(2,6-diflo-4-metoxypheñyl)metyl]-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-[(3,5-diflo-4-metoxypheñyl)metyl]-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

2-[4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]-1,1,1-triflo-propan-2-ol;

N-[1-(3,4-diflophenyl)azetiđin-3-yl]-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

2-clo-*N*-xyclopropyl-4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]benzamid;

N-[1-(3,5-diclo-2-pyriđyl)azetiđin-3-yl]-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-[1-(5-clo-3-flo-2-pyriđyl)azetiđin-3-yl]-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

2-clo-*N*-xyclobutyl-4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]benzamid;

2-clo-*N*-xyclopentyl-4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]benzamid;

2-clo-4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-*N*-isopropyl-benzamid;

2-clo-*N*-(2,2-dimetylxcyclopropyl)-4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]benzamid;

2-clo-4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]benzamid;

2-clo-4-[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-*N*-(3-floxyglobutyl)benzamid;

2-clo-*N*-(3,3-difloxyglobutyl)-4-[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]benzamid;

2-clo-4-[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-*N*-[1-[1-(hydroxymetyl)xyklopropyl]etyl]benzamid;

2-clo-4-[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-*N*-(2-metoksyetyl)benzamid;

2-clo-4-[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-*N*-metyl-benzamid;

3,4-dimetyl-*N*-[(4-thiazol-2-ylphenyl)metyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

3,4-dimetyl-*N*-[(3-pyrimidin-2-ylphenyl)metyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

3,4-dimetyl-*N*-[(3-pyrazol-1-ylphenyl)metyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

8-[(3*S*)-3-[(2-clo-4-pyridyl)oxy]pyrolidin-1-yl]-3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

3,4-dimetyl-8-[(3*S*)-3-[(2-metyl-4-pyridyl)oxy]pyrolidin-1-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

3,4-dimetyl-8-[(3*S*)-3-[[2-(triflometyl)-4-pyridyl]oxy]pyrolidin-1-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

3,4-dimetyl-8-[(3*S*)-3-(3-pyridyloxy)pyrolidin-1-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

5-[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)(metyl)amino]metyl]-2-flo-*N*-metyl-benzamid;

2-[4-[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-2-metyl-phenyl]propan-2-ol;

2-[4-[[3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]methyl]-3-methyl-phenyl]propan-2-ol;

8-[(3*R*)-3-[(2-*clo*-4-pyridyl)oxy]pyrrolidin-1-yl]-3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

3,4-dimethyl-8-[(3*R*)-3-[[2-(triflometyl)-4-pyridyl]oxy]pyrrolidin-1-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

3,4-dimethyl-8-[(3*R*)-3-[(2-metyl-4-pyridyl)oxy]pyrrolidin-1-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

3-[(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]-1-(4-flophenyl)xyclobutanol;

3,4-dimethyl-8-[(3*R*)-3-(3-pyridyloxy)pyrrolidin-1-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

3,4-dimethyl-*N*-[[4-(1-methylpyrol-2-yl)phenyl]methyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-[[4-(2,4-dimethylpyrazol-3-yl)phenyl]methyl]-3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-[[4-(2-ethylpyrazol-3-yl)phenyl]methyl]-3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-[[2-*flo*-4-(2-methylpyrazol-3-yl)phenyl]methyl]-3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

3,4-dimethyl-*N*-[(4-pyrazol-1-ylphenyl)methyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

8-[4-[(2-*clo*-4-pyridyl)oxy]-1-piperidyl]-3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

8-[3-[(2-*clo*-4-pyridyl)oxymethyl]pyrrolidin-1-yl]-3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

8-[3-[(2-*clo*-4-pyridyl)oxymethyl]azetidin-1-yl]-3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

8-[3-[(2-clo-4-pyridyl)oxy]azetidín-1-yl]-3,4-dimetyl-
pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

3,4-dimetyl-8-(3-pyrazin-2-yloxyazetidín-1-yl)pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-
c]pyridazin;

8-[3-[(4,6-dimetyl-3-pyridyl)oxy]azetidín-1-yl]-3,4-dimetyl-
pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

1,1,1,3,3,3-hexadoteri-2-[4-[[3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-
c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol;

2-[(3*R*)-1-(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-
yl)pyrolidín-3-yl]propan-2-ol;

2-[(3*S*)-1-(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-
yl)pyrolidín-3-yl]propan-2-ol;

5-[1-(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)azetidín-3-
yl]oxypyridín-2-carbonitril;

3,4-dimetyl-8-[3-(3-pyridyloxy)azetidín-1-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-
c]pyridazin;

3,4-dimetyl-8-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)oxyazetidín-1-
yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

3,4-dimetyl-8-[(3*S*,4*R*)-3-metyl-4-[(2-metyl-4-pyridyl)oxy]pyrolidín-1-
yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

3,4-dimetyl-8-[(3*S*)-3-(2-pyridyloxy)pyrolidín-1-
yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

3,4-dimetyl-8-[(3*S*)-3-[[5-(triflometyl)-2-pyridyl]oxy]pyrolidín-1-
yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

3,4-dimetyl-8-[(3*S*)-3-pyrazin-2-yloxypyrolidín-1-
yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

3,4-dimetyl-8-[(3*S*)-3-[[6-(triflometyl)-3-pyridyl]oxy]pyrolidín-1-
yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

4-[(3*S*)-1-(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)pyrrolidin-3-yl]oxybenzonitril;

3,4-dimethyl-8-[(3*S*)-3-[(6-methyl-3-pyridyl)oxy]pyrrolidin-1-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

3,4-dimethyl-8-[(2*R*,4*S*)-2-methyl-4-[(2-methyl-4-pyridyl)oxy]pyrrolidin-1-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

3,4-dimethyl-8-[3-(4-pyridyloxy)-3-(trifluoromethyl)pyrrolidin-1-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin;

N-[[4-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)phenyl]methyl]-3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

2-[4-[[[(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]methyl]-3-fluorophenyl]-2-methylpropan-1-ol];

2-[4-[didoteri-[(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]methyl]phenyl]propan-2-ol];

3,4-dimethyl-*N*-[[4-[1-methyl-1-(trifluoromethoxy)ethyl]phenyl]methyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-[[4-(1-amino-1-methyl-ethyl)phenyl]methyl]-3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-[(1,1-dimethyl-3*H*-isobenzofuran-5-yl)methyl]-3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

2-[4-[[[(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]methyl]phenyl]propan-1,2-diol];

3,4-dimethyl-*N*-[[4-(oxetan-3-yl)phenyl]methyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

2-[4-[[[(3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]methyl]phenyl]-2-methylpropan-1-ol];

[8-[[4-(2-hydroxypropan-2-yl)benzyl]amino]-4-methyl-

pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-3-yl]metyl axetat; và

2-[4-[[[3-(hydroxymetyl)-4-metyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]amino]metyl]phenyl]propan-2-ol,

hoặc muối được dụng của chúng.

Tên hợp chất được gán bằng cách sử dụng thuật toán gọi tên Struct=Name là một phần của CHEMDRAW® ULTRA v. 12.0.

Hợp chất có thể tồn tại ở dạng chất đồng phân lập thể trong đó có tâm bất đối hoặc không đối xứng. Chất đồng phân lập thể là "*R*" hoặc "*S*" tùy thuộc vào cấu hình của phần tử thể xung quanh nguyên tử cacbon bất đối. Thuật ngữ "*R*" và "*S*" dùng trong bản mô tả này là các cấu hình như được xác định trong IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, in Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. Sáng chế bao hàm nhiều chất đồng phân lập thể khác nhau và hỗn hợp của chúng và chúng được bao gồm một cách cụ thể trong phạm vi của sáng chế. Chất đồng phân lập thể bao gồm chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang, và hỗn hợp của chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang. Chất đồng phân lập thể cụ thể của hợp chất có thể được điều chế bằng cách tổng hợp từ các nguyên liệu ban đầu có trên thị trường mà chứa tâm bất đối hoặc không đối xứng hoặc bằng cách điều chế hỗn hợp triệt quang theo phương pháp phân giải đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các phương pháp phân giải này được lấy ví dụ bằng cách (1) gán hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh với chất phụ trợ bất đối, tách hỗn hợp thu được của chất đồng phân không đối quang bằng cách tái kết tinh hoặc sắc ký và sự thoát ra tùy ý của sản phẩm tinh khiết quang học từ chất phụ trợ như được mô tả trong Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th edition (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England, hoặc (2) tách trực tiếp hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh quang học trên cột sắc ký bất đối hoặc (3) phương pháp tái kết tinh phân đoạn.

Cần hiểu rằng hợp chất có thể mang các dạng hữ biến, cũng như là các chất đồng phân hình học, và chúng cũng cấu thành phương án của sáng chế.

Sáng chế cũng bao gồm hợp chất được gán nhãn đồng vị, mà giống với các

hợp chất được nêu trong công thức (I), nhưng thực tế là một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có nguyên tử khối hoặc số khối khác với nguyên tử khối hoặc số khối thường được tìm thấy trong tự nhiên. Ví dụ về chất đồng vị thích hợp để kết hợp trong hợp chất theo sáng chế là hydro, carbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo, và clo, chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở lần lượt là ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , và ^{36}Cl . Sự thế bằng chất đồng vị nặng hơn chẳng hạn như đơteri, tức là ^2H , có thể mang lại lợi ích trị liệu nhất định bắt nguồn từ độ ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ như thời gian bán thải in vivo tăng lên hoặc yêu cầu lưu trữ giảm và, do đó, có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Hợp chất có thể kết hợp chất đồng vị phát positron cho các nghiên cứu chụp ảnh y khoa và chụp xạ hình cắt lớp phát positron (positron-emitting tomography - PET) để xác định sự phân bố của các thụ thể. Chất đồng vị phát positron thích hợp mà có thể được kết hợp trong hợp chất có công thức (I) là ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , và ^{18}F . Hợp chất được gắn nhãn đồng vị có công thức (I) có thể thường được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hoặc bằng các quy trình tương tự với các quy trình được mô tả trong các Ví dụ kèm theo bằng cách sử dụng chất phản ứng được gắn nhãn đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được gắn nhãn đồng vị.

Theo các phương án nhất định, trong hợp chất có công thức (I), nguyên tử hydro bất kỳ có thể là đơteri. Theo các phương án nhất định, R^1 là đơteri. Theo các phương án nhất định, R^3 là đơteri. Theo các phương án nhất định, R^6 là đơteri. Theo các phương án nhất định, R^4 là hydro và R^5 là $-(\text{CR}^c\text{R}^d)_n-\text{Y}$, trong đó R^c là đơteri và R^d là đơteri. Theo các phương án nhất định, R^4 là hydro và R^5 là $-(\text{CR}^c\text{R}^d)_n-\text{Y}$, n bằng 1, và Y là phenyl mà được thế bằng nhóm $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-hydroxyalkyl}$ hoặc $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkoxy-C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, trong đó ít nhất một hydro của nhóm $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-hydroxyalkyl}$ hoặc $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkoxy-C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$ là đơteri.

a. Muối được dụng

Hợp chất được bộc lộ có thể tồn tại ở dạng muối được dụng. Thuật ngữ "muối được dụng" dùng để chỉ muối hoặc ion lưỡng tính của hợp chất mà tan trong nước hoặc dầu hoặc có thể phân tán được, thích hợp để điều trị rối loạn mà không gây độc, gây kích thích, và đáp ứng dị ứng quá mức, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý

và hữu hiệu cho mục đích dự kiến của chúng. Muối này có thể được điều chế trong quá trình phân lập và tinh chế cuối cùng của hợp chất hoặc riêng rẽ bằng cách cho nhóm amino của hợp chất phản ứng với axit thích hợp. Ví dụ như, hợp chất có thể được hòa tan trong dung môi thích hợp, chẳng hạn như nhưng không giới hạn ở metanol và nước và được xử lý bằng ít nhất một đương lượng của axit, như axit clohydric. Muối thu được có thể kết tủa và được tách ra bằng cách lọc và được làm khô trong áp suất giảm. Theo cách khác, dung môi và axit dư có thể được loại bỏ trong áp suất giảm để thu được muối. Muối đại diện bao gồm axetat, adipat, alginat, xitrat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, butyrat, camphorat, camphorsulfonat, điglucolat, glyxerophosphat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, format, isethionat, fumarat, lactat, maleat, metansulfonat, naphtylsulfonat, nicotinat, oxalat, pamoat, pectinat, persulfat, 3-phenylpropionat, picrat, oxalat, maleat, pivalat, propionat, succinat, tartrat, tricloaxetat, trifloaxetat, glutamat, para-toluensulfonat, undecanoat, clohydric, bromhydric, sulfuric, phosphoric và dạng tương tự. Nhóm amino của hợp chất cũng có thể được tạo bậc bốn bằng alkyl clorua, bromua và iodua chẳng hạn như metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, lauryl, myristyl, stearyl và dạng tương tự.

Muối cộng bazơ có thể được điều chế trong quá trình tách và tinh chế cuối cùng của hợp chất được bộc lộ bằng phản ứng của nhóm carboxyl với bazơ thích hợp chẳng hạn như hydroxit, cacbonat, hoặc bicacbonat của cation kim loại chẳng hạn như lithi, natri, kali, canxi, magie, hoặc nhôm, hoặc amin bậc một, bậc hai, hoặc bậc ba hữu cơ. Muối amin bậc bốn có thể được điều chế, chẳng hạn như các chất có nguồn gốc từ metylamin, dimetylamin, trimetylamin, trietylamin, dietylamin, etylamin, tributylamin, pyridin, *N,N*-dimetylanilin, *N*-metylpiperidin, *N*-metylmorpholin, đixyclohexylamin, procain, dibenzylamin, *N,N*-dibenzylphenetylamin, 1-ephénamin và *N,N'*-dibenzyletylendiamin, etylendiamin, etanolamin, dietanolamin, piperidin, piperazin, và dạng tương tự.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể là muối hydroclorua hoặc muối dihydroclorua. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể là muối trifloaxetat.

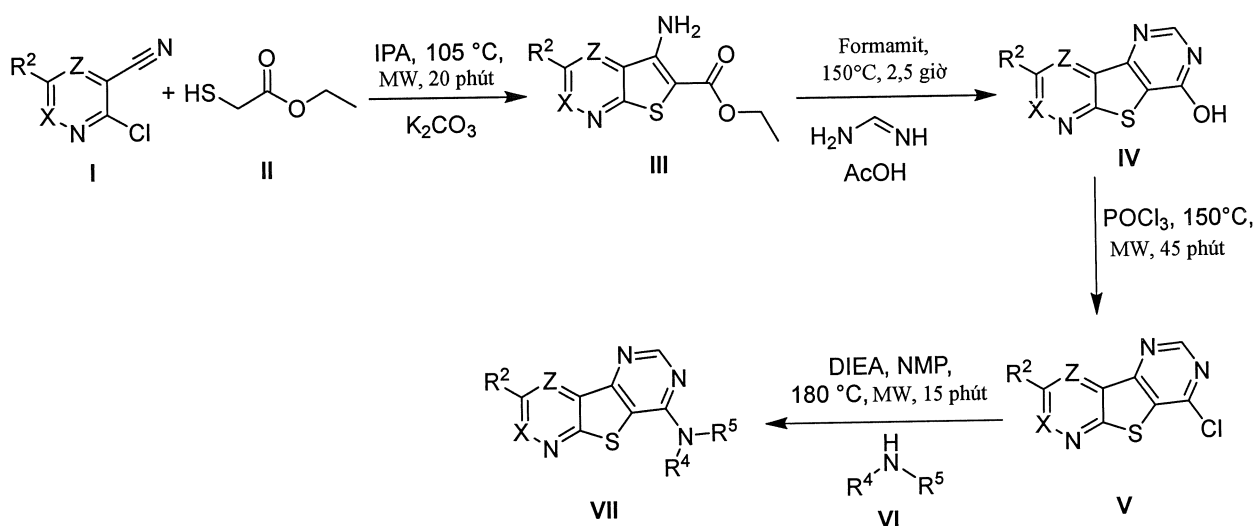
b. Phương pháp tổng hợp chung

Hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng các quy trình tổng hợp hoặc bằng các quy trình chuyển hóa. Điều chế hợp chất bằng các quy trình chuyển hóa bao gồm các quy trình xảy ra trong cơ thể người hoặc động vật (*in vivo*) hoặc các quy trình xảy ra *in vitro*.

Các chữ viết tắt mà được sử dụng trong phần mô tả của các Sơ đồ dưới đây là: IPA là rượu isopropyl; AcOH là axit axetic; DCE là 1,2-đicloetan; DIEA là *N,N*-diisopropyletylamin; HATU là 1-[bis(đimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxid hexaflophosphat; MeOH là metanol; NMP là *N*-metyl-2-pyrolidon; và MW là vi sóng (khi đề cập đến bình phản ứng vi sóng).

Hợp chất có công thức (I), cụ thể là hợp chất có công thức (Ia), có thể được tổng hợp như thể hiện trong Sơ đồ 1.

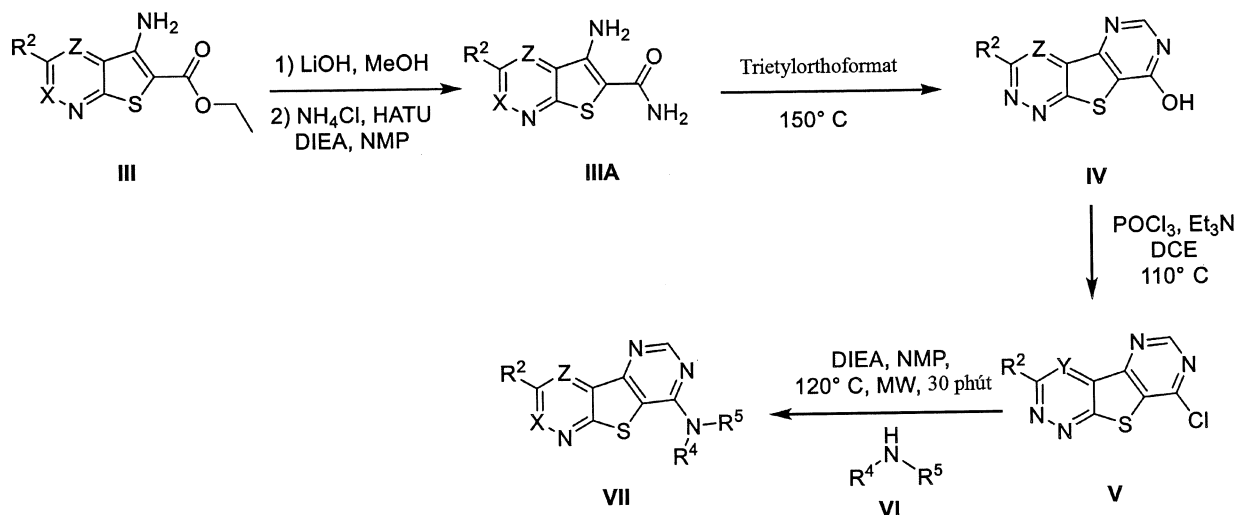
Sơ đồ 1



Như thể hiện trong Sơ đồ 1, phản ứng của hợp chất I và etyl thioglycolat II có thể tạo ra hợp chất III. Phản ứng của hợp chất III với formamidin axetat tạo ra hợp chất IV, và phản ứng với phospho oxyclorua tạo ra hợp chất V. Việc ghép nối của hợp chất V với hợp chất amin thích hợp VI tạo ra hợp chất VII, mà tương ứng với hợp chất có công thức (I) trong đó R⁶ là hydro.

Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được tổng hợp như thể hiện trong Sơ đồ 2.

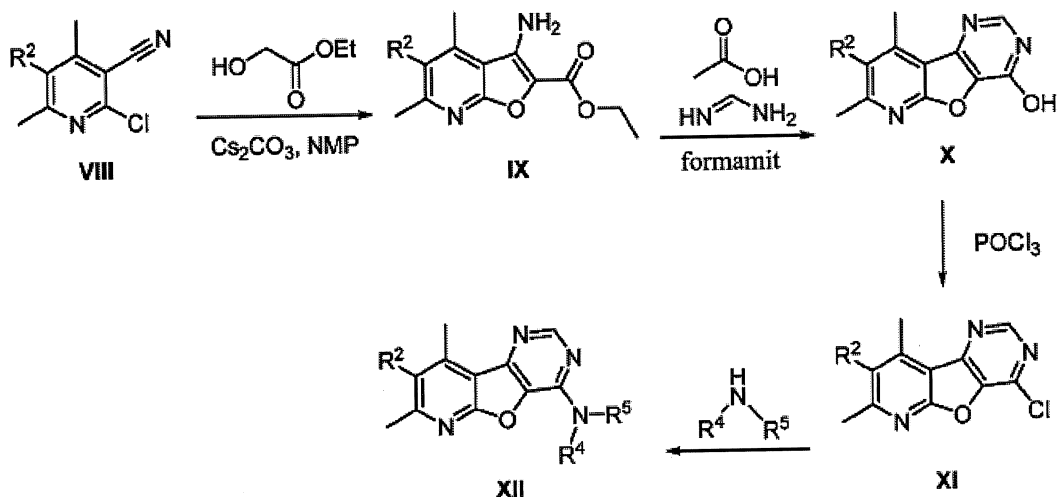
Sơ đồ 2



Như thể hiện trong Sơ đồ 2, phản ứng của hợp chất **III** với bazơ sau đó là việc ghép nối của amoni clorua với tác nhân ghép nối chẳng hạn như HATU tạo ra hợp chất **IIIA**, và phản ứng với triethyl orthoformat tạo ra hợp chất **IV**. Phản ứng với phospho oxyclohua tạo ra hợp chất **V**, và việc ghép nối của hợp chất **V** với hợp chất amin thích hợp **VI** tạo ra hợp chất **VII**, mà tương ứng với hợp chất có công thức (I) trong đó R⁶ là hydro.

Hợp chất có công thức (I), cụ thể là hợp chất có công thức (Ig), có thể được tổng hợp như thể hiện trong Sơ đồ 3.

Sơ đồ 3

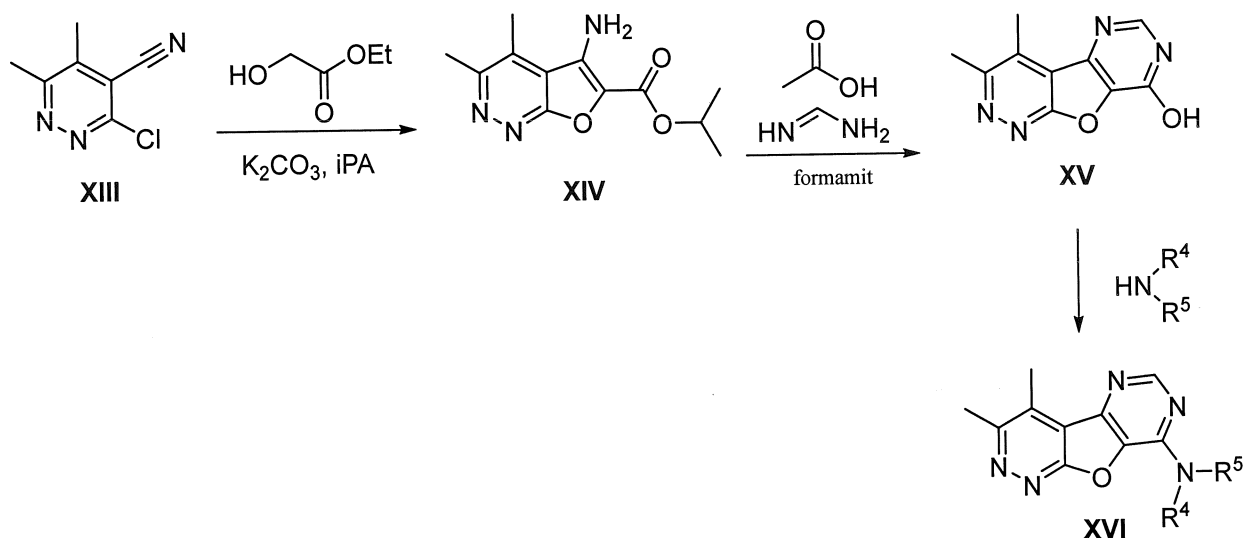


Như thể hiện trong Sơ đồ 3, phản ứng của hợp chất **VIII** (trong đó R² là hydro hoặc clo) với etyl 2-hydroxyaxetat có thể tạo ra hợp chất **IX**. Phản ứng của hợp chất

IX với formamidin axetat tạo ra hợp chất **X**, mà có thể được phản ứng với phospho oxyclorua để thu được hợp chất **XI**. Việc ghép nối của hợp chất **XI** với amin thích hợp, bằng cách sử dụng tác nhân ghép nối thích hợp, tạo ra hợp chất **XII**, mà tương ứng với hợp chất có công thức (Ig) trong đó R^1 là metyl, R^2 là hydro hoặc clo, R^3 là metyl, và R^6 là hydro.

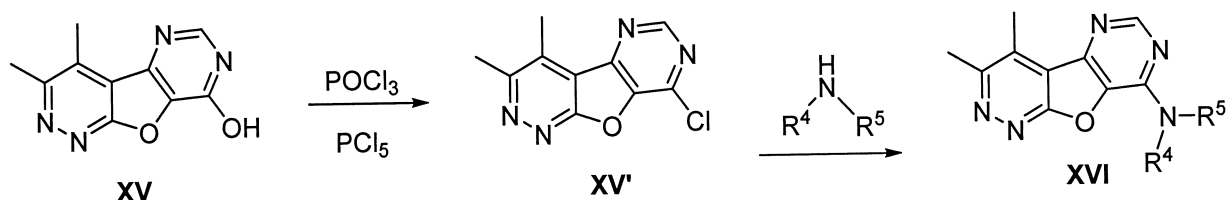
Hợp chất có công thức (I), cụ thể là hợp chất có công thức (Ih), có thể được tổng hợp như thể hiện trong Sơ đồ 4.

Sơ đồ 4



Như thể hiện trong Sơ đồ 4, phản ứng của hợp chất **XIII** và ethyl 2-hydroxyaxetat có thể tạo ra hợp chất **XIV**. Phản ứng của hợp chất **XIV** với formamidin axetat tạo ra hợp chất **XV**. Việc ghép nối của hợp chất **XV** với amin thích hợp, bằng cách sử dụng tác nhân ghép nối thích hợp, tạo ra hợp chất **XVI**, mà tương ứng với hợp chất có công thức (Ih) trong đó R^2 là metyl, R^3 là metyl, và R^6 là hydro.

Sơ đồ 5



Như thể hiện trong Sơ đồ 5, cách khác để điều chế hợp chất **XVI** gồm có phản ứng của hợp chất **XV** với phospho oxyclorua để tạo ra hợp chất **XV'**. Phản ứng của

hợp chất **XV'** với amin thích hợp, bằng cách sử dụng tác nhân ghép nối thích hợp, tạo ra hợp chất **XVI**.

Trong mỗi sơ đồ nêu trên, nhiều loại amin HNR^4R^5 có thể được sử dụng. Các amin này có thể có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Hợp chất và chất trung gian có thể được tách và được tinh chế bằng phương pháp đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Ví dụ về phương pháp thông thường để tách và tinh chế hợp chất có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sắc ký trên giá đỡ rắn chẳng hạn như silicagel, alumin, hoặc silic oxit được tạo dẫn xuất với nhóm alkylsilan, bằng cách tái kết tinh ở nhiệt độ cao hoặc thấp với việc xử lý sơ bộ tùy chọn bằng cacbon hoạt tính, sắc ký lớp mỏng, chưng cất ở các áp suất khác nhau, thăng hoa trong chân không, và tán nhỏ, như mô tả ví dụ trong "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th edition (1989), bởi Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, pub. Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England.

Hợp chất được bộc lộ có thể có ít nhất một nitơ bazơ nhờ đó hợp chất có thể được xử lý bằng axit để tạo thành muối mong muốn. Ví dụ như, hợp chất có thể được phản ứng với axit ở hoặc ở trên nhiệt độ trong phòng để thu được muối mong muốn, mà được lắng, và được thu gom bằng cách lọc sau khi để nguội. Ví dụ về axit thích hợp đối với phản ứng bao gồm, nhưng không giới hạn ở axit tartaric, axit lactic, axit succinic, cũng như là axit mandelic, axit atrolactic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluensulfonic, axit naphtalensulfonic, axit benzensulfonic, axit carbonic, axit fumaric, axit maleic, axit gluconic, axit axetic, axit propionic, axit salixylic, axit clohydric, axit bromhydric, axit phosphoric, axit sulfuric, axit xitric, axit hydroxybutyric, axit camphorsulfonic, axit malic, axit phenylaxetic, axit aspartic, hoặc axit glutamic, và axit tương tự.

Các điều kiện phản ứng và thời gian phản ứng đối với mỗi bước riêng rẽ có thể thay đổi tùy thuộc vào các chất phản ứng cụ thể được sử dụng và phần tử thế có mặt trong các chất phản ứng được sử dụng. Các quy trình cụ thể được nêu trong phần Ví dụ. Các phản ứng có thể được thực hiện theo phương thức thông thường, ví dụ

bằng cách loại bỏ dung môi từ phần cặn và được tinh chế thêm theo phương pháp nhìn chung là đã biết trong lĩnh vực chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, kết tinh, chưng cất, chiết, tán nhỏ và sắc ký. Trừ khi được mô tả theo cách khác, nguyên liệu ban đầu và các chất phản ứng có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực từ nguyên liệu có sẵn trên thị trường bằng cách sử dụng các phương pháp đã được mô tả trong tài liệu hóa học. Nguyên liệu ban đầu, nếu không có trên thị trường, có thể được điều chế bằng các quy trình được chọn từ các kỹ thuật hóa học hữu cơ tiêu chuẩn, các kỹ thuật tương tự với sự tổng hợp của các hợp chất tương tự về mặt cấu trúc, đã biết, hoặc các kỹ thuật tương tự với các sơ đồ đã được mô tả ở trên hoặc các quy trình đã được mô tả trong phần ví dụ tổng hợp.

Các thí nghiệm thông thường, bao gồm sự vận dụng thích hợp của các điều kiện phản ứng, các chất phản ứng và trình tự của con đường tổng hợp, sự bảo vệ của chức hóa học bất kỳ mà có thể không tương thích với các điều kiện phản ứng, và sự khử bảo vệ ở điểm thích hợp trong trình tự phản ứng này của phương pháp được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Nhóm bảo vệ thích hợp và các phương pháp bảo vệ và khử bảo vệ các phần tử thể khác nhau bằng cách sử dụng nhóm bảo vệ thích hợp này là đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực; ví dụ về chúng có thể tìm thấy trong tài liệu PGM Wuts and TW Greene, trong sách của Greene có tên là *Protective Groups in Organic Synthesis* (4th ed.), John Wiley & Sons, NY (2006), mà được kết hợp ở đây để tham khảo. Sự tổng hợp của hợp chất theo sáng chế có thể được thực hiện bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp đã được mô tả trong các sơ đồ tổng hợp đã được mô tả ở trên và trong các ví dụ cụ thể.

Khi dạng có hoạt tính quang học của hợp chất được bộc lộ là cần thiết, có thể thu được bằng cách thực hiện một trong các quy trình đã được mô tả ở đây bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu có hoạt tính quang học (được điều chế, ví dụ, bằng cách cảm ứng bất đối xứng của bước phản ứng thích hợp), hoặc bằng cách phân giải hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của hợp chất hoặc chất trung gian bằng cách sử dụng quy trình tiêu chuẩn (chẳng hạn như tách sắc ký, tái kết tinh hoặc phân giải bằng enzym).

Tương tự, khi chất đồng phân hình học tinh khiết của hợp chất là cần thiết, nó

có thể thu được bằng cách thực hiện một trong các quy trình nêu trên bằng cách sử dụng chất đồng phân hình học tinh khiết làm nguyên liệu ban đầu, hoặc bằng cách phân giải hỗn hợp của các chất đồng phân hình học của hợp chất hoặc chất trung gian bằng cách sử dụng quy trình tiêu chuẩn chẳng hạn như tách sắc ký.

Có thể hiểu rõ rằng các sơ đồ tổng hợp và các ví dụ cụ thể như được mô tả là để minh họa và không được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ kèm theo. Tất cả các sự thay thế, sự cải biến, và dạng tương đương của các phương pháp tổng hợp và các ví dụ cụ thể được bao gồm trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ.

c. Hoạt tính thụ thể muscarinic axetylcholin M₄

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ làm cho có khả năng gây ra đáp ứng chất chủ vận (ví dụ, axetylcholin) của mAChR M₄. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ làm tăng đáp ứng mAChR M₄ đối với nồng độ không lớn nhất của chất chủ vận trong sự có mặt của hợp chất so với đáp ứng đối với chất chủ vận khi không có mặt hợp chất. Sự tăng tiềm lực của hoạt tính mAChR M₄ có thể được chứng minh bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ như, sự hoạt hóa của hoạt tính mAChR M₄ có thể được xác định bằng cách đo dòng canxi trong đáp ứng với chất chủ vận, ví dụ axetylcholin, ở tế bào được tải thuốc nhuộm huỳnh quang nhạy Ca²⁺ (ví dụ, Fluo-4) và đồng biểu hiện protein G khả năng huỳnh quang hoặc pha tạp. Theo một số phương án, dòng canxi được đo dưới dạng sự tăng lên của tỷ lệ huỳnh quang tĩnh. Theo một số phương án, hoạt tính chất điều biến dị lập thể dương được phân tích dưới dạng sự tăng lên phụ thuộc nồng độ trong đáp ứng EC₂₀ axetylcholin (tức là đáp ứng của mAChR M₄ ở nồng độ của axetylcholin mà mang lại 20% đáp ứng lớn nhất).

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ làm hoạt hóa đáp ứng mAChR M₄ dưới dạng sự tăng lên của huỳnh quang canxi trong tế bào CHO-K1 được chuyển nạp mAChR M₄ trong sự có mặt của hợp chất, so với đáp ứng của tế bào CHO-K1 tương đương khi không có mặt hợp chất. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ hoạt hóa đáp ứng mAChR M₄ với EC₅₀ nhỏ hơn khoảng 10 μ M, nhỏ hơn khoảng 5 μ M, nhỏ hơn khoảng 1 μ M, nhỏ hơn khoảng 500 nM, nhỏ hơn khoảng 100 nM, hoặc nhỏ hơn khoảng 50 nM. Theo một số phương án, tế bào CHO-K1 được chuyển

nap mAChR M₄ được chuyển nạp với mAChR M₄ ở người. Theo một số phương án, tế bào CHO-K1 được chuyển nạp mAChR M₄ được chuyển nạp với mAChR M₄ ở chuột.

Hợp chất được bộc lộ có thể thể hiện sự điều biến dị lập thể dương của đáp ứng mAChR M₄ đối với axetylcholin dưới dạng sự tăng lên trong đáp ứng với nồng độ không lớn nhất của axetylcholin trong tế bào CHO-K1 được chuyển nạp với mAChR M₄ trong sự có mặt của hợp chất, so với đáp ứng đối với axetylcholin khi không có mặt hợp chất. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ thể hiện sự điều biến dị lập thể dương của đáp ứng mAChR M₄ đối với axetylcholin với EC₅₀ nhỏ hơn khoảng 10 μ M, nhỏ hơn khoảng 5 μ M, nhỏ hơn khoảng 1 μ M, nhỏ hơn khoảng 500 nM, hoặc nhỏ hơn khoảng 100 nM. Theo một số phương án, EC₅₀ đối với sự điều biến dị lập thể dương được xác định trong tế bào CHO-K1 mà được chuyển nạp với mAChR M₄. Theo một số phương án, mAChR M₄ được chuyển nạp là mAChR M₄ ở người. Theo một số phương án, mAChR M₄ được chuyển nạp là mAChR M₄ ở chuột.

Hợp chất được bộc lộ có thể hoạt hóa đáp ứng mAChR M₄ trong tế bào CHO-K1 được chuyển nạp mAChR M₄ với EC₅₀ nhỏ hơn EC₅₀ đối với một hoặc nhiều trong số tế bào CHO-K1 được chuyển nạp mAChR M₁, M₂, M₃ hoặc M₅. Tức là, hợp chất được bộc lộ có thể có sự chọn lọc đối với thụ thể mAChR M₄ so với một hoặc nhiều thụ thể mAChR M₁, M₂, M₃ hoặc M₅. Ví dụ như, theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ có thể hoạt hóa đáp ứng mAChR M₄ với EC₅₀ nhỏ hơn khoảng 5 lần, nhỏ hơn khoảng 10 lần, nhỏ hơn khoảng 20 lần, nhỏ hơn khoảng 30 lần, khoảng nhỏ hơn 50 lần, nhỏ hơn khoảng 100 lần, nhỏ hơn khoảng 200 lần, nhỏ hơn khoảng 300 lần, nhỏ hơn khoảng 400 lần, hoặc nhỏ hơn khoảng hơn 500 lần so với EC₅₀ đối với mAChR M₁. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ có thể hoạt hóa đáp ứng mAChR M₄ với EC₅₀ nhỏ hơn khoảng 5 lần, nhỏ hơn khoảng 10 lần, nhỏ hơn khoảng 20 lần, nhỏ hơn khoảng 30 lần, khoảng nhỏ hơn 50 lần, nhỏ hơn khoảng 100 lần, nhỏ hơn khoảng 200 lần, nhỏ hơn khoảng 300 lần, nhỏ hơn khoảng 400 lần, hoặc nhỏ hơn khoảng hơn 500 lần so với EC₅₀ đối với mAChR M₂. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ có thể hoạt hóa đáp ứng mAChR M₄ với EC₅₀ nhỏ hơn khoảng 5 lần, nhỏ hơn khoảng 10 lần, nhỏ hơn khoảng 20 lần, nhỏ hơn khoảng 30

lần, khoảng nhỏ hơn 50 lần, nhỏ hơn khoảng 100 lần, nhỏ hơn khoảng 200 lần, nhỏ hơn khoảng 300 lần, nhỏ hơn khoảng 400 lần, hoặc nhỏ hơn khoảng hơn 500 lần so với EC₅₀ đối với mAChR M₃. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ có thể hoạt hóa đáp ứng mAChR M₄ với EC₅₀ nhỏ hơn khoảng 5 lần, nhỏ hơn khoảng 10 lần, nhỏ hơn khoảng 20 lần, nhỏ hơn khoảng 30 lần, khoảng nhỏ hơn 50 lần, nhỏ hơn khoảng 100 lần, nhỏ hơn khoảng 200 lần, nhỏ hơn khoảng 300 lần, nhỏ hơn khoảng 400 lần, hoặc nhỏ hơn khoảng hơn 500 lần so với EC₅₀ đối với mAChR M₅. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ có thể hoạt hóa đáp ứng mAChR M₄ với EC₅₀ nhỏ hơn 5 lần, nhỏ hơn khoảng 10 lần, nhỏ hơn khoảng 20 lần, nhỏ hơn khoảng 30 lần so với EC₅₀ đối với các thụ thể M₂-M₅, nhỏ hơn khoảng 50 lần, nhỏ hơn khoảng 100 lần, nhỏ hơn khoảng 200 lần, nhỏ hơn khoảng 300 lần, nhỏ hơn khoảng 400 lần, hoặc nhỏ hơn khoảng hơn 500 lần so với EC₅₀ đối với các thụ thể mAChR M₁, M₂, M₃, hoặc M₅.

