



(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)



1-0044372

(51)^{2020.01} C07D 407/14; A61K 31/437; A61K 31/4523; C07D 471/04; C07D 409/14; A61K 31/416; A61P 25/00 (13) B

(21) 1-2020-01515

(22) 16/08/2018

(86) PCT/US2018/046801 16/08/2018

(87) WO 2019/036534 21/02/2019

(30) 62/546,290 16/08/2017 US

(45) 25/03/2025 444

(43) 25/08/2020 389A

(71) VANDERBILT UNIVERSITY (US)

305 Kirkland Hall, Nashville, Tennessee 37240, United States of America

(72) CONN, P. Jeffrey (US); LINDSLEY, Craig W. (US); FELTS, Andrew (US); NISWENDER, Colleen M. (US); CAPSTICK, Rory A. (US); SPEARING, Paul K. (US); BOLLINGER, Sean (US).

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

(54) HỢP CHẤT INDAZOL LÀ CHẤT TĂNG HIỆU LỰC BIẾN CẤU MGLUR4 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2020-01515

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất indazol hữu ích làm chất tăng hiệu lực biến cấu/chất điều biến biến cấu dương của typ phụ thụ thể glutamat hướng chuyển hóa 4 (mGluR4); phương pháp tổng hợp để tạo ra hợp chất này; dược phẩm chứa hợp chất này; và mô tả phương pháp sử dụng hợp chất, ví dụ, trong việc điều trị rối loạn thần kinh và tâm thần hoặc các tình trạng bệnh khác đi kèm với loạn chức năng glutamat.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất indazol là chất tăng hiệu lực biến cấu mGluR4 và được phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Axit amin L-glutamat (ở đây được gọi đơn giản là glutamat) là chất dẫn truyền thần kinh kích thích chính trong hệ thần kinh trung ương (central nervous system - CNS) của động vật có vú. Trong CNS, glutamat đóng vai trò then chốt trong hiện tượng uyển chuyển của khớp thần kinh (synap) (ví dụ, sự tăng hiệu lực lâu dài (cơ sở của quá trình học tập và ghi nhớ)), điều khiển vận động và thu nhận cảm giác. Cần hiểu rõ rằng nhiều rối loạn thần kinh và tâm thần, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thiếu hụt nhận thức và loạn tâm thần chung do bệnh tâm thần phân liệt, đi kèm với loạn chức năng trong hệ gây tiết glutamat. Do vậy, quá trình điều biến hệ gây tiết glutamat là mục tiêu điều trị bệnh quan trọng. Glutamat hoạt động qua hai thụ thể riêng: các thụ thể glutamat hướng ion và hướng chuyển hóa. Các thụ thể glutamat hướng ion lớp thứ nhất bao gồm các kênh ion có cổng phối tử nhiều siêu phân tử làm trung gian cho các luồng kích thích hậu synap. Ba phân nhóm của các thụ thể glutamat hướng ion đã được xác định đặc điểm, và mặc dù glutamat làm chất chủ vận cho cả ba phân nhóm thụ thể này, các phối tử chọn lọc đã được phát hiện là hoạt hóa mỗi phân nhóm. Các thụ thể glutamat hướng ion được đặt tên theo các phối tử chọn lọc tương ứng của chúng: các thụ thể kainat, các thụ thể AMPA và các thụ thể NMDA.

Lớp thứ hai của thụ thể glutamat, gọi là các thụ thể glutamat hướng chuyển hóa, (mGluR), là các thụ thể được liên hợp G-protein (GPCR) điều biến quá trình giải phóng chất dẫn truyền thần kinh hoặc cường độ của sự dẫn truyền synap, dựa trên vị trí của chúng (tiền synap hoặc hậu synap). Các mGluR là GPCR họ C, được đặc trưng bởi miền gắn kết chất chủ vận lớn như “cây bắt ruồi” (~560 axit amin) trong miền đầu tận amino của thụ thể. Miền gắn kết chất chủ vận duy nhất này phân biệt các GPCR họ C với các GPCR họ A và B trong đó các miền gắn kết chất chủ vận nằm ở bên trong vùng mở rộng xuyên màng 7 sợi (7TM) hoặc trong các vòng ngoại bào mà

nối các sợi này với vùng này. Đến nay, đã xác định, tách dòng và giải trình tự được tám mGluR riêng biệt. Dựa trên cơ sở tương đồng về cấu trúc, khả năng ghép đôi chủ yếu với các con đường truyền tín hiệu nội bào và được lý học, các mGluR được phân định thành ba nhóm: nhóm I (mGluR1 và mGluR5), nhóm II (mGluR2 và mGluR3) và nhóm III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 và mGluR8). Các mGluR thuộc nhóm I được ghép đôi qua Gαq/11 để làm tăng inositol phosphat và sự chuyển hóa và kết quả là làm tăng lượng canxi nội bào. Các mGluR thuộc nhóm I chủ yếu nằm ở hậu synap và có tác dụng điều biến hoạt tính kênh ion và kích thích noron thần kinh. Các mGluR thuộc nhóm II (mGluR2 và mGluR3) và nhóm III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 và mGluR8) chủ yếu nằm ở tiền synap nơi chúng điều hòa sự giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh, như glutamat. Các mGluR thuộc nhóm II và nhóm III được ghép đôi với Gai và các chất tác động liên hợp của chúng như adenylat xyclaza.

mGluR4 thuộc phân nhóm mGluR nhóm III và được bố trí chủ yếu ở các vị trí tiền synap trong hệ thần kinh trung ương (Benitez et al., 2000; Bradley et al., 1996; Bradley et al., 1999; Mateos et al., 1998; Phillips et al., 1997) ở đó nó có chức năng như là thụ thể tự động và thụ thể khác loại để điều chỉnh sự giải phóng của cả GABA và glutamat. mGluR4 cũng cho thấy là được biểu hiện ở mức thấp ở một số vị trí hậu synap (Benitez et al., 2000). Một số báo cáo chỉ ra rằng mGluR4 được biểu hiện trong hầu hết các vùng não, cụ thể là trong các noron được biết là đóng vai trò then chốt trong các chức năng của hạch nền (Bradley et al., 1999; Corti et al., 2002; Kuramoto et al., 2007; Marino et al., 2003a), học tập và ghi nhớ (Bradley et al., 1996), nhìn (Akazawa et al., 1994; Koulen et al., 1996; Quraishi et al., 2007), chức năng tiểu não (Makoff et al., 1996), nạp và điều hòa hocmon dưới đồi (Flor et al., 1995), ngủ và tỉnh (Noriega et al., 2007) cũng như các chức năng khác. Hiện nay có một số tài liệu báo cáo mô tả vai trò đối với sự điều biến mGluR4 ở bệnh Parkinson (Battaglia et al., 2006; Lopez et al., 2007; Marino et al., 2005; Marino et al., 2003b; Ossowska et al., 2007; Valenti et al., 2003), bệnh lo âu (Stachowicz et al., 2006; Stachowicz et al., 2004), ảnh hưởng vận động sau khi uống rượu (Blednov et al., 2004), sự câu thúc số phận thần kinh và sự sống sót noron thần kinh (Saxe et al., 2007), chứng động kinh (Chapman et al., 2001; Pitsch et al., 2007; Snead et al., 2000; Wang et al., 2005) và bệnh ung thư, cụ thể là u nguyên bào tủy (Iacovelli et al., 2004).

Ngoài ra, có bằng chứng rằng sự hoạt hóa của các thụ thể mGluR4 (được biểu hiện ở các đảo nhỏ của Langerhans) sẽ ức chế sự tiết glucagon (Uehara et al., 2004). Như vậy, sự hoạt hóa của mGluR4 có thể điều trị hiệu quả các rối loạn đi kèm với những thiếu hụt trong việc chuyển hóa glucoza như giảm glucoza huyết, tiểu đường typ 2, và bệnh béo phì.

Đồng thời, có báo cáo rằng sự hoạt hóa của các mGluR nhóm III, đặc biệt là mGluR4, có thể điều trị hiệu quả các bệnh viêm thần kinh, như bệnh xơ cứng rải rác và các rối loạn có liên quan (Besong et al., 2002).

Đồng thời, sự hoạt hóa của các mGluR nhóm III, đặc biệt là các chất điều biến biến cấu dương mGlu4 (PAM), có thể điều trị hiệu quả các bệnh viêm thần kinh, như bệnh xơ cứng rải rác và các rối loạn liên quan (Besong et al., 2002; Taylor et al., 2003; Fallarino et al., 2010).

Có hai biến thể của thụ thể mGluR4 được biểu hiện trong các mô vị giác; và do đó sự hoạt hóa của mGluR4 có thể được dùng làm chất tăng hiệu lực vị, che mất một số vị, hoặc các chất tạo vị, chất tạo hương hoặc các chất phụ gia thực phẩm khác (Kurihara, 2009; Chaudhari et al, 2009). Vấn đề chính của các thuốc chống loạn tâm thần điển hình và không điển hình là gây ra chứng giữ nguyên tư thế do sự ức chế quá mức các thụ thể dopamin (ví dụ, tác dụng phụ ngoài bó tháp), và sử dụng kéo dài và dẫn đến loạn vận động chậm (tardive dyskinesia - TD) (Caroff et al. *Neurol. Clin* **2011**). Các PAM mGluR4 chứng minh hiệu lực mạnh trong việc đảo ngược tình trạng giữ nguyên tư thế gây ra do haloperidol trong mô hình động vật gặm nhấm tiền lâm sàng (Niswender et al. *ACS Chem. Neurosci.*, 2016; Jones et al. *JPET* 2012). Do đó, các PAM mGluR4 có thể là liệu pháp hữu ích để hỗ trợ điều trị bệnh tâm thần phân liệt để làm giảm và/hoặc loại trừ chứng giữ nguyên tư thế và có tiềm năng làm chậm sự khởi phát và/hoặc ngăn ngừa TD.

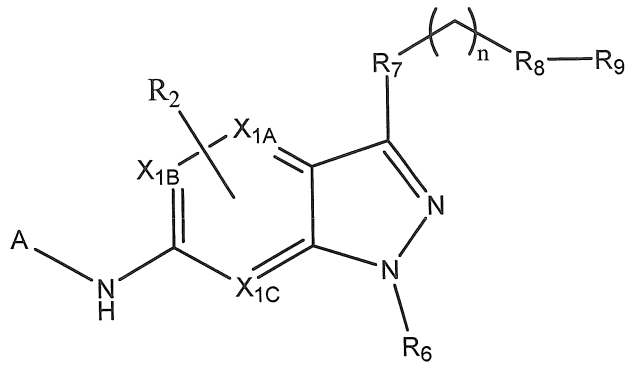
Mặc dù có các tiến triển trong nghiên cứu mGluR4, vẫn còn khan hiếm các hợp chất có tác dụng tăng hiệu lực mGluR4 một cách hiệu quả mà cũng hiệu quả trong việc điều trị các rối loạn thần kinh và tâm thần đi kèm với loạn chức năng và các bệnh dẫn truyền thần kinh gây tiết glutamat, cũng như rối loạn hệ thần kinh trung ương do viêm, bệnh u nguyên bào tủy, các rối loạn chuyển hóa và tăng vị đi kèm với

loạn chức năng và các bệnh gây tiết glutamat trong đó thụ thể mGluR4 có liên quan. Ngoài ra, chất điều biến thụ thể mGluR4 thông thường thường thiếu khả năng hòa tan trong nước thỏa đáng và thể hiện độ sinh khả dụng qua đường miệng kém. Các nhu cầu này và các nhu cầu khác được giải quyết bởi sáng chế này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

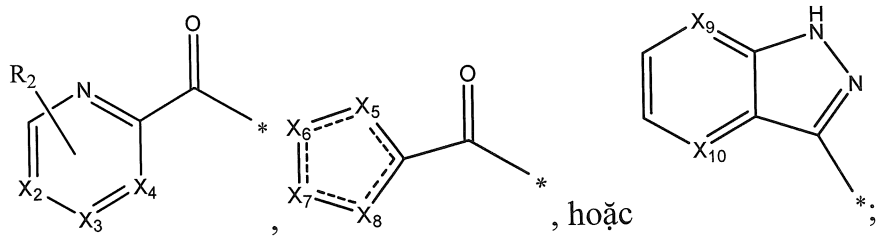
Theo (các) mục đích của sáng chế, như được thể hiện và được mô tả theo nghĩa rộng ở đây, sáng chế, theo một khía cạnh, đề cập đến các hợp chất hữu ích làm chất điều biến biến cấu hoạt động của thụ thể mGluR4, phương pháp sản xuất hợp chất này, dược phẩm chứa hợp chất này, và phương pháp điều trị rối loạn thần kinh và tâm thần đi kèm với loạn chức năng glutamat, ví dụ, bệnh Parkinson, bằng cách sử dụng hợp chất này. Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất phương pháp và dược phẩm hữu ích để điều trị bệnh liên quan đến hoạt động của mGluR4. Theo một khía cạnh, các hợp chất được bộc lộ có thể tác động đến độ nhạy của các thụ thể mGluR4 đối với chất chủ vận mà không liên kết với vị trí liên kết chất chủ vận không gian ortho hoặc tác động như chính các chất chủ vận không gian ortho. “Chất chủ vận biến cấu của thụ thể - PAM”, như được sử dụng ở đây, thường được định nghĩa là phối tử mà có chức năng vừa là chất điều biến biến cấu vừa là chất chủ vận đối với chính nó (mặc dù chất chủ vận thường chỉ ở nồng độ cao hơn). Sự có mặt hoạt tính chủ vận biến cấu của thụ thể (Ago-PAM) có thể mang lại ưu điểm cho các rối loạn thần kinh và CNS khác nhau và ở đó ton gây tiết glutamat nền là thấp trong vùng não nhất định.

Sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị loạn chức năng dẫn truyền thần kinh hoặc tình trạng bệnh khác đi kèm với hoạt động của mGluR4 ở động vật có vú bao gồm bước cho động vật có vú dùng ít nhất một hợp chất với liều lượng và lượng hữu hiệu để điều trị loạn chức năng ở động vật có vú, hợp chất này có cấu trúc được thể hiện bằng công thức dưới đây:



trong đó:

A được chọn từ



X_{1A} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1B} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1C} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_2 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_3 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_4 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , hoặc N;

X_6 : CH, CR_1 , S, NH, hoặc N;

X_7 : CH, CR_1 , hoặc NH, N;

X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, hoặc O;

X_9 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{10} : CH, CR_1 , hoặc N;

mỗi R_1 là độc lập và được chọn từ H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

mỗi R_2 tùy ý có mặt, độc lập và được chọn từ H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

R_3 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_4 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_5 được chọn từ H, hoặc alkyl;

R_6 là H, CH_3 hoặc CD_3 ;

R_7 là O hoặc $-CO-$;

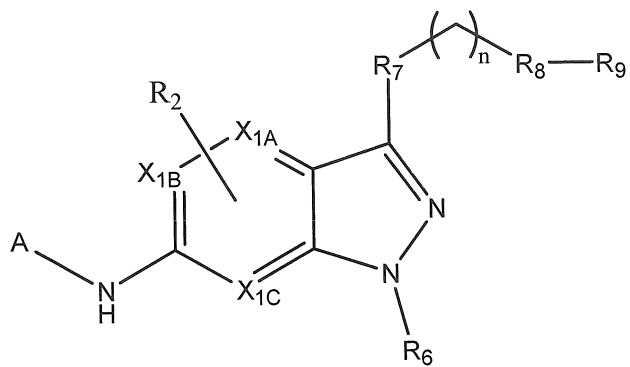
R_8 là liên kết, alkyl, $-NH-$, $-O-$, alkyl-O-;

R_9 được thế hoặc không được thế và được chọn từ H, heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, dị vòng chứa oxy, xycloalkyl, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , alkyl, CH_3 ,

n là 0-6;

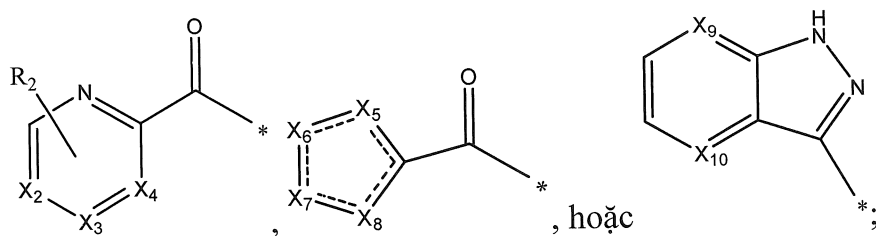
trong đó mỗi heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, khi được chọn, có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau đây: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy; hoặc muối được dụng của chúng hoặc dẫn xuất được dụng của chúng.

Sáng chế cũng bộc lộ phương pháp tăng hiệu lực hoạt động của mGluR4 ở đối tượng bao gồm bước dùng cho đối tượng ít nhất một hợp chất có cấu trúc được thể hiện bằng công thức dưới đây:



trong đó:

A được chọn từ



X_{1A}: CH, CR₁, hoặc N;

X_{1B}: CH, CR₁, hoặc N;

X_{1C}: CH, CR₁, hoặc N;

X₂: CH, CR₁, hoặc N;

X₃: CH, CR₁, hoặc N;

X₄: CH, CR₁, hoặc N;

X₅: CH, CR₁, S, O, NH, NCH₃, hoặc N;

X₆: CH, CR₁, S, NH, hoặc N;

X₇: CH, CR₁, hoặc NH, N;

X₈: CH, CR₁, NH, N, S, hoặc O;

X₉: CH, CR₁, hoặc N;

X₁₀: CH, CR₁, hoặc N;

mỗi R_1 là độc lập và được chọn từ H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

mỗi R_2 tùy ý có mặt, độc lập và được chọn từ H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

R_3 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_4 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_5 được chọn từ H, hoặc alkyl;

R_6 là H, CH_3 hoặc CD_3 ;

R_7 là O hoặc $-CO-$;

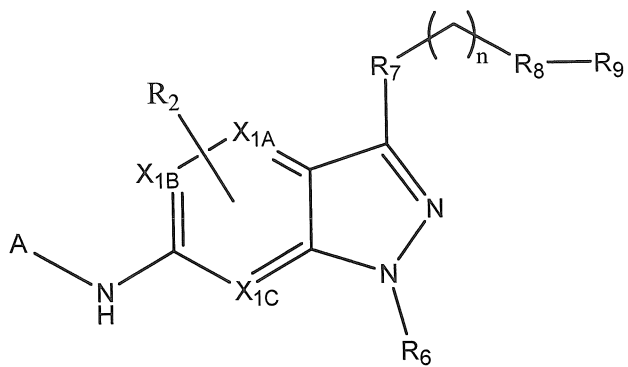
R_8 là liên kết, alkyl, $-NH-$, $-O-$, alkyl-O-;

R_9 được thế hoặc không được thế và được chọn từ H, heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, dị vòng chứa oxy, xycloalkyl, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , alkyl, CH_3 ,

n là 0-6;

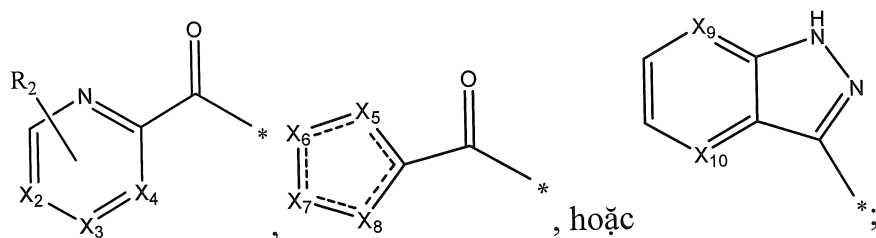
trong đó mỗi heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, khi được chọn, có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau đây: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy; hoặc muối được dụng của chúng hoặc dẫn xuất được dụng của chúng.

Sáng chế cũng bộc lộ phương pháp tăng hiệu lực hoạt động của mGluR4 trong ít nhất một tế bào bao gồm bước cho ít nhất một tế bào tiếp xúc với ít nhất một hợp chất có cấu trúc được thể hiện bằng công thức dưới đây:



trong đó:

A được chọn từ



X_{1A} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1B} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1C} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_2 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_3 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_4 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , hoặc N;

X_6 : CH, CR_1 , S, NH, hoặc N;

X_7 : CH, CR_1 , hoặc NH, N;

X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, hoặc O;

X_9 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{10} : CH, CR_1 , hoặc N;

mỗi R_1 là độc lập và được chọn từ H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

mỗi R_2 tùy ý có mặt, độc lập và được chọn từ H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

R_3 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_4 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_5 được chọn từ H, hoặc alkyl;

R_6 là H, CH_3 hoặc CD_3 ;

R_7 là O hoặc $-CO-$;

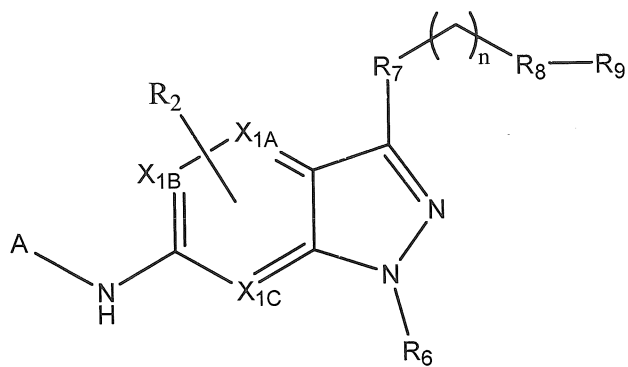
R_8 là liên kết, alkyl, $-NH-$, $-O-$, alkyl-O-;

R_9 được thế hoặc không được thế và được chọn từ H, heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, dị vòng chứa oxy, xycloalkyl, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , alkyl, CH_3 ,

n là 0-6;

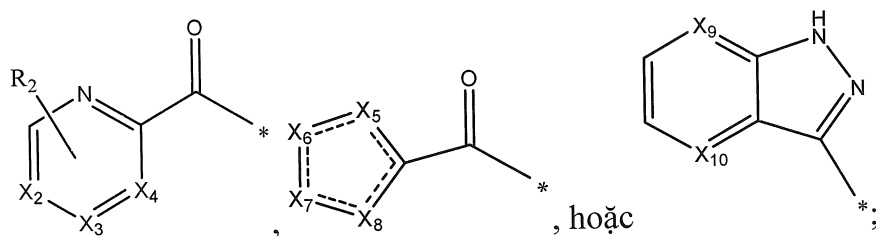
trong đó mỗi heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, khi được chọn, có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau đây: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy; hoặc muối được dụng của chúng hoặc dẫn xuất được dụng của chúng, ở lượng hữu hiệu để tăng hiệu lực hoạt động của thụ thể mGluR4 trong ít nhất một tế bào.

Sáng chế cũng bộc lộ hợp chất có cấu trúc được thể hiện bằng công thức dưới đây:



trong đó:

A được chọn từ



X_{1A} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1B} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1C} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_2 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_3 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_4 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , hoặc N;

X_6 : CH, CR_1 , S, NH, hoặc N;

X_7 : CH, CR_1 , hoặc NH, N;

X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, hoặc O;

X_9 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{10} : CH, CR_1 , hoặc N;

mỗi R_1 là độc lập và được chọn từ H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

mỗi R_2 tùy ý có mặt, độc lập và được chọn từ H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

R_3 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_4 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_5 được chọn từ H, hoặc alkyl;

R_6 là H, CH_3 hoặc CD_3 ;

R_7 là O hoặc $-CO-$;

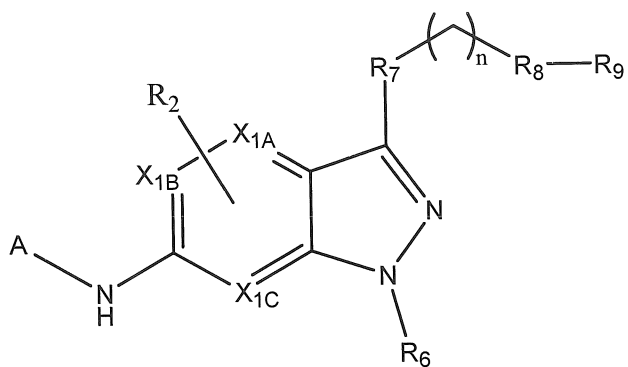
R_8 là liên kết, alkyl, $-NH-$, $-O-$, alkyl-O-;

R_9 được thế hoặc không được thế và được chọn từ H, heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, dị vòng chứa oxy, xycloalkyl, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , alkyl, CH_3 ,

n là 0-6;

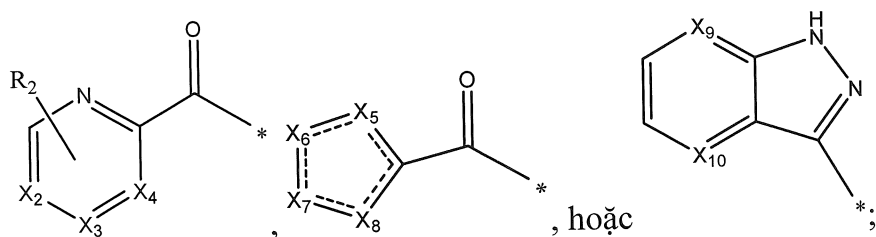
trong đó mỗi heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, khi được chọn, có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau đây: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy; hoặc muối được dụng của chúng hoặc dẫn xuất được dụng của chúng.

Sáng chế cũng bộc lộ được phẩm chứa hợp chất có cấu trúc được thể hiện bằng công thức dưới đây:



trong đó:

A được chọn từ



X_{1A} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1B} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1C} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_2 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_3 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_4 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , hoặc N;

X_6 : CH, CR_1 , S, NH, hoặc N;

X_7 : CH, CR_1 , hoặc NH, N;

X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, hoặc O;

X_9 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{10} : CH, CR_1 , hoặc N;

mỗi R_1 là độc lập và được chọn từ H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxyl, hoặc alkyl-alkoxy;

mỗi R_2 tùy ý có mặt, độc lập và được chọn từ H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxyl, hoặc alkyl-alkoxy;

R_3 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_4 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_5 được chọn từ H, hoặc alkyl;

R_6 là H, CH_3 hoặc CD_3 ;

R_7 là O hoặc $-CO-$;

R_8 là liên kết, alkyl, $-NH-$, $-O-$, alkyl-O-;

R_9 được thế hoặc không được thế và được chọn từ H, heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, dị vòng chứa oxy, xycloalkyl, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , alkyl, CH_3 ,

n là 0-6;

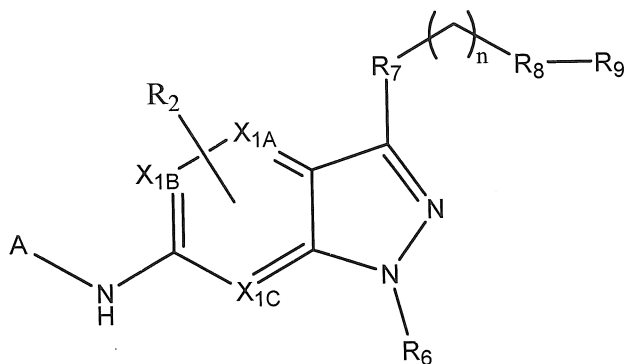
trong đó mỗi heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, khi được chọn, có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau đây: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxyl, hoặc alkyl-alkoxy; hoặc muối được dụng của chúng hoặc dẫn xuất được dụng của chúng; và chất mang được dụng.

Sáng chế cũng bộc lộ phương pháp tăng hiệu lực hoạt động của mGluR4 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 ở lượng hữu hiệu để tăng hiệu lực hoạt động của thụ thể mGluR4 trong ít nhất một tế bào.

Sáng chế cũng bộc lộ phương pháp tăng hiệu lực hoạt động của mGluR4 ở đối tượng bao gồm bước dùng cho đối tượng lượng cho hiệu quả điều trị của ít nhất một hợp chất được bộc lộ ở liều lượng và lượng hữu hiệu để tăng hiệu lực hoạt động của thụ thể mGluR4 ở đối tượng.

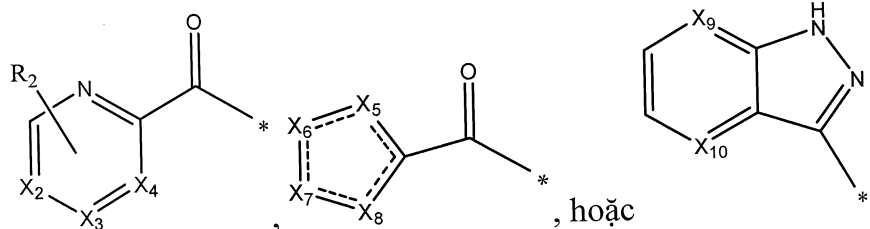
Sáng chế cũng bộc lộ phương pháp điều trị rối loạn liên quan đến loạn chức năng dẫn truyền thần kinh mGluR4 hoặc các tình trạng bệnh trung gian mGluR4 khác ở động vật có vú bao gồm bước cho động vật có vú dùng ít nhất một hợp chất được bộc lộ ở liều lượng và lượng hữu hiệu để điều trị rối loạn ở động vật có vú.

Sáng chế cũng bộc lộ phương pháp tạo ra hợp chất bao gồm bước tạo ra hợp chất amin có cấu trúc được thể hiện bằng công thức dưới đây:



trong đó:

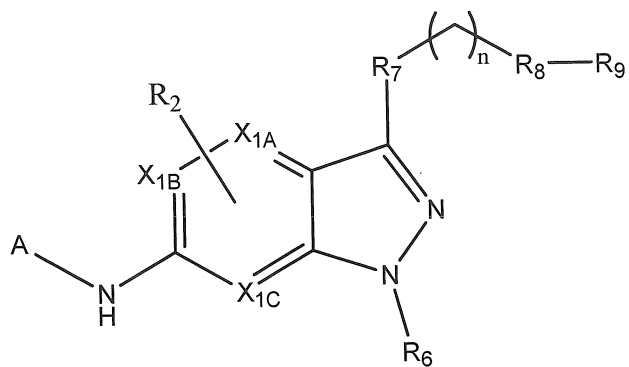
A được chọn từ



như được thể hiện trong ví dụ dưới đây, trong đó các biến thể được xác định ở đây.

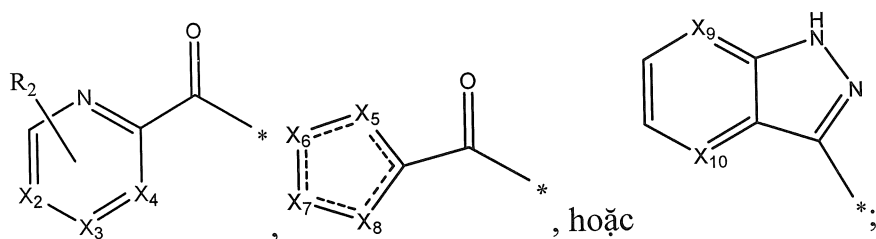
Sáng chế cũng bộc lộ sản phẩm của phương pháp tạo ra đã bộc lộ.

Sáng chế cũng bộc lộ phương pháp sản xuất thuốc để tăng hiệu lực hoạt động của thụ thể mGluR4 ở động vật có vú bao gồm việc kết hợp hợp chất có cấu trúc được thể hiện bằng công thức dưới đây:



trong đó:

A được chọn từ



X_{1A} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1B} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1C} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_2 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_3 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_4 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , hoặc N;

X_6 : CH, CR_1 , S, NH, hoặc N;

X_7 : CH, CR_1 , hoặc NH, N;

X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, hoặc O;

X_9 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{10} : CH, CR_1 , hoặc N;

mỗi R_1 là độc lập và được chọn từ H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

mỗi R_2 tùy ý có mặt, độc lập và được chọn từ H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

R_3 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_4 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_5 được chọn từ H, hoặc alkyl;

R_6 là H, CH_3 hoặc CD_3 ;

R_7 là O hoặc $-CO-$;

R_8 là liên kết, alkyl, $-NH-$, $-O-$, alkyl-O-;

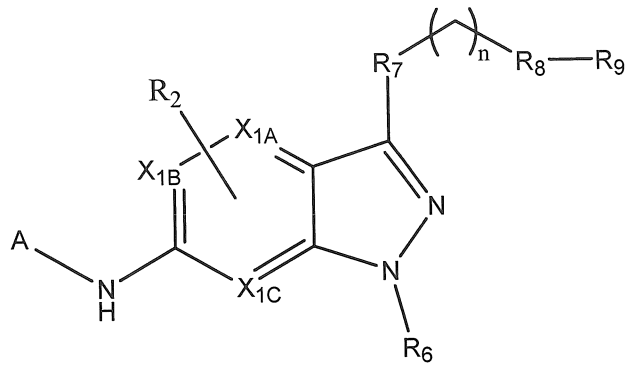
R_9 được thế hoặc không được thế và được chọn từ H, heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, dị vòng chứa oxy, xycloalkyl, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , alkyl, CH_3 ,

n là 0-6;

trong đó mỗi heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, khi được chọn, có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau đây: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy; hoặc muối được dụng của chúng hoặc dẫn xuất được dụng của chúng.

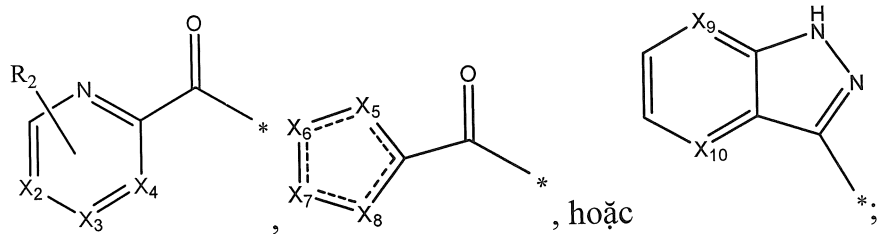
Sáng chế cũng bộc lộ sản phẩm của phương pháp sản xuất thuốc đã bộc lộ.

Sáng chế cũng bộc lộ việc sử dụng hợp chất để tăng hiệu lực hoạt động của thụ thể mGluR4 ở động vật có vú, trong đó hợp chất này có cấu trúc được thể hiện bằng công thức dưới đây:



trong đó:

A được chọn từ



X_{1A} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1B} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1C} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_2 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_3 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_4 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , hoặc N;

X_6 : CH, CR_1 , S, NH, hoặc N;

X_7 : CH, CR_1 , hoặc NH, N;

X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, hoặc O;

X_9 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{10} : CH, CR_1 , hoặc N;

mỗi R_1 là độc lập và được chọn từ H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

mỗi R_2 tùy ý có mặt, độc lập và được chọn từ H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

R_3 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_4 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_5 được chọn từ H, hoặc alkyl;

R_6 là H, CH_3 hoặc CD_3 ;

R_7 là O hoặc $-CO-$;

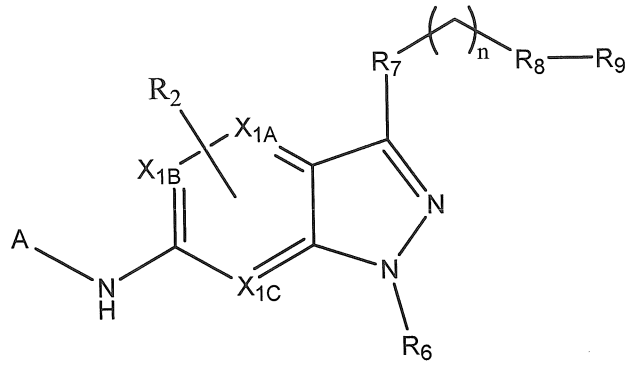
R_8 là liên kết, alkyl, $-NH-$, $-O-$, alkyl-O-;

R_9 được thế hoặc không được thế và được chọn từ H, heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, dị vòng chứa oxy, xycloalkyl, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , alkyl, CH_3 ,

n là 0-6;

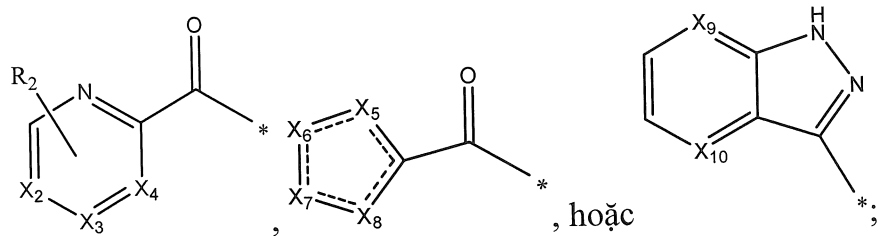
trong đó mỗi heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, khi được chọn, có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau đây: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy; hoặc muối được dụng của chúng hoặc dẫn xuất được dụng của chúng.

Sáng chế cũng bộc lộ phương pháp điều trị loạn chức năng dẫn truyền thần kinh và các tình trạng bệnh khác đi kèm với hoạt động của mGluR4 ở động vật có vú bao gồm bước sử dụng đồng thời cho động vật có vú ít nhất một hợp chất với liều lượng và lượng hữu hiệu để điều trị loạn chức năng ở động vật có vú, hợp chất này có cấu trúc được thể hiện bằng công thức dưới đây:



trong đó:

A được chọn từ



X_{1A} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1B} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1C} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_2 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_3 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_4 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , hoặc N;

X_6 : CH, CR_1 , S, NH, hoặc N;

X_7 : CH, CR_1 , hoặc NH, N;

X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, hoặc O;

X_9 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{10} : CH, CR_1 , hoặc N;

mỗi R_1 là độc lập và được chọn từ H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

mỗi R_2 tùy ý có mặt, độc lập và được chọn từ H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

R_3 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_4 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_5 được chọn từ H, hoặc alkyl;

R_6 là H, CH_3 hoặc CD_3 ;

R_7 là O hoặc $-CO-$;

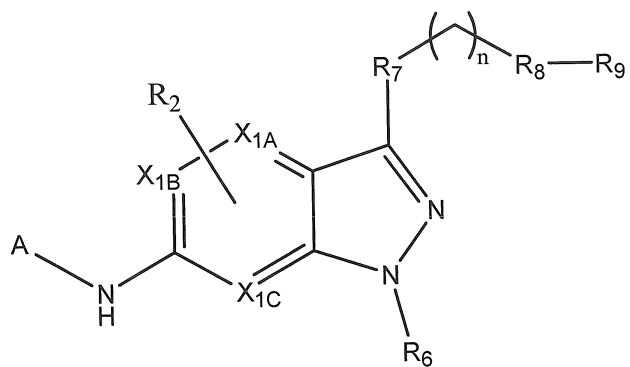
R_8 là liên kết, alkyl, $-NH-$, $-O-$, alkyl-O-;

R_9 được thế hoặc không được thế và được chọn từ H, heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, dị vòng chứa oxy, xycloalkyl, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , alkyl, CH_3 ,

n là 0-6;

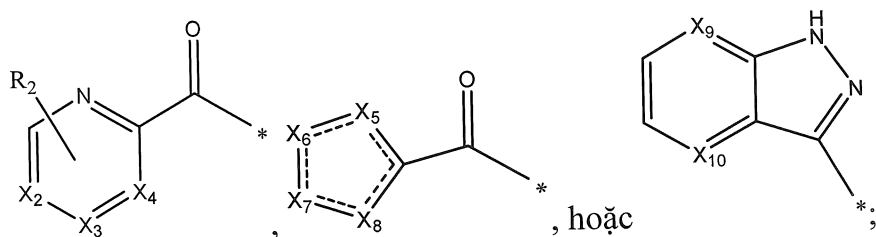
trong đó mỗi heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, khi được chọn, có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau đây: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy; hoặc muối được dụng của chúng hoặc dẫn xuất được dụng của chúng, với được chất có tác dụng phụ làm tăng hoạt động của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa đã biết.

