



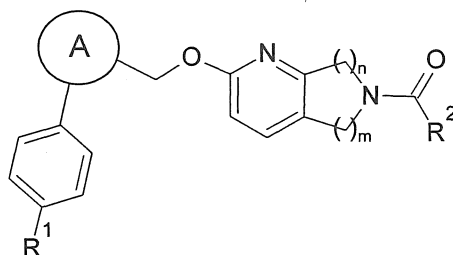
- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0051649
(51)^{2020.01} **A61P 25/00; A61K 31/422; C07D** (13) **B**
471/04; A61K 31/4192; A61K 31/4353
-

- (21) 1-2021-02351 (22) 27/09/2019
(86) PCT/IB2019/058208 27/09/2019 (87) WO2020/065597 02/04/2020
(30) P1800333 28/09/2018 HU
(45) 25/09/2025 450 (43) 25/10/2021 403A
(73) RICHTER GEDEON NYRT. (HU)
Gyömrői út 19-21., H-1103 Budapest, HUNGARY
(72) SZABÓ, György (HU); TÚRÓS, György István (HU); ÉLIÁS, Olivér (HU);
KÁROLYI, Benedek Imre (HU); ERDELYI, Péter (HU); KAPUS, Gábor László
(HU).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)
-

- (54) DẪN XUẤT HAI VÒNG LÀM CHẤT ĐIỀU BIẾN THỤ THỂ GABAA A5 VÀ
DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-02351

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối của nó và/hoặc chất đồng phân dị hình của nó và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó và/hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó và/hoặc raxemat của nó và/hoặc chất đồng phân không đối quang của nó và/hoặc chất chuyển hóa sinh hoạt tính của nó và/hoặc tiền dược chất của nó và/hoặc solvat của nó và/hoặc hydrat của nó và/hoặc dạng đa hình của nó có ái lực và tính chọn lọc đối với đơn vị con thụ thể axit gamma-aminobutyric A alpha 5 và đóng vai trò làm chất điều bị dị lập thể âm tính GABA_A α 5, nhờ đó hữu hiệu trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến thụ thể GABA_A α 5, quy trình điều chế chúng, và dược phẩm chứa chỉ mình chúng hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hoạt tính khác.



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) có ái lực và tính chọn lọc đối với đơn vị con thụ thể axit gama-aminobutyric A alpha 5 ($\text{GABA}_A \alpha 5$) và đóng vai trò làm chất điều bị dị lập thể âm tính $\text{GABA}_A \alpha 5$ ($\text{GABA}_A \alpha 5 \text{ NAM}$), nhờ đó là hữu ích trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến thụ thể $\text{GABA}_A \alpha 5$, quy trình điều chế chúng, và dược phẩm chứa chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Axit gama-aminobutyric (*Gamma-aminobutyric acid*: GABA) là chất dẫn truyền thần kinh ức chế chính trong hệ thần kinh trung ương. Các thụ thể nhạy cảm với GABA được chia thành hai họ chính, thụ thể GABA_A điều hòa phối tử và thụ thể GABA_B kết hợp G-protein.

Thụ thể GABA_A điều hòa phối tử trung gian gây ra phần lớn sự dẫn truyền thần kinh ức chế trong não động vật có vú. Thụ thể này được cấu tạo bởi sự tập hợp 5 thành phần của nhiều đơn vị con ($\alpha 1-6$, $\beta 1-3$, $\gamma 1-3$, δ , ϵ , π , θ , $\rho 1-3$) (Olsen and Sieghart, *Pharmacol Rev* 2008, 60:243-260) tạo thành kênh Cl^- điều hòa phối tử. Sự phân bố của đơn vị con thay đổi theo sự phát triển và theo khu vực trong não. Sự thay đổi cao này dẫn đến sự thay đổi rộng rãi trong các cơ chế thần kinh ức chế và tạo ra khả năng đối với những can thiệp điều trị cụ thể (Fritschy and Möhler, *J Comp Neurol* 1995, 359:154-194). Vai trò sinh lý và cấu trúc được lý của các thụ thể GABA_A phụ thuộc nhiều vào cấu tạo đơn vị con. Các nghiên cứu trên chuột biến đổi gen đã chứng minh rằng thành phần đơn vị con thụ thể, đặc biệt liên quan đến các loại phụ α , xác định đáng kể được lý của các hợp chất tác động lên vị trí điều biến dị lập thể nhạy với benzodiazepin (*benzodiazepin-sensitive allosteric modulatory site*: vị trí BDZ) (Rudolph and Knoflach, *Nat Rev Drug Discov* 2011, 10:685-697). Các thụ thể chứa $\alpha 1$ phân bố rộng rãi làm trung gian cho các tác dụng an thần và gây quên, trong khi các thụ thể chứa $\alpha 2$ - và $\alpha 3$ có tác dụng giải lo âu, chống co giật và giãn cơ (Sieghart and

Sperk, *Curr Top Med Chem* 2002, 2:795-816; Whiting et al, *Drug Discov Today* 2003, 8:445-450). Đơn vị con $\alpha 5$ có chứa các thụ thể ($\alpha 5\text{GABA}_A\text{Rs}$) là được ưu tiên biểu hiện ở vùng hải mã ở cả loài gặm nhấm và động vật linh trưởng và được cho là có liên quan đến các chức năng nhận thức (Wisden et al, *J Neurosci* 1992, 12:1040-1062; Quirck et al, *Neuropharmacol* 1996, 35:1331-1335; Sur et al., *Brain Res* 1999, 822:265-270).

Các thụ thể chứa $\alpha 5$ này chủ yếu là ở ngoài sinap và gây ra ức chế trương lực (Caraiscos et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, 101:3662-3667). Tác dụng ức chế của chúng đối với sự hưng phấn của các tế bào thần kinh chính của hồi hải mã và vỏ não có thể giải thích tác dụng đáng kể của các $\alpha 5\text{GABA}_A\text{R}$ trong nhận thức, học tập và trí nhớ và khả năng hữu ích điều trị của chúng trong các rối loạn khác nhau bao gồm đột quỵ, suy giảm nhận thức, bệnh tâm thần phân liệt, tình trạng liên quan đến sa sút trí tuệ hoặc bệnh liên quan đến suy nhận thức xã hội (Soh and Lynch, *Curr Drug Targets* 2015, 16:735-746).

Các chất điều biến ban đầu hoạt động trên vị trí BDZ là các hợp chất không chọn lọc, hoặc là chất tăng cường GABA với hiệu lực giải lo âu, an thần, gây mê hoặc chống co giật hoặc thuốc chẹn một phần, còn được gọi là chất chủ vận ngược hoặc hoặc chất điều bị dị lập thể âm tính (NAM), với tác dụng nâng cao nhận thức. Các chất chủ vận và chất tiềm năng thụ thể GABA_A được đặc trưng là các loại thuốc hiệu quả trong thực hành lâm sàng (Foster and Kemp, *Curr Opin Pharmacol* 2006, 6:7-17), trong khi NAM cho đến nay mới chỉ được thử nghiệm trong các thử nghiệm hành vi động vật và trong một số rất ít nghiên cứu trên người (Soh and Lynch, *Curr Drug Targets* 2015; 16:735-746). Kết quả cho thấy hoạt động có lợi, tuy nhiên, thuốc hoạt động không chọn lọc trên nhiều loại phụ thụ thể GABA_A dẫn đến các tác dụng phụ không mong muốn trên thần kinh trung ương như an thần, mất trí nhớ, lạm dụng thuốc, lo lắng, kích động hoặc co giật. Do đó, nghiên cứu GABA có xu hướng thiết kế các loại thuốc mới nhắm mục tiêu chọn lọc các loại phụ thụ thể GABA_A cụ thể trong số đó là các $\alpha 5\text{GABA}_A\text{Rs}$ (Möhler, *Adv Pharmacol* 2015, 72:1-36).

Sự cạn kiệt của đơn vị con $\alpha 5$ cho thấy vai trò của các thụ thể chứa $\alpha 5$ đối với tính dẻo của tế bào thần kinh (Martin et al., *J Neurosci* 2010, 30:5269-5282) và dao động mạng tế bào thần kinh tần số cao (Glykiss et al., *J Neurosci* 2008 28:1421-1426), các quá trình về cơ bản liên quan đến sự chú ý, xử lý thông tin và trí nhớ. Sự giảm di truyền hoặc được lý của chức năng đơn vị con $\alpha 5$ dẫn đến cải thiện đáng kể hiệu suất nhận thức ở các mô hình động vật gặm nhấm (Möhler and Rudolph, *F1000Research*, 2017 6[F1000 Faculty Rev]:101). Cả hai thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* đều cho thấy rằng sự điều biến dị lập thể âm tính của GABA_A $\alpha 5$ là một chiến lược đầy hứa hẹn trong việc điều trị hoặc phòng ngừa các tình trạng bệnh lý hoặc các triệu chứng của chúng. Chất chủ vận ngược chọn lọc của $\alpha 5$ GABA_AR, cụ thể là NGD 97-1 (Bednar et al., *Clin Pharmacol Ther* 75, 2004 75:P30), $\alpha 5$ IA (WO 02/06285 A1; Dawson et al., *J Pharmacol Exp Ther* 2006, 316:1335-1345; Braudeau et al., *J Psychopharmacol* 2011, 25:1030-1042), L-655,708 (Quirck et al., *Neuropharmacol* 1996, 35:1331-1335; Atack et al., *Neuropharmacology* 2006, 51:1023-102), $\alpha 5$ IA-II (WO 98/50385 A1; Collinson et al., *Psychopharmacology* 2006; 188:619-628), MRK-016 (WO 99/67245 A1; Atack et al., *J Pharmacol Exp Ther*. 2009, 331:470-484), HT-2678 (Gupta et al., 241st ACS National Meeting, Anaheim, CA, March 27-31, 2011, MEDI 17), PWZ-029 (WO 2007/018660 A2; Savic et al., *Brain Res* 2008; 1208:150-159; Biawat, Thesis at The University of Wisconsin-Milwaukee, August 2014), TB-21007 (Chambers et al., *J Med Chem* 2003, 46:2227-2240), ONO-8590580 (Higashino et al., XXIV International Symposium on Medicinal Chemistry, Manchester, UK - August 29, 2016, Abstract P280; Kawaharada et al., *J Pharm Exp Ther* 2018, 366:58-65), RO4938581 (Ballard et al., *Psychopharmacology* 2009, 202(1-3):207-223), RO4882224 (Knust et al., *Bioorg Med Chem Lett*. 2009, 19:5940-5944), basmisanil (WO 2009/071476 A1; WO 2012/059482 A1; Hipp et al., *Neuropsychiatric Electrophysiology* 2016, 2(Suppl 1):A20) và thuốc chẹn cạnh tranh $\alpha 5$ GABA_AR chọn lọc S44819 (Gacsályi et al., *Neuropharmacology* 2017, 125:30-38) như mong đợi, được chứng minh là có hiệu quả trong việc làm giảm suy giảm nhận thức trong các nghiên cứu tiền lâm sàng mà không có tác dụng phụ gây lo âu, co giật hoặc vận động. Tác dụng cải thiện nhận thức của $\alpha 5$ IA đã được chứng minh ở những người tình nguyện khỏe mạnh trong một nghiên

cứu thử nghiệm ban đầu (Nutt et al., *Neuropharmacology* 2007, 53:810-820). Ngoài ra, basmisanil (được mã hóa là RG1662 hoặc RO5186582), hợp chất chọn lọc $\alpha 5$ trong quá trình phát triển lâm sàng trong suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt (NCT02953639), dẫn đến sự gia tăng đáng kể dao động gamma tần số cao trong hoạt động điện não đồ (EEG) ở bệnh nhân hội chứng Down cho thấy một khả năng tạo điều kiện ảnh hưởng đến chức năng nhận thức (Bolognani et al., *67th Annu Meet Am Acad Neurol* Washington, DC, April 23, 2015, Abst P6.273). Cho đến nay, không thấy có tác dụng phụ thần kinh trung ương (CNS) nào của thuốc chọn $\alpha 5$ $\alpha 5$ IA, S44819 hoặc basmisanil đã được thử nghiệm lâm sàng (Atack et al., *Pharmacol Therap* 2010, 125:11-26; Darmani et al., *J Neurosci* 2016, 36:12312-12320; Wandel et al., *Eur Neuropsychopharmacol* 2015 25(Suppl2):S259). Trên cơ sở dữ liệu tiền lâm sàng và các phát hiện lâm sàng, có thể dự đoán một profil lâm sàng thuận lợi của các chất điều biến âm tính chọn lọc đơn vị con $\alpha 5$.

Xét cho cùng, do chức năng cụ thể và profil biểu hiện thần kinh trung ương (CNS) được phân chia của các $\alpha 5$ GABA_AR, can thiệp chọn lọc và nhẹ nhàng, điều chỉnh tiêu cực chức năng của nó, có thể có lợi ích điều trị so với các thuốc không chọn lọc.

Do đó, các hợp chất có ái lực và độ chọn lọc cao đối với các $\alpha 5$ GABA_AR, GABA_A $\alpha 5$ NAM tương ứng, có thể được sử dụng, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hoạt tính khác, để điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn của hệ thần kinh trung ương khi có một trong các triệu chứng và/hoặc các hội chứng của bệnh có thể liên quan đến thụ thể GABA_A $\alpha 5$. Chúng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các rối loạn nhận thức thần kinh (Collinson et al., *J Neurosci* 2002, 22:5572-5580) như bệnh Alzheimer (*Alzheimer's disease: AD*) (Kwakowsky et al., *J Neurochem* 2018, 145:374-392; Solas et al., *Curr Pharm Des* 2015; 21:4960-4971; Wu et al., *Nat Commun* 2014, 4159), bệnh AD tiền triệu và suy giảm nhận thức nhẹ (Maubach, *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2003, 2:233-239), tật chứng nhận thức do mạch và sa sút trí tuệ mạch (Gacsályi et al., *Eur J Pharmacol* 2018, 834:118-125), thoái hóa

thùy trán-thái dương bao gồm sa sút trí tuệ thùy trán-thái dương, liệt trên nhân tiền triền và hội chứng thân nền vỏ não (Murley and Rowe, *Brain* 2018, 5:1263-1285), sa sút trí tuệ thể Lewy (Khundakar et al., *Acta Neuropathol Commun* 2016, 4:66), tật chứng trí nhớ và suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi tác (Koh et al., *Neuropharmacology* 2013, 64:142-152), tật chứng nhận thức liên quan đến bệnh ung thư não, bao gồm, nhưng không giới hạn ở u nguyên thủy bào (Sengupta et al., *CNS Oncol* 2014, 3:245-247), sa sút trí tuệ sau phẫu thuật (Cheng et al., *J Neurosci* 2006, 26:3713-3720), sa sút trí tuệ do viêm gây ra (Wang et al., *Cell Rep* 2012, 2: 488-496), tật chứng nhận thức liên quan đến các bệnh bao gồm, nhưng không giới hạn ở đau nửa đầu và đau đầu do căng thẳng (Russo et al., *Am J Hum Gent* 2005, 76:327-333), xơ cứng rải rác (Stefano and Giorgio, *Brain* 2015, 138:2467-2468), bệnh Parkinson (Blaszczuk, *Front Neurosci* 2016, 10:269-277), bệnh động kinh (Schipper et al., *Mol Neurobiol* 2016, 53:5252-5265), rối loạn tăng động thiếu tập trung và thiếu tập trung ở người trưởng thành (Bollmann et al., *Transl Psychiatry* 2015, 8:e589; Edden et al., *Arch Gen Psychiatry* 2014, 69:750-753) hoặc các bệnh CNS khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rối loạn stress sau chấn thương (Lu et al., *Neuronal Plast* 2017, 2017:5715816), bệnh tâm thần phân liệt (Guidotti et al., *Psychopharmacology* 2005, 180:191-205), các triệu chứng dương, âm và/hoặc nhận thức liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt (Asai et al., *Schizophrenia Res* 2008, 99:333-340; Gill et al., *Neuropsychopharmacology* 2011, 36:1903-1911; Hauser et al., *Mol Psychiatry* 2005, 10:201-207; Redrobe et al., *Psychopharmacology* 2012, 221: 451-468), rối loạn lưỡng cực (Otani et al., *Neurosci Lett* 2005, 381:108-113), rối loạn phổ tự kỷ (*autism spectrum disorder: ASD*) (Mendez et al., *Neuropharmacology* 2013, 68:195-201), rối loạn nhiễm sắc thể X giòn (Curia et al., *Cereb Cortex* 2009, 19:1515-1520), hội chứng Prader-Willi (Bittel et al., *J Med Gent* 2003, 40:568-574), hội chứng Down (Braudeau et al., *J Psychopharmacol* 2011, 25:1030-1042; Martinz-Cue et al., *J Neurosci* 2013, 33: 953-966), bệnh Huntington (Du et al., *Front Mol Neurosci.* 2017, 10:198), bệnh u xơ thần kinh typ I (Ribeiro et al., *Cortex* 2015, 64:194-208), rối loạn giấc ngủ (Mesbah-Oskui et al., *Neurotoxicol Teratol* 2017, 61:115-122), chứng nghiện rượu (Stephens et al., *Eur J Pharmacol* 2005, 526:240-250), hội chứng thai nhi ngấm rượu

(Toso et al., *Am J Obstet Gynecol* 2006, 195:522-527), rối loạn khí sắc (Carreno et al., *Int J Neuropsychopharmacol* 2017, 20:504-509; Choudary et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, 102:15653-15658; Fischell et al., *Neuropsychopharmacology* 2015; 40:2499-2509), rối loạn tâm thần (Wearne et al., *Neuropharmacology* 2016, 111:107-118), rối loạn tâm thần do thuốc gây nghiện gây ra (Neugebauer et al., *Behav Brain Res* 2018, 342:11-18), rối loạn lo âu (Behlke et al., *Neuropsychopharmacology* 2016, 41:2492-2501; Botta et al., *Nat Neuroscience* 2015, 18:1493-1500), rối loạn liên quan đến hoảng sợ (Botta et al., *Nat Neuroscience* 2015, 18:1493-1500; Crestani et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99:8980-8985), rối loạn stress (Fischell et al., *Neuropsychopharmacology* 2015; 40:2499-2509), nghiện hành vi hoặc nghiện ma túy (Mick et al., *Addict Biol* 2017, 22:1601-1609), đột quỵ (Clarkson et al., *Nature* 2010, 468:305-309; Lake et al., *J Cereb Blood Flow Metab* 2015, 35:1601-1609), đau do bệnh thần kinh (Xiao et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99:8360-8365) và chứng đau do viêm (Bravo-Hernández et al., *Eur J Pharmacol.* 2014, 734:91-97; Munro et al., *Neuropharmacology* 2011, 61:121-132). Việc điều hòa $\alpha 5$ GABA_AR cũng có thể có lợi trong việc điều trị bệnh và tình trạng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các bệnh co thắt phế quản như nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh hen suyễn, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, và loạn sản phế quản-phổi (Gallos et al., *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015, 308:L931-942; Mizuta et al., *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008, 294:L1206-1216;). Các hợp chất có khả năng điều hòa $\alpha 5$ GABA_AR đặc biệt được kỳ vọng là những ứng cử viên hữu ích để điều trị rối loạn nhận thức thần kinh, bệnh Alzheimer, và bệnh tâm thần phân liệt.