Hợp chất được bộc lộ có thể hoạt hóa đáp ứng mAChR M₄ trong tế bào CHO-K1 được chuyển nạp M₄ với EC₅₀ nhỏ hơn khoảng 10 μ M và thể hiện sự chọn lọc đối với thụ thể M₄ so với một hoặc nhiều thụ thể mAChR M₁, M₂, M₃, hoặc M₅. Ví dụ như, theo một số phương án, hợp chất có thể có EC₅₀ nhỏ hơn khoảng 10 μ M, nhỏ hơn khoảng 5 μ M, nhỏ hơn khoảng 1 μ M, nhỏ hơn khoảng 500 nM, nhỏ hơn khoảng 100 nM, hoặc nhỏ hơn khoảng 50 nM; và hợp chất cũng có thể hoạt hóa đáp ứng mAChR M₄ với EC₅₀ nhỏ hơn khoảng 5 lần, nhỏ hơn 10 lần, nhỏ hơn 20 lần, nhỏ hơn 30 lần, nhỏ hơn 50 lần, nhỏ hơn 100 lần, nhỏ hơn 200 lần, nhỏ hơn 300 lần, nhỏ hơn 400 lần, hoặc nhỏ hơn khoảng hơn 500 lần so với EC₅₀ đối với mAChR M₁. Theo một số phương án, hợp chất có thể có EC₅₀ nhỏ hơn khoảng 10 μ M, nhỏ hơn khoảng 5 μ M, nhỏ hơn khoảng 1 μ M, nhỏ hơn khoảng 500 nM, nhỏ hơn khoảng 100 nM, hoặc nhỏ hơn khoảng 50 nM; và hợp chất cũng có thể hoạt hóa đáp ứng mAChR M₄ với EC₅₀ nhỏ hơn khoảng 5 lần, nhỏ hơn khoảng 10 lần, nhỏ hơn khoảng 20 lần, nhỏ hơn khoảng 30 lần, khoảng nhỏ hơn 50 lần, nhỏ hơn khoảng 100 lần, nhỏ hơn khoảng 200 lần, nhỏ hơn khoảng 300 lần, nhỏ hơn khoảng 400 lần, hoặc nhỏ hơn khoảng hơn 500 lần so với EC₅₀ đối với mAChR M₂. Theo một số phương án, hợp chất có thể có EC₅₀ nhỏ hơn khoảng 10 μ M, nhỏ hơn khoảng 5 μ M, nhỏ hơn khoảng 1 μ M, nhỏ hơn khoảng 500 nM, nhỏ hơn khoảng 100 nM, hoặc nhỏ hơn khoảng 50 nM; và hợp chất

cũng có thể hoạt hóa đáp ứng mAChR M₄ với EC₅₀ nhỏ hơn khoảng 5 lần, nhỏ hơn khoảng 10 lần, nhỏ hơn khoảng 20 lần, nhỏ hơn khoảng 30 lần, khoảng nhỏ hơn 50 lần, nhỏ hơn khoảng 100 lần, nhỏ hơn khoảng 200 lần, nhỏ hơn khoảng 300 lần, nhỏ hơn khoảng 400 lần, hoặc nhỏ hơn khoảng hơn 500 lần so với EC₅₀ đối với mAChR M₃. Theo một số phương án, hợp chất có thể có EC₅₀ nhỏ hơn khoảng 10 μ M, nhỏ hơn khoảng 5 μ M, nhỏ hơn khoảng 1 μ M, nhỏ hơn khoảng 500 nM, nhỏ hơn khoảng 100 nM, hoặc nhỏ hơn khoảng 50 nM; và hợp chất cũng có thể hoạt hóa đáp ứng mAChR M₄ với EC₅₀ nhỏ hơn khoảng 5 lần, nhỏ hơn khoảng 10 lần, nhỏ hơn khoảng 20 lần, nhỏ hơn khoảng 30 lần, khoảng nhỏ hơn 50 lần, nhỏ hơn khoảng 100 lần, nhỏ hơn khoảng 200 lần, nhỏ hơn khoảng 300 lần, nhỏ hơn khoảng 400 lần, hoặc nhỏ hơn khoảng hơn 500 lần so với EC₅₀ đối với mAChR M₅. Theo một số phương án, hợp chất có thể có EC₅₀ nhỏ hơn khoảng 10 μ M, nhỏ hơn khoảng 5 μ M, nhỏ hơn khoảng 1 μ M, nhỏ hơn khoảng 500 nM, nhỏ hơn khoảng 100 nM, hoặc nhỏ hơn khoảng 50 nM; và hợp chất cũng có thể hoạt hóa đáp ứng mAChR M₄ với EC₅₀ nhỏ hơn 5 lần, nhỏ hơn khoảng 10 lần, nhỏ hơn khoảng 20 lần, nhỏ hơn khoảng 30 lần so với EC₅₀ đối với các thụ thể M₂-M₅, nhỏ hơn khoảng 50 lần, nhỏ hơn khoảng 100 lần, nhỏ hơn khoảng 200 lần, nhỏ hơn khoảng 300 lần, nhỏ hơn khoảng 400 lần, các thụ thể M₂, M₃, hoặc M₅, hoặc nhỏ hơn khoảng hơn 500 lần so với EC₅₀ đối với các thụ thể mAChR M₁, M₂, M₃, hoặc M₅.

Hiệu quả in vivo đối với hợp chất được bộc lộ có thể được đo trong một số mô hình hành vi chuột tiền lâm sàng mà thuốc chống loạn thần kinh hữu dụng về mặt lâm sàng, đã biết thể hiện đáp ứng dương tương tự. Ví dụ như, hợp chất được bộc lộ có thể đảo ngược chứng vận động không ngừng do amphetamin gây ra ở chuột Sprague-Dawley đực ở các liều lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 100 mg/kg theo đường miệng.

3. Dược phẩm và chế phẩm

Hợp chất được bộc lộ có thể được kết hợp vào dược phẩm thích hợp để dùng cho đối tượng (chẳng hạn như bệnh nhân, mà có thể là người hoặc không phải người). Hợp chất được bộc lộ cũng có thể được cung cấp dưới dạng chế phẩm, chẳng hạn như chế phẩm phân tán được làm khô bằng cách phun.

Dược phẩm và chế phẩm có thể bao gồm "lượng hữu hiệu để điều trị" hoặc "lượng hữu hiệu để phòng ngừa" của tác nhân. "Lượng hữu hiệu để điều trị" là lượng hữu hiệu, ở các liều dùng và trong khoảng thời gian cần thiết, để đạt được kết quả điều trị mong muốn. Lượng hữu hiệu để điều trị của dược phẩm có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này và có thể thay đổi theo các yếu tố như tình trạng bệnh, tuổi tác, giới tính và cân nặng của cá thể, và khả năng của dược phẩm gây ra đáp ứng mong muốn ở cá thể. Lượng hữu hiệu để điều trị cũng là lượng mà tác dụng gây độc hoặc có hại bất kỳ của hợp chất theo sáng chế (ví dụ, hợp chất có công thức (I)) ít giá trị hơn so với các tác dụng có lợi về mặt điều trị. "Lượng hữu hiệu để phòng ngừa" là lượng hữu hiệu, ở các liều dùng và trong khoảng thời gian cần thiết, để đạt được kết quả phòng ngừa mong muốn. Thông thường, vì liều lượng phòng ngừa được sử dụng cho các đối tượng ở thời điểm trước hoặc ở giai đoạn sớm của bệnh, lượng hữu hiệu để phòng ngừa sẽ thấp hơn lượng hữu hiệu để điều trị.

Ví dụ như, lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I), có thể nằm trong khoảng từ khoảng 1 mg/kg đến khoảng 1000 mg/kg, từ khoảng 5 mg/kg đến khoảng 950 mg/kg, từ khoảng 10 mg/kg đến khoảng 900 mg/kg, từ khoảng 15 mg/kg đến khoảng 850 mg/kg, từ khoảng 20 mg/kg đến khoảng 800 mg/kg, từ khoảng 25 mg/kg đến khoảng 750 mg/kg, từ khoảng 30 mg/kg đến khoảng 700 mg/kg, từ khoảng 35 mg/kg đến khoảng 650 mg/kg, từ khoảng 40 mg/kg đến khoảng 600 mg/kg, từ khoảng 45 mg/kg đến khoảng 550 mg/kg, từ khoảng 50 mg/kg đến khoảng 500 mg/kg, từ khoảng 55 mg/kg đến khoảng 450 mg/kg, từ khoảng 60 mg/kg đến khoảng 400 mg/kg, từ khoảng 65 mg/kg đến khoảng 350 mg/kg, từ khoảng 70 mg/kg đến khoảng 300 mg/kg, từ khoảng 75 mg/kg đến khoảng 250 mg/kg, từ khoảng 80 mg/kg đến khoảng 200 mg/kg, từ khoảng 85 mg/kg đến khoảng 150 mg/kg, và từ khoảng 90 mg/kg đến khoảng 100 mg/kg.

Dược phẩm và chế phẩm có thể bao gồm chất mang dược dụng. Thuật ngữ "chất mang dược dụng", như dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là chất độn, chất pha loãng, nguyên liệu bao nang hoặc chất phụ trợ chế phẩm lỏng hoặc bán rắn, rắn tro, không độc thuộc loại bất kỳ. Một số ví dụ về nguyên liệu mà có thể dùng làm chất mang dược dụng là đường chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, lactoza, glucoza và sucroza; tinh bột chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, tinh bột ngô và

tinh bột khoai tây; xenluloza và dẫn xuất của nó chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, natri carboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza và xenluloza axetat; tragacan dạng bột; mạch nha; gelatin; đá talc; tá dược chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, bơ ca cao và sáp đàn; dầu chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, dầu lạc, dầu hạt bông, dầu rum, dầu vừng, dầu ô liu, dầu ngô và dầu đậu tương; glycol, chẳng hạn như propylen glycol; este chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, etyl oleat và etyl laurat; aga; chất đệm chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, magie hydroxit và nhôm hydroxit; axit alginic; nước không gây sốt; nước muối đẳng trương; dung dịch Ringer; rượu etyl, và dung dịch đệm phosphat, cũng như là các chất làm trơn tương thích không độc khác chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, natri lauryl sulfat và magie stearat, cũng như là chất tạo màu, chất giải phóng, chất phủ, chất tạo ngọt, chất tạo hương vị và chất thơm, chất bảo quản và chất chống oxy hóa cũng có thể có mặt trong dược phẩm, theo đánh giá của người bào chế.

Do đó, hợp chất và muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng có thể được tạo chế phẩm để dùng bằng cách, ví dụ như, dùng liều lượng rắn, thuốc nhỏ mắt, trong chế phẩm gốc dầu dùng tại chỗ, tiêm, xông (qua miệng hoặc mũi), vật cây, hoặc dùng qua miệng, má, ngoài đường tiêu hóa, hoặc trực tràng. Các kỹ thuật và chế phẩm có thể thường được tìm thấy trong "Remington's Pharmaceutical Sciences", (Meade Publishing Co., Easton, Pa.). Các dược phẩm trị liệu thường phải tiệt trùng và ổn định trong điều kiện sản xuất và lưu trữ.

Đường mà hợp chất được bộc lộ được dùng qua đó và dạng của dược phẩm sẽ quyết định loại chất mang được sử dụng. Dược phẩm có thể ở nhiều dạng, thích hợp, ví dụ như, để dùng toàn thân (ví dụ, qua miệng, trực tràng, mũi, dưới lưỡi, má, vật cây, hoặc ngoài đường tiêu hóa) hoặc dùng tại chỗ (ví dụ, hệ thống phân phối qua da, phổi, mũi, tai, mắt, liposom, hoặc điện chuyển ion).

Chất mang để dùng toàn thân thường bao gồm ít nhất một trong số chất pha loãng, chất làm trơn, chất gắn kết, chất làm phân rã, chất tạo màu, chất tạo hương vị, chất làm ngọt, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, chất làm trượt, dung môi, tác nhân tạo huyền phù, tác nhân làm ẩm, chất hoạt động bề mặt, dạng kết hợp của chúng, và các chất khác. Tất cả các chất mang là tùy chọn trong dược phẩm.

Chất pha loãng thích hợp bao gồm đường chẳng hạn như glucoza, lactoza, dextroza, và sucroza; diol chẳng hạn như propylen glycol; canxi cacbonat; natri cacbonat; rượu đường, chẳng hạn như glyxerin; manitol; và sorbitol. Lượng của (các) chất pha loãng trong dược phẩm dùng toàn thân hoặc tại chỗ thường là nằm trong khoảng từ khoảng 50 đến khoảng 90%.

Chất làm trơn thích hợp bao gồm silic oxit, đá talc, axit stearic và muối magie và muối canxi của nó, canxi sulfat; và chất làm trơn lỏng chẳng hạn như polyetylen glycol và dầu thực vật chẳng hạn như dầu lạc, dầu hạt bông, dầu vừng, dầu ô liu, dầu ngô và dầu của cây cacao theobroma. Lượng của (các) chất làm trơn trong dược phẩm dùng toàn thân hoặc tại chỗ thường là nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến khoảng 10%.

Chất gắn kết thích hợp bao gồm polyvinyl pyrrolidon; magie nhôm silicat; tinh bột chẳng hạn như tinh bột ngô và tinh bột khoai tây; gelatin; tragacan; và xenluloza và dẫn xuất của nó, chẳng hạn như natri carboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza, methyl xenluloza, xenluloza vi tinh thể, và natri carboxymetyl xenluloza. Lượng của (các) chất gắn kết trong dược phẩm dùng toàn thân thường là nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến khoảng 50%.

Chất làm phân rã thích hợp bao gồm aga, axit alginic và muối natri của chúng, hỗn hợp sủi, croscarmelloza, crospovidon, tinh bột natri carboxymetyl, tinh bột natri glycolat, đất sét, và nhựa trao đổi ion. Lượng của (các) chất làm phân rã trong dược phẩm dùng toàn thân hoặc tại chỗ thường là nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến khoảng 10%.

Chất tạo màu thích hợp bao gồm chất tạo màu chẳng hạn như thuốc nhuộm FD&C. Khi sử dụng, lượng của chất tạo màu trong dược phẩm dùng toàn thân hoặc tại chỗ thường là nằm trong khoảng từ khoảng 0,005 đến khoảng 0,1%.

Chất tạo hương vị thích hợp bao gồm bạc hà, bạc hà cay, và chất tạo hương vị hoa quả. Lượng của (các) chất tạo hương vị, khi sử dụng, trong dược phẩm dùng toàn thân hoặc tại chỗ thường là nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến khoảng 1,0%.

Chất làm ngọt thích hợp bao gồm aspartam và sacarin. Lượng của (các) chất làm ngọt trong dược phẩm dùng toàn thân hoặc tại chỗ thường là nằm trong khoảng

từ khoảng 0,001 đến khoảng 1%.

Chất chống oxy hóa thích hợp bao gồm hydroxylanisol được butylat hóa ("BHA"), hydroxytoluen được butylat hóa ("BHT"), và vitamin E. Lượng của (các) chất chống oxy hóa trong dược phẩm dùng toàn thân hoặc tại chỗ thường là nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến khoảng 5%.

Chất bảo quản thích hợp bao gồm benzalkoni clorua, metyl paraben và natri benzoat. Lượng của (các) chất bảo quản trong dược phẩm dùng toàn thân hoặc tại chỗ thường là nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến khoảng 5%.

Chất làm trượt thích hợp bao gồm silic đioxit. Lượng của (các) chất làm trượt trong dược phẩm dùng toàn thân hoặc tại chỗ thường là nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 5%.

Dung môi thích hợp bao gồm nước, nước muối đẳng trương, etyl oleat, glyxerin, dầu thầu dầu được hydroxyl hóa, rượu chẳng hạn như etanol, và dung dịch đệm phosphat. Lượng của (các) dung môi trong dược phẩm dùng toàn thân hoặc tại chỗ thường là nằm trong khoảng từ khoảng 0 đến khoảng 100%.

Tác nhân tạo huyền phù thích hợp bao gồm AVICEL RC-591 (từ FMC Corporation of Philadelphia, PA) và natri alginat. Lượng của (các) tác nhân tạo huyền phù trong dược phẩm dùng toàn thân hoặc tại chỗ thường là nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 8%.

Chất hoạt động bề mặt thích hợp bao gồm lexithin, Polysorbate 80, và natri lauryl sulfat, và TWEENS từ Atlas Powder Company of Wilmington, Delaware. Chất hoạt động bề mặt thích hợp bao gồm các chất hoạt động bề mặt được bộc lộ trong C.T.F.A. Cosmetic Ingredient Handbook, 1992, pp.587-592; Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed. 1975, pp. 335-337; và McCutcheon's Volume 1, Emulsifiers & Detergents, 1994, North American Edition, pp. 236-239. Lượng của (các) chất hoạt động bề mặt trong dược phẩm dùng toàn thân hoặc tại chỗ thường là nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 5%.

Mặc dù lượng của các thành phần trong dược phẩm dùng toàn thân có thể thay đổi tùy thuộc vào loại dược phẩm dùng toàn thân được điều chế, nhìn chung, được

phẩm dùng toàn thân bao gồm từ 0,01% đến 50% hợp chất hoạt tính (ví dụ, hợp chất có công thức (I)) và từ 50% đến 99,99% một hoặc nhiều chất mang. Dược phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa thường bao gồm 0,1% đến 10% thành phần hoạt tính và từ 90% đến 99,9% chất mang bao gồm chất pha loãng và dung môi.

Dược phẩm để dùng qua đường miệng có thể có các dạng liều lượng khác nhau. Ví dụ như, dạng rắn bao gồm viên nén, viên nang, hạt, và bột khối. Các dạng liều lượng dùng qua đường miệng này bao gồm lượng an toàn và hữu hiệu, thường ít nhất khoảng 5%, và cụ thể hơn là từ khoảng 25% đến khoảng 50% thành phần hoạt tính. Dược phẩm liều lượng dùng qua đường miệng bao gồm từ khoảng 50% đến khoảng 95% chất mang, và cụ thể hơn, từ khoảng 50% đến khoảng 75%.

Viên nén có thể được nén, tán bột viên nén, được phủ tan trong ruột, được phủ đường, được phủ màng, hoặc được nén nhiều lớp. Viên nén thường bao gồm thành phần hoạt tính, và chất mang có chứa các thành phần được chọn từ chất pha loãng, chất làm trơn, chất gắn kết, chất làm phân rã, chất tạo màu, chất tạo hương vị, chất làm ngọt, chất làm trượt, và dạng kết hợp của chúng. Chất pha loãng cụ thể bao gồm canxi cacbonat, natri cacbonat, manitol, lactoza và xenluloza. Chất gắn kết cụ thể bao gồm tinh bột, gelatin, và sucroza. Chất làm phân rã cụ thể bao gồm axit alginic và croscarmeloza. Chất làm trơn cụ thể bao gồm magie stearat, axit stearic, và đá talc. Chất tạo màu cụ thể là thuốc nhuộm FD&C, mà có thể được bổ sung để tạo bề ngoài. Viên nén nhai được tốt hơn là chứa chất làm ngọt chẳng hạn như aspartam và sacarin, hoặc chất tạo hương vị chẳng hạn như bạc hà, bạc hà cay, chất tạo hương vị hoa quả, hoặc dạng kết hợp của chúng.

Viên nang (bao gồm vật cây, chế phẩm giải phóng theo thời gian và giải phóng duy trì) thường bao gồm hợp chất hoạt tính (ví dụ, hợp chất có công thức (I)), và chất mang bao gồm một hoặc nhiều chất pha loãng được bộc lộ ở trên trong viên nang có chứa gelatin. Hạt thường có chứa hợp chất được bộc lộ, và tốt hơn là chất làm trượt chẳng hạn như silic đioxit để cải thiện tính chất chảy. Vật cây có thể thuộc loại có thể thoái hóa sinh học hoặc không thể thoái hóa sinh học.

Việc lựa chọn các thành phần trong chất mang cho dược phẩm dùng qua đường miệng phụ thuộc vào các cân nhắc thứ cấp như vị, chi phí, và độ ổn định bảo quản,

mà không thiết yếu cho mục đích của sáng chế này.

Dược phẩm rắn có thể được phủ bằng phương pháp thông thường, thường là bằng lớp phủ phụ thuộc độ pH hoặc phụ thuộc thời gian, sao cho hợp chất được bọc lộ được giải phóng trong đường dạ dày ruột trong vùng lân cận của ứng dụng mong muốn, hoặc ở các điểm và thời gian khác nhau để kéo dài tác động mong muốn. Các lớp phủ thường bao gồm một hoặc nhiều thành phần được chọn từ lớp phủ xenluloza axetat phtalat, polyvinyl axetat phtalat, hydroxypropyl metyl xenluloza phtalat, etyl xenluloza, EUDRAGIT® (có sẵn từ hãng Evonik Industries của Essen, Đức), sáp và sen lắc.

Dược phẩm để dùng qua đường miệng có thể ở dạng lỏng. Ví dụ như, các dạng lỏng thích hợp bao gồm dung dịch trong nước, nhũ tương, huyền phù, dung dịch được hoàn nguyên từ hạt không sủi, huyền phù được hoàn nguyên từ hạt không sủi, chế phẩm sủi được hoàn nguyên từ hạt sủi, cồn ngọt, cồn thuốc, sirô, và dạng tương tự. Dược phẩm lỏng dùng qua đường miệng thường bao gồm hợp chất được bọc lộ và chất mang, cụ thể là, chất mang được chọn từ chất pha loãng, chất tạo màu, chất tạo hương vị, chất làm ngọt, chất bảo quản, dung môi, tác nhân tạo huyền phù, và chất hoạt động bề mặt. Dược phẩm lỏng dùng qua đường miệng tốt hơn là bao gồm một hoặc nhiều thành phần được chọn từ chất tạo màu, chất tạo hương vị, và chất làm ngọt.

Dược phẩm khác hữu dụng để đạt được sự phân phối toàn thân của hợp chất được bọc lộ bao gồm các dạng liều lượng để dùng dưới lưỡi, má và mũi. Dược phẩm này thường bao gồm một hoặc nhiều chất độn hòa tan chẳng hạn như chất pha loãng bao gồm sucroza, sorbitol và manitol; và chất gắn kết chẳng hạn như acacia, xenluloza vi tinh thể, carboxymetyl xenluloza, và hydroxypropyl metylxenluloza. Dược phẩm này có thể còn bao gồm chất làm trơn, chất tạo màu, chất tạo hương vị, chất làm ngọt, chất chống oxy hóa, và chất làm trượt.

Hợp chất được bọc lộ có thể được dùng tại chỗ. Dược phẩm dùng tại chỗ mà có thể được áp dụng cục bộ cho da có thể là ở dạng bất kỳ bao gồm chất rắn, dung dịch, dầu, kem, thuốc mỡ, gel, thuốc xức, dầu gội đầu, dầu xả dưỡng tóc và gội sạch, sữa, chất tẩy rửa, chất giữ ẩm, thuốc xịt, miếng đắp da, và dạng tương tự. Dược phẩm

dùng tại chỗ bao gồm: hợp chất được bọc lộ (ví dụ, hợp chất có công thức (I)), và chất mang. Chất mang của dược phẩm tại chỗ tốt hơn là hỗ trợ sự thấm của hợp chất vào da. Chất mang có thể còn bao gồm một hoặc nhiều thành phần tùy chọn.

Lượng của chất mang dùng kết hợp với hợp chất được bọc lộ là đủ để thu được lượng thực tế của dược phẩm để dùng cho mỗi liều đơn vị của hợp chất. Kỹ thuật và dược phẩm để tạo ra các dạng liều lượng hữu dụng trong phương pháp theo sáng chế được mô tả trong các tài liệu tham khảo sau đây: Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10, Banker & Rhodes, eds. (1979); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981); và Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 2nd Ed., (1976).

Chất mang có thể bao gồm thành phần đơn lẻ hoặc dạng kết hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Trong dược phẩm dùng tại chỗ, chất mang bao gồm chất mang tại chỗ. Chất mang tại chỗ thích hợp bao gồm một hoặc nhiều thành phần được chọn từ nước muối đệm phosphat, nước đẳng trương, nước khử ion, rượu đơn chức, rượu đối xứng, gel lô hội, allantoin, glyxerin, dầu vitamin A và E, dầu khoáng, propylen glycol, PPG-2 myristyl propionat, dimetyl isosorbit, dầu thầu dầu, dạng kết hợp của chúng, và dạng tương tự. Cụ thể hơn, chất mang để dùng cho da bao gồm propylen glycol, dimetyl isosorbit, và nước, và thậm chí cụ thể hơn là, nước muối đệm phosphat, nước đẳng trương, nước khử ion, rượu đơn chức, và rượu đối xứng.

Chất mang của dược phẩm tại chỗ có thể còn bao gồm một hoặc nhiều thành phần được chọn từ chất làm mềm, chất đẩy, dung môi, chất giữ ẩm, chất làm đặc, bột, hương liệu, chất màu, và chất bảo quản, tất cả chúng là tùy chọn.

Chất làm mềm thích hợp bao gồm rượu stearyl, glyxeryl monorixinoleat, glyxeryl monostearat, propan-1,2-điol, butan-1,3-điol, dầu chồn vizon, rượu xetyl, isopropyl isostearat, axit stearic, isobutyl palmitat, isoxetyl stearat, rượu oleyl, isopropyl laurat, hexyl laurat, dexyl oleat, octadecan-2-ol, rượu isoxetyl, xetyl palmitat, di-n-butyl sebacat, isopropyl myristat, isopropyl palmitat, isopropyl stearat, butyl stearat, polyetylen glycol, trietylen glycol, lanolin, dầu vừng, dầu dừa, dầu lạc, dầu thầu dầu, rượu lanolin được axetyl hóa, dầu mỡ, dầu khoáng, butyl myristat, axit isostearic, axit palmitic, isopropyl linoleat, lauryl lactat, myristyl lactat, dexyl oleat,

myristyl myristat, và dạng kết hợp của chúng. Chất làm mềm cụ thể cho da bao gồm rượu stearyl và polydimetylsiloxan. Lượng của (các) chất làm mềm trong được phẩm tại chỗ dùng cho da thường nằm trong khoảng từ khoảng 5% đến khoảng 95%.

Chất đẩy thích hợp bao gồm propan, butan, isobutan, dimetyl ete, cacbon đioxit, oxit nitơ, và dạng kết hợp của chúng. Lượng của (các) chất đẩy trong được phẩm tại chỗ thường nằm trong khoảng từ khoảng 0% đến khoảng 95%.

Dung môi thích hợp bao gồm nước, rượu etyl, metylen clorua, isopropanol, dầu thầu dầu, etylen glycol monoetyl ete, dietylen glycol monobutyl ete, dietylen glycol monoetyl ete, dimetylsulfoxit, dimetyl formamit, tetrahydrofuran, và dạng kết hợp của chúng. Dung môi cụ thể bao gồm rượu etyl và rượu cùng vị trí. Lượng của (các) dung môi trong được phẩm tại chỗ thường nằm trong khoảng từ khoảng 0% đến khoảng 95%.

Chất giữ ẩm thích hợp bao gồm glyxerin, sorbitol, natri 2-pyrrolidon-5-carboxylat, collagen hòa tan, dibutyl phtalat, gelatin, và dạng kết hợp của chúng. Chất giữ ẩm cụ thể bao gồm glyxerin. Lượng của (các) chất giữ ẩm trong được phẩm tại chỗ thường nằm trong khoảng từ khoảng 0% đến khoảng 95%.

Lượng của (các) chất làm đặc trong được phẩm tại chỗ thường nằm trong khoảng từ khoảng 0% đến khoảng 95%.

Bột thích hợp gồm beta-xyclodextrin, hydroxypropyl xyclodextrin, đá phấn, đá talc, đất tẩy màu, cao lanh, tinh bột, gôm, silic đioxit keo, natri polyacrylat, sét tẩy bản tetra alkyl amoni, sét tẩy bản trialkyl aryl amoni, magie nhôm silicat được cải biến hóa học, đất sét montmorillonit được cải biến hữu cơ, nhôm silicat được hydrat hóa, muối silic oxit, polyme carboxyvinyl, natri carboxymetyl xenluloza, etylen glycol monostearat, và dạng kết hợp của chúng. Lượng của (các) bột trong được phẩm tại chỗ thường nằm trong khoảng từ khoảng 0% đến khoảng 95%.

Lượng của hương liệu trong được phẩm tại chỗ thường nằm trong khoảng từ khoảng 0% đến khoảng 0,5%, cụ thể là, từ khoảng 0,001% đến khoảng 0,1%.

Chất phụ gia điều chỉnh độ pH thích hợp bao gồm HCl hoặc NaOH ở lượng đủ để điều chỉnh độ pH của được phẩm tại chỗ.

Dược phẩm hoặc chế phẩm có thể thể hiện sự điều biến dị lập thể dương của mAChR M₄ với EC₅₀ nhỏ hơn khoảng 10 μ M, nhỏ hơn khoảng 5 μ M, nhỏ hơn khoảng 1 μ M, nhỏ hơn khoảng 500 nM, hoặc nhỏ hơn khoảng 100 nM. Dược phẩm hoặc chế phẩm có thể thể hiện sự điều biến dị lập thể dương của mAChR M₄ với EC₅₀ nằm trong khoảng từ khoảng 10 μ M đến khoảng 1 nM, từ khoảng 1 μ M đến khoảng 1 nM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 1 nM, hoặc từ khoảng 10 nM đến khoảng 1 nM.

a. Chế phẩm phân tán được làm khô bằng cách phun

Hợp chất được bọc lỏ có thể được tạo chế phẩm dưới dạng dịch phân tán được làm khô bằng cách phun (SDD). SDD là dịch phân tán phân tử vô định hình, đơn pha của thuốc trong nền polyme. Nó là dung dịch rắn với hợp chất "hòa tan" về mặt phân tử trong nền rắn. SDD thu được bằng cách hòa tan thuốc và polyme trong dung môi hữu cơ và sau đó làm khô dung dịch bằng cách phun. Việc áp dụng làm khô bằng cách phun cho các ứng dụng được có thể dẫn đến dịch phân tán vô định hình với độ hòa tan tăng lên của các thuốc thuộc Hệ Thống Phân Loại Sinh Dược Học (Biopharmaceutics Classification System - BCS) lớp II (độ thấm cao, độ hòa tan thấp) và lớp IV (độ thấp thấm, độ hòa tan thấp). Chế phẩm và điều kiện xử lý được chọn sao cho dung môi bay hơi nhanh từ giọt nhỏ, do đó để cho không đủ thời gian để tách pha hoặc kết tinh. SDD đã chứng tỏ sự ổn định và khả năng sản xuất trong thời gian dài. Ví dụ như, tuổi thọ hơn 2 năm đã được chứng minh với SDD. Các ưu điểm của SDD bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sinh khả dụng qua đường miệng được tăng cường của hợp chất tan trong nước kém, phân phối bằng cách sử dụng các dạng liều lượng rắn truyền thống (ví dụ, viên nén và viên nang), quy trình sản xuất có thể lặp lại, có thể kiểm soát và có thể mở rộng quy mô và khả năng áp dụng rộng cho các hợp chất không tan đa dạng về cấu trúc với phạm vi rộng về các tính chất vật lý.

Theo một phương án, sáng chế có thể tạo ra chế phẩm dịch phân tán được làm khô bằng cách phun có chứa hợp chất có công thức (I).

4. Phương pháp sử dụng

Hợp chất, dược phẩm và chế phẩm được bọc lỏ có thể được sử dụng trong phương pháp để điều trị rối loạn, chẳng hạn như rối loạn thần kinh và/hoặc tâm thần, liên quan đến rối loạn chức năng thụ thể muscarinic axetylcholin. Hợp chất và dược

phẩm được bọc lộ cũng có thể được sử dụng trong phương pháp làm tăng tiềm lực của hoạt tính thụ thể muscarinic axetylcholin ở động vật có vú, và trong phương pháp tăng cường nhận thức ở động vật có vú. Phương pháp này còn bao gồm phương pháp đồng trị liệu để cải thiện hiệu quả điều trị trong trường hợp trị liệu nhận thức hoặc hành vi. Trong phương pháp sử dụng được mô tả trong bản mô tả này, (các) tác nhân trị liệu bổ sung có thể được dùng đồng thời hoặc tuần tự với hợp chất và dược phẩm được bọc lộ.

a. Điều trị rối loạn

Hợp chất, dược phẩm và chế phẩm được bọc lộ có thể được sử dụng trong phương pháp để điều trị rối loạn, chẳng hạn như rối loạn thần kinh và/hoặc tâm thần, liên quan đến rối loạn chức năng thụ thể muscarinic axetylcholin. Phương pháp điều trị có thể bao gồm bước cho đối tượng cần sự điều trị này dùng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc dược phẩm chứa lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp tăng cường nhận thức ở động vật có vú bao gồm bước cho động vật có vú dùng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc dược phẩm chứa lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I).

Hợp chất và dược phẩm được bọc lộ trong bản mô tả này có thể là hữu dụng để điều trị, ngăn ngừa, làm tốt hơn, kiểm soát hoặc làm giảm nguy cơ của nhiều rối loạn liên quan đến sự hoạt hóa thụ thể mAChR M₄ chọn lọc. Ví dụ như, việc điều trị có thể bao gồm sự hoạt hóa thụ thể mAChR M₄ chọn lọc đến mức độ hữu hiệu để gây ra hoạt tính gây tiết cholin. Rối loạn có thể là liên quan đến hoạt tính gây tiết cholin, ví dụ như sự giảm tiết cholin. Do đó, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng dùng ít nhất một hợp chất được bọc lộ hoặc ít nhất một dược phẩm được bọc lộ, ở lượng hữu hiệu để điều trị rối loạn ở đối tượng.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị một hoặc nhiều rối loạn liên quan đến hoạt tính thụ thể mAChR M₄ ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng lượng dùng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc dược phẩm chứa lượng

hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị rối loạn liên quan đến rối loạn chức năng thụ thể muscarinic axetylcholin ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú dùng lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được bộc lộ hoặc muối được dụng của chúng, hoặc dược phẩm có chứa ít nhất một hợp chất được bộc lộ hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất và dược phẩm được bộc lộ hữu dụng trong việc điều trị nhiều rối loạn thần kinh, tâm thần và nhận thức liên quan đến thụ thể mAChR M₄, bao gồm một hoặc nhiều tình trạng bệnh hoặc bệnh sau đây: bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn tâm thần NOS, rối loạn tâm thần ngắn hạn, rối loạn nhân cách dạng phân liệt, rối loạn phân liệt cảm xúc, rối loạn hoang tưởng, rối loạn tâm thần chia sẻ, bệnh tâm thần phân liệt trầm trọng, chứng rối loạn tâm thần sau sinh, trầm cảm thể tâm thần, dấu hiệu đầu tiên của bệnh tâm thần, chứng rối loạn tâm thần muộn, chứng rối loạn tâm thần phù niêm, chứng rối loạn tâm thần nghề nghiệp, chứng rối loạn tâm thần kinh nguyệt, rối loạn tâm thần thứ phát, rối loạn lưỡng cực I với các dấu hiệu tâm thần, và rối loạn tâm thần do thuốc gây ra. Theo một số phương án, rối loạn tâm thần là chứng rối loạn tâm thần liên quan đến sự ốm yếu được chọn từ rối loạn trầm cảm chính, rối loạn cảm xúc, rối loạn lưỡng cực, rối loạn điện giải, bệnh Alzheimer, rối loạn thần kinh, chứng giảm glucoza huyết, AIDS, bệnh luput, và rối loạn căng thẳng sau sang chấn.

Theo một số phương án, rối loạn là rối loạn thần kinh được chọn từ u não, chứng mất trí thể Lewy, đa xơ cứng, bệnh sarcoit, bệnh Lyme, giang mai, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và viêm não kháng thụ thể NMDA.

Theo một số phương án, rối loạn là rối loạn tâm thần được chọn từ bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn tâm thần ngắn hạn, rối loạn nhân cách dạng phân liệt, rối loạn phân liệt cảm xúc, rối loạn hoang tưởng, và rối loạn tâm thần chia sẻ. Theo một số phương án, bệnh tâm thần phân liệt được chọn từ bệnh tâm thần phân liệt trầm trọng, bệnh tâm thần phân liệt căng trương lực, bệnh tâm thần phân liệt ảo giác, bệnh tâm thần phân liệt tàn dư, bệnh tâm thần phân liệt vô tổ chức, và bệnh tâm thần phân liệt không phân biệt. Theo một số phương án, rối loạn được chọn từ rối loạn nhân cách

loạn thần, rối loạn nhân cách dạng phân liệt, và rối loạn nhân cách hoang tưởng. Theo một số phương án, rối loạn tâm thần là do tình trạng y học chung và do hóa chất gây ra hoặc do thuốc gây ra (phenxyclidin, ketamin và các thuốc gây mê phân ly khác, amphetamin và các thuốc kích thích tâm thần khác, và cocain).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị rối loạn nhận thức, bao gồm bước cho bệnh nhân cần chúng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc được phẩm theo sáng chế. Theo một số phương án, rối loạn nhận thức bao gồm chứng mất trí (liên quan đến bệnh Alzheimer, chứng thiếu máu cục bộ, chứng mất trí nhồi máu đa dạng, chấn thương, các vấn đề về mạch máu hoặc đột quy, bệnh HIV, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh Pick, bệnh Creutzfeldt-Jacob, sự giảm oxy huyết chu sinh, các tình trạng y học chung khác hoặc chứng lạm dụng chất gây nghiện), mê sảng, rối loạn mất trí nhớ, mê sảng dai dẳng do thuốc gây ra, chứng mất trí do bệnh HIV, chứng mất trí do bệnh Huntington, chứng mất trí do bệnh Parkinson, chứng mất trí phức hợp Parkinsonian-ALS, chứng mất trí kiểu Alzheimer, suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi tác, và bệnh suy giảm nhận thức nhẹ.

Sự chỉnh sửa văn bản của phiên bản thứ tư của Sổ Tay Chẩn Đoán Và Thống Kê Rối Loạn Tâm Thần (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM-IV-TR) (2000, Hiệp Hội Tâm Thần Hoa Kỳ, Washington DC) cung cấp công cụ chẩn đoán bao gồm rối loạn nhận thức bao gồm chứng mất trí, mê sảng, rối loạn mất trí nhớ và suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi tác. Phiên bản thứ năm của Sổ Tay Chẩn Đoán Và Thống Kê Rối Loạn Tâm Thần (DSM-5) (2013, Hiệp Hội Tâm Thần Hoa Kỳ, Washington DC) cung cấp công cụ chẩn đoán đối với rối loạn nhận thức thần kinh (NCD) mà bao gồm mê sảng, sau đó là các hội chứng NCD chính, NCD nhẹ, và kiểu phụ bệnh căn của chúng. Kiểu phụ NCD chính hoặc nhẹ bao gồm NCD do bệnh Alzheimer, NCD mạch, NCD thể Lewy, NCD do bệnh Parkinson, NCD trán-thái dương, NCD do chấn thương sọ não, NCD do nhiễm HIV, NCD do thuốc/hóa chất gây ra, NCD do bệnh Huntington, NCD do bệnh prion, NCD do tình trạng bệnh khác, NCD do đa căn nguyên, và NCD không xác định. Loại NCD trong DSM-5 bao hàm nhóm các rối loạn trong đó sự thiếu hụt lâm sàng nguyên phát là ở chức năng nhận thức, và bị mắc phải hơn là phát triển. Như được dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "rối loạn nhận thức" bao gồm việc điều trị rối loạn nhận thức và rối

loạn nhận thức thần kinh như được mô tả trong DSM-IV-TR hoặc DSM-5. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra rằng có các danh pháp, phân loại bệnh và hệ thống phân loại thay thế đối với các rối loạn tâm thần, và các hệ thống này phát triển cùng với sự tiến triển của y học và khoa học. Do đó thuật ngữ "rối loạn nhận thức" được dự định là bao gồm như các rối loạn mà được mô tả trong các nguồn chẩn đoán khác.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh tâm thần phân liệt hoặc chứng rối loạn tâm thần, bao gồm bước cho bệnh nhân cần chúng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc được phẩm theo sáng chế. Bệnh tâm thần phân liệt hoặc bệnh lý rối loạn tâm thần cụ thể là bệnh tâm thần phân liệt hoang tưởng, vô tổ chức, căng trương lực hoặc không phân biệt và rối loạn tâm thần do thuốc gây ra. DSM-IV-TR cung cấp công cụ chẩn đoán mà bao gồm bệnh tâm thần phân liệt hoang tưởng, vô tổ chức, căng trương lực, không phân biệt hoặc tàn dư, và rối loạn tâm thần do thuốc gây ra. DSM-5 loại trừ kiểu phụ của bệnh tâm thần phân liệt, và thay vì bao gồm cách tiếp cận theo chiều để xếp hạng độ nghiêm trọng đối với các triệu chứng cốt lõi của bệnh tâm thần phân liệt, để nắm được độ không đồng nhất của loại triệu chứng và độ nghiêm trọng thể hiện ở các cá thể mắc các rối loạn tâm thần. Như được dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "bệnh tâm thần phân liệt hoặc chứng rối loạn tâm thần" bao gồm việc điều trị các rối loạn tâm thần như được mô tả trong DSM-IV-TR hoặc DSM-5. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra rằng có các danh pháp, phân loại bệnh và hệ thống phân loại thay thế đối với các rối loạn tâm thần, và các hệ thống này phát triển cùng với sự tiến triển của y học và khoa học. Do đó thuật ngữ "bệnh tâm thần phân liệt hoặc chứng rối loạn tâm thần" được dự định là bao gồm như các rối loạn mà được mô tả trong các nguồn chẩn đoán khác.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị chứng đau, bao gồm bước cho bệnh nhân cần chúng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc được phẩm theo sáng chế. Các phương án chứng đau cụ thể là chứng đau xương và khớp (viêm xương khớp), chứng đau chuyển động lặp, chứng đau răng, chứng đau do ung thư, chứng đau cân cơ (tổn thương cơ bắp, đau nhức toàn thân), chứng đau quanh vùng phẫu thuật (phẫu thuật nói chung, phụ khoa), chứng đau mạn tính và chứng đau thần kinh.