Sáng chế cũng bộc lộ phương pháp điều trị loạn chức năng dẫn truyền thần kinh và các tình trạng bệnh khác đi kèm với hoạt động của mGluR4 ở động vật có vú bao gồm bước sử dụng đồng thời cho động vật có vú ít nhất một hợp chất với liều lượng và lượng hữu hiệu để điều trị loạn chức năng ở động vật có vú, hợp chất này có cấu trúc được thể hiện bằng công thức dưới đây:



trong đó:

A được chọn từ



X_{1A} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1B} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1C} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_2 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_3 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_4 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , hoặc N;

X_6 : CH, CR_1 , S, NH, hoặc N;

X_7 : CH, CR_1 , hoặc NH, N;

X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, hoặc O;

X_9 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{10} : CH, CR_1 , hoặc N;

mỗi R_1 là độc lập và được chọn từ H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

mỗi R_2 tùy ý có mặt, độc lập và được chọn từ H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

R_3 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_4 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_5 được chọn từ H, hoặc alkyl;

R_6 là H, CH_3 hoặc CD_3 ;

R_7 là O hoặc $-CO-$;

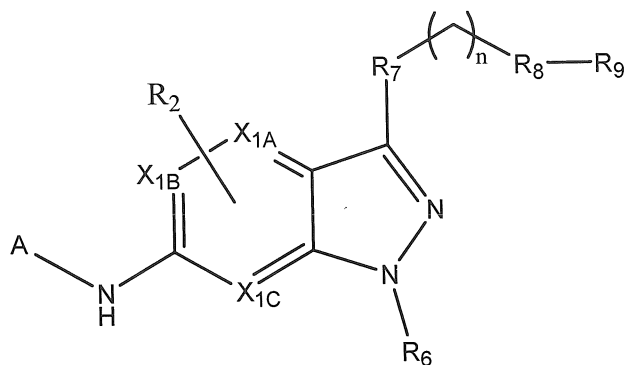
R_8 là liên kết, alkyl, $-NH-$, $-O-$, alkyl-O-;

R_9 được thế hoặc không được thế và được chọn từ H, heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, dị vòng chứa oxy, xycloalkyl, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , alkyl, CH_3 ,

n là 0-6;

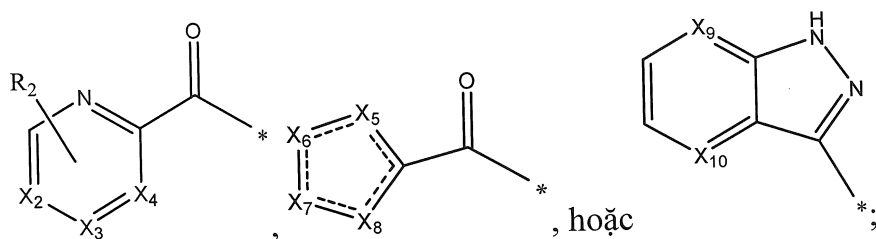
trong đó mỗi heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, khi được chọn, có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau đây: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy; hoặc muối được dụng của chúng hoặc dẫn xuất được dụng của chúng với được chất đã biết để điều trị rối loạn liên quan đến sự tăng hoạt động của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa.

Sáng chế cũng bộc lộ phương pháp điều trị loạn chức năng dẫn truyền thần kinh và các tình trạng bệnh khác đi kèm với hoạt động của mGluR4 ở động vật có vú bao gồm bước sử dụng đồng thời cho động vật có vú ít nhất một hợp chất với liều lượng và lượng hữu hiệu để điều trị loạn chức năng ở động vật có vú, hợp chất này có cấu trúc được thể hiện bằng công thức dưới đây:



trong đó:

A được chọn từ



X_{1A}: CH, CR₁, hoặc N;

X_{1B}: CH, CR₁, hoặc N;

X_{1C}: CH, CR₁, hoặc N;

X₂: CH, CR₁, hoặc N;

X₃: CH, CR₁, hoặc N;

X₄: CH, CR₁, hoặc N;

X₅: CH, CR₁, S, O, NH, NCH₃, hoặc N;

X₆: CH, CR₁, S, NH, hoặc N;

X₇: CH, CR₁, hoặc NH, N;

X₈: CH, CR₁, NH, N, S, hoặc O;

X₉: CH, CR₁, hoặc N;

X₁₀: CH, CR₁, hoặc N;

mỗi R_1 là độc lập và được chọn từ H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

mỗi R_2 tùy ý có mặt, độc lập và được chọn từ H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

R_3 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_4 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_5 được chọn từ H, hoặc alkyl;

R_6 là H, CH_3 hoặc CD_3 ;

R_7 là O hoặc $-CO-$;

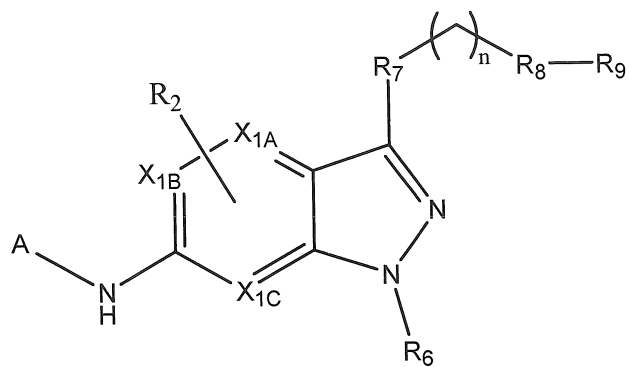
R_8 là liên kết, alkyl, $-NH-$, $-O-$, alkyl-O-;

R_9 được thế hoặc không được thế và được chọn từ H, heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, dị vòng chứa oxy, xycloalkyl, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , alkyl, CH_3 ,

n là 0-6;

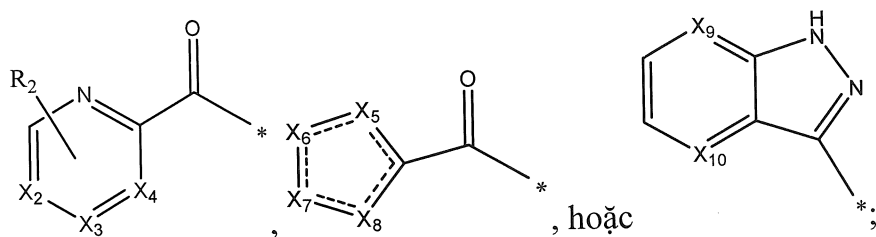
trong đó mỗi heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, khi được chọn, có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau đây: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy; hoặc muối được dụng của chúng hoặc dẫn xuất được dụng của chúng với dược chất đã biết để điều trị rối loạn liên quan đến sự tăng hoạt động của thụ thể glutamat hướng chuyên hóa.

Sáng chế cũng bộc lộ phương pháp điều trị loạn chức năng dẫn truyền thần kinh và các tình trạng bệnh khác đi kèm với hoạt động của mGluR4 ở động vật có vú bao gồm bước sử dụng đồng thời cho động vật có vú ít nhất một hợp chất với liều lượng và lượng hữu hiệu để điều trị loạn chức năng ở động vật có vú, hợp chất này có cấu trúc được thể hiện bằng công thức dưới đây:



trong đó:

A được chọn từ



X_{1A} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1B} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1C} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_2 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_3 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_4 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , hoặc N;

X_6 : CH, CR_1 , S, NH, hoặc N;

X_7 : CH, CR_1 , hoặc NH, N;

X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, hoặc O;

X_9 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{10} : CH, CR_1 , hoặc N;

mỗi R_1 là độc lập và được chọn từ H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

mỗi R_2 tùy ý có mặt, độc lập và được chọn từ H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

R_3 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_4 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_5 được chọn từ H, hoặc alkyl;

R_6 là H, CH_3 hoặc CD_3 ;

R_7 là O hoặc $-CO-$;

R_8 là liên kết, alkyl, $-NH-$, $-O-$, alkyl-O-;

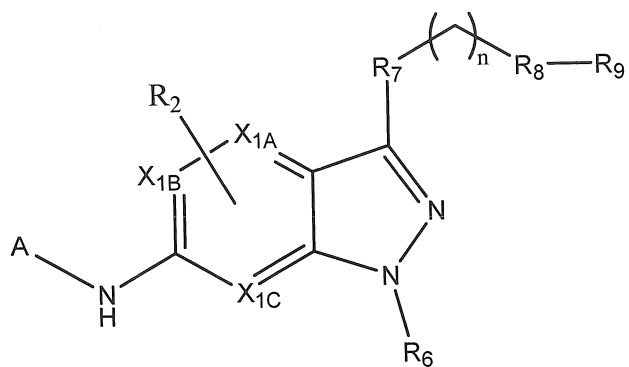
R_9 được thế hoặc không được thế và được chọn từ H, heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, dị vòng chứa oxy, xycloalkyl, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , alkyl, CH_3 ,

n là 0-6;

trong đó mỗi heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, khi được chọn, có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau đây: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy; hoặc muối được dụng của chúng hoặc dẫn xuất được dụng của chúng với được chất đã biết để điều trị loạn chức năng dẫn truyền thần kinh hoặc tình trạng bệnh khác.

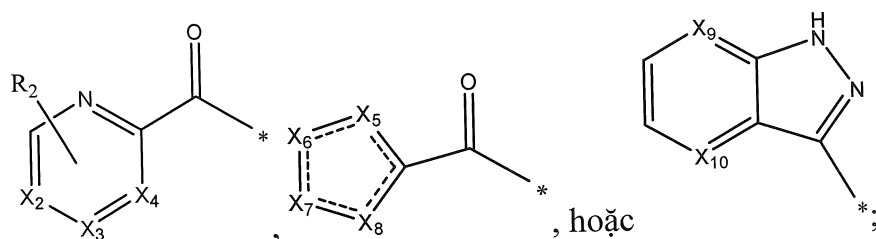
Sáng chế cũng bộc lộ kit chứa hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế cũng bộc lộ phương pháp điều trị loạn chức năng dẫn truyền thần kinh và các tình trạng bệnh khác đi kèm với hoạt động của mGluR4 ở động vật có vú bao gồm bước sử dụng đồng thời cho động vật có vú ít nhất một hợp chất với liều lượng và lượng hữu hiệu để điều trị loạn chức năng ở động vật có vú, hợp chất này có cấu trúc được thể hiện bằng công thức dưới đây:



trong đó:

A được chọn từ



X_{1A}: CH, CR₁, hoặc N;

X_{1B}: CH, CR₁, hoặc N;

X_{1C}: CH, CR₁, hoặc N;

X₂: CH, CR₁, hoặc N;

X₃: CH, CR₁, hoặc N;

X₄: CH, CR₁, hoặc N;

X₅: CH, CR₁, S, O, NH, NCH₃, hoặc N;

X₆: CH, CR₁, S, NH, hoặc N;

X₇: CH, CR₁, hoặc NH, N;

X₈: CH, CR₁, NH, N, S, hoặc O;

X₉: CH, CR₁, hoặc N;

X₁₀: CH, CR₁, hoặc N;

mỗi R_1 là độc lập và được chọn từ H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

mỗi R_2 tùy ý có mặt, độc lập và được chọn từ H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

R_3 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_4 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_5 được chọn từ H, hoặc alkyl;

R_6 là H, CH_3 hoặc CD_3 ;

R_7 là O hoặc $-CO-$;

R_8 là liên kết, alkyl, $-NH-$, $-O-$, alkyl-O-;

R_9 được thế hoặc không được thế và được chọn từ H, heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, dị vòng chứa oxy, xycloalkyl, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , alkyl, CH_3 ,

n là 0-6;

trong đó mỗi heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, khi được chọn, có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau đây: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy; hoặc muối được dụng của chúng hoặc dẫn xuất được dụng của chúng, và một hoặc nhiều được chất có tác dụng phụ làm tăng hoạt động của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa đã biết, được chất đã biết để điều trị rối loạn liên quan đến sự tăng hoạt động của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa, và/hoặc được chất đã biết để điều trị loạn chức năng dẫn truyền thần kinh.

Các ưu điểm khác của sáng chế sẽ được trình bày một phần trong phần mô tả sau đây, và một phần sẽ là rõ ràng từ phần mô tả, hoặc có thể được hiểu bằng cách thực hiện sáng chế. Các ưu điểm của sáng chế sẽ được nhận ra và đạt được bởi các yếu tố và tổ hợp được chỉ ra cụ thể trong yêu cầu bảo hộ kèm theo. Cần hiểu rằng cả

phần mô tả chung nêu trên và phần mô tả chi tiết sau đây chỉ là ví dụ và giải thích và không làm giới hạn sáng chế cần bảo hộ.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 thể hiện: A) Cấu trúc của PAM mGlu4 làm ví dụ trong ví dụ 131 làm nổi bật sự thâm nhập CNS ở chuột cống ($K_p = 1,6$). B) Hiệu lực theo ví dụ 131 trong mô hình PD chuẩn của chứng giữ nguyên tư thế gây ra do haloperidol, so với mGlu4 PAM, VU506 làm đối chứng. Ở đây, haloperidol được dùng để gây ra trạng thái giữ nguyên tư thế, sau khi dùng liều qua đường miệng theo ví dụ 131 mà đảo ngược tình trạng giữ nguyên tư thế theo cách phụ thuộc liều, so với VU506. Do đó, ví dụ 131 chứng minh hiệu lực ở mô hình động vật gặm nhấm (động vật có vú) của PD. Cũng thấy trong các tài liệu a) Engers, D.W.; Gogliotti, R.D.; Cheung, Y-Y.; Salovich, J.M.; Garcia-Barrantes, P.M.; Daniels, J.S.; Morrison, R.; Jones, C.K.; Blobaum, A.L.; Macor, J.E.; Bronson, J.J.; Conn, P.J.; Lindsley, C.W.; Niswender, C.M.; Hopkins, C.R. 'Discovery, synthesis and pre-clinical characterization of *N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-3-amine (VU0418506), a novel positive allosteric modulator of the metabotropic glutamate receptor 4 (mGlu4)' *ACS Chem. Neurosci.* **2016**, 7, 1192-1200; b) Niswender, C.M.; Jones, C.K.; Bubser, M.; Gray, A.T.; Blobaum, A.L.; Engers, D.W.; Altman, M.K.; O'Brien, D.E.; Rook, J.M.; Rodriguez, A.L.; Loch, M.T.; Daniels, J.S.; Lindsley, C.W.; Hopkins, C.R.; Conn, P.J. 'Development of VU0418506, a positive allosteric modulator that differentiates metabotropic glutamate receptor 4 (mGlu4) homomeric receptors from mGlu2/4 heteromers' *ACS Chem. Neurosci.*, **2016**, 7, 1201-1211.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế có thể được hiểu dễ dàng hơn bằng việc tham khảo đến phần mô tả chi tiết sáng chế dưới đây và các ví dụ được nêu trong đó.

Trước khi các hợp chất, các chế phẩm, các vật phẩm, các hệ thống, các dụng cụ, và/hoặc các phương pháp được bộc lộ và được mô tả, cần hiểu rằng chúng không bị giới hạn ở các phương pháp tổng hợp cụ thể trừ khi có chỉ dẫn khác, hoặc các chất phản ứng cụ thể trừ khi có chỉ dẫn khác, như vậy tất nhiên có thể được hiểu theo cách thông thường, có thể là khác. Cũng cần hiểu rằng thuật ngữ được sử dụng ở đây cho

mục đích mô tả chỉ các khía cạnh cụ thể và không được dự định để giới hạn. Mặc dù các phương pháp và vật liệu tương tự hoặc tương đương với các phương pháp và vật liệu được mô tả ở đây có thể được sử dụng trong khi thực hiện hoặc thử nghiệm sáng chế, dưới đây các phương pháp và vật liệu ví dụ sẽ được mô tả.

Tất cả các công bố đề cập ở đây được kết hợp bằng cách viện dẫn để bộc lộ và mô tả phương pháp và/hoặc vật liệu kết hợp với các công bố đã trích dẫn. Các công bố được thảo luận ở đây chỉ được cung cấp để bộc lộ chúng trước ngày nộp đơn của đơn sáng chế này. Không có nội dung nào ở đây được hiểu là sự thừa nhận rằng sáng chế này không có quyền trước các công bố này vì sáng chế trước đó. Ngoài ra, ngày công bố được cung cấp ở đây có thể khác với ngày công bố thực mà có thể cần phải được xác nhận một cách độc lập.

A. Định nghĩa

Như được sử dụng trong bản mô tả này và trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo, dạng số ít “một” bao gồm các dạng số nhiều trừ khi nội dung quy định rõ ràng khác. Do đó, ví dụ, việc đề cập đến “nhóm chức”, “alkyl” hoặc “gốc” bao gồm hỗn hợp của hai hoặc nhiều nhóm chức, alkyl, hoặc gốc, và tương tự.

Các khoảng có thể được thể hiện ở đây là từ “khoảng” một giá trị cụ thể, và/hoặc đến “khoảng” một giá trị cụ thể khác. Khi khoảng này được thể hiện, một khía cạnh khác bao gồm từ một giá trị cụ thể và/hoặc đến giá trị cụ thể còn lại. Tương tự, khi các giá trị được thể hiện dưới dạng xấp xỉ, bằng cách sử dụng từ “khoảng” đứng trước, cần hiểu rằng giá trị cụ thể này tạo ra khía cạnh khác. Cần hiểu thêm rằng các điểm đầu mút của mỗi khoảng có ý nghĩa quan trọng cả theo cách đi kèm với điểm đầu mút còn lại, lẫn theo cách độc lập với điểm đầu mút còn lại. Cũng cần hiểu rằng có một số giá trị được bộc lộ ở đây, và mà mỗi giá trị đó cũng được bộc lộ là “khoảng” giá trị cụ thể đó ngoài chính giá trị đó. Ví dụ, nếu giá trị “10” được bộc lộ, thì “khoảng 10” cũng được bộc lộ. Cũng cần hiểu rằng mỗi đơn vị giữa hai đơn vị cụ thể cũng được bộc lộ. Ví dụ, nếu 10 và 15 được bộc lộ, thì 11, 12, 13, và 14 cũng được bộc lộ.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “tùy chọn” hoặc “một cách tùy chọn” có nghĩa là trường hợp hoặc tình huống được mô tả sau đó có thể hoặc không thể xảy ra,

và rằng phần mô tả bao gồm các ví dụ trong đó trường hợp hoặc tình huống đã nêu xảy ra và các ví dụ trong đó trường hợp hoặc tình huống đã nêu không xảy ra.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất điều biến biến cấu dương của thụ thể” chỉ hợp chất hoặc chất được dùng ngoại sinh bất kỳ mà trực tiếp hoặc gián tiếp làm tăng hoạt tính của dạng bất kỳ (ví dụ, đẳng hiệu, dị phân, oligome, hoặc tương tác với các protein hoặc thành phần tế bào khác) của thụ thể trong sự có mặt hoặc không có mặt của phối tử nội sinh (như glutamat, L-serin O-phosphat (L-SOP), các phối tử nội sinh khác, các chất dẫn truyền thần kinh khác, v.v.) ở động vật, cụ thể là động vật có vú, ví dụ, là con người. Thuật ngữ “chất điều biến biến cấu dương của thụ thể” bao gồm hợp chất mà là “chất tăng hiệu lực biến cấu của thụ thể” hoặc “chất chủ vận biến cấu của thụ thể”/“chất chủ vận biến cấu của thụ thể-PAM”, cũng như hợp chất mà có hoạt tính kết hợp như là cả “chất tăng hiệu lực biến cấu của thụ thể” và “chất chủ vận biến cấu của thụ thể mGluR”.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất tăng hiệu lực biến cấu của thụ thể” chỉ hợp chất hoặc chất được dùng ngoại sinh bất kỳ mà trực tiếp hoặc gián tiếp làm tăng đáp ứng của dạng bất kỳ (ví dụ, đẳng hiệu, dị phân, oligome, hoặc tương tác với protein khác hoặc thành phần tế bào) của thụ thể được tạo ra bởi phối tử nội sinh (như glutamat, L-serin O-phosphat (L-SOP), các phối tử nội sinh khác, các chất dẫn truyền thần kinh khác, v.v.) khi nó gắn kết với vị trí biến cấu của dạng thụ thể bất kỳ ở động vật, cụ thể là động vật có vú, ví dụ, là con người. Chất tăng hiệu lực biến cấu của thụ thể gắn kết với một vị trí khác với vị trí không gian ortho (vị trí biến cấu) và tích cực làm tăng hiệu lực đáp ứng của thụ thể với chất chủ vận. Bởi vì được dự đoán là ít làm thụ thể mất nhạy cảm, nên hoạt tính của hợp chất là chất tăng hiệu lực biến cấu của thụ thể có thể cũng cấp các ưu điểm so với việc sử dụng chất chủ vận biến cấu của thụ thể tinh khiết. Các ưu điểm này có thể bao gồm, ví dụ, tăng giới hạn an toàn, khả năng dung nạp cao hơn, giảm khả năng bị lạm dụng và giảm độc tính.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất chủ vận biến cấu của thụ thể-PAM” chỉ hợp chất hoặc chất được dùng ngoại sinh bất kỳ trực tiếp làm tăng hoạt tính của dạng bất kỳ (ví dụ, đẳng hiệu, dị phân, oligome, hoặc tương tác với các protein hoặc thành phần tế bào khác) của thụ thể trong sự không có mặt của phối tử nội sinh (như

glutamat, L-serin O-phosphat (L-SOP), các phối tử nội sinh khác, các chất dẫn truyền thần kinh khác, v.v.) ở động vật, cụ thể là động vật có vú, ví dụ, là con người. Chất chủ vận biến cấu của thụ thể liên kết với vị trí biến cấu của thụ thể và ảnh hưởng trực tiếp đến vị trí không gian ortho của thụ thể. Thuật ngữ “chất điều biến biến cấu dương của thụ thể” chỉ hợp chất hoặc chất được dùng ngoại sinh bất kỳ mà trực tiếp hoặc gián tiếp làm tăng hoạt tính của thụ thể với sự có mặt hoặc không có mặt của phối tử nội sinh (như glutamat, L-serin O-phosphat (L-SOP), các phối tử ngoại sinh khác, các chất dẫn truyền thần kinh khác, v.v.) ở động vật, cụ thể là động vật có vú, ví dụ, là con người. Thuật ngữ “chất điều biến biến cấu dương của thụ thể” bao gồm hợp chất mà là “chất tăng hiệu lực biến cấu của thụ thể” hoặc “chất chủ vận biến cấu của thụ thể”, cũng như hợp chất mà có hoạt tính kết hợp như là cả “chất tăng hiệu lực biến cấu của thụ thể” và “chất chủ vận biến cấu của thụ thể mGluR”.

Theo một số khía cạnh của các phương pháp được mô tả, đối tượng đã được chẩn đoán cần điều trị một hoặc nhiều rối loạn thần kinh và/hoặc tâm thần và/hoặc tình trạng bệnh khác bất kỳ đi kèm với loạn chức năng glutamat trước bước dùng. Theo một số khía cạnh của phương pháp được mô tả, đối tượng đã được chẩn đoán cần làm tăng hiệu lực hoạt động của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa trước bước dùng. Theo một số khía cạnh của phương pháp được mô tả, đối tượng đã được chẩn đoán cần cơ chế chủ vận một phần của hoạt động của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa trước bước dùng. Theo một số khía cạnh, các phương pháp được bộc lộ có thể còn bao gồm bước xác định đối tượng cần điều trị rối loạn đã nêu.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “điều trị” có nghĩa là quản lý y tế bệnh nhân với mục đích để cứu chữa, cải thiện, làm ổn định, hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn. Thuật ngữ này bao gồm điều trị tích cực, đó là, điều trị hướng trực tiếp đến sự cải thiện bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn, và còn bao gồm điều trị nguyên nhân gây bệnh, đó là, điều trị trực tiếp để loại bỏ nguyên nhân của bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn đi kèm. Ngoài ra, thuật ngữ này bao gồm điều trị giảm đau, nghĩa là, điều trị được thiết kế để làm giảm nhẹ các triệu chứng chứ không phải là chữa bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn; điều trị dự phòng, nghĩa là, điều trị hướng tới việc làm giảm thiểu hoặc ức chế một phần hoặc hoàn toàn sự phát triển của bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn đi kèm; và điều trị hỗ trợ, nghĩa

là, điều trị được sử dụng để bổ sung một liệu pháp cụ thể khác mà trực tiếp hướng tới sự cải thiện bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn đi kèm.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “ngăn ngừa” hoặc “sự ngăn ngừa” có nghĩa là ngăn ngừa, tránh, phòng ngừa, ngăn chặn, chấm dứt, hoặc cản trở một điều gì đó xảy ra, đặc biệt là bằng cách tác dụng trước. Cần hiểu rằng ở vị trí mà thuật ngữ giảm, ức chế hoặc ngăn ngừa được sử dụng, trừ khi được chỉ ra cụ thể khác, thì việc sử dụng hai từ còn lại cũng chỉ để bộc lộ cho rõ ràng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “được chẩn đoán” có nghĩa là phải qua kiểm tra sức khỏe bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ, bác sỹ, và phát hiện có tình trạng bệnh mà có thể được chẩn đoán hoặc điều trị bằng hợp chất, chế phẩm, hoặc các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ, “được chẩn đoán bị rối loạn có thể điều trị được bằng cách tăng hiệu lực hoạt động của mGluR4” có nghĩa là phải qua kiểm tra sức khỏe bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ, bác sỹ, và phát hiện có tình trạng bệnh mà có thể được chẩn đoán hoặc điều trị bằng hợp chất hoặc chế phẩm mà có thể thích hợp làm tăng hiệu lực hoạt động của mGluR4. Một ví dụ khác, “được chẩn đoán cần làm tăng hiệu lực hoạt động của mGluR4” có nghĩa là phải qua kiểm tra sức khỏe bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ, bác sỹ, và phát hiện ra tình trạng bệnh được đặc trưng bởi hoạt động bất thường của mGluR4. Chẩn đoán như vậy có thể liên quan đến rối loạn, như bệnh Parkinson, và bệnh tương tự, như được thảo luận ở đây.

Như được sử dụng ở đây, cụm từ “được xác định là cần điều trị đối với rối loạn”, hoặc tương tự, chỉ sự lựa chọn đối tượng dựa trên nhu cầu điều trị rối loạn. Ví dụ, đối tượng có thể được xác định là cần phải điều trị rối loạn (ví dụ, rối loạn liên quan đến hoạt động của mGluR4) dựa trên chẩn đoán trước đây bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật và sau đó phải qua điều trị rối loạn. Được dự tính rằng việc xác định có thể, theo một khía cạnh, được thực hiện bởi người khác với người chẩn đoán. Theo một khía cạnh khác, cũng được dự tính rằng việc dùng có thể được thực hiện bởi người thực hiện việc dùng sau đó.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “được chẩn đoán cần làm tăng hiệu lực hoạt động của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa” có nghĩa là phải qua kiểm tra sức khỏe bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ, bác sỹ, và phát hiện ra tình trạng bệnh mà có thể được chẩn đoán hoặc điều trị bằng cách làm tăng hiệu lực hoạt động của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa.

Như được sử dụng ở đây, “được chẩn đoán cần cơ chế chủ vận một phần của hoạt động của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa” có nghĩa là phải qua kiểm tra sức khỏe bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ, bác sỹ, và phát hiện có tình trạng bệnh mà có thể được chẩn đoán hoặc điều trị bằng cơ chế chủ vận một phần của hoạt động của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa.

Như được sử dụng ở đây, “được chẩn đoán cần điều trị một hoặc nhiều rối loạn thần kinh và/hoặc tâm thần hoặc tình trạng bệnh bất kỳ đi kèm với loạn chức năng glutamat” có nghĩa là phải qua kiểm tra sức khỏe bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ, bác sỹ, và phát hiện có một hoặc nhiều rối loạn thần kinh và/hoặc tâm thần đi kèm với loạn chức năng glutamat.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “sử dụng” và “dùng” chỉ phương pháp bất kỳ cung cấp được phẩm cho đối tượng. Các phương pháp này đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dùng qua đường miệng, dùng qua da, dùng bằng cách hít, dùng qua đường mũi, dùng khu trú, dùng trong âm đạo, dùng trong mắt, dùng trong tai, dùng trong não, dùng qua đường trực tràng, và dùng ngoài đường tiêu hóa, bao gồm tiêm truyền như tiêm trong tĩnh mạch, tiêm trong động mạch, tiêm trong cơ, và tiêm dưới da. Việc dùng thuốc có thể là liên tục hoặc không liên tục. Theo các khía cạnh khác nhau, chế phẩm có thể được dùng để điều trị bệnh; nghĩa là, được dùng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh hiện có. Theo các khía cạnh khác nữa, chế phẩm có thể được dùng để dự phòng; nghĩa là, được dùng để ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh.

Như được sử dụng ở đây, “lượng hữu hiệu” chỉ lượng mà đủ để đạt được kết quả điều trị bệnh mong muốn hoặc để có tác dụng đối với các tình trạng bệnh không mong muốn. Ví dụ, “lượng cho hiệu quả điều trị” chỉ lượng mà đủ để đạt được kết quả điều trị bệnh mong muốn hoặc để có tác dụng đối với các triệu chứng không

mong muốn, nhưng nói chung không đủ để gây ra các tác dụng phụ bất lợi. Mức liều lượng cho hiệu quả điều trị cụ thể cho bệnh nhân bất kỳ sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm rối loạn cần được điều trị và mức độ nghiêm trọng của rối loạn này; chế phẩm cụ thể được sử dụng; tuổi, thể trọng, sức khỏe chung, giới tính và chế độ ăn của bệnh nhân; thời gian dùng thuốc; đường dùng thuốc; tốc độ bài tiết của hợp chất cụ thể được sử dụng; thời gian điều trị; thuốc được sử dụng kết hợp hoặc cùng với hợp chất cụ thể được sử dụng và các yếu tố tương tự đã biết trong lĩnh vực dược phẩm. Ví dụ, tốt hơn là trong phạm vi hiểu biết của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, bắt đầu với các liều lượng hợp chất ở các mức thấp hơn các mức cần để đạt được tác dụng điều trị mong muốn và tăng dần liều lượng cho đến khi đạt được tác dụng mong muốn. Nếu muốn, liều hữu hiệu hằng ngày có thể được chia thành nhiều liều cho mục đích dùng. Do đó, các chế phẩm liều lượng đơn có thể chứa các lượng hoặc các lượng chia nhỏ của chúng để làm thành liều lượng hằng ngày. Liều lượng có thể được điều chỉnh bởi từng bác sỹ kê đơn trong các trường hợp chống chỉ định bất kỳ. Liều lượng có thể thay đổi, và có thể được dùng một hoặc nhiều lần dùng liều hằng ngày, trong một hoặc nhiều ngày. Hướng dẫn sử dụng có thể được tìm thấy trong tài liệu về các liều lượng thích hợp đối với các sản phẩm dược phẩm. Theo các khía cạnh khác nữa, chế phẩm có thể được dùng với “lượng hữu hiệu phòng bệnh”; nghĩa là, lượng hữu hiệu để ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất mang dược dụng” chỉ dung dịch vô trùng chứa nước hoặc không chứa nước, thể phân tán, huyền phù hoặc nhũ tương, cũng như bột vô trùng để hoàn nguyên thành dung dịch tiêm vô trùng hoặc thể phân tán ngay trước khi sử dụng. Các ví dụ về chất mang chứa nước và không chứa nước thích hợp, chất pha loãng, dung môi và chất dẫn thuốc bao gồm nước, etanol, polyol (như glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol và tương tự), carboxymetylxenluloza và các hỗn hợp thích hợp của nó, dầu thực vật (như dầu ôliu) và este hữu cơ dùng để tiêm như etyl oleat. Độ lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng vật liệu phủ như lexitin, bằng cách duy trì kích cỡ hạt được yêu cầu trong trường hợp của thể phân tán và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt. Các chế phẩm này cũng có thể có chứa tá dược như chất bảo quản, chất làm ẩm, chất nhũ hóa và chất phân tán. Việc ngăn ngừa hoạt động của vi sinh vật có thể được

đảm bảo bằng cách bao gồm các chất kháng khuẩn và kháng nấm khác như paraben, clobutanol, phenol, axit sorbic và chất tương tự. Cũng mong muốn là bao gồm các chất đẳng trương như đường, natri clorua và chất tương tự. Việc hấp thụ kéo dài dạng được phẩm dùng để tiêm có thể được tạo ra bằng cách bao gồm các chất, như nhôm monostearat và gelatin, mà làm chậm sự hấp phụ. Các dạng chứa có thể tiêm được tạo ra bằng cách tạo thành các nền vi nang của thuốc trong các polyme có thể phân hủy sinh học như polylactit-polyglycolit, poly(orthoeste) và poly(anhydrit). Tùy thuộc vào tỷ lệ giữa thuốc và polyme và bản chất của polyme cụ thể được sử dụng, tốc độ giải phóng thuốc có thể được kiểm soát. Các chế phẩm dạng chứa có thể tiêm cũng được điều chế bằng cách bẫy thuốc trong các liposom hoặc các vi nhũ tương mà có thể tương hợp với các mô cơ thể. Chế phẩm tiêm có thể được vô trùng, ví dụ, bằng cách lọc qua thiết bị lọc giữ vi khuẩn hoặc bằng cách kết hợp chất vô trùng dưới dạng của chế phẩm rắn vô trùng mà có thể được hòa tan hoặc được phân tán trong nước vô trùng hoặc môi trường tiêm vô trùng khác ngay trước khi sử dụng. Chất mang trợ thích hợp có thể bao gồm đường như lactoza. Mong muốn là, ít nhất 95% khối lượng các hạt của thành phần hoạt tính có cỡ hạt hữu hiệu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10 micromet.

Một gốc của loại hóa chất, như được sử dụng trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ đi kèm, dùng để chỉ gốc mà là sản phẩm tạo thành của các loại hóa chất trong sơ đồ phản ứng cụ thể hoặc chế phẩm sau đó hoặc sản phẩm hóa học, bất kể là gốc này thực tế thu được từ các loại hóa chất này hay không. Do đó, gốc etylen glycol trong polyeste dùng để chỉ một hoặc nhiều đơn vị $-OCH_2CH_2O-$ trong polyeste, bất kể là etylen glycol có được sử dụng để điều chế polyeste hay không. Tương tự, gốc axit sebaxic trong polyeste dùng để chỉ một hoặc nhiều gốc $-CO(CH_2)_8CO-$ trong polyeste, bất kể gốc này thu được bằng phản ứng axit sebaxic hoặc este của axit này để thu được polyeste hay không.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “được thể” được dự định bao gồm tất cả các phần tử thể chấp nhận được của các hợp chất hữu cơ. Theo nghĩa rộng, các phần tử thể chấp nhận được bao gồm các phần tử thể không vòng và có vòng, mạch nhánh và không phân nhánh, vòng cacbon và dị vòng, và thơm và không thơm của các hợp chất hữu cơ. Các phần tử thể được minh họa bao gồm, ví dụ, các phần tử thể được

mô tả dưới đây. Các phân tử thể chấp nhận được có thể là một hoặc nhiều phân tử thể giống hoặc khác nhau đối với các hợp chất hữu cơ thích hợp. Để đạt được mục đích của sáng chế, các nguyên tử khác loại, như nitơ, có thể có các phân tử thể hydro và/hoặc các phân tử thể chấp nhận được bất kỳ của các hợp chất hữu cơ được mô tả ở đây mà thỏa mãn các hóa trị của các nguyên tử khác loại. Phần bộc lộ này không được dự định được giới hạn theo bất kỳ cách nào bởi các phân tử thể chấp nhận được của các hợp chất hữu cơ. Ngoài ra, các thuật ngữ “sự thể” hoặc “được thể bằng” bao gồm ẩn ý rằng sự thể này là theo hóa trị được phép của nguyên tử và phân tử thể, và rằng sự thể này tạo ra hợp chất bền, ví dụ, hợp chất mà không biến đổi một cách tự phát như bằng cách tái sắp xếp, tạo vòng, khử, v.v. Tất cả các hợp chất hoặc phân tử thể được bộc lộ được giả định để được thể hoặc không được thể. Theo cách khác, khi R_9 là heteroaryl, thì heteroaryl được giả định là bao gồm heteroaryl được thể hoặc không được thể.

Theo định nghĩa, các thuật ngữ khác nhau, “A¹”, “A²”, “A³”, và “A⁴” được sử dụng ở đây là các ký hiệu thông dụng để biểu diễn các phân tử thể cụ thể khác nhau. Các ký hiệu này có thể là phân tử thể bất kỳ, không chỉ giới hạn ở các phân tử thể được mô tả ở đây, và khi chúng được xác định là các phân tử thể nào đó trong một trường hợp, thì trong một trường hợp khác chúng có thể được xác định là một số các phân tử thể khác.

Thuật ngữ “alkyl” như được sử dụng ở đây là nhóm hydrocacbon no mạch nhánh hoặc không phân nhánh có từ 1 đến 24 nguyên tử cacbon, như metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *s*-butyl, *t*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, *s*-pentyl, neopentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, dextryl, dodexyl, tetradexyl, hexadexyl, eicosyl, tetracosyl, và nhóm tương tự. Nhóm alkyl có thể dạng vòng hoặc dạng không vòng. Nhóm alkyl có thể phân nhánh hoặc không phân nhánh. Nhóm alkyl cũng có thể được thể hoặc không được thể. Ví dụ, nhóm alkyl có thể được thể bằng một hoặc nhiều nhóm bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, alkyl, xycloalkyl, alkoxy, amino, ete, halogenua, hydroxy, nitro, silyl, sulfo-oxo, hoặc thiol tùy ý được thể, như được mô tả trong bản mô tả này. Nhóm “alkyl mạch ngắn” là nhóm alkyl có từ một đến sáu (ví dụ, từ một đến bốn) nguyên tử cacbon.

Trong toàn bộ bản mô tả này, thuật ngữ “alkyl” nói chung được sử dụng để chỉ cả các nhóm alkyl không được thế và các nhóm alkyl được thế; tuy nhiên, các nhóm alkyl được thế cũng được chỉ ra cụ thể ở đây bằng cách xác định (các) phần tử thế cụ thể trên nhóm alkyl. Ví dụ, thuật ngữ “alkyl được halogen hóa” dùng để chỉ cụ thể nhóm alkyl được thế bằng một hoặc nhiều halogen, ví dụ, flo, clo, brom, hoặc iot. Thuật ngữ “alkoxyalkyl” dùng để chỉ cụ thể nhóm alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm alkoxy, như được mô tả dưới đây. Thuật ngữ “alkylamino” dùng để chỉ cụ thể nhóm alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm amin, như được mô tả dưới đây, và các nhóm tương tự. Khi thuật ngữ “alkyl” được sử dụng trong một trường hợp và thuật ngữ cụ thể như “rượu alkyl” được sử dụng trong một trường hợp khác, không có nghĩa hàm ý rằng thuật ngữ “alkyl” cũng không chỉ các thuật ngữ cụ thể như “rượu alkyl” và các nhóm tương tự.

Thực tiễn này cũng được sử dụng cho các nhóm khác được mô tả ở đây. Nghĩa là, khi thuật ngữ như “xycloalkyl” dùng để chỉ cả các gốc xycloalkyl không được thế và được thế, các gốc được thế có thể còn được xác định cụ thể ở đây; ví dụ, xycloalkyl được thế cụ thể có thể được gọi là, ví dụ, “alkylxycloalkyl”. Tương tự, alkoxy được thế cụ thể được gọi là, ví dụ, “alkoxy được halogen hóa”, alkenyl được thế cụ thể, ví dụ, “rượu alkenyl”, và tương tự. Thực tiễn sử dụng thuật ngữ chung, như “xycloalkyl”, và thuật ngữ riêng, như “alkylxycloalkyl”, lần nữa không có nghĩa hàm ý rằng thuật ngữ chung không bao gồm thuật ngữ riêng.

Thuật ngữ “xycloalkyl” như được sử dụng ở đây là vòng gốc cacbon không thơm cấu thành từ ít nhất ba nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các nhóm xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, norbornyl, và các nhóm tương tự. Thuật ngữ “heteroxycloalkyl” là một loại của nhóm xycloalkyl như được xác định trên đây, và được bao gồm trong nghĩa của thuật ngữ “xycloalkyl”, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử cacbon của vòng này được thay bằng nguyên tử khác loại như, nhưng không giới hạn ở, nitơ, oxy, lưu huỳnh, hoặc phospho. Nhóm xycloalkyl và nhóm heteroxycloalkyl có thể được thế hoặc không được thế. Nhóm xycloalkyl và nhóm heteroxycloalkyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở alkyl tùy ý được thế,

xycloalkyl, alkoxy, amino, ete, halogenua, hydroxy, nitro, silyl, sulfo-oxo, hoặc thiol như được mô tả ở đây.

Thuật ngữ “nhóm polyalkylen” như được sử dụng ở đây là nhóm có hai hoặc nhiều nhóm CH_2 liên kết với với nhau. Nhóm polyalkylen có thể được thể hiện bằng công thức $-(\text{CH}_2)_a-$, trong đó “a” là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 500.

Các thuật ngữ “alkoxy” và “alkoxyl” như được sử dụng ở đây để chỉ nhóm alkyl hoặc xycloalkyl được liên kết qua liên kết ete; nghĩa là, nhóm “alkoxy” có thể được xác định là $-\text{OA}^1$ trong đó A^1 là alkyl hoặc xycloalkyl như được xác định trên đây. “Alkoxy” còn bao gồm các polyme của các nhóm alkoxy như vừa được mô tả; nghĩa là, alkoxy có thể là polyete như $-\text{OA}^1-\text{OA}^2$ hoặc $-\text{OA}^1-(\text{OA}^2)_a-\text{OA}^3$, trong đó “a” là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 200 và A^1 , A^2 , và A^3 là alkyl và/hoặc các nhóm xycloalkyl.

Thuật ngữ “alkenyl” như được sử dụng ở đây là nhóm hydrocacbon có từ 2 đến 24 nguyên tử cacbon có công thức cấu tạo chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Các cấu trúc không đối xứng như $(\text{A}^1\text{A}^2)\text{C}=\text{C}(\text{A}^3\text{A}^4)$ được dự định để bao gồm cả các đồng phân *E* và *Z*. Các đồng phân này có thể có trong các công thức cấu tạo ở đây trong đó alken không đối xứng có mặt, hoặc có thể được chỉ ra rõ ràng bởi ký hiệu liên kết $\text{C}=\text{C}$. Nhóm alkenyl có thể được thể bằng một hoặc nhiều nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alkyl, xycloalkyl, alkoxy, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, aldehyt, amino, axit carboxylic, este, ete, halogenua, hydroxy, keton, azit, nitro, silyl, sulfo-oxo, hoặc thiol tùy ý được thể, như được mô tả ở đây.