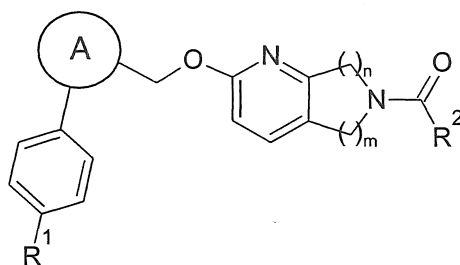
Nhiều hợp chất có cấu trúc khác nhau hoạt động trên đơn vị con $\alpha 5$ của thụ thể GABA_A đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này (Guerrini et al., *Expert Opin Ther Patents* 2013, 23(7):843-866), bao gồm isoxazol (ví dụ WO 2009/071464 A1, WO 2009/071477 A1, WO 2010/097368 A1, WO 2010/112475 A1, WO 2010/127978 A1) và dẫn xuất triazol (ví dụ WO 2012/062687 A1, WO 2014/001281 A1).

Ngoài ra, một số dẫn xuất isoxazol và triazol làm chất chủ vận của thụ thể NR1 H4 (farnesoid X hoặc FXR) được mô tả trong, ví dụ WO 2017/133521 A1, WO 2013/007387 A1, WO 2008/157270 A1 hoặc WO 2007/140174 A2. Hơn nữa, các dẫn xuất tetrahydroisoquinolin làm chất điều biến LXR (thụ thể X gan) bộ điều biến được mô tả trong, ví dụ WO 2007/047991 A1.

Mặc dù có rất nhiều nghiên cứu và chất điều biến thụ thể GABAA $\alpha 5$, nhu cầu chưa được đáp ứng vẫn tồn tại để tạo ra các hợp chất có thể hữu ích trong việc điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh liên quan đến thụ thể GABA_A $\alpha 5$.

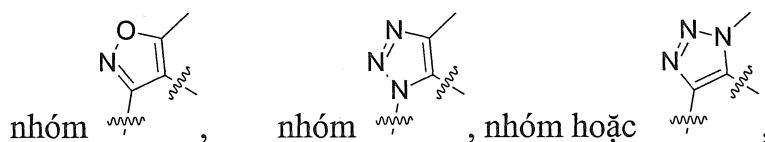
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I)



trong đó:

A được biểu thị bằng công thức



R¹ là hydro hoặc halogen,

n và m độc lập đều là 1 hoặc 2,

R² là hydro; C₁₋₄alkyl tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc nhiều halogen, C₁₋₄alkoxy, -S(O)₂-C₁₋₄alkyl, hoặc với R³; NR⁴R⁵ hoặc R⁶,

R^4 và R^5 độc lập đều là hydro, $C_{1-4}alkyl$ hoặc R^7 ; hoặc R^4 và R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng tùy ý được thế, và

R^3 , R^6 và R^7 là vòng cacbon, dị vòng hoặc heteroaryl tùy ý được thế

và/hoặc muối của nó và/hoặc chất đồng phân dị hình của nó và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó và/hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó và/hoặc raxemat của nó và/hoặc chất đồng phân không đối quang của nó và/hoặc chất chuyển hóa sinh hoạt tính của nó và/hoặc tiền dược chất của nó và/hoặc solvat của nó và/hoặc hydrat của nó và/hoặc dạng đa hình của nó.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), như được xác định ở trên để sử dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến thụ thể $GABA_A \alpha 5$.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), như được xác định ở trên, để sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến thụ thể $GABA_A \alpha 5$.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến thụ thể $GABA_A \alpha 5$ phương pháp này bao gồm việc dùng cho đối tượng, bao gồm con người, cần việc điều trị hoặc ngăn ngừa này một lượng hữu hiệu ít nhất một hợp chất có công thức (I), như được xác định ở trên.

Sáng chế mô tả việc sử dụng kết hợp hợp chất có công thức (I) như được xác định ở trên, với một hoặc nhiều hoạt tính khác để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến thụ thể $GABA_A \alpha 5$.

Sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), như được xác định ở trên làm hoạt chất.

Sáng chế đề xuất thuốc (dược phẩm kết hợp) chứa hỗn hợp của hợp chất có công thức (I), như được xác định ở trên với một hoặc nhiều hoạt tính khác.

Sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), như được xác định ở trên làm hoạt chất riêng rẽ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất khác để sử dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến thụ thể GABA_A α 5.

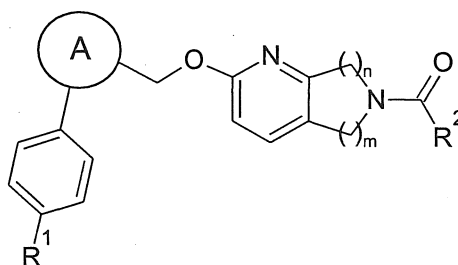
Sáng chế đề xuất quy trình sản xuất hợp chất có công thức (I), như được xác định ở trên.

Sáng chế còn đề xuất việc bào chế hóa học hoặc dược học được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), như được xác định ở trên riêng rẽ, hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất khác.

Mô tả chi tiết sáng chế

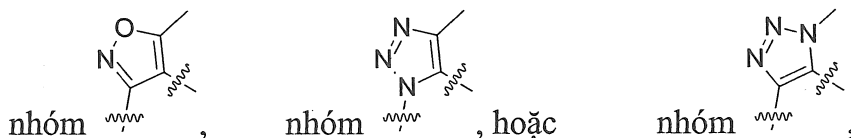
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) có ái lực và tính chọn lọc đối với thụ thể axit gama-aminobutyric A chứa đơn vị con alpha 5 (thụ thể GABA_A α 5) và đóng vai trò làm chất điều bị dị lập thể âm tính thụ thể GABA_A α 5, nhờ đó là hữu hiệu trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến thụ thể GABA_A α 5, quy trình điều chế chúng, được phẩm chứa chỉ mình chúng hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hoạt tính khác và việc sử dụng chúng làm thuốc.

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



trong đó:

A được biểu thị bằng công thức



R^1 là hydro hoặc halogen,

n và m độc lập đều là 1 hoặc 2,

R^2 là hydro; C_{1-4} alkyl tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc nhiều halogen, C_{1-4} alkoxy, $-S(O)_2-C_{1-4}$ alkyl, hoặc với R^3 ; NR^4R^5 hoặc R^6 ,

R^4 và R^5 độc lập đều là hydro, C_{1-4} alkyl hoặc R^7 ; hoặc R^4 và R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng tùy ý được thế, và

R^3 , R^6 và R^7 là vòng cacbon, dị vòng hoặc heteroaryl tùy ý được thế

và/hoặc muối của nó và/hoặc chất đồng phân dị hình của nó và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó và/hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó và/hoặc raxemat của nó và/hoặc chất đồng phân không đối quang của nó và/hoặc chất chuyển hóa sinh hoạt tính của nó và/hoặc tiền dược chất của nó và/hoặc solvat của nó và/hoặc hydrat của nó và/hoặc dạng đa hình của nó.

Trừ khi được định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng ở đây có cùng nghĩa như thường được hiểu bởi một người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật mà sáng chế này thuộc về. Mặc dù các phương pháp và vật liệu tương tự hoặc tương đương với những phương pháp được mô tả ở đây có thể được sử dụng trong thực hành hoặc thử nghiệm sáng chế, các phương pháp và vật liệu phù hợp được mô tả dưới đây.

Danh pháp được sử dụng dựa trên danh pháp hệ thống IUPAC, trừ khi có quy định khác.

Bất kỳ hóa trị mở nào xuất hiện trên nguyên tử cacbon, oxy, lưu huỳnh hoặc nitơ trong các cấu trúc ở đây cho thấy sự có mặt của hydro, trừ khi có quy định khác.

Định nghĩa các thuật ngữ chung được sử dụng ở đây, cho dù các thuật ngữ được đề cập có được trình bày riêng lẻ hoặc kết hợp với các nhóm khác hay không được mô tả bên dưới.

Thuật ngữ “tùy chọn” hoặc “tùy ý” tức là sự kiện hoặc tình huống được mô tả sau đó có thể nhưng không cần thiết xảy ra và mô tả bao gồm các trường hợp sự kiện hoặc tình huống xảy ra và các trường hợp không xảy ra.

Thuật ngữ “nhóm thế” là chỉ một nguyên tử hoặc một nhóm nguyên tử thay thế một nguyên tử hydro trên phân tử mẹ.

Thuật ngữ “được thế” là chỉ rằng một nhóm được chỉ định có một hoặc nhiều nhóm thế.

Khi cho biết số nhóm thế, thuật ngữ “một hoặc nhiều” là để chỉ phạm vi từ một nhóm thế đến số lượng cao nhất có thể thay thế, nghĩa là thay thế một hydro đến thay thế tất cả các hydro bằng nhóm thế. Một, hai hoặc ba nhóm thế trên một nguyên tử nhất định, đặc biệt là trên một nguyên tử cacbon được ưu tiên.

Trong trường hợp bất kỳ nhóm nào có thể mang nhiều nhóm thế và nhiều nhóm thế có thể có được đề xuất, các nhóm thế được chọn một cách độc lập và không cần phải giống nhau.

Thuật ngữ “không được thế” tức là nhóm được chỉ định không có nhóm thế.

Thuật ngữ “được thế tùy ý” tức là bất kỳ nguyên tử nào của nhóm được chỉ định đều không được thay thế hoặc được thay thế bởi một hoặc nhiều nhóm thế, được chọn độc lập từ nhóm các nhóm thế có thể có. Khi biểu thị số lượng nhóm thế, thuật ngữ “một hoặc nhiều” tức là từ một nhóm thế đến số lượng cao nhất có thể thay thế,

nghĩa là thay thế một hydro đến thay thế tất cả các hydro bằng các nhóm thế. Các nhóm thế có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halogen, halo C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkoxy, hydroxyl, oxo và các loại tương tự khác.

Thuật ngữ " C_{1-4} alkyl" là để chỉ riêng rẽ nó hoặc kết hợp với nhóm khác thành gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, mạch đơn hoặc mạch đa và chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, *i*-propyl (isopropyl), *n*-butyl, 2-butyl (*sec*-butyl) hoặc *t*-butyl (*tert*-butyl) nhóm. Preferred alkyl nhóm là C_{1-3} alkyl.

Thuật ngữ " C_{1-4} alkoxy" là để chỉ riêng rẽ nó hoặc kết hợp với nhóm khác thành nhóm -O- C_{1-4} alkyl, trong đó: the C_{1-4} alkyl là như được xác định ở trên. Ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, *i*-propoxy, *n*-propoxy hoặc *t*-butoxy. Preferred alkoxy nhóm là C_{1-3} alkoxy.

Thuật ngữ " $-S(O)_2-C_{1-4}$ alkyl" là để chỉ riêng rẽ nó hoặc kết hợp với nhóm khác thành C_{1-4} alkyl nhóm được thế with $-S(O)_2-$ trong đó: C_{1-4} alkyl là như được xác định ở trên. Ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl sulfonyl, etyl sulfonyl, *i*-propyl sulfonyl, *n*-propyl sulfonyl, *sec*-butyl sulfonyl hoặc *t*-butyl sulfonyl. Nhóm sulfonyl được ưu tiên là $-S(O)_2-C_{1-3}$ alkyl.

Thuật ngữ "halogen", "halo" hoặc "halogenua" là để chỉ riêng rẽ nó hoặc kết hợp với nhóm khác thành flo (fluorin), clo (chlorin), bromo (bromin) hoặc iodo (iodin), tốt hơn là flo (fluorin), clo (chlorin) hoặc bromo (bromin). Halogen được ưu tiên là flo và clo.

Thuật ngữ "halo C_{1-4} alkyl" là để chỉ riêng rẽ nó hoặc kết hợp với nhóm khác thành C_{1-4} alkyl như được xác định ở trên được thế với một hoặc nhiều halogen giống hoặc khác nhau trên nguyên tử cacbon bất kỳ của nhóm C_{1-4} alkyl này, bao gồm cả sự thay thế halo *vicinal* cũng như *germinal*. Thuật ngữ "perhaloalkyl" là để chỉ C_{1-4} alkyl trong đó tất cả các nguyên tử hydro được thay thế bằng các nguyên tử halogen giống

nhau hoặc khác nhau. Ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, monohalo-, dihalo- hoặc trihalo-metyl, -etyl hoặc -propyl, for ví dụ 3,3,3-triflopropyl, 2-floetyl, 2,2,2-trifloetyl, flometyl, hoặc triflometyl. Nhóm haloalkyl được ưu tiên là haloC₁₋₃alkyl.

Thuật ngữ “vòng cacbon” là để chỉ riêng rẽ nó hoặc kết hợp với nhóm khác thành hệ vòng bão hòa, chưa bão hòa đơn hoặc chưa bão hòa đôi, hoặc thơm, được ngưng tụ hoặc nối cầu đơn vòng hóa trị một hoặc hai vòng bao gồm 3 đến 14 nguyên tử cacbon trong vòng. Thuật ngữ “xycloalkyl” là để chỉ vòng cacbon bão hòa được ngưng tụ hoặc nối cầu đơn vòng hóa trị một hoặc hai vòng chứa từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon trong vòng. Ví dụ bao gồm xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan, xycloheptan, xyclooctan, bixyclo[2.2.1]heptan, bixyclo[2.2.2]octan hoặc adamantan và các loại tương tự khác. Xycloalkyl được ưu tiên là vòng đơn vòng. Xycloalkyl đơn vòng được ưu tiên là có từ 3 đến 6 cạnh. Thuật ngữ “xycloalkenyl” là để chỉ các nhóm vòng cacbon chưa bão hòa một lần hoặc hai lần, được ngưng tụ hoặc nối cầu, đơn vòng hóa trị một hoặc hai vòng chứa từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon trong vòng. Ví dụ bao gồm xyclobuten, xyclopenten, xyclopentadien, xyclohexen, xyclohexadien, xyclohepten, decalin và các loại tương tự khác. Xycloalkenyl được ưu tiên là vòng đơn vòng. Xycloalkenyl đơn vòng được ưu tiên là có từ 4 đến 6 cạnh. Thuật ngữ “aryl” là để chỉ các nhóm vòng thơm một vòng hoặc hai vòng, hóa trị một chứa từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon trong vòng. Nhóm aryl hai vòng chứa ít nhất một nhóm vòng cacbon thơm. Ví dụ bao gồm phenyl, dihydro-inden, inden, naphtyl, dialin, tetralin, anthryl, azulenyl, indanyl và các loại tương tự khác. aryl được ưu tiên là có từ 6 đến 10 cạnh. Aryl được ưu tiên là vòng đơn vòng. Aryl đơn vòng được ưu tiên là phenyl.

Thuật ngữ “dị vòng” là để chỉ riêng rẽ nó hoặc kết hợp với nhóm khác thành hệ vòng một vòng, hai vòng, được ngưng tụ, nối cầu hoặc vòng spiro bão hòa hoặc chưa bão hòa một phần, hóa trị một có từ 3 đến 10 nguyên tử trong vòng chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S, nguyên tử trong vòng còn lại là cacbon. dị vòng được ưu tiên là vòng đơn vòng. Ví dụ về dị vòng đơn vòng là aziridin, 2*H*-azirin, oxiran, thiiran, azetidin, oxetan, thietan, azetidin-2-on,

pyrolidin, pyrolidinone, pyrolin, pyrazolidin, imidazolin, pyrazolin, tetrahydrofuran, dihydrofuran, dioxolan, tetrahydrothiophen, oxazolidin, dihydro-oxazol, isoxazolidin, oxathiolan, sulfolan, thiazolidin, thiazolidindione, succinimid, oxazolidone, hydantoin, piperidin, piperidinone, piperazin, tetrahydropyran, tetrahydrothiopyran, dihydropyran, tetrahydropyridin, dioxan, thian, dithian, 1,1-dioxo-thian, morpholin, thiomorpholin, 1,1-dioxo-thiomorpholin, azepan, diazepan, homopiperazin, oxazepnayl và các loại tương tự khác. Dị vòng đơn vòng được ưu tiên là có từ 4 đến 6 cạnh. Dị vòng đơn vòng được ưu tiên là bão hòa. Ví dụ về dị vòng hai vòng, được ngưng tụ, nối cầu hoặc spiro là pyrolizidin, dihydropyrol, tetrahydropyrol, furopyrol, thinopyrol, indolin, indol, isoindol, benzoisothiazolone, decahydroisoquinolin, decahydroquinolin, tetrahydroquinolin, dihydroquinolin, dihydroisoquinolin, chromen, isochromen, benzoxazin, quinuclidin, azaadamantan, spiro[xyclobutan-1,3'-indol], 1-oxaspiro[4.5]decan, 1,6-oxaspiro[3.4]octan, 8-aza-bixyclo[3.2.1]octan, 8-oxa-3-aza-bixyclo[3.2.1]octan, tetrahydro-spiro[isobenzofuran-1,2'-pyran], 1-oxaspiro[4.4]nonan-2-on, 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan, 1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan, 1,3-diazaspiro[4.4]non-2-en-4-on, 9-aza-bixyclo[3.3.1]nonan, 3-oxa-9-azabixyclo[3.3.1]nonan, 3-thia-9-aza-bixyclo[3.3.1]nonan, 1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan, 8-azaspiro[4.5]decan-7,9-dion, 1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-on và các loại tương tự khác.

Thuật ngữ “heteroaryl” là để chỉ riêng rẽ nó hoặc kết hợp với nhóm khác thành hệ vòng đơn vòng hoặc hai vòng dị vòng thơm hóa trị một có từ 5 đến 12 nguyên tử trong vòng, chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, nguyên tử trong vòng còn lại là cacbon. Nhóm heteroaryl hai vòng chứa ít nhất một vòng thơm. Ví dụ về heteroaryl là pyrol, furan, thiophen, imidazol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, triazol, tetrazol, oxadiazol, thiadiazol, tetrazol, pyridin, pyrazin, pyrazol, pyridazin, pyrimidin, triazin, azepin, diazepin, benzofuran, benzothiophen, indol, isoindol, isobenzofuran, benzimidazol, benzoxazol, benzoisoxazol, benzothiazol, benzoisothiazol, benzoaxadiazol, benzothiadiazol, benzotriazol, purin, quinolin, isoquinolin, quinazolin, quinoxalin, carbazol, hoặc

acridin. Heteroaryl được ưu tiên là có từ 5 đến 10 cạnh. heteroaryl được ưu tiên là vòng đơn vòng. heteroaryl đơn vòng được ưu tiên là có 5 hoặc 6 cạnh.