Hợp chất và dược phẩm có thể còn hữu dụng trong phương pháp để ngăn ngừa, điều trị, kiểm soát, cải thiện, hoặc làm giảm nguy cơ của bệnh, rối loạn và tình trạng bệnh nêu trong bản mô tả này. Hợp chất và dược phẩm có thể còn hữu dụng trong phương pháp để ngăn ngừa, điều trị, kiểm soát, cải thiện, hoặc làm giảm nguy cơ của bệnh, rối loạn và tình trạng bệnh nêu trên, kết hợp với các tác nhân khác.

Trong việc điều trị tình trạng bệnh mà đòi hỏi sự hoạt hóa của mAChR M₄, mức độ liều lượng thích hợp có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến 500 mg cho mỗi kg khối lượng cơ thể bệnh nhân cho mỗi ngày, mà có thể được dùng trong liều đơn hoặc đa liều. Mức độ liều lượng có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến khoảng 250 mg/kg cho mỗi ngày, hoặc từ khoảng 0,5 đến khoảng 100 mg/kg cho mỗi ngày. Mức độ liều lượng thích hợp có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến 250 mg/kg cho mỗi ngày, từ khoảng 0,05 đến 100 mg/kg cho mỗi ngày, hoặc từ khoảng 0,1 đến 50 mg/kg cho mỗi ngày. Trong khoảng giá trị này liều lượng có thể nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5, từ 0,5 đến 5 hoặc từ 5 đến 50 mg/kg cho mỗi ngày. Để dùng qua đường miệng, dược phẩm có thể được cung cấp ở dạng viên nén chứa từ 1,0 đến 1000 miligam thành phần hoạt tính, cụ thể là 1,0, 5,0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900, hoặc 1000 miligam thành phần hoạt tính để điều chỉnh triệu chứng của liều lượng cho bệnh nhân cần được điều trị. Hợp chất có thể được dùng theo phác đồ từ 1 đến 4 lần cho mỗi ngày, tốt hơn là một lần hoặc hai lần cho mỗi ngày. Phác đồ liều lượng này có thể được điều chỉnh để thu được đáp ứng liều lượng tối ưu. Tuy nhiên, cần hiểu rằng, mức độ liều lượng cụ thể và tần suất liều lượng đối với bệnh nhân cụ thể bất kỳ có thể được thay đổi và sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được dùng, độ ổn định chuyển hóa và độ dài tác động của hợp chất đó, tuổi, khối lượng cơ thể, sức khỏe chung, giới tính, chế độ ăn, phương thức và thời gian dùng, tốc độ bài tiết, sự kết hợp thuốc, độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh cụ thể, và vật chủ trải qua liệu pháp.

Do đó, theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp hoạt hóa hoạt tính thụ thể mAChR M₄ trong ít nhất một tế bào, bao gồm bước cho ít nhất một tế bào tiếp xúc với ít nhất một hợp chất được bộc lộ hoặc ít nhất một sản phẩm của phương pháp được bộc lộ ở lượng hữu hiệu để hoạt hóa mAChR M₄ trong ít nhất một tế bào. Theo một số phương án, tế bào là tế bào động vật có vú, ví dụ như, tế bào

người. Theo một số phương án, tế bào được phân lập từ đối tượng trước bước tiếp xúc. Theo một số phương án, việc tiếp xúc là thông qua việc dùng cho đối tượng.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp hoạt hóa hoạt tính mAChR M₄ ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng dùng ít nhất một hợp chất được bộc lộ hoặc ít nhất một sản phẩm của phương pháp được bộc lộ ở liều lượng và lượng hữu hiệu để hoạt hóa hoạt tính mAChR M₄ ở đối tượng. Theo một số phương án, đối tượng là động vật có vú, ví dụ như, người. Theo một số phương án, động vật có vú đã được chẩn đoán là cần sự chủ vận mAChR M₄ trước bước dùng. Theo một số phương án, động vật có vú đã được chẩn đoán là cần sự hoạt hóa mAChR M₄ trước bước dùng. Theo một số phương án, phương pháp còn bao gồm bước xác định đối tượng cần sự chủ vận mAChR M₄.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị rối loạn liên quan đến sự hoạt hóa mAChR M₄ chọn lọc, ví dụ như, rối loạn liên quan đến hoạt tính gây tiết cholin, ở động vật có vú bao gồm bước cho động vật có vú dùng ít nhất một hợp chất được bộc lộ hoặc ít nhất một sản phẩm của phương pháp được bộc lộ ở liều lượng và lượng hữu hiệu để điều trị rối loạn ở động vật có vú. Theo một số phương án, động vật có vú là người. Theo một số phương án, động vật có vú đã được chẩn đoán là cần điều trị rối loạn trước bước dùng. Theo một số phương án, phương pháp còn bao gồm bước xác định đối tượng cần điều trị rối loạn.

Theo một số phương án, rối loạn có thể được chọn từ chứng rối loạn tâm thần, bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn cư xử, rối loạn hành vi gây rối, rối loạn lưỡng cực, các cơn bệnh tâm thần của chứng lo lắng, chứng lo lắng liên quan đến chứng rối loạn tâm thần, rối loạn tâm trạng tâm thần chẳng hạn như rối loạn trầm cảm chính nghiêm trọng; rối loạn tâm trạng liên quan đến các rối loạn tâm thần, chứng điên cấp tính, trầm cảm liên quan đến rối loạn lưỡng cực, rối loạn tâm trạng liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt, biểu hiện hành vi của thiếu năng trí tuệ, rối loạn tự kỷ, rối loạn di chuyển, hội chứng Tourette, hội chứng mất trương lực-cứng đờ, rối loạn di chuyển liên quan đến bệnh Parkinson, loạn vận động muộn, rối loạn vận động dựa trên sự thoái hóa thần kinh và do thuốc gây ra, rối loạn tăng động giảm chú ý, rối loạn nhận thức, chứng mất trí, và rối loạn trí nhớ.

Theo một số phương án, rối loạn là bệnh Alzheimer.

b. Sự tăng tiềm lực của hoạt tính thụ thể muscarinic axetylcholin

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp làm tăng tiềm lực của hoạt tính thụ thể muscarinic axetylcholin ở động vật có vú bao gồm bước cho động vật có vú dùng lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được bộc lộ hoặc muối được dụng của chúng, hoặc được phẩm có chứa ít nhất một hợp chất được bộc lộ hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một số phương án, sự tăng tiềm lực của hoạt tính thụ thể muscarinic axetylcholin làm tăng hoạt tính thụ thể muscarinic axetylcholin. Theo một số phương án, sự tăng tiềm lực của hoạt tính thụ thể muscarinic axetylcholin là sự chủ vận một phần của thụ thể muscarinic axetylcholin. Theo một số phương án, sự tăng tiềm lực của hoạt tính thụ thể muscarinic axetylcholin là sự điều biến dị lập thể dương của thụ thể muscarinic axetylcholin.

Theo một số phương án, hợp chất được dùng thể hiện sự tăng tiềm lực của mAChR M₄ với EC₅₀ nhỏ hơn khoảng 10 μ M, nhỏ hơn khoảng 5 μ M, nhỏ hơn khoảng 1 μ M, nhỏ hơn khoảng 500 nM, hoặc nhỏ hơn khoảng 100 nM. Theo một số phương án, hợp chất được dùng thể hiện sự tăng tiềm lực của mAChR M₄ với EC₅₀ nằm trong khoảng từ khoảng 10 μ M đến khoảng 1 nM, từ khoảng 1 μ M đến khoảng 1 nM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 1 nM, hoặc từ khoảng 10 nM đến khoảng 1 nM.

Theo một số phương án, động vật có vú là người. Theo một số phương án, động vật có vú đã được chẩn đoán là cần sự tăng tiềm lực của hoạt tính thụ thể muscarinic axetylcholin trước bước dùng. Theo một số phương án, phương pháp còn bao gồm bước xác định động vật có vú cần sự tăng tiềm lực hoạt tính thụ thể muscarinic axetylcholin. Theo một số phương án, sự tăng tiềm lực của hoạt tính thụ thể muscarinic axetylcholin điều trị rối loạn liên quan đến hoạt tính thụ thể muscarinic axetylcholin ở động vật có vú. Theo một số phương án, thụ thể muscarinic axetylcholin là mAChR M₄.

Theo một số phương án, sự tăng tiềm lực của hoạt tính thụ thể muscarinic axetylcholin ở động vật có vú có liên quan đến việc điều trị rối loạn thần kinh và/hoặc tâm thần liên quan đến rối loạn chức năng thụ thể muscarinic, chẳng hạn như rối loạn

thần kinh hoặc tâm thần được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, thụ thể muscarinic là mAChR M₄.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp làm tăng tiềm lực của hoạt tính thụ thể muscarinic axetylcholin trong tế bào, bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được bộc lộ hoặc muối được dụng của chúng. Theo một số phương án, tế bào là tế bào động vật có vú (ví dụ, tế bào người). Theo một số phương án, tế bào được phân lập từ động vật có vú trước bước tiếp xúc. Theo một số phương án, việc tiếp xúc là thông qua việc dùng cho động vật có vú.

c. Tăng cường nhận thức

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp tăng cường nhận thức ở động vật có vú bao gồm bước cho động vật có vú dùng lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được bộc lộ; hoặc muối được dụng, hydrat, solvat, hoặc dạng đa hình của chúng.

Theo một số phương án, động vật có vú là người. Theo một số phương án, động vật có vú đã được chẩn đoán là cần sự tăng cường nhận thức trước bước dùng. Theo một số phương án, phương pháp còn bao gồm bước xác định động vật có vú cần sự tăng cường nhận thức. Theo một số phương án, sự cần tăng cường nhận thức liên quan đến rối loạn chức năng thụ thể muscarinic. Theo một số phương án, thụ thể muscarinic là mAChR M₄.

Theo một số phương án, sự tăng cường nhận thức sự tăng lên đáng kể về mặt thống kê của Sự Nhận Thức Đối Tượng Mới. Theo một số phương án, sự tăng cường nhận thức là sự tăng lên đáng kể về mặt thống kê của hiệu suất của Thử Nghiệm Phân Loại Thẻ Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test).

d. Phương pháp đồng trị liệu

Sáng chế còn đề cập đến việc dùng chất hoạt hóa mAChR M₄ chọn lọc để cải thiện hiệu quả điều trị trong trường hợp trị liệu nhận thức hoặc hành vi. Tức là, theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp đồng trị liệu bao gồm bước cho động vật có vú dùng lượng và liều hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được bộc lộ,

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một số phương án, việc dùng này cải thiện hiệu quả điều trị trong trường hợp trị liệu nhận thức hoặc hành vi. Việc dùng kết hợp với trị liệu nhận thức hoặc hành vi có thể là liên tục hoặc gián đoạn. Việc dùng cần phải không đồng thời với trị liệu và có thể là trước, trong, và/hoặc sau trị liệu. Ví dụ như, trị liệu nhận thức hoặc hành vi có thể được cung cấp trong 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ngày trước hoặc sau khi dùng hợp chất. Ví dụ như, trị liệu nhận thức hoặc hành vi có thể được cung cấp trong 1, 2, 3, hoặc 4 tuần trước hoặc sau khi dùng hợp chất. Ví dụ khác nữa là, trị liệu nhận thức hoặc hành vi có thể được cung cấp trước hoặc sau khi dùng trong khoảng thời gian là 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 thời gian bán thải của hợp chất được dùng.

Cần hiểu rằng phương pháp đồng trị liệu được bộc lộ có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất, dược phẩm, bộ kit, và việc sử dụng được bộc lộ.

e. Trị liệu kết hợp

Trong phương pháp sử dụng được mô tả trong bản mô tả này, (các) tác nhân trị liệu bổ sung có thể được dùng đồng thời hoặc tuần tự với hợp chất và dược phẩm được bộc lộ. Việc dùng tuần tự bao gồm việc dùng trước hoặc sau hợp chất và dược phẩm được bộc lộ. Theo một số phương án, tác nhân hoặc các tác nhân trị liệu bổ sung có thể được dùng trong cùng dược phẩm như hợp chất được bộc lộ. Theo các phương án khác, có thể có khoảng cách thời gian giữa việc dùng tác nhân trị liệu bổ sung và hợp chất được bộc lộ. Theo một số phương án, việc dùng tác nhân trị liệu bổ sung với hợp chất được bộc lộ có thể cho phép liều lượng thấp hơn của tác nhân trị liệu khác và/hoặc việc dùng ở khoảng tần số nhỏ hơn. Khi được dùng kết hợp với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác, hợp chất theo sáng chế và thành phần hoạt tính khác có thể được sử dụng ở liều lượng thấp hơn so với khi mỗi chất được dùng đơn lẻ. Theo đó, dược phẩm của sáng chế bao gồm các dược phẩm mà chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác, ngoài hợp chất có công thức (I). Dạng kết hợp nêu trên bao gồm dạng kết hợp của hợp chất theo sáng chế không chỉ với một hợp chất hoạt tính khác, mà còn với hai hoặc nhiều hợp chất hoạt tính khác.

Hợp chất được bộc lộ có thể được sử dụng dưới dạng các tác nhân đơn lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác trong điều trị, ngăn ngừa, kiểm soát, cải thiện

hoặc làm giảm nguy cơ của bệnh, rối loạn và tình trạng bệnh nêu trên mà hợp chất hoặc thuốc khác hữu dụng đối với chúng, mà sự kết hợp các thuốc với nhau an toàn hơn hoặc hữu hiệu hơn so với mỗi thuốc một mình. (Các) thuốc khác có thể được dùng theo đường dùng và ở lượng thường được sử dụng đối với chúng, đồng thời hoặc tuần tự với hợp chất được bộc lộ. Khi hợp chất được bộc lộ được sử dụng đồng thời với một hoặc nhiều thuốc khác, được phẩm ở dạng liều lượng đơn vị chứa thuốc và hợp chất được bộc lộ này có thể được sử dụng. Tuy nhiên, trị liệu kết hợp cũng có thể được dùng theo kế hoạch gộp lên nhau. Cũng hình dung được rằng sự kết hợp của một hoặc nhiều thành phần hoạt tính và hợp chất được bộc lộ có thể hữu hiệu hơn so với dưới dạng tác nhân đơn lẻ. Do đó, khi được dùng kết hợp với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác, hợp chất được bộc lộ và thành phần hoạt tính khác có thể được sử dụng ở liều lượng thấp hơn khi mỗi chất được sử dụng đơn lẻ.

Dược phẩm và phương pháp theo sáng chế có thể còn chứa hợp chất hoạt tính trị liệu khác như nêu trong bản mô tả này mà thường được áp dụng trong điều trị các tình trạng bệnh lý nêu trên.

Dạng kết hợp nêu trên bao gồm dạng kết hợp của hợp chất được bộc lộ không chỉ với một hợp chất hoạt tính khác, mà còn với hai hoặc nhiều hợp chất hoạt tính khác. Tương tự, hợp chất được bộc lộ có thể được sử dụng kết hợp với thuốc khác mà được sử dụng trong ngăn ngừa, điều trị, kiểm soát, cải thiện, hoặc làm giảm nguy cơ của bệnh hoặc tình trạng bệnh mà hợp chất được bộc lộ hữu dụng đối với nó. Thuốc khác này có thể được dùng, theo đường dùng và ở lượng thường được sử dụng đối với chúng, đồng thời hoặc tuần tự với hợp chất theo sáng chế. Khi hợp chất theo sáng chế được sử dụng đồng thời với một hoặc nhiều thuốc khác, ưu tiên được phẩm chứa thuốc khác này ngoài hợp chất được bộc lộ. Theo đó, dược phẩm bao gồm các dược phẩm mà còn chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác, ngoài hợp chất theo sáng chế.

Tỷ lệ khối lượng của hợp chất được bộc lộ với thành phần hoạt tính thứ hai có thể được thay đổi và sẽ phụ thuộc vào liều lượng hữu hiệu của mỗi thành phần. Nhìn chung, liều lượng hữu hiệu của mỗi thành phần được sử dụng. Do đó, ví dụ như, khi hợp chất theo sáng chế được kết hợp với tác nhân khác, tỷ lệ khối lượng của hợp chất được bộc lộ với tác nhân khác thường nằm trong khoảng từ khoảng 1000:1 đến

khoảng 1:1000, tốt hơn là từ khoảng 200:1 đến khoảng 1:200. Dạng kết hợp của hợp chất theo sáng chế và thành phần hoạt tính khác thường cũng nằm trong khoảng nêu trên, nhưng trong mỗi trường hợp, liều lượng hữu hiệu của mỗi thành phần hoạt tính cần được sử dụng.

Trong dạng kết hợp này hợp chất được bộc lộ và tác nhân hoạt tính khác có thể được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp. Ngoài ra, việc dùng một thành phần có thể là trước, đồng thời, hoặc sau việc dùng (các) tác nhân khác.

Theo đó, hợp chất được bộc lộ có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các tác nhân khác mà đã biết là có lợi ở chỉ định hoặc thuốc khác mà ảnh hưởng đến các thụ thể hoặc enzym mà làm tăng hiệu quả, độ an toàn, độ thuận tiện, hoặc làm giảm tác dụng phụ hoặc độc tính không mong muốn của hợp chất được bộc lộ. Hợp chất được bộc lộ và tác nhân khác có thể được dùng cùng nhau, trong trị liệu đồng thời hoặc trong sự kết hợp cố định.

Theo một số phương án, hợp chất có thể được dùng kết hợp với tác nhân kháng Alzheimer, chất ức chế beta-secretaza, tác nhân gây tiết cholin, chất ức chế gamma-secretaza, chất ức chế HMG-CoA reductaza, chất chủ vận dị lập thể M₁, chất điều biến dị lập thể dương M₁, NSAID bao gồm ibuprofen, vitamin E, và kháng thể kháng amyloid. Theo phương án khác, hợp chất được bộc lộ có thể được dùng kết hợp với chất làm dịu, thuốc ngủ, thuốc giảm lo âu, thuốc chống loạn thần kinh (điển hình và không điển hình), tác nhân chống lo lắng, xyclopyrrolon, imidazopyridin, pyrazolopyrimidin, thuốc an thần nhẹ, chất chủ vận và chất đối kháng melatonin, tác nhân melatonergic, benzodiazepin, barbiturat, chất đối kháng 5HT-2, và chất tương tự, chẳng hạn như: adinazolam, allobarbitol, alonimid, alprazolam, amisulprid, amitriptylin, amobarbitol, amoxapin, aripiprazol, bentazepam, benzoctamin, brotizolam, bupropion, buspion, butabarbital, butalbital, capurit, carbocloral, cloral betain, cloral hydrat, clomipramin, clonazepam, cloperidon, clorazepat, chlórdiazepoxit, clorethát, chlorpromazin, clozapin, cyprazepam, desipramin, dexclamol, diazepam, dicloralphenazon, divalproex, diphenhydramin, doxepin, estazolam, ethchlorvynol, etomidat, fenobam, flunitrazepam, flupentixol, fluphenazin, flurazepam, fluvoxamin, fluoxetin, fosazepam, glutethimil, halazepam, haloperidol, hydroxyzin, imipramin, lithi, lorazepam, lormetazepam, maprotilin,

mecloqualon, melatonin, mephobarbital, meprobamat, methaqualon, midafur, midazolam, nefazodon, nisobamat, nitrazepam, nortriptylin, olanzapin, oxazepam, paraldehyt, paroxetin, pentobarbital, perlapin, perphenazin, phenelzin, phenobarbital, prazepam, promethazin, propofol, protriptylin, quazepam, quetiapin, reclazepam, risperidon, roletamit, secobarbital, sertralin, suproclon, temazepam, thioridazin, thiothixen, tracazolat, tranylcypromin, trazodon, triazolam, trepipam, tricetamit, triclofos, trifluoperazin, trimetozin, trimipramin, uldazepam, venlafaxin, zaleplon, ziprasidon, zolazepam, zolpidem, và muối của chúng, và dạng kết hợp của chúng, và dạng tương tự, hoặc hợp chất được bộc lộ có thể được dùng kết hợp với việc sử dụng phương pháp vật lý chẳng hạn như với trị liệu ánh sáng hoặc sự kích thích điện.

Theo một số phương án, hợp chất có thể được dùng kết hợp với levodopa (có hoặc không có chất ức chế decarboxylaza ngoài não chọn lọc chẳng hạn như carbidopa hoặc benserazit), chất chống gây tiết cholin chẳng hạn như biperiden (tùy ý ở dạng muối hydroclorua hoặc lactat của nó) và trihexyphenidyl (benzhexol) hydroclorua, chất ức chế COMT chẳng hạn như entacapon, chất ức chế MOA-B, chất chống oxy hóa, chất đối kháng thụ thể A2a adenosin, chất chủ vận gây tiết cholin, chất đối kháng thụ thể NMDA, chất đối kháng thụ thể serotonin và chất chủ vận thụ thể dopamin chẳng hạn như alentemol, bromocriptin, fenoldopam, lisurit, naxagolit, pergolit và pramipexol. Cần hiểu rõ rằng chất chủ vận dopamin có thể ở dạng muối được dùng, ví dụ như, alentemol hydrobromua, bromocriptin mesylat, fenoldopam mesylat, naxagolit hydroclorua và pergolit mesylat. Lisurit và pramipexol thường được sử dụng ở dạng không phải muối.

Theo một số phương án, hợp chất có thể được dùng kết hợp với hợp chất từ các lớp phenothiazin, thioxanten, dibenzazepin dị vòng, butyrophenon, diphenylbutylpiperidin và indolon của tác nhân an thần. Ví dụ thích hợp về phenothiazin bao gồm chlorpromazin, mesoridazin, thioridazin, axetophenazin, fluphenazin, perphenazin và trifluoperazin. Ví dụ thích hợp về thioxanten bao gồm chlorprothixen và thiothixen. Ví dụ về dibenzazepin là clozapin. Ví dụ về butyrophenon là haloperidol. Ví dụ về diphenylbutylpiperidin là pimozit. Ví dụ về indolon là molindolon. Tác nhân an thần khác bao gồm loxapin, sulpirit và risperidon. Cần hiểu rõ rằng tác nhân an thần khi được dùng kết hợp với hợp chất được bộc lộ có

thể là ở dạng muối được dùng, ví dụ như, chlorpromazin hydroclorua, mesoridazin besylat, thioridazin hydroclorua, axetophenazin maleat, fluphenazin hydroclorua, fluphenazin enathat, fluphenazin decanoat, trifluoperazin hydroclorua, thiothixen hydroclorua, haloperidol decanoat, loxapin succinat và molindon hydroclorua. Perphenazin, chlorprothixen, clozapin, haloperidol, pimozit và risperidon thường được sử dụng ở dạng không phải muối. Do đó, hợp chất được bộc lộ có thể được dùng kết hợp với axetophenazin, alentemol, aripiprazol, amisulprit, benzhexol, bromocriptin, biperiden, chlorpromazin, chlorprothixen, clozapin, diazepam, fenoldopam, fluphenazin, haloperidol, levodopa, levodopa with benserazid, levodopa với carbidopa, lisurit, loxapin, mesoridazin, molindolon, naxagolit, olanzapin, pergolit, perphenazin, pimozit, pramipexol, quetiapin, risperidon, sulpirit, tetrabenazine, trihexyphenidyl, thioridazin, thiothixen, trifluoperazin hoặc ziprasidon.

Theo một số phương án, hợp chất có thể được dùng kết hợp với tác nhân chống trầm cảm hoặc chống lo lắng, bao gồm chất ức chế tái hấp thu norepinephrin (bao gồm ba vòng amin bậc ba và ba vòng amin bậc hai), chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRI), chất ức chế monoamin oxidaza (MAOI), chất ức chế thuận nghịch của monoamin oxidaza (RIMA), chất ức chế tái hấp thu serotonin và noradrenalin (SNRI), chất đối kháng yếu tố giải phóng corticotropin (CRF), chất đối kháng thụ thể α -adreno, chất đối kháng thụ thể neurokinin-1, chất chống trầm cảm không điển hình, benzodiazepin, chất chủ vận hoặc chất đối kháng 5-HT_{1A}, cụ thể là chất chủ vận một phần 5-HT_{1A}, và chất đối kháng yếu tố giải phóng corticotropin (CRF). Các tác nhân cụ thể bao gồm: amitriptylin, clomipramin, doxepin, imipramin và trimipramin; amoxapin, desipramin, maprotilin, nortriptylin và protriptylin; fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin và sertralin; isocarboxazid, phenelzin, tranlycypromin và selegilin; moclobemit; venlafaxin; duloxetine; aprepitant; bupropion, lithi, nefazodon, trazodon và viloxazin; alprazolam, chlordiazepoxid, clonazepam, clorazepat, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam và prazepam; buspiron, flesinoxan, gepiron và ipsapiron, và muối được dùng của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất có thể được dùng cùng với chất chủ vận orthosteric muscarinic, chất tăng cường hiệu lực muscarinic, hoặc chất ức chế

cholinesteraza. Theo một số phương án, hợp chất có thể được dùng cùng với chất ức chế GlyT1 và chất tương tự chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở: risperidon, clozapin, haloperidol, fluoxetin, prazepam, xanomelin, lithi, phenobarbitol, và muối của chúng và dạng kết hợp của chúng.

f. Phương thức dùng

Phương pháp điều trị có thể bao gồm số lượng phương thức dùng bất kỳ của dược phẩm được bộc lộ. Phương thức dùng có thể bao gồm viên nén, viên tròn, viên bao đường, viên nang gel cứng và mềm, hạt, hạt, dung dịch trong nước, lipid, dầu hoặc dung dịch khác, nhũ tương chẳng hạn như nhũ tương dầu-trong-nước, liposom, huyền phù trong nước hoặc trong dầu, sirô, cốm ngọt, nhũ tương rắn, dịch phân tán rắn hoặc bột có thể phân tán được. Để điều chế dược phẩm để dùng qua đường miệng, tác nhân có thể được phối trộn với chất phụ gia và tá dược thông thường đã biết và đã được sử dụng chẳng hạn như ví dụ như, gôm arabic, đá talc, tinh bột, đường (chẳng hạn như, ví dụ, manitoza, metyl xenluloza, lactoza), gelatin, tác nhân hoạt động bề mặt, magie stearat, dung môi trong nước hoặc không trong nước, dẫn xuất parafin, tác nhân liên kết chéo, chất phân tán, chất nhũ tương hóa, chất làm trơn, tác nhân bảo quản, tác nhân tạo hương vị (ví dụ, tinh dầu), chất tăng cường độ hòa tan (ví dụ, benzyl benzoat hoặc rượu benzyl) hoặc chất tăng cường sinh khả dụng (ví dụ Gelucire™). Trong dược phẩm, tác nhân cũng có thể được phân tán trong vi hạt, ví dụ dược phẩm hạt nano.

Để dùng ngoài đường tiêu hóa, tác nhân có thể được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong chất pha loãng chấp nhận được về mặt sinh lý, chẳng hạn như, ví dụ, nước, chất đệm, dầu có hoặc không có chất làm tan, tác nhân hoạt động bề mặt, chất phân tán hoặc chất nhũ tương hóa. Đối với dầu ví dụ và không làm giới hạn, dầu ô liu, dầu lạc, dầu hạt bông, dầu đậu tương, dầu thầu dầu và dầu vừng có thể được sử dụng. Thông thường hơn, để dùng ngoài đường tiêu hóa, tác nhân có thể là ở dạng trong nước, trong lipid, trong dầu hoặc dạng khác của dung dịch hoặc huyền phù hoặc thậm chí được dùng ở dạng liposom hoặc huyền phù nano.

Thuật ngữ "dùng ngoài đường tiêu hóa", như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ phương thức sử dụng mà bao gồm trong tĩnh mạch, trong cơ, trong

màng bụng, trong xương ức, dưới da và tiêm và truyền trong khớp.

5. Bộ kit

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất bộ kit có chứa ít nhất một hợp chất được bọc lộ hoặc muối được dụng của chúng, và một hoặc nhiều trong số:

- (a) ít nhất một tác nhân đã biết để làm tăng hoạt tính mAChR M₄;
- (b) ít nhất một tác nhân đã biết để làm giảm hoạt tính mAChR M₄;
- (c) ít nhất một tác nhân đã biết để điều trị rối loạn liên quan đến hoạt tính gây tiết cholin;
- (d) hướng dẫn sử dụng để điều trị rối loạn liên quan đến hoạt tính gây tiết cholin;
- (e) hướng dẫn sử dụng để điều trị rối loạn liên quan đến hoạt tính thụ thể M₄; hoặc
- (f) hướng dẫn sử dụng để dùng hợp chất kết hợp với trị liệu nhận thức hoặc hành vi.

Theo một số phương án, ít nhất một hợp chất được bọc lộ và ít nhất một tác nhân được tạo chế phẩm đồng thời. Theo một số phương án, ít nhất một hợp chất được bọc lộ và ít nhất một tác nhân được đóng gói đồng thời. Bộ kit cũng có thể chứa hợp chất và/hoặc sản phẩm được đóng gói đồng thời, được tạo chế phẩm đồng thời, và/hoặc được phân phối đồng thời với các thành phần khác. Ví dụ như, nhà sản xuất thuốc, người bán lại thuốc, thầy thuốc, cửa hàng bào chế, hoặc dược sĩ có thể tạo ra bộ kit chứa hợp chất được bọc lộ và/hoặc sản phẩm và thành phần khác để phân phối cho bệnh nhân.

Bộ kit được bọc lộ này có thể được dùng kết hợp với phương pháp sử dụng được bọc lộ.

Bộ kit có thể có thông tin, hướng dẫn sử dụng, hoặc cả hai nêu rằng việc sử dụng bộ kit sẽ mang lại sự điều trị cho tình trạng bệnh y tế ở động vật có vú (cụ thể là người). Thông tin và hướng dẫn sử dụng có thể là ở dạng chữ viết, ảnh, hoặc cả hai, và dạng tương tự. Ngoài ra hoặc theo cách khác, bộ kit có thể bao gồm hợp chất,

được phẩm, hoặc cả hai; và thông tin, hướng dẫn sử dụng, hoặc cả hai, về phương pháp ứng dụng hợp chất, hoặc được phẩm, tốt hơn là với lợi ích điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh y tế ở động vật có vú (ví dụ, người).

Hợp chất và quy trình theo sáng chế sẽ được hiểu rõ hơn khi tham khảo đến các ví dụ dưới đây, mà được dự định là để minh họa và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

6. Ví dụ thực hiện sáng chế

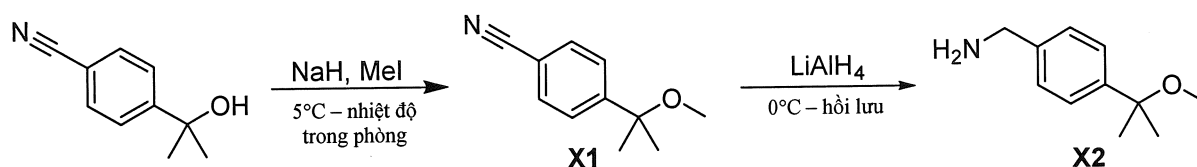
Tất cả phổ NMR được ghi lại trên quang phổ kế 400 MHz AMX Bruker NMR. Độ dịch chuyển hóa học ^1H được báo cáo bằng giá trị δ theo trường thấp phần triệu với dung môi được đơteri hóa làm nội chuẩn. Dữ liệu được báo cáo như sau: độ dịch chuyển hóa học, độ bội (s = mức đơn, bs = mức đơn rộng, d = mức đôi, t = mức ba, q = mức bốn, dd = mức đôi của mức đôi, m = mức bội, ABq = mức bốn AB), hằng số nối, tích hợp. Phân tích LCMS pha đảo được thực hiện bằng cách sử dụng hệ thống Agilent 1200 gồm có bơm hai thành phần có bộ khử khí, bộ lấy mẫu tự động hiệu suất cao, khoang cột ổn nhiệt, cột C18, bộ phát hiện mảng điôt (DAD) và Agilent 6150 MSD với các tham số sau đây. Điều kiện gradien là từ 5% đến 95% axetonitril với pha nước TFA 0,1% trong nước qua 1,4 phút. Các mẫu được tách ra trên cột Waters Acquity UPLC BEH C18 (1,7 μm , 1,0 x 50 mm) ở 0,5 ml/phút, với nhiệt độ cột và dung môi duy trì ở 55°C. DAD được đặt để quét từ 190 đến 300 nm, và tín hiệu được sử dụng là 220 nm và 254 nm (cả hai với chiều rộng băng bằng 4nm). Bộ phát hiện MS được tạo cấu hình với nguồn ion hóa phun điện tử, và phổ khối có độ phân giải thấp thu được bằng cách quét từ 140 đến 700 AMU với kích thước bước bằng 0,2 AMU ở 0,13 chu kỳ/giây, và chiều rộng đỉnh bằng 0,008 phút. Dòng khí làm khô được đặt ở 13 lít trong mỗi phút ở nhiệt độ 300°C và áp suất ống phun sương được đặt ở 30 psi. Điện áp kim mao dẫn được đặt ở 3000 V, và điện áp bộ phân đoạn được đặt ở 100V. Việc thu dữ liệu được thực hiện với Agilent Chemstation và phần mềm Analytical Studio Reviewer.

Các chữ viết tắt dùng trong phần mô tả các ví dụ dưới đây là: IPA là rượu isopropyl; AcOH là axit axetic; BOP là (benzotriazol-1-yl)oxy)tris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat; DBU là 1,8-

điazabixyclo(5.4.0)undec-7-en; DCM là điclometan; DEAD là diethyl azodicarboxylat (CAS No. 1972-28-7); DIEA là *N,N*-điisopropyletylamin; DMF là *N,N*-đimetylformamit; DMSO là đimetyl sulfoxit; EtOAc là etyl axetat; EtOH là etanol; HATU là 1-[bis(đimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxid hexaflophosphat; MeOH là metanol; NMP là *N*-metyl-2-pyrolidon; MW là vi sóng (khi đề cập đến bình phản ứng vi sóng); RBF là bình thót cổ đáy tròn; RT là nhiệt độ trong phòng; và THF là tetrahydrofuran.

Ví dụ 1. Tổng hợp amin nói chung

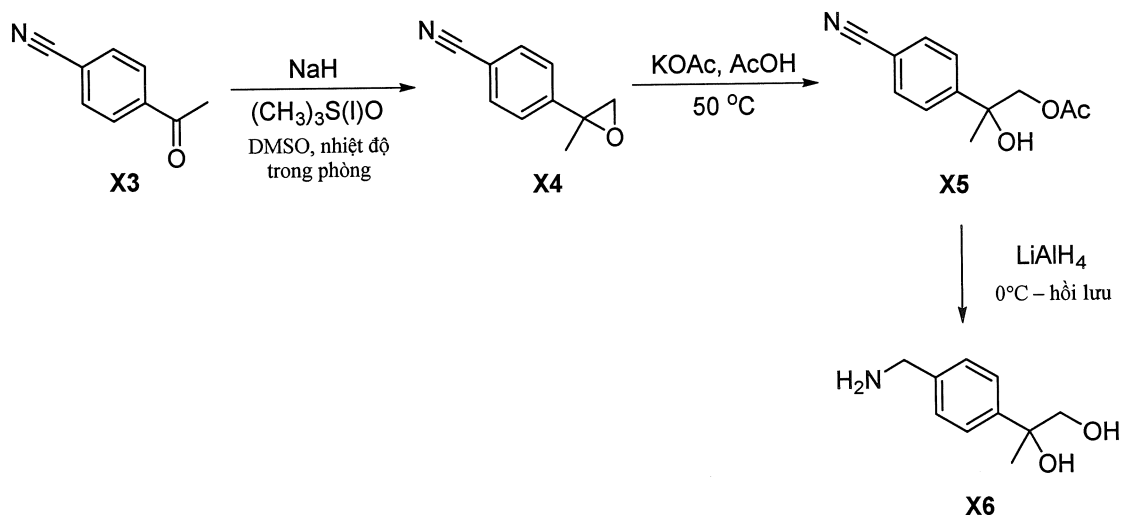
Sau đây là phương pháp tổng hợp ví dụ của các amin nhất định được sử dụng để điều chế hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này.



4-(1-Metoxyl-1-metyl-etyl)benzonitril (X1). Bỏ sung natri hyđrua (60% trong dầu khoáng, 260 mg, 6,51 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch của 4-(1-hyđroxy-1-metyl-etyl)benzonitril (700 mg, 4,34 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (16,4 ml) ở nhiệt độ 5°C. Sau 1 giờ ở nhiệt độ 5°C, bỏ sung iôđometan (0,30 ml, 4,78 mmol, 1,1 đương lượng). Để hỗn hợp ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, bỏ sung nước (20 ml), sau đó là EtOAc (30 ml). Các lớp được tách ra. Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 30 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (EtOAc/hexan 0-50%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu nhớt (600 mg, hiệu suất 79%). ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 176,6; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,82 (ddd, $J = 8,6, 1,8, 1,8$ Hz, 2H), 7,58 (ddd, $J = 8,6, 1,8, 1,8$ Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,46 (s, 6H).

[4-(1-Metoxyl-1-metyl-etyl)phenyl]metanamin (X2). Bỏ sung từng giọt dung dịch lithi nhôm hyđrua (1,0 M trong THF, 10,27 ml, 10,27 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch của **X1** (600 mg, 3,42 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (17 ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau 30 phút ở nhiệt độ 0°C, loại bỏ bề nước đá và gia nhiệt phản ứng để hồi lưu. Sau 30 phút, bột nhão dạng kem được tạo thành. Loại bỏ nhiệt. Ở nhiệt độ 0°C, bỏ sung từ từ dung dịch bão hòa của muối Rochelle (7,0 ml) sau đó là

MeOH (7,0 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và lọc qua miếng Xelit mà được súc rửa thêm bằng MeOH 10% trong DCM. Làm khô dịch lọc đã được thu gom (MgSO_4), lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng dung dịch DCM/MeOH/ NH_4OH (89:10:1) với DCM làm dòng dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu nhớt (350 mg, hiệu suất 57%). ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 163,4; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,32-7,28 (m, 4H), 3,70 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,43 (s, 6H).