Thuật ngữ “xycloalkenyl” như được sử dụng ở đây là vòng gốc cacbon không thơm được cấu thành từ ít nhất ba nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon, tức là $\text{C}=\text{C}$. Các ví dụ về các nhóm xycloalkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclopentadienyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, norbornenyl, và các nhóm tương tự. Thuật ngữ “heteroxycloalkenyl” là một loại của nhóm xycloalkenyl như được xác định trên đây, và được bao gồm trong nghĩa của thuật ngữ “xycloalkenyl”, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử cacbon của vòng được thay bằng nguyên tử khác loại như, nhưng

không giới hạn ở, nitơ, oxy, lưu huỳnh, hoặc phospho. Nhóm xycloalkenyl và nhóm heteroxycloalkenyl có thể được thế hoặc không được thế. Nhóm xycloalkenyl và nhóm heteroxycloalkenyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alkyl, xycloalkyl, alkoxy, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, aldehyt, amino, axit carboxylic, este, ete, halogenua, hydroxy, keton, azit, nitro, silyl, sulfo-oxo, hoặc thiol tùy ý được thế như được mô tả ở đây.

Thuật ngữ “alkynyl” như được sử dụng ở đây là nhóm hydrocacbon có từ 2 đến 24 nguyên tử cacbon với công thức cấu tạo chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Nhóm alkynyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alkyl, xycloalkyl, alkoxy, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, aldehyt, amino, axit carboxylic, este, ete, halogenua, hydroxy, keton, azit, nitro, silyl, sulfo-oxo, hoặc thiol tùy ý được thế, như được mô tả ở đây.

Thuật ngữ “xycloalkynyl” như được sử dụng ở đây là vòng gốc cacbon không thom cấu thành từ ít nhất bảy nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Các ví dụ về các nhóm xycloalkynyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xycloheptynyl, xyclooctyny, xyclononyl, và các nhóm tương tự. Thuật ngữ “heteroxycloalkynyl” là một loại của nhóm xycloalkenyl như được xác định trên đây, và được bao gồm trong nghĩa của thuật ngữ “xycloalkynyl”, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử cacbon của vòng được thay bằng nguyên tử khác loại như, nhưng không giới hạn ở, nitơ, oxy, lưu huỳnh, hoặc phospho. Nhóm xycloalkynyl và nhóm heteroxycloalkynyl có thể được thế hoặc không được thế. Nhóm xycloalkynyl và nhóm heteroxycloalkynyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alkyl, xycloalkyl, alkoxy, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, aldehyt, amino, axit carboxylic, este, ete, halogenua, hydroxy, keton, azit, nitro, silyl, sulfo-oxo, hoặc thiol tùy ý được thế như được mô tả ở đây.

Thuật ngữ “aryl” như được sử dụng ở đây là nhóm chứa nhóm thom gốc cacbon bất kỳ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, benzen, naphtalen, phenyl, biphenyl,

phenoxybenzen, và các nhóm tương tự. Thuật ngữ “aryl” cũng bao gồm “heteroaryl”, mà được xác định là nhóm chứa nhóm thơm có ít nhất một nguyên tử khác loại trong vòng của nhóm thơm. Các ví dụ về các nguyên tử khác loại bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nitơ, oxy, lưu huỳnh, và phospho. Tương tự, thuật ngữ “không heteroaryl”, cũng được bao gồm trong thuật ngữ “aryl”, chỉ nhóm chứa nhóm thơm mà không chứa nguyên tử khác loại. Nhóm aryl có thể được thế hoặc không được thế. Nhóm aryl có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alkyl, xycloalkyl, alkoxy, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, aldehyt, amino, axit carboxylic, este, ete, halogenua, hydroxy, keton, azit, nitro, silyl, sulfo-oxo, hoặc thiol tùy ý được thế như được mô tả ở đây. Thuật ngữ “biaryl” là loại cụ thể của nhóm aryl và được bao gồm trong định nghĩa về nhóm “aryl”. Biaryl dùng để chỉ hai nhóm aryl được liên kết với nhau thông qua cấu trúc vòng ngưng tụ, như trong naphtalen, hoặc được gắn vào thông qua một hoặc nhiều liên kết cacbon-cacbon, như trong biphenyl.

Thuật ngữ “aldehyt” như được sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức —C(O)H . Trong suốt bản mô tả này “C(O)” là ký hiệu viết tắt cho nhóm cacbonyl, tức là C=O .

Các thuật ngữ “amin” hoặc “amino” như được sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức $\text{NA}^1\text{A}^2\text{A}^3$, trong đó A^1 , A^2 , và A^3 có thể độc lập là hydro hoặc nhóm alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế như được mô tả ở đây.

Thuật ngữ “axit carboxylic” như được sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức —C(O)OH .

Thuật ngữ “este” như được sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức —OC(O)A^1 hoặc —C(O)OA^1 , trong đó A^1 có thể là nhóm alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế như được mô tả ở đây. Thuật ngữ “polyeste” như được sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức $\text{—(A}^1\text{O(O)C—A}^2\text{—C(O)O)}_a\text{—}$ hoặc $\text{—(A}^1\text{O(O)C—A}^2\text{—OC(O))}_a\text{—}$, trong đó A^1 và A^2 có thể độc lập là nhóm alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế được mô tả ở đây và “a” là số

nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 500. “Polyeste” là thuật ngữ như được sử dụng để mô tả nhóm được tạo ra bởi phản ứng giữa hợp chất có ít nhất hai nhóm axit carboxylic với hợp chất có ít nhất hai nhóm hydroxyl.

Thuật ngữ “ete” như được sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức A^1OA^2 , trong đó A^1 và A^2 có thể độc lập là nhóm alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thể hiện ở đây. Thuật ngữ “polyete” như được sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức $-(A^1O-A^2O)_a-$, trong đó A^1 và A^2 có thể độc lập là nhóm alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thể hiện ở đây và “a” là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 500. Ví dụ về các nhóm polyete bao gồm polyetylen oxit, polypropylen oxit, và polybutylen oxit.

Thuật ngữ “halogenua” như được sử dụng ở đây chỉ các halogen flo, clo, brom, và iot.

Thuật ngữ “dị vòng”, như được sử dụng ở đây chỉ hệ vòng thơm hoặc không thơm, một vòng hoặc nhiều vòng trong đó ít nhất một trong các thành phần vòng không phải là cacbon. Dị vòng bao gồm pyridin, pyrimidin, furan, thiophen, pyrol, isoxazol, isothiazol, pyrazol, oxazol, thiazol, imidazol, oxazol, bao gồm, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol và 1,3,4-oxadiazol, thiadiazol, bao gồm, 1,2,3-thiadiazol, 1,2,5-thiadiazol, và 1,3,4-thiadiazol, triazol, bao gồm, 1,2,3-triazol, 1,3,4-triazol, tetrazol, bao gồm 1,2,3,4-tetrazol và 1,2,4,5-tetrazol, pyridin, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, triazin, bao gồm 1,2,4-triazin và 1,3,5-triazin, tetrazin, bao gồm 1,2,4,5-tetrazin, pyrrolidin, piperidin, piperazin, morpholin, azetidin, tetrahydropyran, tetrahydrofuran, dioxan, và chất tương tự.

Thuật ngữ “hydroxyl” như được sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức $-OH$.

Thuật ngữ “keton” như được sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức $A^1C(O)A^2$, trong đó A^1 và A^2 có thể độc lập là alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, aryl, hoặc nhóm heteroaryl tùy ý được thể hiện ở đây được mô tả trong bản mô tả này.

Thuật ngữ “azit” như được sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức —N_3 .

Thuật ngữ “nitro” như được sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức —NO_2 .

Thuật ngữ “nitril” như được sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức —CN .

Thuật ngữ “silyl” như được sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức $\text{—SiA}^1\text{A}^2\text{A}^3$, trong đó A^1 , A^2 , và A^3 có thể độc lập là hydro hoặc nhóm alkyl, xycloalkyl, alkoxy, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thể như được mô tả trong bản mô tả này.

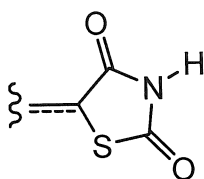
Thuật ngữ “sulfo-oxo” như được sử dụng ở đây được thể hiện bằng các công thức —S(O)A^1 , $\text{—S(O)}_2\text{A}^1$, $\text{—OS(O)}_2\text{A}^1$, hoặc $\text{—OS(O)}_2\text{OA}^1$, trong đó A^1 có thể là hydro hoặc nhóm alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thể như được mô tả ở đây. Trong suốt bản mô tả này “S(O)” là ký hiệu viết tắt cho S=O . Thuật ngữ “sulfonyl” được sử dụng ở đây để chỉ nhóm sulfo-oxo được thể hiện bằng công thức $\text{—S(O)}_2\text{A}^1$, trong đó A^1 có thể là hydro hoặc nhóm alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thể như được mô tả ở đây. Thuật ngữ “sulfon” như được sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức $\text{A}^1\text{S(O)}_2\text{A}^2$, trong đó A^1 và A^2 có thể độc lập là nhóm alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thể như được mô tả ở đây. Thuật ngữ “sulfoxit” như được sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức $\text{A}^1\text{S(O)A}^2$, trong đó A^1 và A^2 có thể độc lập là nhóm alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkynyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thể như được mô tả ở đây.

Thuật ngữ “thiol” như được sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức —SH .

Thuật ngữ “gốc hữu cơ” là gốc chứa cacbon, tức là gốc bao gồm ít nhất một nguyên tử cacbon, và bao gồm nhưng không giới hạn ở các nhóm, các gốc hoặc các đơn vị chứa cacbon đã được xác định ở trên. Các gốc hữu cơ có thể chứa các nguyên tử khác loại khác nhau, hoặc được liên kết với một phân tử khác qua một nguyên tử

khác loại, bao gồm oxy, nitơ, lưu huỳnh, phospho, hoặc các nguyên tử tương tự. Các ví dụ về các gốc hữu cơ bao gồm nhưng không giới hạn ở alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, amino được thế một hoặc hai lần, các nhóm amit, v.v. Tốt hơn nếu, các gốc hữu cơ có thể bao gồm từ 1 đến 18 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 15 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Theo một khía cạnh khác, gốc hữu cơ có thể bao gồm từ 2 đến 18 nguyên tử cacbon, từ 2 đến 15 nguyên tử cacbon, từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon, từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon, từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon, hoặc từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon.

Một từ đồng nghĩa của thuật ngữ “gốc” là thuật ngữ “đơn vị”, như được sử dụng trong bản mô tả này và yêu cầu bảo hộ đi kèm, chỉ đoạn, nhóm, hoặc cấu trúc cấu trúc dưới phân tử của phân tử được mô tả ở đây, bất kể việc phân tử được điều chế như thế nào. Ví dụ, gốc 2,4-thiazolidindion trong hợp chất cụ thể có cấu trúc:



bất kể việc thiazolidindion được sử dụng để điều chế hợp chất hay không. Theo một số khía cạnh, gốc (ví dụ, alkyl) có thể là được biến đổi tiếp (tức là, alkyl được thế) bằng cách có một hoặc nhiều “gốc phân tử thế” được liên kết với nó. Số lượng nguyên tử trong gốc này là không quan trọng với sáng chế trừ khi nó được chỉ ra ngược lại ở một nơi khác ở đây.

“Gốc hữu cơ”, là thuật ngữ được định nghĩa và được sử dụng ở đây, chứa một hoặc nhiều nguyên tử cacbon. Gốc hữu cơ có thể có, ví dụ, từ 1 đến 26 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 18 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Theo một khía cạnh khác, gốc hữu cơ có thể có từ 2 đến 26 nguyên tử cacbon, từ 2 đến 18 nguyên tử cacbon, từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon, từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon, từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Các gốc hữu cơ thường có liên kết hydro với ít nhất một số nguyên tử cacbon của gốc hữu cơ. Một ví dụ về gốc hữu cơ mà không bao gồm nguyên tử vô cơ là gốc 5, 6, 7, 8-tetrahydro-2-

naphtyl. Theo một số khía cạnh, gốc hữu cơ có thể chứa từ 1 đến 10 nguyên tử khác loại vô cơ được liên kết với nó hoặc trong nó, bao gồm các halogen, oxy, lưu huỳnh, nitơ, phospho, và các nguyên tử tương tự. Các ví dụ về các gốc hữu cơ bao gồm nhưng không giới hạn ở các gốc alkyl, alkyl được thế, xycloalkyl, xycloalkyl được thế, amino được thế một lần, amino được thế hai lần, axyloxy, xyano, carboxy, carboalkoxy, alkylcarboxamit, alkylcarboxamit được thế, dialkylcarboxamit, dialkylcarboxamit được thế, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, thioalkyl, thiohaloalkyl, alkoxy, alkoxy được thế, haloalkyl, haloalkoxy, aryl, aryl được thế, heteroaryl, dị vòng, hoặc gốc dị vòng được thế, trong đó các thuật ngữ này đã được xác định ở một nơi khác ở đây. Một vài ví dụ không làm giới hạn phạm vi sáng chế về các gốc hữu cơ mà bao gồm các nguyên tử khác loại là các gốc alkoxy, các gốc triflometoxy, các gốc axetoxo, các gốc dimetylamino và các gốc tương tự.

“Gốc vô cơ”, là thuật ngữ được định nghĩa và được sử dụng ở đây, không chứa nguyên tử cacbon và do đó chỉ bao gồm nguyên tử khác với cacbon. Các gốc vô cơ bao gồm các dạng kết hợp được liên kết của các nguyên tử được chọn từ hydro, nitơ, oxy, silic oxit, phospho, lưu huỳnh, selen, và các halogen như flo, clo, brom, và iot, có thể có mặt riêng biệt hoặc được liên kết với nhau trong các dạng kết hợp hóa học ổn định của chúng. Các gốc vô cơ có 10 hoặc ít hơn, hoặc tốt hơn là từ một đến sáu hoặc từ một đến bốn nguyên tử vô cơ như được liệt kê ở trên liên kết với nhau. Ví dụ về các gốc vô cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, amino, hydroxy, halogen, nitro, thiol, sulfat, phosphat, và các gốc vô cơ đã biết thông thường tương tự. Các gốc vô cơ không có liên kết trong đó với các nguyên tố kim loại trong bảng tuần hoàn (như các kim loại kiềm, các kim loại kiềm thổ, các kim loại chuyển tiếp, các kim loại thuộc dãy lantanit, hoặc các kim loại thuộc dãy actinit), mặc dù các ion kim loại này đôi khi có thể dùng làm cation được dùng cho các gốc anion vô cơ như sulfat, phosphat, hoặc các gốc anion vô cơ tương tự. Thông thường, các gốc vô cơ không bao gồm các nguyên tố á kim như bo, nhôm, gali, germani, arsen, thiếc, chì, hoặc telur, hoặc các nguyên tố khí hiếm, trừ khi có chỉ dẫn khác được chỉ ra cụ thể ở một nơi khác ở đây.

Thuật ngữ “được dùng” mô tả vật liệu không phải là vật liệu không mong muốn về mặt sinh học hoặc theo cách khác, nghĩa là, không gây ra tác dụng sinh học

không mong muốn ở mức độ không thể chấp nhận được hoặc tương tác theo cách có hại.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “dẫn xuất” chỉ hợp chất có cấu trúc thu được từ cấu trúc của hợp chất gốc (ví dụ, các hợp chất được mô tả ở đây) và cấu trúc của nó đủ tương tự với cấu trúc được mô tả ở đây và dựa trên sự tương tự này, sẽ được mong đợi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật để thể hiện các hoạt tính và công dụng giống hoặc tương tự các hợp chất được yêu cầu bảo hộ, hoặc để tạo ra, dưới dạng tiền chất, các hoạt tính và công dụng giống hoặc tương tự các hợp chất được yêu cầu bảo hộ. Các dẫn xuất làm ví dụ bao gồm các muối, các este, các amit, các muối của các este hoặc các amit, và N-oxit của hợp chất gốc.

Thuật ngữ “gốc có thể thủy phân” chỉ nhóm chức có khả năng thủy phân, ví dụ, trong các điều kiện bazơ hoặc axit. Các ví dụ về gốc có thể thủy phân bao gồm, không giới hạn, các gốc halogenua axit hoặc các axit carboxylic được hoạt hóa, các gốc của trialkylsilyl halogenua, các gốc của alkyloxymethyl halogenua, và các nhóm bảo vệ khác nhau đã biết trong lĩnh vực (xem, ví dụ, “Protective Groups in Organic Synthesis”, T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).

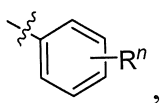
Thuật ngữ “nhóm rời chuyển” chỉ nguyên tử (hoặc nhóm các nguyên tử) với khả năng rút electron mà có thể được thay thế dưới dạng ổn định, mang theo các electron liên kết với nó. Các ví dụ về các nhóm rời chuyển thích hợp bao gồm sulfonat este, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, triflat, mesylat, tosylat, brosylat, và halogenua.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể chứa một hoặc nhiều liên kết đôi, và như vậy, có khả năng làm tăng các đồng phân cis/trans (E/Z), cũng như các chất đồng phân cấu hình khác. Trừ khi được nêu ngược lại, sáng chế bao gồm tất cả các đồng phân có thể có này, cũng như hỗn hợp của các đồng phân này.

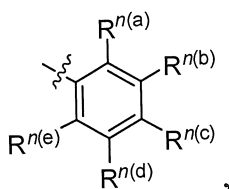
Trừ khi được nêu ngược lại, công thức với các liên kết hóa học chỉ được thể hiện dưới dạng các đường nét liền mà không phải hình nêm hoặc các đường nét đứt dự tính bao gồm mỗi đồng phân có thể có, ví dụ, mỗi chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang, và hỗn hợp của các chất đồng phân, như hỗn hợp racemic hoặc scalemic. Các hợp chất được mô tả ở đây có thể chứa một hoặc nhiều tâm không

đối xứng và như vậy có tiềm năng làm tăng các chất đồng phân không đối quang và các chất đồng phân quang học. Trừ khi được nêu ngược lại, sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân không đối quang có thể có cũng như hỗn hợp raxemic của chúng, các chất đồng phân đối ảnh được tách về cơ bản là tinh khiết của chúng, tất cả các chất đồng phân hình học có thể có, và các muối được dụng của chúng. Cũng bao gồm hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể, cũng như các chất đồng phân lập thể đặc thù được tách. Trong loạt các quy trình tổng hợp được sử dụng để điều chế các hợp chất này, hoặc trong việc sử dụng các quy trình raxemic hóa hoặc epime hóa đã được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật biết, các sản phẩm thu được từ các quy trình này có thể là hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể. Ngoài ra, trừ khi được mô tả là “không được thể”, tất cả phân tử thể có thể được thể hoặc không được thể.

Theo một số khía cạnh, cấu trúc của hợp chất có thể được thể hiện bằng công thức:



được hiểu là tương đương với công thức:



trong đó n là số nguyên. Nghĩa là, R^n được hiểu là thể hiện năm phần tử thể độc lập, $R^{n(a)}$, $R^{n(b)}$, $R^{n(c)}$, $R^{n(d)}$, $R^{n(e)}$. “Các phần tử thể độc lập” nghĩa là mỗi phần tử thể R có thể được xác định độc lập. Ví dụ, nếu trong một trường hợp $R^{n(a)}$ là halogen, thì sau đó $R^{n(b)}$ là halogen không cần thiết trong trường hợp này. Như vậy, khi nhóm R được xác định là bốn phần tử thể, thì R được hiểu là bốn phần tử thể độc lập, R^a , R^b , R^c , và R^d . Trừ khi được chỉ ra ngược lại, các phần tử thể này không bị giới hạn ở thứ tự hoặc sự sắp xếp cụ thể bất kỳ.

Các từ viết tắt được sử dụng trong bản mô tả này. DMF: dimetyl formamit. EtOAc: etyl axetat. THF: tetrahydrofuran. DIPEA hoặc DIEA: diisopropyletylamin.

HOBt: 1-hydroxybenzotriazol. EDC: 1-ethyl-3-[3-dimethylaminopropyl]carbodiimide hydrochloride. DMSO: dimethylsulfoxide. DMAP: 4-dimethylaminopyridine. RT: nhiệt độ phòng. h: giờ. Min: phút. DCM: Dichloromethane. MeCN: Acetonitrile. MeOH: methanol. iPrOH: 2-Propanol. n-BuOH: 1-Butanol.

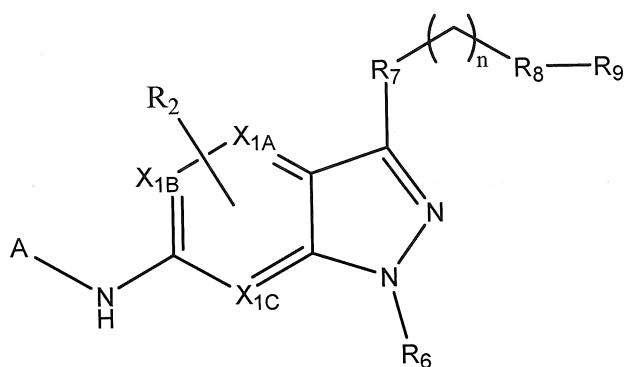
Sáng chế đề cập đến các hợp phần được sử dụng để điều chế các chế phẩm của sáng chế cũng như chính các chế phẩm được sử dụng trong các phương pháp được bộc lộ ở đây. Các vật liệu này và các vật liệu khác được bộc lộ ở đây, và cần hiểu rằng khi ở dạng kết hợp, tập hợp con, tương tác, nhóm, v.v. của các vật liệu này được bộc lộ trong khi sự nhắc đến cụ thể mỗi dạng kết hợp riêng rẽ hoặc tập hợp khác nhau và sự thay đổi vị trí các hợp chất này có thể không được bộc lộ một cách rõ ràng, mỗi chúng được dự tính và được mô tả cụ thể ở đây. Ví dụ, nếu hợp chất cụ thể được bộc lộ và thảo luận và số lượng các cải biến có thể được thực hiện với các phân tử bao gồm các hợp chất được thảo luận, cụ thể được dự kiến là mỗi và mọi sự kết hợp và sự thay đổi vị trí của hợp chất và các cải biến là có thể trừ khi có chỉ dẫn cụ thể là ngược lại. Do vậy, nếu nhóm gồm các phân tử A, B, và C được bộc lộ cũng như nhóm gồm các phân tử D, E, và F và ví dụ về phân tử kết hợp, A-D được bộc lộ, thì thậm chí nếu mỗi phân tử không được chỉ ra riêng biệt, mỗi chúng được dự kiến có nghĩa riêng và chung, các dạng kết hợp, A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E, và C-F được coi là được bộc lộ. Tương tự, mỗi tập hợp con hoặc các dạng kết hợp của chúng cũng được bộc lộ. Do vậy, ví dụ, nhóm con gồm A-E, B-F, và C-E sẽ được coi là được bộc lộ. Khái niệm này áp dụng cho tất cả các khía cạnh của đơn này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các bước trong các phương pháp điều chế và sử dụng các chế phẩm của sáng chế. Do vậy, nếu có nhiều bước bổ sung khác nhau có thể được thực hiện, thì cần hiểu rằng mỗi bước bổ sung này có thể được tiến hành với khía cạnh cụ thể hoặc kết hợp các khía cạnh của các phương pháp theo sáng chế.

Cần hiểu rằng các chế phẩm được bộc lộ ở đây có các chức năng nhất định. Ở đây, sáng chế bộc lộ các yêu cầu cấu trúc nhất định để thực hiện các chức năng được bộc lộ, và cần hiểu rằng có nhiều cấu trúc mà có thể thực hiện cùng một chức năng mà liên quan đến các cấu trúc đã bộc lộ, và các cấu trúc này thông thường thu được kết quả tương tự.

B. Hợp chất

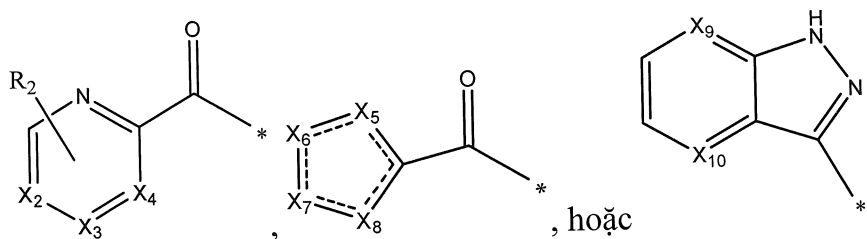
Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất, hoặc dẫn xuất được dụng của nó, hữu ích làm chất tăng hiệu lực hoạt động của mGluR4. Nói chung, dự định rằng mỗi dẫn xuất được bộc lộ có thể còn tùy ý được thế. Cũng được dự định rằng một hoặc nhiều dẫn xuất bất kỳ có thể tùy ý được bỏ ra khỏi sáng chế. Cần hiểu rằng hợp chất được bộc lộ có thể được tạo ra bằng phương pháp được bộc lộ. Cũng cần hiểu rằng hợp chất được bộc lộ có thể được sử dụng trong phương pháp sử dụng được bộc lộ. Cũng cần hiểu rằng tất cả hợp chất được bộc lộ có thể được sử dụng làm được phẩm tương ứng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có cấu trúc được thể hiện bằng công thức dưới đây:



trong đó:

A được chọn từ



X_{1A}: CH, CR₁, hoặc N;

X_{1B}: CH, CR₁, hoặc N;

X_{1C}: CH, CR₁, hoặc N;

X₂: CH, CR₁, hoặc N;

X₃: CH, CR₁, hoặc N;

X₄: CH, CR₁, hoặc N;

X₅: CH, CR₁, S, O, NH, NCH₃, hoặc N;

X₆: CH, CR₁, S, NH, hoặc N;

X₇: CH, CR₁, hoặc NH, N;

X₈: CH, CR₁, NH, N, S, hoặc O;

X₉: CH, CR₁, hoặc N;

X₁₀: CH, CR₁, hoặc N;

mỗi R₁ là độc lập và được chọn từ H, D, OH, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, halogen, F, alkyl, Me, CD₃, xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

mỗi R₂ tùy ý có mặt, độc lập và được chọn từ H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD₃, xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

R₃ được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R₄ được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R₅ được chọn từ H, hoặc alkyl;

R₆ là H, CH₃ hoặc CD₃;

R₇ là O hoặc -CO-;

R₈ là liên kết, alkyl, -NH-, -O-, alkyl-O-;

R₉ được thế hoặc không được thế và được chọn từ H, heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, dị vòng chứa oxy, xycloalkyl, CD₃, CF₂, CD₂-CH₃, alkyl, CH₃,

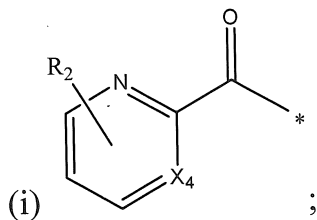
n là 0-6;

trong đó mỗi heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, khi được chọn, có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau đây: H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD₃, CN,

metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy; hoặc muối được dụng của chúng hoặc dẫn xuất được dụng của chúng.

Sáng chế cũng bộc lộ hợp chất trong đó:

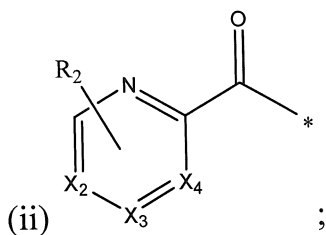
A là:



trong đó

X_4 là CH, hoặc CR_1 ; và

R_1 là NH_2 , F, hoặc OH; hoặc



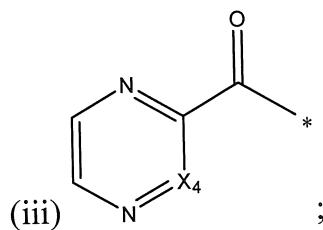
trong đó

X_2 : CH, hoặc CR_1 ;

X_3 : CH, hoặc CR_1 ;

X_4 : CH, hoặc CR_1 ; và

R_1 độc lập là CH_3 , F, Cl, NH_2 , hoặc OH; hoặc



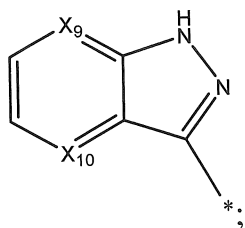
trong đó

X_4 : CH, hoặc CR_1 ; và

R_1 là NH_2 , hoặc OH ;

hoặc muối được dụng của chúng hoặc dẫn xuất được dụng của chúng.

Sáng chế cũng bộc lộ hợp chất trong đó A là:

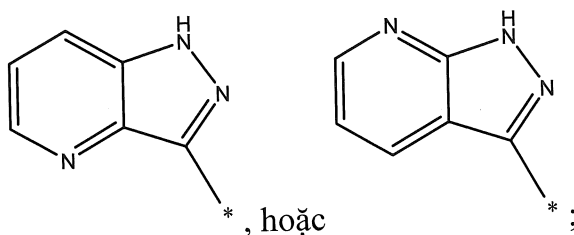


X_9 là CH hoặc N ; và

X_{10} là CH hoặc N ;

hoặc muối được dụng của chúng hoặc dẫn xuất được dụng của chúng.

Sáng chế cũng bộc lộ hợp chất trong đó A là:



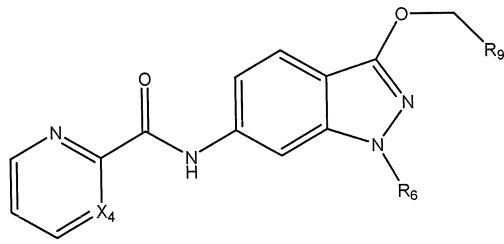
hoặc muối được dụng của chúng hoặc dẫn xuất được dụng của chúng.

Sáng chế cũng bộc lộ hợp chất trong đó X_1 là $C-Cl$.

Sáng chế cũng bộc lộ hợp chất trong đó R_8 là liên kết, alkyl, hoặc alkyl-O-; R_7 là H , alkyl, CH_3 , xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, CF_3 , CD_2-CH_3 , CD_3 . Theo các phương án khác, heteroaryl là isoxazol hoặc pyridin; xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl; heteroxycloalkyl là tetrahydropyran, oxetan, dioxan, tetrahydrofuran, tetrahydro-thiopyran-dioxit, tetrahydro-thiophen-dioxit, bixycloheteroaryl, morpholin; và aryl là phenyl.

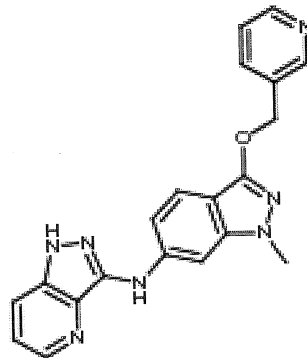
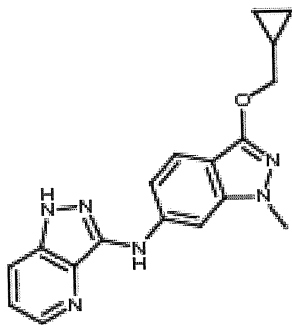
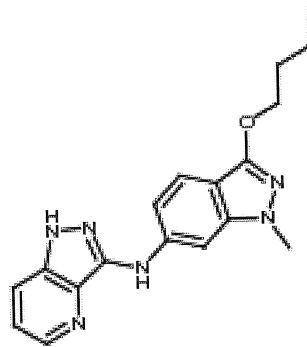
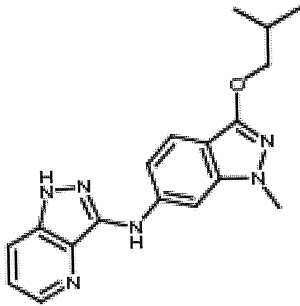
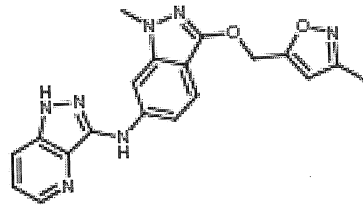
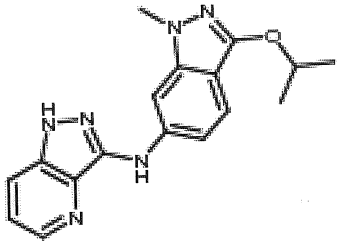
Theo các phương án khác, heteroxycloalkyl là 1,4 dioxan, tetrahydropyran, dimetyl-tetrahydropyran, tetrahydrofuran, dimetyl-tetrahydrofuran.

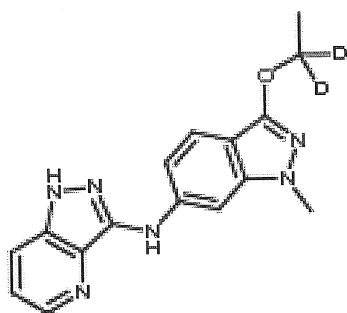
Cũng được bộc lộ là hợp chất có công thức dưới đây:



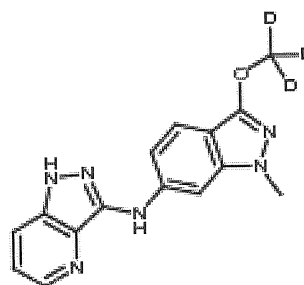
trong đó X_4 là CH hoặc C-NH₂; R_6 là H hoặc Me; và R_9 là xycloalkyl, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, hoặc 1,4 dioxan; hoặc muối được dụng của chúng hoặc dẫn xuất được dụng của chúng.

Sáng chế cũng bộc lộ hợp chất có công thức dưới đây:

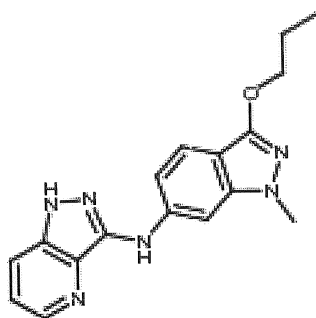




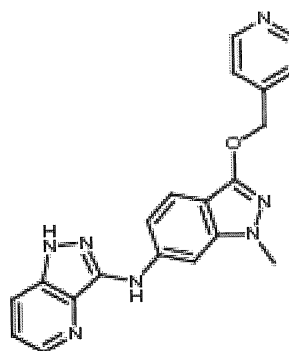
,



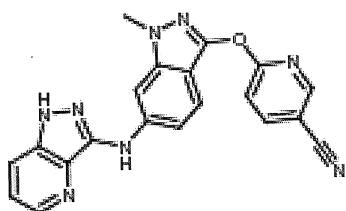
,



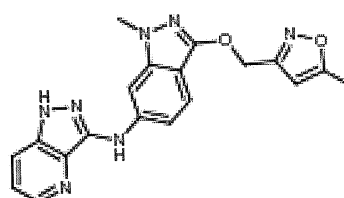
,



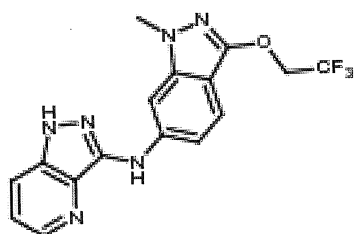
,



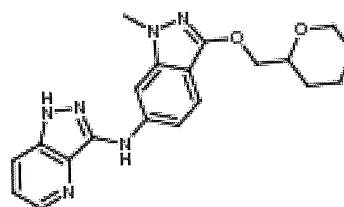
,



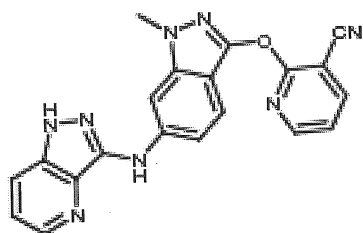
,



,

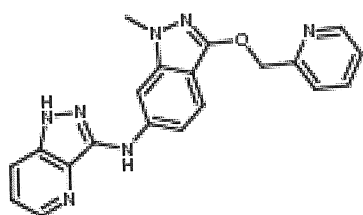


,



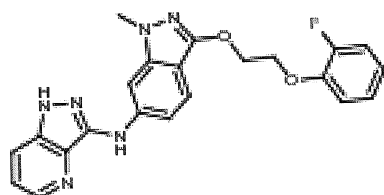
,

,



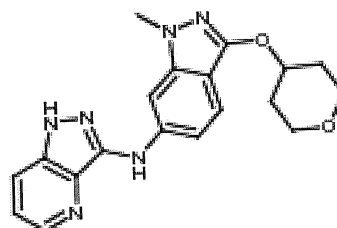
,

,



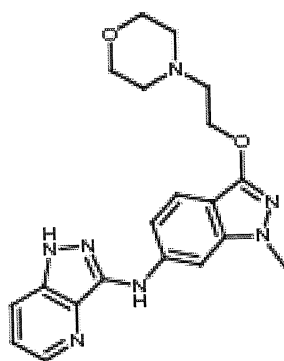
,

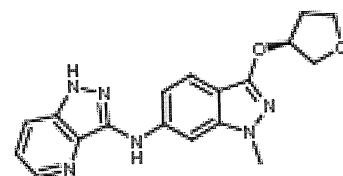
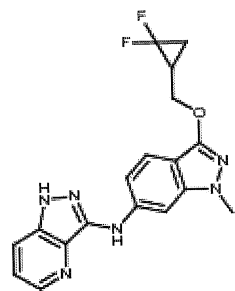
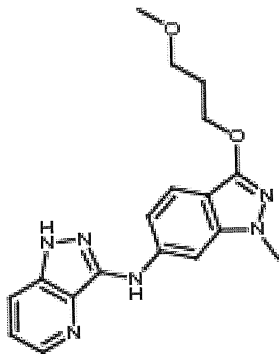
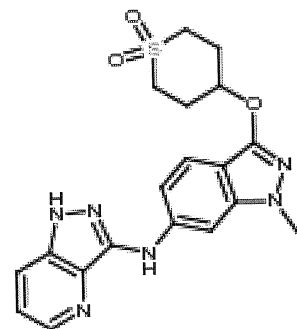
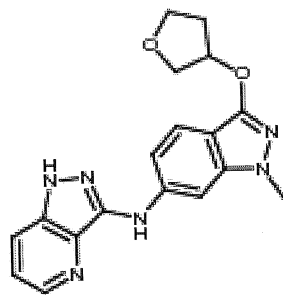
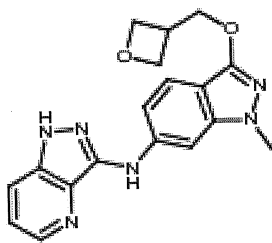
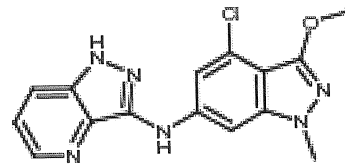
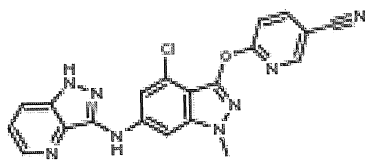
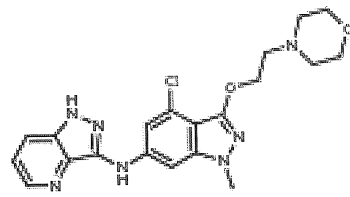
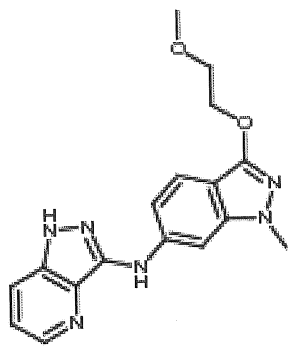
,

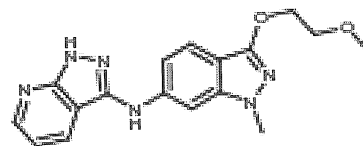
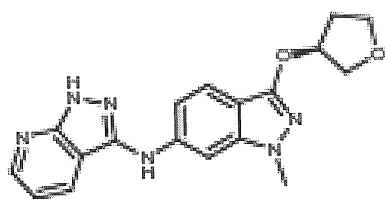


,

,

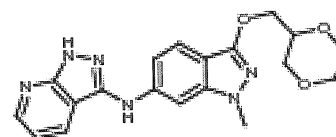
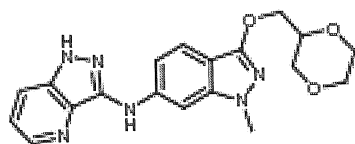






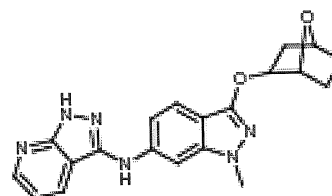
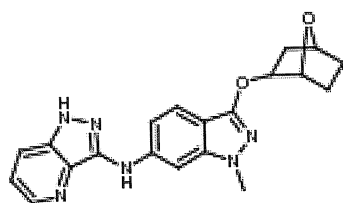
,