Thuật ngữ “hợp chất theo sáng chế” hoặc “hợp chất có công thức (I), như được xác định ở trên” là để chỉ hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối của nó và/hoặc chất đồng phân dị hình của nó và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó và/hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó và/hoặc raxemat của nó và/hoặc chất đồng phân không đối quang của nó và/hoặc chất chuyển hóa sinh hoạt tính của nó và/hoặc tiền dược chất của nó và/hoặc solvat của nó và/hoặc hydrat của nó và/hoặc dạng đa hình của nó. Ngoài ra, hỗn hợp bất kỳ của các phương án là A, R^1 - R^7 , n và m là như được xác định sau đây là nhóm các hợp chất có công thức (I) được ưu tiên.

Thuật ngữ “muối” là để chỉ muối được dụng và/hoặc muối không được dụng.

Thuật ngữ "muối được dụng" là để chỉ đến muối cộng axit hoặc muối cộng bazơ thông thường, giúp duy trì tính hiệu quả và đặc tính sinh học của hợp chất có công thức (I) và có thể được tạo thành với chất hữu cơ không độc hại thích hợp hoặc axit vô cơ hoặc bazơ hữu cơ hoặc vô cơ. Ví dụ về muối cộng axit bao gồm các muối có nguồn gốc từ axit vô cơ, chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, axit clohydric, axit bromhydric, axit hydroiodic, axit sulfuric, axit sulphamic, axit phosphoric, axit nitric và axit pecloric và có nguồn gốc từ các axit hữu cơ khác nhau, chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, axit axetic, axit propionic, axit benzoic, axit glycolic, axit phenylaxetic, axit salixylic, axit malonic, axit maleic, axit oleic, axit pamoic, axit palmitic, axit benzen sulfonic, axit toluensulfonic, axit metansulfonic, axit oxalic, axit tartric, axit succinic, axit xitric, axit malic, axit lactic, axit glutamic, axit fumaric và các loại tương tự khác. Ví dụ về muối cộng bazơ là muối có nguồn gốc từ amoni-, kali-, natri- và hydroxit amoni bậc bốn như tetrametylamoni hydroxit. Các muối này thường thể hiện các đặc tính hòa tan thuận lợi hơn các hợp chất được sử dụng để điều chế chúng và do đó thích hợp hơn để sử dụng trong việc bào chế các dược phẩm khác nhau.

Thuật ngữ “muối không được dụng” có thể được ưu tiên để tinh chế hoặc phân tách các hợp chất có công thức (I) và do đó cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ “tiền được chất” để chỉ dẫn xuất của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế mà bản thân chúng không có tác dụng chữa bệnh nhưng chứa các nhóm như vậy mà, sau khi phân hủy hóa học hoặc chuyển hóa *in vivo* (biến nạp sinh học) trở thành “chất chuyển hóa có hoạt tính sinh học” có đáp ứng với hiệu quả điều trị. Các nhóm phân hủy như vậy liên quan đến hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, đặc biệt là các nhóm thích hợp cho tiền được chất, đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật và cũng có thể áp dụng được cho hợp chất theo sáng chế (Rautio et al., *Nat Rev Drug Discov* 2008, 7:255-270).

Hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở các dạng đồng phân hình học khác nhau. Ngoài ra, các hợp chất nhất định có công thức (I) có thể chứa một hoặc nhiều tâm bất đối xứng, do đó tồn tại ở dạng chất đồng phân lập thể và chất đồng phân không đối quang. Thuật ngữ “đồng phân lập thể” là để chỉ hợp chất mà liên kết phân tử giống hệt nhau và đa liên kết, nhưng khác nhau về cách sắp xếp các nguyên tử của nó trong không gian. Tất cả các hợp chất này, như chất đồng phân *cis*, chất đồng phân *trans*, hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, raxemat, hỗn hợp không phải raxemic của chất đồng phân đối hình, chất đồng phân đối hình tinh khiết và về cơ bản tinh khiết cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Chất đồng phân đối ảnh về cơ bản tinh khiết chứa lên đến 5% khối lượng, tốt hơn là 2% khối lượng, tốt nhất là 1% khối lượng, của chất đồng phân đối ảnh đối diện tương ứng.

Chất đồng phân quang học có thể được điều chế bằng cách phân giải hỗn hợp raxemic bằng các phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách sử dụng axit hoặc bazơ quang hoạt để tạo ra đồng phân không đối quang muối hoặc bằng cách tạo ra chất đồng phân không đối quang cộng hóa trị. Axit thích hợp bao gồm, ví dụ, axit tartaric, axit diacetyltartaric, axit dibenzoyltartaric, axit ditoluoyltartaric và axit camphorsulfonic. Hỗn hợp đồng phân không đối quang có thể được tách thành các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ dựa trên sự khác biệt về vật lý và/hoặc hóa học của chúng,

bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này như phương pháp sắc ký hoặc kết tinh phân đoạn. Sau đó, các bazơ hoặc axit quang hoạt được giải phóng ra khỏi muối đồng phân không đối quang muối đã tách. Các phương pháp tách chất đồng phân quang học khác nhau bao gồm phương pháp sắc ký bất đối (ví dụ, cột HPLC bất đối) tùy ý được sử dụng bằng cách tạo dẫn xuất nhằm mục đích tối đa hóa việc tách chất đồng phân đối hình. Cột HPLC bất đối thích hợp là cột Diacel, như cột CHIRALPAK hoặc CHIRALCEL, có thể được lựa chọn thường xuyên như mong muốn. Khi áp dụng, việc tách bằng enzym được thực hiện bằng cách tạo dẫn xuất cũng có thể được sử dụng. Hợp chất quang hoạt có công thức (I) cũng có thể được điều chế bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu quang hoạt bằng cách sử dụng phương pháp tổng hợp bất đối mà không cần điều kiện phản ứng raxemat hóa.

Hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở các dạng đa hình khác nhau. Như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, hiện tượng đa hình là khả năng của hợp chất kết tinh ở nhiều dạng tinh thể, tức là ở dạng đa hình. Dạng đa hình của hợp chất cụ thể có thể được xác định bằng công thức hoặc thành phần hóa học giống hệt nhau và khác nhau về cấu trúc hóa học của chúng giống như cấu trúc tinh thể của hai hợp chất hóa học khác nhau.

Hợp chất có công thức (I) và muối của chúng cũng có thể có mặt dưới dạng solvat hoặc hydrat, cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Thuật ngữ "solvat" để chỉ tổ hợp không cộng hóa trị của dung môi và chất hòa tan. Thuật ngữ "hydrat" để chỉ tổ hợp tỷ lệ hoặc không tỷ lệ không cộng hóa trị của nước và chất hòa tan.

Sáng chế đề xuất được phẩm chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I), như được xác định ở trên làm hoạt chất.

Sáng chế đề xuất được phẩm chứa hỗn hợp của hợp chất có công thức (I), như được xác định ở trên với một hoặc nhiều hoạt tính khác. Dược phẩm có thể chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế cùng với một hoặc nhiều hoạt chất khác ở dạng liều

duy nhất hoặc tách biệt. Chế phẩm hỗn hợp có thể được dùng đồng thời, riêng biệt hoặc liên tục.

Thuật ngữ “dược phẩm” hoặc “chế phẩm”) là để chỉ hỗn hợp hoặc dung dịch chứa lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị hoạt chất cùng với các tá dược được dùng được sử dụng cho một đối tượng, ví dụ, một người có nhu cầu điều trị này.

Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm hóa học và dược học của dược phẩm này.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế thành các dạng bào chế dược khác nhau như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dạng bào chế rắn dùng qua đường miệng như viên nén (ví dụ, dùng qua khoang miệng, ngậm dưới lưỡi, viên sủi, nhai, phân tán qua đường miệng), viên nang, thuốc viên, thuốc hoàn, màng phân tán qua đường miệng, dạng hạt, dạng bột; chế phẩm dạng lỏng như dung dịch, nhũ tương, huyền phù, xi-rô, cồn ngọt, dạng gel; dạng bào chế dùng ngoài đường tiêu hóa như tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm dưới da; các dạng thuốc khác như thuốc nhỏ mắt, chế phẩm nhãn khoa dạng bán rắn, chế phẩm dùng cho da dạng bán rắn (như thuốc mỡ, kem, bột nhão), hệ thống điều trị qua da, thuốc đạn, viên nang dùng qua trực tràng, dung dịch dùng qua trực tràng, nhũ tương và huyền phù, v.v.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng theo nhiều cách khác nhau, chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở đường uống, trực tràng, niêm mạc, qua da hoặc đường ruột; dùng đường tiêm bao gồm tiêm bắp, tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm nội tủy cũng như tiêm nội nhãn, trong màng não, trực tiếp trong não thất, trong màng bụng, tiêm trong mũi hoặc nội nhãn và thuốc nhỏ mắt.

Theo cách khác, hợp chất có thể được sử dụng tại chỗ và không toàn thân, ví dụ bằng cách tiêm trực tiếp hợp chất vào thận hoặc tim, thường là dưới dạng chế phẩm giải phóng có kiểm soát. Ngoài ra, thuốc có thể được sử dụng trong một hệ chất mang được nhắm mục tiêu, ví dụ như trong một kháng thể đặc hiệu được bao bọc bởi

liposom. Các liposom chuyển hoạt chất một cách chọn lọc đến cơ quan đích để hấp thụ nó.

Dược phẩm có thể được sử dụng theo nhiều cách khác nhau và ở các dạng dược phẩm khác nhau. Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các tá dược được dùng, với liều lượng đơn hoặc nhiều liều. Liều cần thiết để đạt được hiệu quả điều trị thích hợp có thể rất khác nhau và phải luôn được điều chỉnh theo nhu cầu của từng cá nhân liên quan đến mức độ bệnh, tình trạng và cân nặng của bệnh nhân đang được điều trị và độ nhạy cảm với hoạt chất, cách chế độ liều lượng, và số lần điều trị hàng ngày.

Đối với cách sử dụng đơn giản, dược phẩm được ưu tiên sử dụng bao gồm các đơn vị liều lượng chứa (các) hoạt chất được sử dụng một lần, hoặc một số lượng nhỏ nhiều hoặc một nửa, một phần ba, một phần tư. Đơn vị liều lượng như vậy, ví dụ, viên nén có thể được tạo ra ở dạng có rãnh một nửa hoặc một phần tư để tạo điều kiện cho việc chia nhỏ một nửa hoặc một phần tư viên nén để định lượng (các) hoạt chất cần thiết.

Dược phẩm chứa chứa hoạt chất theo sáng chế thường chứa từ 0,01 đến 500mg hoạt chất trên mỗi đơn vị liều lượng. Tất nhiên, cũng có thể số lượng hoạt chất trong mỗi công thức vượt quá giới hạn trên hoặc tăng hoặc giảm.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm để sử dụng cho trẻ em như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dung dịch, xi-rô, còn ngọt, huyền phù, bột để bào chế huyền phù, viên nén phân tán hoặc viên sủi, viên nén dạng nhai, viên nén phân tán trong miệng, viên nén hoặc viên nén được phủ, bột hoặc viên sủi qua đường miệng, viên nang.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng bản thân các phương pháp đã biết như trộn thông thường, hòa tan, nhũ hóa, tạo huyền phù, tạo vi nang, đông lạnh, ép đùn và tạo cầu, cán màng, phủ màng, tạo hạt, tạo viên nang, tạo viên bọc đường hoặc ép.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế theo cách thông thường bằng cách sử dụng một hoặc nhiều tá dược chấp nhận được về sinh lý (dược lý), mà thúc đẩy việc đưa hoạt chất vào các dạng dược dụng. Thuật ngữ “tá dược sinh lý hoặc dược dụng” biểu thị bất kỳ thành phần nào được sử dụng trong việc bào chế sản phẩm dược phẩm không có hoạt tính điều trị và không độc hại. Dạng bào chế thích hợp phụ thuộc vào kiểu dùng được chọn. Kỹ thuật và tá dược bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật đều có thể được sử dụng.

Các tá dược có thể dùng được trong bào chế có thể được chọn từ các loại sau như, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất độn của viên nén và viên nang, chất gắn kết của viên nén và viên nang, chất giải phóng thuốc cải biến, chất gây rã, chất trượt, chất bôi trơn, chất làm ngọt, chất che vị, chất điều vị, nguyên liệu phủ, chất hoạt động bề mặt, chất làm ổn định, chất bảo quản, hoặc chất chống oxy hóa, chất tạo đệm, chất tạo phức, chất thẩm ướt hoặc chất nhũ hóa, muối để điều chỉnh áp suất thẩm thấu, tá dược đông khô, chất tạo vi nang, nguyên liệu thuốc mỡ, chất tăng cường độ thấm, chất hòa tan, dung môi, vật liệu thuốc đạn, chất tạo huyền phù. Các tá dược được dụng thích hợp có thể là, ví dụ, tinh bột, xenluloza vi tinh thể, bột talc, glucoza, lactoza, gelatin, silic đioxit, bột talc, magie stearat, natri stearat, glyxerol monostearat, dẫn xuất xenluloza, natri clorua, glyxerol, propylen glycol, nước, etanol và các tá dược tương tự.

Phương án khác theo sáng chế mô tả việc sử dụng chất gắn kết cụ thể có thể cải thiện độ hòa tan, tính hòa tan, độ thấm, khả năng hấp thụ hoặc tính sinh khả dụng của hoạt chất như, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyme ưa nước, tá dược ép đùn nóng chảy, chất hoạt động bề mặt, chất tạo đệm, chất tạo phức, chất nhũ hóa, tá dược đông khô, chất gây rã, chất tạo vi nang, chất tăng cường độ thấm, chất hòa tan, đồng dung môi, chất tạo huyền phù.

Tá dược được mô tả trên đây và các phương pháp điều chế khác nhau chỉ là các ví dụ đại diện. Các nguyên liệu và kỹ thuật xử lý khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng có thể được sử dụng.

Thuật ngữ “hoạt chất khác” là để chỉ các tác nhân điều trị bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở chất ức chế axetylcholinesteraza (như galantamin, rivastigmin, donepezil, tacrin, phenserin, ladostigil và ABT-089); chất chủ vận hoặc chất đối kháng thụ thể NMDA (như memantin, neramexan, EVT101, và AZD4282); các kháng thể kháng amyloid bao gồm kháng thể đơn dòng nhân hóa kháng amyloid (như bapinuzumab, ACC001, CAD 106, AZD3102, H12A11V1); beta- (như verubecestat, và AZD3293) hoặc chất ức chế gama-secretaza (như LY450139 và TAK 070) hoặc các chất điều biến; chất ức chế tau phosphoryl hóa; chất điều biến cấu hình ApoE4; chất ức chế p25/CDK5; chất đối kháng thụ thể NK1/NK3; chất ức chế COX-2 (như celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, 406381 và 644784); chất ức chế LRRK2; chất ức chế HMG-CoA reductaza; các thuốc NSAID (như ibuprofen); vitamin E; chất ức chế vận chuyển glyxin; chất đối kháng vị trí glyxin (như lacosamit); chất chủ vận LXR β ; chất điều biến thụ thể androgen; chất chẹn sự tạo thành A β oligome; chất đối kháng NR2B, các hợp chất kháng viêm (như (R)-flurbiprofen, nitroflurbiprofen, ND-1251, VP-025, HT-0712, và EHT-202); chất chủ vận PPAR gama (như pioglitazon và rosiglitazon); chất đối kháng thụ thể hoặc chất chủ vận ngược CB-1 (như AVE1625); chất chủ vận CB-2 (như 842166 và SAB378); chất đối kháng VR-1 (như AMG517, 705498, 782443, PAC20030, VI 14380 và A425619); chất đối kháng thụ thể bradykinin B1 (như SSR240612 và NVPSAA164); chất chẹn và chất đối kháng kênh natri (như VX409 và SPI860); NOS inhibitors (như SD6010 và 274150); thuốc kháng sinh; chất tiết hormon sinh trưởng (như ibutamoren, ibutamoren mesylat, và capromorelin); chất mở kênh kali; chất chủ vận AMPA hoặc chất điều biến AMPA (như CX-717, LY 451395, LY404187 và S-18986); chất ức chế GSK3 (như AZD1080, SAR502250 và CEP16805); chất chủ vận thần kinh α 7 nAChR chất chủ vận hoặc PAM (như ABT-126, AZD0328, EVP-6124, AVL-3288 hoặc PNU-120596); phối tử MARK; chất chủ vận M1 hoặc M4 mAChR hoặc PAM; chất đối kháng mGluR2 hoặc NAM hoặc PAM; chất đối kháng mGluR5 (như AZD9272); chất chủ vận alpha; phối tử ADAM-10; thuốc an thần, thuốc ngủ, thuốc giải lo âu, thuốc chống loạn thần, xyclopyrrolon, imidazopyridin, pyrazolopyrimidin, thuốc an thần yếu, chất chủ vận và chất đối kháng melatonin, tác nhân gây tiết melatonin; hoặc chất đối kháng và chất chủ vận exin; chất

chủ vận và chất đối kháng prokintixin; chất đối kháng kênh canxi typ T; triazolopyridin benzodiazepin, barbiturat; chất đối kháng 5-HT_{1A} (như lecozotan); chất đối kháng 5-HT₂; chất chủ vận 5-HT₄ (như PRX-03140); chất đối kháng 5-HT₆ (như GSK 742467, SGS-518, FK-962, SL-65.0155, SRA- 333 và xaliproden); chất đối kháng thụ thể và chất chủ vận ngược histamin H₃ (như S38093, ABT-834, ABT 829, GSK 189254 và CEP16795); chất ức chế PDE₄ (như HT0712); chất ức chế PDE₉ (như BI40936); chất ức chế PDE₁₀; chất ức chế HDAC; chất đối kháng KCNQ; chất làm tăng cường tín hiệu GABA_A (như L-838,417, TPA-023, alphaxalon, ganaxolon, gaboxadol, tiagabin, vigabatrin, bumetadin), và các chất chẹn (như S44819), chất làm tăng cường tín hiệu GABA_B (như baclofen), chất đối kháng thụ thể V_{1a} (như balovaptan); chất ức chế MAO-B; chất ức chế vận chuyển dopamin; chất ức chế vận chuyển noradrenalin transport; chất chủ vận và chất chủ vận một phần D₂; chất kháng tiết cholin (như biperitn); chất ức chế COMT (như entacapon); chất đối kháng thụ thể A_{2a} adenosin; chất chủ vận gây tiết cholin; các hợp chất từ phenothiazin, thioxanthen (như cloprothixen và thiothixen), dibenzazepin dị vòng (như clozapin), butyrophenon (như haloperidol), các phân loại tác nhân an thần diphenylbutylpiperidin (như pimozit) và indolon (như molindolon); loxapin, sulpirit; thuốc tâm thần không điển hình (như aripiprazol, azanapin, brexpiprazol, cariprazin, iloperidon, lurasidon, olanzapin, paliperidon, quetiapin, risperidon và ziprasidon); levodopa; chất chẹn kênh canxi (như ziconotit và NMED160); chất ức chế MMP; tác nhân làm tan huyết khối; thuốc giảm đau opioit (như codein, fentanyl, hydromorphon, levorphanol, meperidin, methadon, morphin, oxycodon, oxymorphon, pentazocin, propoxyphen); pramipexol; ropinirol; yếu tố ức chế trung tín; SSRI hoặc SSNRI; thuốc chống trầm cảm ba vòng; chất điều biến norepinphrin; lithi; valproat; gabapentin; pregabalin; rizatriptan; zolmitriptan; naratriptan và sumatriptan hoặc các loại thuốc khác ảnh hưởng đến các thụ thể hoặc enzym làm tăng hiệu quả, an toàn, tiện lợi, hoặc giảm tác dụng phụ không mong muốn hoặc độc tính của các hợp chất theo sáng chế.