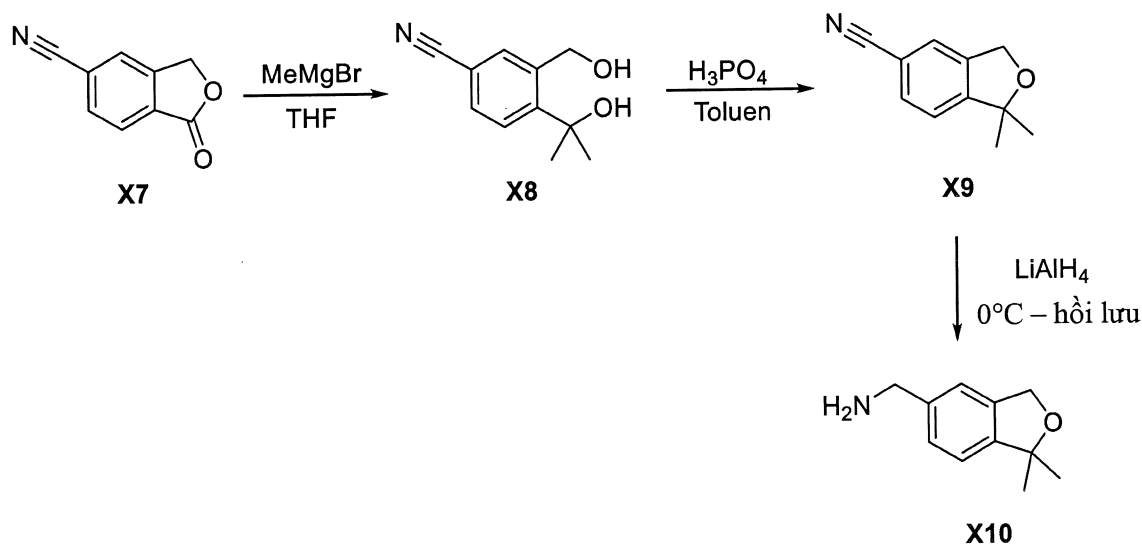


4-(2-Metyloxiran-2-yl)benzonitril (X4). Bổ sung natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 330 mg, 8,27 mmol, 1,2 đương lượng) trong các phần nhỏ vào huyền phù của trimetylsulfoxoni iodua (1,82 g, 8,27 mmol, 1,2 đương lượng) trong DMSO (9,2 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, bổ sung dung dịch 4-axetylbenzonitril, X3 (1,0 g, 6,89 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMSO (2,21 ml). Sau 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng, rót hỗn hợp phản ứng vào nước đá (100 ml) và chiết với EtOAc (3 x 100 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (0-30% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu nhớt (900 mg, hiệu suất 74%). ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 160,2; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,83 (ddd, $J = 8,6, 1,8, 1,8$ Hz, 2H), 7,55 (ddd, $J = 8,6, 1,8, 1,8$ Hz, 2H), 3,06 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 2,80 (dd, $J = 5,7, 0,5$ Hz, 1H), 1,68 (s, 3H).

[2-(4-Xyanophenyl)-2-hydroxy-propyl] axetat (X5). Bổ sung kali axetat (588 mg, 6,0 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch của X4 (159 mg, 1,0 mmol, 1,0

đương lượng) trong axit axetic (4,0 ml). Sau 30 phút ở nhiệt độ 80°C, cô hỗn hợp phản ứng đến khô trong áp suất giảm. Tái hòa tan phần cặn trong hỗn hợp của DCM và dung dịch bão hòa của NaHCO₃ (1:1, thể tích/thể tích). Lỏng hữu cơ được tách ra và được cô. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc/hexan 0-60% để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu nhớt (160 mg, hiệu suất 73%). ES-MS [M+1]⁺: 202,4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,79 (ddd, *J* = 8,6, 1,8, 1,8 Hz, 2H), 7,69 (ddd, *J* = 8,6, 1,9, 1,9 Hz, 2H), 5,61 (s, 1H), 4,11 (dd, *J* = 11,2, 11,2 Hz, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,46 (s, 3H).

2-[4-(Aminometyl)phenyl]propan-1,2-điol (X6). Bổ sung từng giọt dung dịch lithi nhôm hydrua (1,0 M trong THF, 2,50 ml, 2,50 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch của **X5** (183 mg, 0,835 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (4,2 ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau 30 phút ở nhiệt độ 0°C, loại bỏ bể nước đá và gia nhiệt phản ứng để hồi lưu. Sau 15 phút, bột nhão dạng kem được tạo thành. Loại bỏ nhiệt. Ở nhiệt độ 0°C, bổ sung từ từ dung dịch bão hòa của muối Rochelle (2,0 ml) sau đó là MeOH (3,0 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ và lọc qua miếng Xelit mà được súc rửa thêm bằng MeOH 10% trong DCM. Cho dịch lọc đã được thu gom đi qua thiết bị tách pha và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu nhớt mà được sử dụng dưới dạng nguyên liệu thô trong giai đoạn tiếp theo. ES-MS [M+1]⁺: 182,2.

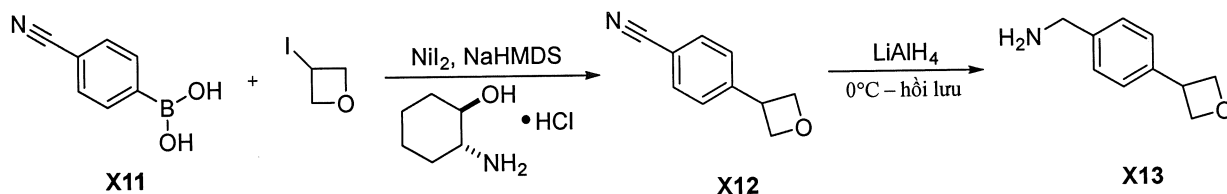


3-(Hydroxymetyl)-4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)benzonitril (X8). Bổ sung dung dịch metylmagie bromua (3M trong THF, 12,57 ml, 37,7 mmol, 6,0 đương

lượng) vào dung dịch của 1-oxo-3H-isobenzofuran-5-carbonitril, **X7** (1,0 g, 6,28 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (31,5 ml) ở nhiệt độ -30°C. Sau 1 giờ ở nhiệt độ -30°C, bổ sung dung dịch bão hòa của NH₄Cl. Chiết hỗn hợp với EtOAc (3 x 100 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (EtOAc/hexan 0-50%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu nhớt (1,05 g, hiệu suất 87%). ES-MS [M+1]⁺: 174,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,94 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,30-5,28 (m, 2H), 4,86 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,50 (s, 6H).

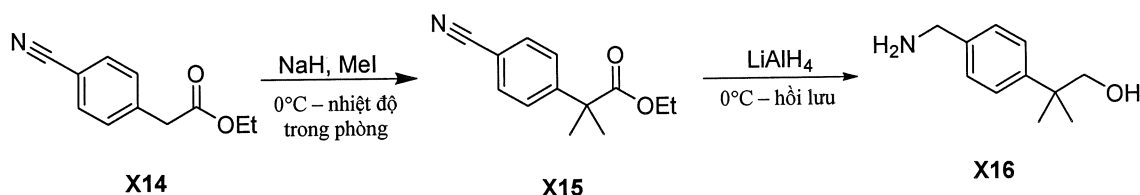
1,1-Dimetyl-3H-isobenzofuran-5-carbonitril (X9). Bổ sung hỗn hợp của axit orthophosphoric (5,0 ml) và nước (1,0 ml) vào dung dịch của **X8** (1,05 g, 5,49 mmol, 1,0 đương lượng) trong toluen (11,0 ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng, lớp toluen được tách ra. Chiết lớp nước bằng toluen (2 x 10 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của NaHCO₃ và nước, làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (EtOAc/hexan 0-60%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (730 mg, hiệu suất 76%). ES-MS [M+1]⁺: 174,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,77-7,76 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 1,44 (s, 6H).

(1,1-Dimetyl-3H-isobenzofuran-5-yl)metanamin (X10). Bổ sung từng giọt dung dịch lithi nhôm hydrua (1,0 M trong THF, 12,64 ml, 12,64 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch của **X9** (730 mg, 4,21 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (28 ml) ở nhiệt độ 5°C. Sau 30 phút ở nhiệt độ 5°C, loại bỏ bể nước đá và gia nhiệt phản ứng để hồi lưu. Sau 30 phút, bột nhão dạng kem được tạo thành. Loại bỏ nhiệt. Ở nhiệt độ 0°C, bổ sung từ từ dung dịch bão hòa của muối Rochelle (5,0 ml) sau đó là MeOH (5,0 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và lọc qua miếng Xelit mà được súc rửa thêm bằng MeOH 10% trong DCM. Làm khô dịch lọc đã được thu gom (Na₂SO₄), lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng dung dịch DCM/MeOH/NH₄OH (89:10:1) với DCM làm đồng dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn (450 mg, hiệu suất 60%). ES-MS [M+1]⁺: 178,4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,23-7,20 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 1,39 (s, 6H).



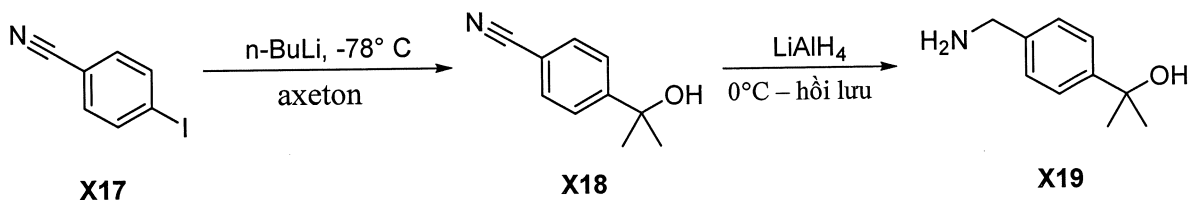
4-(Oxetan-3-yl)benzonitril (X12). Khuấy hỗn hợp của axit 4-xyanophenylboronic, **X11** (294 mg, 2,0 mmol, 2,0 đương lượng), niken (II) iodua (31,5 mg, 0,10 mmol, 0,10 đương lượng), natri hexametyldisilazan (366,7 mg, 2,0 mmol, 2,0 đương lượng) và *trans*-2-aminoxyclohexanol hydroclorua (15,2 mg, 0,10 mmol, 0,10 đương lượng) trong isopropanol (4,0 ml) trong điều kiện nitơ. Sau 10 phút, bổ sung dung dịch 3-iodooxetan (184 mg, 1,0 mmol, 1,0 đương lượng) trong isopropanol (0,25 ml). Cho hỗn hợp thu được vào bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 80°C . Sau 30 phút, pha loãng hỗn hợp bằng EtOH và lọc qua miếng Xelit mà đã được rửa kỹ bằng EtOH. Cô dịch lọc trong áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (EtOAc/hexan 0-60%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn kết tinh (120 mg, hiệu suất 79%). ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 160,2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 7,77 (ddd, $J = 8,4, 1,8, 1,8$ Hz, 2H), 7,50 (ddd, $J = 8,2$ Hz, 1,8, 1,8 Hz, 2H), 4,88 (dd, $J = 8,3, 6,0$ Hz, 2H), 4,53 (dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz, 1H), 4,27 (m, 1H).

[4-(Oxetan-3-yl)phenyl]metanamin (X13). Bổ sung từng giọt dung dịch lithi nhôm hydrua (1,0 M trong THF, 2,35 ml, 2,35 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch của **X12** (125 mg, 0,785 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (5,2 ml) ở nhiệt độ 0°C . Sau 30 phút ở nhiệt độ 0°C , loại bỏ bể nước đá và gia nhiệt phản ứng để hồi lưu. Sau 15 phút, bột nhão dạng kem được tạo thành. Loại bỏ nhiệt. Ở nhiệt độ 0°C , bổ sung từ từ dung dịch bão hòa của muối Rochelle (5,0 ml) sau đó là MeOH (5,0 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và lọc qua miếng Xelit mà được súc rửa thêm bằng MeOH 10% trong DCM. Cô dịch lọc đã được thu gom. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng dung dịch DCM/MeOH/ NH_4OH (89:10:1) với DCM làm đồng dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu nhớt (95 mg, hiệu suất 74%, độ tinh khiết 67% theo ^1H NMR). ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 164,2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,34-7,30 (m, 4H), 4,93 (dd, $J = 8,4, 5,8$ Hz, 2H), 4,60 (dd, $J = 6,8, 5,8$ Hz, 2H), 4,21 (m, 1H).



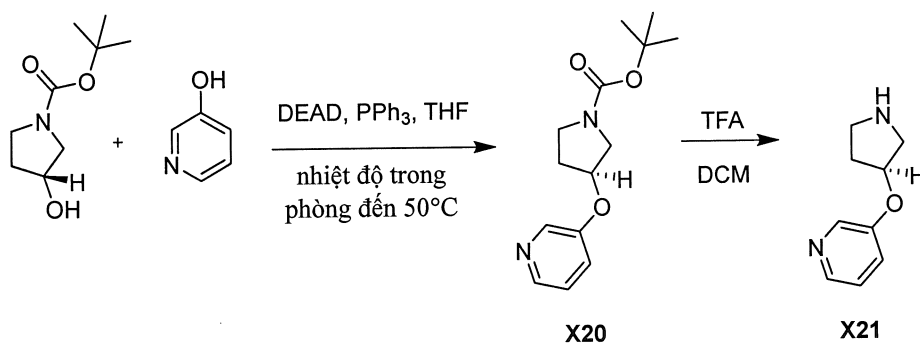
Etyl 2-(4-xyanophenyl)-2-metyl-propanoat (X15). Bổ sung từng giọt dung dịch của etyl 2-(4-xyanophenyl)axetat (1,32 g, 7,0 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (22,5 ml) vào huyền phù của natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 588 mg, 14,7 mmol, 2,1 đương lượng) trong THF (60 ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau 30 phút ở nhiệt độ 0°C, để cho hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Sau 15 phút, làm lạnh nó xuống 0°C và bổ sung iôđometan (0,92 ml, 14,7 mmol, 2,1 đương lượng). Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, axit hóa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch HCl 1M và chiết với EtOAc (3 x 100 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (0-60% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu nhớt (750 mg, hiệu suất 49%). ES-MS [M+1]⁺: 218,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,82 (ddd, *J* = 8,2, 1,7, 1,7 Hz, 2H), 7,52 (ddd, *J* = 8,2, 1,7, 1,7 Hz, 2H), 4,08 (q, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,11 (t, 3H).

[4-(1-Metoxi-1-metyl-etyl)phenyl]metanamin (X16). Bổ sung từng giọt dung dịch lithi nhôm hydrua (1,0 M trong THF, 10,36 ml, 10,36 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch của X15 (750 mg, 3,45 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (23 ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau 30 phút ở nhiệt độ 0°C, loại bỏ bể nước đá và gia nhiệt phản ứng để hồi lưu. Sau 30 phút, bột nhão dạng kem được tạo thành. Loại bỏ nhiệt. Ở nhiệt độ 0°C, bổ sung từ từ dung dịch bão hòa của muối Rochelle (7,0 ml) sau đó là MeOH (7,0 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và lọc qua miếng Xelit mà được súc rửa thêm bằng MeOH 10% trong DCM. Cô dịch lọc đã được thu gom. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng dung dịch DCM/MeOH/NH₄OH (89:10:1) với DCM làm đồng dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu nhớt (400 mg, hiệu suất 65%). ES-MS [M+1]⁺: 163,4 (phân đoạn loại trừ); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,28 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 2H), 7,22 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 2H), 4,62 (s, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 1,21 (s, 6H).



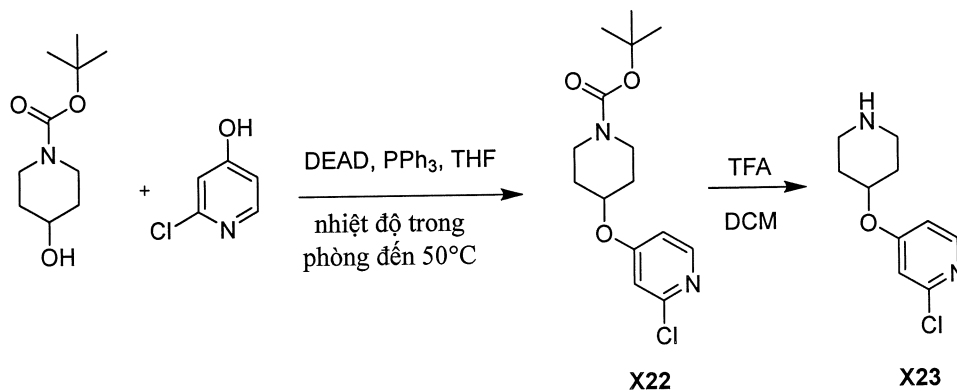
4-(2-Hydroxypropan-2-yl)benzonitril (X18). Bổ sung từng giọt n-butyl lithi (2,5 M trong hexan, 22,7 ml, 56,8 mmol, 1,3 đương lượng) vào dung dịch của 4-iodobenzonitril **X17** (10,0 g, 43,7 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (218 ml) ở nhiệt độ -78°C khi duy trì nhiệt độ dưới -70°C . Sau 1 giờ, bổ sung axeton (32,0 ml, 436,6 mmol, 10,0 đương lượng) trong khi duy trì nhiệt độ dưới -70°C . Loại bỏ bề nước đá khô. Sau 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung dung dịch bão hòa NH_4Cl (100 ml), sau đó là EtOAc (250 ml). Các lớp được tách ra. Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 200 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (EtOAc/hexan 0-60%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu nhớt (4,88 g, hiệu suất 69%). ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 162,4; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,76 (dd, $J = 10, 2$ Hz, 2H), 7,66 (dd, $J = 8,6, 2$ Hz, 2H), 5,28 (s, 1H), 1,43 (s, 6H).

2-(4-(Aminometyl)phenyl)propan-2-ol (X19). Bổ sung từng giọt dung dịch lithi nhôm hydrua (2,0 M trong THF, 45,4 ml, 90,8 mmol) vào dung dịch của 4-(2-hydroxypropan-2-yl)benzonitril (4,88 g, 30,3 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (200 ml) ở nhiệt độ 0°C . Sau 30 phút ở nhiệt độ 0°C , loại bỏ bề nước đá và gia nhiệt phản ứng để hồi lưu. Sau 30 phút, bột nhão dạng kem được tạo thành. Loại bỏ nhiệt. Ở nhiệt độ 0°C , bổ sung từ từ dung dịch bão hòa của muối Rochelle (50 ml) sau đó là MeOH (50 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và lọc qua miếng Xelit mà được súc rửa thêm bằng MeOH 15% trong DCM. Làm khô dịch lọc đã được thu gom (MgSO_4), lọc và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng dung dịch DCM/MeOH/ NH_4OH (89:10:1) với DCM làm đồng dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn kết tinh màu trắng (4,25 g, hiệu suất 85%). ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 166,3; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,38 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,93 (bs, 1H), 3,68 (s, 2 H), 1,41 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 148,9, 142,1, 126,9, 124,7, 71, 45,9, 32,5.



Tert-butyl (S)-3-(pyridin-3-yloxy)pyrrolidin-1-carboxylat (X20). Bổ sung (R)-(-)-Boc-3-pyrrolidinol (100 mg, 0,53 mmol, 1,0 đương lượng) vào dung dịch của DEAD (139,5 mg, 0,80 mmol, 1,5 đương lượng) và PPh₃ (210,1 mg, 0,80 mmol, 1,5 đương lượng) trong THF (4 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 10 phút, bổ sung từng giọt 3-pyridinol (0,063 ml, 0,80 mmol, 1,5 đương lượng) và gia nhiệt phản ứng đến 50 °C. Theo dõi phản ứng thông qua LCMS và sau 12 giờ, lọc phản ứng qua bộ lọc bơm tiêm. Loại bỏ dung môi trong chân không. Hòa tan phần cặn thô trong DMSO (4 ml) và tinh chế bằng Gilson HPLC (50 x 250 mm, MeCN/H₂O 30-70% khối lượng/ TFA 0,1%). Cô các phân đoạn mong muốn để thu được tert-butyl (S)-3-(pyridin-3-yloxy)pyrrolidin-1-carboxylat. ES-MS [M+1]⁺: 265,4.

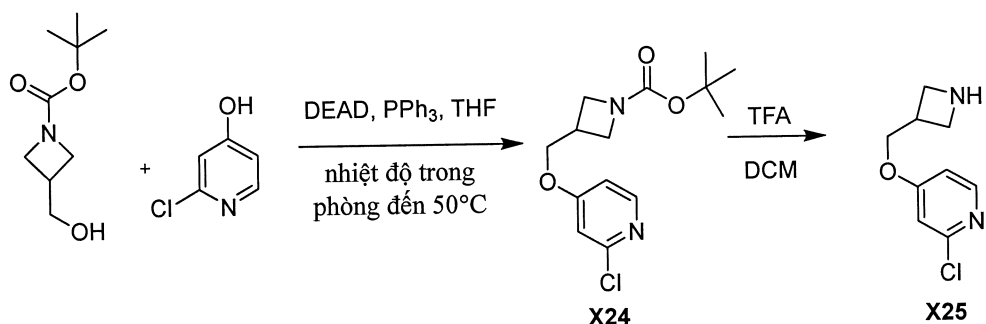
(S)-3-(Pyrrolidin-3-yloxy)pyridin (X21). Bổ sung từng giọt TFA (2,0 ml) vào dung dịch của tert-butyl (S)-3-(pyridin-3-yloxy)pyrrolidin-1-carboxylat trong DCM (10 ml) ở nhiệt độ 0°C. Loại bỏ bể nước đá và sau 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, LCMS xác nhận không còn nguyên liệu ban đầu nữa. Cô phản ứng để thu được (S)-3-(pyrrolidin-3-yloxy)pyridin (173,1 mg, hiệu suất 83% qua 2 bước). ES-MS [M+1]⁺: 165,2.



Tert-butyl 4-((2-clopyridin-4-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat (X22). Bổ

sung 1-Boc-4-hydroxypiperidin (75 mg, 0,37 mmol, 1,0 đương lượng) vào dung dịch của DEAD (97,4 mg, 0,56 mmol, 1,5 đương lượng) và PPh₃ (146,6 mg, 0,56 mmol, 1,5 đương lượng) trong THF (4 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 10 phút, bổ sung 2-clo-4-hydroxypyridin (72,4 mg, 0,56 mmol, 1,5 đương lượng) và gia nhiệt phản ứng đến 50 °C. Theo dõi phản ứng thông qua LCMS và sau 12 giờ, lọc phản ứng qua bộ lọc bơm tiêm. Loại bỏ dung môi trong chân không. Hòa tan phần cặn thô trong DMSO (3 ml) và tinh chế bằng Gilson HPLC (30 x 100 mm, MeCN/H₂O 40-100% khối lượng/ TFA 0,1%). Cô các phân đoạn mong muốn để thu được tert-butyl 4-((2-clopyridin-4-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat. ES-MS [M+1]⁺: 313,2.

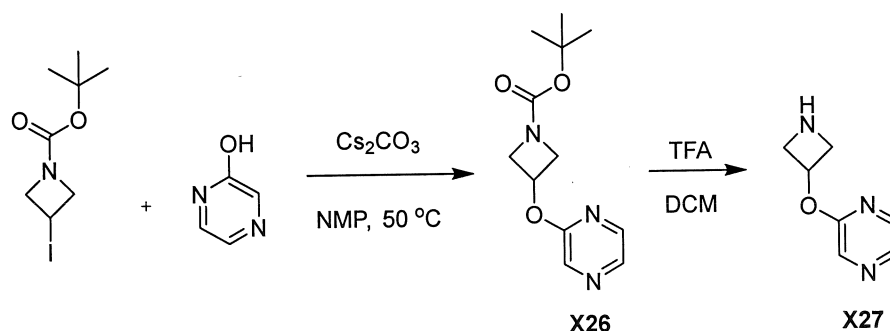
2-Clo-4-(piperidin-4-yloxy)pyridin (X23). Bổ sung từng giọt TFA (2,0 ml) vào dung dịch của tert-butyl 4-((2-clopyridin-4-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat trong DCM (10 ml) ở nhiệt độ 0°C. Loại bỏ bề nước đá và sau 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, LCMS xác nhận không còn nguyên liệu ban đầu nữa. Cô phản ứng để thu được 2-clo-4-(piperidin-4-yloxy)pyridin (80,5 mg, hiệu suất 49%). ES-MS [M+1]⁺: 213,4.



Tert-butyl 3-(((2-clopyridin-4-yl)oxy)metyl)azetidin-1-carboxylat (X24). Bổ sung tert-butyl 3-(hydroxymetyl)azetidin-1-carboxylat (75 mg, 0,40 mmol, 1,0 đương lượng) vào dung dịch của DEAD (104,6 mg, 0,60 mmol, 1,5 đương lượng) và PPh₃ (157,6 mg, 0,60 mmol, 1,5 đương lượng) trong THF (4 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 10 phút, bổ sung 2-clo-4-hydroxypyridin (77,8 mg, 0,60 mmol, 1,5 đương lượng) và gia nhiệt phản ứng đến 50 °C. Theo dõi phản ứng thông qua LCMS và sau 12 giờ, lọc phản ứng qua bộ lọc bơm tiêm. Loại bỏ dung môi trong chân không. Hòa tan phần cặn thô trong DMSO (3 ml) và tinh chế bằng Gilson HPLC (30 x 100 mm, MeCN/H₂O 40-90% khối lượng/ TFA 0,1%). Cô các phân đoạn mong muốn để thu được tert-butyl 3-(((2-clopyridin-4-yl)oxy)metyl)azetidin-1-carboxylat. ES-MS

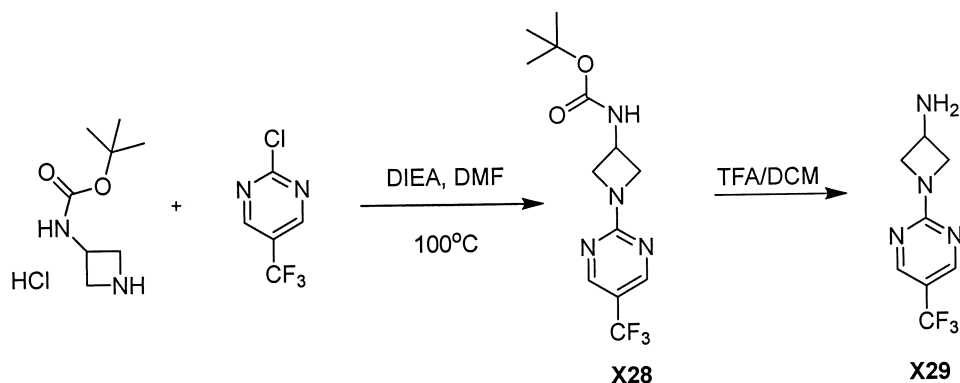
[M+1]⁺: 299,2.

2-Clo-4-(piperidin-4-yloxy)pyridin (X25). Bỏ sung từng giọt TFA (1,0 ml) vào dung dịch của tert-butyl (S)-3-(pyridin-3-yloxy)pyrrolidin-1-carboxylat trong DCM (5 ml) ở nhiệt độ 0°C. Loại bỏ bề nước đá và sau 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, LCMS xác nhận không còn nguyên liệu ban đầu nữa. Cô phản ứng để thu được 2-clo-4-(piperidin-4-yloxy)pyridin (69 mg, hiệu suất 40%). ES-MS [M+1]⁺: 199,2.



Tert-butyl 3-(pyrazin-2-yloxy)azetidin-1-carboxylat (X26). Bỏ sung 2-hydroxypyrazin (38 mg, 0,40 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch của 1-Boc-3-iodoazetidin (75 mg, 0,26 mmol, 1,5 đương lượng) và Cs₂CO₃ (434,2 mg, 1,32 mmol, 5,0 đương lượng) trong NMP (3 ml). Gia nhiệt phản ứng đến 50°C và sau 12 giờ, lọc phản ứng qua bộ lọc bơm tiêm. Tinh chế dung dịch bằng Gilson HPLC (30 x 100 mm, MeCN/H₂O 15-60% khối lượng/ TFA 0,1%). Cô các phân đoạn mong muốn để thu được tert-butyl 3-(pyrazin-2-yloxy)azetidin-1-carboxylat. ES-MS [M+1]⁺: 252,2.

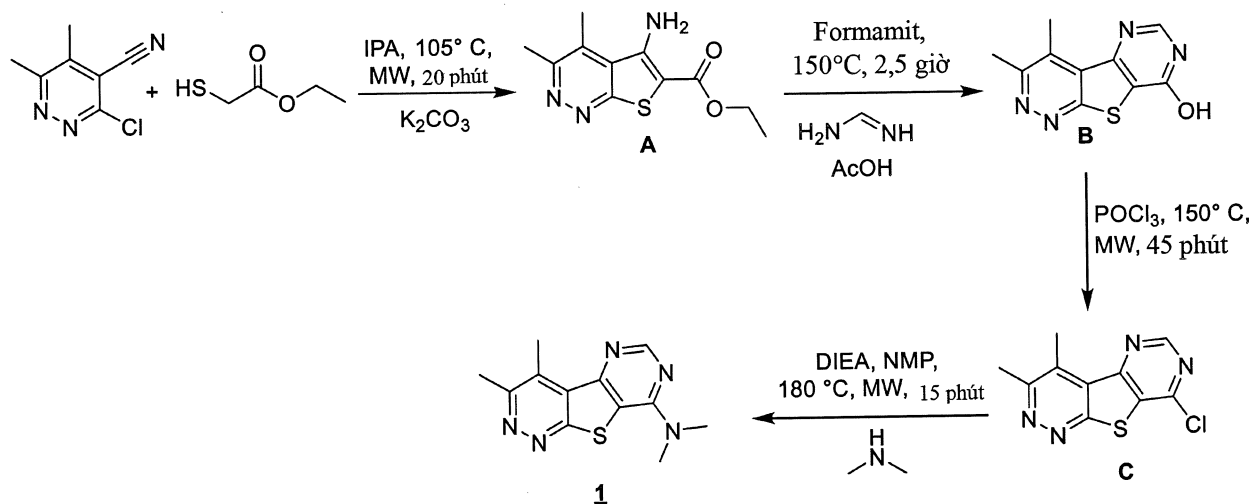
2-(Azetidin-3-yloxy)pyrazin (X27). Bỏ sung từng giọt TFA (1,0 ml) vào dung dịch của tert-butyl 3-(pyrazin-2-yloxy)azetidin-1-carboxylat trong DCM (5 ml) ở nhiệt độ 0°C. Loại bỏ bề nước đá và sau 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, LCMS xác nhận không còn nguyên liệu ban đầu nữa. Cô phản ứng để thu được 2-(azetidin-3-yloxy)pyrazin (88 mg, hiệu suất 88%). ES-MS [M+1]⁺: 152,2.



Tert-butyl (1-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)azetidin-3-yl)carbamate (X28). Bổ sung 3-Boc aminoazetidin HCl (1 đương lượng), 2-clo-5-(trifluorometyl)pyrimidin (1,1 đương lượng), DIEA (3 đương lượng) và DMF (0,5M) vào lọ vi sóng. Gia nhiệt rxn đến 100°C qua đêm. LCMS xác nhận sự chuyển hóa hoàn toàn. Bổ sung EtOAc: H₂O (1:1) vào rxn. Lớp hữu cơ được tách ra và được rửa bằng nước (2x). Chiết lại các lớp nước với EtOAc (3x). Làm khô các lớp hữu cơ đã được thu gom (MgSO₄), lọc và cô trong chân không. Tinh chế nguyên liệu thô bằng cách sử dụng hệ thống Biotage (tải rắn, cột 120G, EtOAc/hexan 0-40%, chạy 25 phút). Cô các phân đoạn mong muốn. ES-MS [M+1]⁺: 319,2.

1-(5-(Trifluorometyl)pyrimidin-2-yl)azetidin-3-amin (X29). Hòa tan amin được bảo vệ bằng BOC trong DCM (0,2M) và axit trifloaxetic (10 đương lượng) và khuấy trong thời gian 2 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi và tải mẫu thô trong MeOH lên hộp chứa đã thấm ướt MeOH (SCX, 10G). Súc rửa các hộp chứa bằng MeOH (3x) để rửa giải tạp chất, sau đó là NH₃/MeOH 2N (2x) để rửa giải amin. Loại bỏ dung môi để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng amin bazo tự do (hiệu suất 65-76%). ES-MS [M+1]⁺: 219,2.

Ví dụ 2. *N,N*,3,4-tetrametylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin (Hợp chất 1)



Etyl 5-amino-3,4-đimetylthieno[2,3-*c*]pyridazin-6-carboxylat (A). Bổ sung 3-clo-5,6-đimetyl-pyridazin-4-carbonitril (1,20 g, 7,16 mmol), kali cacbonat (1,98 g, 14,3 mmol), IPA (15 ml), và etyl thioglycolat (0,87 ml, 7,88 mmol) vào lọ vi sóng 20 ml. Sau 20 phút ở nhiệt độ 105°C trong bình phản ứng vi sóng, làm nguội phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, và bổ sung vào nước (150 ml). Lọc chất rắn và rửa bằng nước 3X để thu được **A** dưới dạng bột màu xanh lá cây (1,42 g, hiệu suất 79%). ES-MS [M+1]⁺: 252,2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,18 (s, 2H), 4,41 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,12 Hz, 3H).

3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-ol (B). Gia nhiệt dung dịch của **A** (1,41 g, 5,61 mmol) trong formamit (10 ml, 252 mmol) trong bình hở đến 150°C. Bổ sung formamidin axetat (1,75 g, 16,8 mmol) vào phản ứng. Ở nhiệt độ 150°C, bổ sung formamidin axetat (1,75 g, 16,8 mmol) vào phản ứng mỗi 30 phút trong thời gian 2,5 giờ. Tháo phản ứng ra khỏi áo gia nhiệt và pha loãng từ từ bằng nước lạnh. Cô một phần dung dịch *trong chân không*. Pha loãng phần cặn bằng nước, và lọc chất rắn và rửa bằng nước 3X, và làm khô qua đêm trong lò chân không. Cô một phần dịch lọc *trong chân không* và pha loãng bằng nước. Lọc chất rắn và được rửa bằng nước 3X. Kết hợp chất rắn để thu được **B** (877 mg, hiệu suất 67,2%). ES-MS [M+1]⁺: 233,2; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,48 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

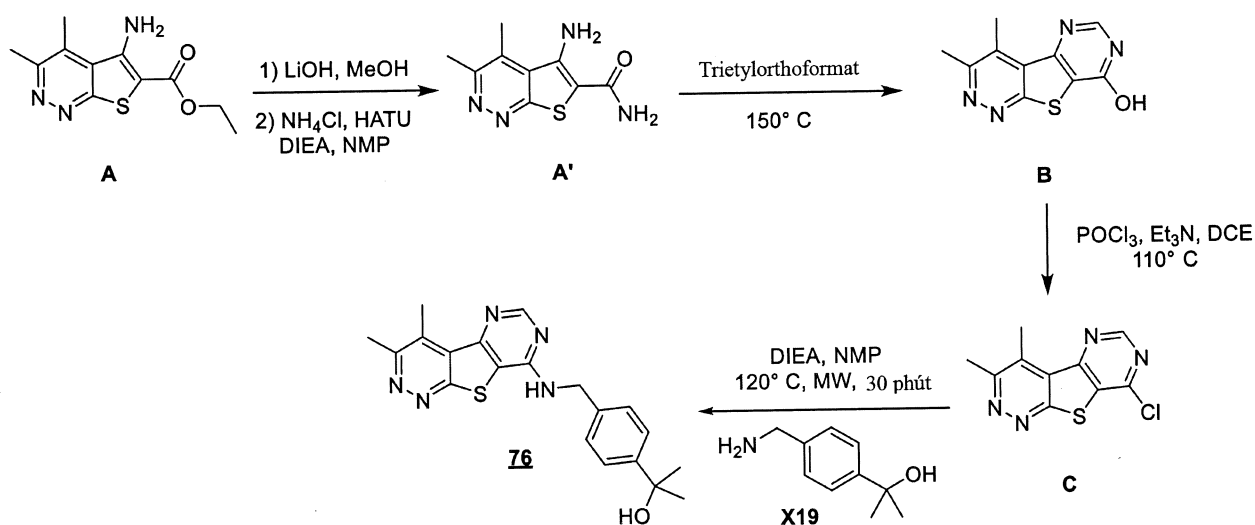
8-Clo-3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin (C). Chia dung dịch không đồng nhất của **B** (876 mg, 3,77 mmol) trong phospho oxyclorua (18 ml,

193 mmol) vào ba lọ vi sóng 20 ml. Gia nhiệt mỗi bình phản ứng đến 150°C trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 45 phút. Pha loãng phản ứng với DCM, và chuyển vào bình thót cổ đáy tròn và cô *trong chân không* để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng cặn màu nâu/màu đen dính. Tạo huyền phù phần cặn trong NMP (20 ml), và sử dụng cho các phản ứng trong tương lai dưới dạng dung dịch thô của **C** (~40 mg/ml). Lấy ra phần phân ước nhỏ và tinh chế bằng HPLC pha đảo trong gradien của MeCN:nước (0,5 ml NH₄OH/1 L nước) để thu được mẫu tinh khiết để thử nghiệm *in vitro* và dữ liệu phổ. ES-MS [M+1]⁺: 251,3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,19 (s, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,93 (s, 3H).

***N,N*,3,4-tetrametylpirimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin**

(Hợp chất 1). Bổ sung *N,N*-điisopropyletylamin (7087-68-5) (0,1 ml, 0,57 mmol), và đimetylamin (0,10 ml, 0,20 mmol) vào dung dịch của **C** (40 mg, 0,16 mmol) trong NMP (1 ml). Sau 15 phút ở nhiệt độ 180°C trong bình phản ứng vi sóng, các phân đoạn được tách ra bằng HPLC pha đảo trong gradien của MeCN:nước (0,5 ml NH₄OH/1 L nước). Cô các phân đoạn để thu được **Hợp chất 1** (3,4 mg, hiệu suất 8,2%). ES-MS [M+1]⁺: 260,2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (s, 1H), 3,52 (s, 6H), 3,11 (s, 3H), 2,90 (s, 3H).

Ví dụ 3. 2-[4-[(3,4-Đimetylpirimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol (**Hợp chất 76**)



5-Amino-3,4-đimetylthieno[2,3-*c*]pyridazin-6-carboxamit (A'). Bổ sung

dung dịch trong nước của LiOH (1M, 99,5 ml, 5,0 đương lượng) vào huyền phù của ethyl 5-amino-3,4-đimetyl-thieno[2,3-*c*]pyridazin-6-carboxylat (**A**, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 2) (5,0 g, 19,9 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (33,0 ml) và MeOH (10,0 ml). Sau 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng, LCMS xác nhận sự biến mất của nguyên liệu ban đầu. Làm nguội phản ứng xuống 0°C và lọc chất rắn màu vàng. Làm khô chất rắn trong chân không để thu được lithi carboxylat (4,6 g) dưới dạng bột màu vàng. ES-MS $[M+1]^+$: 224,4; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,37 (s, 2H), 2,65 (s, 6). Axit hóa dịch lọc bằng HCl 4M trong đioxan để tạo ra axit carboxylic tương ứng (950 mg). ES-MS $[M+1]^+$: 224,3; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,01 (bs, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

Bổ sung amoni clorua (1,61 g, 30,0 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch của lithi carboxylat (4,6 g, 20,0 mmol, 1,0 đương lượng), HATU (9,16 g, 24,1 mmol, 1,1 đương lượng) và DIEA (10,5 ml, 60,2 mmol, 3,0 đương lượng) trong NMP (73 ml, 2,75 M). Sau 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung từ từ hỗn hợp vào nước đá (300 ml) và chất kết tủa màu vàng được tạo thành. Thu gom chất kết tủa bằng cách lọc và rửa bằng nước (2 x 50 ml). Sau khi làm khô trong chân không, thu được bột màu vàng cam (3,5 g, hiệu suất 78% qua 2 bước). ES-MS $[M+1]^+$: 223,0; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,49 (bs, 2H), 6,95 (s, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).

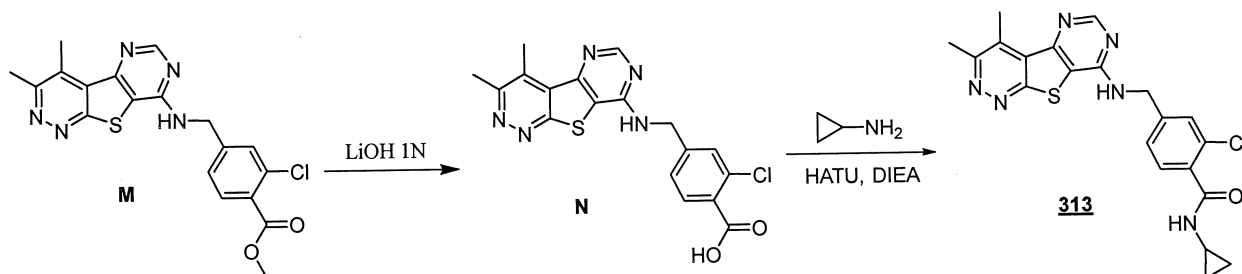
3,4-Đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-ol (B). Trong bình thót cổ đáy tròn 500 ml, gia nhiệt huyền phù của hợp chất **A'** (3,5 g, 15,7 mmol) trong triethyl orthoformat (100 ml, 600 mmol) để hồi lưu. Sau 6 giờ, LCMS thể hiện sự chuyển hóa không hoàn toàn và cô hỗn hợp phản ứng. Bổ sung triethyl orthoformat thêm (100 ml, 600 mmol) vào phần cạn và gia nhiệt phản ứng ở dòng hồi lưu. Sau 16 giờ, LCMS thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn. Cô phản ứng đến khô trong áp suất giảm và làm đông sôi với toluen (2 x 100 ml). Mang nguyên liệu đi mà không cần tinh chế thêm (3,5 g). ES-MS $[M+1]^+$: 233,2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,43 (s, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,77 (s, 3H).