,



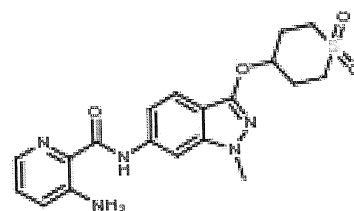
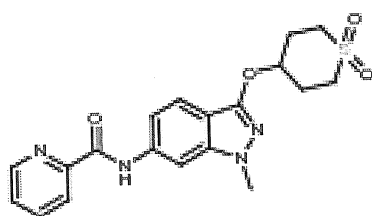
,

,



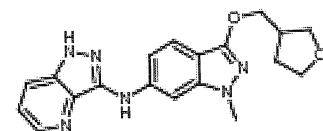
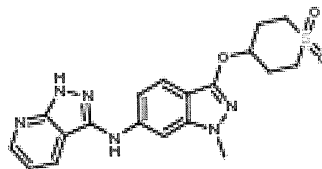
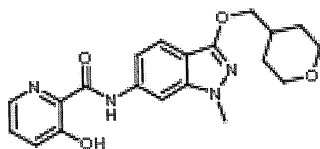
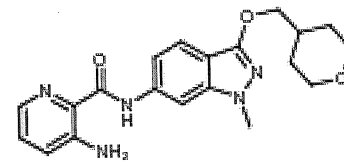
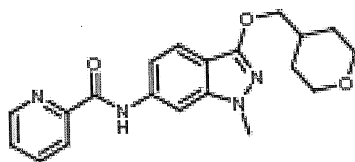
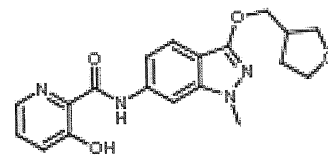
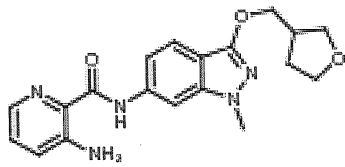
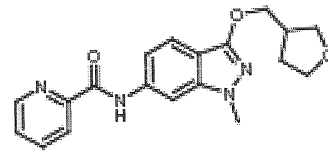
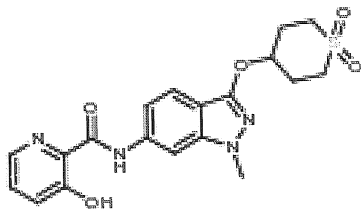
,

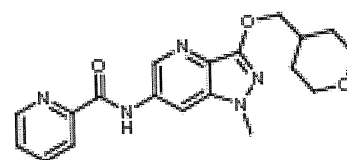
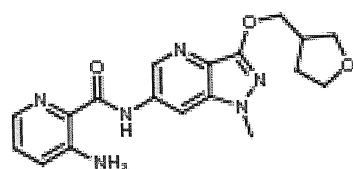
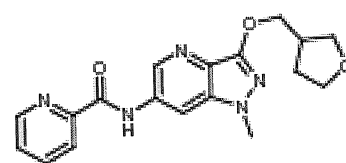
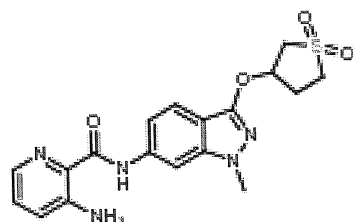
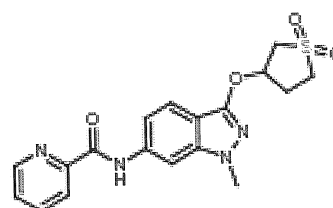
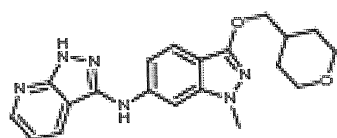
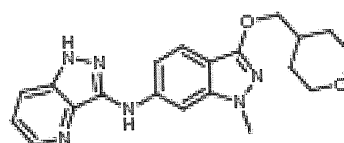
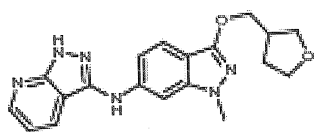
,

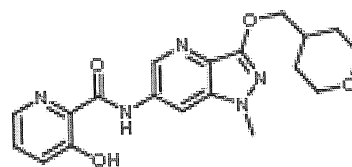
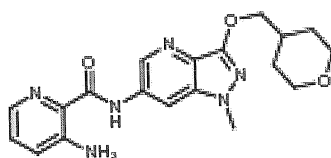


,

,

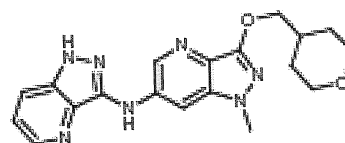
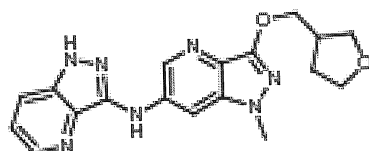






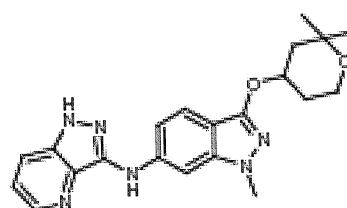
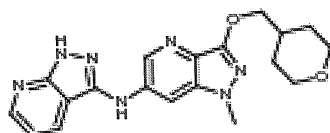
,

,



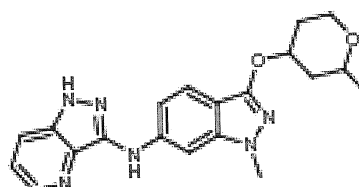
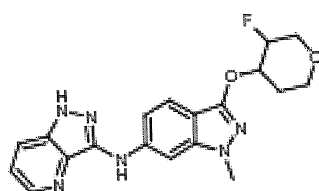
,

,



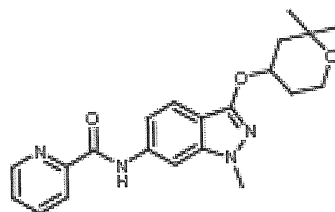
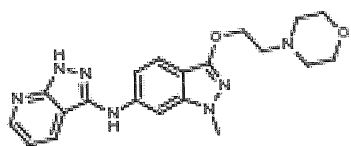
,

,



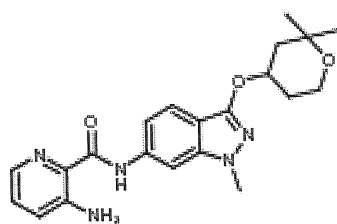
,

,



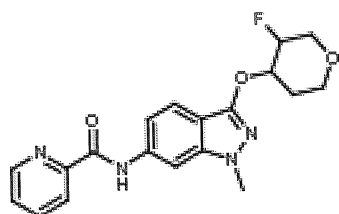
,

,



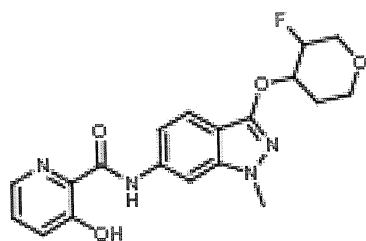
,

,



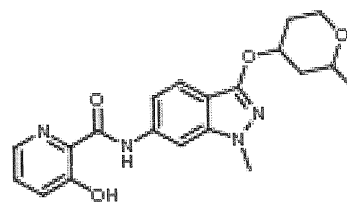
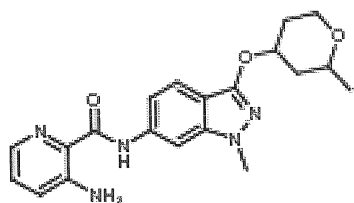
,

,



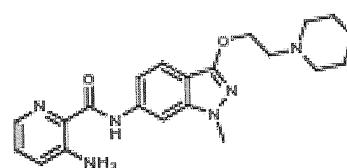
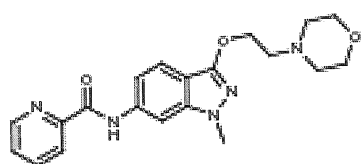
,

,



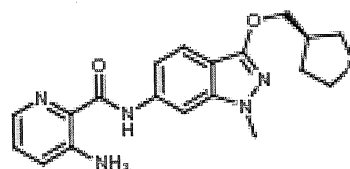
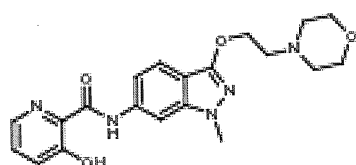
,

,



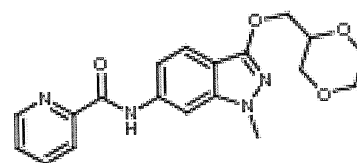
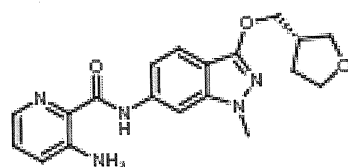
,

,



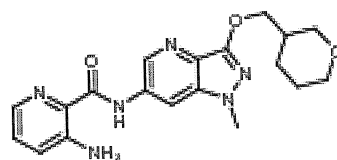
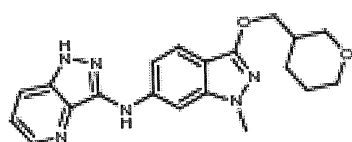
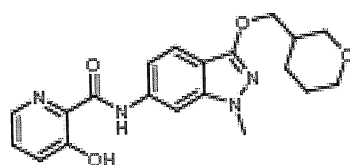
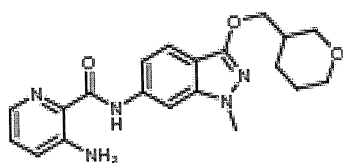
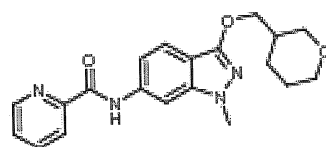
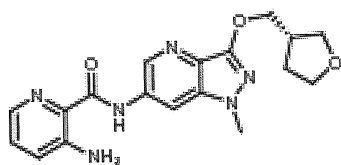
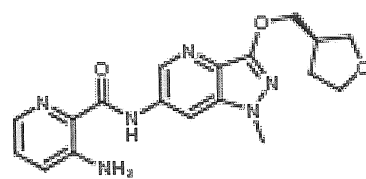
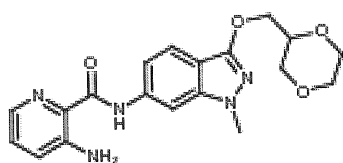
,

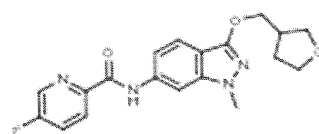
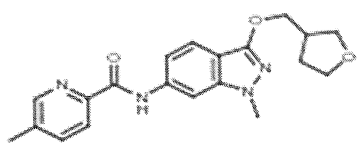
,



,

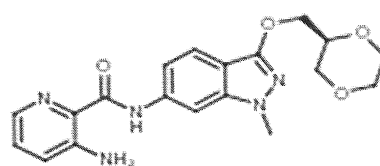
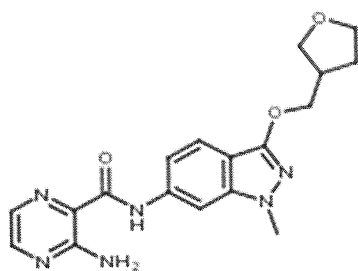
,





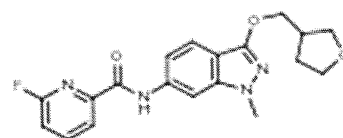
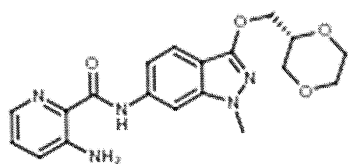
,

,



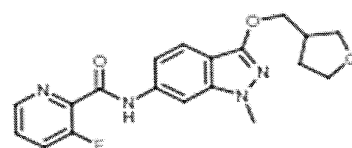
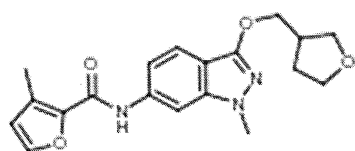
,

,



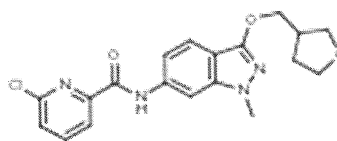
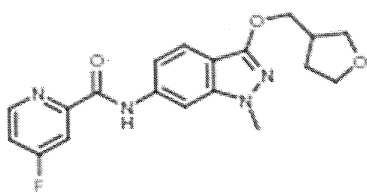
,

,



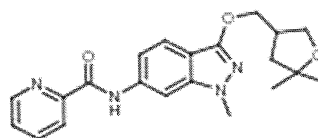
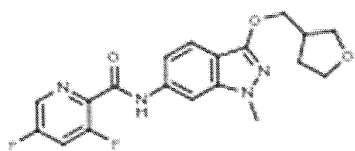
,

,



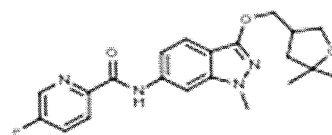
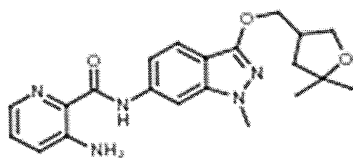
,

,



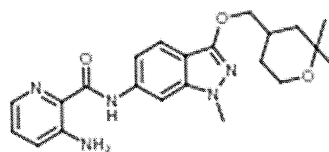
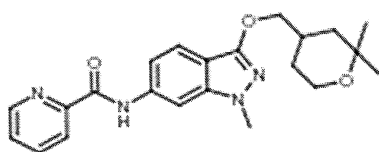
,

,



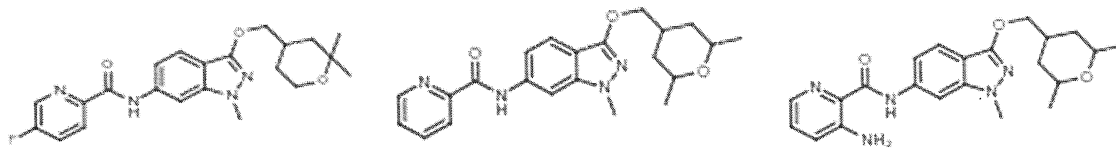
,

,



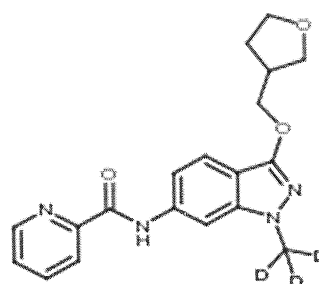
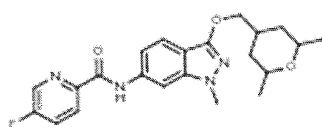
,

,



,

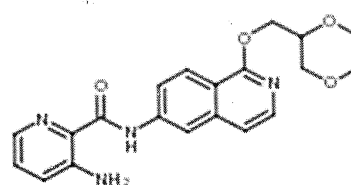
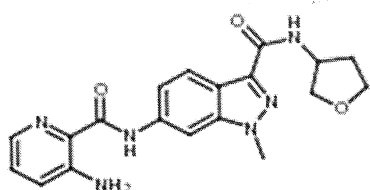
,



,

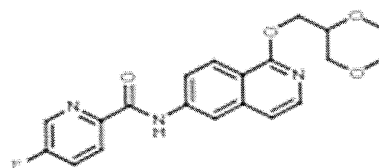
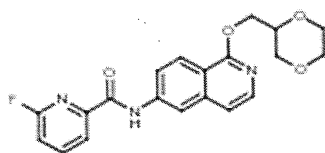
,

,



,

,

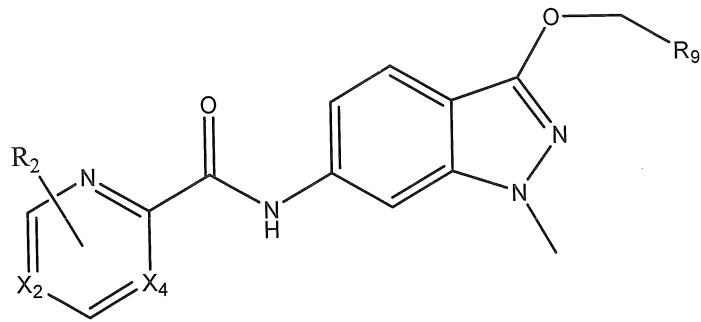


, hoặc

; hoặc muối được

dùng của chúng hoặc dẫn xuất dược dụng của chúng.

Sáng chế cũng bộc lộ hợp chất có công thức dưới đây:



X_2 là CH hoặc CR_1 ;

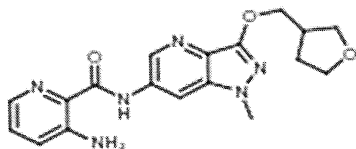
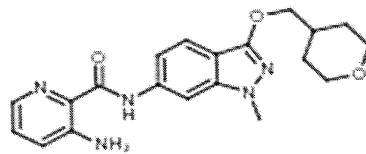
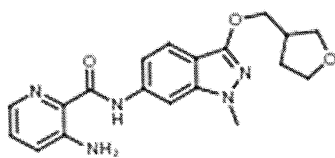
X_4 là CH hoặc CR_1 ;

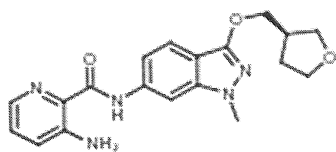
R_1 là NH_2 hoặc F;

R_2 tùy ý có mặt, và được chọn từ flo;

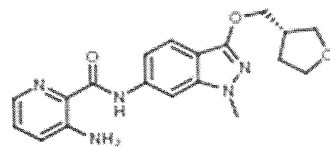
R_9 là heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, dị vòng chứa oxy, xycloalkyl; hoặc muối được dụng của chúng hoặc dẫn xuất được dụng của chúng.

Sáng chế cũng bộc lộ hợp chất có công thức dưới đây:

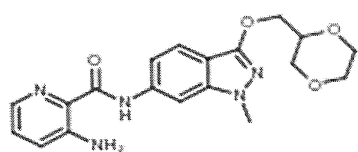




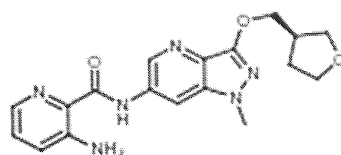
,



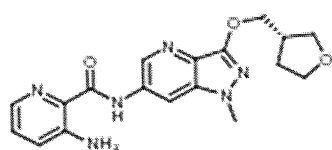
,



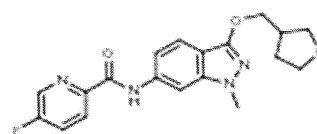
,



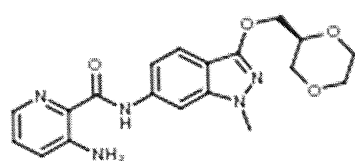
,



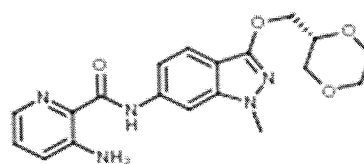
,



,



,



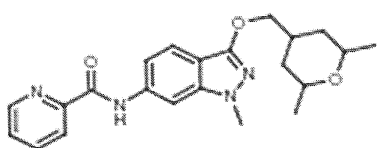
,



,

,

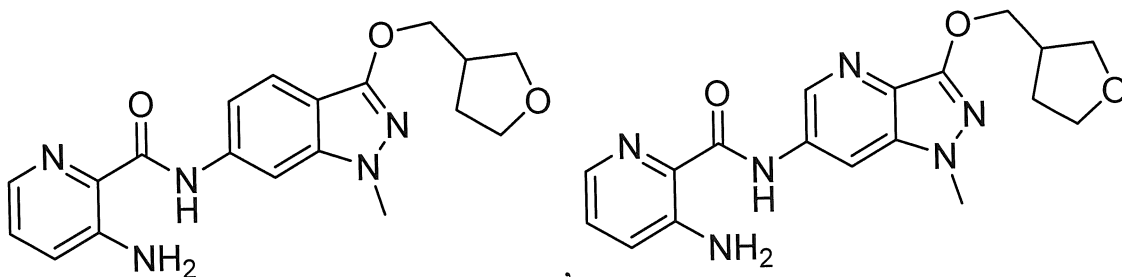
hoặc



;

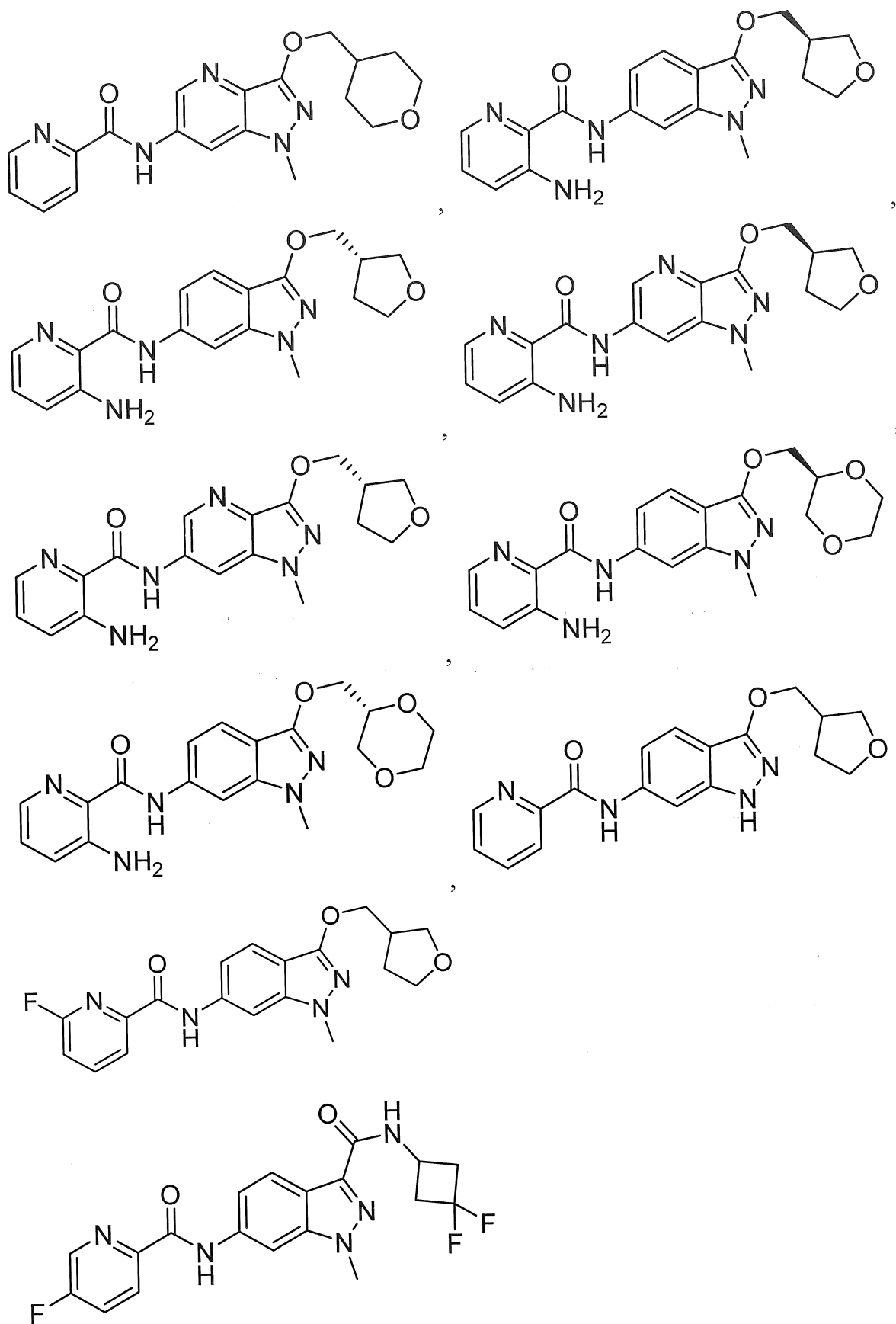
hoặc muối được dụng của chúng hoặc dẫn xuất được dụng của chúng.

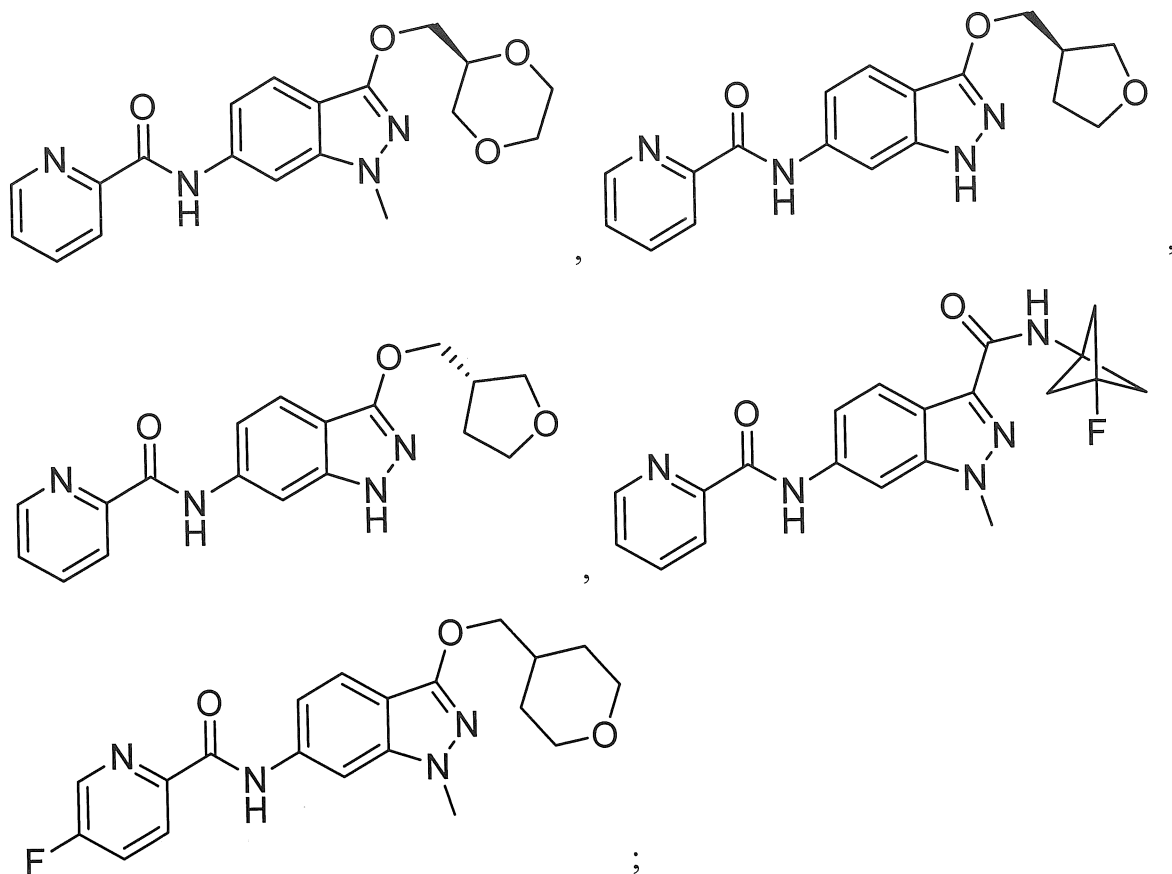
Sáng chế cũng bộc lộ hợp chất có công thức dưới đây:



,

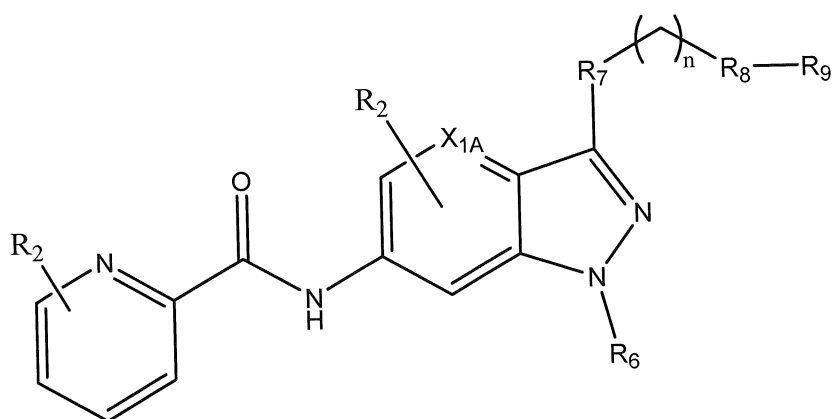
,





hoặc muối được dụng của chúng hoặc dẫn xuất được dụng của chúng.

Sáng chế cũng bộc lộ hợp chất có công thức dưới đây:



trong đó:

X_{1A} : CH, CR_1 , hoặc N;

mỗi R_2 tùy ý có mặt, độc lập và được chọn từ H, D, NH_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, hoặc CD_3 ;

R_6 là H, CH_3 hoặc CD_3 ;

R_7 là O hoặc $-\text{CO}-$;

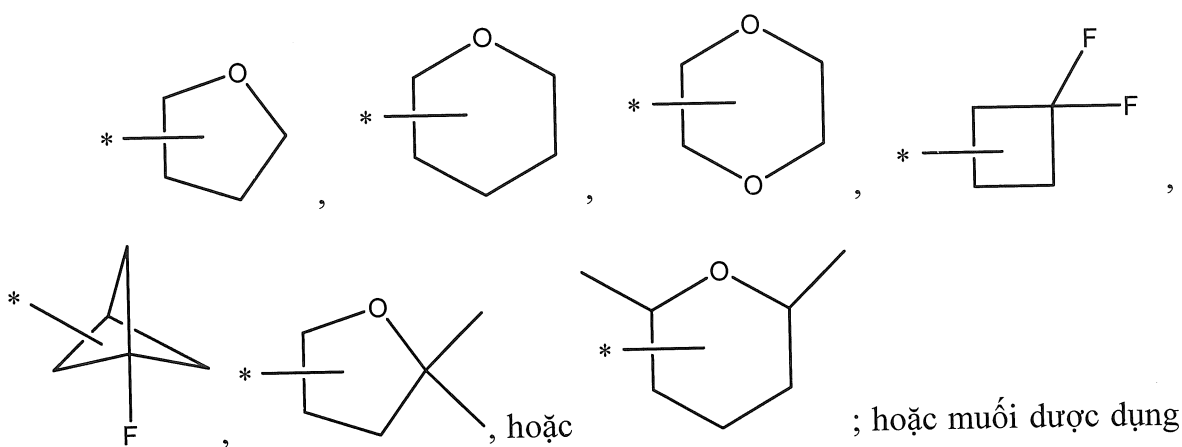
R_8 là liên kết, alkyl, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, alkyl- $\text{O}-$;

R_9 được thế hoặc không được thế và được chọn từ tetrahydrofuran, 1,4 dioxan, xyclobutyl, tetrahydropyran; và

n là 0-6;

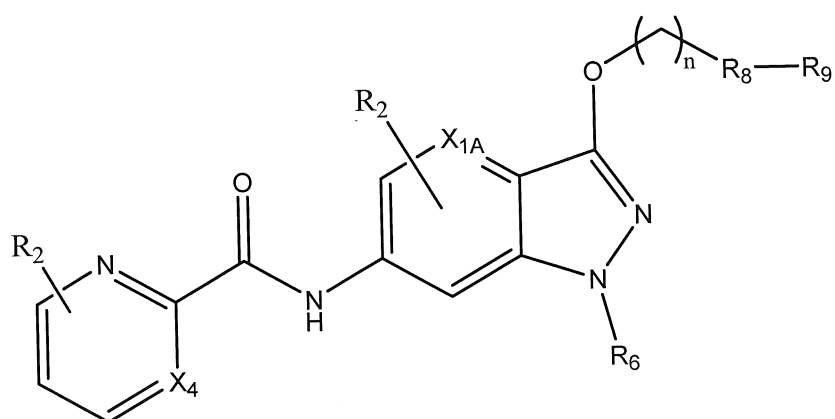
hoặc muối được dụng của chúng hoặc dẫn xuất được dụng của chúng.

Sáng chế cũng bộc lộ hợp chất trong đó R_9 là:



của chúng hoặc dẫn xuất được dụng của chúng.

Sáng chế cũng bộc lộ hợp chất có công thức dưới đây:



trong đó:

X_{1A} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_4 : CH, CR_1 , hoặc N;

mỗi R_1 là độc lập và được chọn từ H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxyl, hoặc alkyl-alkoxy;

mỗi R_2 tùy ý có mặt, độc lập và được chọn từ H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxyl, hoặc alkyl-alkoxy;

R_3 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_4 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_5 được chọn từ H, hoặc alkyl;

R_6 là H, CH_3 hoặc CD_3 ;

R_8 là liên kết, alkyl, -NH-, -O-, alkyl-O-;

R_9 được thế hoặc không được thế và được chọn từ xycloalkyl, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, 1,4 dioxan;

n là 0-6;

hoặc muối được dụng của chúng hoặc dẫn xuất được dụng của chúng.

Các hợp chất được bộc lộ ở đây có thể bao gồm tất cả các dạng muối, ví dụ, các muối của cả nhóm bazơ, không kể các nhóm khác, các amin, cũng như các muối của cả nhóm axit, không kể các nhóm khác, axit carboxylic. Sau đây là các ví dụ không giới hạn về các anion mà có thể tạo thành các muối với các nhóm bazơ được proton hóa: clorua, bromua, iodua, sulfat, bisulfat, cacbonat, bicarbonat, phosphat, format, axetat, propionat, butyrat, pyruvat, lactat, oxalat, malonat, maleat, suxinat, tartrat, fumarat, xitrat, và các chất tương tự. Sau đây là các ví dụ không giới hạn về các cation mà có thể tạo thành các muối của các nhóm axit: amoni, natri, lithi, kali, canxi, magie, bismuth, lysin, và chất tương tự.

Các chất tương tự (các hợp chất) của sáng chế được sắp xếp thành nhiều loại để trợ giúp cho nhà bào chế trong việc áp dụng phương pháp tổng hợp theo tỷ lệ để điều chế các chất tương tự mà không được lấy làm ví dụ ở đây. Việc sắp xếp thành

các loại không có nghĩa là làm tăng hoặc làm giảm hiệu quả đối với bất kỳ thành phần nào của vật chất được mô tả ở đây.

C. Dược phẩm

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến dược phẩm bao gồm các hợp chất được bộc lộ. Tức là, dược phẩm có thể được tạo ra bao gồm lượng cho hiệu quả điều trị của ít nhất một hợp chất được bộc lộ hoặc ít nhất một sản phẩm của phương pháp được bộc lộ và chất mang dược dụng.

Theo các khía cạnh nhất định, dược phẩm được bộc lộ chứa các hợp chất được bộc lộ (bao gồm các muối dược dụng của nó) làm thành phần hoạt tính, chất mang dược dụng, và, một cách tùy chọn, các thành phần hoặc các tá dược trị liệu khác. Dược phẩm dùng ngay được bao gồm dược phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng, đường trực tràng, dùng khu trú, và ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong cơ, và trong tĩnh mạch), mặc dù đường dùng thích hợp nhất theo trường hợp được đưa ra bất kỳ sẽ tùy thuộc vào vật chủ cụ thể, và bản chất và mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh mà đối với tình trạng bệnh đó thành phần hoạt tính được sử dụng. Dược phẩm này có thể được thể hiện thông thường dưới dạng liều lượng đơn vị và được điều chế bằng bất kỳ các phương pháp đã biết trong lĩnh vực dược phẩm.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “các muối dược dụng” chỉ các muối được điều chế từ các bazơ hoặc axit dược dụng không độc. Khi hợp chất theo sáng chế là có tính axit, thì muối tương ứng của nó có thể được điều chế một cách thuận tiện từ các bazơ dược dụng không độc, bao gồm các bazơ vô cơ và các bazơ hữu cơ. Các muối thu được từ các bazơ vô cơ này bao gồm nhôm, amoni, canxi, đồng (một và hai), sắt (III), sắt (II), lithi, magie, mangan (hai và ba), kali, natri, kẽm và các muối tương tự. Được đặc biệt ưu tiên là các muối amoni, canxi, magie, kali và natri. Các muối thu được từ các bazơ hữu cơ dược dụng không độc bao gồm các muối của amin bậc một, bậc hai, và bậc ba, cũng như các amin vòng và các amin được thể như các amin được thể có trong tự nhiên và được tổng hợp. Các bazơ hữu cơ dược dụng không độc khác từ đó các muối có thể được tạo thành bao gồm nhựa trao đổi ion như, ví dụ, arginin, betain, cafein, cholin, N,N'-dibenzyletylendiamin, dietylamin, 2-diethylaminoetanol, 2-dimethylaminoetanol, etanolamin, etylendiamin, N-

ethylmorpholin, N-ethylpiperidin, glucamin, glucosamin, histidin, hydrabamin, isopropylamin, lysin, methylglucamin, morpholin, piperazin, piperidin, nhựa polyamin, procain, purin, theobromin, triethylamin, trimethylamin, tripropylamin, trometamin và chất tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “các axit được dụng không độc” bao gồm các axit vô cơ, các axit hữu cơ, và các muối được điều chế từ các axit này, ví dụ, axit axetic, axit benzensulfonic, axit benzoic, axit camphorsulfonic, axit xitric, axit etansulfonic, axit fumaric, axit gluconic, axit glutamic, axit bromhydric, axit clohydric, axit isethionic, axit lactic, axit maleic, axit malic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit muxic, axit nitric, axit pamoic, axit pantothenic, axit phosphoric, axit suxinic, axit sulfuric, axit tarttric, axit p-toluensulfonic và axit tương tự. Được ưu tiên là axit xitric, axit bromhydric, axit clohydric, axit maleic, axit phosphoric, axit sulfuric, và axit tarttric.

Trong thực tế, các hợp chất theo sáng chế, hoặc các muối được dụng của nó, của sáng chế này có thể được kết hợp dưới dạng thành phần hoạt tính trong hỗn hợp trộn kỹ với chất mang được theo kỹ thuật tạo hợp chất được thông thường. Chất mang có thể có các dạng khác nhau phụ thuộc vào dạng chế phẩm mong muốn sử dụng, ví dụ, qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa (bao gồm trong tĩnh mạch). Như vậy, được phẩm theo sáng chế có thể được thể hiện dưới dạng đơn vị rời rạc thích hợp để dùng qua đường miệng như viên nang, viên nhộng hoặc viên nén mỗi viên có chứa lượng định trước của thành phần hoạt tính. Ngoài ra, được phẩm có thể được thể hiện dưới dạng bột, dưới dạng hạt, dưới dạng dung dịch, dưới dạng huyền phù trong chất lỏng chứa nước, dưới dạng chất lỏng không chứa nước, dưới dạng nhũ tương dầu trong nước hoặc dưới dạng nhũ tương nước trong dầu. Ngoài các dạng liều lượng thông thường nêu trên, các hợp chất theo sáng chế, và/hoặc (các) muối được dụng của nó, cũng có thể được dùng bằng phương pháp giải phóng có kiểm soát và/hoặc thiết bị vận chuyển. Các được phẩm có thể được điều chế theo bất kỳ phương pháp sản xuất thuốc nào. Nhìn chung, các phương pháp này bao gồm bước đưa thành phần hoạt tính kết hợp với chất mang mà cấu thành một hoặc nhiều thành phần cần thiết. Nhìn chung, được phẩm được điều chế bằng cách trộn đồng nhất và kỹ thành

phần hoạt tính với chất mang lỏng hoặc các chất mang rắn được chia nhỏ hoặc cả hai. Sản phẩm này sau đó có thể được tạo hình thông thường thành dạng mong muốn.

Như vậy, dược phẩm theo sáng chế này có thể bao gồm chất mang được dụng và hợp chất hoặc muối được dụng của các hợp chất theo sáng chế. Các hợp chất theo sáng chế, hoặc các muối được dụng của nó, cũng có thể được bao gồm trong dược phẩm kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất có hoạt tính điều trị khác. Chất mang được dụng được sử dụng có thể là, ví dụ, chất rắn, chất lỏng, hoặc chất khí. Các ví dụ về chất mang rắn bao gồm lactoza, tealba, sucroza, bột talc, gelatin, aga, pectin, acaxia, magie stearat, và axit stearic. Các ví dụ về các chất mang lỏng là sirô đường, dầu lạc, dầu ôliu, và nước. Các ví dụ về chất mang khí bao gồm cacbon dioxit và nitơ.

Trong việc bào chế dược phẩm đối với dạng liều lượng dùng qua đường miệng, có thể sử dụng môi trường được thông thường bất kỳ. Ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu, chất tạo hương, chất bảo quản, chất màu và chất tương tự có thể được sử dụng để tạo thành chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng như huyền phù, cồn ngọt và dung dịch; trong khi các chất mang như tinh bột, đường, xenluloza vi tinh thể, chất pha loãng, chất tạo hạt, chất bôi trơn, chất liên kết, chất làm phân rã, và chất tương tự có thể được sử dụng để tạo thành các chế phẩm rắn dùng qua đường miệng như bột, viên nang và viên nén. Do dễ sử dụng, viên nén và viên nang là các đơn vị liều lượng dùng qua đường miệng được ưu tiên nhờ đó chất mang được dụng dạng rắn được sử dụng. Một cách tùy chọn, viên nén có thể được bao theo kỹ thuật có nước hoặc không có nước tiêu chuẩn.