Theo một phương án, hoạt chất khác là để chỉ chất ức chế axetylcholinesteraza (như galantamin, rivastigmin, donepezil, tacrin, phenserin, ladostigil và ABT-089); chất

chủ vận hoặc đối kháng thụ thể NMDA (như memantin, neramexan, EVT101, và AZD4282); các kháng thể kháng amyloid bao gồm kháng thể đơn dòng nhân hóa kháng amyloid (như bapinuzumab, ACCOOL, CAD 106, AZD3102, H12A11V1); beta- (như verubecestat, và AZD3293) hoặc chất ức chế gama-secretaza (như LY450139 và TAK 070) hoặc các chất điều biến; chất ức chế tau phosphoryl hóa; chất điều biến cấu hình ApoE4; chất ức chế vận chuyển glyxin; chất chủ vận AMPA hoặc chất điều biến AMPA (như CX-717, LY 451395, LY404187 và S-18986); chất chủ vận thần kinh $\alpha 7$ nAChR chất chủ vận hoặc PAM (như ABT-126, AZD0328, EVP-6124, AVL-3288 hoặc PNU-120596); chất đối kháng 5-HT6 (như GSK 742467, SGS-518, FK-962, SL-65.0155, SRA- 333 và xaliproden); chất đối kháng thụ thể và chất chủ vận ngược histamin H3 (như S38093, ABT-834, ABT 829, GSK 189254 và CEP16795); chất làm tăng cường tín hiệu GABA_A (như L-838,417, TPA-023, alphaxalon, ganaxolon, gaboxadol, tiagabin, vigabatrin, bumetadin), và các chất chẹn (như S44819), chất làm tăng cường tín hiệu GABA_B (như baclofen), chất đối kháng thụ thể V1a (như balovaptan); chất chủ vận một phần D2; chất chủ vận gây tiết cholin; các hợp chất từ phenothiazin, thioxanthen (như cloprothixen và thiothixen), dibenzazepin dị vòng (như clozapin), butyrophenon (như haloperidol), diphenylbutylpiperidin (như pimozit) và indolon (như molindolon); loxapin, sulpirit; thuốc tâm thần không điển hình (như aripiprazol, azanapin, brexpiprazol, cariprazin, iloperidon, lurasidon, olanzapin, paliperidon, quetiapin, risperidon và ziprasidon).

Thuật ngữ "chất điều biến" dùng để chỉ các phân tử tương tác với thụ thể đích, trong đó tương tác có thể là ví dụ. chủ vận, đối kháng, hoặc chủ vận ngược.

Thuật ngữ “chất ức chế” dùng để chỉ các phân tử cạnh tranh, làm giảm hoặc ngăn cản sự liên kết của một phối tử cụ thể với một thụ thể cụ thể hoặc làm giảm hoặc ngăn chặn sự ức chế chức năng của một protein cụ thể.

Thuật ngữ “chất chủ vận” dùng để chỉ các hợp chất có ái lực với vị trí liên kết thụ thể và tăng cường hoạt động của đáp ứng qua trung gian thụ thể. “Chất chủ vận

toàn phần” có tác dụng đáp ứng toàn bộ, “chất chủ vận một phần” có tác dụng ít hơn sự kích hoạt hoàn toàn ngay cả khi chiếm toàn bộ quần thể thụ thể.

Thuật ngữ “chất chủ vận ngược” dùng để chỉ các hợp chất tạo ra tác dụng ngược lại với chất chủ vận bằng cách liên kết với cùng một vị trí liên kết chất chủ vận, hoặc làm giảm tác dụng của chất chủ vận bằng cách liên kết tại một vị trí liên kết dị lập thể khác.

Thuật ngữ “chất đối kháng” dùng để chỉ các hợp chất làm giảm hoặc ngăn cản hoạt động của một hợp chất hoặc vị trí thụ thể khác, hoặc làm giảm tác dụng của một chất chủ vận. “Chất đối kháng cạnh tranh” liên kết với cùng một vị trí với chất chủ vận nhưng không kích hoạt nó, do đó ngăn chặn hoạt động của chất chủ vận. “Các chất đối kháng không cạnh tranh” liên kết với một vị trí dị lập thể trên thụ thể để ngăn chặn sự kích hoạt của thụ thể. Liên kết của “chất đối kháng thuận nghịch” với thụ thể là không cộng hóa trị (có thể bị loại bỏ), trong khi liên kết của “chất đối kháng không thể đảo ngược” là cộng hóa trị (không thể bị loại bỏ).

Thuật ngữ “chất điều biến dị lập thể” là để chỉ các hợp chất liên kết với thụ thể tại một vị trí khác biệt với vị trí liên kết chủ vận, tức là với vị trí dị lập thể, trong đó bằng cách tạo ra sự thay đổi cấu trúc trong thụ thể, làm thay đổi ái lực và/hoặc hoạt động của thụ thể đối với phối tử nội sinh hoặc chất chủ vận. “Chất điều biến dị lập thể dương” hoặc “PAM” làm tăng ái lực, trong khi “chất điều biến dị lập thể âm” hoặc “NAM” làm giảm ái lực do đó làm giảm hoạt động của thụ thể một cách gián tiếp. Các hợp chất có công thức (I), như đã định nghĩa ở trên là các chất điều biến dị lập thể âm liên kết với vị trí liên kết benzodiazepin với cơ chế chủ vận ngược chọn lọc đối với thụ thể GABA_A $\alpha 5$.

Thuật ngữ “hằng số ức chế” (K_i) là để chỉ ái lực liên kết tuyệt đối của chất ức chế cụ thể với thụ thể. Nó được đo bằng cách sử dụng các thử nghiệm liên kết cạnh tranh và bằng với nồng độ mà chất ức chế cụ thể sẽ chiếm một nửa số thụ thể nếu không có phối tử cạnh tranh nào. Giá trị K_i có thể được chuyển đổi theo lôgarit thành

giá trị pK_i ($-\log K_i$), trong đó giá trị cao hơn cho thấy hiệu lực lớn hơn theo cấp số nhân.

Thuật ngữ “nồng độ hiệu dụng dưới cực đại” dùng để chỉ nồng độ của một hợp chất cụ thể cần thiết để đạt được 10% mức tối đa của một hiệu dụng cụ thể.

Thuật ngữ “tính chọn lọc chức năng” đề cập đến các mức độ điều chế khác nhau của một hợp chất cụ thể ở các kiểu phụ thụ thể khác nhau. Theo sáng chế, hợp chất đặc biệt chọn lọc chức năng nếu nó hoạt động như chất chủ vận ngược tại thụ thể $GABA_A \alpha 5$ bằng cách giảm tác dụng của GABA hơn 20%, trong khi ảnh hưởng đến các loại phụ thụ thể $GABA_A$ khác dưới 10%.

Các thuật ngữ “tình trạng”, “thiếu sót”, “thiếu hụt”, “khuyết tật”, “rối loạn”, “bệnh tật” hoặc “trạng thái bệnh tật” được sử dụng thay thế cho nhau để biểu thị bất kỳ bệnh, tình trạng, triệu chứng, hội chứng, rối loạn hoặc chỉ định nào.

Thuật ngữ “bệnh liên quan đến thụ thể $GABA_A \alpha 5$ ” là để chỉ các bệnh, tình trạng hoặc rối loạn của hệ thần kinh trung ương nơi một trong các triệu chứng và/hoặc hội chứng của bệnh có thể liên quan đến thụ thể thụ thể $GABA_A \alpha 5$. Những bệnh này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, rối loạn thoái hóa thần kinh, rối loạn nhận thức thần kinh, bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn khí sắc, rối loạn đau, rối loạn liên quan đến ma túy và các rối loạn nghiện hoặc các bệnh khác.

Thuật ngữ “nhận thức” là để chỉ các quá trình mà một đối tượng, tốt nhất là động vật có vú, tốt hơn là con người, sử dụng để tổ chức thông tin, bao gồm thu nhận thông tin (nhận thức), lựa chọn (chú ý), biểu diễn (hiểu) và lưu giữ (trí nhớ) thông tin, và sử dụng nó để hướng dẫn hành vi (lý luận và phối hợp các đầu ra của động cơ). Các can thiệp để cải thiện chức năng nhận thức có thể được hướng vào bất kỳ một trong những lĩnh vực cốt lõi này.

Theo một phương án, các hợp chất có công thức (I), như được xác định ở trên hữu hiệu làm chất tăng cường nhận thức. Thuật ngữ “chất tăng cường nhận thức” là để

chỉ sự cải thiện các chức năng nhận thức, đặc biệt là nhận thức xã hội, sự chú ý phức tạp, chức năng điều hành, chức năng vận động-tri giác, ngôn ngữ hoặc học tập và trí nhớ. Nâng cao nhận thức là một biện pháp can thiệp nhằm cải thiện một hệ thống con theo một cách nào đó ngoài việc sửa chữa một thứ gì đó bị hỏng hoặc khắc phục một rối loạn chức năng cụ thể.

Các bệnh liên quan đến thụ thể GABA_A $\alpha 5$ có thể biểu hiện bệnh đi kèm với nhau. Bệnh đi kèm cho biết một tình trạng y tế tồn tại đồng thời nhưng độc lập với một tình trạng khác ở một bệnh nhân, hoặc một tình trạng y tế ở một bệnh nhân mà nguyên nhân, do hoặc có liên quan đến một tình trạng khác trên cùng một bệnh nhân. Tuy nhiên, trong các bệnh tâm thần, tâm lý hoặc sức khỏe tâm thần, bệnh đi kèm không nhất thiết ngụ ý sự hiện diện của nhiều bệnh, mà thay vào đó, chúng ta có thể phản ánh khả năng hiện tại của chúng ta trong việc cung cấp một chẩn đoán duy nhất cho tất cả các triệu chứng.

Thuật ngữ “rối loạn thoái hóa thần kinh” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh Alzheimer (*Alzheimer's disease*: AD), bệnh Huntington (HD), bệnh Parkinson (PD), hoặc rối loạn cột bên teo cơ (*amyotrophic lateral sclerosis*: ALS).

Thuật ngữ “rối loạn nhận thức thần kinh” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rối loạn suy giảm nhận thức, khiếm khuyết về trí nhớ, tật chứng về trí nhớ hoặc suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi tác, sa sút trí tuệ (hoặc các dạng khác của nó như sa sút trí tuệ ở bệnh Alzheimer, bệnh Niemann Pick, bệnh Parkinson, hoặc bệnh Huntington, sa sút trí tuệ thể Lewy (DLB), sa sút trí tuệ thùy trán-thái dương, sa sút trí tuệ mạch (VaD), sa sút trí tuệ dưới vỏ, sa sút trí tuệ mạch và dưới vỏ hỗn hợp, sa sút trí tuệ sau nhiều lần nhồi máu, sa sút trí tuệ sau phẫu thuật, hoặc sa sút trí tuệ do viêm gây ra), suy giảm nhận thức nhẹ (*mild cognitive impairment*: MCI), tật chứng nhận thức do mạch (*vascular cognitive impairment*: VCI), các tình trạng của hệ thần kinh trung ương (CNS) xảy ra sau đột quỵ, tật chứng nhận thức liên quan đến bệnh ung thư não (bao gồm, nhưng không giới hạn ở u nguyên thủy bào), suy giảm nhận thức trong hội

chứng Down (*Down Syndrome: DS*), hoặc loạn năng nhận thức trong rối loạn trầm cảm nặng (*major depressive disorder: MDD*).

Thuật ngữ “bệnh tâm thần phân liệt” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, different forms of bệnh tâm thần phân liệt, các triệu chứng dương, âm và/hoặc nhận thức liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn phân liệt và rối loạn hoang tưởng.

Thuật ngữ “rối loạn đau” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đau nhận cảm, đau do bệnh thần kinh hoặc chứng đau do viêm.

Thuật ngữ “rối loạn khí sắc” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rối loạn liên quan đến bệnh trầm cảm (như rối loạn trầm cảm nặng (*major depressive disorder: MDD*), loạn khí sắc, rối loạn tâm thần theo chu kỳ, rối loạn cảm xúc theo mùa/trầm cảm theo mùa, trầm cảm sau chấn thương não (*traumatic brain injury: TBI*), trầm cảm hậu sản, rối loạn loạn cảm trước kỳ kinh nguyệt, các triệu chứng trầm cảm liên quan đến thời kỳ mãn kinh, trầm cảm sau khi nghiện/cai nghiện ma túy, rối loạn lưỡng cực, rối loạn lưỡng cực trong giai đoạn ổn định, hoặc các giai đoạn trầm cảm của rối loạn lưỡng cực), rối loạn lưỡng cực, rối loạn khí sắc do các chất gây nghiện (rượu hoặc ma túy) gây ra, hoặc rối loạn khí sắc không biệt định khác (*MD-NOS*).

Thuật ngữ “các bệnh khác” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rối loạn tăng động thiếu tập trung và thiếu tập trung ở người trưởng thành, các tình trạng liên quan đến stress khác, đột quỵ, bệnh u xơ thần kinh typ I, xơ cứng rải rác, viêm màng não cấp, chứng nghiện rượu, hội chứng thai nhi ngấm rượu, hoặc các bệnh co thắt phế quản (như bệnh hen suyễn, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, và loạn sản phế quản-phổi).

Theo một phương án, bệnh liên quan đến thụ thể $GABA_A \alpha 5$ là để chỉ bệnh Alzheimer (AD), bệnh Huntington (HD), bệnh Parkinson, rối loạn cột bên teo cơ (ALS), rối loạn suy giảm nhận thức, khiếm khuyết về trí nhớ, tật chứng về trí nhớ hoặc suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi tác, sa sút trí tuệ hoặc các dạng khác của nó như sa sút trí tuệ in bệnh Alzheimer, bệnh Niemann Pick, bệnh Parkinson, hoặc bệnh

Huntington, sa sút trí tuệ thể Lewy (DLB), sa sút trí tuệ thùy trán-thái dương, sa sút trí tuệ mạch (VaD), sa sút trí tuệ dưới vỏ, sa sút trí tuệ do mạch và dưới vỏ hỗn hợp, sa sút trí tuệ sau nhiều lần nhồi máu, sa sút trí tuệ sau phẫu thuật, hoặc sa sút trí tuệ do viêm gây ra), suy giảm nhận thức nhẹ (*mild cognitive impairment*: MCI), tật chứng nhận thức do mạch (*vascular cognitive impairment*: VCI), các tình trạng của hệ thần kinh trung ương (CNS) xảy ra sau đột quy, tật chứng nhận thức liên quan đến bệnh ung thư não (bao gồm, nhưng không giới hạn ở u nguyên thủy bào), suy giảm nhận thức trong hội chứng Down (*Down Syndrome*: DS), loạn năng nhận thức trong rối loạn trầm cảm nặng (MDD); different forms of bệnh tâm thần phân liệt, các triệu chứng dương, âm và/hoặc nhận thức liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn phân liệt và rối loạn hoang tưởng; đau nhận cảm, đau do bệnh thần kinh hoặc chứng đau do viêm; rối loạn liên quan đến bệnh trầm cảm (như rối loạn trầm cảm nặng (MDD), loạn khí sắc, rối loạn tâm thần theo chu kỳ, rối loạn cảm xúc theo mùa/trầm cảm theo mùa, trầm cảm sau chấn thương não (TBI), trầm cảm hậu sản, rối loạn loạn cảm trước kỳ kinh nguyệt, các triệu chứng trầm cảm liên quan đến thời kỳ mãn kinh, trầm cảm sau khi nghiện/cai nghiện ma túy, rối loạn lưỡng cực, rối loạn lưỡng cực trong giai đoạn ổn định, hoặc các giai đoạn trầm cảm của rối loạn lưỡng cực), rối loạn lưỡng cực, do các chất gây nghiện (rượu hoặc ma túy) gây ra, rối loạn khí sắc không biệt định khác (MD-NOS); rối loạn tăng động thiếu tập trung và thiếu tập trung ở người trưởng thành, các tình trạng liên quan đến stress khác, đột quy, bệnh u xơ thần kinh typ I, xơ cứng rải rác, viêm màng não cấp, chứng nghiện rượu, hội chứng thai nhi ngấm rượu, hoặc các bệnh co thắt phế quản (như bệnh hen suyễn, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, và loạn sản phế quản-phổi).