8-Clo-3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin (C). Bổ sung triethylamin (2,4 ml, 17,4 mmol, 1,5 đương lượng) vào huyền phù của hợp chất **B** (3,0 g, 11,6 mmol, 1,0 đương lượng) trong 1,2-đicloetan (58 ml) sau đó là bổ sung từ từ phospho oxyclorea (35 ml, 375,5 mmol, 32,3 đương lượng). Gia nhiệt hỗn hợp phản

ứng đến hồi lưu. Sau 16 giờ, để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Tạo huyền phù phần cặn trong DCM (150 ml) và bổ sung triethylamin (5 ml). Lọc dung dịch thu được để loại bỏ muối phosphat không tan. Cô dịch lọc trong áp suất giảm để thu được cặn màu nâu sẫm mà được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silicagel (EtOAc/DCM 0-50%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bột mịn (1,63 g, hiệu suất 56%). ES-MS $[M+1]^+$: 251,0; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,33 (s, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,83 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 162,4, 157,5, 157,1, 155,8, 154,6, 136,2, 132,9, 127,2, 19,9, 14,5.

2-[4-[[[(3,4-Đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol (Hợp chất 76). Cho dung dịch của hợp chất **C** (1,98 g, 7,88 mmol, 1,0 đương lượng), 2-(4-(aminometyl)phenyl)propan-2-ol (**X19**) (2,12 g, 10,24 mmol, 1,3 đương lượng) và DIEA (5,49 ml, 31,5 mmol, 4,0 đương lượng) trong NMP (39,4 ml, 2 M) vào bình phản ứng vi sóng Biotage trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 120°C. Sau khi để nguội ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp bằng DMSO và lọc bơm tiêm để loại bỏ muối không tan bất kỳ. Tinh chế nguyên liệu thô bằng cách sử dụng HPLC pha đảo để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,78 g, hiệu suất 60%) dưới dạng bột màu trắng nhờ. ES-MS $[M+1]^+$: 380,0; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,68 (t, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,96 (s, 1H), 4,74 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,40 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 162,3, 157,5, 156,9, 155,6, 153,4, 149,8, 136,9, 135,1, 127,9, 127,4, 125,0, 116,5, 71,0, 43,9, 32,4, 19,9, 14,1

Ví dụ 4. 2-Clo-*N*-xyclopropyl-4-[[[(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]benzamid (Hợp chất 313)



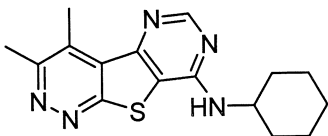
Axit 2-clo-4-[[[(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]benzoic (N). Bổ sung dung dịch lithi hydroxit (1N trong nước, 1,03

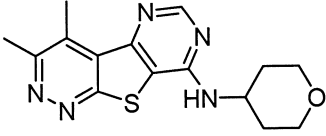
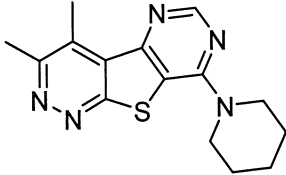
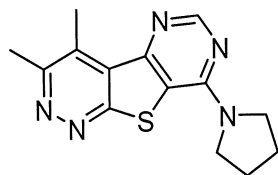
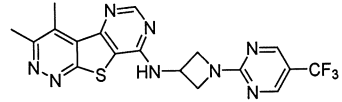
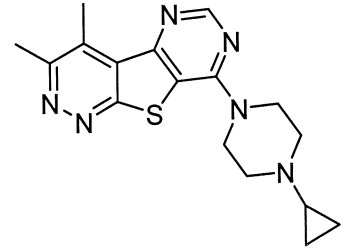
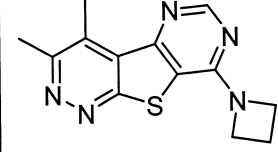
ml, 5,0 đương lượng) vào huyền phù của hợp chất **M**, mà được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **76** (85 mg, 0,21 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (1,36 ml) và metanol (0,68 ml). Sau 30 phút ở nhiệt độ 50°C, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C và điều chỉnh về độ pH ~3-4 bằng cách sử dụng HCl 4M trong dung dịch 1,4-dioxan. Cô huyền phù màu vàng sáng đến khô trong áp suất giảm. Đưa nguyên liệu thô vào giai đoạn tiếp theo dưới dạng muối LiCl giả thiết hiệu suất định lượng. ES-MS $[M+1]^+$: 400,2.

2-Clo-N-xyclopropyl-4-[(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]benzamid (Hợp chất 313). Bỏ sung HATU (24 mg, 0,063 mmol, 2,5 đương lượng) và *N,N*-diisopropyletylamin (60 μ l, 0,34 mmol, 13,8 đương lượng) vào huyền phù của hợp chất **N** (10 mg, 0,025 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (1,0 ml). Sau 5 phút ở nhiệt độ trong phòng, bỏ sung xyclopropylamin (8,7 μ l, 0,13 mmol, 5,0 đương lượng). Khuấy hỗn hợp thu được trong thời gian 20 phút. Tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo (phương pháp cơ bản, 33-64% ACN/Nước/ NH_4OH 0,05%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (5,1 mg, hiệu suất 46%). ES-MS $[M+1]^+$: 438,8; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,88 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,22-4,16 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 3,00-2,92 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,68-2,57 (m, 2H).

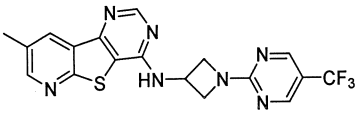
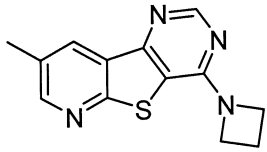
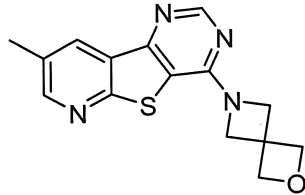
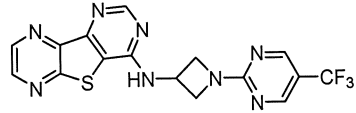
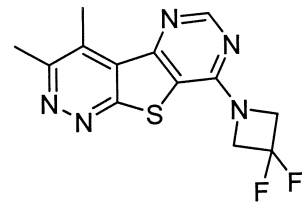
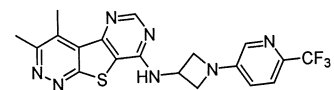
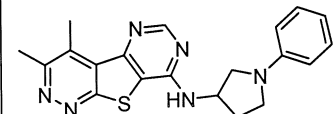
Các hợp chất thể hiện trong Bảng 1 được điều chế theo cách tương tự như các hợp chất nêu trong các Ví dụ 2-4, với nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Bảng 1

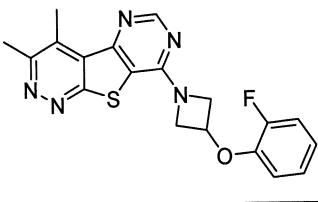
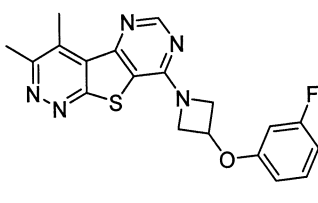
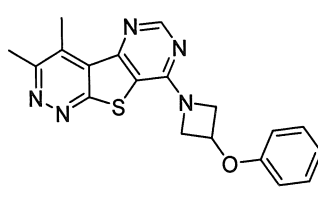
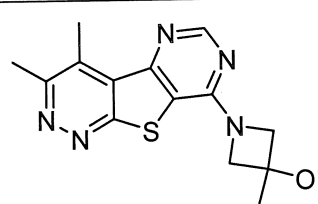
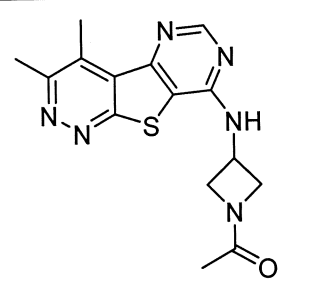
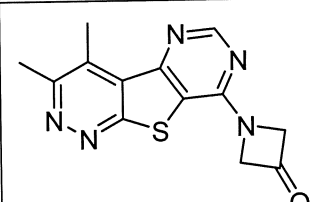
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS $[M+1]^+$
2	<i>N</i> -xyclohexyl-3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-amin		314,1

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
3	3,4-đimetyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-amin		316,1
4	3,4-đimetyl-8-(piperidin-1-yl)pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin		300,1
5	N-xyclobutyl-3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-amin		286,1
6	3,4-đimetyl-8-(pyrolidin-1-yl)pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin		286,1
7	3,4-đimetyl-N-(1-(5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)azetidin-3-yl)pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-amin		433,1
8	8-(4-xyclopropylpiperazin-1-yl)-3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin		341,1
9	8-(azetidin-1-yl)-3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin		272,1

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
10	8-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin		298,1
11	1-(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)- <i>N,N</i> -đimethylpyrrolidin-3-amin		329,1
12	<i>N</i> -(2-metoxyletyl)- <i>N</i> ,3,4-trimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		304,1
13	6-(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan		314,1
14	8-(3-(metoxymetyl)azetidín-1-yl)-3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin		316,1
15	8-metyl-4-(pyrrolidin-1-yl)pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin		271,1
16	4-(3,3-điflopyrrolidin-1-yl)-8-metylpyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin		307,1

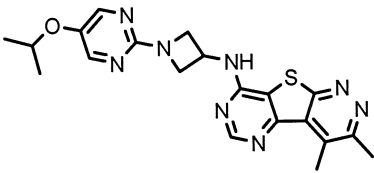
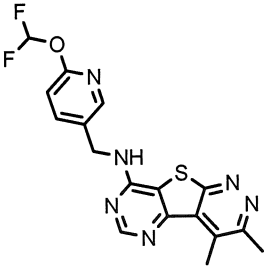
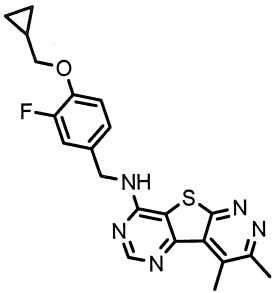
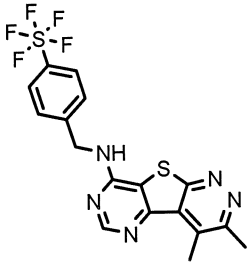
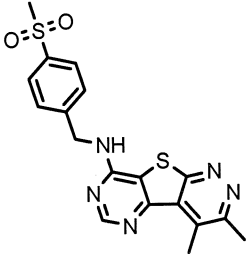
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
17	8-metyl- <i>N</i> -(1-(5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)azetidin-3-yl)pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin		418,1
18	4-(azetidin-1-yl)-8-methylpyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin		257,1
19	6-(8-methylpyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan		299,1
20	<i>N</i> -(1-(5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)azetidin-3-yl)pyrazino[2',3':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin		405,1
21	8-(3,3-difloazetidin-1-yl)-3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin		308
22	3,4-đimetyl- <i>N</i> -(1-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)azetidin-3-yl)pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		432
23	3,4-đimetyl- <i>N</i> -(1-phenylpyrolidin-3-yl)pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		377

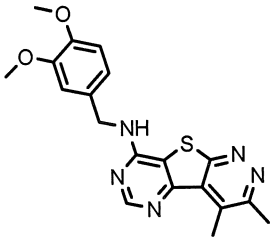
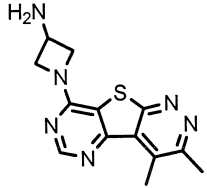
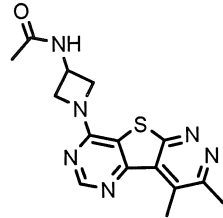
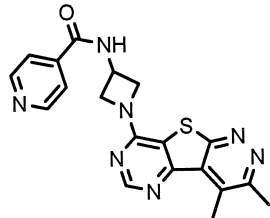
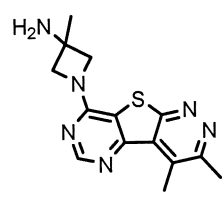
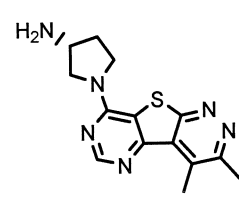
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
24	3,4-đimetyl-8-(3-(pyridin-4-yl)azetidin-1-yl)pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin		349
25	<i>N</i> -xyclopropyl-3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-amin		272
26	<i>N</i> -(2-(4-metoxyphenyl)xyclopropyl)-3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-amin		378
27	<i>N</i> -(3-flo-4-metoxybenzyl)-3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-amin		370
28	3,4-đimetyl-8-(3-phenylpyrolidin-1-yl)pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin		362
29	<i>N</i> -(4-(2-flopyridin-3-yl)benzyl)-3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-amin		417
30	8-(3-(4-flophenoxy)azetidin-1-yl)-3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin		382

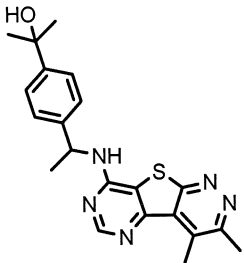
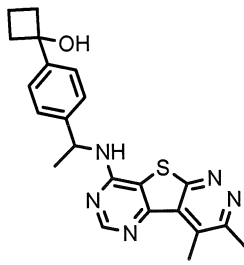
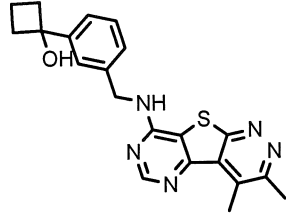
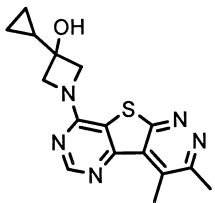
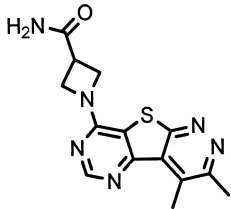
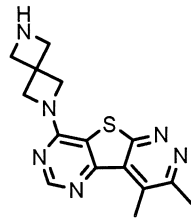
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
31	8-(3-(2-flophenoxy)azetidìn-1-yl)-3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin		382
32	8-(3-(3-flophenoxy)azetidìn-1-yl)-3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin		382
33	3,4-đimetyl-8-(3-phenoxyazetidìn-1-yl)pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin		364
34	1-(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)-3-metylazetidìn-3-ol		302,4
35	1-(3-((3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino)azetidìn-1-yl)etan-1-on		329,4
36	1-(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)azetidìn-3-on		286,3

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
77	<i>N</i> -(2-(4-metoxyphenyl)xyclopropyl)-3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		378,3
78	<i>N</i> -(3-fluoro-4-metoxybenzyl)-3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		370,3
79	<i>N</i> -(4-(2-fluoropyridin-3-yl)benzyl)-3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		417,2
80	1-(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)-3-metyl-azetidin-3-ol		302,2
81	<i>N</i> -[1-(2,3-điflophenyl)pyrrolidin-3-yl]-3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		413,2
82	<i>N</i> -[1-(3-clo-5-xyclopropyl-2-pyridyl)azetidin-3-yl]-3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		438,2

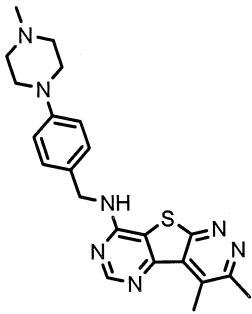
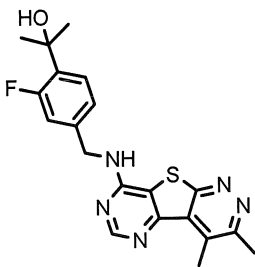
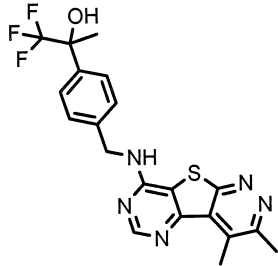
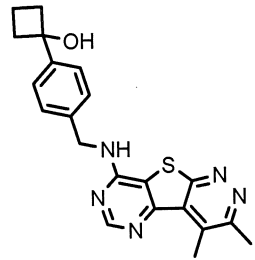
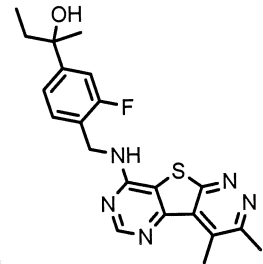
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
83	<i>N</i> -[1-(6-xyclopropyl-2-metyl-3-pyridyl)azetidin-3-yl]-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		418,2
84	<i>N</i> -[1-(5-flopyrimidin-2-yl)azetidin-3-yl]-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		383,2
85	<i>N</i> -[1-(2,5-điclo-4-pyridyl)azetidin-3-yl]-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		432
86	<i>N</i> -[1-(5-xyclopropylpyrazin-2-yl)azetidin-3-yl]-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		405,2
87	tert-butyl 3-[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]azetidin-1-carboxylat		387,2
88	<i>N</i> -(azetidin-3-yl)-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin đihydroclorua		287,4

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
89	<i>N</i> -[1-(5-isopropoxy-2-pyrimidin-yl)azetidin-3-yl]-3,4-đimethyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		432,2
90	<i>N</i> -[[6-(điflometoxy)-3-pyridyl]metyl]-3,4-đimethyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		389,3
91	<i>N</i> -[[4-(xyclopropylmetoxy)-3-flophenyl]metyl]-3,4-đimethyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		410,4
92	3,4-đimethyl- <i>N</i> -[[4-(pentafluor-sulfanyl)phenyl]metyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		448,2
93	3,4-đimethyl- <i>N</i> -[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		400,2

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
94	<i>N</i> -[(3,4-đimethoxyphenyl)metyl]-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		382,2
95	1-(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)azetidin-3-amin		287,2
96	<i>N</i> -[1-(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)azetidin-3-yl]axetamit		329,3
97	<i>N</i> -[1-(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)azetidin-3-yl]pyridin-4-carboxamit hydroclorua		392,2
98	1-(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)-3-metyl-azetidin-3-amin dihydroclorua		301,4
99	(3 <i>R</i>)-1-(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)pyrolidin-3-amin dihydroclorua		301,4

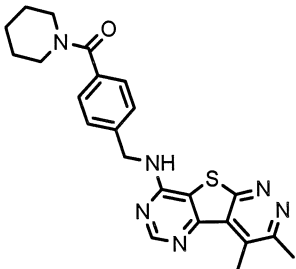
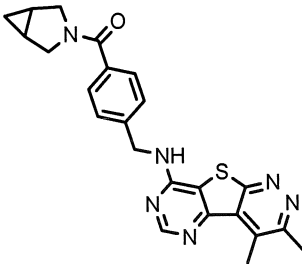
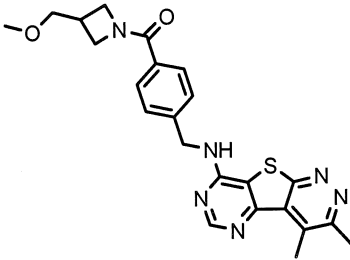
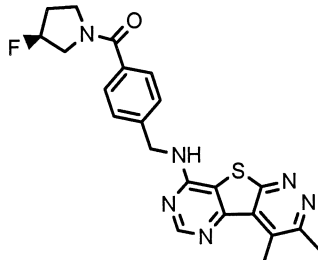
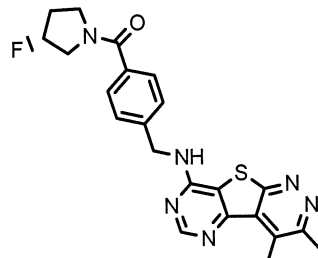
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
100	2-[4-[1-[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]etyl]phenyl]propan-2-ol		394,2
101	1-[4-[1-[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]etyl]phenyl]xyclobutanol		406,2
102	1-[3-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]xyclobutanol		392,4
103	3-xyclopropyl-1-(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)azetidin-3-ol		328,2
104	1-(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)azetidin-3-carboxamit		315,2
105	8-(2,6-điazaspiro[3.3]heptan-2-yl)-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin		313,2

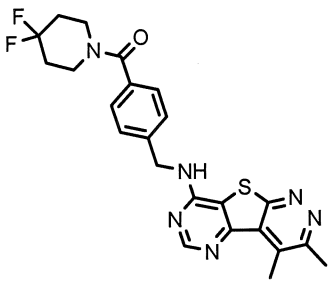
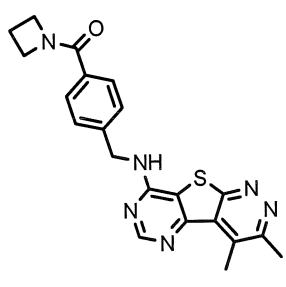
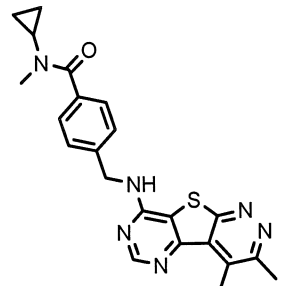
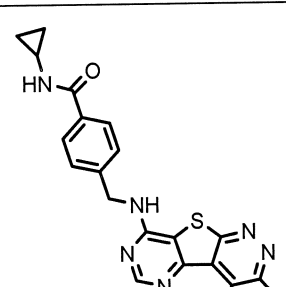
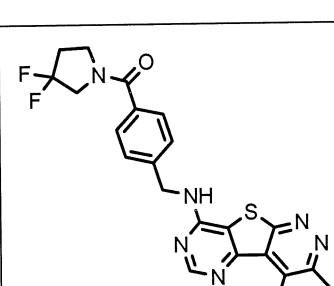
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
106	2-[5-[[3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-2-pyridyl]propan-2-ol		381,2
107	2-[4-[[3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-3-florophenyl]propan-2-ol		398,3
108	3,4-đimetyl- <i>N</i> -[[4-(morpholinometyl)phenyl]metyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin hydroclorua		421,4
109	3,4-đimetyl- <i>N</i> -[[4-(2-pyridyl)phenyl]metyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin hydroclorua		399,4
110	3,4-đimetyl- <i>N</i> -[[4-(2-pyridyloxy)phenyl]metyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin hydroclorua		415,4

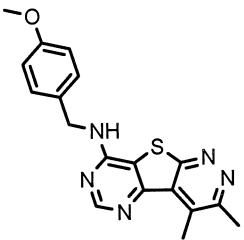
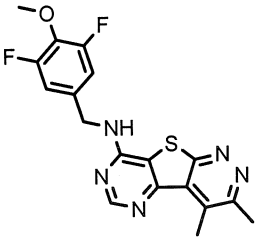
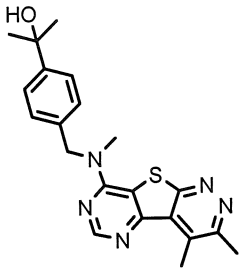
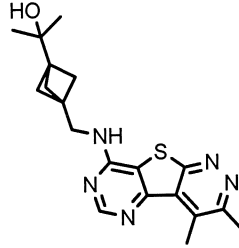
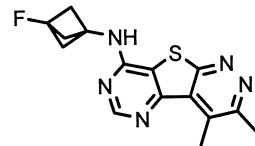
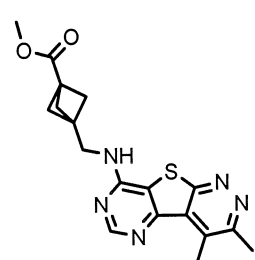
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
111	3,4-đimetyl-N-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]metyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-amin hydroclorua		420,2
112	2-[4-[[[(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-2-florophenyl]propan-2-ol		398,2
113	2-[4-[[[(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]-1,1,1-trifloropropan-2-ol		434,2
114	1-[4-[[[(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]xyclobutanol		392,4
115	2-[4-[[[(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-3-florophenyl]butan-2-ol		412,3

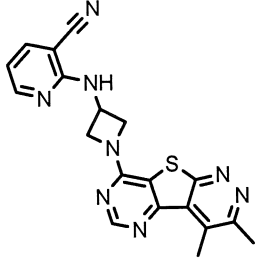
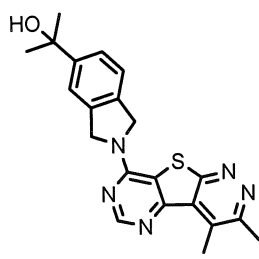
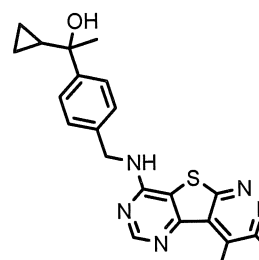
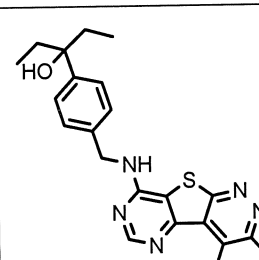
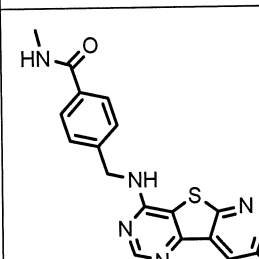
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
116	2-[4-[[[(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]butan-2-ol		394,4
117	2-[1-[[[4-[[[(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]metyl]pyrrolidin-2-yl]propan-2-ol		463,4
118	3,4-đimethyl- <i>N</i> -[(4-piperazin-1-ylphenyl)metyl]pyrimido[4',5':4,5]thien o[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		406,3
119	<i>N</i> -[2-(3,4-điflophenyl)xyclopropyl]-3,4-đimethyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		384,3

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
120	<i>N</i> -[[4-[4-(2-metoxetyl)piperazin-1-yl]phenyl]metyl]-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		464,4
121	<i>N</i> -[(2,6-điflo-4-metoxy-phenyl)metyl]-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		388,2
122	[4-[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]-pyrrolidin-1-yl-metanon		419,2
123	[4-[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]-morpholino-metanon		435,2
124	[4-[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)metanon		447,2

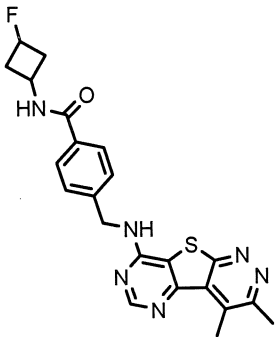
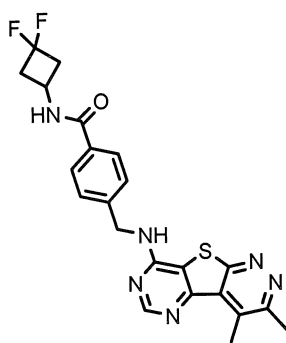
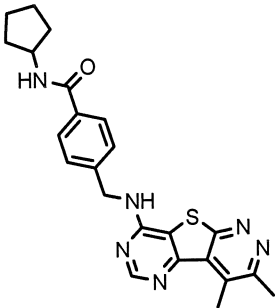
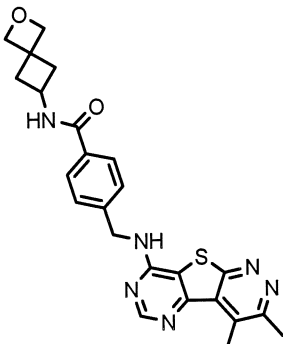
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
125	[4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]-(1-piperidyl)metanon		433,3
126	3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl-[4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]metanon		431,3
127	[4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]-[3-(metoxymetyl)azetidín-1-yl]metanon		449,3
128	[4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]-[(3 <i>S</i>)-3-flopyrolidin-1-yl]metanon		437,3
129	[4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]-[(3 <i>R</i>)-3-flopyrolidin-1-yl]metanon		437,2

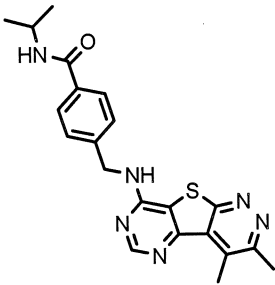
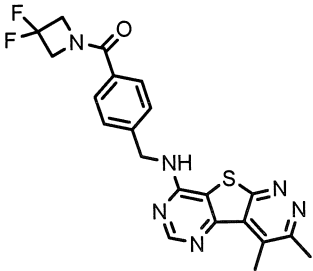
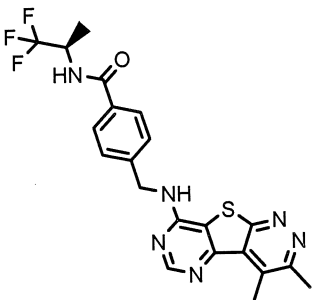
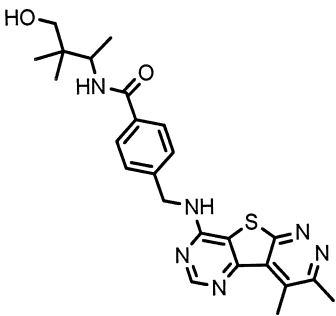
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
130	(4,4-điflo-1-piperidyl)-[4-[(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]metanon		469,2
131	azetidín-1-yl-[4-[(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]metanon		405,4
132	N-xyclopropyl-4-[(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-N-metyl-benzamit		419,2
133	N-xyclopropyl-4-[(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]benzamit		405,2
134	(3,3-điflopyrrolidin-1-yl)-[4-[(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]metanon		455,2

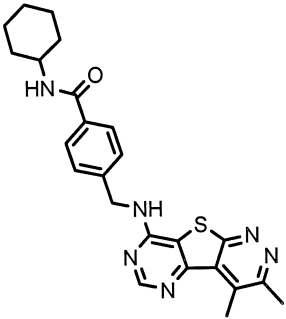
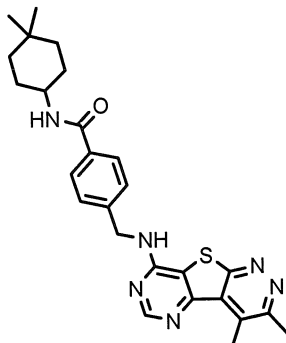
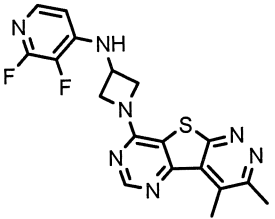
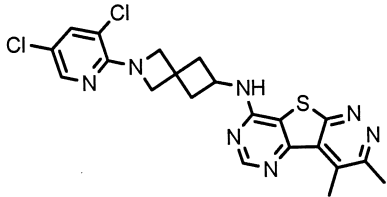
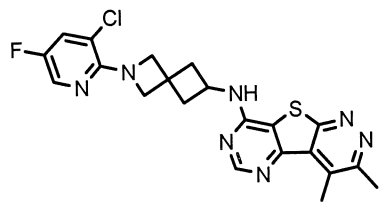
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
135	<i>N</i> -[(4-metoxyphenyl)metyl]-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		352,3
136	<i>N</i> -[(3,5-đifluo-4-metoxy-phenyl)metyl]-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		388,2
137	2-[4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)-metyl-amino]metyl]phenyl]propan-2-ol		394,2
138	2-[1-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]propan-2-ol		370,2
139	<i>N</i> -(3-flu-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl)-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		316,3
140	metyl 1-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-carboxylat		370,2

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
141	2-((1-(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)azetidin-3-yl)amino)nicotinonitril 2,2,2-trifloaxetat		389,3
142	axit 2-[2-(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)isoindolin-5-yl]propan-2-ol; 2,2,2-trifloaxetic		392,2
143	1-xyclopropyl-1-[4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]etanol		406,2
144	3-[4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]pentan-3-ol		408,2
145	4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-N-metylbenzamid		379,2

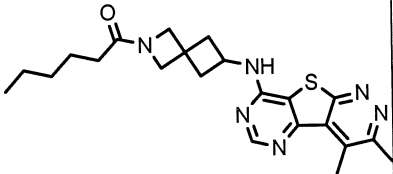
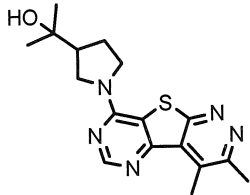
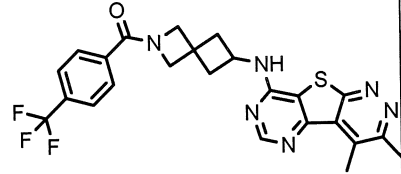
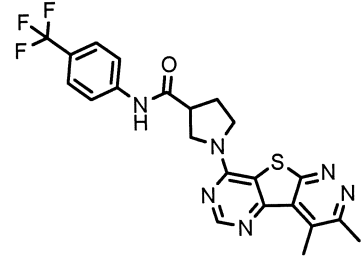
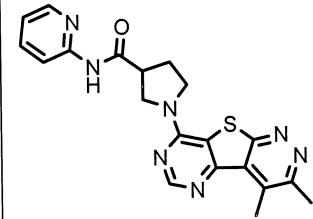
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
146	3,4-đimetyl- <i>N</i> -[[6-(triflometyl)-3-pyridyl]metyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin hydroclorua		391,2
147	<i>N</i> -[(4,6-đimetyl-3-pyridyl)metyl]-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin hydroclorua		351,2
148	<i>N</i> -[(5,6-đimetyl-3-pyridyl)metyl]-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin hydroclorua		351,2
149	4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]- <i>N</i> -(1-metylxcyclopropyl)benzamid		419,2
150	<i>N</i> -xyclobutyl-4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]benzamid		419,2

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
151	4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-N-(3-floxyclobutyl)benzamid		437,2
152	N-(3,3-đifloxyclobutyl)-4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]benzamid		455,2
153	N-xyclopentyl-4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]benzamid		433,2
154	4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-N-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)benzamid		461,2

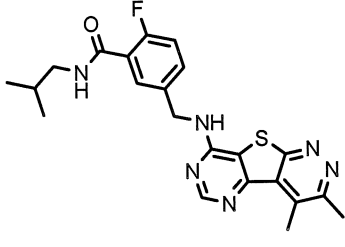
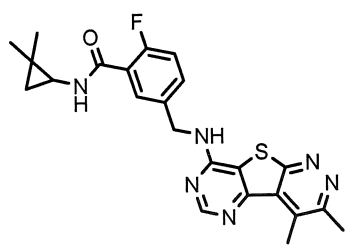
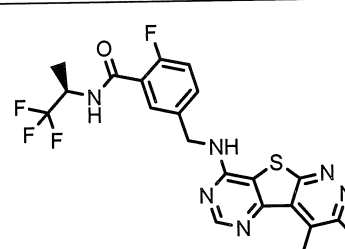
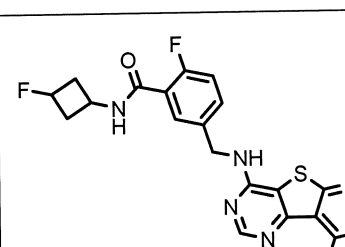
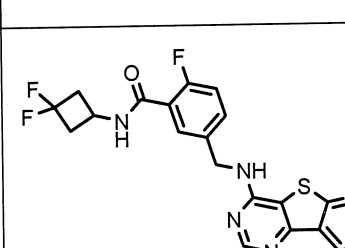
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
155	4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-N-isopropyl-benzamit		407,2
156	(3,3-đifloazetidin-1-yl)-[4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]metanon		441,2
157	4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-N-[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]benzamit		461,2
158	4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-N-(3-hydroxy-1,2,2-trimetyl-propyl)benzamit		465,2

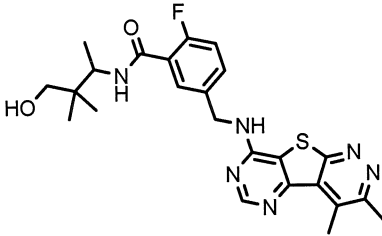
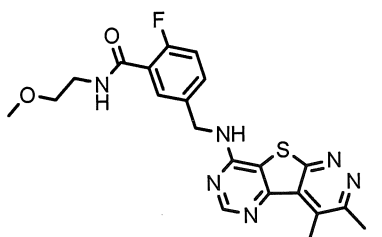
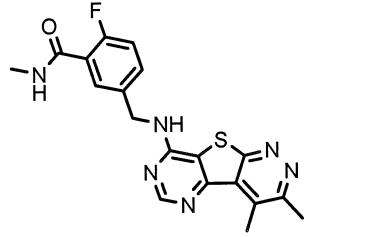
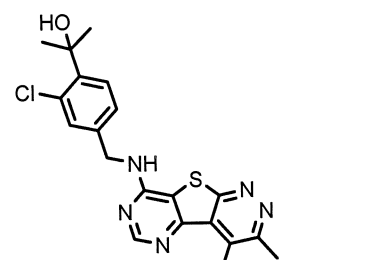
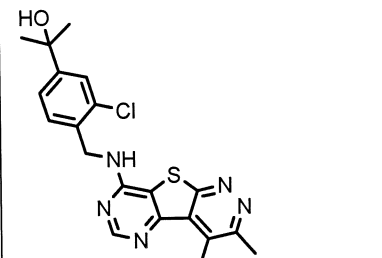
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
159	<i>N</i> -xyclohexyl-4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]benzamid		447,2
160	<i>N</i> -(4,4-đimetylxclohexyl)-4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]benzamid		475,2
161	axit <i>N</i> -[1-(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)azetidín-3-yl]-2,3-điflo-pyridín-4-amin; 2,2,2-trifloaxetic		400,2
162	<i>N</i> -[2-(3,5-điclo-2-pyridyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl]-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		472
163	<i>N</i> -[2-(3-clo-5-flo-2-pyridyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl]-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		456,2

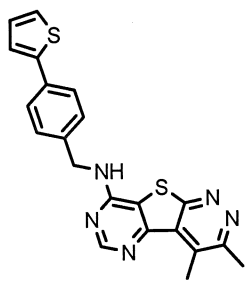
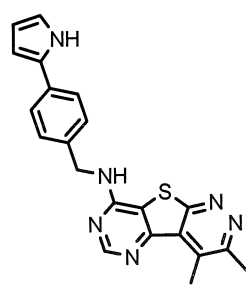
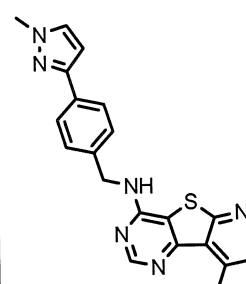
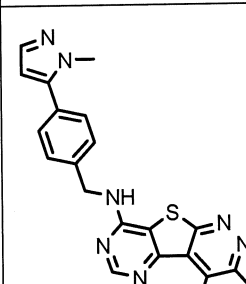
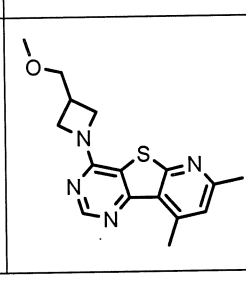
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
164	<i>N</i> -[2-(5-clo-3-flo-2-pyridyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl]-3,4-đimethyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		456,2
165	3,4-đimethyl- <i>N</i> -[2-(5-methylpyrimidin-2-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		419,2
166	3,4-đimethyl- <i>N</i> -[2-[(2-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		433,2
167	3,4-đimethyl- <i>N</i> -[2-[[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]methyl]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		473,3
168	1-[6-[(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl]-3,3,3-triflopropan-1-on		437,2
169	[6-[(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]-2-		439,2

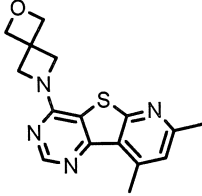
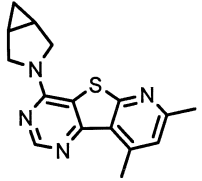
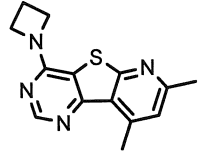
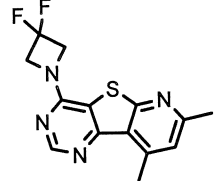
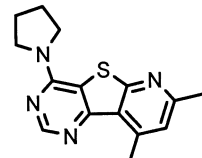
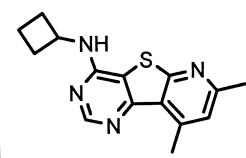
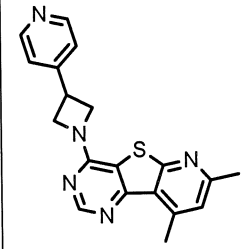
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
	azaspiro[3.3]heptan-2-yl]-tetrahydropyran-4-yl-metanon		
170	axit 1-[6-[(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl]hexan-1-on; 2,2,2-trifloaxetic		425,2
171	2-[1-(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)pyrrolidin-3-yl]propan-2-ol		344,2
172	[6-[(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl]-[4-(triflometyl)phenyl]metanon		499,3
173	1-(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)-N-[4-(triflometyl)phenyl]pyrrolidin-3-carboxamit		473,3
174	1-(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)-N-(2-pyridyl)pyrrolidin-3-carboxamit		406,2