Viên nén chứa chế phẩm theo sáng chế có thể là được điều chế bằng cách nén hoặc đúc, một cách tùy chọn với một hoặc nhiều thành phần phụ trợ hoặc tá dược. Các viên nén được nén có thể được điều chế bằng cách nén, trong máy thích hợp, thành phần hoạt tính ở dạng chảy tự do như bột hoặc viên nén, một cách tùy chọn được trộn với chất gắn kết, chất bôi trơn, chất pha loãng trợ, chất có hoạt tính bề mặt hoặc chất làm phân tán. Viên nén được đúc có thể được tạo ra bằng cách đúc trong máy thích hợp, hỗn hợp của hợp chất dạng bột được làm ẩm với chất pha loãng lỏng trợ.

Dược phẩm theo sáng chế có thể có chứa hợp chất theo sáng chế (hoặc các muối dược dụng của nó) làm thành phần hoạt tính, chất mang dược dụng, và một cách tùy chọn một hoặc nhiều chất điều trị khác hoặc tá dược. Dược phẩm dùng ngay được này bao gồm các dược phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng, đường trực tràng, dùng khu trú, và ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong cơ, và trong tĩnh mạch), mặc dù đường dùng thích hợp nhất theo trường hợp được đưa ra bất kỳ sẽ tùy thuộc vào vật chủ cụ thể, và bản chất và mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh mà đối với tình trạng bệnh đó thành phần hoạt tính được sử dụng. Dược phẩm này có thể được thể hiện thông thường dưới dạng liều lượng đơn vị và được điều chế bằng bất kỳ các phương pháp đã biết trong lĩnh vực dược phẩm.

Dược phẩm theo sáng chế thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được điều chế dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù của hoạt chất trong nước. Chất hoạt động bề mặt thích hợp có thể bao gồm như, ví dụ, hydroxypropylxenluloza. Thể phân tán cũng có thể được điều chế trong glyxerol, polyetylen glycol lỏng, và các hỗn hợp của nó trong dầu. Ngoài ra, chất bảo quản có thể được bao gồm để ngăn ngừa sự phát triển có hại của vi sinh vật.

Dược phẩm theo sáng chế thích hợp dùng để tiêm bao gồm dung dịch hoặc thể phân tán chứa nước vô trùng. Ngoài ra, dược phẩm có thể ở dạng bột vô trùng để điều chế ngay tức thì dung dịch hoặc thể phân tán dùng để tiêm vô trùng này. Trong tất cả các trường hợp, dạng tiêm cuối cùng cần phải vô trùng và cần phải chảy được một cách hiệu quả để dễ sử dụng trong xy lanh. Dược phẩm này cần phải bền trong các điều kiện sản xuất và bảo quản; như vậy, tốt hơn là cần phải được bảo quản chống lại hoạt động lây nhiễm của các vi sinh vật như vi khuẩn và nấm. Chất mang có thể là dung môi hoặc môi trường phân tán có chứa, ví dụ, nước, etanol, polyol (ví dụ, glyxerol, propylen glycol và polyetylen glycol lỏng), dầu thực vật, và các hỗn hợp thích hợp của nó.

Dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng thích hợp để sử dụng tại chỗ như, ví dụ, sol khí, dạng kem, thuốc mỡ, thuốc lỏng, thuốc bột, nước súc miệng, nước súc họng, và dạng tương tự. Ngoài ra, dược phẩm có thể ở dạng thích hợp để sử dụng trong thiết bị dùng qua da. Các chế phẩm này có thể được điều chế, sử dụng hợp chất

theo sáng chế, hoặc các muối được dụng của nó, thông qua phương pháp xử lý thông thường. Để làm ví dụ, thuốc kem hoặc thuốc mỡ được điều chế bằng cách trộn vật liệu ưa nước và nước, cùng với khoảng 5% khối lượng đến khoảng 10% khối lượng của hợp chất, để tạo ra thuốc kem hoặc thuốc mỡ có tính nhất quán mong muốn.

Dược phẩm theo sáng chế này có thể là ở dạng thích hợp để dùng qua trực tràng trong đó chất mang là chất rắn. Tốt hơn là hỗn hợp tạo thành viên đạn dạng liều đơn vị. Chất mang thích hợp bao gồm bơ cacao và các nguyên liệu khác được sử dụng thông thường trong lĩnh vực. Các viên đạn có thể được tạo thành thuận tiện đầu tiên bằng cách trộn chế phẩm với (các) chất mang mềm hoặc nóng chảy sau đó làm lạnh và tạo hình trong khuôn đúc.

Ngoài thành phần chất mang nêu trên, dược phẩm được mô tả ở trên có thể bao gồm, khi cần, một hoặc nhiều thành phần chất mang khác như chất pha loãng, chất đệm, chất tạo hương, chất liên kết, chất có hoạt tính bề mặt, chất làm đặc, chất bôi trơn, chất bảo quản (bao gồm chất chống oxy hóa) và chất tương tự. Ngoài ra, các chất phụ trợ khác có thể được bao gồm để làm cho chế phẩm đáng tương với máu của người nhận được dự định. Dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, và/hoặc các muối được dụng của nó, cũng có thể được điều chế dưới dạng chất cô đặc bột hoặc dạng lỏng.

Lượng tiềm năng của chất chủ vận mGluR cần được sử dụng kết hợp với lượng hữu hiệu của hợp chất được bộc lộ được mong đợi nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 miligam trên một kilogam thể trọng trong một ngày (mg/kg/ngày) đến khoảng 100 mg/kg/ngày và được mong đợi là ít hơn so với khối lượng mà cần để tạo ra hiệu quả tương tự khi được dùng mà không có lượng hữu hiệu của hợp chất được bộc lộ. Lượng được ưu tiên của chất chủ vận mGluR được dùng đồng thời là có khả năng được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Trong các điều kiện điều trị mà cần làm tăng hoạt động của thụ thể hướng chuyển hóa glutamat thì mức liều lượng thích hợp nhìn chung sẽ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 500 mg trên một kg thể trọng của bệnh nhân trong một ngày và có thể được dùng một liều hoặc nhiều liều. Tốt hơn là, mức liều lượng sẽ nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến khoảng 250 mg/kg trong một ngày; tốt hơn là từ 0,5 đến

100 mg/kg trong một ngày. Mức liều lượng thích hợp có thể nằm trong khoảng từ 0,01 đến 250 mg/kg trong một ngày, khoảng từ 0,05 đến 100 mg/kg trong một ngày, hoặc khoảng từ 0,1 đến 50 mg/kg trong một ngày. Trong khoảng này, liều lượng có thể nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5, từ 0,5 đến 5,0 hoặc từ 5,0 đến 50 mg/kg trong một ngày. Để dùng qua đường miệng, dược phẩm tốt hơn là được cung cấp dưới 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 và 1000 miligam thành phần hoạt tính để điều chỉnh triệu chứng theo liều lượng của bệnh nhân cần điều trị. Hợp chất có thể được sử dụng theo chế độ từ 1 đến 4 lần trong một ngày, tốt hơn là một lần hoặc hai lần một ngày. Chế độ định lượng này có thể được điều chỉnh để tạo ra đáp ứng trị liệu tối ưu.

Tuy nhiên, được hiểu là mức liều lượng cụ thể đối với bệnh nhân cụ thể bất kỳ sẽ tùy thuộc vào nhiều yếu tố. Các yếu tố này bao gồm độ tuổi, thể trọng, tình trạng sức khỏe chung, giới tính, và chế độ ăn của bệnh nhân. Các yếu tố khác bao gồm thời gian và đường dùng, tốc độ bài tiết, kết hợp thuốc, và loại và mức độ nghiêm trọng của bệnh cụ thể đang điều trị.

Dược phẩm được bộc lộ có thể còn bao gồm các hợp chất có hoạt tính điều trị khác, mà thường được áp dụng trong việc điều trị các tình trạng bệnh lý nêu trên.

Cần hiểu rằng dược phẩm được bộc lộ có thể được điều chế từ các hợp chất được bộc lộ. Cũng cần hiểu rằng dược phẩm được bộc lộ có thể được sử dụng trong các phương pháp sử dụng được bộc lộ.

Dược bộc lộ thêm ở đây là dược phẩm chứa một hoặc nhiều chất làm tăng hiệu lực mGluR4 được bộc lộ và chất mang dược dụng.

Do vậy, dược phẩm theo sáng chế bao gồm dược phẩm có chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác, ngoài hợp chất theo sáng chế.

Hỗn hợp nêu trên bao gồm hỗn hợp của hợp chất được bộc lộ không chỉ với một hợp chất có hoạt tính khác, mà cả với hai hoặc nhiều hợp chất có hoạt tính khác. Tương tự, các hợp chất được bộc lộ có thể được sử dụng kết hợp với các dược chất khác mà được sử dụng trong việc ngăn ngừa, điều trị, kiểm soát, cải thiện hoặc làm

giảm nguy cơ của các bệnh hoặc các tình trạng bệnh mà các hợp chất được bộc lộ là hữu ích đối với các bệnh đó. Các dược chất khác này có thể được sử dụng, bằng đường dùng và với lượng được sử dụng thông thường cho mục đích đó, đồng thời hoặc lần lượt với hợp chất theo sáng chế. Khi hợp chất theo sáng chế được sử dụng đồng thời với một hoặc nhiều dược chất khác, thì dược phẩm chứa các dược chất khác này ngoài hợp chất theo sáng chế là được ưu tiên. Do vậy, dược phẩm theo sáng chế bao gồm dược phẩm mà cũng có chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác, ngoài hợp chất theo sáng chế.

Tỷ lệ khối lượng giữa hợp chất theo sáng chế với thành phần hoạt tính thứ hai có thể được thay đổi và sẽ tùy thuộc vào liều hữu hiệu của mỗi thành phần. Nhìn chung, liều hữu hiệu của mỗi thành phần sẽ được sử dụng. Như vậy, ví dụ, khi hợp chất theo sáng chế được kết hợp với một chất khác, thì tỷ lệ khối lượng giữa hợp chất theo sáng chế với chất còn lại thông thường sẽ nằm trong khoảng từ khoảng 1000:1 đến khoảng 1:1000, tốt hơn là nằm trong khoảng từ khoảng 200:1 đến khoảng 1:200. Hỗn hợp của hợp chất theo sáng chế và các thành phần hoạt tính khác nhìn chung sẽ nằm trong khoảng nêu trên, nhưng trong mỗi trường hợp, liều hữu hiệu của mỗi thành phần hoạt tính cần được sử dụng.

Trong hỗn hợp này, hợp chất theo sáng chế và các thành phần hoạt tính khác có thể được sử dụng riêng hoặc trong hỗn hợp. Ngoài ra, việc sử dụng một thành phần có thể là trước, đồng thời với, hoặc sau khi dùng (các) chất khác.

Do vậy, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các chất khác mà được biết là có lợi trong các hướng dẫn của sáng chế hoặc các dược chất khác mà tác động đến các thụ thể hoặc các enzym mà hoặc là làm tăng hiệu quả, độ an toàn, sự thuận tiện, hoặc là làm giảm tác dụng phụ không mong muốn hoặc độc tính của các hợp chất được bộc lộ. Hợp chất theo sáng chế và chất còn lại có thể được dùng đồng thời, hoặc trong trị liệu đồng thời hoặc trong hỗn hợp cố định.

Theo một khía cạnh, hợp chất có thể được sử dụng kết hợp với chất chống Alzheimer, chất ức chế beta-secretaza, chất ức chế gama-secretaza, chất ức chế HMG-CoA reductaza, NSAIDS (thuốc kháng viêm không có steroid) bao gồm ibuprofen, vitamin E, và các kháng thể kháng amyloid. Theo một khía cạnh khác, hợp

chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với thuốc giảm đau, thuốc ngủ, chất chống lo âu, chất chống loạn tâm thần, chất chống lo âu, xyclopyrrolon, imidazopyridin, pyrazolopyrimidin, thuốc an thần thứ yếu, các chất chủ vận và chất đối kháng melatonin, chất gây tiết melatonin, benzodiazepin, barbiturat, chất đối kháng 5HT-2, và chất tương tự, như: adinazolam, allobarbitol, alonimid, alprazolam, amisulpride, amitriptylin, amobarbital, amoxapin, aripiprazol, bentazepam, benzoctamin, brotizolam, bupropion, busprion, butabarbital, butalbital, capuride, carbochloral, chloral betain, chloral hydrat, clomipramin, clonazepam, cloperidon, clorazepat, chlordiazepoxide, clorethar, chlorpromazin, clozapin, cyprazepam, desipramin, dexclamol, diazepam, dichloralphenazon, divalproex, diphenhydramin, doxepin, estazolam, ethchlorvynol, etomidat, fenobam, flunitrazepam, flupentixol, fluphenazin, flurazepam, fluvoxamin, fluoxetin, fosazepam, glutethimide, 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, sertraline, suproclon, temazepam, thioridazin, thiothixen, tracazolat, tranlycypromain, trazodon, triazolam, trepipam, trixetamit, triclofos, trifluoperazin, trimetozin, trimipramin, uldazepam, venlafaxin, zaleplon, ziprasidon, zolazepam, Zolpidem, và các muối của nó, và hỗn hợp của nó, và chất tương tự, hoặc hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với sử dụng phương pháp vật lý như với trị liệu bằng ánh sáng hoặc kích thích bằng điện.

Theo một khía cạnh khác, hợp chất có thể được sử dụng kết hợp với levodopa (có hoặc không có chất ức chế decarboxylaza ngoại não chọn lọc như carbidopa hoặc benserazide), chất chống tiết cholin như biperiden (một cách tùy chọn dưới dạng muối hydroclorua hoặc lactat của nó) và trihexyphenidyl (benzhexol) hydroclorua, chất ức chế COMT như entacapone, 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 như alantemol, bromocriptin, fenoldopam, lisuride, naxagolide, pergolide và pramipexol.

Sẽ đánh giá được rằng chất chủ vận dopamin có thể ở dạng muối được dụng, ví dụ, alentemol hydrobromua, bromcriptin mesylat, fenoldopam mesylat, naxagolide hydroclorua và pergolide mesylat. Lisuride và pramipexol thường được sử dụng ở dạng không phải dạng muối.

Theo một khía cạnh khác, hợp chất có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất từ các lớp phenothiazin, thioxanten, dibenzazepin dị vòng, butyrophenon, diphenylbutylpiperidin và indolon của chất an thần. Các ví dụ thích hợp về phenothiazin bao gồm chlorpromazin, mesoridazin, thioridazin, axetophenazin, fluphenazin, perphenazin và trifluoperazin. Các ví dụ thích hợp về các thioxanten bao gồm chlorprothixen và thiothixen. Ví dụ về dibenzazepin là clozapine. Ví dụ về butyrophenon là haloperidol. Ví dụ về diphenylbutylpiperidin là pimozide. Ví dụ về indolon là molindolon. Các chất an thần khác bao gồm loxapin, sulpiride và risperidon. Sẽ đánh giá được rằng các chất an thần khi được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng muối được dụng, ví dụ, chlorpromazin hydroclorua, mesoridazin besylat, thioridazin hydroclorua, axetophenazin maleat, fluphenazin hydroclorua, flurphenazin enathat, fluphenazin decanoat, trifluoperazin hydroclorua, thiothixen hydroclorua, haloperidol decanoat, loxapin suxinat và molindon hydroclorua. Perphenazin, chlorprothixen, clozapin, haloperidol, pimozide và risperidon thường được sử dụng ở dạng không phải dạng muối. Như vậy, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với axetophenazin, alentemol, aripiprazol, amisulpride, benzhexol, bromcriptin, biperiden, chlorpromazin, chlorprothixen, clozapin, diazepam, fenoldopam, fluphenazin, haloperidol, levodopa, levodopa với benserazid, levodopa với carbidopa, lisuride, loxapin, mesoridazin, molindolon, naxagolide, olanzapin, pergolide, perphenazin, pimozide, pramipexol, quetiapin, risperidon, sulpiride, tetrabenazin, trihexyphenidyl, thioridazin, thiothixen, trifluoperazin hoặc ziprasidon.

Theo một khía cạnh, hợp chất có thể được sử dụng kết hợp với chất chống trầm cảm hoặc chất chống lo âu, bao gồm các chất ức chế sự tái hấp thu norepinephrin (bao gồm ba vòng amin bậc ba và ba vòng amin bậc hai), các chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRI), các chất ức chế monoamin oxidaza (MAOI), các chất ức chế thuận nghịch của monoamin oxidaza (RIMA), các chất ức chế tái hấp thu

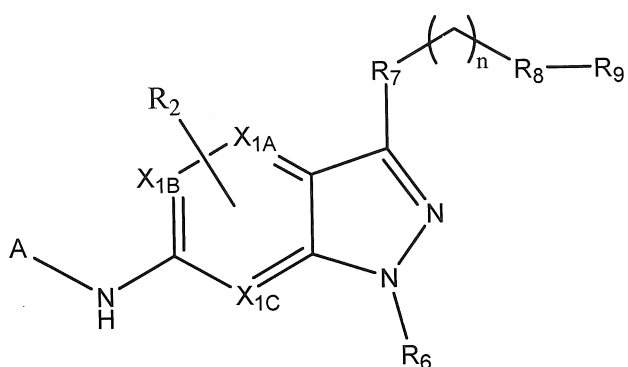
serotonin và noradrenalin (SNRI), các chất đối kháng yếu tố giải phóng corticotropin (CRF), chất đối kháng thụ thể α -adreno, chất đối kháng thụ thể neurokinin-1, chất chống trầm cảm không điển hình, benzodiazepin, các chất chủ vận hoặc chất đối kháng 5-HT_{1A}, đặc biệt là các chất chủ vận một phần 5-HT_{1A}, và các chất đối kháng yếu tố giải phóng corticotropin (CRF). Các chất cụ thể bao gồm: amitriptylin, clomipramin, doxepin, imipramin và trimipramin; amoxapin, desipramin, maprotilin, nortriptylin và protriptylin; fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin và sertraline; isocarboxazid, phenelzin, tranilcypromin và selegilin; moclobemide: venlafaxin; duloxetine; aprepitant; bupropion, lithi, nefazodon, trazodon và viloxazin; alprazolam, chlordiazepoxide, clonazepam, chlorazepat, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam và prazepam; buspiron, flesinoxan, gepiron và ipsapiron, và các muối được dùng của chúng.

Trong việc điều trị các tình trạng bệnh mà cần làm tăng hiệu lực hoạt động của mGluR4 mức liều lượng thích hợp thông thường sẽ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 500 mg trên một kg thể trọng của bệnh nhân trong một ngày mà có thể được dùng một liều hoặc nhiều liều. Tốt hơn là, mức liều lượng sẽ nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến khoảng 250 mg/kg trong một ngày; tốt hơn là khoảng từ khoảng 0,5 đến khoảng 100 mg/kg trong một ngày. Mức liều lượng thích hợp có thể nằm trong khoảng từ 0,01 đến 250 mg/kg trong một ngày, khoảng từ 0,05 đến 100 mg/kg trong một ngày, hoặc khoảng từ 0,1 đến 50 mg/kg trong một ngày. Trong khoảng này, liều lượng này có thể nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5, từ 0,5 đến 5 hoặc từ 5 đến 50 mg/kg trong một ngày. Để dùng qua đường miệng, các dược phẩm tốt hơn là 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, và 1000 miligam thành phần hoạt tính để điều chỉnh triệu chứng của liều lượng cho bệnh nhân cần điều trị. Các hợp chất có thể được dùng theo chế độ từ 1 đến 4 lần trong một ngày, tốt hơn là một lần hoặc hai lần trong một ngày. Chế độ liều lượng này có thể được điều chỉnh để tạo ra đáp ứng trị liệu tối ưu. Tuy nhiên, sẽ được hiểu rằng mức liều lượng cụ thể và số lần dùng liều đối với bệnh nhân cụ thể bất kỳ có thể thay đổi và sẽ tùy thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, độ ổn định chuyển hóa và độ dài tác dụng của hợp chất đó, độ tuổi,

thể trọng, tình trạng sức khỏe chung, giới tính, chế độ ăn, cách dùng và thời gian dùng, tốc độ bài tiết, kết hợp thuốc, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh cụ thể, và vật chủ trải qua trị liệu.

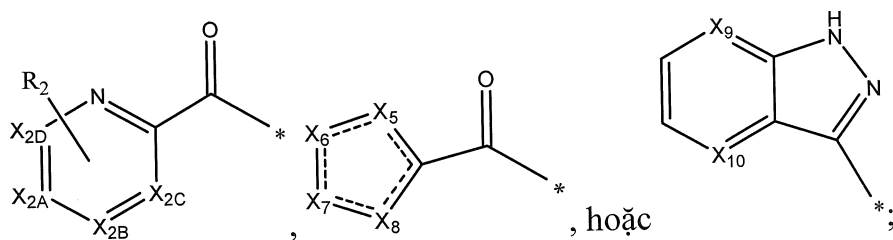
Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất được bộc lộ ở đây hoặc muối được dụng của nó hoặc dẫn xuất được dụng của nó; và chất mang được dụng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có cấu trúc được thể hiện bằng công thức dưới đây:



trong đó:

A được chọn từ



X_{1A} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1B} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1C} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{2A} : CH, CR_1 , N, NH_2 ;

X_{2B} : CH, CR_1 , N, NH_2 ;

X_{2C} : CH, CR_1 , N, NH_2 ;

X_{2D} : CH, CR_1 ;

X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , hoặc N;

X_6 : CH, CR_1 , S, NH, hoặc N;

X_7 : CH, CR_1 , hoặc NH, N;

X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, hoặc O;

X_9 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{10} : CH, CR_1 , hoặc N;

mỗi R_1 là độc lập và được chọn từ H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

mỗi R_2 là độc lập và được chọn từ H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

R_3 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_4 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_5 được chọn từ H, hoặc alkyl;

R_6 là H, CH_3 hoặc CD_3 ;

R_7 là O hoặc $-CO-$;

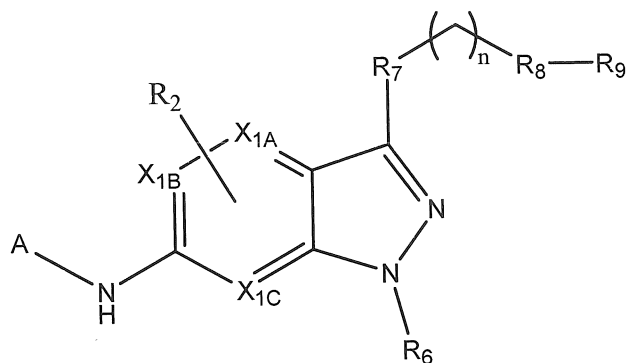
R_8 là liên kết, alkyl, $-NH-$, $-O-$, alkyl-O-;

R_9 được thế hoặc không được thế và được chọn từ H, heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, dị vòng chứa oxy, xycloalkyl, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , alkyl, CH_3 ,

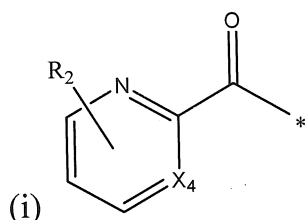
n là 0-6;

trong đó mỗi heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, khi được chọn, có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau đây: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy; hoặc muối được dụng của chúng hoặc dẫn xuất được dụng của chúng; và chất mang được dụng.

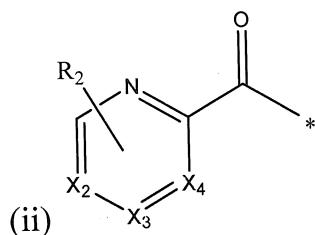
Sáng chế cũng bộc lộ được phẩm chứa hợp chất có công thức dưới đây:



trong đó A là:

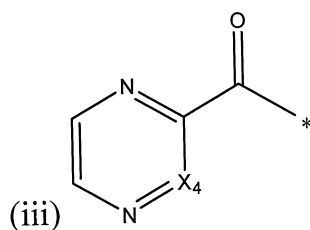


; trong đó X₄ là CH, hoặc CR₁; và R₁ là NH₂, F, hoặc OH; hoặc



; trong đó X₂: CH, hoặc CR₁; X₃: CH, hoặc CR₁; X₄: CH, hoặc CR₁; và

R₁ độc lập là CH₃, F, Cl, NH₂, hoặc OH; hoặc



; trong đó X₄: CH, hoặc CR₁; và R₁ NH₂, hoặc OH;

hoặc muối được dụng của chúng hoặc dẫn xuất được dụng của chúng; và chất mang được dụng.

D. Phương pháp sử dụng hợp chất và dược phẩm

mGluR4 thuộc họ phụ mGluR nhóm III và chủ yếu nằm ở vùng trước khớp thần kinh trong hệ thần kinh trung ương ở đó nó có chức năng như là thụ thể tự động

và thụ thể khác loại để điều tiết sự giải phóng của cả GABA và glutamat. Ngoài ra, mGluR4 cũng được biểu hiện ở mức thấp trong một số vùng sau synap. mGluR4 được biểu hiện trong hầu hết các vùng của não, cụ thể là trong các noron được biết là đóng vai trò chính trong các chức năng dưới đây của CNS:

- a) học tập và ghi nhớ;
- b) điều tiết sự chuyển động chủ động và các chức năng vận động khác;
- c) học vận động;
- d) phản ứng xúc cảm;
- e) hình thành thói quen, bao gồm các nhiệm vụ lặp đi lặp lại và duy trì tiếp diễn thông qua quá trình xử lý;
- f) hệ thống khen thưởng;
- g) thị giác và khứu giác;
- h) chức năng tiểu não;
- i) ăn và điều chỉnh hormone dưới đồi; và
- j) ngủ và tỉnh.

Như vậy, mGluR4 đóng vai trò chính trong sự điều biến các bệnh liên quan đến CNS, các hội chứng và các bệnh hoặc tình trạng bệnh không liên quan đến CNS, tương tự, ví dụ,

- a) bệnh Parkinson, hội chứng Parkinson, và các rối loạn khác đi kèm với mất vận động hoặc vận động chậm;
- b) loạn trương lực cơ;
- c) bệnh Huntington và các rối loạn khác đi kèm với sự chuyển động không chủ động và loạn vận động;
- d) hội chứng Tourette và rối loạn tic có liên quan;
- e) rối loạn xung lực/cưỡng bức và các rối loạn hành vi duy trì tiếp diễn khác;
- f) rối loạn do nghiện (bao gồm nghiện ma túy, rối loạn ăn uống), và

- g) bệnh tâm thần phân liệt và các rối loạn tâm thần khác;
- h) rối loạn căng thẳng sau chấn thương;
- i) rối loạn lo âu;
- j) ảnh hưởng vận động sau khi dùng rượu hoặc các rối loạn vận động do ma túy gây ra khác;
- k) sự câu thúc số phận thần kinh và sự sống sót neuron thần kinh;
- l) bệnh động kinh;
- m) các bệnh ung thư nhất định, ví dụ, u nguyên tủy bào;
- n) tiểu đường typ 2, và/hoặc các rối loạn chuyển hóa khác; và
- o) chất tăng cường/che mùi vị.

Các hợp chất được bộc lộ có thể hoạt động như chất tăng hiệu lực hoạt động của thụ thể hướng chuyển hóa glutamat (mGluR4). Do đó, theo một khía cạnh, các hợp chất được bộc lộ có thể được dùng để điều trị một hoặc nhiều rối loạn đi kèm với mGluR4 mà dẫn đến sự loạn chức năng ở động vật có vú.

Các hợp chất được bộc lộ có thể được sử dụng dưới dạng các chất đơn hoặc kết hợp với một hoặc nhiều dược chất khác trong việc điều trị, ngăn ngừa, kiểm soát, cải thiện hoặc làm giảm nguy cơ của các bệnh, các rối loạn và các tình trạng bệnh nêu trên mà các hợp chất có công thức I hoặc các dược chất khác có tác dụng đối với các bệnh đó, trong đó sự kết hợp các dược chất cùng nhau là an toàn hơn và hiệu quả hơn so với dùng chỉ một loại dược chất. Các dược chất còn lại có thể được sử dụng bằng đường dùng và lượng thông thường được sử dụng do đó, đồng thời hoặc lần lượt với hợp chất được bộc lộ. Khi hợp chất được bộc lộ được sử dụng đồng thời với một hoặc nhiều dược chất khác, thì dược phẩm ở dạng liều lượng đơn vị chứa các dược chất này và hợp chất được bộc lộ là được ưu tiên. Tuy nhiên, liệu pháp kết hợp cũng có thể được sử dụng theo kiểu chồng lên nhau. Cũng được thấy rằng hỗn hợp của một hoặc nhiều thành phần hoạt tính và hợp chất được bộc lộ sẽ hữu hiệu hơn so với chỉ dùng một loại dược chất.

1. Phương pháp điều trị

Các hợp chất được mô tả ở đây là hữu ích để điều trị, ngăn ngừa, cải thiện, kiểm soát hoặc làm giảm nguy cơ của các rối loạn thần kinh và tâm thần đi kèm với loạn chức năng glutamat. Như vậy, sáng chế mô tả 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 bộc lộ; ít nhất một dược phẩm được bộc lộ; và/hoặc ít nhất một sản phẩm được bộc lộ với liều lượng và lượng hữu hiệu để điều trị rối loạn ở đối tượng.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị một hoặc nhiều rối loạn thần kinh và tâm thần đi kèm với loạn chức năng glutamat ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng dùng ít nhất một hợp chất được bộc lộ; ít nhất một dược phẩm được bộc lộ; và/hoặc ít nhất một sản phẩm được bộc lộ với liều lượng và lượng hữu hiệu để điều trị rối loạn ở đối tượng.

Các ví dụ về các rối loạn đi kèm với loạn chức năng glutamat bao gồm: các rối loạn thần kinh và tâm thần cấp tính và mạn tính như thiếu hụt của não bộ sau khi phẫu thuật bắc cầu động mạch vành và cấy ghép, đột quỵ, thiếu máu cục bộ não, chấn thương tủy sống, chấn thương đầu, giảm oxy không khí thở vào chu sinh, ngừng tim, tổn thương noron, bệnh sa sút trí tuệ (bao gồm bệnh sa sút trí tuệ do bệnh AIDS gây ra), bệnh Alzheimer, chứng múa giật Huntington, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh xơ cứng rải rác, tổn thương mắt, bệnh võng mạc, các rối loạn nhận thức, bệnh Parkinson tự phát hoặc do thuốc gây ra, co thắt cơ và các rối loạn đi kèm với tình trạng co cứng cơ bao gồm tình trạng run, bệnh động kinh, hội chứng rối loạn phổ tự kỷ, thiếu năng trí tuệ, chứng co giật, bệnh nhức nửa đầu (bao gồm bệnh nhức đầu vì nhức nửa đầu), tiểu tiện không tự chủ, tình trạng dung nạp chất, tập tính nghiện, bao gồm từ nghiện ma túy đến các chất (bao gồm thuốc phiện, nicotin, các sản phẩm từ thuốc lá, rượu, các benzodiazepin, cocain, thuốc giảm đau, thuốc ngủ, v.v.), các hội chứng đi kèm với cai nghiện các chất này (bao gồm các chất như thuốc phiện, nicotin, các sản phẩm từ thuốc lá, rượu, các benzodiazepin, cocain, thuốc giảm đau, thuốc ngủ, v.v.), bệnh béo phì, bệnh loạn tâm thần, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh lo âu (bao gồm rối loạn lo âu lan tỏa, rối loạn hoảng sợ, và rối loạn ám ảnh cưỡng bức), rối loạn tâm trạng (bao gồm trầm cảm, bệnh hưng cảm, các rối loạn lưỡng cực), đau dây thần

kinh sinh ba, mất khả năng nghe, ù tai, sự thoái hoá điểm vàng của mắt, nôn, phù não, đau (bao gồm các tình trạng đau cấp tính và mạn tính, đau dữ dội, đau khó chữa, đau do bệnh thần kinh, và đau sau chấn thương), loạn vận động muện, các rối loạn về giấc ngủ (bao gồm chứng ngủ rũ), rối loạn tăng động giảm chú ý, rối loạn cư xử, bệnh tiêu đường và các rối loạn chuyển hóa khác, thay đổi vị, và bệnh ung thư.

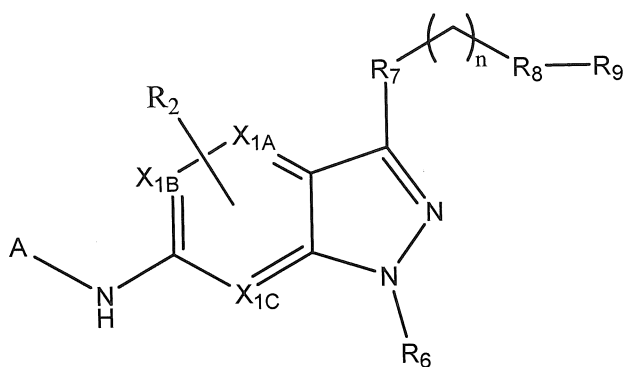
Rối loạn lo âu mà có thể được điều trị hoặc ngăn ngừa nhờ các chế phẩm được bộc lộ ở đây bao gồm rối loạn lo âu lan tỏa, rối loạn hoảng sợ, và rối loạn ám ảnh cưỡng bức. Các tập tính nghiện bao gồm từ nghiện ma túy đến các chất (bao gồm thuốc phiện, nicotin, các sản phẩm từ thuốc lá, rượu, benzodiazepin, cocain, thuốc giảm đau, thuốc ngủ, v.v.), các hội chứng đi kèm với cai nghiện các chất này (bao gồm các chất như thuốc phiện, nicotin, các sản phẩm từ thuốc lá, rượu, benzodiazepin, cocain, thuốc giảm đau, thuốc ngủ, v.v.) và tình trạng dung nạp chất.

Như vậy, theo một số khía cạnh của phương pháp được mô tả, rối loạn là các rối loạn sa sút trí tuệ, mê sảng, rối loạn trí nhớ, suy giảm nhận thức liên quan tuổi tác, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh loạn tâm thần bao gồm bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn dạng phân liệt, rối loạn phân liệt cảm xúc, rối loạn hoang tưởng, rối loạn tâm thần ngắn hạn, rối loạn liên quan đến chất, các rối loạn vận động, tự kỷ, thiếu năng trí tuệ, bệnh động kinh, chứng múa giật, đau, bệnh nhức nửa đầu, bệnh đái tháo đường, loạn trương lực cơ, bệnh béo phì, rối loạn ăn uống, phù não, rối loạn ngủ, chứng ngủ rũ, lo âu, rối loạn tình cảm, các cơn hoảng loạn, trầm cảm đơn cực, rối loạn lưỡng cực, trầm cảm loạn tâm thần.

Cũng được mô tả là phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lo âu, bao gồm: cho đối tượng dùng ít nhất một hợp chất được bộc lộ; ít nhất một dược phẩm được bộc lộ; và/hoặc ít nhất một sản phẩm được bộc lộ với liều lượng và lượng hữu hiệu để điều trị rối loạn ở đối tượng. Hiện nay, bản xuất bản lần thứ tư của Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), đề xuất dụng cụ chẩn đoán bao gồm bệnh lo âu và các rối loạn có liên quan. Các bệnh này bao gồm: rối loạn hoảng sợ có kèm theo hoặc không kèm theo chứng sợ khoảng rộng, chứng sợ khoảng rộng mà không có tiền sử về rối loạn hoảng sợ, ám ảnh sợ cụ thể, ám ảnh sợ xã hội, rối loạn xung lực cưỡng

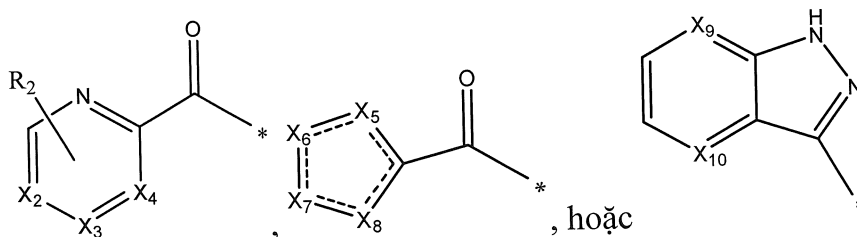
bức, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, rối loạn căng thẳng cấp tính, rối loạn lo âu lan tỏa, rối loạn lo âu do tình trạng sức khỏe nói chung, rối loạn lo âu do chất gây ra và rối loạn lo âu khác không được chỉ ra cụ thể.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp điều trị loạn chức năng dẫn truyền thần kinh và các tình trạng bệnh khác đi kèm với hoạt động của mGluR4 ở động vật có vú bao gồm bước cho động vật có vú dùng ít nhất một hợp chất theo sáng chế ở liều lượng và lượng hữu hiệu để điều trị loạn chức năng ở động vật có vú. Theo các phương án nhất định, hợp chất có cấu trúc được thể hiện bằng công thức dưới đây:



trong đó:

A được chọn từ



X_{1A}: CH, CR₁, hoặc N;

X_{1B}: CH, CR₁, hoặc N;

X_{1C}: CH, CR₁, hoặc N;

X₂: CH, CR₁, hoặc N;

X₃: CH, CR₁, hoặc N;

X₄: CH, CR₁, hoặc N;

X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , hoặc N;

X_6 : CH, CR_1 , S, NH, hoặc N;

X_7 : CH, CR_1 , hoặc NH, N;

X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, hoặc O;

X_9 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{10} : CH, CR_1 , hoặc N;

mỗi R_1 là độc lập và được chọn từ H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

mỗi R_2 tùy ý có mặt, độc lập và được chọn từ H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

R_3 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_4 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_5 được chọn từ H, hoặc alkyl;

R_6 là H, CH_3 hoặc CD_3 ;

R_7 là O hoặc $-CO-$;

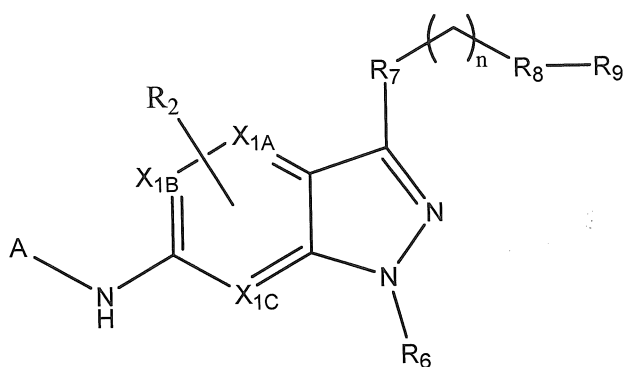
R_8 là liên kết, alkyl, $-NH-$, $-O-$, alkyl-O-;

R_9 được thế hoặc không được thế và được chọn từ H, heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, dị vòng chứa oxy, xycloalkyl, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , alkyl, CH_3 ,

n là 0-6;

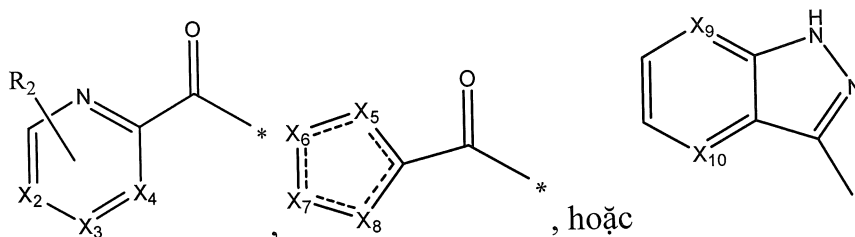
trong đó mỗi heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, khi được chọn, có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau đây: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy; hoặc muối được dựng của chúng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp tăng hiệu lực hoạt động của mGluR4 ở đối tượng bao gồm bước dùng cho đối tượng ít nhất một hợp chất theo sáng chế ở liều lượng và lượng hữu hiệu để điều trị loạn chức năng ở động vật có vú. Theo các phương án nhất định, hợp chất có cấu trúc được thể hiện bằng công thức dưới đây:



trong đó:

A được chọn từ



X_{1A} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1B} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1C} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_2 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_3 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_4 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , hoặc N;

X_6 : CH, CR_1 , S, NH, hoặc N;

X_7 : CH, CR_1 , hoặc NH, N;

X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, hoặc O;

X₉: CH, CR₁, hoặc N;

X₁₀: CH, CR₁, hoặc N;

mỗi R₁ là độc lập và được chọn từ H, D, OH, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, halogen, F, alkyl, Me, CD₃, xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

mỗi R₂ tùy ý có mặt, độc lập và được chọn từ H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD₃, xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

R₃ được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R₄ được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R₅ được chọn từ H, hoặc alkyl;

R₆ là H, CH₃ hoặc CD₃;

R₇ là O hoặc -CO-;

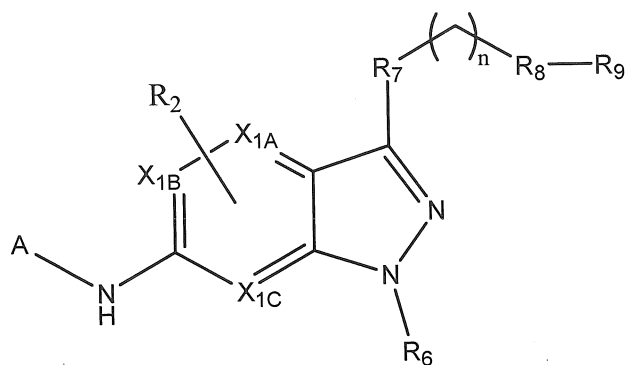
R₈ là liên kết, alkyl, -NH-, -O-, alkyl-O-;

R₉ được thế hoặc không được thế và được chọn từ H, heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, dị vòng chứa oxy, xycloalkyl, CD₃, CF₂, CD₂-CH₃, alkyl, CH₃,

n là 0-6;

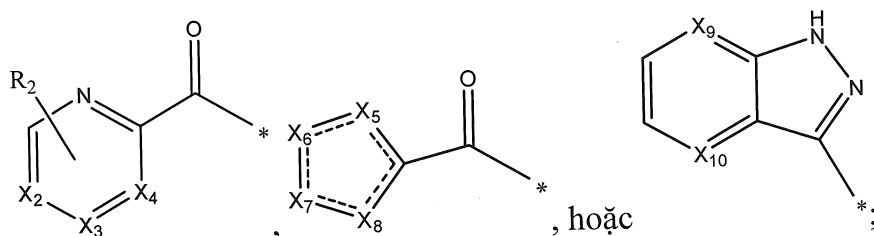
trong đó mỗi heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, khi được chọn, có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau đây: H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD₃, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy; hoặc muối được dụng của chúng; ở liều lượng và lượng hữu hiệu để tăng hiệu lực hoạt động của thụ thể mGluR4 ở đối tượng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp tăng hiệu lực hoạt động của mGluR4 trong ít nhất một tế bào bao gồm bước cho ít nhất một tế bào tiếp xúc với ít nhất một hợp chất có cấu trúc được thể hiện bằng công thức dưới đây:



trong đó:

A được chọn từ



X_{1A} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1B} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1C} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_2 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_3 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_4 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , hoặc N;

X_6 : CH, CR_1 , S, NH, hoặc N;

X_7 : CH, CR_1 , hoặc NH, N;

X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, hoặc O;

X_9 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{10} : CH, CR_1 , hoặc N;

mỗi R_1 là độc lập và được chọn từ H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

mỗi R_2 tùy ý có mặt, độc lập và được chọn từ H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

R_3 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_4 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_5 được chọn từ H, hoặc alkyl;

R_6 là H, CH_3 hoặc CD_3 ;

R_7 là O hoặc $-CO-$;

R_8 là liên kết, alkyl, $-NH-$, $-O-$, alkyl-O-;

R_9 được thế hoặc không được thế và được chọn từ H, heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, dị vòng chứa oxy, xycloalkyl, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , alkyl, CH_3 ,

n là 0-6;

trong đó mỗi heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, khi được chọn, có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau đây: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy; hoặc muối được dụng của chúng, ở lượng hữu hiệu để tăng hiệu lực hoạt động của thụ thể mGluR4 trong ít nhất một tế bào.