Theo một phương án, bệnh liên quan đến thụ thể GABA_A $\alpha 5$ là để chỉ bệnh Alzheimer (AD), rối loạn suy giảm nhận thức, khiếm khuyết về trí nhớ, tật chứng về trí nhớ hoặc suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi tác, sa sút trí tuệ, suy giảm nhận thức nhẹ (MCI), tật chứng nhận thức do mạch (VCI), các tình trạng của hệ thần kinh trung ương (CNS) xảy ra sau đột quy, tật chứng nhận thức liên quan đến bệnh ung thư

não, suy giảm nhận thức trong hội chứng Down (DS), loạn năng nhận thức trong rối loạn trầm cảm nặng (MDD) hoặc bệnh tâm thần phân liệt.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến thụ thể $GABA_A \alpha 5$, hoặc để tăng cường nhận thức, phương pháp này bao gồm việc dùng cho đối tượng, tốt hơn là động vật có vú, tốt hơn nữa là người, cần việc điều trị hay ngăn ngừa này, một lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị hợp chất có công thức (I), như được xác định ở trên riêng rẽ hoặc với ít nhất một tá dược được dùng ở dạng dược phẩm.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến thụ thể $GABA_A \alpha 5$, hoặc để tăng cường nhận thức, phương pháp này bao gồm việc dùng cho đối tượng, tốt hơn là động vật có vú, tốt hơn nữa là người, cần việc điều trị hay ngăn ngừa này, một lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị hợp chất có công thức (I), như được xác định ở trên kết hợp với một hoặc nhiều hoạt tính khác.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa of rối loạn thoái hóa thần kinh, rối loạn nhận thức thần kinh, bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn khí sắc, rối loạn đau, rối loạn liên quan đến ma túy và các rối loạn nghiện hoặc các bệnh khác, hoặc ít nhất một trong số các triệu chứng và/hoặc các triệu chứng của nó, trong đó một trong số các triệu chứng và/hoặc các triệu chứng của bệnh có thể liên quan đến thụ thể $GABA_A \alpha 5$, ở đối tượng, tốt hơn là động vật có vú, tốt hơn nữa là người, mắc phải các bệnh này, hoặc để tăng cường nhận thức. Phương pháp này bao gồm việc dùng cho đối tượng, tốt hơn là động vật có vú, tốt hơn nữa là người, cần việc điều trị hay ngăn ngừa này, một lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị hợp chất có công thức (I), như được xác định ở trên. Phương pháp điều trị có thể bao gồm việc dùng cho đối tượng tốt hơn là động vật có vú, tốt hơn nữa là người, cần sự điều trị này một lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), như được xác định ở trên.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh Alzheimer (AD), rối loạn suy giảm nhận thức, khiếm khuyết về trí nhớ, tật chứng về trí nhớ hoặc suy

giảm nhận thức liên quan đến tuổi tác, sa sút trí tuệ, suy giảm nhận thức nhẹ (MCI), tật chứng nhận thức do mạch (VCI), các tình trạng của hệ thần kinh trung ương (CNS) xảy ra sau đột quy, tật chứng nhận thức liên quan đến bệnh ung thư não, suy giảm nhận thức trong hội chứng Down (DS), loạn năng nhận thức trong rối loạn trầm cảm nặng (MDD) hoặc bệnh tâm thần phân liệt, hoặc ít nhất một trong số các triệu chứng và/hoặc các triệu chứng của nó, ở đối tượng, tốt hơn là động vật có vú, tốt hơn nữa là người, mắc phải các bệnh này, hoặc để tăng cường nhận thức.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), như được xác định ở trên để sử dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến thụ thể GABA_A $\alpha 5$, hoặc để sử dụng làm chất tăng cường nhận thức.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), như được xác định ở trên kết hợp với một hoặc nhiều hoạt tính khác để sử dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến thụ thể GABA_A $\alpha 5$, hoặc để sử dụng làm chất tăng cường nhận thức.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), như được xác định ở trên để sử dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn thoái hóa thần kinh, rối loạn nhận thức thần kinh, bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn khí sắc, rối loạn đau, rối loạn liên quan đến ma túy và các rối loạn nghiện hoặc các bệnh khác, hoặc ít nhất một trong số các triệu chứng và/hoặc các triệu chứng của nó, hoặc làm chất tăng cường nhận thức.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), như được xác định ở trên để sử dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh Alzheimer (AD), rối loạn suy giảm nhận thức, khiếm khuyết về trí nhớ, tật chứng về trí nhớ hoặc suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi tác, sa sút trí tuệ, suy giảm nhận thức nhẹ (MCI), tật chứng nhận thức do mạch (VCI), các tình trạng của hệ thần kinh trung ương (CNS) xảy ra sau đột quy, tật chứng nhận thức liên quan đến bệnh ung thư não, suy giảm nhận thức trong hội chứng Down (DS), loạn năng nhận thức trong rối loạn trầm cảm nặng (MDD) hoặc bệnh tâm thần phân liệt, hoặc ít nhất một trong số các triệu chứng và/hoặc các triệu chứng của nó, hoặc làm chất tăng cường nhận thức.

Sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I), như được xác định ở trên để sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến thụ thể GABA_A $\alpha 5$, hoặc để tăng cường nhận thức.

Sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I), như được xác định ở trên kết hợp với một hoặc nhiều hoạt tính khác, để sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến thụ thể GABA_A $\alpha 5$, hoặc để tăng cường nhận thức.

Sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I), như được xác định ở trên để sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn thoái hóa thần kinh, rối loạn nhận thức thần kinh, bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn khí sắc, rối loạn đau, rối loạn liên quan đến ma túy và các rối loạn nghiện hoặc các bệnh khác, hoặc ít nhất một trong số các triệu chứng và/hoặc các triệu chứng của nó, hoặc để tăng cường nhận thức.

Sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I), như được xác định ở trên để sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh Alzheimer (AD), rối loạn suy giảm nhận thức, khiếm khuyết về trí nhớ, tật chứng về trí nhớ hoặc suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi tác, sa sút trí tuệ, suy giảm nhận thức nhẹ (MCI), tật chứng nhận thức do mạch (VCI), các tình trạng của hệ thần kinh trung ương (CNS) xảy ra sau đột quỵ, tật chứng nhận thức liên quan đến bệnh ung thư não, suy giảm nhận thức trong hội chứng Down (DS), loạn năng nhận thức trong rối loạn trầm cảm nặng (MDD) hoặc bệnh tâm thần phân liệt, hoặc ít nhất một trong số các triệu chứng và/hoặc các triệu chứng của nó, hoặc để tăng cường nhận thức.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), như được xác định ở trên để sử dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến thụ thể GABA_A $\alpha 5$, hoặc để tăng cường nhận thức.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), như được xác định ở trên với một hoặc nhiều hoạt tính khác để sử dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến thụ thể GABA_A $\alpha 5$, hoặc để tăng cường nhận thức.

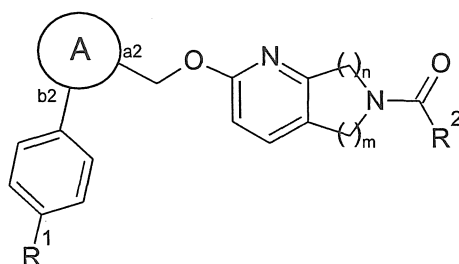
Thuật ngữ “việc điều trị” để chỉ việc làm thuyên giảm tình trạng bệnh lý cụ thể, khử bỏ hoặc giảm một hoặc nhiều triệu chứng của tình trạng bệnh lý, làm chậm hoặc khử bỏ sự tiến triển của tình trạng bệnh, và ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự tái phát của tình trạng bệnh lý của bệnh nhân hoặc đối tượng đã mắc bệnh hoặc được chẩn đoán mắc bệnh. “Ngăn ngừa” (hoặc điều trị dự phòng hoặc trì hoãn sự xuất hiện của bệnh) thường được thực hiện bằng cách dùng thuốc theo cách giống hoặc tương tự như khi nó được dùng cho bệnh nhân mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh lý đã phát triển.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị” để chỉ lượng hoạt chất dẫn đến việc điều trị, chữa bệnh, ngăn ngừa hoặc cải thiện bệnh hoặc tình trạng bệnh lý hoặc tác dụng phụ, và làm giảm sự tiến triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý so với đối tượng tương ứng không tiếp nhận lượng như vậy. Thuật ngữ này cũng bao gồm lượng hữu hiệu để tăng cường chức năng sinh lý bình thường. Để sử dụng trong trị liệu, hợp chất có công thức (I) và/hoặc chất đồng phân hình học của chúng và/hoặc chất đồng phân lập thể của chúng và/hoặc chất đồng phân đối hình của chúng và/hoặc raxemat của chúng và/hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng và/hoặc tiền dược chất của chúng và/hoặc solvat của chúng và/hoặc hydrat của chúng và/hoặc chất đa hình của chúng cũng như muối dược dụng bất kỳ của chúng có thể được dùng với lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị dưới dạng hóa chất thô. Ngoài ra, hoạt chất có thể được bào chế sẵn dưới dạng dược phẩm. Lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị chính xác của hợp chất có công thức (I) như được xác định ở trên phụ thuộc vào một số yếu tố bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, độ tuổi và trọng lượng cơ thể của đối tượng (bệnh nhân) được điều trị, loại bệnh chính xác cần điều trị và mức độ nghiêm trọng của nó, bản chất của sản phẩm thuốc và đường dùng thuốc.

Thuật ngữ “đối tượng” dùng để chỉ động vật có xương sống. Theo một số phương án, động vật có xương sống là động vật có vú. Động vật có vú bao gồm con người, động vật linh trưởng không phải người như tinh tinh và các loài vượn và khỉ khác, động vật trang trại như gia súc, ngựa, cừu, dê và lợn, động vật nuôi như thỏ, chó và mèo, động vật thí nghiệm bao gồm cả động vật gặm nhấm, chẳng hạn như chuột

chuột cống, chuột nhắt và chuột lang. Theo một số phương án, động vật có vú là người. Thuật ngữ đối tượng không biểu thị độ tuổi hoặc giới tính cụ thể.

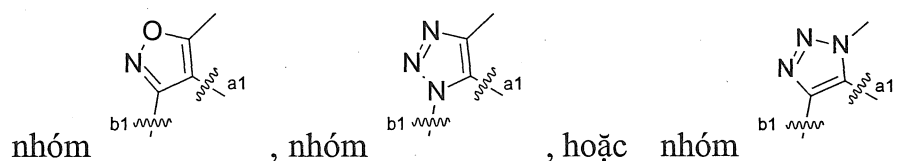
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I'):



trong đó:

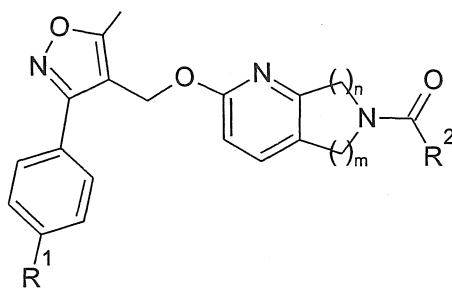
R^1 đến R^7 , n và m là như được xác định ở trên đối với hợp chất có công thức (I).

A được biểu thị bằng công thức



trong đó vị trí “a1” của vòng A bất kỳ được gắn với vị trí “a2” và trong đó vị trí “b1” của vòng A bất kỳ được gắn với vị trí “b2”.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-a):



trong đó:

R^1 là hydro hoặc halogen,

n và m độc lập đều là 1 hoặc 2,

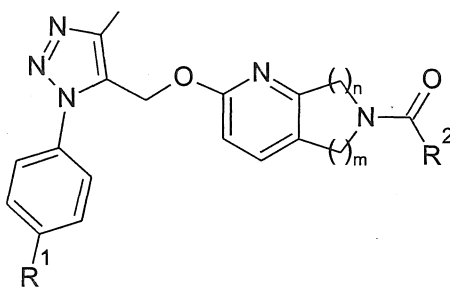
R^2 là hydro; C_{1-4} alkyl tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc nhiều halogen, C_{1-4} alkoxy, $-S(O)_2-C_{1-4}$ alkyl, hoặc với R^3 ; NR^4R^5 hoặc R^6 ,

R^4 và R^5 độc lập đều là hydro, C_{1-4} alkyl hoặc R^7 ; hoặc R^4 và R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng tùy ý được thế, và

R^3 , R^6 và R^7 là vòng cacbon, dị vòng hoặc heteroaryl tùy ý được thế,

và/hoặc muối của nó và/hoặc chất đồng phân dị hình của nó và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó và/hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó và/hoặc raxemat của nó và/hoặc chất đồng phân không đối quang của nó và/hoặc chất chuyển hóa sinh hoạt tính của nó và/hoặc tiền dược chất của nó và/hoặc solvat của nó và/hoặc hydrat của nó và/hoặc dạng đa hình của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-b):



trong đó:

R^1 là hydro hoặc halogen,

n và m độc lập đều là 1 hoặc 2,

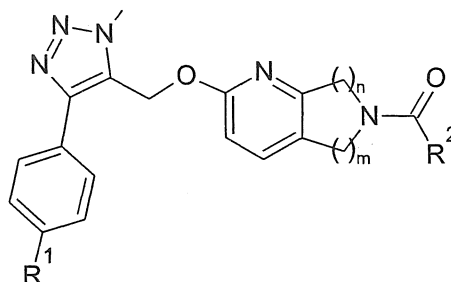
R^2 là hydro; C_{1-4} alkyl tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc nhiều halogen, C_{1-4} alkoxy, $-S(O)_2-C_{1-4}$ alkyl, hoặc với R^3 ; NR^4R^5 hoặc R^6 ,

R^4 và R^5 độc lập đều là hydro, C_{1-4} alkyl hoặc R^7 ; hoặc R^4 và R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng tùy ý được thế, và

R^3 , R^6 và R^7 là vòng cacbon, dị vòng hoặc heteroaryl tùy ý được thế,

và/hoặc muối của nó và/hoặc chất đồng phân dị hình của nó và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó và/hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó và/hoặc raxemat của nó và/hoặc chất đồng phân không đối quang của nó và/hoặc chất chuyển hóa sinh hoạt tính của nó và/hoặc tiền dược chất của nó và/hoặc solvat của nó và/hoặc hydrat của nó và/hoặc dạng đa hình của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-c):



trong đó:

R^1 là hydro hoặc halogen,

n và m độc lập đều là 1 hoặc 2,

R^2 là hydro; C_{1-4} alkyl tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc nhiều halogen, C_{1-4} alkoxy, $-S(O)_2-C_{1-4}$ alkyl, hoặc với R^3 ; NR^4R^5 hoặc R^6 ,

R^4 và R^5 độc lập đều là hydro, C_{1-4} alkyl hoặc R^7 ; hoặc R^4 và R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng tùy ý được thế, và

R^3 , R^6 và R^7 là vòng cacbon, dị vòng hoặc heteroaryl tùy ý được thế,

và/hoặc muối của nó và/hoặc chất đồng phân dị hình của nó và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó và/hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó và/hoặc raxemat của nó và/hoặc chất đồng phân không đối quang của nó và/hoặc chất chuyển hóa sinh hoạt tính của nó và/hoặc tiền dược chất của nó và/hoặc solvat của nó và/hoặc hydrat của nó và/hoặc dạng đa hình của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là flo, clo hoặc brom.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là C_{1-4} alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là halo C_{1-4} alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là metoxymetyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là C_{1-4} alkyl- $S(O)_2$ - C_{1-4} alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là metylsulfonylmetan hoặc etylsulfonylmetan.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là C_{1-4} alkyl được thế with vòng cacbon, dị vòng hoặc heteroaryl tùy ý được thế.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là NR^4R^5 .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là NR^4R^5 và R^4 và R^5 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là NR^4R^5 và R^4 và R^5 là C_{1-4} alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là NR^4R^5 và R^4 là hydro, R^5 là C_{1-4} alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là NR^4R^5 và R^4 là hydro, R^5 là vòng cacbon, dị vòng hoặc heteroaryl tùy ý được thế.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là NR^4R^5 và R^4 là C_{1-4} alkyl, R^5 là C_{1-4} alkyl hoặc vòng cacbon, dị vòng hoặc heteroaryl tùy ý được thế.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là NR^4R^5 và R^4 và R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng tùy ý được thế.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là NR^4R^5 và R^4 là hydro, R^5 là được thế tùy ý dị vòng hoặc R^4 và R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành an được thế tùy ý vòng đơn vòng dị vòng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là vòng cacbon, dị vòng hoặc heteroaryl tùy ý được thế.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là tùy ý được thế C_{3-6} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{4-6} dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S hoặc C_{5-6} heteroaryl chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là C_{3-6} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{4-6} dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S hoặc C_{5-6} heteroaryl chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O được thế with C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halogen, halo C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkoxy, hydroxyl hoặc oxo.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó the vòng cacbon, dị vòng hoặc heteroaryl tùy ý được thế được chọn từ nhóm chứa xyclopropyl, xyclobutan, xyclohexan, phenyl, oxetan, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, thian, pyrrolidin, piperidin, pyridin, isoxazol, pyrol và morpholin.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó n là 1 và m là 2.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó n là 2 và m là 1.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó n và m là 1.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó n là 2 và m là 2.

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

R^1 là halogen, n và m độc lập đều là 1 hoặc 2 và R^2 là C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl.

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

R^1 là halogen, n và m độc lập đều là 1 hoặc 2 và R^2 là C_{1-4} alkyl-S(O)₂- C_{1-4} alkyl.

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

R^1 là halogen, n và m độc lập đều là 1 hoặc 2 và R^2 là NR^4R^5 .

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

R^1 là halogen, n và m độc lập đều là 1 hoặc 2 và R^2 là vòng cacbon, dị vòng hoặc heteroaryl tùy ý được thế.

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

R^1 là flo, brom hoặc clo,

R^2 là C_{1-3} alkyl, C_{1-4} alkoxy C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkyl-S(O)₂- C_{1-3} alkyl, NR^4R^5 hoặc R^6 ,

R^4 và R^5 độc lập đều là hydro, C_{1-4} alkyl hoặc R^7 , và

R^6 và R^7 là C_{3-6} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{4-6} dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S hoặc C_{5-6} heteroaryl chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halogen, halo C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkoxy, hydroxyl hoặc oxo.

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

R^1 là flo hoặc clo,

R^2 là C_{1-4} alkoxy C_{1-3} alkyl, metylsulfonylmetan, etylsulfonylmetan, NR^4R^5 hoặc R^6 ,

R^4 và R^5 độc lập đều là hydro, C_{1-3} alkyl hoặc R^7 , và

R^6 và R^7 là vòng cacbon, dị vòng hoặc heteroaryl selected from nhóm chứa xyclopropyl, xyclobutan, xyclohexan, phenyl, oxetan, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, thian, pyrrolidin, piperidin, pyridin, isoxazol, pyrol và morpholin tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halogen, halo C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkoxy, hydroxyl hoặc oxo.

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

R^1 là halogen,

n là 1 và m là 2

R^2 là C_{1-4} alkyl tùy ý và độc lập được thế bằng C_{1-4} alkoxy, $-S(O)_2-C_{1-4}$ alkyl; NR^4R^5 hoặc R^6 ,

R^4 và R^5 độc lập đều là hydro, C_{1-4} alkyl hoặc R^7 ; hoặc R^4 và R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng tùy ý được thế, và

R^3 , R^6 và R^7 là vòng cacbon, dị vòng hoặc heteroaryl tùy ý được thế.

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

R^1 là flo, clo hoặc brom,

n là 1 và m là 2

R^2 là C_{1-3} alkyl, C_{1-4} alkoxy C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkyl- $S(O)_2-C_{1-3}$ alkyl, NR^4R^5 hoặc R^6 ,

R^4 và R^5 độc lập đều là hydro, C_{1-4} alkyl hoặc R^7 , và

R^6 và R^7 là C_{3-6} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{4-6} dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S hoặc C_{5-6} heteroaryl chứa 1 hoặc

2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O tùy ý được thế bằng $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkoxy$, halogen, $haloC_{1-4}alkyl$, $haloC_{1-4}alkoxy$, hydroxyl hoặc oxo.

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

R^1 là flo hoặc clo,

n là 1 và m là 2

R^2 là $C_{1-4}alkoxyC_{1-3}alkyl$, metylsulfonylmetan, etylsulfonylmetan, NR^4R^5 hoặc R^6 ,

R^4 và R^5 độc lập đều là hydro, $C_{1-3}alkyl$ hoặc R^7 , và

R^6 và R^7 là vòng cacbon, dị vòng hoặc heteroaryl selected from nhóm chứa xyclopropyl, xyclobutan, xyclohexan, phenyl, oxetan, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, thian, pyrrolidin, piperidin, pyridin, isoxazol, pyrol và morpholin tùy ý được thế bằng $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkoxy$, halogen, $haloC_{1-4}alkyl$, $haloC_{1-4}alkoxy$, hydroxyl hoặc oxo.