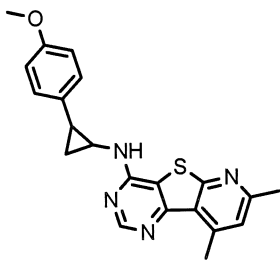
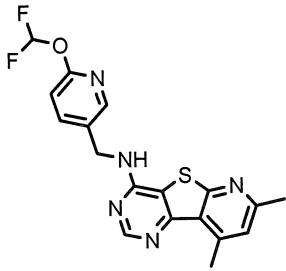
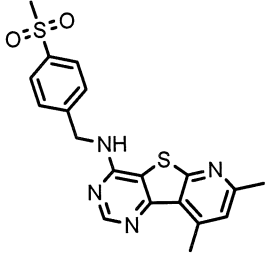
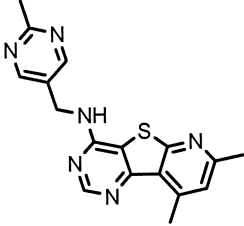
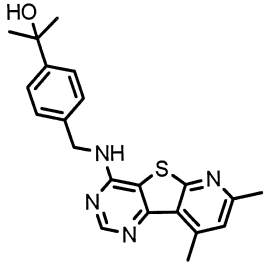
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
175	2-[5-[[[3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-2-florophenyl]propan-2-ol		398
176	<i>N</i> -xyclopropyl-5-[[[3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-2-florobenzamit		422,9
177	<i>N</i> -xyclobutyl-5-[[[3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-2-florobenzamit		436,9
178	<i>N</i> -xyclopentyl-5-[[[3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-2-florobenzamit		450,8
179	5-[[[3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-2-flor- <i>N</i> -isopropyl-benzamit		424,9

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
180	5-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-2-flu- <i>N</i> -isobutyl-benzamit		439
181	<i>N</i> -(2,2-đimetylxcyclopropyl)-5-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-2-flu-benzamit		451
182	5-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-2-flu- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]benzamit		478,8
183	5-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-2-flu- <i>N</i> -(3-floxyclobutyl)benzamit		454,9
184	<i>N</i> -(3,3-đifloxyclobutyl)-5-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-2-flu-benzamit		472,8

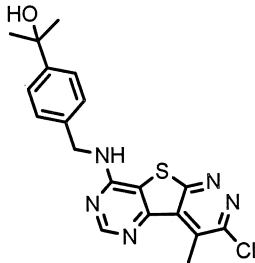
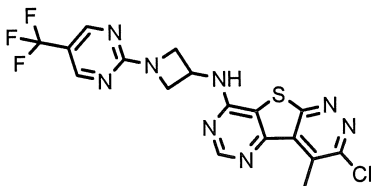
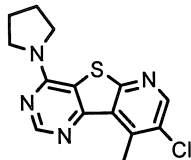
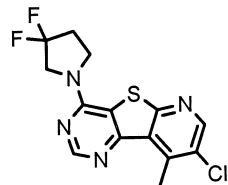
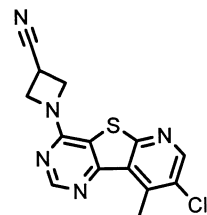
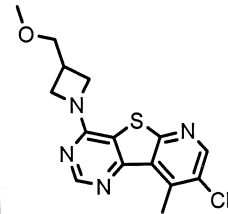
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
185	5-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-2-flo- <i>N</i> -(3-hydroxy-1,2,2-trimetylpropyl)benzamid		482,8
186	5-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-2-flo- <i>N</i> -(2-metoxetyl)benzamid		440,9
187	5-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-2-flo- <i>N</i> -metyl-benzamid		396,9
188	2-[2-clo-4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol		413,9
189	2-[3-clo-4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol		414

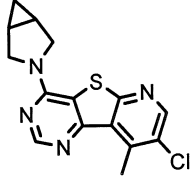
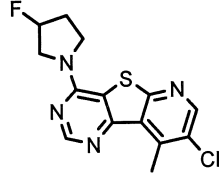
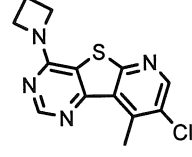
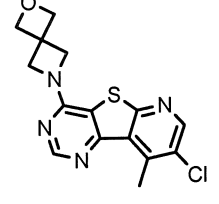
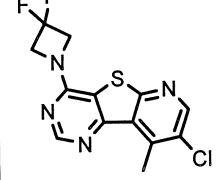
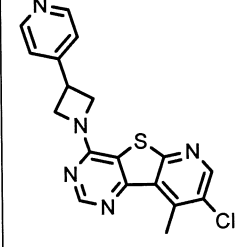
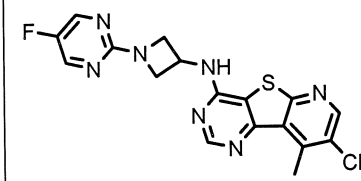
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
190	3,4-đimetyl- <i>N</i> -[[4-(2-thienyl)phenyl]metyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		403,8
191	3,4-đimetyl- <i>N</i> -[[4-(1H-pyrol-2-yl)phenyl]metyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		386,9
192	3,4-đimetyl- <i>N</i> -[[4-(1-metylpyrazol-3-yl)phenyl]metyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		402
193	3,4-đimetyl- <i>N</i> -[[4-(2-metylpyrazol-3-yl)phenyl]metyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		402,4
194	4-[3-(metoxymetyl)azetidin-1-yl]-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin		315,2

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
195	6-(7,9-đimethylpyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan		313,2
196	4-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-7,9-đimethyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin		297,2
197	4-(azetidin-1-yl)-7,9-đimethyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin		271,2
198	4-(3,3-đifloazetidin-1-yl)-7,9-đimethyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin		307,2
199	7,9-đimethyl-4-pyrolidin-1-yl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin		285,2
200	<i>N</i> -xyclobutyl-7,9-đimethyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin		285,2
201	7,9-dimethyl-4-[3-(4-pyridyl)azetidin-1-yl]pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin		348,3

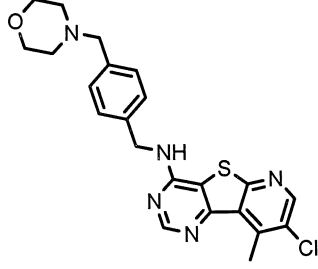
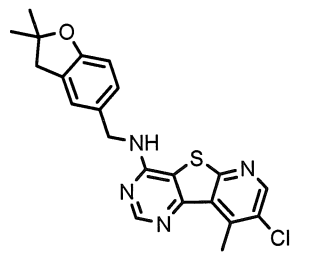
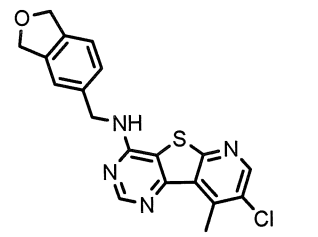
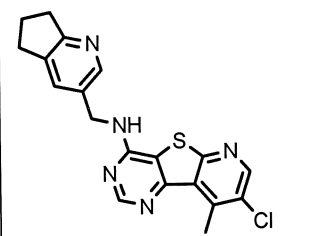
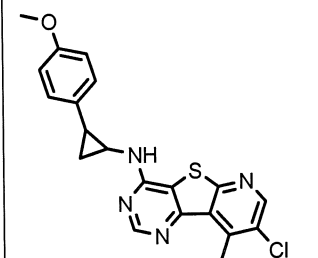
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
202	<i>N</i> -[2-(4-metoxypheyl)xyclopropyl]-7,9-đimetyl-pyriđo[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin		377,4
203	<i>N</i> -[[6-(điflometoxy)-3-pyriđyl]metyl]-7,9-đimetyl-pyriđo[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin		388,2
204	7,9-đimetyl- <i>N</i> -[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]pyriđo[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin		399,2
205	7,9-đimetyl- <i>N</i> -[(2-metylpyrimidin-5-yl)metyl]pyriđo[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin		337,4
206	2-[4-[[[(7,9-đimetylpyriđo[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol		379,4

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
207	7,9-đimetyl- <i>N</i> -[1-[5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]azetidin-3-yl]pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin		432,2
208	1-[4-[3-[(7,9-đimetylpyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)amino]azetidin-1-yl]-2-pyridyl]xyclobutanol		433,2
209	3-clo-4-metyl-8-pyrolidin-1-yl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin		306,2
210	3-clo- <i>N</i> -xyclobutyl-4-metyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		306,2
211	3-clo- <i>N</i> -[[6-(điflometoxy)-3-pyridyl]metyl]-4-metyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		408
212	3-clo- <i>N</i> -[(3-flo-4-metoxi-phenyl)metyl]-4-metyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		390

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
213	2-[4-[(3-clo-4-metyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol		400,2
214	3-clo-4-metyl-N-[1-[5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]azetidin-3-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-amin		452,8
215	8-clo-9-metyl-4-pyrolidin-1-yl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin		305,2
216	8-clo-4-(3,3-điflopyrolidin-1-yl)-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin		341,3
217	1-(8-clo-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)azetidin-3-carbonitril		316,3
218	8-clo-4-[3-(metoxymetyl)azetidin-1-yl]-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin		335,4

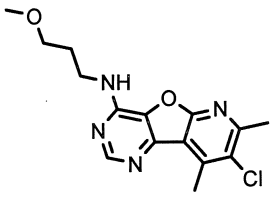
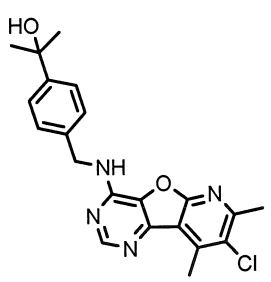
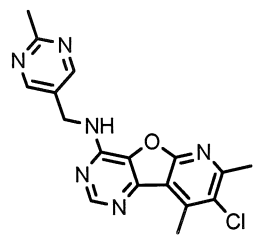
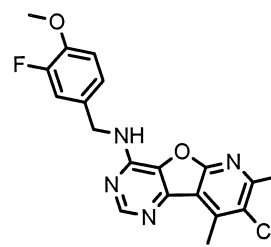
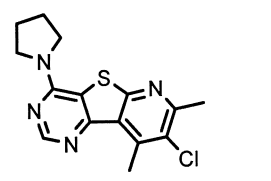
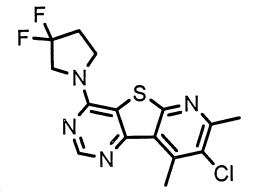
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
219	4-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-8-clo-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin		317,2
220	8-clo-4-(3-flopyrolidin-1-yl)-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin		323,2
221	4-(azetidin-1-yl)-8-clo-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin		291,2
222	6-(8-clo-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan		333,3
223	8-clo-4-(3,3-đifloazetidin-1-yl)-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin		327,2
224	8-clo-9-metyl-4-[3-(4-pyridyl)azetidin-1-yl]pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin		368,3
225	8-clo- <i>N</i> -[1-(5-flopyrimidin-2-yl)azetidin-3-yl]-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin		402,2

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
226	8-clo-9-metyl- <i>N</i> -(1-metylxyclopropyl)pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin		305,4
227	8-clo- <i>N</i> -(2,2-đimetylxyclopropyl)-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin		319,3
228	8-clo- <i>N</i> -xyclobutyl-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin		305,2
229	4-[[[(8-clo-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)amino]metyl]- <i>N,N</i> -đimetyl-benzamit		412,2
230	8-clo- <i>N</i> -[(3,5-đimetoxyphenyl)metyl]-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin		401,2
231	8-clo- <i>N</i> -[1-(2,5-điclo-4-pyridyl)azetidin-3-yl]-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin		451

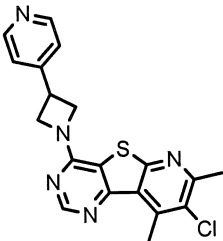
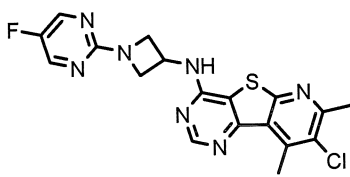
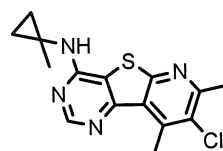
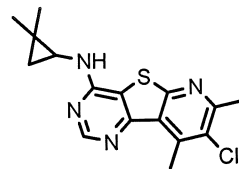
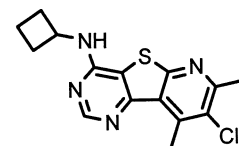
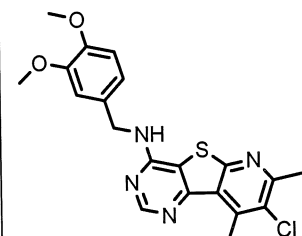
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
232	8-clo-9-metyl- <i>N</i> -[[4-(morpholinometyl)phenyl]metyl]pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin		440,3
233	8-clo- <i>N</i> -[(2,2-đimetyl-3H-benzofuran-5-yl)metyl]-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin		411,3
234	8-clo- <i>N</i> -(1,3-đihydroisobenzofuran-5-ylmetyl)-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin		383,2
235	8-clo- <i>N</i> -(6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-ylmetyl)-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin		382,2
236	8-clo- <i>N</i> -[2-(4-metoxypenyl)xyclopropyl]-9-metyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin đihydroclorua		397,2

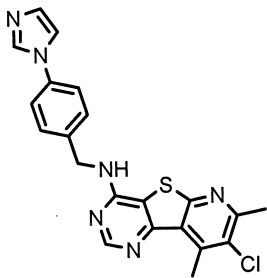
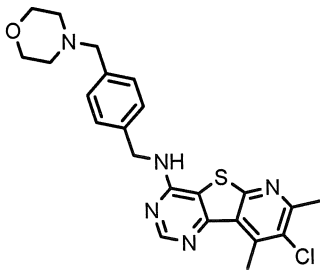
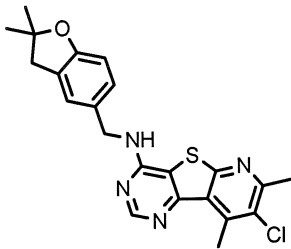
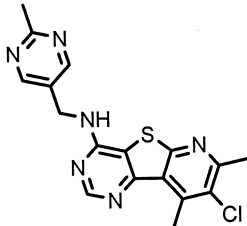
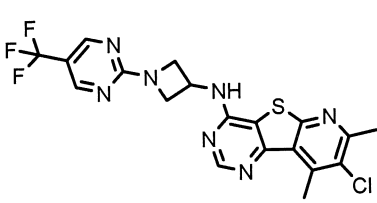
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
237	8-clo-9-metyl- <i>N</i> -[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin đihydroclorua		419,2
238	8-clo-9-metyl- <i>N</i> -[(2-metylpyrimidin-5-yl)metyl]pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin đihydroclorua		357,3
239	1-[4-[3-[(8-clo-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)amino]azetidin-1-yl]-2-pyridyl]xyclobutanol		467,2
240	2-[4-[[[(8-clo-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol		413,2
241	8-clo-7,9-đimetyl- <i>N</i> -[1-[5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]azetidin-3-yl]pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		450,3
242	8-clo-7,9-đimetyl-4-pyrolidin-1-yl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin hydroclorua		303,4

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
243	8-clo- <i>N</i> -xyclobutyl-7,9-đimetyl-pyriđo[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		303,2
244	8-clo- <i>N</i> -(3,3-đifloxy-clobutyl)-7,9-đimetyl-pyriđo[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		339,3
245	8-clo- <i>N</i> -xyclopropyl-7,9-đimetyl-pyriđo[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		289,2
246	8-clo- <i>N</i> -xyclopentyl-7,9-đimetyl-pyriđo[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		317,4
247	8-clo- <i>N</i> -[2-(3,4-điflophenyl)xyclopropyl]-7,9-đimetyl-pyriđo[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		401,3
248	8-clo-7,9-đimetyl- <i>N</i> -[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]pyriđo[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		417,2
249	8-clo- <i>N</i> -(xyclobutylmetyl)-7,9-đimetyl-pyriđo[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		317,4

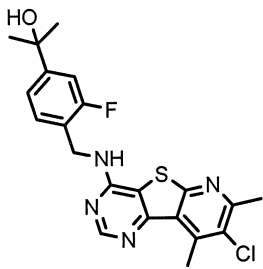
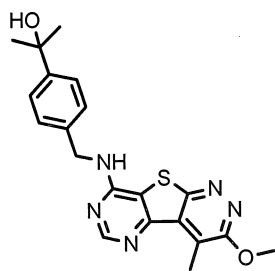
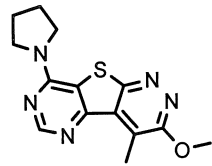
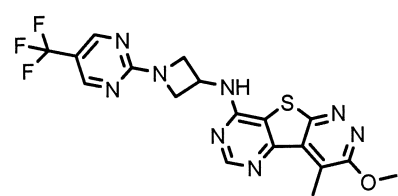
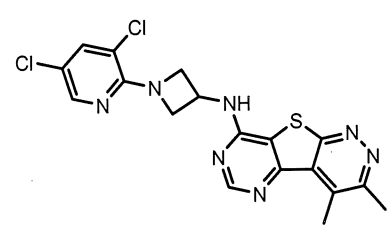
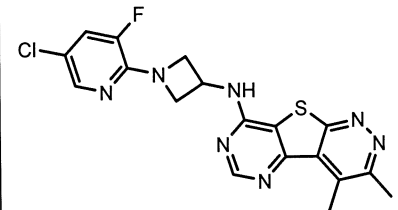
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
250	8-clo- <i>N</i> -(3-metoxypropyl)-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		321,4
251	2-[4-[[[(8-clo-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol		397,4
252	8-clo-7,9-đimetyl- <i>N</i> -[(2-methylpyrimidin-5-yl)metyl]pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		355,2
253	8-clo- <i>N</i> -[(3-flo-4-metoxi-phenyl)metyl]-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		387,4
254	8-clo-7,9-đimetyl-4-pyrolidin-1-yl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin hydroclorua		319,3
255	8-clo-4-(3,3-điflopyrolidin-1-yl)-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin hydroclorua		355,3

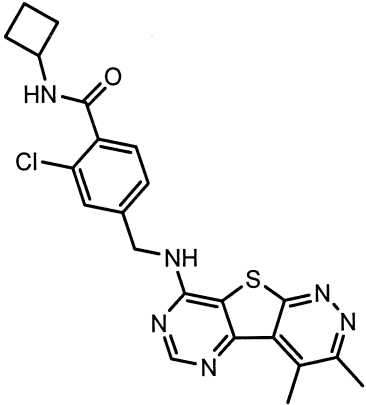
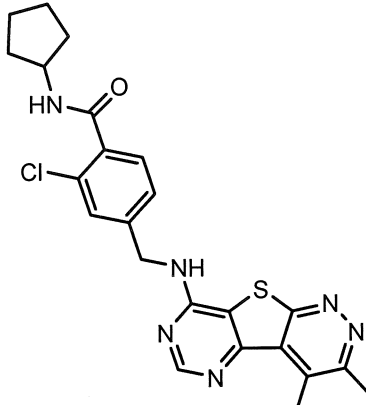
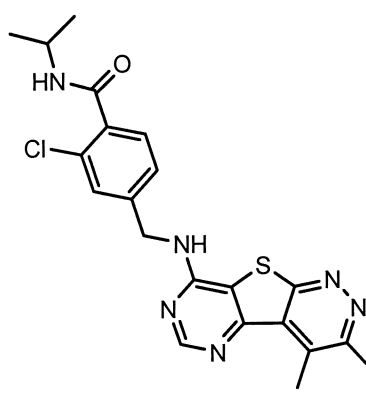
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
256	1-(8-clo-7,9-đimetyl-pyriđo[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)azetidin-3-carbonitril hydroclorua		330,4
257	4-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-8-clo-7,9-đimetyl-pyriđo[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin hydroclorua		331,3
258	8-clo-4-(3-flopyrolidin-1-yl)-7,9-đimetyl-pyriđo[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin hydroclorua		337,3
259	4-(azetidin-1-yl)-8-clo-7,9-đimetyl-pyriđo[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin hydroclorua		305,2
260	6-(8-clo-7,9-đimetyl-pyriđo[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan hydroclorua		383,3
261	8-clo-4-(3,3-đifloazetidin-1-yl)-7,9-đimetyl-pyriđo[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin hydroclorua		341,3

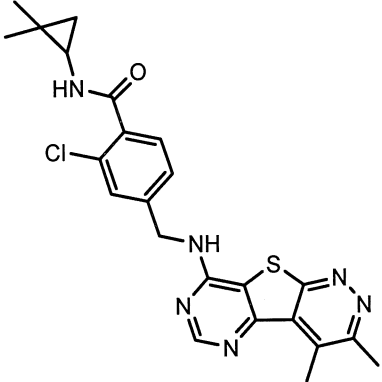
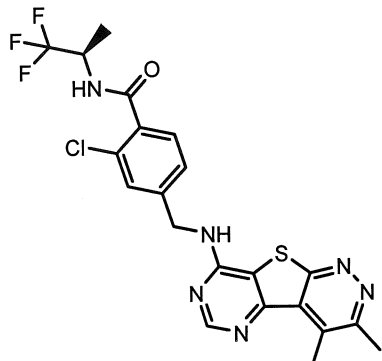
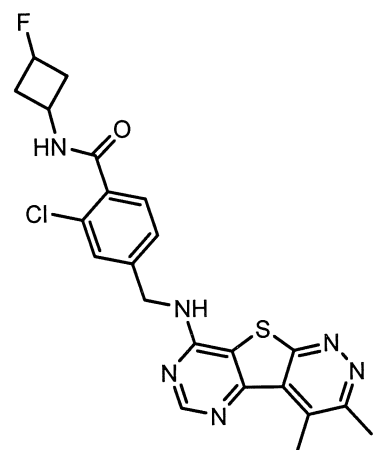
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
262	8-clo-7,9-đimetyl-4-[3-(4-pyridyl)azetidin-1-yl]pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin đihydroclorua		382,4
263	8-clo- <i>N</i> -[1-(5-flopyrimidin-2-yl)azetidin-3-yl]-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		416
264	8-clo-7,9-đimetyl- <i>N</i> -(1-metylxcyclopropyl)pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		319,2
265	8-clo- <i>N</i> -(2,2-đimetylxcyclopropyl)-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		333,2
266	8-clo- <i>N</i> -xyclobutyl-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		319,2
267	8-clo- <i>N</i> -[(3,4-đimetoxyphenyl)metyl]-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		415

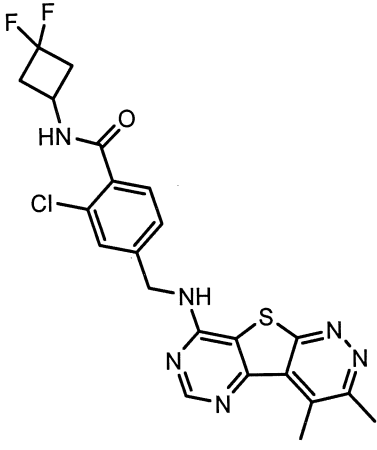
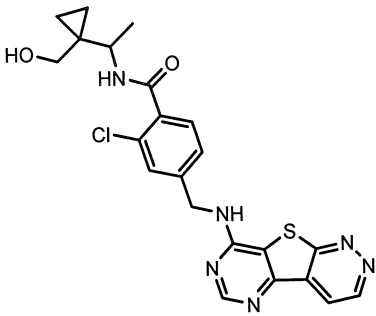
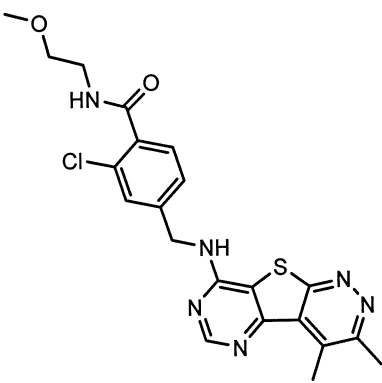
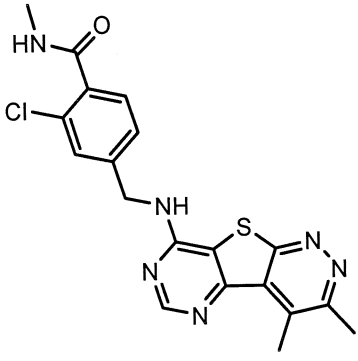
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
268	8-clo- <i>N</i> -[(4-imidazol-1-ylphenyl)metyl]-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin đihydroclorua		422,2
269	8-clo-7,9-đimetyl- <i>N</i> -[[4-(morpholinometyl)phenyl]metyl]pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin đihydroclorua		454,2
270	8-clo- <i>N</i> -[(2,2-đimetyl-3H-benzofuran-5-yl)metyl]-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin đihydroclorua		425,3
271	8-clo-7,9-đimetyl- <i>N</i> -[(2-methylpyrimidin-5-yl)metyl]pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin đihydroclorua		371,3
272	8-clo-7,9-đimetyl- <i>N</i> -[1-[5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]azetidin-3-yl]pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin đihydroclorua		466,2

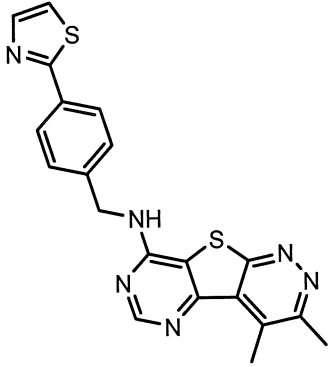
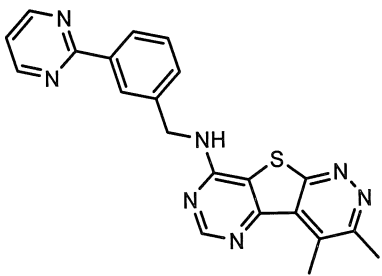
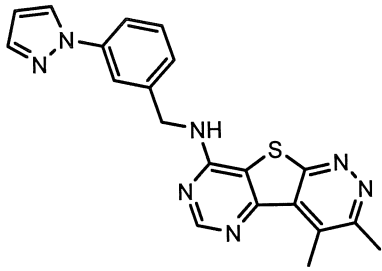
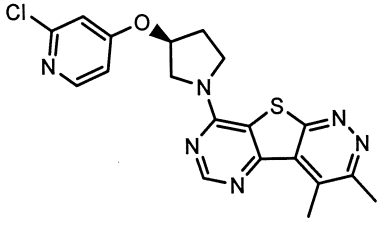
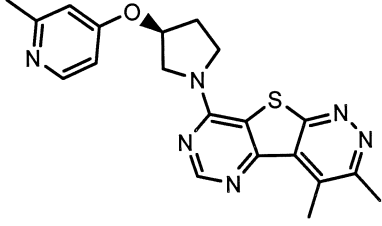
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
273	8-clo-7,9-đimetyl- <i>N</i> -(tetrahydrofuran-3-ylmetyl)pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin dihydroclorua		349,3
274	8-clo- <i>N</i> -(3,3-đifloxylobutyl)-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin dihydroclorua		355,3
275	8-clo- <i>N</i> -xyclopropyl-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin dihydroclorua		305,2
276	1-[4-[[[(8-clo-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)amino]metyl]phenyl]xyclobutanol		425,4
277	1-[3-[[[(8-clo-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)amino]metyl]phenyl]xyclobutanol		425,2
278	2-[4-[[[(8-clo-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)amino]metyl]-2-flo-phenyl]propan-2-ol		431,2

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
279	2-[4-[[[(8-clo-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)amino]metyl]-3-flo-phenyl]propan-2-ol		431,3
280	2-[4-[[[(3-metoxi-4-metyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol		395,9
281	3-metoxi-4-metyl-8-pyrolidin-1-yl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin		302,4
282	3-metoxi-4-metyl- <i>N</i> -[1-[5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]azetidin-3-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		449,3
314	<i>N</i> -[1-(3,5-điclo-2-pyridyl)azetidin-3-yl]-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		432,2
315	<i>N</i> -[1-(5-clo-3-flo-2-pyridyl)azetidin-3-yl]-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		416,3

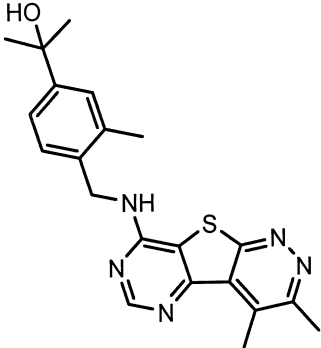
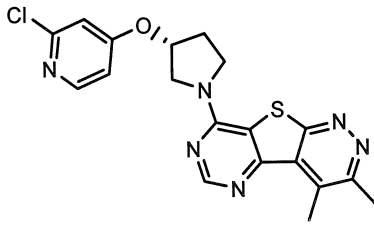
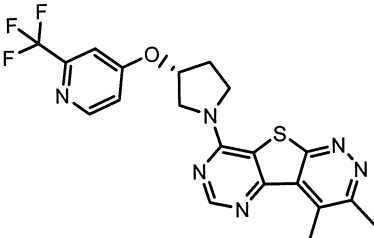
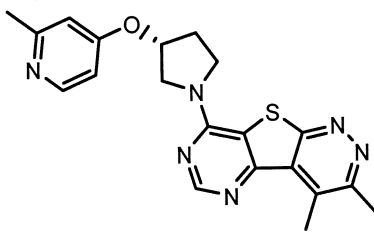
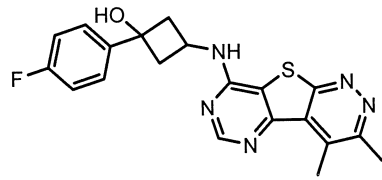
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
316	2-clo- <i>N</i> -xyclobutyl-4-[[[(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]benzamit		452,8
317	2-clo- <i>N</i> -xyclopentyl-4-[[[(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]benzamit		466,8
318	2-clo-4-[[[(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]- <i>N</i> -isopropyl-benzamit		441,4

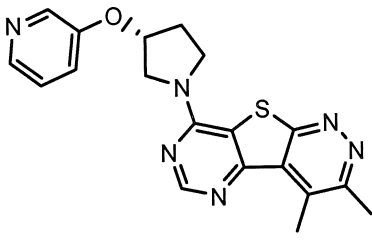
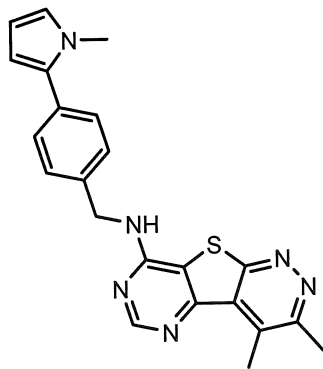
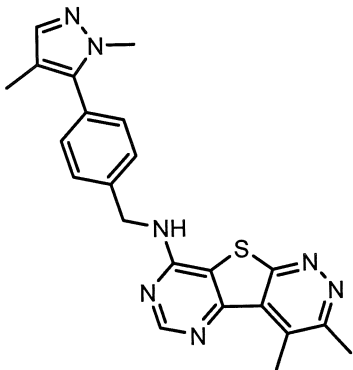
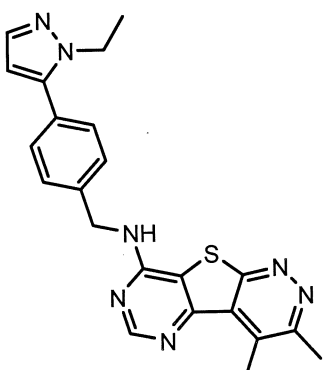
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
319	2-clo- <i>N</i> -(2,2-đimetylxyclopropyl)-4-[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]benzamid		466,8
320	2-clo-4-[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]benzamid		494,8
321	2-clo-4-[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]- <i>N</i> -(3-floxylobutyl)benzamid		470,8

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
322	2-clo- <i>N</i> -(3,3-đifloxy-clobutyl)-4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]benzamid		488,8
323	2-clo-4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]- <i>N</i> -[1-[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]etyl]benzamid		498,8
324	2-clo-4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]- <i>N</i> -(2-metoxetyl)benzamid		456,8
325	2-clo-4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]- <i>N</i> -metylbenzamid		412,9

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
326	3,4-đimetyl-N-[(4-thiazol-2-ylphenyl)methyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-amin		405
327	3,4-đimetyl-N-[(3-pyrimidin-2-ylphenyl)methyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-amin		400
328	3,4-đimetyl-N-[(3-pyrazol-1-ylphenyl)methyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-amin		388
329	8-[(3S)-3-[(2-clo-4-pyridyl)oxy]pyrrolidin-1-yl]-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin		412,9
330	3,4-đimetyl-8-[(3S)-3-[(2-metyl-4-pyridyl)oxy]pyrrolidin-1-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin		393

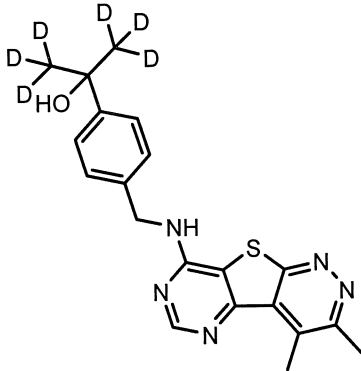
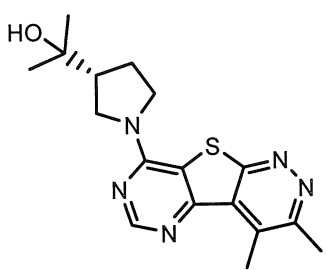
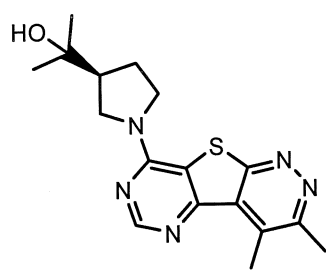
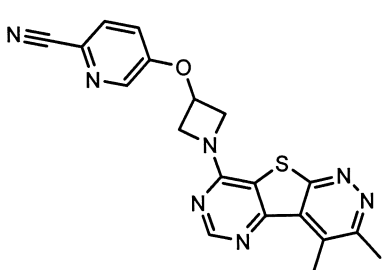
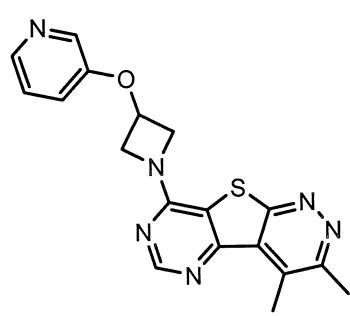
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
331	3,4-đimetyl-8-[(3 <i>S</i>)-3-[[2-(triflometyl)-4-pyridyl]oxy]pyrrolidin-1-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin		446,8
332	3,4-đimetyl-8-[(3 <i>S</i>)-3-(3-pyridyloxy)pyrrolidin-1-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin		379
333	5-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)(metyl)amino]metyl]-2-fluor- <i>N</i> -metyl-benzamit		411
334	2-[4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-2-metylphenyl]propan-2-ol		394,2

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
335	2-[4-[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-3-metyl-phenyl]propan-2-ol		394
336	8-[(3 <i>R</i>)-3-[(2-clo-4-pyridyl)oxy]pyrrolidin-1-yl]-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin		413,2
337	3,4-đimetyl-8-[(3 <i>R</i>)-3-[[2-(triflometyl)-4-pyridyl]oxy]pyrrolidin-1-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin		447,2
338	3,4-đimetyl-8-[(3 <i>R</i>)-3-[(2-metyl-4-pyridyl)oxy]pyrrolidin-1-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin		393,3
339	3-[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]-1-(4-flophenyl)xyclobutanol		396,4

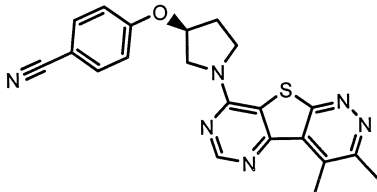
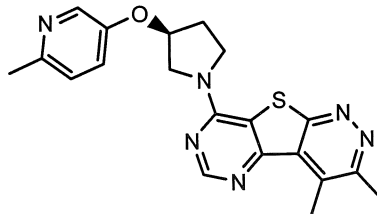
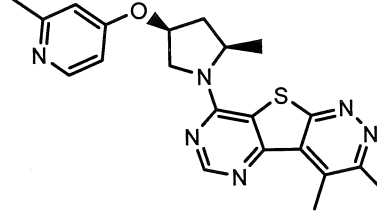
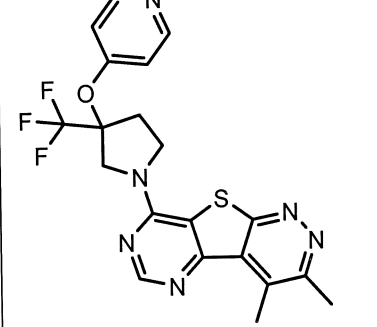
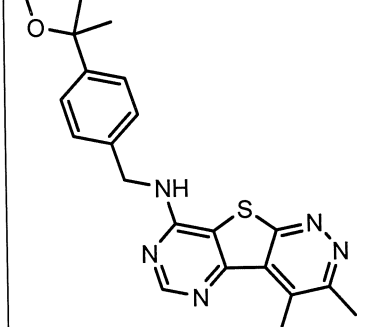
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
340	3,4-đimetyl-8-[(3 <i>R</i>)-3-(3-pyridyloxy)pyrrolidin-1-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin		379,3
341	3,4-đimetyl- <i>N</i> -[[4-(1-methylpyrrol-2-yl)phenyl]metyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		401
342	<i>N</i> -[[4-(2,4-đimethylpyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		416
343	<i>N</i> -[[4-(2-etylpyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		416

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
344	<i>N</i> -[[2-fluoro-4-(2-methylpyrazol-3-yl)phenyl]methyl]-3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		420
345	3,4-dimethyl- <i>N</i> -[(4-pyrazol-1-ylphenyl)methyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		388
346	8-[4-[(2-chloro-4-pyridyl)oxy]-1-piperidyl]-3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin		427,7
347	8-[3-[(2-chloro-4-pyridyl)oxymethyl]pyrrolidin-1-yl]-3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin dihydroclorua		426,9

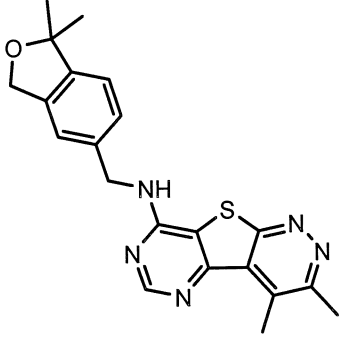
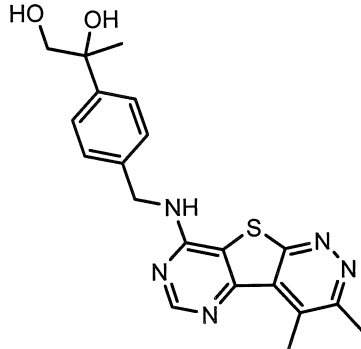
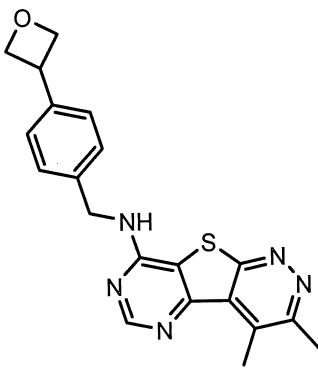
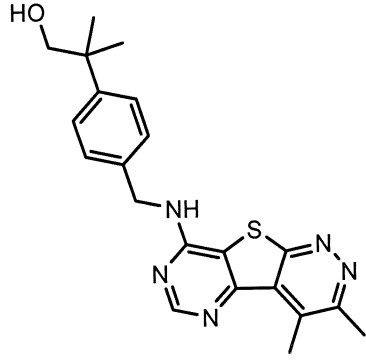
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
348	8-[3-[(2-clo-4-pyridyl)oxymetyl]azetidin-1-yl]-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin đihydroclorua		412,8
349	8-[3-[(2-clo-4-pyridyl)oxy]azetidin-1-yl]-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin đihydroclorua		398,8
350	3,4-đimetyl-8-(3-pyrazin-2-yloxyazetidin-1-yl)pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin đihydroclorua		366
351	8-[3-[(4,6-đimetyl-3-pyridyl)oxy]azetidin-1-yl]-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin đihydroclorua		393