Theo các khía cạnh nhất định, đối tượng, ví dụ, động vật có vú hoặc người, được chẩn đoán bị loạn chức năng trước bước dùng. Theo các khía cạnh khác, phương pháp được bộc lộ có thể còn bao gồm thêm bước xác định đối tượng, ví dụ, động vật có vú hoặc người, cần điều trị loạn chức năng. Theo các khía cạnh khác, đối tượng, ví dụ, động vật có vú hoặc người, được chẩn đoán cần làm tăng hiệu lực hoạt động của thụ thể mGluR4 trước bước dùng. Theo các khía cạnh khác, phương pháp được bộc lộ có thể còn bao gồm thêm bước xác định đối tượng, ví dụ, động vật có vú hoặc

người, cần làm tăng hiệu lực hoạt động của thụ thể mGluR4. Theo các khía cạnh khác, tế bào (ví dụ, tế bào động vật có vú hoặc tế bào người) đã được phân lập từ đối tượng, ví dụ, động vật có vú hoặc người, trước bước tiếp xúc. Theo các khía cạnh khác, bước tiếp xúc là thông qua bước dùng cho đối tượng, ví dụ, động vật có vú hoặc người.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp tăng hiệu lực hoạt động của mGluR4 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 ở lượng hữu hiệu để tăng hiệu lực hoạt động của thụ thể mGluR4 trong ít nhất một tế bào.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp tăng hiệu lực hoạt động của mGluR4 ở đối tượng bao gồm bước dùng cho đối tượng lượng cho hiệu quả điều trị của ít nhất một hợp chất được bộc lộ ở liều lượng và lượng hữu hiệu để tăng hiệu lực hoạt động của thụ thể mGluR4 ở đối tượng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị rối loạn liên quan đến loạn chức năng dẫn truyền thần kinh mGluR4 hoặc tình trạng bệnh khác ở động vật có vú bao gồm bước cho động vật có vú dùng ít nhất một hợp chất được bộc lộ ở liều lượng và lượng hữu hiệu để điều trị rối loạn ở động vật có vú.

Các hợp chất được bộc lộ có thể được dùng để điều trị một loạt các rối loạn thần kinh và tâm thần và các tình trạng bệnh khác đi kèm với loạn chức năng glutamat. Các ví dụ không giới hạn về các bệnh này bao gồm rối loạn chuyển động, bao gồm các hội chứng mất vận động và cứng bất động (bao gồm bệnh Parkinson), loạn trương lực cơ, bệnh động kinh, chứng múa giật, bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh sa sút trí tuệ, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh Alzheimer, bệnh Pick, bệnh Creutzfeldt-Jakob, rối loạn phổ tự kỷ, thiếu năng trí tuệ, đau, chứng nhức nửa đầu, tiểu đường, béo phì và rối loạn ăn uống, các rối loạn về giấc ngủ bao gồm chứng ngủ rũ, và bệnh lo âu hoặc rối loạn tình cảm, bao gồm rối loạn lo âu tan tóa, các cơn hoảng loạn, trầm cảm đơn cực, rối loạn lưỡng cực, trầm cảm loạn tâm thần, và các rối loạn có liên quan, các rối loạn nhận thức bao gồm bệnh sa sút trí tuệ (đi kèm với bệnh Alzheimer, chứng thiếu máu cục bộ, chấn thương, đột quỵ, bệnh HIV, bệnh Parkinson, bệnh Huntington và các điều kiện y tế chung khác hoặc nghiện chất), mê sảng, rối loạn trí nhớ, suy giảm nhận thức liên quan tuổi tác,

bệnh tâm thần phân liệt hoặc bệnh loạn tâm thần bao gồm bệnh tâm thần phân liệt (bệnh hoang tưởng, thiếu tổ chức, giảm trương lực hoặc không biệt hóa), rối loạn dạng phân liệt, rối loạn phân liệt cảm xúc, rối loạn hoang tưởng, rối loạn tâm thần ngắn hạn, rối loạn liên quan đến chất, bệnh ung thư và viêm (bao gồm MS). Trong số các rối loạn nêu trên, việc điều trị bệnh Parkinson, rối loạn chuyển động, rối loạn nhận thức, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh béo phì và đau là đặc biệt quan trọng.

Theo một khía cạnh, các hợp chất được bộc lộ có thể được sử dụng để điều trị, hoặc có thể là thành phần của dược phẩm được sử dụng để điều trị rối loạn chuyển động. Như vậy, được bộc lộ ở đây trong phương pháp điều trị rối loạn chuyển động, gồm bước cho động vật có vú cần điều trị dùng ít nhất một hợp chất với liều lượng và lượng hữu hiệu để điều trị rối loạn ở động vật có vú, trong đó rối loạn này được chọn từ bệnh Parkinson, bệnh Huntington, loạn trương lực cơ, bệnh Wilson, chứng múa giật, mất điều hòa, chứng múa vung, chứng ngồi, nằm không yên, múa vờn, vận động chậm, cứng nhắc, mất thăng bằng cơ thể, bệnh xơ cứng rải rác, mất điều hòa di truyền như mất điều hòa Friedreich, bệnh Machado-Joseph, mất điều hòa tủy sống-tiểu não, hội chứng Tourette và các rối loạn tic khác, run vô căn, chứng liệt não, đột quỵ, bệnh não, và trúng độc.

Theo một khía cạnh khác, các hợp chất được bộc lộ có thể được sử dụng để điều trị, hoặc có thể là thành phần của dược phẩm được sử dụng để điều trị các rối loạn nhận thức. Như vậy, được bộc lộ ở đây trong phương pháp điều trị rối loạn nhận thức, bao gồm bước cho động vật có vú cần điều trị dùng ít nhất một hợp chất với liều lượng và lượng hữu hiệu để điều trị rối loạn ở động vật có vú, trong đó rối loạn này được chọn từ bệnh sa sút trí tuệ (đi kèm với bệnh Alzheimer, chứng thiếu máu cục bộ, chấn thương, đột quỵ, bệnh HIV, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, thiếu năng trí tuệ, tự kỷ và các tình trạng y tế chung khác hoặc nghiện chất), con mê sảng, rối loạn trí nhớ và suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi tác. Bản xuất bản lần thứ tư (có sửa đổi) của Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) đề xuất dụng cụ chẩn đoán đối với các rối loạn nhận thức bao gồm bệnh sa sút trí tuệ (đi kèm với bệnh Alzheimer, chứng thiếu máu cục bộ, chấn thương, đột quỵ, bệnh HIV, bệnh

Parkinson, bệnh Huntington và các điều kiện y tế chung khác hoặc nghiện chất), cơn mê sảng, rối loạn trí nhớ và suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi tác.

Theo một khía cạnh khác, các hợp chất được bộc lộ có thể được sử dụng để điều trị, hoặc có thể là thành phần của dược phẩm được sử dụng cho rối loạn thoái hóa thần kinh. Như vậy, được bộc lộ ở đây trong phương pháp điều trị rối loạn thoái hóa thần kinh, bao gồm bước cho động vật có vú cần điều trị dùng ít nhất một hợp chất với liều lượng và lượng hữu hiệu để điều trị rối loạn thoái hóa thần kinh ở động vật có vú.

Theo khía cạnh khác nữa, các hợp chất được bộc lộ đề xuất phương pháp điều trị bệnh tâm thần phân liệt hoặc bệnh loạn tâm thần. Như vậy, được bộc lộ ở đây trong phương pháp điều trị rối loạn đi kèm với bệnh tâm thần phân liệt hoặc bệnh loạn tâm thần, bao gồm bước cho động vật có vú cần điều trị dùng ít nhất một hợp chất với liều lượng và lượng hữu hiệu để điều trị rối loạn ở động vật có vú, trong đó rối loạn này liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt hoặc bệnh loạn tâm thần được chọn từ bệnh hoang tưởng, thiếu tổ chức, giảm trương lực hoặc không biệt hóa, rối loạn dạng phân liệt, rối loạn phân liệt cảm xúc, rối loạn hoang tưởng, rối loạn tâm thần ngắn hạn, rối loạn tâm thần do chất gây ra. Bản xuất bản lần thứ tư (có sửa đổi) của Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) đề xuất dụng cụ chẩn đoán cho rối loạn liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt hoặc bệnh loạn tâm thần bao gồm bệnh hoang tưởng, thiếu tổ chức, giảm trương lực hoặc không biệt hóa, rối loạn dạng phân liệt, rối loạn phân liệt cảm xúc, rối loạn hoang tưởng, rối loạn tâm thần ngắn hạn, rối loạn tâm thần do chất gây ra.

Hợp chất theo sáng chế cũng hữu ích trong việc ngăn ngừa, điều trị, kiểm soát, cải thiện hoặc làm giảm nguy cơ của các bệnh, các rối loạn và các tình trạng bệnh nêu trên kết hợp với các chất khác, bao gồm chất chủ vận mGluR.

2. Phương pháp dùng đồng thời

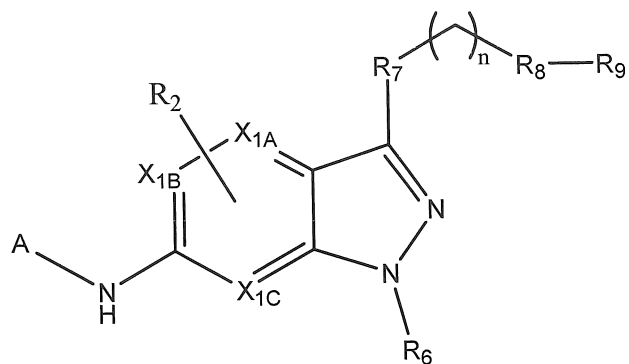
Các hợp chất được bộc lộ có thể được sử dụng dưới dạng chất đơn hoặc kết hợp với một hoặc nhiều dược chất khác trong việc điều trị, ngăn ngừa, kiểm soát, cải thiện hoặc làm giảm nguy cơ của các bệnh, các rối loạn và các tình trạng bệnh nêu

trên mà các hợp chất có công thức I hoặc các dược chất khác có tác dụng đối với các bệnh đó, trong đó sự kết hợp của các dược chất cùng nhau là an toàn hơn và hiệu quả hơn so với dùng chỉ một loại dược chất. Do đó, các dược chất còn lại có thể được dùng bằng đường dùng và lượng thông thường được sử dụng đồng thời hoặc lần lượt với hợp chất được bộc lộ. Khi hợp chất được bộc lộ được sử dụng đồng thời với một hoặc nhiều dược chất khác, thì dược phẩm ở dạng liều lượng đơn vị chứa các dược chất này và hợp chất này là được ưu tiên. Tuy nhiên, liệu pháp kết hợp cũng có thể được sử dụng theo kiểu chồng lên nhau. Cũng được thấy rằng hỗn hợp của một hoặc nhiều thành phần hoạt tính và hợp chất được bộc lộ có thể là hiệu quả hơn so với chất đơn.

Theo một khía cạnh, các hợp chất có thể được dùng đồng thời với chất chống Alzheimer, chất ức chế beta-secretaza, chất ức chế gama-secretaza, chất chủ vận muscarin, chất tăng hiệu lực muscarin chất ức chế HMG-CoA reductaza, NSAID và các kháng thể kháng amyloid. Theo một khía cạnh khác, các hợp chất có thể được dùng kết hợp với thuốc giảm đau, thuốc ngủ, chất chống lo âu, chất chống loạn tâm thần, các chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRI), các chất ức chế monoamin oxidaza (MAOI), các chất đối kháng 5-HT₂, các chất ức chế GlyT1 và chất tương tự như, nhưng không bị giới hạn ở: risperidon, clozapin, haloperidol, fluoxetin, prazepam, xanomelin, lithi, phenobarbitol, và các muối của nó và hỗn hợp của nó.

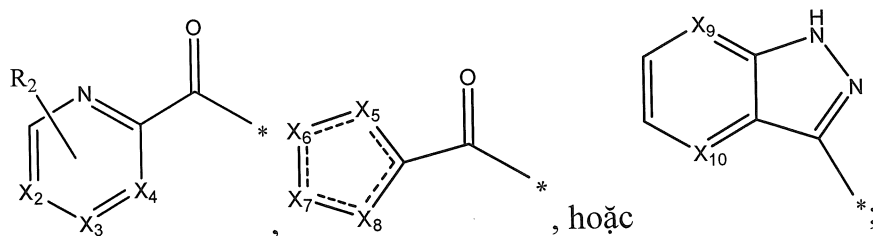
Theo một khía cạnh khác, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với levodopa (có hoặc không có chất ức chế decarboxylaza ngoài não chọn lọc), chất chống tiết cholin như biperiden, chất ức chế COMT như entacapon, chất đối kháng A_{2a} adenosin, chất chủ vận gây tiết cholin, chất đối kháng thụ thể NMDA và chất chủ vận dopamin.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị loạn chức năng dẫn truyền thần kinh và các tình trạng bệnh khác đi kèm với hoạt động của mGluR4 ở động vật có vú bao gồm bước sử dụng đồng thời cho động vật có vú ít nhất một hợp chất với liều lượng và lượng hữu hiệu để điều trị loạn chức năng ở động vật có vú, hợp chất này có cấu trúc được thể hiện bằng công thức dưới đây:



trong đó:

A được chọn từ



X_{1A} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1B} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1C} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_2 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_3 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_4 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , hoặc N;

X_6 : CH, CR_1 , S, NH, hoặc N;

X_7 : CH, CR_1 , hoặc NH, N;

X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, hoặc O;

X_9 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{10} : CH, CR_1 , hoặc N;

mỗi R_1 là độc lập và được chọn từ H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

mỗi R_2 tùy ý có mặt, độc lập và được chọn từ H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

R_3 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_4 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_5 được chọn từ H, hoặc alkyl;

R_6 là H, CH_3 hoặc CD_3 ;

R_7 là O hoặc $-CO-$;

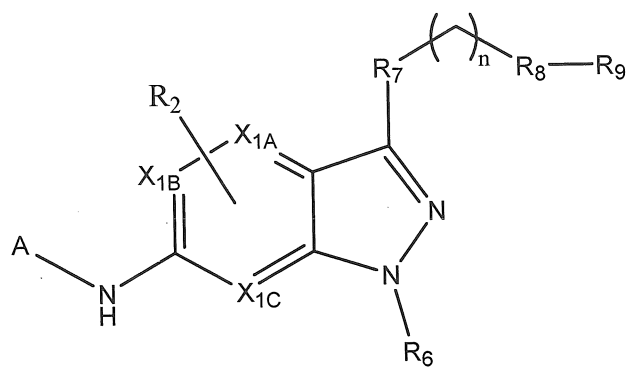
R_8 là liên kết, alkyl, $-NH-$, $-O-$, alkyl-O-;

R_9 được thế hoặc không được thế và được chọn từ H, heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, dị vòng chứa oxy, xycloalkyl, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , alkyl, CH_3 ,

n là 0-6;

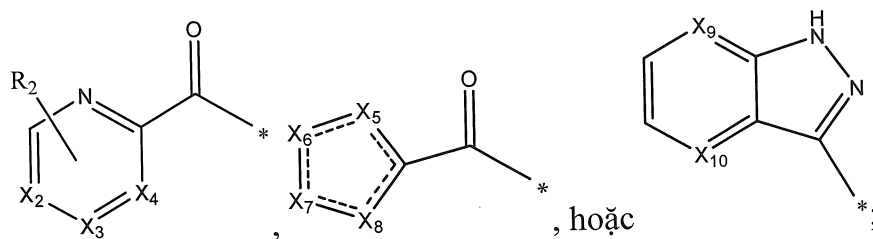
trong đó mỗi heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, khi được chọn, có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau đây: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy; hoặc muối được dụng của chúng, với được chất có tác dụng phụ đã biết làm tăng hoạt động của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị loạn chức năng dẫn truyền thần kinh và các tình trạng bệnh khác đi kèm với hoạt động của mGluR4 ở động vật có vú bao gồm bước sử dụng đồng thời cho động vật có vú ít nhất một hợp chất với liều lượng và lượng hữu hiệu để điều trị loạn chức năng ở động vật có vú, hợp chất này có cấu trúc được thể hiện bằng công thức dưới đây:



trong đó:

A được chọn từ



X_{1A}: CH, CR₁, hoặc N;

X_{1B}: CH, CR₁, hoặc N;

X_{1C}: CH, CR₁, hoặc N;

X₂: CH, CR₁, hoặc N;

X₃: CH, CR₁, hoặc N;

X₄: CH, CR₁, hoặc N;

X₅: CH, CR₁, S, O, NH, NCH₃, hoặc N;

X₆: CH, CR₁, S, NH, hoặc N;

X₇: CH, CR₁, hoặc NH, N;

X₈: CH, CR₁, NH, N, S, hoặc O;

X₉: CH, CR₁, hoặc N;

X₁₀: CH, CR₁, hoặc N;

mỗi R_1 là độc lập và được chọn từ H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

mỗi R_2 tùy ý có mặt, độc lập và được chọn từ H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

R_3 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_4 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_5 được chọn từ H, hoặc alkyl;

R_6 là H, CH_3 hoặc CD_3 ;

R_7 là O hoặc $-CO-$;

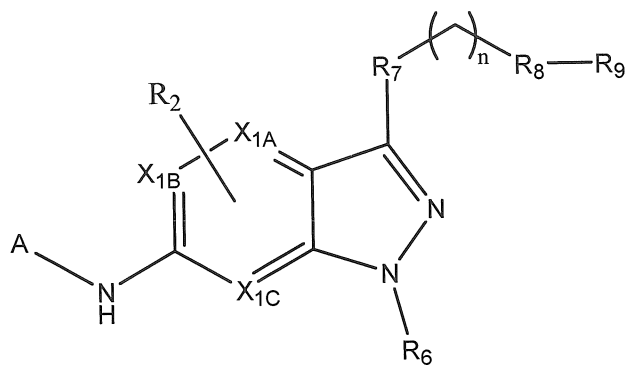
R_8 là liên kết, alkyl, $-NH-$, $-O-$, alkyl-O-;

R_9 được thế hoặc không được thế và được chọn từ H, heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, dị vòng chứa oxy, xycloalkyl, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , alkyl, CH_3 ,

n là 0-6;

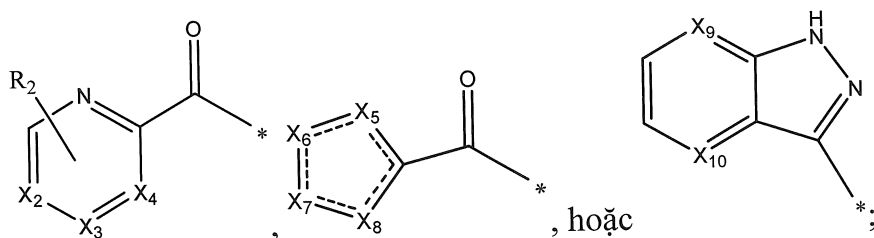
trong đó mỗi heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, khi được chọn, có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau đây: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy; hoặc muối được dụng của chúng, với được chất đã biết để điều trị rối loạn liên quan đến sự tăng hoạt động của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị loạn chức năng dẫn truyền thần kinh và các tình trạng bệnh khác đi kèm với hoạt động của mGluR4 ở động vật có vú bao gồm bước sử dụng đồng thời cho động vật có vú ít nhất một hợp chất với liều lượng và lượng hữu hiệu để điều trị loạn chức năng ở động vật có vú, hợp chất này có cấu trúc được thể hiện bằng công thức dưới đây:



trong đó:

A được chọn từ



X_{1A} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1B} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1C} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_2 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_3 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_4 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , hoặc N;

X_6 : CH, CR_1 , S, NH, hoặc N;

X_7 : CH, CR_1 , hoặc NH, N;

X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, hoặc O;

X_9 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{10} : CH, CR_1 , hoặc N;

mỗi R_1 là độc lập và được chọn từ H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

mỗi R_2 tùy ý có mặt, độc lập và được chọn từ H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

R_3 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_4 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_5 được chọn từ H, hoặc alkyl;

R_6 là H, CH_3 hoặc CD_3 ;

R_7 là O hoặc $-CO-$;

R_8 là liên kết, alkyl, $-NH-$, $-O-$, alkyl-O-;

R_9 được thế hoặc không được thế và được chọn từ H, heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, dị vòng chứa oxy, xycloalkyl, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , alkyl, CH_3 ,

n là 0-6;

trong đó mỗi heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, khi được chọn, có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau đây: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy; hoặc muối được dụng của chúng, với được chất đã biết để điều trị loạn chức năng dẫn truyền thần kinh và tình trạng bệnh khác.

E. Hoạt động của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa

Các hợp chất và được phẩm được bộc lộ có thể được đánh giá khả năng hoạt động như là chất làm tăng hiệu lực hoạt động của thụ thể hướng chuyển hóa glutamat, cụ thể là hoạt động của mGluR4, bằng phương pháp đã biết thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, các tế bào chuột đồng Trung Quốc (Chinese Hamster Ovary - CHO) được chuyển nhiễm với các tế bào mGluR4 hoặc HEK ở người đã được đồng chuyển nhiễm với mGluR4 ở chuột và kênh kali chỉnh sửa bên trong điều

tiết G-protein (G-protein regulated Inwardly Rectifying Potassium channel) (GIRK) được đặt trong các đĩa thử nghiệm đáy trong để thử nghiệm trong thiết bị đọc đĩa huỳnh quang Hamamatsu FDSS. Các tế bào được nạp với thuốc nhuộm huỳnh quang nhạy Ca^{2+} hoặc thuốc nhuộm phản ứng với thali và các đĩa được rửa và được đặt vào trong thiết bị đọc đĩa động thích hợp. Đối với thử nghiệm mGluR4 ở người, đường cơ sở huỳnh quang được thiết lập trong 3-5 giây, các hợp chất được bổ sung sau đó được bổ sung vào các tế bào, và phản ứng trong các tế bào được xác định. Khoảng hai phút rưỡi sau đó, nồng độ của các chất chủ vận không gian ortho mGluR4 (chẳng hạn glutamat, L-AP4 hoặc L-SOP) tạo ra khoảng 20% (EC20) phản ứng chủ vận tối đa được bổ sung vào các tế bào, và phản ứng được xác định. Hai phút sau đó, nồng độ của chất chủ vận mGluR4 (chẳng hạn glutamat, L-AP4 hoặc L-SOP) tạo ra 80% (EC80) phản ứng chủ vận tối đa được bổ sung vào các tế bào, và phản ứng được xác định. Đối với các thử nghiệm mGluR4/GIRK ở chuột, đường cơ sở được thiết lập trong khoảng năm giây, các hợp chất bổ sung được bổ sung, và bổ sung nồng độ EC20 hoặc EC80 của chất chủ vận khoảng hai phút rưỡi sau đó. Sự tăng hiệu lực hoặc đối kháng của phản ứng chủ vận của mGluR4 bởi các hợp chất được bổ sung được quan sát thấy là tăng hoặc giảm phản ứng với nồng độ EC20 của chất chủ vận với sự có mặt của hợp chất so với phản ứng với chất chủ vận không có mặt của hợp chất này. Tương tự, sự tăng hiệu lực hoặc đối kháng của phản ứng chủ vận của mGluR4 bởi các hợp chất được bổ sung được quan sát thấy là tăng hoặc giảm phản ứng đối với nồng độ EC80 của chất chủ vận với sự có mặt của hợp chất so với phản ứng với chất chủ vận không có mặt hợp chất này.

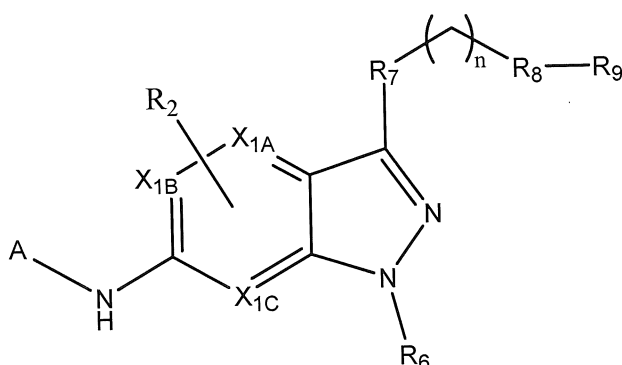
Thử nghiệm được mô tả ở trên hoạt động theo hai cách. Ở cách thứ nhất, khoảng nồng độ của các hợp chất được bổ sung được bổ sung vào các tế bào, sau đó là nồng độ cố định duy nhất của chất chủ vận. Nếu hợp chất này hoạt động như là chất tăng hiệu lực, thì giá trị EC_{50} để làm tăng hiệu lực và mức tăng hiệu lực tối đa bởi hợp chất ở nồng độ này của chất chủ vận được xác định bằng cách điều chỉnh đường cong không tuyến tính. Nếu hợp chất này hoạt động như là chất đối kháng, thì giá trị IC_{50} được xác định bằng cách điều chỉnh đường cong không tuyến tính. Ở cách thứ hai, một số nồng độ cố định của các hợp chất được bổ sung vào các lỗ khác nhau trên đĩa, sau đó là khoảng nồng độ của chất chủ vận đối với mỗi nồng độ

của hợp chất được bộc lộ. Các giá trị EC_{50} đối với chất chủ vận ở mỗi nồng độ của hợp chất được xác định bằng cách lắp vào đường cong không tuyến tính. Việc giảm giá trị EC_{50} của chất chủ vận với việc tăng nồng độ của hợp chất mẫu (dịch chuyển về phía bên trái của đường cong nồng độ - đáp ứng chất chủ vận) là dấu hiệu cho thấy mức tăng hiệu lực mGluR4 ở nồng độ nhất định của hợp chất mẫu. Việc giảm phản ứng tối đa của chất chủ vận với việc tăng nồng độ của các hợp chất mẫu, có hoặc không dịch chuyển về phía bên phải trong hiệu lực của chất chủ vận, là dấu hiệu cho thấy mức độ đối kháng ở mGluR4. Cách thứ hai cũng chỉ ra rằng các hợp chất mẫu cũng ảnh hưởng đến phản ứng tối đa đối với mGluR4 đối với chất chủ vận.

Cụ thể, các hợp chất của các ví dụ sau được phát hiện là có hoạt tính làm tăng hiệu lực thụ thể mGluR4 trong các thử nghiệm nêu trên, nhìn chung có EC_{50} làm tăng hiệu lực ít nhất khoảng $10\mu M$. Một khía cạnh của các hợp chất được bộc lộ có hoạt tính làm tăng hiệu lực của các thụ thể mGluR4 ở chuột và người có EC_{50} làm tăng hiệu lực ít nhất là khoảng 500 nM . Các hợp chất này còn làm dịch chuyển về phía bên trái EC_{50} của chất chủ vận đến lớn hơn 2 lần. Các hợp chất này là các chất điều biến biến cấu dương (chất tăng hiệu lực) của mGluR4 ở người và chuột.

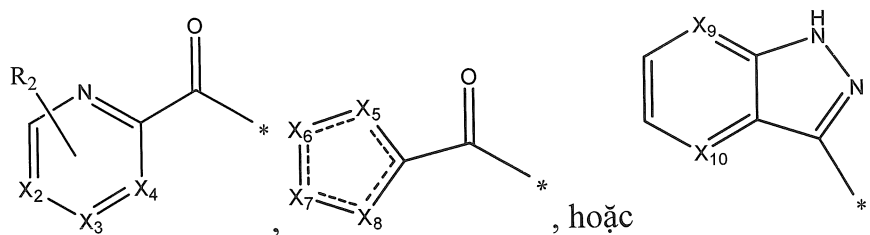
3. Sản xuất thuốc

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất thuốc để tăng hiệu lực hoạt động của thụ thể mGluR4 ở động vật có vú bao gồm việc kết hợp hợp chất có cấu trúc được thể hiện bằng công thức dưới đây:



trong đó:

A được chọn từ



X_{1A} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1B} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1C} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_2 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_3 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_4 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , hoặc N;

X_6 : CH, CR_1 , S, NH, hoặc N;

X_7 : CH, CR_1 , hoặc NH, N;

X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, hoặc O;

X_9 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{10} : CH, CR_1 , hoặc N;

mỗi R_1 là độc lập và được chọn từ H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

mỗi R_2 tùy ý có mặt, độc lập và được chọn từ H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

R_3 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_4 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_5 được chọn từ H, hoặc alkyl;

R_6 là H, CH_3 hoặc CD_3 ;

R_7 là O hoặc $-\text{CO}-$;

R_8 là liên kết, alkyl, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, alkyl- $\text{O}-$;

R_9 được thế hoặc không được thế và được chọn từ H, heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, dị vòng chứa oxy, xycloalkyl, CD_3 , CF_2 , $\text{CD}_2\text{-CH}_3$, alkyl, CH_3 ,

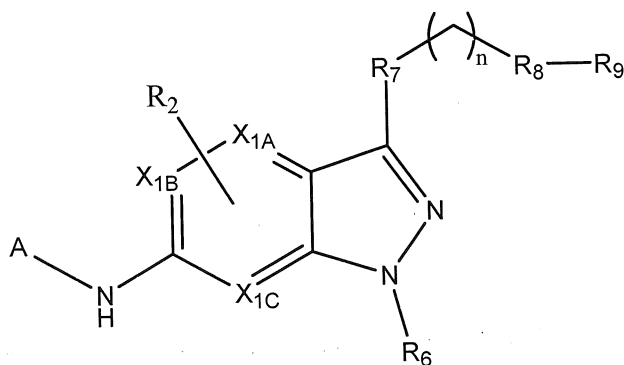
n là 0-6;

trong đó mỗi heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, khi được chọn, có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau đây: H, D, OH, CONH_2 , NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy; hoặc muối được dụng của chúng; với chất mang được dụng.

Như vậy, các hợp chất và dược phẩm được bộc lộ có thể còn hướng đến phương pháp sản xuất thuốc để tăng hiệu lực hoạt động của thụ thể glutamat (chẳng hạn, điều trị một hoặc nhiều rối loạn thần kinh và/hoặc tâm thần và các tình trạng bệnh khác đi kèm với loạn chức năng glutamat) ở động vật có vú (chẳng hạn, người) bao gồm việc kết hợp một hoặc nhiều hợp chất được bộc lộ, các sản phẩm hoặc dược phẩm với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

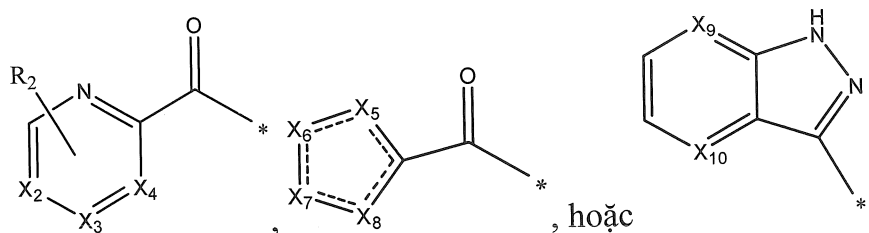
G. Sử dụng hợp chất

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất để tăng hiệu lực hoạt động của thụ thể mGluR4 ở động vật có vú, trong đó hợp chất có cấu trúc được thể hiện bằng công thức dưới đây:



trong đó:

A được chọn từ



X_{1A} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1B} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1C} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_2 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_3 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_4 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , hoặc N;

X_6 : CH, CR_1 , S, NH, hoặc N;

X_7 : CH, CR_1 , hoặc NH, N;

X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, hoặc O;

X_9 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{10} : CH, CR_1 , hoặc N;

mỗi R_1 là độc lập và được chọn từ H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxyl, hoặc alkyl-alkoxy;

mỗi R_2 tùy ý có mặt, độc lập và được chọn từ H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxyl, hoặc alkyl-alkoxy;

R_3 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_4 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_5 được chọn từ H, hoặc alkyl;

R_6 là H, CH_3 hoặc CD_3 ;

R_7 là O hoặc $-\text{CO}-$;

R_8 là liên kết, alkyl, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, alkyl- $\text{O}-$;

R_9 được thế hoặc không được thế và được chọn từ H, heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, dị vòng chứa oxy, xycloalkyl, CD_3 , CF_2 , $\text{CD}_2\text{-CH}_3$, alkyl, CH_3 ,

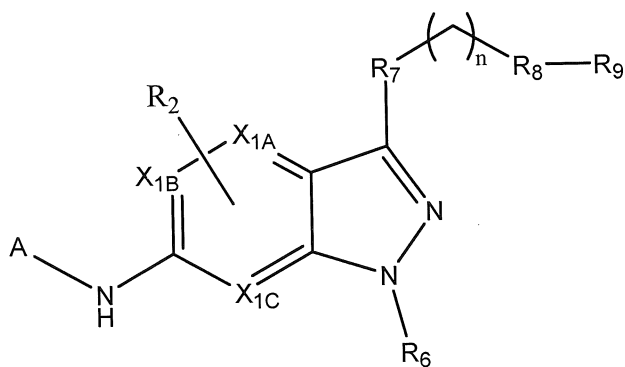
n là 0-6;

trong đó mỗi heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, khi được chọn, có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau đây: H, D, OH, CONH_2 , NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy; hoặc muối được dụng của chúng.

Việc sử dụng được bộc lộ để tăng hiệu lực hoạt động của thụ thể mGluR4 ở động vật có vú có thể còn hướng đến sử dụng trong điều trị một hoặc nhiều rối loạn, ví dụ, các rối loạn thần kinh và tâm thần và các tình trạng bệnh khác đi kèm với loạn chức năng glutamat (chẳng hạn, bệnh Parkinson) ở đối tượng, ví dụ, động vật có vú hoặc người.

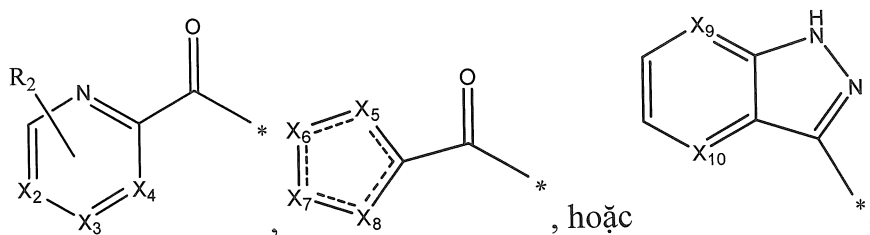
H. Kit

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kit chứa hợp chất có cấu trúc được thể hiện bằng công thức dưới đây:



trong đó:

A được chọn từ



X_{1A} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1B} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1C} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_2 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_3 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_4 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , hoặc N;

X_6 : CH, CR_1 , S, NH, hoặc N;

X_7 : CH, CR_1 , hoặc NH, N;

X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, hoặc O;

X_9 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{10} : CH, CR_1 , hoặc N;

mỗi R_1 là độc lập và được chọn từ H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

mỗi R_2 tùy ý có mặt, độc lập và được chọn từ H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

R_3 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_4 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_5 được chọn từ H, hoặc alkyl;

R_6 là H, CH_3 hoặc CD_3 ;

R₇ là O hoặc –CO–;

R₈ là liên kết, alkyl, –NH–, –O–, alkyl-O–;

R₉ được thế hoặc không được thế và được chọn từ H, heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, dị vòng chứa oxy, xycloalkyl, CD₃, CF₂, CD₂-CH₃, alkyl, CH₃,

n là 0-6;

trong đó mỗi heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, khi được chọn, có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau đây: H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD₃, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy; hoặc muối được dụng của chúng hoặc dẫn xuất được dụng của chúng, và một hoặc nhiều được chất có tác dụng phụ đã biết làm tăng hoạt động của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa, được chất đã biết để điều trị rối loạn liên quan đến sự tăng hoạt động của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa, và/hoặc được chất đã biết để điều trị loạn chức năng dẫn truyền thần kinh và tình trạng bệnh khác.

Theo các khía cạnh khác nhau, các kit có thể bao gồm các hợp chất, các được phẩm, và/hoặc các sản phẩm được bọc lộ được cùng đóng gói, được cùng bào chế, và/hoặc được cùng vận chuyển với các thành phần khác. Ví dụ, người bào chế thuốc, người bán thuốc, bác sỹ, hoặc dược sỹ có thể tạo ra kit chứa các dạng liều lượng dùng qua đường miệng được bọc lộ và một thành phần khác để phân phối cho bệnh nhân.

Theo các khía cạnh khác, các kit có thể bao gồm một hoặc nhiều thành phần khác (chẳng hạn, một hoặc nhiều được chất có tác dụng phụ đã biết là làm tăng hoạt động của thụ thể hướng chuyển hóa glutamat, được chất đã biết để điều trị rối loạn đi kèm với việc làm tăng hoạt động của thụ thể hướng chuyển hóa glutamat, và/hoặc được chất đã biết để điều trị loạn chức năng dẫn truyền thần kinh và các tình trạng bệnh khác) và các hướng dẫn để dùng đồng thời cho bệnh nhân với một hoặc nhiều hợp chất, được phẩm, và/hoặc sản phẩm được bọc lộ. Ví dụ, người bào chế thuốc, người bán thuốc, bác sỹ, hoặc dược sỹ có thể tạo ra kit chứa một hoặc nhiều thành phần khác (chẳng hạn, một hoặc nhiều được chất có tác dụng phụ đã biết là làm tăng hoạt động của thụ thể hướng chuyển hóa glutamat, được chất đã biết để điều trị rối

loạn đi kèm với việc làm tăng hoạt động của thụ thể hướng chuyển hóa glutamat, và/hoặc được chất đã biết để điều trị loạn chức năng dẫn truyền thần kinh và các tình trạng bệnh khác) và các hướng dẫn để dùng đồng thời cho bệnh nhân với một hoặc nhiều hợp chất, các dược phẩm, và/hoặc các sản phẩm được bộc lộ.