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

R^1 là halogen,

n là 2 và m là 1

R^2 là $C_{1-4}alkyl$ tùy ý và độc lập được thế bằng $C_{1-4}alkoxy$, $-S(O)_2-C_{1-4}alkyl$; NR^4R^5 hoặc R^6 ,

R^4 và R^5 độc lập đều là hydro, $C_{1-4}alkyl$ hoặc R^7 ; hoặc R^4 và R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng tùy ý được thế, và

R^3 , R^6 và R^7 là vòng cacbon, dị vòng hoặc heteroaryl tùy ý được thế.

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

R^1 là flo, brom hoặc clo,

n là 2 và m là 1

R^2 là C_{1-3} alkyl, C_{1-4} alkoxy C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkyl-S(O)₂- C_{1-3} alkyl, NR^4R^5 hoặc R^6 ,

R^4 và R^5 độc lập đều là hydro, C_{1-4} alkyl hoặc R^7 , và

R^6 và R^7 là C_{3-6} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{4-6} dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S hoặc C_{5-6} heteroaryl chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halogen, halo C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkoxy, hydroxyl hoặc oxo.

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

R^1 là flo hoặc clo,

n là 2 và m là 1

R^2 là C_{1-4} alkoxy C_{1-3} alkyl, metylsulfonylmetan, etylsulfonylmetan, NR^4R^5 hoặc R^6 ,

R^4 và R^5 độc lập đều là hydro, C_{1-3} alkyl hoặc R^7 , và

R^6 và R^7 là vòng cacbon, dị vòng hoặc heteroaryl selected from nhóm chứa xyclopropyl, xyclobutan, xyclohexan, phenyl, oxetan, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, thian, pyrrolidin, piperidin, pyridin, isoxazol, pyrol và morpholin tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halogen, halo C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkoxy, hydroxyl hoặc oxo.

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

R^1 là halogen,

n và m là 1,

R^2 là C_{1-4} alkyl tùy ý và độc lập được thế bằng C_{1-4} alkoxy, $-S(O)_2-C_{1-4}$ alkyl; NR^4R^5 hoặc R^6 ,

R^4 và R^5 độc lập đều là hydro, C_{1-4} alkyl hoặc R^7 ; hoặc R^4 và R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng tùy ý được thế, và

R^6 và R^7 là vòng cacbon, dị vòng hoặc heteroaryl tùy ý được thế.

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

R^1 là flo, clo hoặc brom,

n và m là 1,

R^2 là C_{1-3} alkyl, C_{1-4} alkoxy C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkyl- $S(O)_2-C_{1-3}$ alkyl, NR^4R^5 hoặc R^6 ,

R^4 và R^5 độc lập đều là hydro, C_{1-4} alkyl hoặc R^7 , và

R^6 và R^7 là C_{3-6} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{4-6} dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S hoặc C_{5-6} heteroaryl chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halogen, halo C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkoxy, hydroxyl hoặc oxo.

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

R^1 là flo hoặc clo,

n và m là 1,

R^2 là C_{1-4} alkoxy C_{1-3} alkyl, metylsulfonylmetan, etylsulfonylmetan, NR^4R^5 hoặc R^6 ,

R^4 và R^5 độc lập đều là hydro, C_{1-3} alkyl hoặc R^7 , và

R^6 và R^7 là vòng cacbon, dị vòng hoặc heteroaryl selected from nhóm chứa xyclopropyl, xyclobutan, xyclohexan, phenyl, oxetan, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, thian, pyrrolidin, piperidin, pyridin, isoxazol, pyrol và morpholin tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halogen, halo C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkoxy, hydroxyl hoặc oxo.

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

R^1 là halogen,

n và m là 2,

R^2 là C_{1-4} alkyl tùy ý và độc lập được thế bằng C_{1-4} alkoxy, $-S(O)_2-C_{1-4}$ alkyl; NR^4R^5 hoặc R^6 ,

R^4 và R^5 độc lập đều là hydro, C_{1-4} alkyl hoặc R^7 ; hoặc R^4 và R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng tùy ý được thế, và

R^6 và R^7 là vòng cacbon, dị vòng hoặc heteroaryl tùy ý được thế.

Tổ hợp bất kỳ về các phương án của A, R^1 - R^7 , n và m như được xác định ở trên là các nhóm được ưu tiên của hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), như được xác định ở trên được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất:

1-[2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-7,8-dihydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-yl]etanon,

2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-6-(oxolan-3-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

- 2-{{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}}-6-(1,2-oxazol-5-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,
- 6-xyclobutancarbonyl-2-{{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,
- 6-xyclopropancarbonyl-2-{{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,
- 4-(2-{{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carbonyl)-11lambda6-thian-1,1-dion,
- 2-{{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}}-6-(oxolan-2-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,
- 1-(2-{{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-yl)-2-metansulfonyletan-1-on,
- 2-{{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}}-6-(oxan-4-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,
- 2-{{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}}-6-(5-metyl-1,2-oxazol-3-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,
- 2-{{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}}-6-(1-metyl-1H-pyrol-3-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,
- 2,2,2-triflo-1-(2-{{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-yl)etan-1-on,
- 4-(2-{{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carbonyl)-1-metylpyrolidin-2-on,
- 1-(2-{{[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-yl)etan-1-on,
- 2-{{[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}}-6-(oxolan-2-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,
- 2-{{[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}}-6-(oxolan-3-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,
- 2-{{[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}}-6-[(3R)-oxolan-3-carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

2-[[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-[(3S)-oxolan-3-carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

6-xyclopropancarbonyl-2-[[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

2-[[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-(1,2-oxazol-5-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

4-(2-[[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carbonyl)-1-metylpyrolidin-2-on,

1-(2-[[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-yl)-2-metylpropan-1-on,

4-(2-[[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carbonyl)-1lambda6-thian-1,1-dion,

1-(2-[[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-yl)propan-1-on,

2-[[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-(pyridin-4-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

2-[[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-(pyridin-2-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

6-(3-clobenzoyl)-2-[[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

2-[[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-(oxan-4-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

2-[[1-(4-clophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-(oxolan-3-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

2-[[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-(oxan-3-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

2-[[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-(3-metyloxolan-3-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

2-[[1-(4-clophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-(oxan-4-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

2-{{1-(4-clophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-(pyridin-4-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

1-(2-{{1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphtyridin-7-yl)etan-1-on,

2-{{1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-(4-metoxycyclohexancarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

1-(2-{{1-(4-clophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-yl)etan-1-on,

2-{{1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

2-{{1-(4-clophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-[(3S)-oxolan-3-carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

2-{{1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-(pyridin-3-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

(5S)-5-(2-{{1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carbonyl)-1-metylpyrolidin-2-on,

(5R)-5-(2-{{1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carbonyl)-1-metylpyrolidin-2-on,

1-(2-{{1-(4-clophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-yl)-2-metoxyetan-1-on,

1-etyl-4-(2-{{1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carbonyl)pyrolidin-2-on,

4-(2-{{1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carbonyl)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-2-on,

1-(2-{{1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5H,6H,7H-pyrol[3,4-b]pyridin-6-yl)etan-1-on,

5-(2-{{1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carbonyl)-1-metylpiiperidin-2-on,

xyclopropyl(2-{{1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,7-dihydro-6H-pyrol[3,4-b]pyridin-6-yl)metanon,

1-(2-([3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-yl)-3-metansulfonylpropan-1-on,

1-(2-([3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy)-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-2-metansulfonyletan-1-on,

1-(2-([3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy)-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)etanon,

2,2,2-triflo-1-(2-([1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy)-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)etanon,

1-(2-([1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy)-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)propan-1-on,

2,2-diflo-1-(2-([1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy)-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)etanon,

2-flo-1-(2-([1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy)-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)etanon,

1-(4-flophenyl)-4-metyl-5-([6-(oxan-4-carbonyl)-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-2-yl]oxy)metyl)-1H-1,2,3-triazol,

1-(2-([1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy)-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-3-metylbutan-1-on,

5-([6-xyclobutancarbonyl-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-2-yl]oxy)metyl)-1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol,

1-(2-([1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy)-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-2-metylpropan-1-on,

1-(2-([1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy)-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on,

1-(2-([1-(4-clophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy)-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)etanon,

1-(4-flophenyl)-4-metyl-5-([6-(oxolan-2-carbonyl)-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-2-yl]oxy)metyl)-1H-1,2,3-triazol,

1-(4-flophenyl)-4-metyl-5-([6-(oxolan-3-carbonyl)-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-2-yl]oxy)metyl)-1H-1,2,3-triazol,

- 1-(4-flophenyl)-4-metyl-5-({[6-(oxan-3-carbonyl)-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-2-yl]oxy} metyl)-1H-1,2,3-triazol,
- 4-(2-({[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-carbonyl)pyridin,
- 3-(2-({[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-carbonyl)pyridin,
- 2-(2-({[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-carbonyl)pyridin,
- 1-(2-({[4-(4-flophenyl)-1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)etanon,
- 1-(2-({[4-(4-clophenyl)-1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)etanon,
- 1-(2-({[4-(4-flophenyl)-1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)propan-1-on,
- 2-flo-1-(2-({[4-(4-flophenyl)-1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)etanon,
- 4-(4-flophenyl)-1-metyl-5-({[6-(oxolan-3-carbonyl)-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-2-yl]oxy} metyl)-1H-1,2,3-triazol,
- 1-(2-({[4-(4-flophenyl)-1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-2-metylpropan-1-on,
- 4-(4-flophenyl)-1-metyl-5-({[6-(oxolan-2-carbonyl)-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-2-yl]oxy} metyl)-1H-1,2,3-triazol,
- 4-(4-flophenyl)-1-metyl-5-({[6-(oxan-3-carbonyl)-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-2-yl]oxy} metyl)-1H-1,2,3-triazol,2-({[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-N-(1-metyl-5-oxopyrolidin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carboxamit,
- 2-({[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-N,N-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carboxamit,
- 2-({[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-(pyrolidin-1-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

2- {[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-N-(oxolan-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carboxamit,

N-(2-clophenyl)-2- {[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carboxamit,

2- {[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-(morpholin-4-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

N-(4-clophenyl)-2- {[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carboxamit,

2- {[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-6-(morpholin-4-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

2- {[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-N,N-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carboxamit,

2- {[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-6-(pyrolidin-1-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

2- {[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-6-(piperidin-1-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin, và

2- {[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-N-(oxolan-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carboxamit.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Khi mô tả các quy trình tổng hợp chung của các hợp chất có công thức (I), thử nghiệm sinh học, Chất trung gian và Ví dụ, các chữ viết tắt sau được sử dụng:

BOC = *tert*-butoxycarbonyl

Boc₂O = di-*tert*-butyl dicacbonat

DCM = diclometan

PBr₃ = phospho tribromua

TFA = axit trifloaxetic

DIPEA = *N*-etyl-*N*-(propan-2-yl)propan-2-amin

BzOH = rượu benzylic

18-crown-6 = 1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadecan

Pd/C = paladi trên cacbon

AcCN = axetonitril

triposgen = bis(triclorometyl)cacbonat

Tris = 2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol

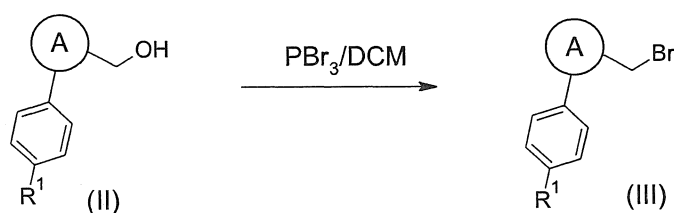
TLC = sắc ký lớp mỏng (*thin layer chromatography*)

brine = dung dịch muối có nồng độ cao (thường là natri clorua)

Sáng chế còn đề cập đến quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (I). Nhiều phương pháp dc các hợp chất theo sáng chế được minh họa trong phần Sơ đồ và Ví dụ sau đây. Các chất ban đầu được mua hoặc được tạo ra theo các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc được minh họa ở đây.

Quy trình tổng hợp các chất trung gian có công thức (III) được thể hiện trong Sơ đồ 1, trong đó A và R¹ là như được xác định trong phương án bất kỳ được mô tả đối với công thức (I).

Theo Sơ đồ 1, cho hợp chất có công thức (II) trong dung môi thích hợp, như diclometan phản ứng với tác nhân brom hóa, như PBr₃ để thu được chất trung gian có công thức (III). Các dẫn xuất hydroxy có công thức (II) là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ WO 2013/057123 A1, WO 2012/062623 A1) hoặc có thể được tổng hợp bằng các phương pháp thông thường.

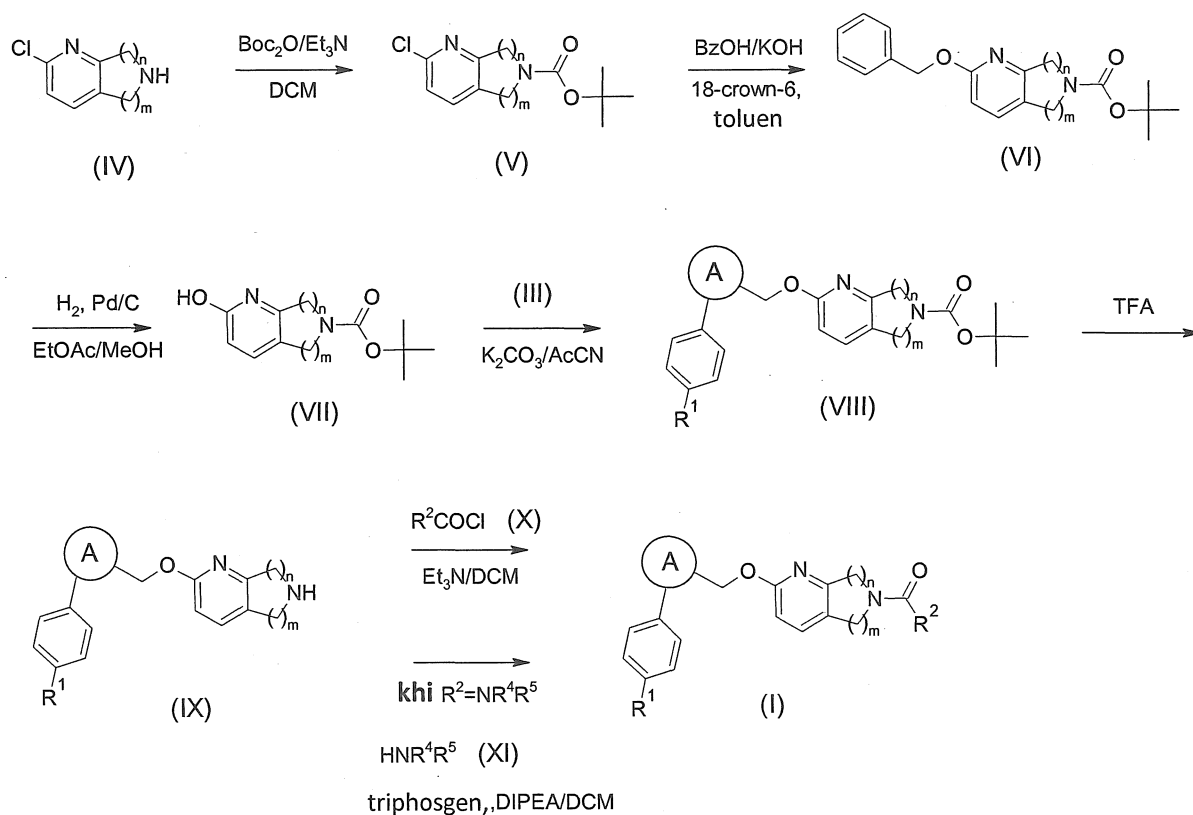


Sơ đồ 1

Các chất phản ứng và các bước của quy trình cụ thể được cần đến cho các phản ứng trên được nêu trong phần Chất trung gian.

Hợp chất có công thức (I) có thể được tổng hợp theo Sơ đồ 2, trong đó A, R¹, R², n và m là như được xác định trong phương án bất kỳ được mô tả đối với công thức (I).

Theo Sơ đồ 2, việc bảo vệ dẫn xuất amin hai vòng có công thức (IV) có sẵn ở quy mô công nghiệp sẽ tạo ra N-BOC amin có công thức (V). Phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của BOC anhydrit trong diclometan bằng cách sử dụng bazơ như triethylamin. Xử lý dẫn xuất clo có công thức (V) với rượu benzyl thu được chất trung gian ete benzyl có công thức (VI), tiếp theo là xúc tác paladi phân cắt ete benzyl có công thức (VI) để thu được dẫn xuất hydroxy mong muốn có công thức (VII). Quá trình ete hóa giữa rượu có công thức (VII) và các chất trung gian của công thức (III) có thể được thực hiện khi có mặt K₂CO₃ trong axetonitril để tạo thành dẫn xuất ete có công thức (VIII). Khử bảo vệ dẫn xuất ete có công thức (VIII) bằng cách sử dụng axit như etyl axetat bão hòa với hydro clorua hoặc TFA trong diclometan thu được chất trung gian cuối cùng của công thức (IX). Cuối cùng, các dẫn xuất amin có công thức (IX) có thể được axyl hóa bằng R²COCl có công thức (X) với sự có mặt của một bazơ (Et₃N); hoặc khi R² = NR⁴R⁵, các dẫn xuất amin có công thức (IX) có thể phản ứng với HNR⁴R⁵ có công thức (XI) bằng cách sử dụng triphosgen với sự có mặt của một bazơ (DIPEA) để tạo thành hợp chất có công thức (I). Axyl clorua có công thức (X) và các amin có công thức (XI) có thể được mua hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp thông thường, trong đó định nghĩa của R² là giống như được mô tả ở trên đối với công thức (I).



Sơ đồ 2

Các chất phản ứng và các bước quy trình chi tiết cần thiết cho các phản ứng trên được nêu trong các Ví dụ

Dữ liệu hoạt tính của mỗi hợp chất có công thức (I) theo sáng chế được xác định *in vitro* bằng các phương pháp được mô tả dưới đây.

Ví dụ sinh học 1: Thử nghiệm gắn kết

Protein GABA_A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ được sử dụng cho thử nghiệm liên kết thụ thể có nguồn gốc từ màng được tạo ra từ tế bào HEK (Millipore CYL3073) biểu hiện thụ thể GABA_A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ tái tổ hợp ở người. Tế bào được lưu trữ và nuôi cấy trong nhà theo hướng dẫn của nhà cung cấp (Millipore). Viên tế bào được đồng nhất trong đệm Krebs Henseleit đã được cải biến 10 lần (dung dịch đệm chuẩn bị màng): 20mM Tris, 120mM NaCl, 100mM KCl, 25mM CaCl₂ và 25mM MgCl₂, pH = 7,4 ở 4°C sử dụng tốc độ cực đại Ultra Turrax (Janke & Kunkel) trong 15 giây. Chất đồng nhất được ly

tâm ở $40.000g$ ($\times 10m/s^2$) trong 30 phút ở $4^\circ C$. Chất nổi lên trên được loại bỏ và viên thu được được rửa trong dung dịch đệm chuẩn bị màng. Viên nén được tái tạo huyền phù trong dung dịch đệm chuẩn bị màng và các phần phân ước 1,4ml được bảo quản ở $-70^\circ C$ cho đến khi sử dụng.