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
352	1,1,1,3,3,3-hexađoteri-2-[4-[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol		386
353	2-[(3 <i>R</i>)-1-(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)pyrrolidin-3-yl]propan-2-ol		344
354	2-[(3 <i>S</i>)-1-(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)pyrrolidin-3-yl]propan-2-ol		344
355	5-[1-(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)azetidin-3-yl]oxypyridin-2-carbonitril đihydroclorua		390,3
356	3,4-đimetyl-8-[3-(3-pyridyloxy)azetidin-1-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin đihydroclorua		365,4

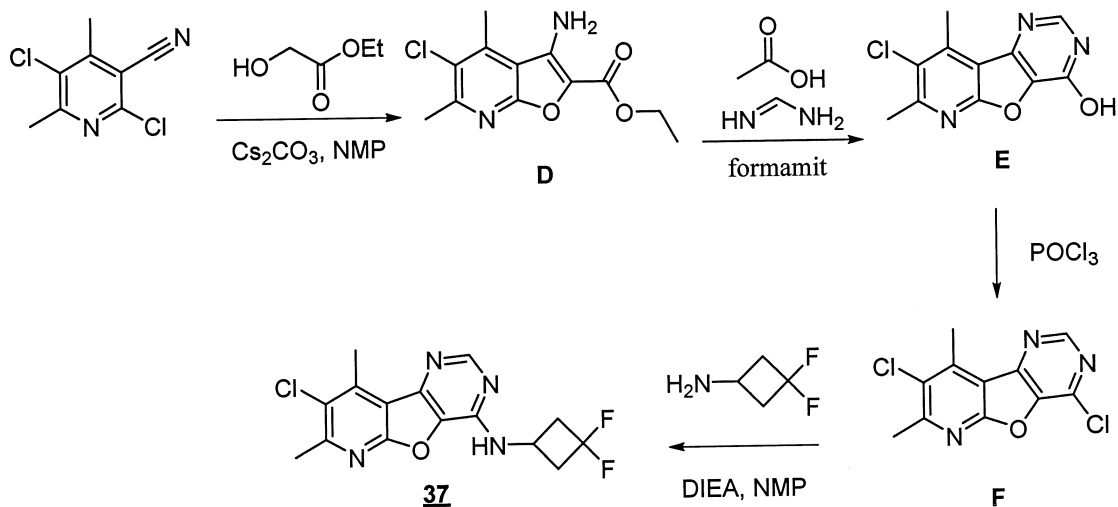
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
357	3,4-đimetyl-8-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)oxyazetidin-1-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin đihydroclorua		368,4
358	3,4-đimetyl-8-[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-metyl-4-[(2-metyl-4-pyridyl)oxy]pyrrolidin-1-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin đihydroclorua		407,4
359	3,4-đimetyl-8-[(3 <i>S</i>)-3-(2-pyridyloxy)pyrrolidin-1-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin đihydroclorua		379,3
360	3,4-đimetyl-8-[(3 <i>S</i>)-3-[[5-(triflometyl)-2-pyridyl]oxy]pyrrolidin-1-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin đihydroclorua		447,3
361	3,4-đimetyl-8-[(3 <i>S</i>)-3-pyrazin-2-yloxy]pyrrolidin-1-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin đihydroclorua		380,3
362	3,4-đimetyl-8-[(3 <i>S</i>)-3-[[6-(triflometyl)-3-pyridyl]oxy]pyrrolidin-1-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin đihydroclorua		447,3

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
	<i>c</i>]pyridazin dihydroclorua		
363	4-[(3 <i>S</i>)-1-(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)pyrrolidin-3-yl]oxybenzonitril dihydroclorua		403,4
364	3,4-đimetyl-8-[(3 <i>S</i>)-3-[(6-metyl-3-pyridyl)oxy]pyrrolidin-1-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin dihydroclorua		393,4
365	3,4-đimetyl-8-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-metyl-4-[(2-metyl-4-pyridyl)oxy]pyrrolidin-1-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin dihydroclorua		407,2
366	3,4-đimetyl-8-[3-(4-pyridyloxy)-3-(triflometyl)pyrrolidin-1-yl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin dihydroclorua		447,2
367	<i>N</i> -[[4-(1-metoxyl-1-metyl-etyl)phenyl]metyl]-3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		394,4

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
368	2-[4-[[3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-3-florophenyl]-2-metyl-propan-1-ol		412,4
369	2-[4-[đidoteri-[(3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol		382,4
370	3,4-đimetyl-N-[[4-[1-metyl-1-(tridoterimetoxy)etyl]phenyl]metyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-amin		397,5
371	N-[[4-(1-amino-1-metyl-etyl]phenyl]metyl]-3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-amin		379,4

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
372	<i>N</i> -[(1,1-đimetyl-3H-isobenzofuran-5-yl)metyl]-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		392,4
373	2-[4-[[3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]propan-1,2-điol		396,4
374	3,4-đimetyl- <i>N</i> -[[4-(oxetan-3-yl)phenyl]metyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		378
375	2-[4-[[3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]-2-metyl-propan-1-ol		394

Ví dụ 5. 8-clo-*N*-(3,3-đifloxylobutyl)-7,9-đimetyl-pyriđo[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin (Hợp chất 37)



Etyl 3-amino-5-clo-4,6-đimetylfuro[2,3-*b*]pyriđin-2-carboxylat (D). Bổ sung 2,5-clo-4,6-đimetylnicotinonitril (1,0 g, 6,0 mmol, 1,0 đương lượng), etyl glycolat (0,6 ml, 6,6 mmol, 1,1 đương lượng) và Cs_2CO_3 (5,9 g, 18 mmol, 3,0 đương lượng) vào RBF 100 ml với NMP (9,23 ml) và để có khuấy ở nhiệt độ 75°C qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng qua miếng Xelit mà được súc rửa bằng DCM và EtOAc. Cô dịch lọc và tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo để thu được hợp chất nêu ở đề mục (250 mg, 0,930 mmol, hiệu suất 15,5%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 6,09 (s, 2H), 4,34 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 269,2.

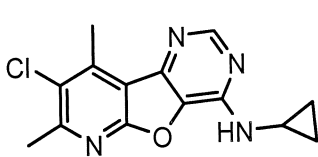
8-Clo-7,9-đimetylpyriđo[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-ol (E). Gia nhiệt dung dịch của hợp chất D (250 mg, 0,930 mmol, 1,0 đương lượng) trong formamit (1,65 ml, 41,4 mmol, 44,5 đương lượng) trong lọ đậy nắp đến 150°C . Ở nhiệt độ 150°C , bổ sung formamidin axetat (290 mg, 2,79 mmol, 3,0 đương lượng) vào phản ứng mỗi 30 phút trong thời gian 1,5 giờ, trong tổng số 9 đương lượng. Tháo phản ứng ra khỏi nguồn nhiệt và để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch vào H_2O và chiết với CHCl_3 /isopropanol (3:1). Kết hợp các lớp hữu cơ và cô trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (230 mg, 0,921 mmol, hiệu suất 99%) dưới dạng chất rắn màu nâu. Được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 250,2.

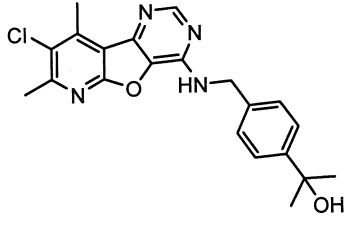
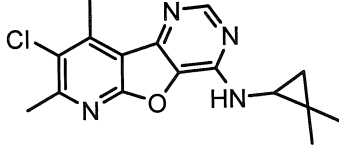
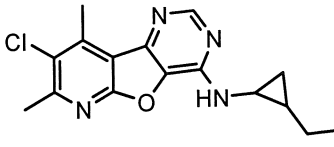
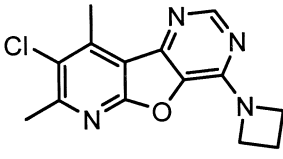
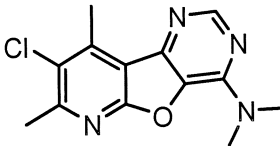
4,8-Điclo-7,9-đimethylpyriđo[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin (F). Nạp hợp chất **E** (232 mg, 0,930 mmol) và POCl₃ (2,64 ml, 28,2 mmol) vào RBF 250 ml lắp với bình ngưng. Để phản ứng có khuấy ở nhiệt độ 120°C đến khi hoàn thành theo LC-MS (4 giờ). Để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và chuyển vào cốc lớn. Bổ sung NaHCO₃ bão hòa (100 ml), và bổ sung từ từ K₂CO₃ rắn trong các gia lượng, cho phép sự tạo khí được kiểm soát trong khi khuấy mạnh. Khi hỗn hợp có độ pH 8, thì chuyển nó vào phễu tách. Bổ sung nước, và chiết sản phẩm mong muốn với EA (3x). Thu gom các lớp hữu cơ, làm khô với Mg₂SO₄, lọc và cô trong áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (200 mg, 0,746 mmol, hiệu suất 80%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,14 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,77 (s, 3H); ES-MS [M+1]⁺: 268,2.

8-Clo-*N*-(3,3-đifloxylobutyl)-7,9-đimethyl-pyriđo[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin hydroclorua (37). Hợp chất này được điều chế theo cùng cách như hợp chất **55** (xem dưới đây) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,5 mg, hiệu suất 55%) dưới dạng muối HCl. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,75 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 4,54-4,51 (m, 1H), 3,17-3,03 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,89-2,77 (m, 2H), 2,69 (s, 3H); ES-MS [M+1]⁺: 339,3.

Các hợp chất thể hiện trong Bảng 2 được điều chế theo cách tương tự với nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Bảng 2

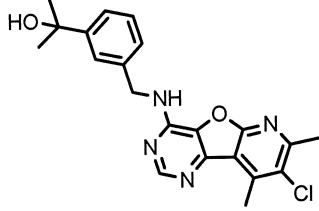
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
38	8-clo- <i>N</i> -xyclopropyl-7,9-đimethyl-pyriđo[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		289,2

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
39	2-[4-[[[(8-clo-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol		397,4
40	8-clo- <i>N</i> -(2,2-đimetylxcyclopropyl)-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		317,2
41	8-clo- <i>N</i> -(2-etylxcyclopropyl)-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		317,2
42	4-(azetidin-1-yl)-8-clo-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin hydroclorua		289,2
43	8-clo- <i>N,N</i> ,7,9-tetrametyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		277,2

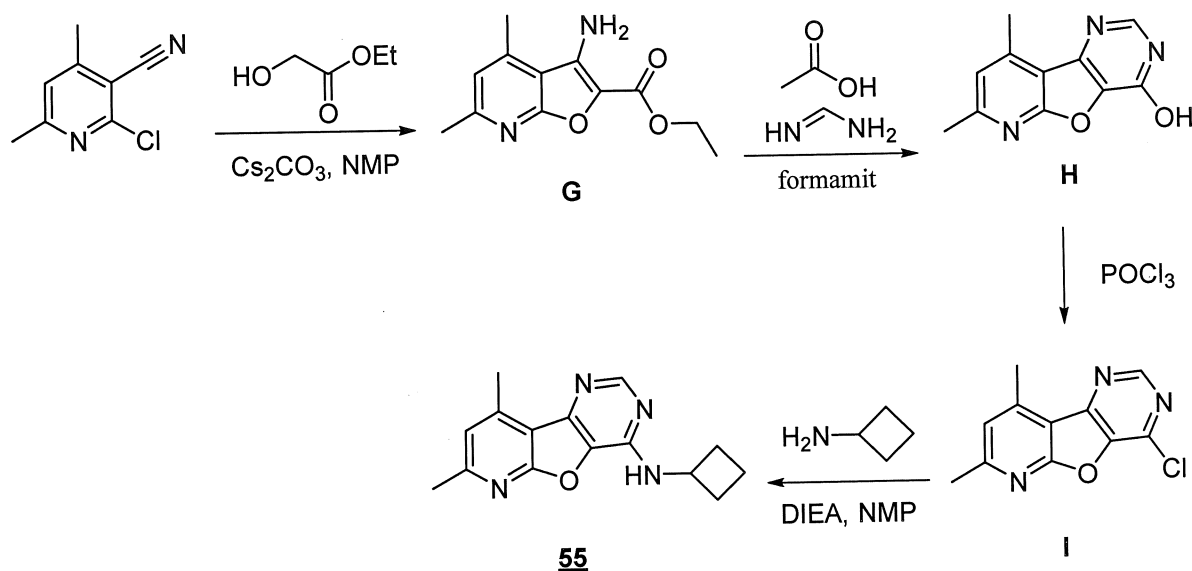
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
44	8-clo- <i>N</i> ,7,9-trimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		263,2
45	8-clo-7,9-đimetyl- <i>N</i> -propyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		291,2
46	8-clo- <i>N</i> -isobutyl-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		305,4
47	8-clo- <i>N</i> -etyl-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		277,2
48	8-clo-7,9-đimetyl-4-pyrolidin-1-yl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin hydroclorua		303,4
49	8-clo- <i>N</i> -xyclobutyl-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		303,2

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
50	8-clo- <i>N</i> -xyclopentyl-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		317,4
51	8-clo- <i>N</i> -[2-(3,4-điflophenyl)xyclopropyl]-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		401,3
52	8-clo- <i>N</i> -(xyclobutylmetyl)-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		317,4
53	8-clo- <i>N</i> -(3-metoxypopyl)-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		321,4
54	8-clo-7,9-đimetyl- <i>N</i> -[(2-metylpyrimidin-5-yl)metyl]pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		355,2

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] +
283	8-clo-N-(2,2-đimetylcyclopropyl)-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-4-amin hydroclorua		317,2
284	8-clo-N-(2-etylcyclopropyl)-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-4-amin hydroclorua		317,2
285	8-clo-7,9-đimetyl-N-propyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-4-amin hydroclorua		291,2
286	8-clo-N-isobutyl-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-4-amin hydroclorua		305,4
287	8-clo-N-etyl-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-4-amin hydroclorua		277,2

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
288	2-[3-[[[(8-clo-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol		397,3

Ví dụ 6. *N*-xyclobutyl-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin (Hợp chất 55)



Etyl 3-amino-4,6-đimetyl-furo[2,3-*b*]pyridin-2-carboxylat (G). Bổ sung tất cả 2-clo-4,6-đimetyl nicotinonitril (1,0 g, 6,0 mmol, 1,0 đương lượng), etyl glycolat (0,6 ml, 6,6 mmol, 1,1 đương lượng), và Cs₂CO₃ (5,9 g, 18 mmol, 3,0 đương lượng) vào RBF 100 ml với NMP (9,23 ml, 0,2 M) và để khuấy ở nhiệt độ 75°C qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng qua miếng Xelit mà được súc rửa bằng DCM và EtOAc. Cô dịch lọc và tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo để thu được hợp chất nêu ở đề mục (501 mg, 2,14 mmol, hiệu suất 35,6%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,01 (s, 1H), 6,00 (s, 2H), 4,33 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,34 (d, *J* = 7,1 Hz, 2 H); ES-MS [M+1]⁺: 235,2.

7,9-Dimethylpyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-4-ol (H). Gia nhiệt dung dịch của hợp chất **G** (361,79 mg, 1,54 mmol, 1,0 đương lượng) trong formamit (2,73 ml, 68,77 mmol, 44,5 đương lượng) trong lọ đậy nắp đến 150°C. Ở nhiệt độ 150°C, bổ sung formamidin axetat (482,39 mg, 4,63 mmol, 3,0 đương lượng) vào phản ứng mỗi 30 phút trong thời gian 1,5 giờ, trong tổng số 9 đương lượng. Tháo phản ứng ra khỏi nguồn nhiệt và để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch vào H₂O và chiết với CHCl₃/isopropanol (3:1). Kết hợp các lớp hữu cơ và cô trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (842 mg, 1,53 mmol, hiệu suất 98,8%) dưới dạng chất rắn màu nâu. Được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ES-MS [M+1]⁺: 216,3.

4-Clo-7,9-dimethylpyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin (I). Nạp hợp chất **H** (330 mg, 1,53 mmol) và POCl₃ (4,35 ml, 46,54 mmol) vào RBF 250 ml, lắp với bình ngưng. Để phản ứng có khuấy ở nhiệt độ 120°C đến khi hoàn thành bằng LC-MS. Loại bỏ nguồn nhiệt. Khi phản ứng đạt đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung toluen và cô phản ứng trong áp suất giảm để loại bỏ POCl₃. Sau đó bổ sung H₂O lạnh vào bình thót cổ và nghiền siêu âm hỗn hợp và khuấy đến khi tạo thành chất rắn màu nâu nhạt. Sau đó lọc hỗn hợp không đồng nhất này trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (358 mg, 1,53 mmol, hiệu suất 99,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,08 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,66 (s, 3H); ES-MS [M+1]⁺: 234,2.

N-Xyclobutyl-7,9-dimethyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-4-amin hydroclorua (55). Bổ sung huyền phù của hợp chất **I** (10 mg, 0,040 mmol, 1,0 đương lượng) và DIEA (29,82 ul, 0,170 mmol, 4,25 đương lượng) trong NMP (0,500 ml) vào lọ nhỏ. Bổ sung xyclobutylamin (3,35 mg, 0,050 mmol, 1,25 đương lượng) và để phản ứng có khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó để phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và pha loãng bằng DMSO (0,5 ml) và tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo. Thu gom các phân đoạn mong muốn và cô. Hòa tan phần cặn trong DCM (1,0M) và bổ sung HCl 4M trong đioxan (5 đương lượng). Sau 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, loại bỏ dung môi để thu được muối HCl của sản phẩm mong muốn (11,3 mg, 0,037 mmol, hiệu suất 86,6%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO - *d*₆): δ 8,50 (s, 1H), 8,50 (s, 1H) 7,28 (s, 1H), 4,74-4,70 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,60 (s,

3H), 2,37-2,30 (m, 2H), 2,20-2,14 (m, 2H), 1,76-1,70 (m, 2H); ES-MS $[M+1]^+$: 269,5.

Các hợp chất thể hiện trong Bảng 3 được điều chế theo cách tương tự với nguyên liệu ban đầu thích hợp.

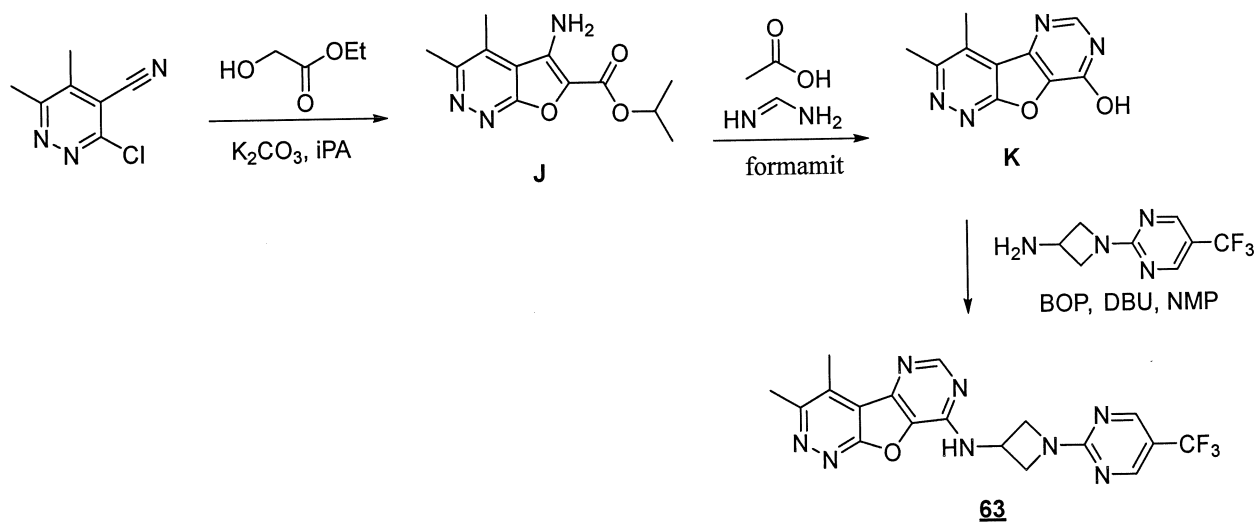
Bảng 3

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS $[M+1]^+$
56	7,9-đimetyl-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin		387,4
57	2-[3-[[7,9-đimetylpyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol		363,3
58	<i>N</i> -[1-(5-isopropoxypyrimidin-2-yl)azetidin-3-yl]-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		406,3
59	<i>N</i> -[1-(5-flopyrimidin-2-yl)azetidin-3-yl]-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		366,3
60	<i>N</i> -[1-(2,5-điclo-4-pyridyl)azetidin-3-yl]-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin đihydroclorua		415,2
61	<i>N</i> -[2-(3,4-điflophenyl)xyclopropyl]-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		367,2

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] +
62	<i>N</i> -xyclopropyl-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		255,4
289	<i>N</i> -[1-(5-flopyrimidin-2-yl)azetidin-3-yl]-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		366,3
290	<i>N</i> -[1-(2,5-điclo-4-pyridyl)azetidin-3-yl]-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin đihydroclorua		415,2
291	7,9-đimetyl- <i>N</i> -[1-[5-(triflometyl)pyrazin-2-yl]azetidin-3-yl]pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		416,2
292	7,9-đimetyl- <i>N</i> -[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		383,3
293	<i>N</i> -xyclobutyl-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		269,4

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] +
294	<i>N</i> -[2-(3,4-điflophenyl)xyclopropyl]-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		367,2
295	<i>N</i> -xyclopropyl-7,9-đimetyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-amin hydroclorua		255,4
296	7,9-đimetyl-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrido[3',2':4,5]furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin		297,2

Ví dụ 7. *N*-[1-(5-flopyrimidin-2-yl)azetidin-3-yl]-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-amin (Hợp chất 63)



Isopropyl 5-amino-3,4-đimetyl-furo[2,3-*c*]pyridazin-6-carboxylat (J).

Giữa hai lọ vi sóng 20 ml, bổ sung vào mỗi lọ 3-clo-5,6-dimethylpyridazin-4-carbonitril (500 mg, 2,985 mmol, 1,1 đương lượng), K_2CO_3 (1,675 g, 11,935 mmol, 4,0 đương lượng) và isopropanol (10 ml). Bổ sung ethyl glycolat (310 μ l, 3,28 mmol, 1,1 đương lượng) và đậy nắp các lọ và đưa vào bình phản ứng vi sóng trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 150°C. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với DCM, lọc qua Xelit và rửa bằng DCM và EtOAc. Cô dịch lọc trong áp suất giảm để thu được cặn màu đen. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sử dụng sắc ký cột nhanh trên silicagel (DCM/EtOAc 0-75%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (608 mg, 2,44 mmol, hiệu suất 41%) dưới dạng bột màu vàng. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6,19 (s, 2H), 5,23 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,2 Hz, 6H); ES-MS $[M+1]^+$: 250,4.

3,4-Dimethylpyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]pyridazin-8-ol (K). Gia nhiệt dung dịch của hợp chất J (300 mg, 3,61 mmol, 1,0 đương lượng) trong formamit (2,12 ml, 53,6 mmol, 44,5 đương lượng) trong lọ đậy nắp đến 150°C. Ở nhiệt độ 150°C, bổ sung formamidin axetat (376 mg, 3,61 mmol, 3,0 đương lượng) vào phản ứng mỗi 30 phút trong thời gian 1,5 giờ, trong tổng số 9 đương lượng. Tháo phản ứng ra khỏi nguồn nhiệt và để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch vào H_2O và chiết với $CHCl_3$ /isopropanol (3:1). Kết hợp các lớp hữu cơ và cô trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (842 mg, 1,53 mmol, hiệu suất 98,8%) dưới dạng chất rắn màu nâu. Được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ES-MS $[M+1]^+$: 217,3.

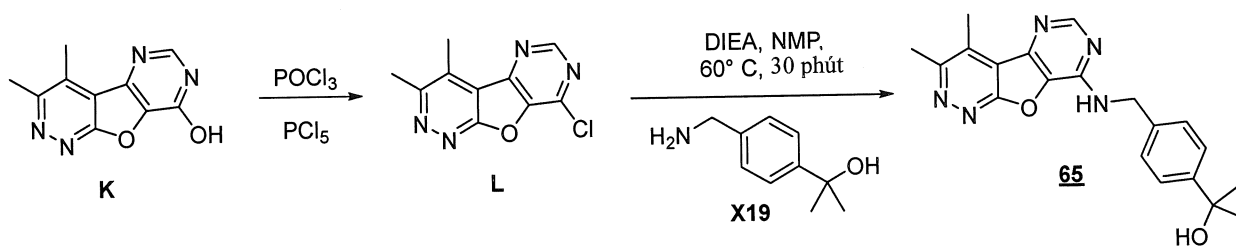
***N*-[1-(5-Flopyrimidin-2-yl)azetidin-3-yl]-3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]pyridazin-8-amin (63).** Bổ sung dung dịch của hợp chất K (20 mg, 0,090 mmol), BOP (49,51 mg, 0,110 mmol), và DBU (0,02 ml, 0,130 mmol) trong NMP (2 ml) cùng nhau vào lọ. Bổ sung 1-(5-flopyrimidin-2-yl)azetidin-3-amin (21,7 mg, 0,130 mmol) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc bơm tiêm phản ứng và tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,1 mg, 0,003mmol, hiệu suất 3,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ES-MS $[M+1]^+$: 369,3.

Các hợp chất thể hiện trong Bảng 4 được điều chế theo cách tương tự với nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Bảng 4

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
297	<i>N</i> -[1-(3,4-điflophenyl)azetidin-3-yl]-3,4-đimethyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		383,2

Ví dụ 8. 2-[4-[[3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol (Hợp chất 65)



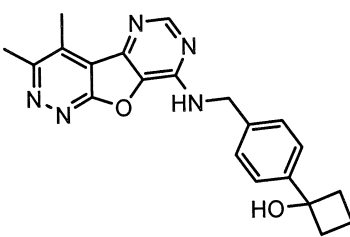
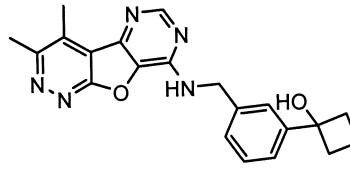
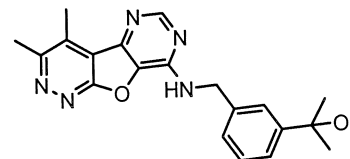
8-clo-3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin (L). Bổ sung phosphor pentaclorua (89 mg, 0,43 mmol, 0,20 đương lượng) vào huyền phù của hợp chất **K** (0,46 g, 2,12 mmol, 1,0 đương lượng) trong phosphor oxyclorea (4,0 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 120°C. Sau 16 giờ, để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Bổ sung toluen (100 ml) vào phần cặn và loại bỏ dung môi trong áp suất giảm. Tạo huyền phù phần cặn trong DCM (100 ml) và bổ sung từ từ triethylamin (4 ml). Bổ sung nước (25 ml) vào hỗn hợp và lớp hữu cơ được tách ra. Chiết lại lớp nước với DCM (3x) và lọc các lớp hữu cơ kết hợp qua frit kỵ nước. Cô dung dịch để thu được bột màu hơi nâu, chất trung gian **L**, mà được lấy ra mà không cần tinh chế thêm. ES-MS [M+1]⁺: 235,4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,24 (s, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

2-[4-[[3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol (Hợp chất 65). Gia nhiệt dung dịch của chất trung gian **L** (12 mg, 0,05 mmol, 1,0 đương lượng), 2-(4-

(aminometyl)phenyl)propan-2-ol (**X19**) (41 mg, 0,25 mmol, 5,0 đương lượng) và DIEA (44 μ l, 0,25 mmol, 5,0 đương lượng) trong NMP (0,5 ml, 0,1 M) đến 60°C trong thời gian 30 phút hoặc đến khi LCMS xác nhận sự biến mất của nguyên liệu ban đầu. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp bằng DMSO và lọc bơm tiêm để loại bỏ muối không tan bất kỳ. Tinh chế nguyên liệu thô bằng cách sử dụng HPLC pha đảo để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,6 mg, hiệu suất 53%) dưới dạng bột màu trắng nhò. ES-MS $[M+1]^+$: 364,2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,10 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,02 (s, 1H), 4,80 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,45 (s, 6H).

Các hợp chất thể hiện trong Bảng 4 được điều chế theo cách tương tự với nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Bảng 5

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS $[M+1]^+$
64	1-[4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]xyclobutanol		376,4
66	1-[3-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]xyclobutanol		376,4
67	2-[3-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol		364,4

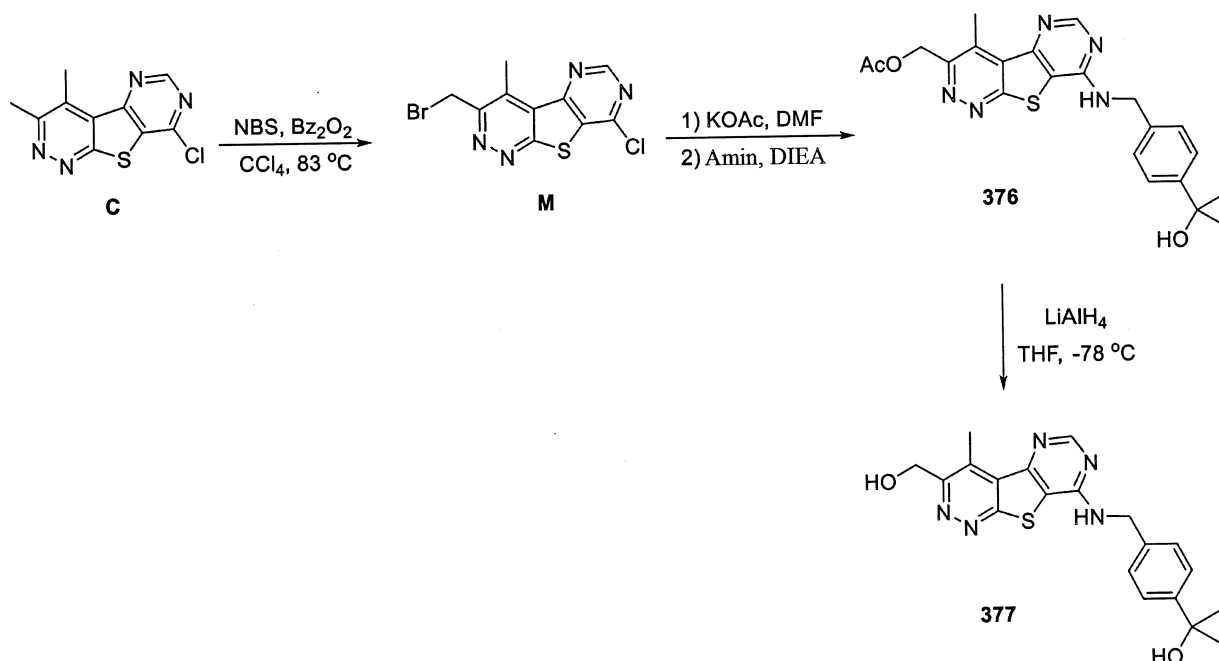
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
68	<i>N</i> -xyclopropyl-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		256,4
69	<i>N</i> -xyclobutyl-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		270,4
70	<i>N</i> -xyclopentyl-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		284,4
71	3,4-đimetyl- <i>N</i> -(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		312,4
72	<i>N</i> -(3,3-đifloxy-clobutyl)-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		306,4
73	3,4-đimetyl-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3- <i>c</i>]pyridazin		298,4
74	2-[5-[[3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]furo[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-2-pyridyl]propan-2-ol		365,4

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
75	<i>N</i> -[(3-flo-4-metoxi-phenyl)metyl]-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		354,4
298	1-[4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]furo[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]xyclobutanol		376,4
299	2-[4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]furo[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol		364,4
300	1-[3-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]furo[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]xyclobutanol		376,4
301	2-[3-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]furo[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol		364,4
302	<i>N</i> -xyclopropyl-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		256,4

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
303	<i>N</i> -xyclobutyl-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		270,4
304	<i>N</i> -xyclopentyl-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		284,4
305	3,4-đimetyl- <i>N</i> -(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		312,4
306	<i>N</i> -(3,3-đifloxyclobutyl)-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		306,4
307	3,4-đimetyl-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3- <i>c</i>]pyridazin		298,4
308	2-[5-[[3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]furo[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-2-pyridyl]propan-2-ol		365,4

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺
309	<i>N</i> -[(4-metoxyphenyl)metyl]-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		336,3
310	<i>N</i> -[(2,6-điflo-4-metoxy-phenyl)metyl]-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		372,3
311	<i>N</i> -[(3,5-điflo-4-metoxy-phenyl)metyl]-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-amin		372,3
312	2-[4-[[[(3,4-đimetylpyrimido[4',5':4,5]furo[2,3- <i>c</i>]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]-1,1,1-triflo-propan-2-ol		418,2

Ví dụ 9. [8-[[4-(2-hydroxypropan-2-yl)benzyl]amino]-4-methyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-3-yl]metyl axetat (Hợp chất 376) và 2-[4-[[[3-(hydroxymetyl)-4-metyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]amino]metyl]phenyl]propan-2-ol (Hợp chất 377)



3-(bromometyl)-8-clo-4-metyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin

(M). Bổ sung benzoyl peroxit (13,3 mg, 0,06 mmol, 0,14 đương lượng) vào dung dịch của 8-clo-3,4-đimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin (Hợp chất C) (100 mg, 0,40 mmol, 1,0 đương lượng) và N-bromosuccinimit (78 mg, 0,44 mmol, 1,1 đương lượng) trong cacbon tetraclorea (4,0 ml). Sau 2 giờ ở nhiệt độ 83°C, cô hỗn hợp phản ứng. Tinh chế nguyên liệu thô bằng cách sử dụng sắc ký cột nhanh trên silicagel (EtOAc/hexan 0-50%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục cùng với nguyên liệu ban đầu chưa phản ứng và sản phẩm phụ đibrom hóa dưới dạng chất rắn kết tinh màu lục chanh (100 mg, hiệu suất 74%, độ tinh khiết 66% theo ^1H NMR). ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 330,8; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,45 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 2,97 (s, 3H).

[8-[[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)phenyl]metylamin]-4-metyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-3-yl]metyl axetat (Hợp chất 376). Khuấy hỗn hợp của hợp chất M (50 mg, 0,152 mmol, 1,0 đương lượng) và kali axetat (22,3 mg, 0,228 mmol, 1,5 đương lượng) trong DMF (0,76 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 45 phút, chất trung gian axetat được xác nhận bằng LCMS (ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 308,9). Bổ sung 2-[4-(aminometyl)phenyl]propan-2-ol (27,6 mg, 0,17 mmol, 1,1 đương lượng) và N,N-điisopropyletylamin (52,8 μl , 0,303 mmol, 2,0 đương lượng). Sau 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng

DMSO (2 ml) và lọc bằng cách sử dụng bộ lọc bơm tiêm để loại bỏ muối không tan bất kỳ. Tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo bằng phương pháp cơ bản (35-65% MeCN/Nước/NH₄OH 0,05%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bột màu vàng nhạt (40 mg, hiệu suất 60%). ES-MS [M+1]⁺: 438,4.

2-[4-[[[3-(hydroxymethyl)-4-methyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-8-yl]amino]methyl]phenyl]propan-2-ol (Hợp chất 377). Bổ sung từng giọt dung dịch lithi nhôm hydrua (1,0 M trong THF, 0,105 ml, 0,105 mmol, 1,15 đương lượng) vào dung dịch của [8-[[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)phenyl]methylamino]-4-methyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-c]pyridazin-3-yl]methyl axetat (**376**) (40 mg, 0,091 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (1,22 ml) ở nhiệt độ -78°C. Sau 1 giờ ở nhiệt độ -78°C, bổ sung từ từ MeOH. Cô hỗn hợp đến khô trong áp suất giảm. Tạo huyền phù nguyên liệu thô trong DMSO (2,0 ml) và lọc bơm tiêm để loại bỏ muối không tan. Tinh chế sử dụng HPLC pha đảo bằng phương pháp cơ bản (15-50% MeCN/nước/NH₄OH 0,05%) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bột màu vàng nhạt (4,5 mg, hiệu suất 12%). ES-MS [M+1]⁺: 396,0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (s, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,3, 1,7, 2H), 7,43-7,35 (m, 3H), 5,53 (dd, *J* = 5,0, 5,0 Hz, 1H), 5,26 (dd, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,95 (dd, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,80 (s, 1H), 1,62 (s, 6H).

Ví dụ 10. Tính chất lý hóa

Các tính chất lý hóa nhất định được xác định đối với hợp chất **76**, và được nêu trong Bảng 6.

Bảng 6. Tính chất lý hóa của hợp chất 76

Tính chất	Giá trị
tPSA	83,8
xLogP	3,4
Độ hòa tan trong nước	166 μM (pH 7,4)
faSSIF	24 μM

SGF	180 μ M
-----	-------------

Ví dụ 11. Hoạt tính sinh học

A. Các dòng tế bào biểu hiện thụ thể muscarinic axetylcholin

cADN M₄ người, chuột, chó và khỉ cynomolgus ("cyno"), cùng với protein G khảm G_{q15}, được chuyển nạp vào tế bào buồng trứng chuột đồng Trung Quốc (CHO-K1) mua từ Bảo Tàng Giống Chuẩn Hoa Kỳ (American Type Culture Collection) bằng cách sử dụng Lipofectamine2000. Tế bào hM₄-G_{q15} được nuôi cấy trong môi trường Ham's F-12 chứa huyết thanh thai bò bất hoạt bằng nhiệt (FBS) 10%, 20mM HEPES, 50 μ g/ml G418 sulfat, và 500 μ g/ml Hygromycin B. Tế bào rM₄-G_{q15} được nuôi cấy trong DMEM chứa FBS được bất hoạt bằng nhiệt 10%, 20 mM HEPES, 400 μ g/ml G418 sulfat, và 500 μ g/ml Hygromycin B.

B. Thử nghiệm chức năng trên cơ sở tế bào của hoạt tính thụ thể muscarinic axetylcholin

Đối với phép đo năng suất cao của sự tăng lên gây ra bởi chất chủ vận ở canxi nội bào, tế bào CHO-K1 biểu hiện ổn định các thụ thể muscarinic được cho ra đĩa trong môi trường sinh trưởng thiếu G418 và hygromycin ở mật độ 15.000 tế bào/20 μ l/giếng trong đĩa đáy trong được xử lý bằng môi trường nuôi cấy mô (TC), thành màu đen 384 giếng Greiner (VWR). Ủ tế bào qua đêm ở nhiệt độ 37°C và CO₂ 5%. Ngày tiếp theo, rửa tế bào bằng cách sử dụng ELX 405 (BioTek) với chất đệm thử nghiệm; sau đó thể tích cuối cùng được hút đến 20 μ l. Tiếp theo, 20 μ l dịch gốc 2,3 μ M của Fluo-4/axetoxymetyl este (Invitrogen, Carlsbad, CA), được điều chế dưới dạng dịch gốc 2,3 mM trong DMSO và được trộn ở tỷ lệ 1:1 với 10% (khối lượng/thể tích) Pluronic F-127 và được pha loãng trong chất đệm thử nghiệm, được bổ sung vào các giếng và các đĩa tế bào được ủ trong thời gian 50 phút ở nhiệt độ 37°C và CO₂ 5%. Loại bỏ thuốc nhuộm bằng cách rửa bằng ELX 405 và thể tích cuối cùng được hút ra đến 20 μ l. Các đĩa chủ hợp chất được định dạng ở định dạng đường cong đáp ứng nồng độ (CRC) 11 điểm (dịch pha loãng 1:3) trong 100% DMSO với nồng độ bắt đầu là 10 mM bằng cách sử dụng bộ xử lý dịch lỏng BRAVO (Agilent). Sau

đó CRC hợp chất thử nghiệm được chuyển vào các đĩa con cháu (240 nl) bằng cách sử dụng thiết bị tái định dạng đĩa Echo acoustic (Labcyte, Sunnyvale, CA) và sau đó được pha loãng vào chất đệm thử nghiệm (40 μ l) đến dịch gốc $2\times$ bằng cách sử dụng Thermo Fisher Combi (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA).