I. Thử nghiệm

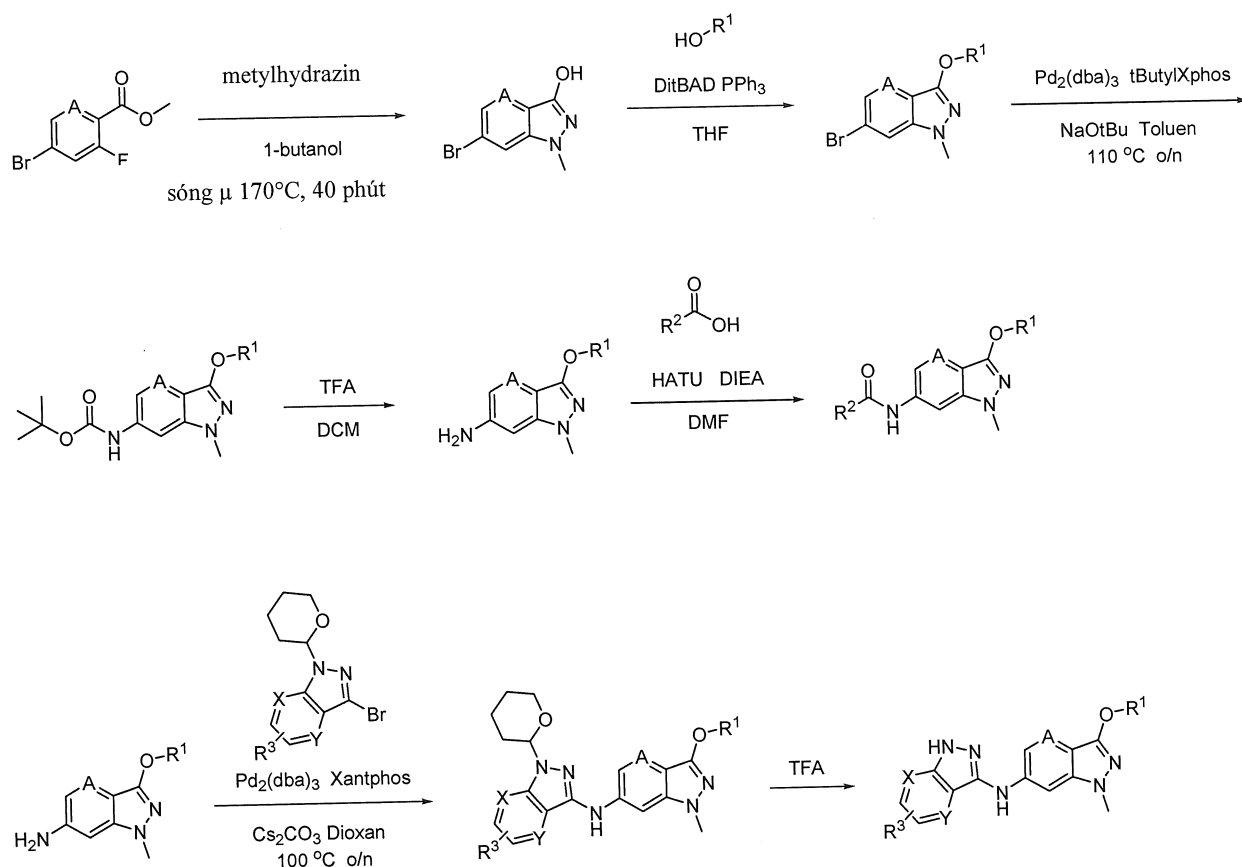
Các ví dụ sau được đưa ra để cung cấp cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sự bộc lộ hoàn chỉnh và mô tả các hợp chất, các chế phẩm, các sản phẩm, các thiết bị và/hoặc các phương pháp được yêu cầu bảo hộ ở đây được điều chế và được đánh giá như thế nào, và được dự định chỉ làm ví dụ của sáng chế và không được dự định để giới hạn phạm vi mà các tác giả sáng chế đề cập đến như là sáng chế của họ. Các nỗ lực đã được thực hiện để đảm bảo độ chính xác đối với các con số (ví dụ, lượng, nhiệt độ, v.v.), nhưng vẫn có một số sai số và độ lệch cần được tính đến. Trừ khi được chỉ định khác, phần là phần theo khối lượng, nhiệt độ là °C hoặc nhiệt độ môi trường, và áp suất bằng hoặc gần với áp suất khí quyển.

Một số phương pháp để điều chế các hợp chất theo sáng chế được minh họa trong các ví dụ dưới đây. Các vật liệu ban đầu và các sản phẩm trung gian cần thiết trong một số trường hợp có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế theo các phương pháp trong tài liệu hoặc như được minh họa ở đây. Tất cả phổ NMR được ghi trên quang phổ kế Varian Inova 400 (400 MHz) hoặc Varian Inova 500 (500 MHz). Độ dịch chuyển hóa học ^1H được báo cáo theo các giá trị δ tính theo ppm từ Me_4Si làm chuẩn nội trong CDCl_3 . Các số liệu được báo cáo như sau: độ dịch chuyển hóa học, vạch bội (s = vạch đơn, d = vạch đôi, t = vạch ba, q = vạch bốn, br = rộng, m = đa vạch), sự hợp nhất, hằng số ghép đôi (Hz). Độ dịch chuyển hóa học ^{13}C được báo cáo theo giá trị δ tính theo ppm với đỉnh cacbon CDCl_3 đặt ở 77,23 ppm. Phổ khối có độ phân giải thấp thu được trên HP1100 MSD với ion hóa phun điện tử. Phổ khối có độ phân giải cao được ghi trên phổ khối kế cộng hưởng ion xyclotron sử dụng phép biến đổi Bruker Daltonics 3T Fourier (FT/ICR) với ion hóa phun điện tử. Biểu đồ sắc ký lớp mỏng phân tích được thực hiện trên các đĩa EM Reagent 0,25 mm silica gel 60-F. HPLC phân tích được thực hiện trên HP1100 với phát hiện UV ở 214 và 254 nm cùng với phát hiện ELSD, LC/MS (J-Sphere80-C18, 3,0 x 50 mm, 4,1 phút

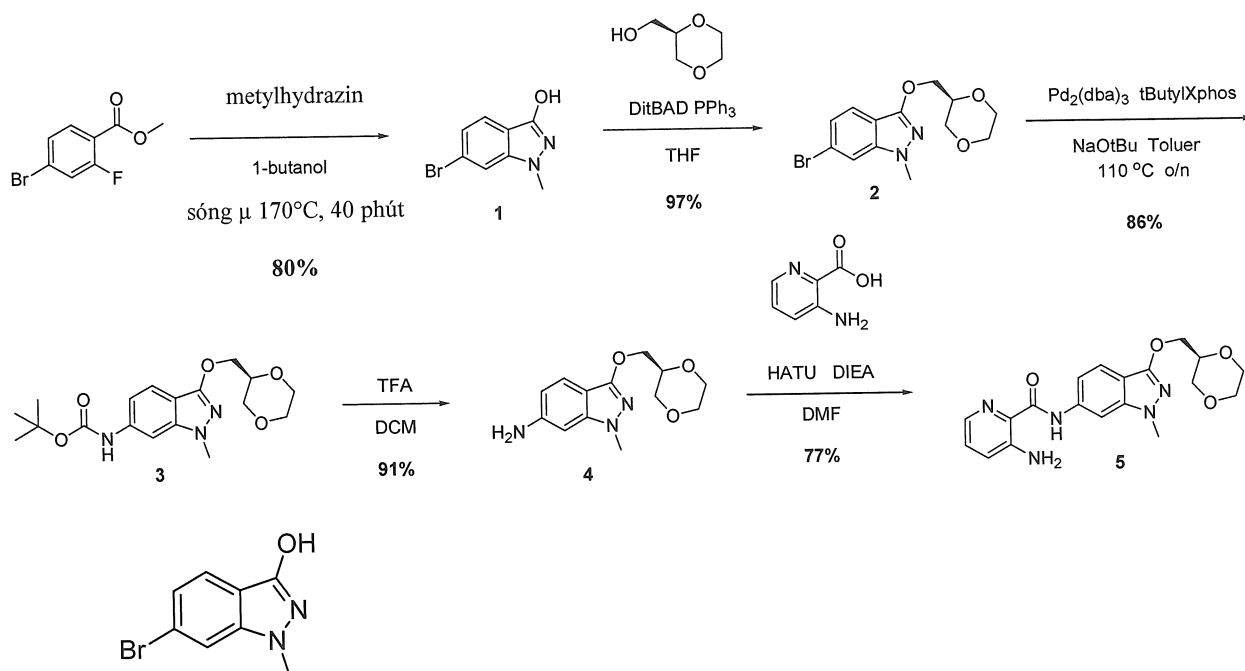
gradien, 5%[0,05%TFA/CH₃CN]:95%[0,05%TFA/H₂O] đến 100% [0,05%TFA/CH₃CN]. Việc tinh chế điều chế được thực hiện trên hệ thống tinh chế HP1100 tùy chỉnh (tham khảo 16) với việc thu gom được khởi động bằng phát hiện khối. Dung môi để chiết, rửa và sắc ký là loại HPLC. N-Boc-p-phenylendiamin được mua từ Fluka và 1,2-benzendisulfonyl diclorua được mua từ TCI America. Tất cả chất phản ứng khác được mua từ Aldrich Chemical Co. và được sử dụng mà không cần tinh chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

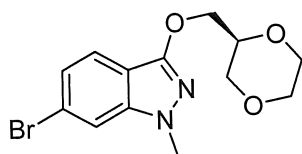
Quy trình chung làm ví dụ



Sơ đồ ví dụ 1

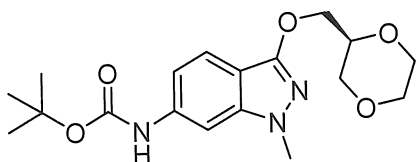


6-brom-1-metyl-indazol-3-ol (1). Metyl-4-brom-2-flobenzoat (4,00 g, 17,17 mmol, 1,00 đương lượng) và metylhydrazin (2,93 g, 63,51 mmol, 3,70 đương lượng) được hòa tan trong 1-butanol (36 mL) và phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 170°C dưới bức xạ vi sóng trong 40 phút. Phản ứng được cô và chất rắn được tạo huyền phù trong DCM. Huyền phù được lọc để tạo ra sản phẩm tinh khiết và dịch lọc được cô và được hòa tan trong DCM. Việc lọc sau đó được thực hiện cho đến khi thu được tất cả sản phẩm mong muốn để tạo ra 3,10 g (80%) hợp chất ở tiêu đề là bột màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,76 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,63$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 1,60, 8,48$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H); ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 227,2



(*S*)-3-((1,4-dioxan-2-yl)methoxy)-6-brom-1-metyl-1*H*-indazol (2). Hợp chất 1 (1,00 g, 4,40 mmol, 1,00 đương lượng), [(2*R*)-1,4-dioxan-2-yl]metanol (546 mg, 4,62 mmol, 1,05 đương lượng) và triphenylphosphin (2,54 g, 9,69 mmol, 2,20 đương lượng) được hòa tan trong THF (22 mL) và được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Di-tert-butyl azodicarboxylat (1,62 g, 7,05 mmol, 1,60 đương lượng) được bổ sung và phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau khi xác định hoàn thành bằng LCMS phản

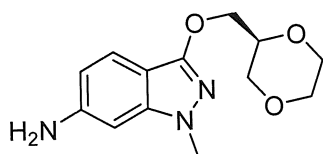
ứng được cô và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng 0-35% hexan/ethyl axetat để tạo ra 1,40 g (97%) hợp chất ở tiêu đề là dầu trong màu vàng: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,83 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 1,4, 8,6 Hz, 1H), 4,29-4,21 (m, 2H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,85-3,73 (m, 5H), 3,68-3,57 (m, 2H), 3,53-3,37 (m, 2H); ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 327,3



Tert-butyl

(*S*)-3-((1,4-dioxan-2-yl)methoxy)-1-metyl-1*H*-indazol-6-

yl)carbamat (3). Hợp chất **2** (1,40 g, 4,28 mmol, 1,00 đương lượng), 2-di-*tert*-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (164 mg, 0,385 mmol, 0,0900 đương lượng), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (118 mg, 0,128 mmol, 0,0300 đương lượng), *tert*-butyl carbamat (602 mg, 5,13 mmol, 1,20 đương lượng), và natri *tert*-butoxit (576 mg, 5,99 mmol, 1,40 đương lượng) được hòa tan trong toluen (21 mL) trong RBF. Hỗn hợp được thổi bằng nitơ và được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Sau khi làm mát hỗn hợp được lọc qua xelit và được rửa bằng 5% metanol trong DCM. Chất hữu cơ kết hợp được cô và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng 0-40% hexan/ethyl axetat để tạo ra 1,33 g (86%) hợp chất ở tiêu đề là chất rắn màu vàng: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,55 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 1,5, 8,7 Hz, 1H), 4,25-4,17 (m, 2H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,84-3,70 (m, 5H), 3,68-3,57 (m, 2H), 3,53-3,56 (m 2H), 1,49 (s, 9H); ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 364,5

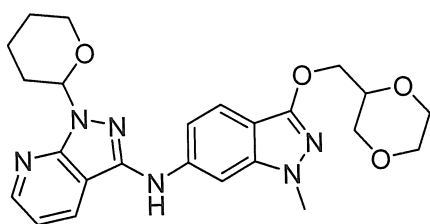
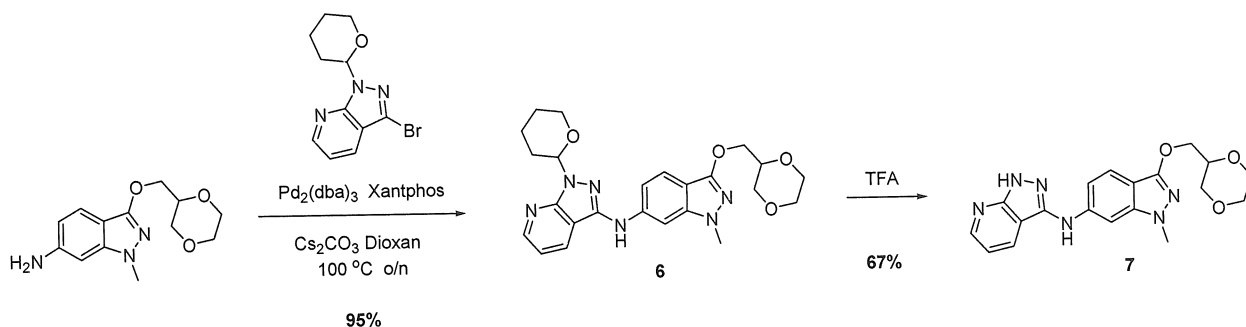


(*S*)-3-((1,4-dioxan-2-yl)methoxy)-1-metyl-1*H*-indazol-6-amin (4). Hợp chất **3** (1,29 g, 3,55 mmol, 1,00 đương lượng) được hòa tan trong DCM (35 mL) và axit trifloaxetic (17,60 mL, 230,00 mmol, 65,00 đương lượng) được bổ sung. Phản ứng được khuấy cho đến khi xác định là hoàn thành bởi LCMS tại điểm mà phản ứng được trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng 3:1 CHCl_3/IPA

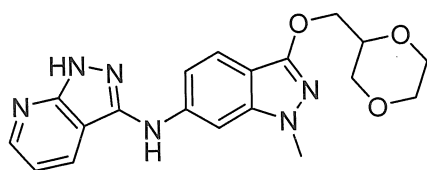
Nc1cccnc1C(=O)Nc2ccc3c(c2)c4nn(c4)C[C@H]3O[C@@H]5COCCO5

* * *

Sơ đồ ví dụ 2:

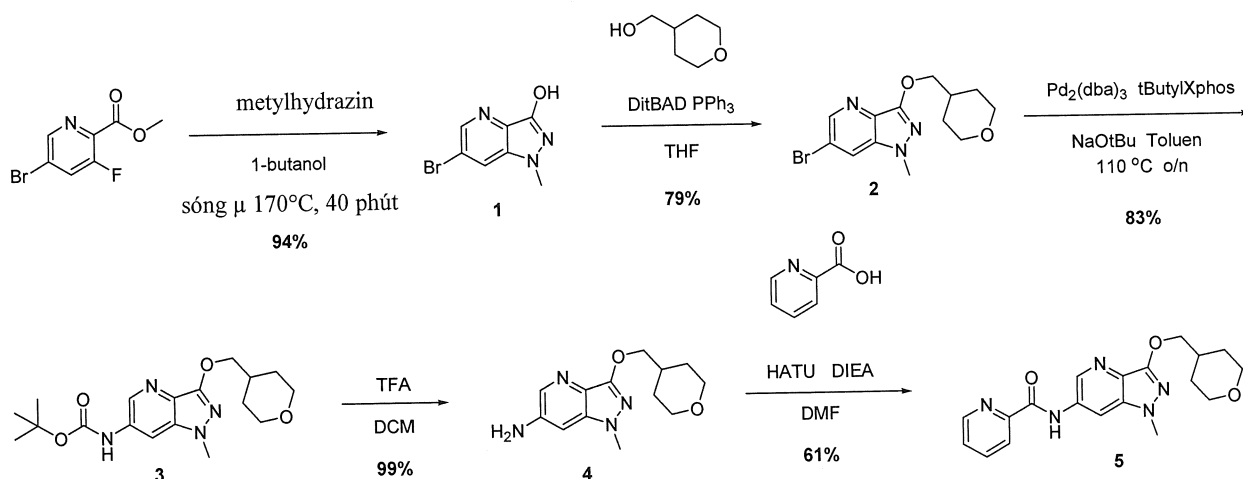


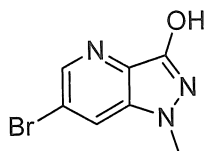
N-(3-((1,4-dioxan-2-yl)methoxy)-1-metyl-1*H*-indazol-6-yl)-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-amin (6). Hợp chất 4 (131 mg, 0,498 mmol, 1,00 đương lượng), 3-brom-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin (168 mg, 0,597 mmol, 1,20 đương lượng), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetyl-xanthen (43,2 mg, 0,0746 mmol, 0,150 đương lượng), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (45,6 mg, 0,0498 mmol, 0,100 đương lượng) và xesi cacbonat (340 mg, 1,04 mmol, 2,10 đương lượng) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (2,5 mL) trong bình đáy kín và được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Phản ứng được làm mát, được lọc qua xelit và được rửa bằng 5% metanol trong DCM. Chất hữu cơ được cô và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng 0-25% DCM/(DCM/MeOH/NH₄OH 89:10:1) để tạo ra 220 mg (95%) hợp chất ở tiêu đề là chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,55 (s, 1H), 8,53 (dd, *J* = 1,5, 4,6 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 1,5, 8,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 4,6, 8,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 5,97 (dd, *J* = 2,4, 9,7 Hz, 1H), 4,29-4,19 (m, 2H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,84 (dd, *J* = 2,5, 11,4 Hz, 1H), 3,80-3,73 (m, 4H), 3,71-3,58 (m, 3H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,46-3,38 (m, 1H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,86-1,73 (m, 1H), 1,68-1,54 (m, 2H); ES-MS [M+1]⁺: 465,5.



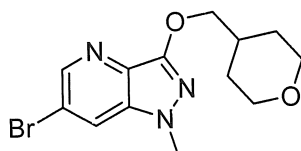
N-(3-((1,4-dioxan-2-yl)methoxy)-1-metyl-1*H*-indazol-6-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-amin (7). Hợp chất **6** (230 mg, 0,495 mmol, 1,00 đương lượng) được hòa tan trong axit trifloaxetic (7,07 mL, 92,4 mmol, 187 đương lượng) trong bình đáy tròn và được khuấy cho đến khi xác định là hoàn thành bởi LCMS. Phản ứng được trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng 3:1 CHCl₃/IPA (2x). Chất hữu cơ kết hợp được cô và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo để tạo ra 126 mg (67%) hợp chất ở tiêu đề là chất rắn màu trắng: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,36 (s, 1H), 8,47 (dd, *J* = 1,6, 4,5 Hz 1H), 8,43 (dd, *J* = 1,0, 8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 4,27-4,18 (m, 2H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,83 (dd, *J* = 2,6, 11,4 Hz, 1H), 3,80-3,71 (m, 4H), 3,69-3,59 (m, 2H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,46-3,38 (m, 1H); ES-MS [M+1]⁺: 381,4.

Sơ đồ làm ví dụ 3

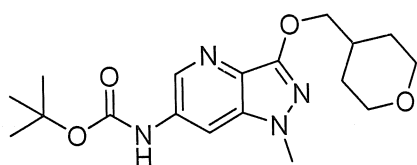




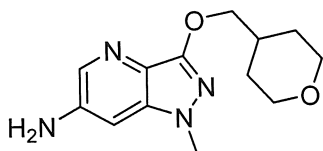
6-brom-1-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-3-ol (1). Metyl 5-brom-3-flopicolat (5,00 g, 21,4 mmol, 1,00 đương lượng) và metylhydrazin (3,64 g, 79,1 mmol, 3,70 đương lượng) được hòa tan trong 1-butanol (45 mL) và phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 170°C dưới bức xạ vi sóng trong 40 phút. Phản ứng được cô và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng 0-5% DCM/MeOH để tạo ra 4,60 g (94%) hợp chất ở tiêu đề là bột màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,38 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H); ES-MS [*M*+1]⁺: 228,2.



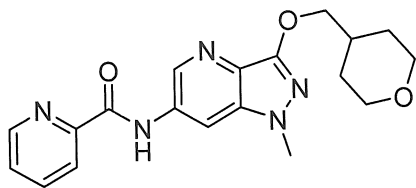
6-brom-1-metyl-3-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methoxy)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (2). Hợp chất 1 (2,40 g, 10,5 mmol, 1,00 đương lượng), oxan-4-ylmetanol (1,47 g, 12,6 mmol, 1,20 đương lượng) và triphenylphosphin (6,07 g, 23,2 mmol, 2,20 đương lượng) được hòa tan trong THF (30 mL) và được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Di-*tert*-butyl azodicarboxylat (3,88 g, 16,8 mmol, 1,60 đương lượng) được bổ sung và phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau khi xác định hoàn thành bằng LCMS phản ứng được cô và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng 0-40% hexan/etyl axetat để tạo ra 2,71 g (79%) hợp chất ở tiêu đề là chất rắn màu trắng nhạt: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,41 (s, 2H), 4,21 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,90-3,82 (m, 5H), 3,36-3,28 (m, 2H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,68 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,41-1,28 (m, 2H); ES-MS [*M*+1]⁺: 326,2.



Tert-butyl (1-metyl-3-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)metoxy)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-6-yl)carbamát (3). Hợp chất 2 (2,71 g, 8,30 mmol, 1,00 đương lượng), 2-di-*tert*-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (317 mg, 0,747 mmol, 0,0900 đương lượng), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (228 mg, 0,249 mmol, 0,0300 đương lượng), *tert*-butyl carbamat (1,17 g, 9,96 mmol, 1,20 đương lượng), và natri *tert*-butoxit (1,12 g, 11,6 mmol, 1,40 đương lượng) được hòa tan trong toluen (40 mL) trong RBF. Hỗn hợp được lọc bằng nitor và được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Sau khi làm mát hỗn hợp được lọc qua xelit và được rửa bằng 5% metanol trong DCM. Chất hữu cơ kết hợp được cô và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng 0-40% hexan/etyl axetat để tạo ra 2,50 g (83%) hợp chất ở tiêu đề là chất rắn màu vàng: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,84 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 4,17 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,89-3,84 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,37-3,29 (m, 2H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,40-1,27 (m, 2H); ES-MS [M+1]⁺: 363,4.



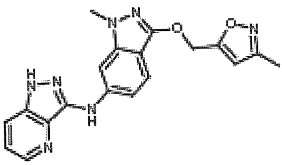
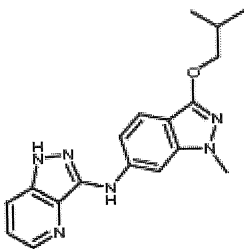
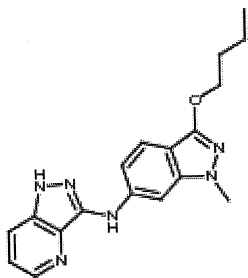
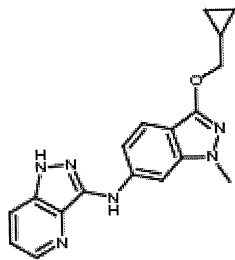
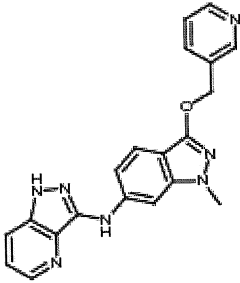
1-metyl-3-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)metoxy)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-6-amin (4). Hợp chất 3 (2,50 g, 6,90 mmol, 1,00 đương lượng) được hòa tan trong DCM (69 mL) và axit trifloaxetic (36,7 mL, 479 mmol, 69,0 đương lượng) được bổ sung. Phản ứng được khuấy cho đến khi xác định là hoàn thành bởi LCMS tại điểm mà phản ứng được trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng 3:1 CHCl₃/IPA (2x). Chất hữu cơ kết hợp được cô để tạo ra 1,81 g (99%) sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,83 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,12 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,50-3,22 (m, 4H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 2H), 1,38-1,26 (m, 2H); ES-MS [M+1]⁺: 263,2.

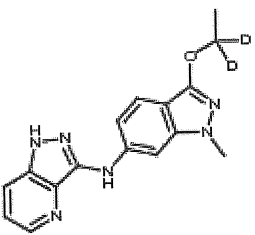
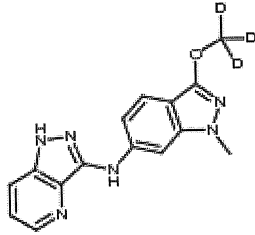
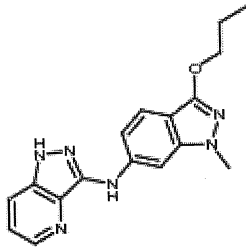
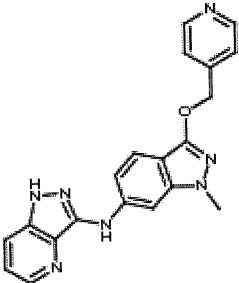
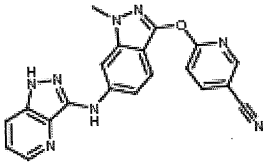


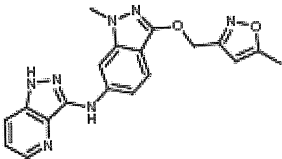
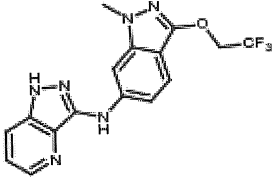
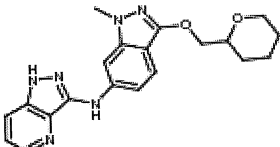
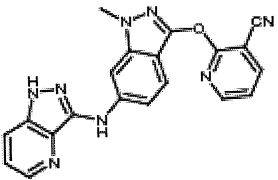
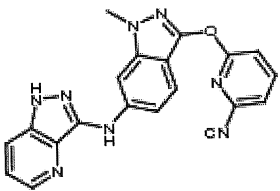
N-(1-methyl-3-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methoxy)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-6-yl)picolinamidit (5). Hợp chất 4 (1,81 g, 6,90 mmol, 1,00 đương lượng), axit picolinic (849 mg, 6,90 mmol, 1,00 đương lượng), (1-[bis(dimethylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridin 3-oxit hexaflophosphat) (3,15 g, 8,28 mmol, 1,20 đương lượng) và *N,N*-diisopropyletylamin (6,01 mL, 34,5 mmol, 5,00 đương lượng) được hòa tan trong DMF (40 mL) và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng nước (2x). Nước rửa được chiết ngược lại bằng etyl axetat và chất hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO₄), được lọc và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng 0-70% hexan/etyl axetat tạo ra 1,55 g (61%) hợp chất ở tiêu đề là chất rắn màu trắng: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,80-8,76 (m, 2H), 8,59 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,11 (td, *J* = 1,8, 7,6 Hz, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 4,23 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,89 (dd, *J* = 3,7, 11,3 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,41-3,37 (m, 2H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,72 (dd, *J* = 1,9, 12,9 Hz, 2H), 1,44-1,32 (m, 2H); ES-MS [M+1]⁺: 368,4.

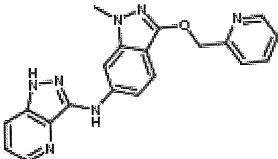
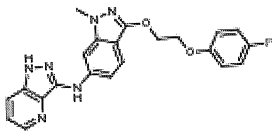
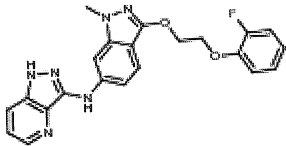
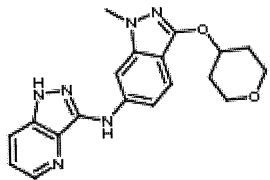
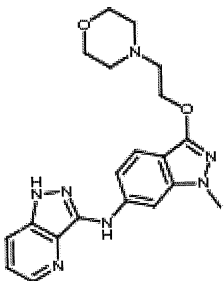
Bảng dưới đây làm nổi bật cấu trúc, khối lượng được phát hiện bằng LCMS có độ phân giải thấp (LCMS phân tích chuỗi Agilent 1200) và mGlu₄ PAM EC₅₀ (tính theo nM) trong tế bào mGlu₄/G_qi₅ của người có nồng độ glutamat ~EC₂₀ trên Hamamatsu FDDs 7000.

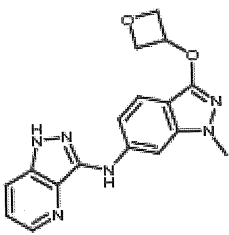
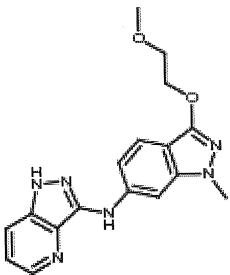
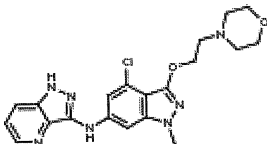
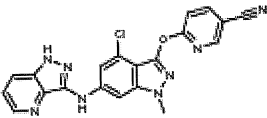
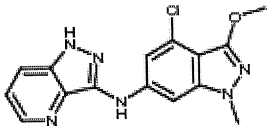
Hợp chất	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺	mGlu ₄ PAM EC ₅₀ (nM)
1		323,1	413

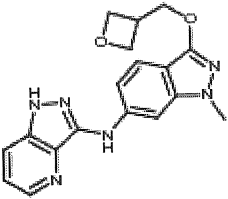
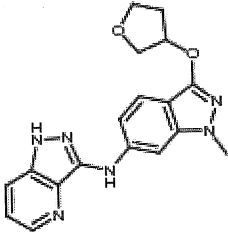
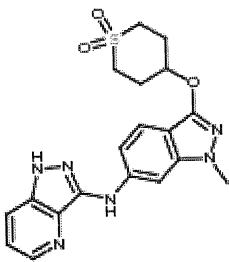
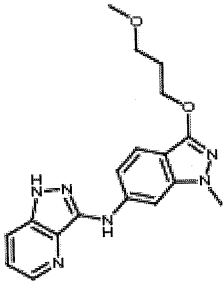
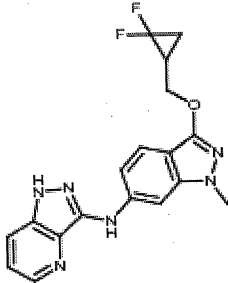
2		375,0	104
3		337,1	231
4		337,1	333
5		335,2	164
6		372,1	82,7

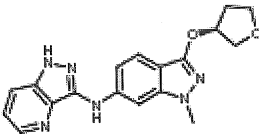
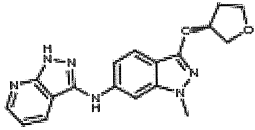
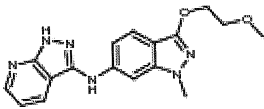
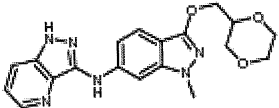
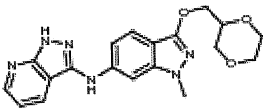
7		311,0	356
8		298,2	294
9		323,1	171
10		372,2	65,7
11		383,1	157

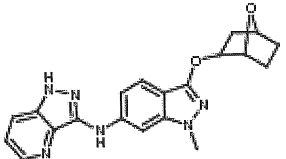
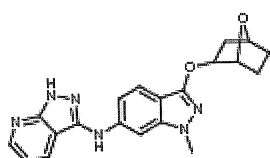
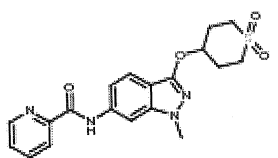
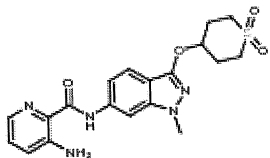
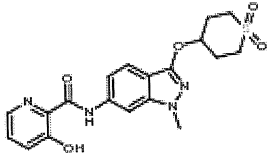
12		376,1	203
13		363,1	175
14		379,0	85,6
15		383,1	184
16		383,1	111

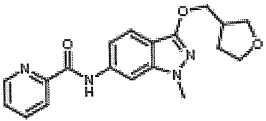
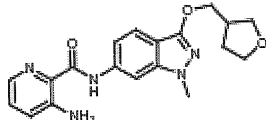
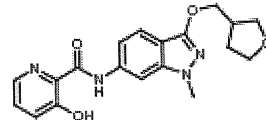
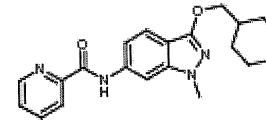
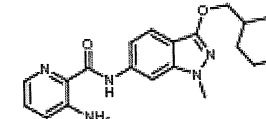
17		372,2	462
18		419,1	852
19		419,1	483
20		365,2	45,4
21		393,1	238

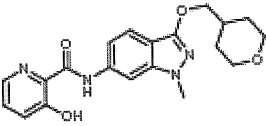
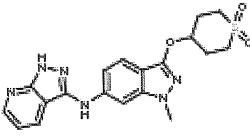
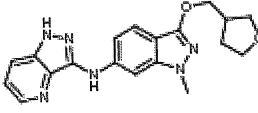
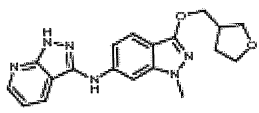
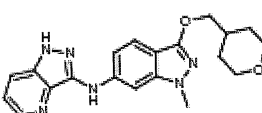
22		337,1	629
23		339,4	380 (n=2)
24		428,0	322
25		416,9	482
26		329,0	707

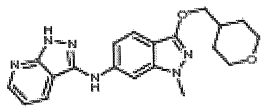
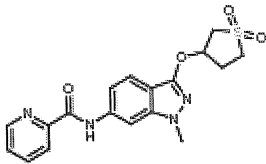
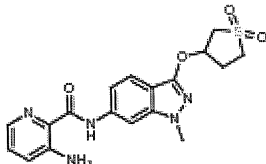
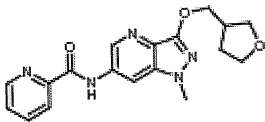
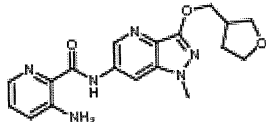
27		351,0	96,4
28		351,0	726
29		413,2	214
30		353,0	172
31		371,0	112

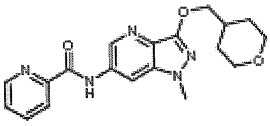
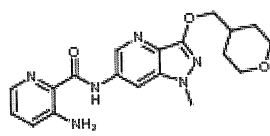
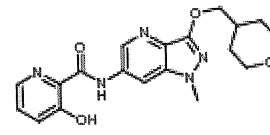
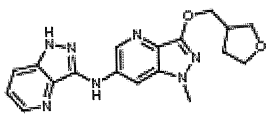
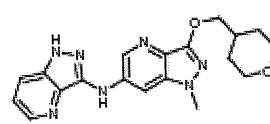
32		351,3	456
33		351,3	575
34		339,2	529
35		381,0	361
36		381,3	176 (n=2)

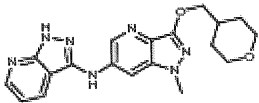
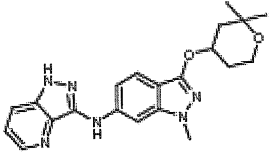
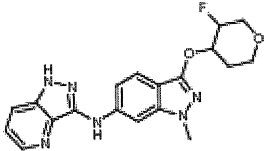
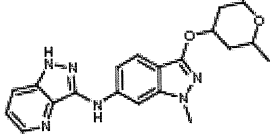
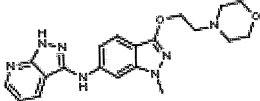
37		377,0	306
38		377,0	601
39		400,8	417
40		415,9	142
41		416,9	403

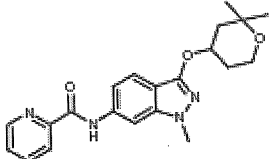
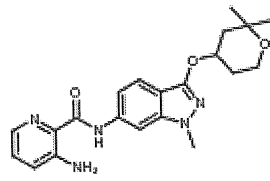
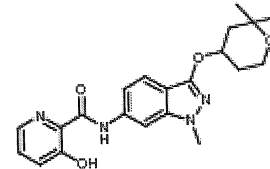
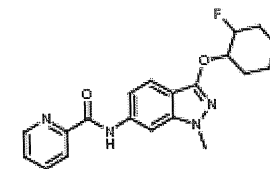
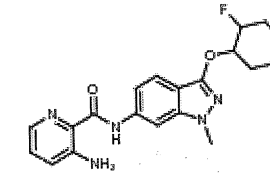
42		353,0	81,2
43		368,0	75,4
44		369,0	53
45		367,0	63
46		382,0	87,7

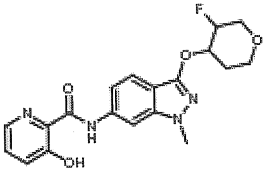
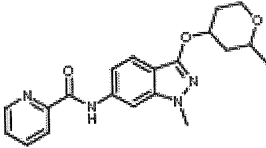
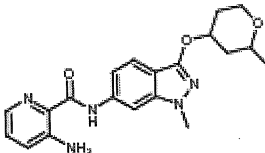
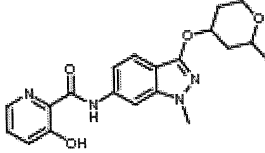
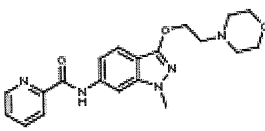
47		383,0	36,8
48		412,9	335
49		365,0	30,5
50		365,0	135
51		379,0	40,4

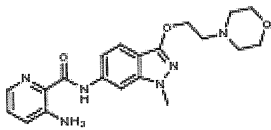
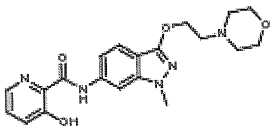
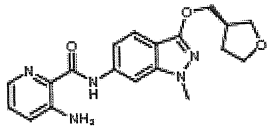
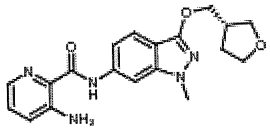
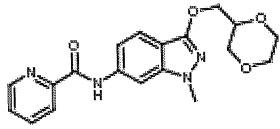
52		379,0	157
53		387,3	272
54		402,4	117
55		354,0	873
56		369,0	86,8

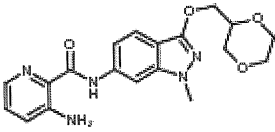
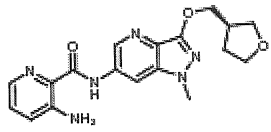
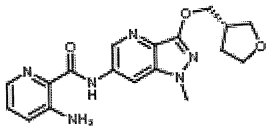
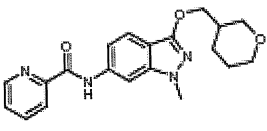
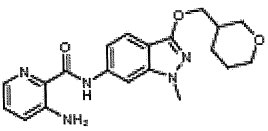
57		368,0	255
58		383,0	50,5
59		384,0	599
60		366,0	293
61		380,0	209

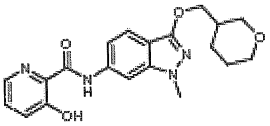
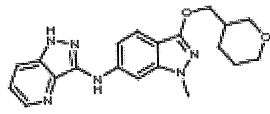
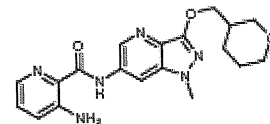
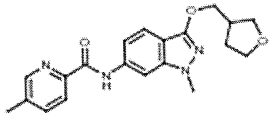
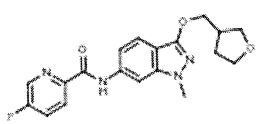
62		380,0	353
63		393,0	169
64		383,0	89
65		379,0	134
66		394,0	398

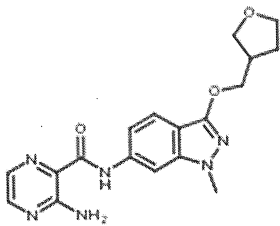
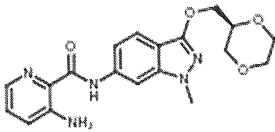
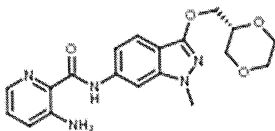
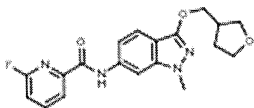
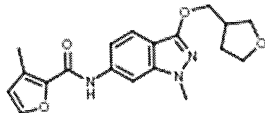
67		381,0	80,2
68		396,0	131
69		397,0	117
70		371,0	84,7
71		386,0	125