Các thử nghiệm liên kết thụ thể được thực hiện ở định dạng 96 giếng trong các đĩa giếng sâu. Đối với mỗi đĩa 96 giếng, một ống tuyền của chất đồng nhất màng được làm tan băng và pha loãng trong dung dịch đệm liên kết (50mM Tris pH = 7,4, 100mM KCl) và 200 μ L được phân phối vào mỗi giếng. Phôi tử phóng xạ [3H]Ro151788 (Perkin Elmer: NET757250UC) được chuẩn bị trong dung dịch đệm liên kết và được thêm vào mỗi giếng với thể tích 50 μ L để có nồng độ cuối cùng là 0,5nM. Hợp chất thử nghiệm ở (các) nồng độ thích hợp được bổ sung thêm 50 μ L. Thể tích thử nghiệm cuối cùng là 300 μ L. Quá trình ủ được thực hiện trong 60 phút ở $4^\circ C$. Đối với liên kết không đặc hiệu, 10 μ M diazepam không dán nhãn được sử dụng. Các mẫu sau khi ủ được lọc qua UniFilter[®] GF/BTM bằng cách sử dụng Filtermate Harvester (Perkin Elmer) và rửa bằng dung dịch đệm liên kết 5x1ml. Đĩa được làm khô ở $40^\circ C$ trong một giờ và 40 μ L cocktail lấp lánh Microscint (Perkin Elmer) được thêm vào mỗi giếng. Đĩa được đọc bằng phần mềm Microbeta (Perkin Elmer).

Liên kết phôi tử phóng xạ đặc hiệu (*specific radioligand binding*: SB) được coi là sự khác biệt giữa liên kết tổng (Tot) và liên kết không đặc hiệu (*non-specific binding*: NSB). Kết quả được biểu thị bằng phần trăm ức chế thu được liên kết cụ thể khi có mặt của hợp chất quan tâm.

Để xác định IC_{50} và K_i , tối thiểu sáu nồng độ thuốc với mẫu lặp ba được sử dụng. Giá trị IC_{50} (nghĩa là nồng độ của hợp chất ức chế 50% liên kết cụ thể) được tính toán từ các đường cong nồng độ-thay thế bằng cách làm khớp sigmoidal sử dụng phần mềm hoặc iigin 7.5. Giá trị K_i (tức là hằng số ức chế) được tính toán bằng phương trình Cheng-Prusoff $K_i = IC_{50}/[1+(L/K_D)]$, trong đó $[L]$ là nồng độ của phôi tử phóng xạ và K_D là ái lực của phôi tử được gắn nhãn đối với thụ thể. K_D được xác định từ các phân tích Độ bão hòa.

Hợp chất theo sáng chế đã được thử nghiệm trong thử nghiệm mô tả ở trên và tất cả đều được phát hiện có ái lực cao đối với thụ thể GABA_A $\alpha 5$ ($K_i < 200\text{nM}$). Được ưu tiên là hợp chất có $K_i < 50\text{nM}$.

Bảng 1 cho thấy kết quả thử nghiệm hGABA_A $\alpha 5$ K_i tiêu biểu, đạt được bằng thử nghiệm liên kết được mô tả ở trên.

Ví dụ	hGABA _A $\alpha 5$ K _i (nM)	Ví dụ	hGABA _A $\alpha 5$ K _i (nM)	Ví dụ	hGABA _A $\alpha 5$ K _i (nM)
1	2,8	31	44	61	4,8
2	7,0	32	22	62	5,7
3	5,0	33	14	63	9,5
4	16	34	112	64	25
5	7,8	35	71	65	28
6	2,7	36	9,8	66	59
7	6,8	37	69	67	20
8	3,7	38	18	68	7,5
9	6,2	39	24	69	25
10	21	40	56	70	9,2
11	11	41	67	71	56
12	14	42	13	72	29
13	4,3	43	30	73	18
14	28	44	54	74	46
15	42	45	3,2	75	38
16	42	46	84	76	30
17	69	47	7,2	77	66
18	50	48	33	78	28
19	49	49	1,2	79	108
20	24	50	0,8	80	38
21	35	51	31	81	37
22	57	52	37	82	5,2
23	45	53	11	83	3,8
24	46	54	5,3	84	8,9

25	29	55	13	85	36
26	80	56	17	86	6,5
27	137	57	14		
28	43	58	13		
29	18	59	31		
30	82	60	1,2		

Ví dụ sinh học 2: Thử nghiệm chức năng

Các dòng tế bào HEK293 của người biểu hiện các thụ thể GABA_A $\alpha 1\beta 3\gamma 2$ và GABA_A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ được sử dụng trong các thử nghiệm chức năng bằng cách sử dụng hệ thống kẹp bản vá tự động QPatch.

Các dòng tế bào HEK293 biểu hiện ổn định các đơn vị con thụ thể GABA_A $\alpha 1\beta 3\gamma 2$ tái tổ hợp của người (Millipore, CYL3073) hoặc các đơn vị con thụ thể GABA_A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ tái tổ hợp của người (Millipore, CYL3053) được nuôi cấy trong môi trường DMEM được bổ sung 10% FBS (Gibco), truyền hai lần mỗi tuần và được đàn trên các đĩa Petribco đã được phủ poly-d-lysin trước đó.

Bản ghi kẹp miếng vá tế bào toàn thân tự động được thực hiện từ các tế bào 2-4 ngày sau khi đàn mỏng. Tế bào được tách ra bằng cách xử lý trypsin/EDTA (Sigma) (2 phút trong 0,25% trypsin ở 37°C), sau đó, sau khi ly tâm (125G, 3 phút, 2 lần), được tái tạo huyền phù trong môi trường trên cơ sở không có huyết thanh (Gibco, CHO-S - SFM-II) chứa 12,5mM HEPES, 1 × penixilin-streptomycin-amphotericin (SigmaMix) và chất ức chế trypsin đậu nành (Sigma, 0,04mg/ml).

Hỗn dịch tế bào, cũng như dung dịch ngoại bào (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 5.1 mM HEPES, 4.9 mM HEPES-Na, 10 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 10 mM glucoza và 0.1% DMSO, pH=7.35-7.4) và dung dịch nội bào (80mM KCl, 50mM KF, 36mM KOH, 10mM EGTA, 10mM HEPES, 1,75mM MgCl₂, 0,5mM CaCl₂, 4 mM Na₂ATP.

14 mM photphocreatin, 50U/ml creatin-phosphokinaza, 0,3mM GTP, pH = 7,25-7,3) được thêm vào hệ thống kẹp miếng vá tự động QPatch-HTX (Sophion) ở chế độ một ô ở nhiệt độ phòng. Dòng điện hướng vào được tạo ra ở điện thế giữ -80mV bằng các ứng dụng kéo dài 3 giây của GABA chủ vận đối chứng ở nồng độ hữu hiệu dưới cực đại (1 μ M) ở các khoảng thời gian 2-4 phút đầu tiên trong DMSO phù hợp với nồng độ (0,1 hoặc 0,3%) dung dịch đối chứng trong năm lần, sau đó với sự có mặt của hợp chất thử trong bốn lần, cuối cùng trong dung dịch đối chứng một lần nữa trong ba lần (rửa sạch). Vào cuối thử nghiệm, 100 μ M GABA được sử dụng để làm bão hòa phản ứng của GABA và để đánh giá hiệu quả của ứng dụng GABA đối chứng. Các tín hiệu hiện tại được lọc thông thấp ở 100Hz và được ghi lại ở tốc độ lấy mẫu 1kHz.

Phần trăm điều biến được tính toán từ việc so sánh các biên độ dòng điện đỉnh do GABA tạo ra khi có và không có hợp chất thử nghiệm.

Hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm ở 10 μ M trong thử nghiệm được mô tả ở trên, và tất cả đều được phát hiện có hoạt tính điều biến dị lập thể âm tính GABA_A α 5 và tính chọn lọc đối với loại phụ α 5 so với α 1. Các hợp chất được ưu tiên có hiệu quả chức năng ở loại phụ α 5 dưới -20%.

Bảng 2 cho thấy kết quả thử nghiệm hiệu quả chức năng hGABA_A $\alpha 5$ và hGABA_A $\alpha 1$ tiêu biểu, thu được bằng thử nghiệm được mô tả ở trên.

Ví dụ	Hiệu quả hGABA _A $\alpha 5$ (%)	Hiệu quả hGABA _A $\alpha 1$ (%)
2	-40	-14
6	-38	-10
8	-39	-2
9	-37	-9
13	-34	-3
14	-36	0
15	-43	-8
16	-39	-7
17	-37	-6
18	-45	-5
23	-47	-4
25	-40	-9
28	-40	-6
29	-25	-2
32	-32	-7
40	-42	-12
41	-40	-7
43	-37	-9
44	-44	-5
45	-30	-7
47	-34	-10
49	-26	-4
53	-39	-1
54	-37	-5
55	-45	-15
56	-40	-14
58	-40	-21
60	-27	-8
61	-41	-20
62	-34	-23
63	-34	-16
64	-39	-12
65	-41	-22
75	-35	-3
78	-34	-3

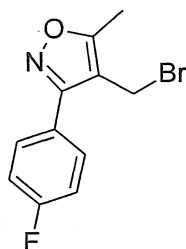
Sáng chế sẽ được minh họa thêm bằng phần Chất trung gian và Ví dụ sau đây mà không giới hạn phạm vi của sáng chế đối với chúng. Từ mô tả ở trên và phần Chất trung gian và Ví dụ, người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực này có thể xác định chắc chắn các đặc điểm cơ bản của sáng chế và không xa rời bản chất và phạm vi của nó, có thể thực hiện một số thay đổi và sửa đổi để điều chỉnh sáng chế cho các ứng

dụng và điều kiện khác nhau. Kết quả là, sáng chế không bị giới hạn trong các ví dụ minh họa sau đây, mà là phạm vi được xác định bởi các yêu cầu bảo hộ.

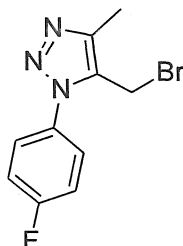
Nói chung, các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo kiến thức chung phổ biến của người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực này và/hoặc các phương pháp được mô tả cho các ví dụ làm việc và/hoặc chất trung gian. Người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực này có thể dễ dàng lựa chọn dung môi, nhiệt độ, áp suất và các điều kiện phản ứng khác. Nguyên liệu ban đầu có sẵn trên thị trường và/hoặc có thể dễ dàng chuẩn bị bởi người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực nghệ thuật theo quy trình trong tài liệu. Trong quá trình chuẩn bị các hợp chất, các kỹ thuật kết hợp có thể được sử dụng, ví dụ, khi các chất trung gian là thích hợp cho việc sử dụng các phương pháp này.

Chất trung gian 1

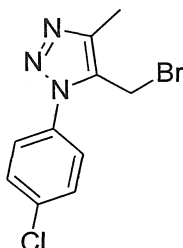
4-(bromometyl)-3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol



4,98g (24,0mmol) [3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metanol (WO 2013/057123 A1, Hoffmann-La Roche) được hòa tan trong 80ml diclometan khan, và 9,76g (3,39ml, 36,1mmol) phospho tribromua được thêm từng giọt vào dung dịch đã được khuấy. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và được rót vào 50ml dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút nữa, và các pha được tách riêng. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô trên natri sulfat khan, và được làm bay hơi để thu được 5,89g (97%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng hơi nâu. MS (ESI) m/z: 269,9 [M+H]⁺.

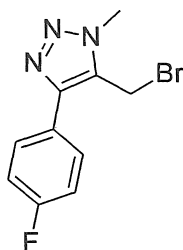
Chất trung gian 2**5-(bromometyl)-1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol**

Theo cách tương tự với Chất trung gian 1, [1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metanol (WO 2012/062623 A1, Hoffmann-La Roche) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục này (114mg, 87%), thu được chất này dưới dạng dầu trong suốt. Hợp chất này là không ổn định và phân hủy từ từ khi để yên; do đó, chất này được tạo ra *in situ* trong bước phản ứng ete hóa.

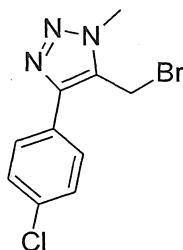
Chất trung gian 3**5-(bromometyl)-1-(4-clophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol**

Theo cách tương tự với Chất trung gian 1, [1-(4-clophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metanol (WO 2012/062623 A1, Hoffmann-La Roche) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục này (210mg, 81,7%), thu được chất này dưới dạng dầu trong suốt. Hợp chất này là không ổn định và phân hủy từ từ khi để yên; do đó, chất này được tạo ra *in situ* trong bước phản ứng ete hóa.

Chất trung gian 4

5-(bromomethyl)-4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol

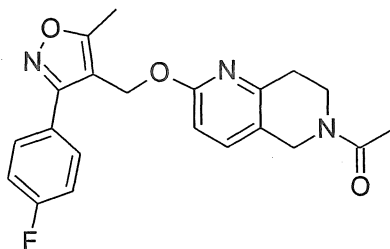
Theo cách tương tự với Chất trung gian 1, [4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metanol (WO 2012/062623 A1, Hoffmann-La Roche) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục này (55mg, 73%), thu được chất này dưới dạng dầu trong suốt. Hợp chất này là không ổn định và phân hủy từ từ khi để yên; do đó, chất này được tạo ra *in situ* trong bước phản ứng ete hóa.

Chất trung gian 55-(bromomethyl)-4-(4-chlorophenyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol

Theo cách tương tự với Chất trung gian 1, [4-(4-chlorophenyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metanol (WO 2012/062623 A1, Hoffmann-La Roche) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục này (120mg, 85%), thu được chất này dưới dạng dầu trong suốt. Hợp chất này là không ổn định và phân hủy từ từ khi để yên; do đó, chất này được tạo ra *in situ* trong bước phản ứng ete hóa.

Ví dụ 1

1-[2-{{3-(4-fluorophenyl)-5-methyl-1,2-oxazol-4-yl}metoxy}-7,8-dihydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-yl]etanon



a.: tert-butyl 2-clo-7,8-dihydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (WO 2013/079452 A1, Hoffmann-La Roche)

dung dịch chứa 14,2g (65,0mmol) di-*tert*-butyl dicacbonat trong 10ml DCM được thêm từng giọt vào huyền phù đặc chứa 10,0g (59,3mmol) 2-clo-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin hydroclorua và 6,6g (9,0ml, 65,0mmol) trietylamin có sẵn ở quy mô công nghiệp trong 150ml DCM qua một phễu nạp trong vòng 15 phút. Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và được theo dõi bằng cách sử dụng TLC (xyclohexan-etyl axetat 1:1 làm dung môi rửa giải). Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô. Phần cặn được hòa tan trong 50ml etyl axetat và được rửa ba lần bằng 30ml nước, 30ml nước muối, và làm khô trên MgSO₄. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. Hiệu suất: 15,4g (97%). MS (ESI) m/z: 269,1 [M+H]⁺.

b.: tert-butyl 2-(benzyloxy)-7,8-dihydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (WO 2016/107832 A1, Hoffmann-La Roche)

9,4g (167,4mmol) kali hydroxit rắn được thêm vào vào dung dịch đã được làm lạnh bằng nước đá chứa 15,0g (55,8mmol) *tert*-butyl 2-clo-7,8-dihydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat trong 150ml toluen, tiếp theo khuấy trong 30 phút và tiếp theo thêm từng giọt dung dịch chứa 8,7ml (83,7mmol) rượu benzylic trong 150ml toluen. Tiếp theo, 1,5g (5,58mmol) 18-crown-6 rắn được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 130°C qua đêm. Sau khi làm nguội, lọc các chất vô cơ và cô dịch

lọc dưới áp suất giảm thu được phần cặn, chất này được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan-etyl axetat, 10:1 làm dung môi rửa giải). Thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 10,5g (55,4%). MS (ESI) m/z: 341,1 [M+H]⁺.

c.: tert-butyl 2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-carboxylat
(WO 2016/107832 A1, Hoffmann-La Roche)

Dung dịch chứa 4,0g (11,7mmol) *tert*-butyl 2-(benzyloxy)-7,8-dihydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat trong 500ml etylaxetat và 150ml metanol được khuấy trong môi trường nito cho đến khi hỗn hợp phản ứng trở thành dung dịch trong suốt. Chất xúc tác Pd/C (10% trọng lượng, 200mg) được thêm vào và khí hydro được thổi qua hỗn hợp phản ứng trong 3,5 giờ. Sau khi hoàn thành, theo dõi bằng TLC (cloroform-metanol 10:1 làm dung môi rửa giải), chất xúc tác được lọc ra và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sau khi tái kết tinh dietyl ete, hợp chất nêu ở đề mục này được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 2,6g (89,0%). MS (ESI) m/z: 251,1[M+H]⁺.

d.: tert-butyl 2-([3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carboxylat

9,10g (33,7mmol) 4-(bromometyl)-3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol, và 8.43g (33,7mmol) *tert*-butyl 2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-carboxylat được hòa tan trong 100ml axetonitril khan. Tiếp theo, 9,31g (67,4mmol) kali-cacbonat khan được thêm vào dung dịch, và huyền phù được khuấy trong điều kiện hồi lưu 5 giờ. Bước chuyển hóa được tiếp tục bằng phép TLC (DCM:MeOH=20:1 làm dung môi rửa giải, silica plate). Sau khi phản ứng được hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc, và được làm bay hơi để thu được 15,6g sản phẩm thô dưới dạng dầu, chất này được tinh chế tiếp bằng cách sắc ký cột nhanh (silicagel, dung môi rửa giải: DCM:MeOH, 0-5% gradien). Hiệu suất: 11,6g (77%) chất rắn giống thủy tinh. MS (ESI) m/z: 440,3 [M+H]⁺.