Dòng canxi được đo bằng cách sử dụng Hệ Thống Sàng Lọc Thuốc Chức Năng (FDSS) 6000 hoặc 7000 (Hamamatsu Corporation, Tokyo, Nhật Bản) dưới dạng sự tăng lên trong tỷ lệ huỳnh quang tính. Hợp chất được dùng cho tế bào (20 μ l, 2X) bằng cách sử dụng hệ thống tự động của FDSS ở 2-4 giây vào quy trình và dữ liệu được thu gom ở 1 Hz. Ở 144 giây, 10 μ l của chất cô EC₂₀ của chất chủ vận thụ thể muscarinic axetylcholin được bổ sung (5X), sau đó bổ sung 12 μ l chất cô EC₈₀ của axetylcholin ở thời điểm 230 giây (5X). Hoạt tính chất chủ vận được phân tích dưới dạng sự tăng lên phụ thuộc nồng độ trong sự huy động canxi khi bổ sung hợp chất. Hoạt tính chất điều biến dị lập thể dương được phân tích dưới dạng sự tăng lên phụ thuộc nồng độ trong đáp ứng EC₂₀ axetylcholin. Hoạt tính chất đối kháng được phân tích dưới dạng sự giảm đi phụ thuộc nồng độ trong đáp ứng EC₈₀ axetylcholin. Các đường cong đáp ứng nồng độ được tạo ra bằng cách sử dụng phương trình logistic bốn tham số trong phần mềm khớp đường cong XLFit (IDBS, Bridgewater, NJ) cho Excel (Microsoft, Redmond, WA) hoặc Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA).

Thử nghiệm được mô tả ở trên cũng được hoạt động theo phương thức thứ hai mà nồng độ cố định thích hợp của hợp chất này được bổ sung vào tế bào sau khi thiết lập đường cơ sở huỳnh quang trong thời gian khoảng 3 giây, và đáp ứng ở tế bào được đo. 140 giây sau, nồng độ thích hợp của chất chủ vận được bổ sung và đáp ứng canxi (đáp ứng tối thiểu cục bộ lớn nhất) được đo. Giá trị EC₅₀ đối với chất chủ vận trong sự có mặt của hợp chất thử nghiệm được xác định bằng cách làm khớp đường cong không tuyến tính. Sự giảm đi của giá trị EC₅₀ của chất chủ vận với sự tăng nồng độ của hợp chất này (sự dịch chuyển sang trái của đường cong đáp ứng nồng độ chất chủ vận) là dấu hiệu của mức độ điều biến dị lập thể dương muscarinic ở nồng độ đưa ra của hợp chất này. Sự tăng lên của giá trị EC₅₀ của chất chủ vận với sự tăng nồng độ của hợp chất này (sự dịch chuyển sang phải của đường cong đáp ứng nồng độ chất chủ vận) là dấu hiệu của mức độ đối kháng muscarinic ở nồng độ đưa ra của hợp chất

này. Phương thức thứ hai này cũng chỉ ra xem hợp chất này có ảnh hưởng đến đáp ứng lớn nhất của thụ thể muscarinic với chất chủ vận hay không.

C. Hoạt tính của hợp chất trong thử nghiệm trên cơ sở tế bào mAChR M₄

Hợp chất được tổng hợp như mô tả ở trên. Hoạt tính (EC₅₀ và E_{lớn nhất}) được xác định trong thử nghiệm chức năng trên cơ sở tế bào mAChR M₄ như mô tả ở trên và dữ liệu được thể hiện trong các Bảng 7-10. Số của hợp chất tương ứng với số hợp chất được sử dụng trong các Bảng 1-5.

Hoạt tính cũng được xác định đối với hợp chất 76 trong thử nghiệm tương tự bằng cách sử dụng M₂ ở người. Hợp chất 76 có M₂ EC₅₀ ở người = 2800 nM (48% E_{lớn nhất}).

Bảng 7. Dữ liệu hợp chất

Số	M ₄ EC ₅₀ ở người (nM)	E _{lớn nhất} (%)*	Số	M ₄ EC ₅₀ ở chuột (nM)	E _{lớn nhất} (%)*
1	638	62	1	724	79
2	724	52	2	836	62
3	446	45	3	521	60
4	120	44	4	215	58
5	83	73	5	112	80
6	48	68	6	75	82
7	251	74	7	30	86
8	616	30	8	700	42
9	351	68	9	405	75
10	21	81	10	36	86
11	257	40	11	326	55

Số	M ₄ EC ₅₀ ở người (nM)	E _{lớn nhất} (%)*
12	846	40
13	123	73
14	418	62
15	161	40
16	377	360
17	674	32
18	807	58
19	456	36
20	>10000	Không xác định
21	426	64
22	10000	36
23	10000	27
24	64	62
25	468	79
26	10000	44

Số	M ₄ EC ₅₀ ở chuột (nM)	E _{lớn nhất} (%)*
12	927	57
13	231	86
14	883	75
15	>10000	Không xác định
16	>10000	Không xác định
17	424	76
18	2500	51
19	1150	54
20	2800	46
21	Không xác định	Không xác định
22	Không xác định	Không xác định
23	Không xác định	Không xác định
24	185	40
25	Không xác định	Không xác định
26	Không xác định	Không xác định

Số	M ₄ EC ₅₀ ở người (nM)	E _{lớn nhất} (%)*
27	10000	62
28	3555	49
29	4053	61
30	2607	65
31	2163	60
32	1757	62
33	4429	54
34	660	59
35	53	79
36	1001	64

Số	M ₄ EC ₅₀ ở chuột (nM)	E _{lớn nhất} (%)*
27	Không xác định	Không xác định
28	Không xác định	Không xác định
29	Không xác định	Không xác định
30	Không xác định	Không xác định
31	Không xác định	Không xác định
32	Không xác định	Không xác định
33	Không xác định	Không xác định
34	Không xác định	Không xác định
35	Không xác định	Không xác định
36	Không xác định	Không xác định

* %ACh lớn nhất ở 30 μ M.

ND = không xác định

Bảng 8. Dữ liệu hợp chất bổ sung

Số	M ₄ EC ₅₀ ở người (nM)	E _{lớn nhất} (%)*
37	406	83,77
38	56,5	94,05
39	110	61,77
40	109	76,61
41	324	62,27
42	269	44,86
43	1390	39,73
44	1690	39,83
45	358	57,69
46	601	46,87
47	1250	40,63
48	2530	65,47
49	695	77,52
50	593	65,12
51	7840	70,05
52	1530	59,1
53	365	48,74
54	1190	59,58
55	1590	44,18
56	3370	37,68

Số	M ₄ EC ₅₀ ở người (nM)	E _{lớn nhất} (%)*
57	4270	23,66
58	Không xác định	Không xác định
59	2110	34,85
60	1490	49,29
61	3380	56,33
62	2600	63,93
63	284	36,84
64	862	58,2
65	2290	61,23
66	1360	61,07
67	1700	63,35
68	1310	66,48
69	1530	54,75
70	818	45,85
71	> 10000	37,25
72	1750	57,91
73	4840	46,13
74	9160	59,51
75	1070	36,4

* %ACh lớn nhất ở 30 μ M.

ND = không xác định

Bảng 9. Dữ liệu đối với hợp chất 76

M ₄	EC ₅₀ (nM)	E _{lớn nhất} (%) [*]
Người	52	86
Chuột	23	77
Cyno	120	86

* %ACh lớn nhất ở 30 μ M.

Bảng 10. Dữ liệu hợp chất bổ sung

Số	M ₄ EC ₅₀ ở người (nM)	E _{lớn nhất} (%) [*]	Số	M ₄ EC ₅₀ ở người (nM)	E _{lớn nhất} (%) [*]
77	200	86	195	143	76,29
78	139	71,64	196	453	74,49
79	773	95,15	197	172	58,66
80	286	62,1	198	456	68,73
81	3122	62,65	199	277	67,28
82	> 10 μ M	50,13	200	359	75,5
83	288	59,69	201	341	66,52
84	27,61	64,87	202	1637	61,13
85	125	74,29	203	4011	44,45
86	60,4	69,04	204	294	34,49
87	139	70,53	205	1399	54,2
88	1187	73,72	206	910	75,77
89	75,2	57,8	207	6548	51,52

Số	M ₄ EC ₅₀ ở người (nM)	E _{lớn nhất} (%)*
90	277	76,74
91	3132	61,84
92	5268	67,3
93	192	61,32
94	639	79,66
95	395	61,4
96	830	60,26
97	1128	51,72
98	2390	50,14
99	1042	54,05
100	7720	52,18
101	839	59,17
102	135	53,28
103	122	80,33
104	2105	52,85
105	627	55,63
106	72,5	54,06
107	207	78,8
108	148	76,8
109	748	79,16
110	971	59,32

Số	M ₄ EC ₅₀ ở người (nM)	E _{lớn nhất} (%)*
208	462	75,41
209	55,5	89,9
210	44,6	65,09
211	787	68,5
212	405	79,98
213	171	97,32
214	420	104,59
215	5977	45,05
216	685	52,4
217	83,2	56,23
218	1023	51,29
219	555	47,79
220	885	63,82
221	867	40,58
222	36,7	87,33
223	931	44,03
224	102	57,56
225	841	63,05
226	481	49,01
227	665	56,24
228	3232	70,01

Số	M ₄ EC ₅₀ ở người (nM)	E _{lớn nhất} (%)*
111	126	70,46
112	255	74,64
113	547	73,82
114	127	69,42
115	916	72,29
116	151	50,02
117	49,1	107,62
118	69,0	101,14
119	941	98,38
120	226	99,95
121	579	100,43
122	482	83,73
123	548	87,19
124	288	84,81
125	574	93,11
126	481	84,18
127	463	88,44
128	529	92,04
129	446	90,62
130	724	93,15
131	276	88,41

Số	M ₄ EC ₅₀ ở người (nM)	E _{lớn nhất} (%)*
229	1921	54,48
230	> 10 µM	37,27
231	3714	44,34
232	9781	69,84
233	5511	40,61
234	5580	56,13
235	2887	31,77
236	5663	61,23
237	1320	54,49
238	382	61,05
239	1923	72,35
240	2644	91,03
241	1007	39,69
242	2530	65,47
243	695	77,52
244	406	83,77
245	56,5	94,05
246	593	65,12
247	7844	70,05
248	1251	45,49
249	1534	59,1

Số	M ₄ EC ₅₀ ở người (nM)	E _{lớn nhất} (%)*
132	309	90,36
133	100	86,05
134	469	91,84
135	139	87,83
136	388	96,84
137	222	80,6
138	3093	84,95
139	422	67,63
140	1237	80,27
141	590	66,37
142	1252	53,63
143	779	61,32
144	986	78,33
145	101	82,1
146	828	97,68
147	429	85,84
148	522	83,96
149	156	78,33
150	105	74,91
151	27,7	87,42
152	59,2	86,86

Số	M ₄ EC ₅₀ ở người (nM)	E _{lớn nhất} (%)*
250	365	48,74
251	1163	61,77
252	1189	59,58
253	> 10 µM	41,92
254	5856	57,11
255	2336	73,04
256	744	74,6
257	1010	64,43
258	1511	64,87
259	3080	63,35
260	>10 µM	70,87
261	3923	76,24
262	1519	83,81
263	9519	72,57
264	737	58,49
265	1887	69,37
266	1658	55,47
267	> 10 µM	33,64
268	3168	31,32
269	3571	71,23
270	> 10 µM	22,01

Số	M ₄ EC ₅₀ ở người (nM)	E _{lớn nhất} (%)*
153	114	87,4
154	109	87,17
155	174	88,11
156	590	84,9
157	244	86,08
158	220	84,99
159	380	84,79
160	980	86,02
161	84,3	80,06
162	5634	48,32
163	1444	42,87
164	3496	22,67
165	2406	31,62
166	1215	34,71
167	4453	31,56
168	3972	29,02
169	> 10 μ M	34,9
170	1255	41,03
171	172	30,91
172	2948	39,46
173	3309	24,35

Số	M ₄ EC ₅₀ ở người (nM)	E _{lớn nhất} (%)*
271	>10 μ M	74,68
272	3625	60,57
273	1844	59,5
274	1226	63,46
275	70,5	89,61
276	>>10 μ M	45,26
277	2317	70,47
278	3797	37,05
279	6016	49,43
280	788	86,72
281	47,7	117,02
282	1139	90,88
283	109	76,61
284	324	62,27
285	358	57,69
286	601	46,87
287	1251	40,63
288	1877	54,36
289	2112	34,85
290	1486	49,29
291	308	36,62

Số	M ₄ EC ₅₀ ở người (nM)	E _{lớn nhất} (%)*
174	748	31,01
175	722	52,45
176	511	105,25
177	570	98,51
178	1032	97,14
179	748	95,21
180	1212	97,61
181	1164	96,51
182	1168	97,15
183	505	99,67
184	340	106,62
185	794	94,17
186	687	86,84
187	154	87,56
188	775	79,78
189	831	94,27
190	3214	90,78
191	837	56,86
192	851	85,93
193	439	82,04
194	762	88,66

Số	M ₄ EC ₅₀ ở người (nM)	E _{lớn nhất} (%)*
292	1196	42,54
293	1587	44,18
294	3377	56,33
295	2601	63,93
296	3373	37,68
297	59,4	73,02
298	862	58,2
299	2290	61,23
300	1356	61,07
301	1702	63,35
302	1305	66,48
303	1528	54,75
304	818	45,85
305	>>10 µM	25,63
306	1753	57,91
307	4838	46,13
308	9157	59,51
309	403	73,59
310	845	53,22
311	378	50,99
312	909	70,2

* %ACh lớn nhất ở 30 µM.

Bảng 11. Dữ liệu hợp chất bổ sung

Số	M ₄ EC ₅₀ ở người (nM)	E _{lớn nhất} (%)*	Số	M ₄ EC ₅₀ ở người (nM)	E _{lớn nhất} (%)*
313	166	75,19	346	749	56,8
314	1830	71,46	347	362	48,54
315	659	74,87	348	1710	65,7
316	216	83,79	349	210	81,25
317	323	75,11	350	404	78,14
318	193	81,69	351	444	62,06
319	544	75,6	352	82,4	103,48
320	532	81,1	353	321	48,8
321	102	80,62	354	362	53
322	197	81,63	355	1310	49,2
323	449	76,26	356	1170	32,8
324	164	83,98	357	1400	41,3
325	62,2	78,77	358	276	76
326	1070	64,89	359	488	31,8
327	1770	64,63	360	333	56
328	1970	63,65	361	1470	53,9
329	107	76,57	362	519	75,7
330	111	74,41	363	298	64,8
331	142	80,59	364	423	50,7
332	129	80,49	365	551	65,2
333	1810	39,08	366	1360	77,7

Số	M ₄ EC ₅₀ ở người (nM)	E _{lớn nhất} (%)*
334	278	90,58
335	231	71,08
336	105	76,88
337	116	80,17
338	73,4	74,58
339	4900	50,91
340	101	72,93
341	1290	81,25
342	1100	81,49
343	850	72,22
344	824	70,94
345	830	87,14

Số	M ₄ EC ₅₀ ở người (nM)	E _{lớn nhất} (%)*
367	315	100,2
368	766	98
369	41,4	100,2
370	326	93,07
371	41,6	93,6
372	396	94,71
373	69,2	98
374	45,2	101,3
375	138	87,2
376	1060	59,4
377	204	93,6

* %ACh lớn nhất ở 30 μ M.

D. Tác dụng của hợp chất lên chứng vận động không ngừng do amphetamin gây ra ở chuột

Khả năng của hợp chất **76** để đảo ngược chứng vận động không ngừng do amphetamin gây ra, tiên lượng mô hình tiền lâm sàng của hoạt tính giống thuốc chống loạn thần (Stanhope *et al.* (2001) *J Pharmacol Exp Ther.* 299:782-792), được đánh giá ở chuột Sprague-Dawley đực.

Thuốc: d-amphetamin hemisulfat thu được từ Sigma (St. Louis, MO). Hiệu chỉnh muối được sử dụng để xác định lượng chính xác của dạng d-amphetamin hemisulfat theo miligam để bổ sung vào nước tiệt trùng để thu được dung dịch 0,75 mg/ml, mà được định liều ở 1 ml/kg khối lượng cơ thể của mỗi con vật. Hợp chất **76** và hợp chất so sánh VU0467154 (mAChR M₄ PAM đã được báo cáo, Bubser *et al.*

ACS Chem. Neurosci. 2014, 5(10):920-942) được tạo chế phẩm ở thể tích cụ thể cho số lượng con vật được dùng liều lượng mỗi ngày ở liều lượng cụ thể. Dung dịch được tạo chế phẩm sao cho các con vật được tiêm bằng thể tích tương đương với 10 ml/kg khối lượng cơ thể đối với tất cả các hợp chất. Lượng thích hợp theo liều lượng được trộn trong Tween 80 10% (Sigma) trong nước tiệt trùng. Sau đó hỗn hợp được tạo xoáy và lưu trữ trong bể siêu âm 39°C trong thời gian 1 giờ, đến khi trong vi huyền phù (ngoại trừ liều lượng cao nhất, mà là huyền phù).

Động vật: Chuột Sprague-Dawley đực nặng 239 - 300 gam và trung bình là 265 g (Harlan, Inc., Indianapolis, IN) được sử dụng. Chúng được nhốt trong phương tiện chăm sóc động vật được chứng nhận bởi Tổ chức Đánh giá và Công nhận Sự Chăm sóc Động vật Thí nghiệm (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care - AALAC) trong chu kỳ sáng/tối 12 giờ (bật đèn: 6 giờ sáng; tắt đèn: 6 giờ tối) và tiếp cận tự do tới thức ăn và nước. Các con vật được sử dụng trong thí nghiệm này bị ngừng cung cấp thức ăn vào buổi tối trước khi thí nghiệm về việc dùng liều lượng qua đường miệng của hợp chất/chất dẫn thuốc. Quy trình thí nghiệm thực hiện trong chu kỳ sáng được chấp thuận bởi Ủy Ban Hướng Dẫn Chăm Sóc Và Sử Dụng Động Vật Thí Nghiệm của Đại học Vanderbilt và làm cho phù hợp với hướng dẫn đã thiết lập bởi Hướng Dẫn Của Hội Đồng Nghiên Cứu Quốc Gia về Chăm Sóc và Sử Dụng Động Vật Thí Nghiệm.

Chứng vận động không ngừng do amphetamin gây ra: Chuột Harlan Sprague Dawley đực được để cho quen trong buồng thử nghiệm hoạt tính vận động Smart Open Field (Hamilton-Kinder, San Diego, CA) với 16 x 16 chòm sáng để ghi tự động hoạt tính vận động. Sau khi theo dõi 30 phút, các con vật được cho dùng liều lượng bằng ống thông đường miệng với chất dẫn thuốc hoặc hợp chất – hợp chất 76 hoặc VU0467154. Chúng được theo dõi trong 30 phút nữa và sau đó được tiêm dưới da bằng chất dẫn thuốc hoặc 1 mg/kg amphetamin. Sau đó các con vật được theo dõi trong 60 phút nữa, trong tổng số 120 phút. Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng sự thay đổi trong việc đi loanh quanh được xác định dưới dạng tổng số lần ngắt chòm sáng trong mỗi khoảng thời gian 5 phút. Các mẫu não và huyết tương cuối cùng được thu gom khi kết thúc nghiên cứu để phân tích được động học.

Phân tích dữ liệu: Dữ liệu hành vi được phân tích bằng cách sử dụng ANOVA

hai chiều với tác dụng chính của việc điều trị và thời gian. Phân tích hậu kiểm được thực hiện bằng cách sử dụng t-test Dunnett với tất cả các nhóm điều trị so với nhóm VAMP bằng cách sử dụng GraphPad Prism V.5.04 (GraphPad Software, San Diego, CA). Dữ liệu được lập đồ thị bằng cách sử dụng GraphPad Prism V.5.04 (GraphPad Software, San Diego, CA). Khả năng xảy ra $p \leq 0,05$ được lấy làm mức ý nghĩa thống kê. Ngoài ra, tổng số lần ngắt chùm sáng từ khi dùng amphetamin (65 phút) đến khi kết thúc nghiên cứu (120 phút) được tính và được dựng đồ thị. Tỷ lệ phần trăm đảo ngược được tính như sau bằng cách sử dụng Microsoft Excel: Trong mỗi con vật, tổng quãng đường đi loanh quanh từ $t=65$ đến $t=120$ được tính tổng. Giá trị trung bình của mỗi tổng được tính trong nhóm VAMP. Sau đó, đối với mỗi con vật, Tỷ lệ phần trăm đảo ngược được tính bằng công thức sau: Tỷ lệ phần trăm đảo ngược = $100 - \{[(\text{tổng quãng đường đi loanh quanh ở mỗi con vật từ } t=65 \text{ đến } t=120) / (\text{trung bình của mỗi tổng từ } t=65 \text{ đến } t=120 \text{ trong nhóm VAMP})] * 100\}$. Tỷ lệ Phần Trăm Đảo Ngược Trung Bình, cũng như là sai số tiêu chuẩn, được tính cho mỗi nhóm liều lượng bằng cách sử dụng GraphPad Prism V5.04.

Kết quả: Hợp chất **76** được dùng liều lượng ở 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,56 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg và 10 mg/kg, và VU0467154 được dùng liều lượng ở 10 mg/kg, làm đảo ngược chứng vận động không ngừng do amphetamin gây ra với tỷ lệ phần trăm đảo ngược lần lượt bằng 8,1%, 32,8%, %, 25,6%, 50,7%, 44,3%, 62,8% và 58,9%. Dữ liệu được minh họa trên Hình 2.

Kết luận: Việc dùng toàn thân của M4 PAM hợp chất **76** gây ra sự đảo ngược đáng kể và lâu dài của chứng vận động không ngừng do amphetamin gây ra đến mức độ tương tự như M4 PAM hợp chất VU0467154 so sánh ở 10 mg/kg theo đường miệng, gợi ý rằng các hợp chất này có tác dụng giống thuốc chống loạn thần trong mô hình động vật này.

Ví dụ 12. Dược tính và độc tính thử cấp *in vitro*

Hợp chất **76** được thử nghiệm bằng cách sử dụng Eurofins LeadProfilingScreen®, mà phát hiện hoạt tính có hại tiềm năng, hoạt tính không mong đợi bổ sung và sự chọn lọc và độ đặc hiệu tương đối. Sự sàng lọc bao gồm 68 đích phân tử bậc một, bao gồm một vài đích CNS được khuyến nghị bởi EMEA để

đánh giá tiềm năng phụ thuộc thuốc. Hợp chất **76** thể hiện sự ức chế < 50% của mỗi đích trong LeadProfilingScreen®, ở 10 μM (liên kết) ngoại trừ adenosin A2a người (sự ức chế 50% ở 10 μM).

Hợp chất **76** được thử nghiệm thêm bằng cách sử dụng Thử Nghiệm Eurofins Ames. Thử nghiệm Ames là thử nghiệm vi khuẩn được sử dụng rộng rãi để nhận diện hợp chất mà có thể tạo ra đột biến gen, và nó thể hiện giá trị tiên lượng cao với các thử nghiệm sinh ung thư ở động vật gặm nhấm. Thử nghiệm Ames sử dụng bốn chủng của *Salmonella* với các đột biến tồn tại từ trước mà làm cho vi khuẩn không thể tổng hợp axit amin thiết yếu histidin, và, kết quả là, không thể sinh trưởng trong môi trường không có histidin. Nếu hợp chất gây ra đột biến ở gen cụ thể, nó có thể phục hồi chức năng gen, cho phép tế bào lấy lại được khả năng tổng hợp histidin và do đó sinh trưởng khi không có mặt nó ("thử nghiệm phục hồi"). Hợp chất **76** được thử nghiệm sạch trong thử nghiệm này, ở 5 – 100 μM .

Cuối cùng, hợp chất **76** được thử nghiệm trong thử nghiệm khả năng gây độc tế bào vi khuẩn. Hợp chất **76** được thử nghiệm sạch trong thử nghiệm này, ở 0,6 – 100 μM .

Ví dụ 13. Sự Chuyển hóa và dược động học thuốc *in vitro*

Hợp chất **76** ở trong một vài thử nghiệm *in vitro* để nghiên cứu cả sự chuyển hóa và dược động học. Các thử nghiệm này được thực hiện theo phương pháp đã biết như đã mô tả chung trong các tài liệu tham khảo sau đây: Conde-Ceide *et al.* *ACS Med. Chem. Lett.* 2015, 6, 716-720; Morris *et al.* *J. Med. Chem.* 2014, 57, 10192-10197; và Bubser *et al.* *ACS Chem. Neurosci.* 2014, 5, 920-942. Kết quả được thể hiện trong Bảng 11.

Bảng 11. DPMK *In vitro* đối với hợp chất 76

Thử nghiệm	Kết quả
MDCK-MDR1 ER	3,1 (P_{app} A→B: 20 $\times 10^{-6}$ cm/giây)
F_u ở chuột (huyết tương)	0,020

F_u ở chó (huyết tương)	0,057
F_u ở khỉ cyno (huyết tương)	0,009
F_u ở người (huyết tương)	0,007
F_u ở chuột (não)	0,015
CL_{int} ở chuột (ml/phút/kg)	87
CL_{int} ở chó (ml/phút/kg)	35
CL_{int} ở khỉ cyno (ml/phút/kg)	102
CL_{int} ở người (ml/phút/kg)	15
IC_{50} P450 3A4 (μM)	24
IC_{50} P450 2D6 (μM)	>30
IC_{50} P450 2C9 (μM)	16
IC_{50} P450 1A2 (μM)	>30

Ví dụ 14. Sự chuyển hóa và dược động học thuốc *in vivo*

Hợp chất 76 ở trong một vài thử nghiệm *in vivo* để nghiên cứu cả sự chuyển hóa và dược động học. Kết quả được thể hiện trong Bảng 12.

Bảng 12. DMPK *In vivo* đối với hợp chất 76

Thử nghiệm	Kết quả
CL_p ở chuột (ml/phút/kg)	4,4
CL_p ở chó (ml/phút/kg)	4,7
CL_p ở khỉ cyno	5,3

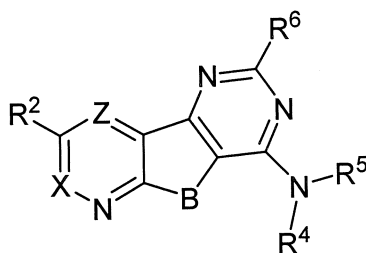
(ml/phút/kg)	
V_{ss} ở chuột (l/kg)	1,0
V_{ss} ở chó (l/kg)	1,4
V_{ss} ở khỉ cyno (l/kg)	0,9
Elim. $t_{1/2}$ ở chuột (giờ)	3,0
Elim. $t_{1/2}$ ở chó (giờ)	4,2
Elim. $t_{1/2}$ ở khỉ cyno (giờ)	4,5
F qua đường miệng ở chuột (3 mg/kg)	>100%
F qua đường miệng ở chó (3 mg/kg)	54%
F qua đường miệng ở khỉ cyno (3 mg/kg)	44%
K_p não: huyết tương ở chuột	0,31
$K_{p,uu}$ não: huyết tương ở chuột	0,21
K_p não: huyết tương ở khỉ cyno	0,37
$K_{p,uu}$ não: huyết tương ở khỉ cyno	0,62
K_p CSF: huyết tương ở khỉ cyno	0,01
$K_{p,u}$ CSF: huyết tương ở khỉ cyno	1,1

Cần hiểu rằng phần mô tả chi tiết nêu trên và các ví dụ kèm theo chỉ để minh họa và không nhằm làm giới hạn phạm vi của sáng chế, mà được xác định chỉ bằng các yêu cầu bảo hộ kèm theo và dạng tương đương của chúng.

Các thay đổi và cải biến khác nhau đối với các phương án được bộc lộ là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các thay đổi và cải biến này, bao gồm nhưng không giới hạn ở các thay đổi và cải biến về cấu trúc hóa học, phân tử thể, dẫn xuất, chất trung gian, tổng hợp, dược phẩm, chế phẩm, hoặc phương pháp sử dụng theo sáng chế, có thể được tạo ra mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I),



(I)

hoặc muối được dùng của chúng, trong đó:

B là O hoặc S;

X là N;

Z là N hoặc CR³;

R² được chọn từ hydro, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-hydroxyalkyl, C₁-C₄-axetoxyalkyl, halo, và -OR^b;

R³ được chọn từ hydro và C₁-C₄-alkyl;

R⁴ được chọn từ hydro và metyl;

R⁵ được chọn từ C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh có một nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, và -(CR^cR^d)_n-Y;

R⁶ được chọn từ hydro và C₁-C₄-alkyl;

mỗi Y được chọn từ -OR, aryl, C₃-C₆ xycloalkyl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S;

n bằng 1, 2, hoặc 3;

R^b được chọn từ hydro, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, và dị vòng;

mỗi R^c và R^d là hydro; và

mỗi R là C₁-C₄ alkyl;

trong đó mỗi aryl, xycloalkyl, heteroaryl và dị vòng độc lập không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ hydroxyalkyl, C₁-C₄ alkoxy, halo, hydroxy, aryl, C₃-C₆ xycloalkyl, dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh có một nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N và O, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R² được chọn từ hydro, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, halo, và -OR^b.
3. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R² được chọn từ C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, halo, và -OR^b.
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R² là C₁-C₄ alkyl.
5. Hợp chất theo điểm 4, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R² là methyl.
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó Z là CR³.
7. Hợp chất theo điểm 6, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R³ là C₁-C₄ alkyl.
8. Hợp chất theo điểm 7, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R³ là methyl.
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R⁶ là hydro.
10. Hợp chất theo điểm 1, được chọn từ nhóm bao gồm:

N,N,3,4-tetramethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-xyclohexyl-3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

3,4-đimethyl-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-xyclobutyl-3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

3,4-đimethyl-*N*-(1-phenylpyrrolidin-3-yl)pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-xyclopropyl-3,4-đimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-(3-flo-4-metoxybenzyl)-3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

2-[4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol;

2-[3-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol;

N-xyclopropyl-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-xyclobutyl-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-xyclopentyl-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-(3,3-difloxyclobutyl)-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

2-[5-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-2-pyridyl]propan-2-ol;

N-[(3-flo-4-metoxy-phenyl)metyl]-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-(azetidín-3-yl)-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-[(3,4-dimetoxi-phenyl)metyl]-3,4-dimetyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

2-[5-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-2-pyridyl]propan-2-ol;

2-[4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4,5]thieno[1,2-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-3-flo-phenyl]propan-2-ol;

3,4-dimetyl-*N*-[[[4-(2-pyridyl)phenyl]metyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

2-[4-[[[(3,4-dimetylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-2-flo-phenyl]propan-2-ol;

2-[4-[[3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]methyl]-3-fluorophenyl]butan-2-ol;

2-[4-[[3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]methyl]phenyl]butan-2-ol;

3,4-dimethyl-*N*-[(4-piperazin-1-ylphenyl)methyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-[(4-methoxyphenyl)methyl]-3,4-dimethyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-[(4,6-dimethyl-3-pyridyl)methyl]-3,4-dimethyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

N-[(5,6-dimethyl-3-pyridyl)methyl]-3,4-dimethyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

2-[5-[[3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]methyl]-2-fluorophenyl]propan-2-ol;

2-[2-chloro-4-[[3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]methyl]phenyl]propan-2-ol;

2-[3-chloro-4-[[3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]methyl]phenyl]propan-2-ol;

3,4-dimethyl-*N*-[[4-(2-thienyl)phenyl]methyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

3,4-dimethyl-*N*-[[4-(1H-pyrol-2-yl)phenyl]methyl]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

3-chloro-*N*-cyclobutyl-4-methyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

3-chloro-*N*-[(3-fluoro-4-methoxyphenyl)methyl]-4-methyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin;

2-[4-[[3-chloro-4-methyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]methyl]phenyl]propan-2-ol;

2-[4-[[3-metoxi-4-metyl-pirimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]piridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol;

N-[(4-metoksiyphenyl)metyl]-3,4-dimetyl-pirimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]piridazin-8-amin;

3,4-dimetyl-*N*-[(4-thiazol-2-ylphenyl)metyl]pirimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]piridazin-8-amin;

3,4-dimetyl-*N*-[(3-pirimidin-2-ylphenyl)metyl]pirimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]piridazin-8-amin;

3,4-dimetyl-*N*-[(3-pirazol-1-ylphenyl)metyl]pirimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]piridazin-8-amin;

2-[4-[[3,4-dimetylpirimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]piridazin-8-yl)amino]metyl]-2-metyl-phenyl]propan-2-ol;

2-[4-[[3,4-dimetylpirimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]piridazin-8-yl)amino]metyl]-3-metyl-phenyl]propan-2-ol;

3,4-dimetyl-*N*-[(4-pirazol-1-ylphenyl)metyl]pirimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]piridazin-8-amin;

1,1,1,3,3,3-hexadoteri-2-[4-[[3,4-dimetylpirimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]piridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol;

2-[4-[[3,4-dimetylpirimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]piridazin-8-yl)amino]metyl]-3-flo-phenyl]-2-metyl-propan-1-ol;

2-[4-[didoteri-[(3,4-dimetylpirimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]piridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol;

2-[4-[[3,4-dimetylpirimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]piridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]propan-1,2-diol;

3,4-dimetyl-*N*-[[4-(oxetan-3-yl)phenyl]metyl]pirimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]piridazin-8-amin;

2-[4-[[3,4-dimetylpirimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]piridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]-2-metyl-propan-1-ol;

[8-[[4-(2-hydroxypropan-2-yl)benzyl]amino]-4-methyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-3-yl]metyl axetat; và

2-[4-[[[3-(hydroxymetyl)-4-metyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]amino]metyl]phenyl]propan-2-ol,

hoặc muối được dụng của chúng.

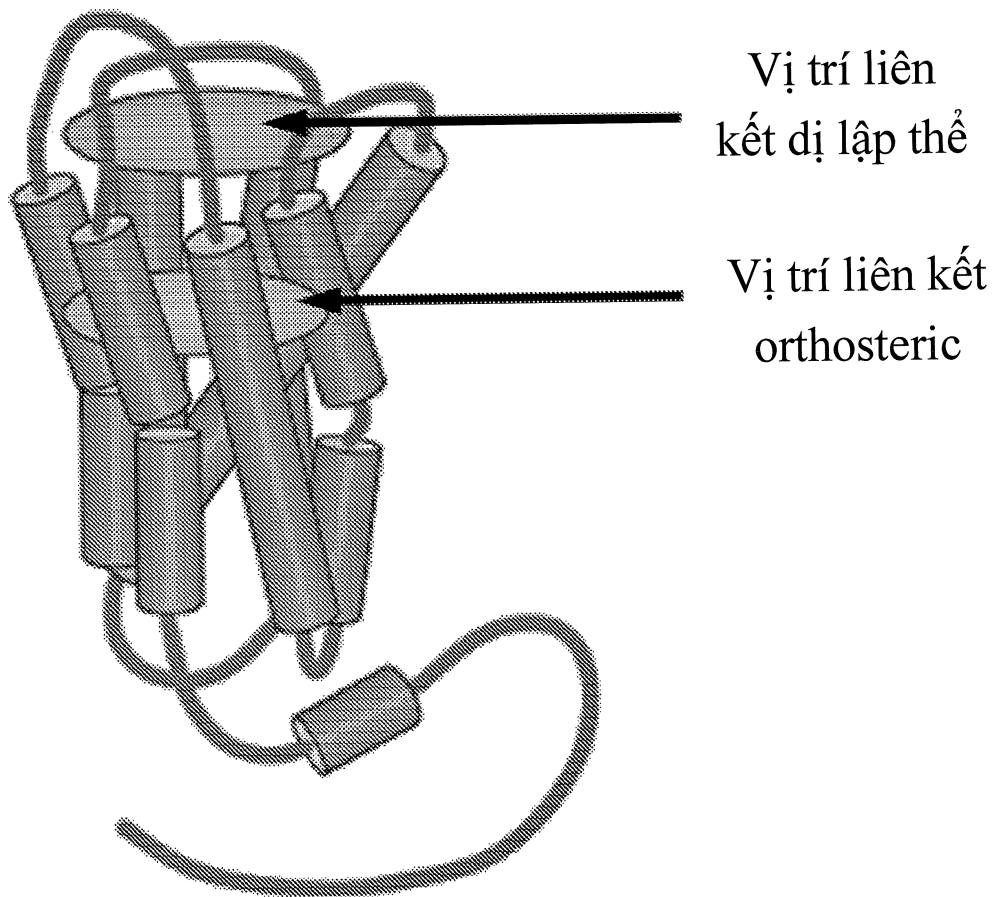
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó hợp chất hoặc muối được dụng của chúng được gắn nhãn đồng vị.

12. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của chúng, được chọn từ N-(3-fluor-4-metoxymetyl)-3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin.

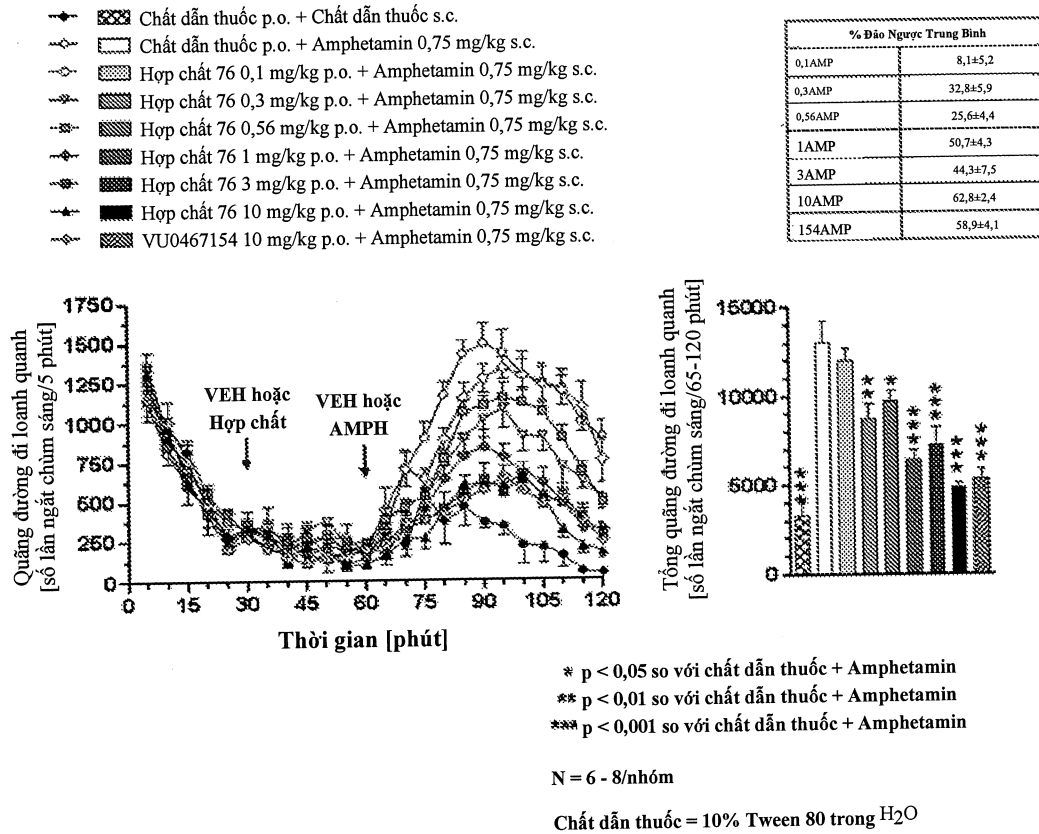
13. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của chúng, được chọn từ 2-[4-[[[3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]phenyl]propan-2-ol.

14. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của chúng, được chọn từ 3-clo-*N*-xyclobutyl-4-metyl-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-amin.

15. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của chúng, được chọn từ 2-[5-[[[3,4-dimethylpyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazin-8-yl)amino]metyl]-2-pyridyl]propan-2-ol.



HÌNH 1



HÌNH 2