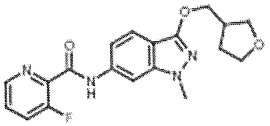
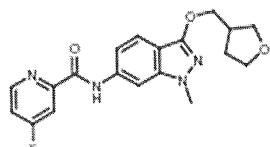
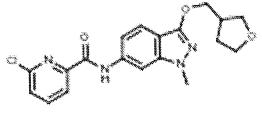
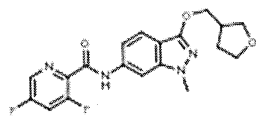
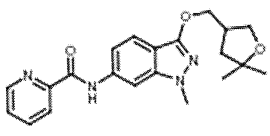
72		387,0	132
73		367,0	398
74		382,0	431
75		383,0	431
76		382,0	703

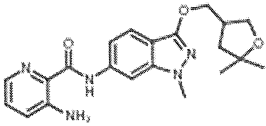
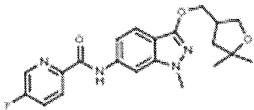
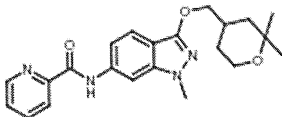
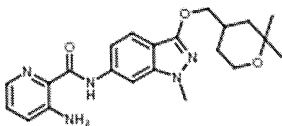
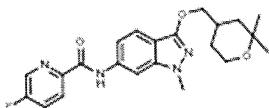
77		397,0	133
78		398,0	255
79		368,4	27,3
80		368,4	36,9
81		369,0	205

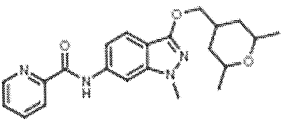
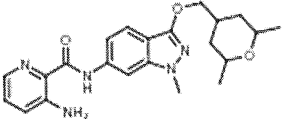
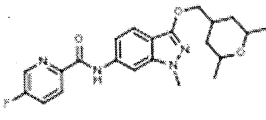
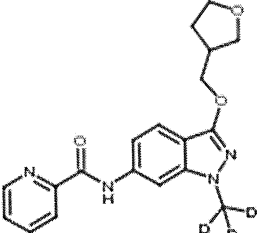
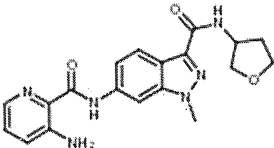
82		384,0	66,1
83		369,0	120
84		369,0	166
85		367,0	170
86		382,0	182

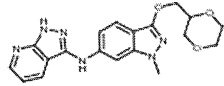
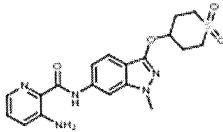
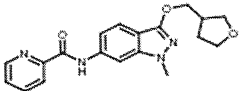
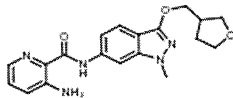
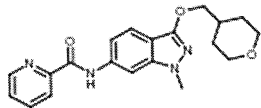
87		383,0	100
88		379,0	63,8
89		383,0	181
90		367,2	574
91		371,2	49,6

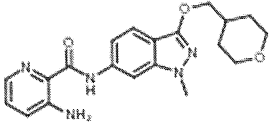
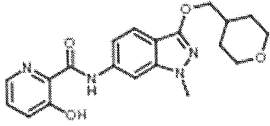
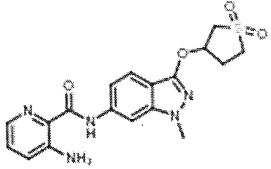
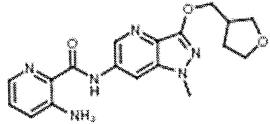
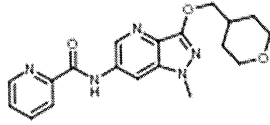
92		369,4	115
93		384,4	30,5 (n=2)
94		384,4	58,7 (n=2)
95		371,0	211
96		356,0	339

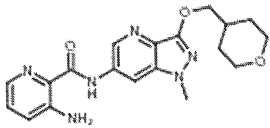
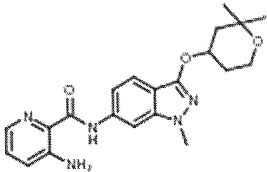
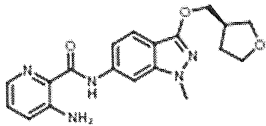
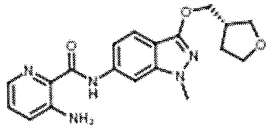
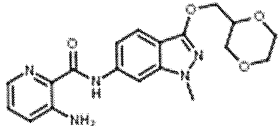
97		371,0	505
98		371,0	991
99		387,2	820
100		389,2	801
101		381,0	75,6

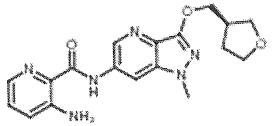
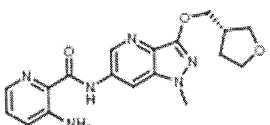
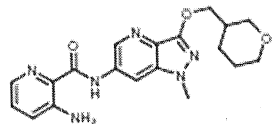
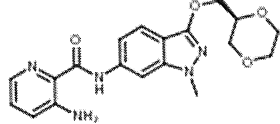
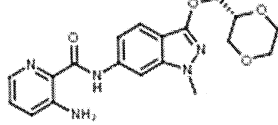
102		396,0	109
103		399,0	297
104		395,0	58,8
105		410,0	127
106		413,0	277

107		395,0	45,1
108		410,0	187
109		413,0	83,6
110		356,4	50,4
111		381,3	421

	Cấu trúc	ES-MS [M+1] ⁺	mGlu4 PAM EC50 (nM)
112		381,3	176 (n=2)
113		415,9	142
114		353,0	81,2
115		368,0	75,4
116		367,0	63

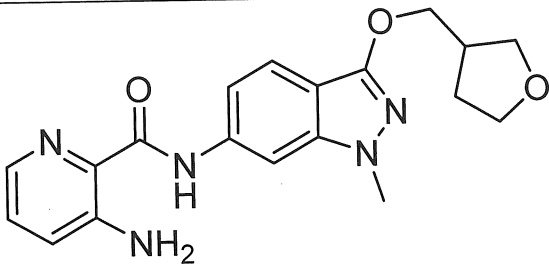
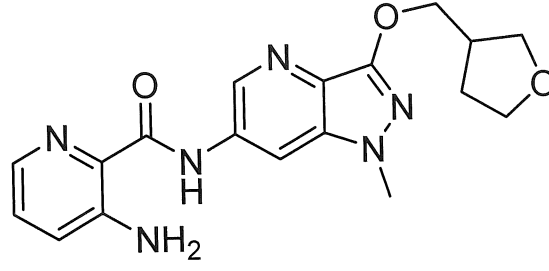
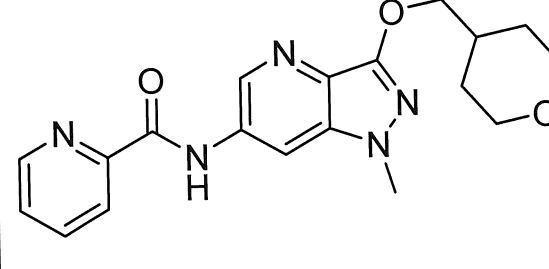
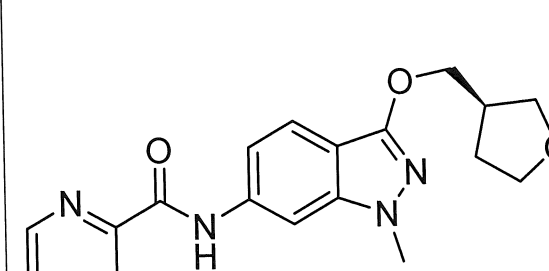
117		382,0	87,7
118		383,0	36,8
119		402,4	117
120		369,0	86,8
121		368,0	255

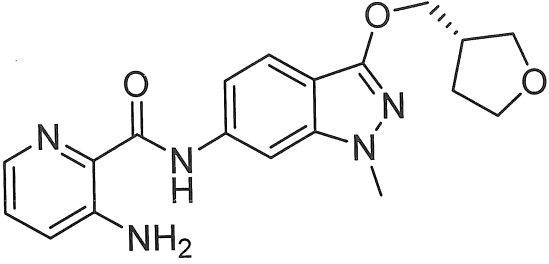
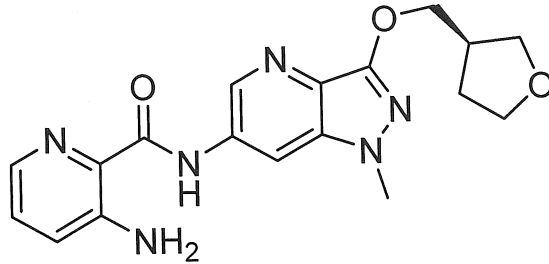
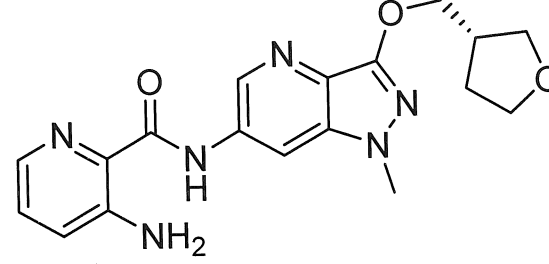
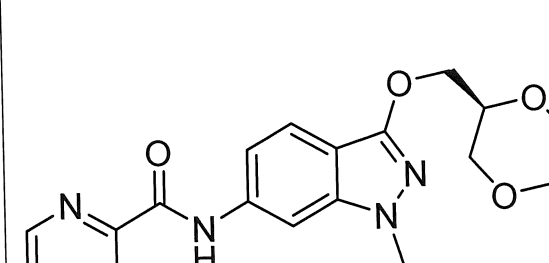
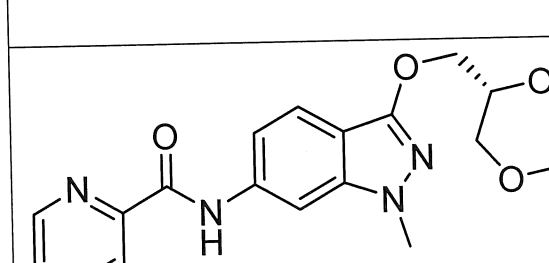
122		383,0	50,5
123		396,0	131
124		368,0	27,3
125		368,0	36,9
126		384,0	66,1

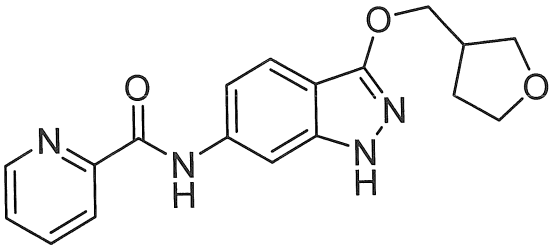
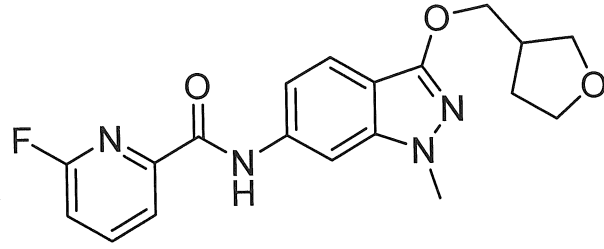
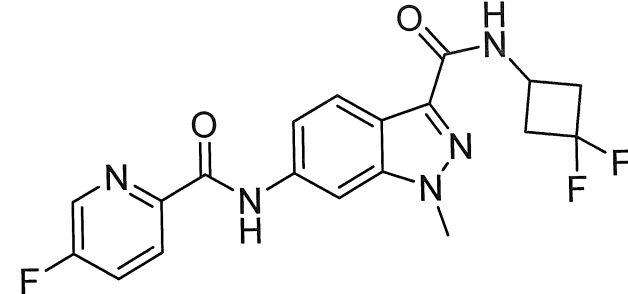
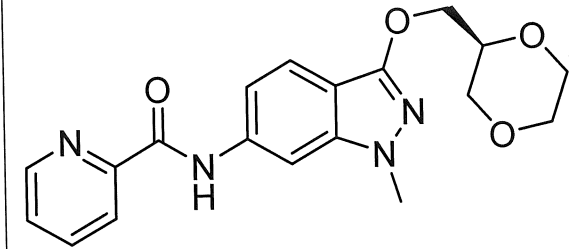
127		369,0	120
128		369,0	166
129		383,0	181
130		384,4	24,6
131		384,4	50,1

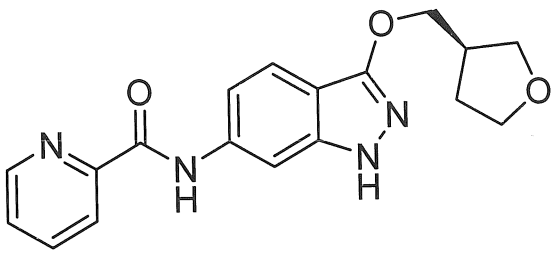
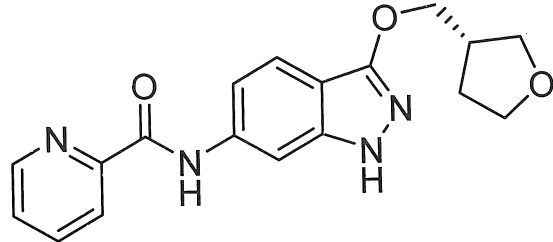
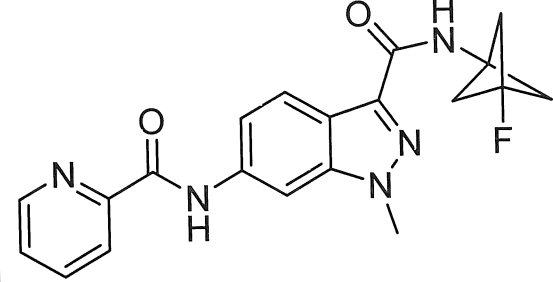
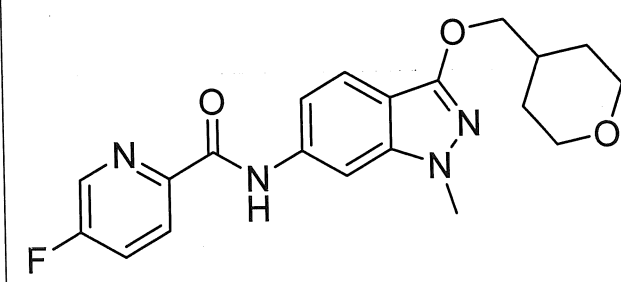
Bảng dưới đây làm nổi bật cấu trúc, khối lượng được phát hiện bằng LCMS có độ phân giải thấp (LCMS phân tích chuỗi Agilent 1200) và mGlu₄ PAM EC₅₀ (tính

theo nM) ở tế bào mGlu₄/G_{q15} ở người có nồng độ glutamat ~EC₂₀ trên Hamamatsu FDDs 7000.

Cấu trúc	hmGluR4 PAM EC ₅₀ (nM)	K _p Não-Huyết tương
	75,4	3,09
	86,8	0,72
	394 (n=3)	1,51
	27,3	2,47

	24,2 (n=2)	2,90
	120	1,84
	166	1,83
	50,1 (n=5)	2,30
	58,7 (n=2)	1,88

	360	2,09
	266 (n=2)	3,35
	324	1,09
	119 (n=2)	1,47

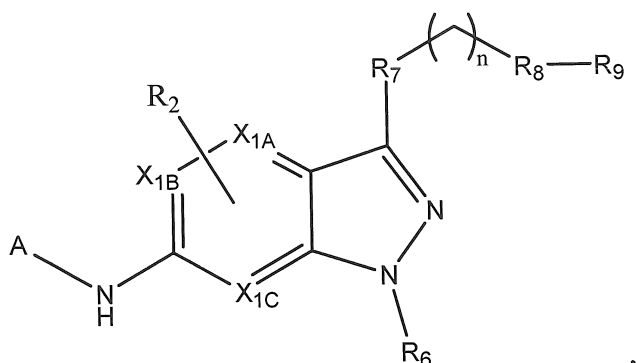
	201 (n=2)	1,44
	228 (n=2)	1,42
	569 (n=2)	1,43
	99,2	3,29 (n=2)

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thấy rõ các cải biến và các biến đổi khác nhau có thể được thực hiện trong sáng chế mà không nằm ngoài phạm vi hoặc nguyên lý của sáng chế. Các khía cạnh khác của sáng chế sẽ là rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật khi xem xét bản mô tả này và thực hiện sáng chế được bộc lộ ở đây. Bản mô tả này và các ví dụ được dự định chỉ nhằm mục đích đưa ra làm ví dụ, và phạm vi và nguyên lý thực sự của sáng chế được chỉ ra trong phần yêu cầu bảo hộ dưới đây.

Trừ khi được chỉ ra khác, tất cả các số biểu diễn số lượng của các thành phần, các đặc tính như điều kiện phản ứng, và v.v. được sử dụng ở đây cần được hiểu là được bỏ nghĩa trong tất cả các ví dụ theo thuật ngữ “khoảng”. Do vậy, trừ khi có quy định khác, các thông số được nêu ở đây là giá trị xấp xỉ mà có thể thay đổi tùy thuộc vào các tính chất mong muốn được xác định bởi sáng chế.

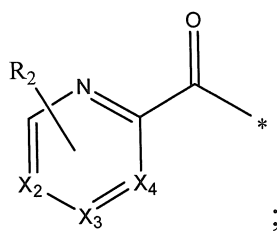
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức dưới đây:



trong đó:

A là



X_{1A} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1B} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1C} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_2 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_3 : CH, CR_1 , hoặc N;

X_4 : CH, CR_1 , hoặc N;

mỗi R_1 là độc lập và được chọn từ H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

mỗi R_2 tùy ý có mặt, độc lập và được chọn từ H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

R_3 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_4 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_5 được chọn từ H, hoặc alkyl;

R_6 là H, CH_3 hoặc CD_3 ;

R_7 là O hoặc $-CO-$;

R_8 là liên kết, alkyl, $-NH-$, $-O-$, alkyl-O-;

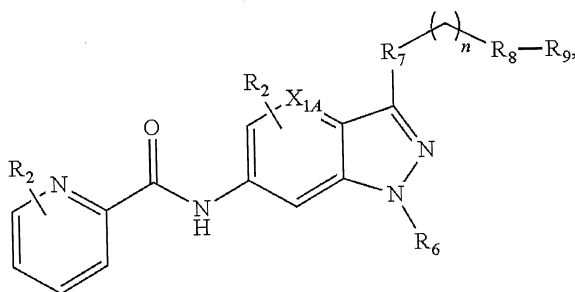
R_9 được thế hoặc không được thế và được chọn từ H, heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, dị vòng chứa oxy, xycloalkyl, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , alkyl, CH_3 ,

n là 0-6;

trong đó mỗi heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, khi được chọn, có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau đây: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

hoặc muối được dụng của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức dưới đây:



trong đó:

X_{1A} : CH, CR_1 , hoặc N;

mỗi R_2 tùy ý có mặt, độc lập và được chọn từ H, D, NH_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, hoặc CD_3 ;

R_6 là H, CH_3 hoặc CD_3 ;

R_7 là O hoặc $-CO-$;

R_8 là liên kết, alkyl, $-NH-$, $-O-$, alkyl-O-;

R_9 được thế hoặc không được thế và được chọn từ xycloalkyl, tetrahydrofuran, 1,4 dioxan, xyclobutyl, tetrahydropyran; và

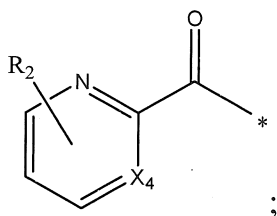
n là 0-6;

hoặc muối được dụng của chúng.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R_9 được thế hoặc không được thế và được chọn từ 1,4 dioxan, tetrahydropyran, dimetyl-tetrahydropyran, tetrahydrofuran, dimetyl-tetrahydrofuran.

4. Hợp chất theo điểm 1,

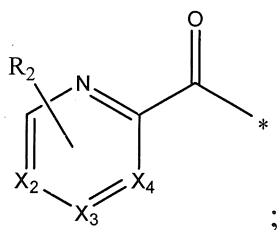
trong đó A là:



trong đó

X_4 là CH, hoặc CR_1 ; và

R_1 là NH_2 , F, hoặc OH; hoặc



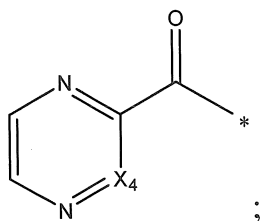
trong đó

X_2 : CH, hoặc CR_1 ;

X_3 : CH, hoặc CR_1 ;

X_4 : CH, hoặc CR_1 ; và

R_1 độc lập là CH_3 , F, Cl, NH_2 , hoặc OH; hoặc



trong đó

X_4 : CH, hoặc CR_1 ; và

R_1 NH_2 , hoặc OH.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó

R_8 là liên kết, alkyl, hoặc alkyl-O-;

R_9 là xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl.

6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó:

heteroaryl được thế hoặc không được thế và được chọn từ isoxazol hoặc pyridin;

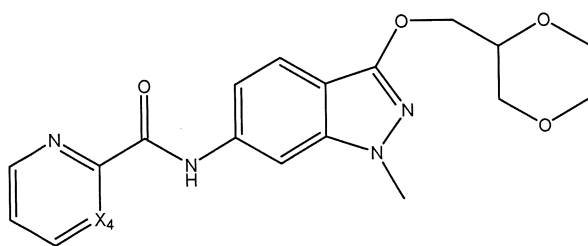
xycloalkyl được thế hoặc không được thế và được chọn từ xyclopropyl, xyclobutyl;

heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế và được chọn từ tetrahydropyran, oxetan, dioxan, tetrahydrofuran, tetrahydro-thiopyran-dioxit, tetrahydro-thiophen-dioxit, bixycloheteroaryl, morpholin; và

aryl là phenyl được thế hoặc không được thế.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_9 là dị vòng và heteroxycloalkyl là 1,4 dioxan, tetrahydropyran, dimetyl-tetrahydropyran, tetrahydrofuran, dimetyl-tetrahydrofuran.

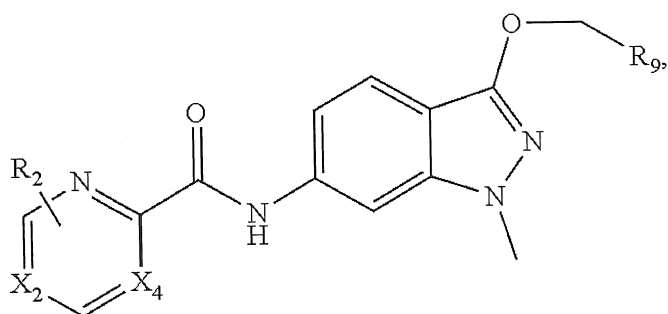
8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức dưới đây:



;

trong đó X_4 là CH hoặc C-NH₂.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức dưới đây:



trong đó

X_2 là CH hoặc CR₁;

X_4 là CH hoặc CR₁;

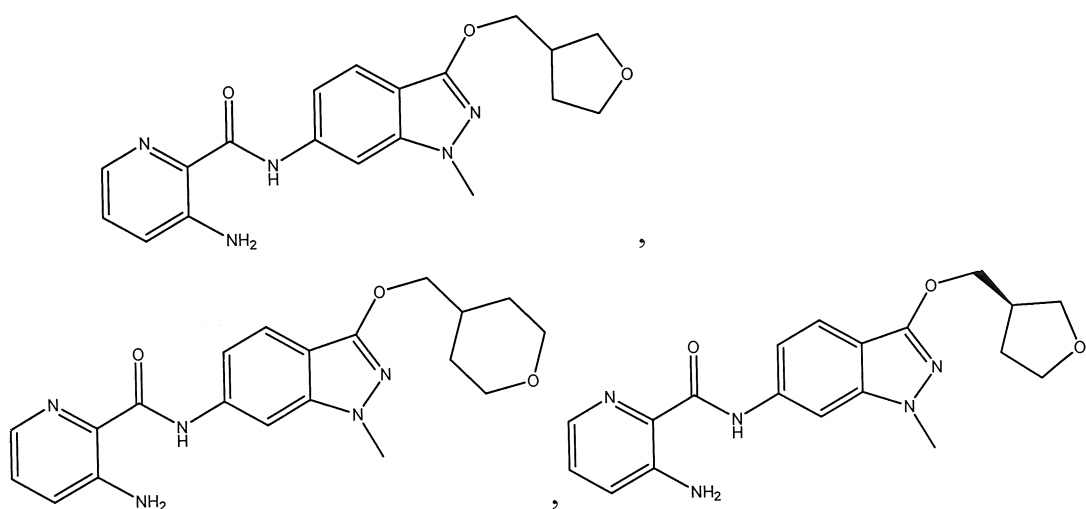
R_1 là NH₂ hoặc F;

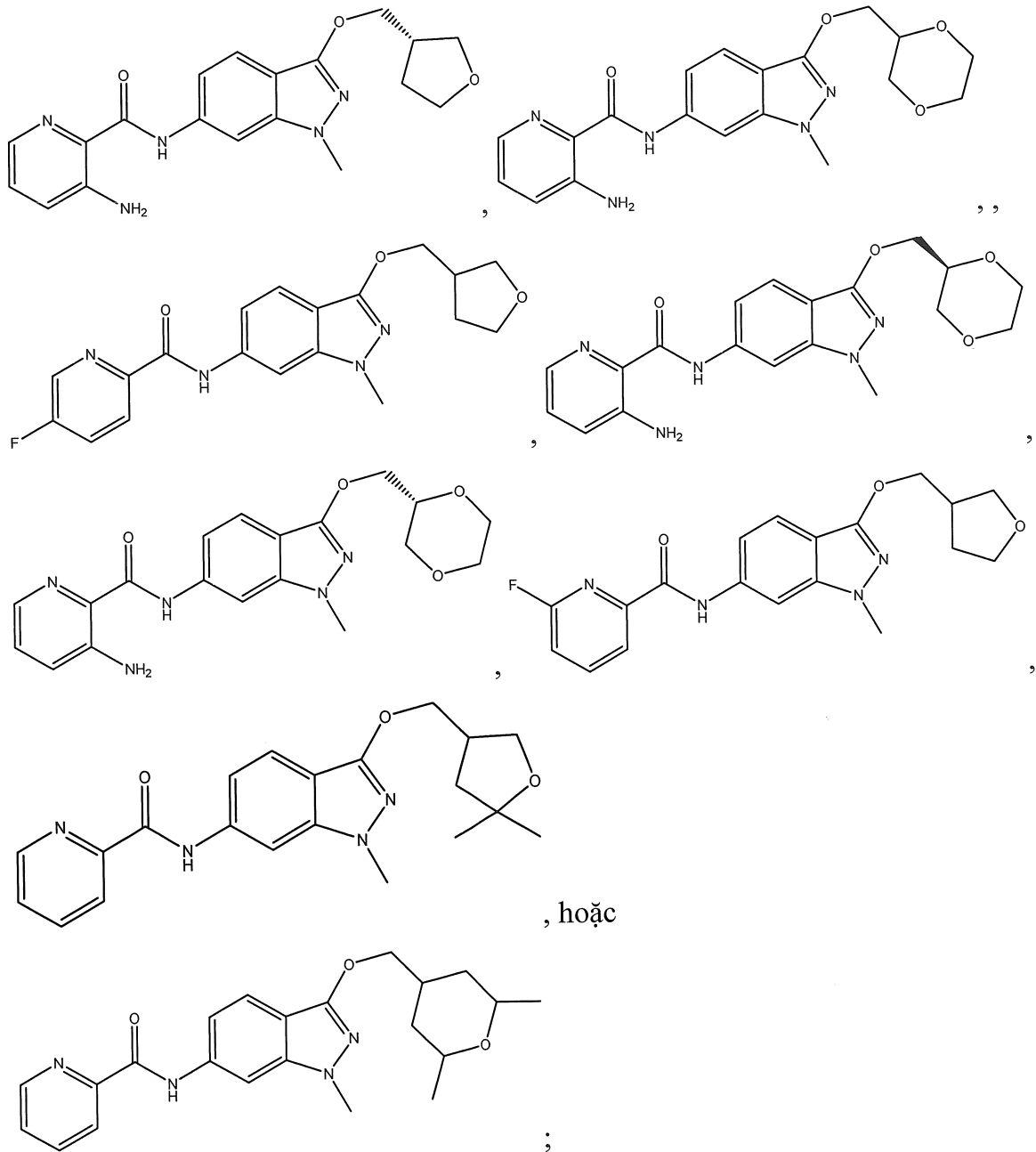
R_2 tùy ý có mặt và được chọn từ flo;

R_9 là heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, dị vòng chứa oxy, xycloalkyl.

10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó heteroxycloalkyl là 1,4 dioxan, tetrahydropyran, dimetyl-tetrahydropyran, tetrahydrofuran, dimetyl-tetrahydrofuran.

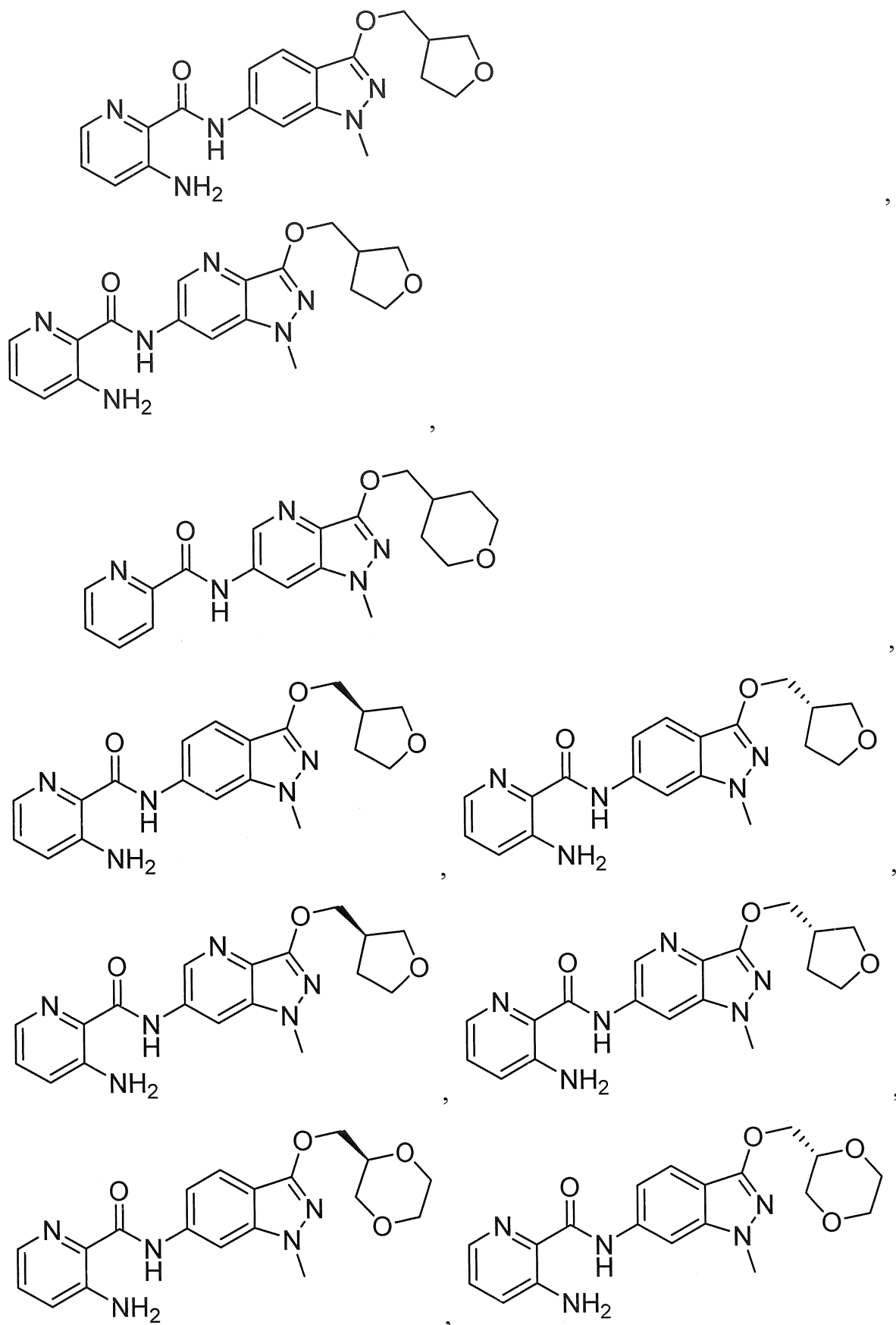
11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức dưới đây:

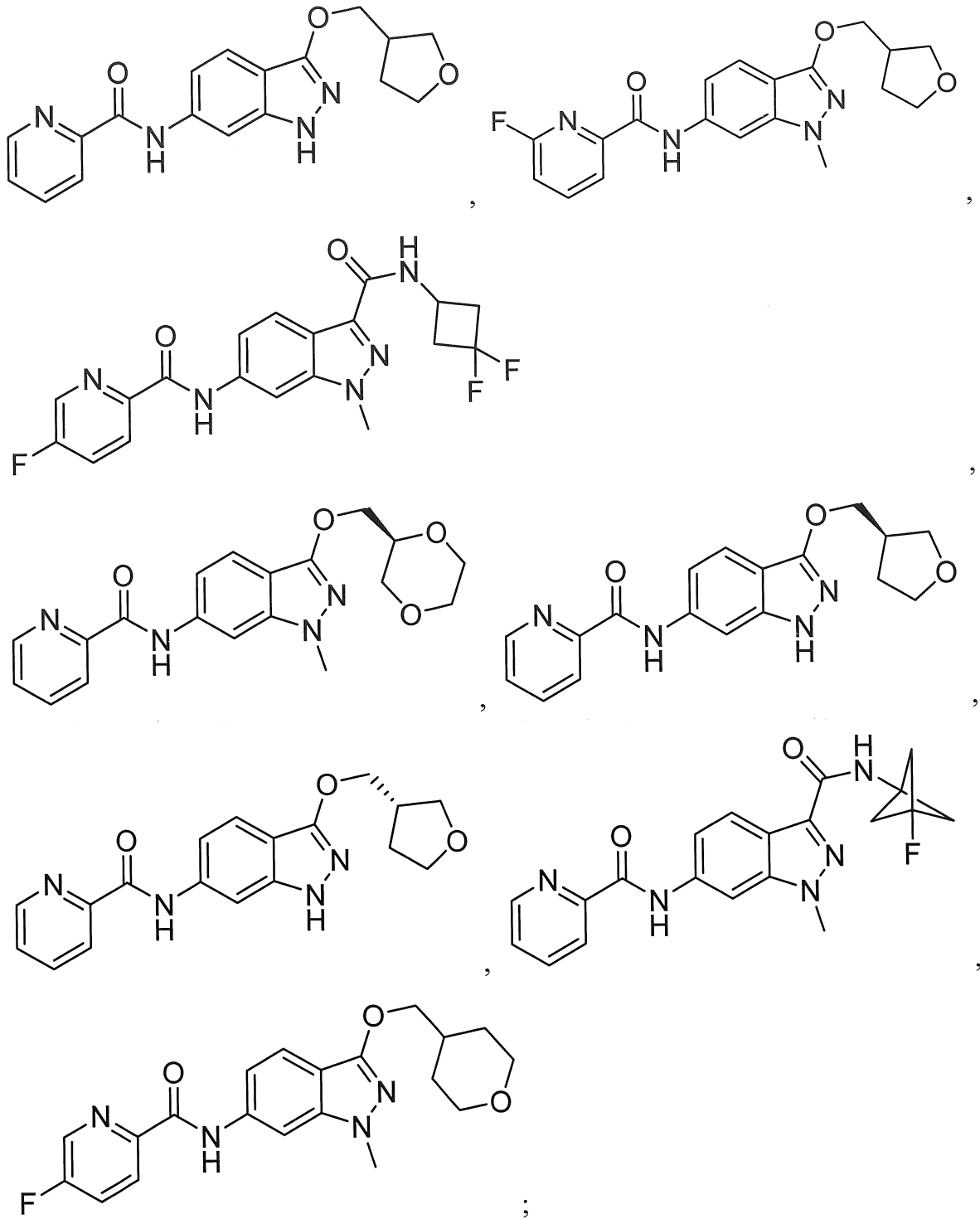




hoặc muối được dụng của chúng.

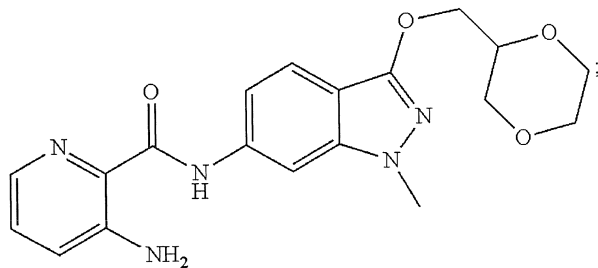
12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức dưới đây:





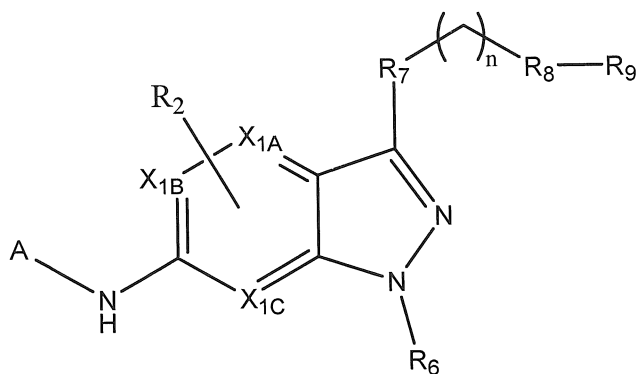
hoặc muối được dụng của chúng hoặc dẫn xuất được dụng của chúng.

13. Hợp chất có công thức dưới đây:



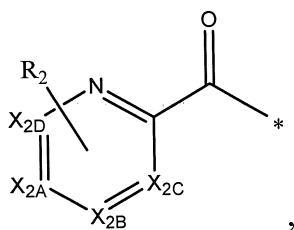
hoặc muối được dụng của nó.

14. Dược phẩm chứa hợp chất có cấu trúc được thể hiện bằng công thức dưới đây:



trong đó:

A được chọn từ



X_{1A} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1B} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{1C} : CH, CR_1 , hoặc N;

X_{2A} : CH, CR_1 , N, NH_2 ;

X_{2B} : CH, CR_1 , N, NH_2 ;

X_{2C} : CH, CR_1 , N, NH_2 ;

X_{2D} : CH, CR_1 ;

mỗi R_1 là độc lập và được chọn từ H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

mỗi R_2 là độc lập và được chọn từ H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , xycloalkyl, CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

R_3 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_4 được chọn từ H, alkyl, alkoxy, hoặc OH;

R_5 được chọn từ H, hoặc alkyl;

R_6 là H, CH_3 hoặc CD_3 ;

R_7 là O hoặc $-CO-$;

R_8 là liên kết, alkyl, $-NH-$, $-O-$, alkyl-O-;

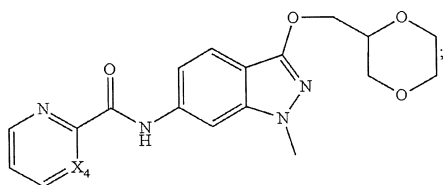
R_9 được thế hoặc không được thế và được chọn từ H, heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, dị vòng chứa oxy, xycloalkyl, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , alkyl, CH_3 ,

n là 0-6;

trong đó mỗi heteroaryl, aryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, khi được chọn, có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau đây: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , halogen, F, alkyl, Me, O-Me, alkyl-O-Me, CD_3 , CN, metoxy, alkoxy, alkyl-metoxo, hoặc alkyl-alkoxy;

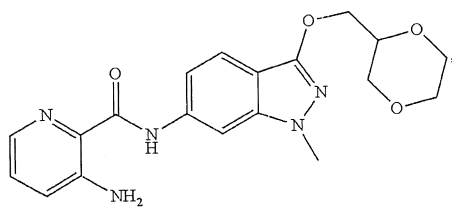
hoặc muối được dụng của chúng, và chất mang được dụng.

15. Dược phẩm theo điểm 14, trong đó hợp chất có công thức dưới đây:



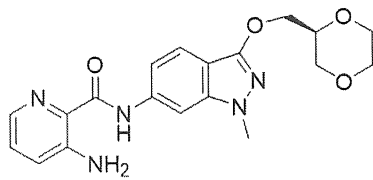
trong đó X_4 là CH hoặc $C-NH_2$; hoặc muối được dụng của nó và chất mang được dụng.

16. Dược phẩm theo điểm 14, trong đó hợp chất có công thức dưới đây:



hoặc muối được dụng của nó.

Fig.1

A

Ví dụ 131

 K_p não:huyết tương = 1,6**B**

Chúng giữ nguyên tư thế gây ra do haloperidol