e.: 2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin

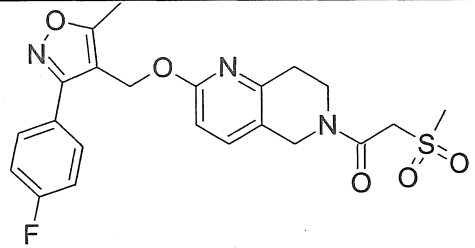
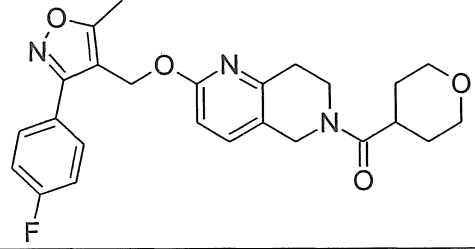
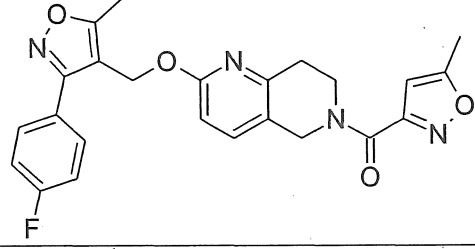
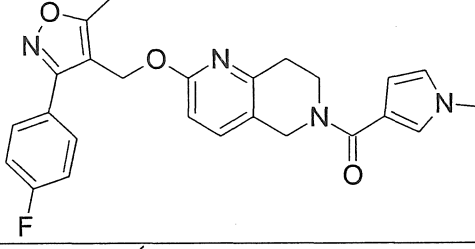
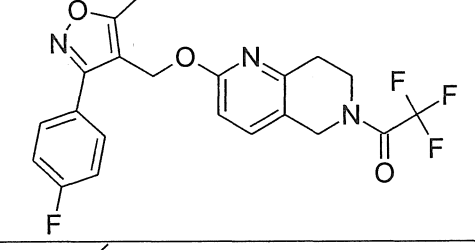
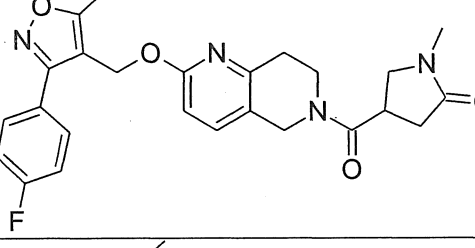
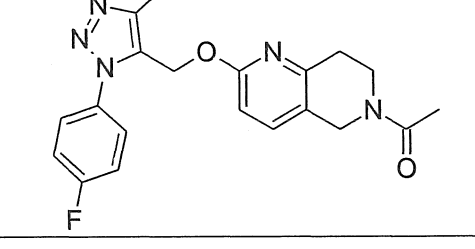
11,5g (26,2mmol) *tert*-butyl 2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carboxylat được hòa tan trong 200ml etyl axetat. 180ml etyl axetat được bão hòa bằng hydro clorua được thêm từng giọt vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa màu trắng tạo thành được lọc, rửa bằng một phần nhỏ etyl axetat, và được làm khô trong bình hút ẩm chân không để thu được 10,2g chất rắn tinh thể màu trắng. MS (ESI) m/z : 340,2 $[M+H]^+$. Hợp chất thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

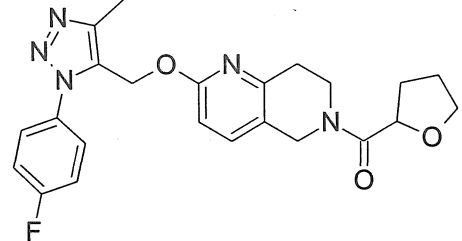
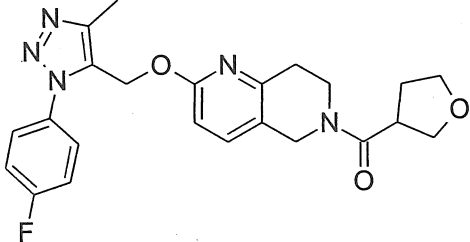
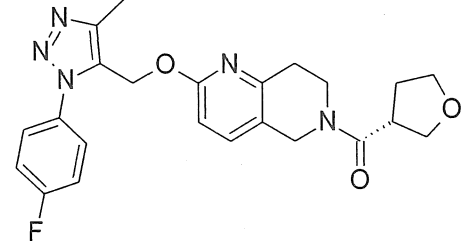
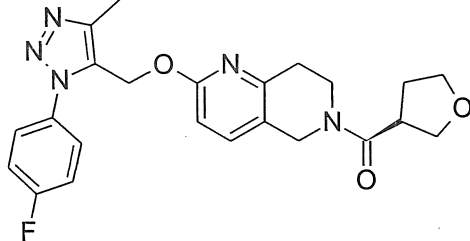
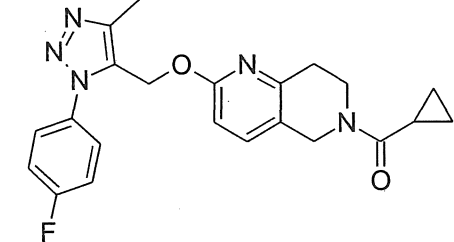
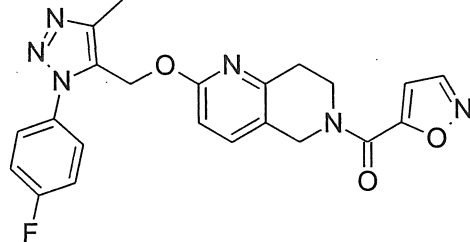
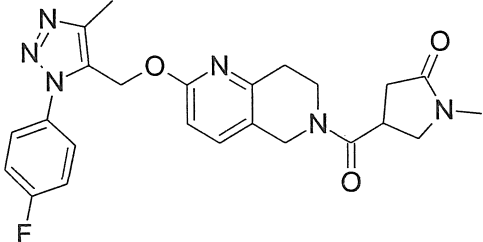
f.: 1-[2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-7,8-dihydro-1,6-naphtyridin-6(5*H*)-yl]etanon

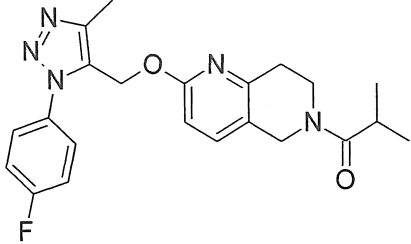
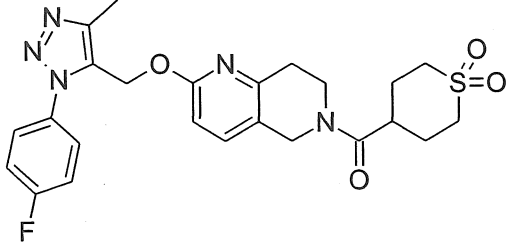
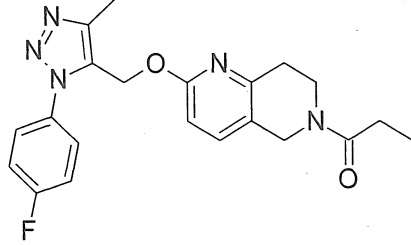
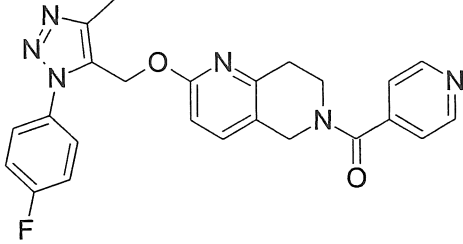
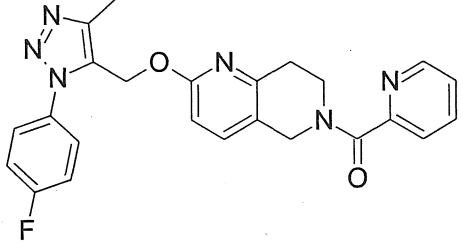
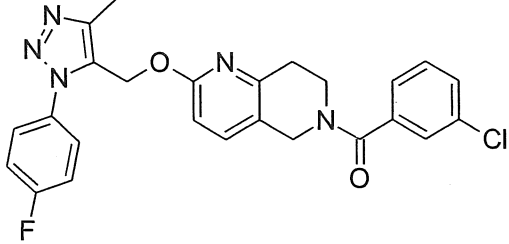
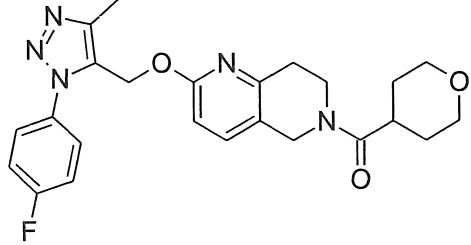
7,63g (22,5mmol) 2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin được hòa tan trong 100ml diclometan khan. 6,83g (9,4ml, 67,4mmol) trietyl amin khan được thêm vào dung dịch phản ứng làm một lần, và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh bằng thùng nước đá. Dung dịch chứa 1,60ml (1,76g, 22,5mmol) axetyl clorua trong 20ml diclometan khan được thêm từng giọt vào hỗn hợp phản ứng đã được khuấy trong 10 phút. Thùng nước làm lạnh được loại bỏ, và hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Quá trình chuyển hóa được kiểm tra bằng phép TLC (DCM:MeOH=10:1 hoặc xyclohexan:EtOAc=1:3 làm dung môi rửa giải, đĩa silic oxit). Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa và với nước, làm khô trên natri sulfat khan, và được làm bay hơi. Thu được 10,4g phần cặn, phần này được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (silicagel, dung môi rửa giải: xyclohexan:EtOAc 40-80% gradien). Hiệu suất: 6,28g (64%), chất rắn vô định hình màu trắng giống với hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z : 404,1 $[M+Na]^+$.

Bảng 3 thể hiện các hợp chất được tổng hợp theo Sơ đồ 2:

Ví dụ	Cấu trúc	MS m/z	Tên
2		438,2 [M+H] ⁺	2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-6-(oxolan-3-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin
3		435,1 [M+H] ⁺	2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-6-(1,2-oxazol-5-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin
4		422,1 [M+H] ⁺	6-xyclobutancarbonyl-2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin
5		408,1 [M+H] ⁺	6-xyclopropancarbonyl-2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin
6		522,1 [M+Na] ⁺	4-(2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carbonyl)-1,1-dion
7		460,2 [M+Na] ⁺	2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-6-(oxolan-2-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin

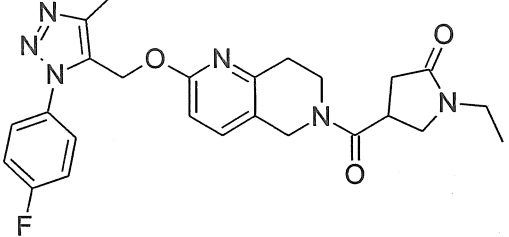
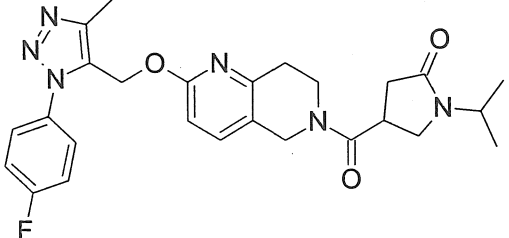
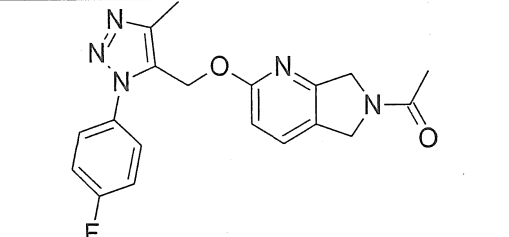
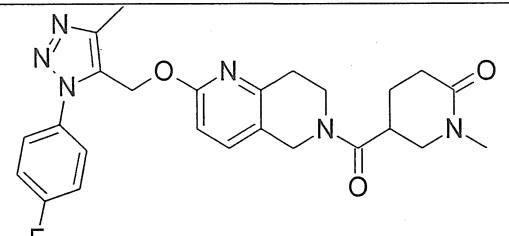
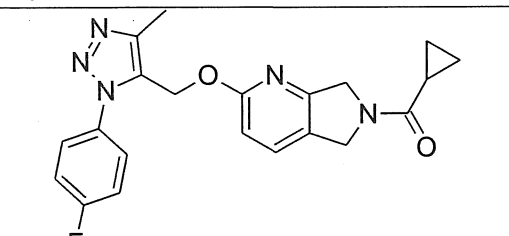
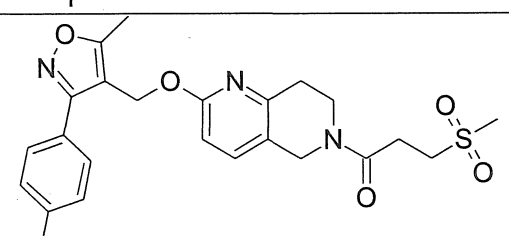
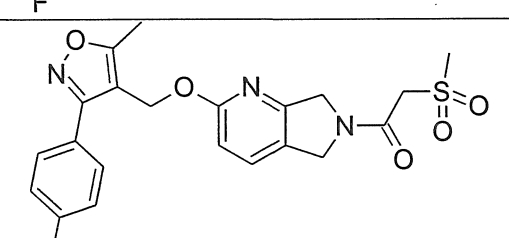
8		460,1 [M+H] ⁺	1-(2-{[3-(4-flophenyl)-5-methyl-1,2-oxazol-4-yl]methoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-yl)-2-metansulfonyletan-1-on
9		474,1 [M+Na] ⁺	2-{[3-(4-flophenyl)-5-methyl-1,2-oxazol-4-yl]methoxy}-6-(oxan-4-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin
10		471,1 [M+Na] ⁺	2-{[3-(4-flophenyl)-5-methyl-1,2-oxazol-4-yl]methoxy}-6-(5-methyl-1,2-oxazol-3-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin
11		447,2 [M+H] ⁺	2-{[3-(4-flophenyl)-5-methyl-1,2-oxazol-4-yl]methoxy}-6-(1-methyl-1H-pyrol-3-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin
12		436,3 [M+H] ⁺	2,2,2-triflo-1-(2-{[3-(4-flophenyl)-5-methyl-1,2-oxazol-4-yl]methoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-yl)etan-1-on
13		465,1 [M+H] ⁺	4-(2-{[3-(4-flophenyl)-5-methyl-1,2-oxazol-4-yl]methoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carbonyl)-1-metylpyrolidin-2-on
14		382,2 [M+H] ⁺	1-(2-{[1-(4-flophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-yl)etan-1-on

15		438,1 [M+H] ⁺	2- {[1-(4-flophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy}-6-(oxolan-2-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin
16		438,1 [M+H] ⁺	2- {[1-(4-flophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy}-6-(oxolan-3-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin
17		438,1 [M+H] ⁺	2- {[1-(4-flophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy}-6-[(3R)-oxolan-3-carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin
18		438,1 [M+H] ⁺	2- {[1-(4-flophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy}-6-[(3S)-oxolan-3-carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin
19		408,1 [M+H] ⁺	6-cyclopropanecarbonyl-2- {[1-(4-flophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin
20		435,1 [M+H] ⁺	2- {[1-(4-flophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy}-6-(1,2-oxazol-5-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin
21		465,1 [M+H] ⁺	4-(2- {[1-(4-flophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carbonyl)-1-methylpyrrolidin-2-on

22		410,1 [M+H] ⁺	1-(2-([1-(4-fluorophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-6-yl)-2-methylpropan-1-one
23		500,1 [M+H] ⁺	4-(2-([1-(4-fluorophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-6-carbonyl)-1,1-dioxane
24		396,3 [M+H] ⁺	1-(2-([1-(4-fluorophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-6-yl)propan-1-one
25		445,4 [M+H] ⁺	2-([1-(4-fluorophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy)-6-(pyridin-4-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine
26		445,3 [M+H] ⁺	2-([1-(4-fluorophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy)-6-(pyridin-2-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine
27		478,3 [M+H] ⁺	6-(3-chlorobenzoyl)-2-([1-(4-fluorophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine
28		452,1 [M+H] ⁺	2-([1-(4-fluorophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy)-6-(oxan-4-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine

29		438,1 [M+H] ⁺	2-([1-(4-chlorophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy)-6-(oxolan-3-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin
30		452,2 [M+H] ⁺	2-([1-(4-fluorophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy)-6-(oxan-3-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin
31		452,1 [M+H] ⁺	2-([1-(4-fluorophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy)-6-(3-metyloxolan-3-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin
32		468,2 [M+H] ⁺	2-([1-(4-chlorophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy)-6-(oxan-4-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin
33		461,2 [M+H] ⁺	2-([1-(4-chlorophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy)-6-(pyridin-4-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin
34		382,2 [M+H] ⁺	1-(2-([1-(4-fluorophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphthyridin-7-yl)etan-1-on
35		480,3 [M+H] ⁺	2-([1-(4-fluorophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy)-6-(4-metoxycyclohexancarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin

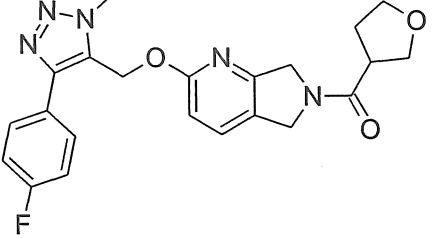
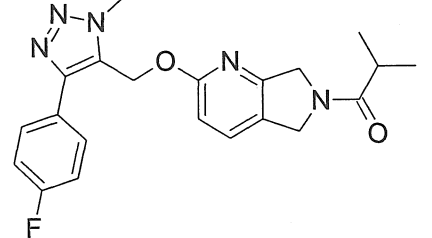
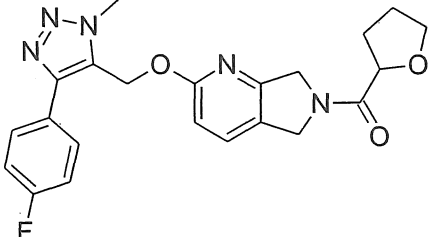
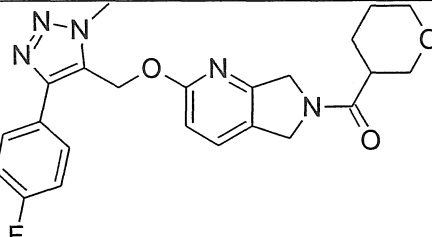
36		398,1 [M+H] ⁺	1-(2-{[1-(4-clophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-6-yl)etan-1-on
37		513,2 [M+H] ⁺	2-{[1-(4-flophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy}-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin
38		454,1 [M+H] ⁺	2-{[1-(4-clophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy}-6-[(3S)-oxolan-3-carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin
39		445,2 [M+H] ⁺	2-{[1-(4-flophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy}-6-(pyridin-3-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin
40		465,2 [M+H] ⁺	(5S)-5-(2-{[1-(4-flophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-6-carbonyl)-1-metylpyrrolidin-2-on
41		465,2 [M+H] ⁺	(5R)-5-(2-{[1-(4-flophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-6-carbonyl)-1-metylpyrrolidin-2-on
42		428,1 [M+H] ⁺	1-(2-{[1-(4-clophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-6-yl)-2-metoxyetan-1-on

43		479,2 [M+H] ⁺	1-ethyl-4-(2-([1-(4-fluorophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-6-carbonyl)pyrrolidin-2-on
44		493,2 [M+H] ⁺	4-(2-([1-(4-fluorophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-6-carbonyl)-1-(propan-2-yl)pyrrolidin-2-on
45		368,2 [M+H] ⁺	1-(2-([1-(4-fluorophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy)-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)etan-1-on
46		479,1 [M+H] ⁺	5-(2-([1-(4-fluorophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-6-carbonyl)-1-methylpiperidin-2-on
47		394,1 [M+H] ⁺	cyclopropyl(2-([1-(4-fluorophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy)-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)metanon
48		474,2 [M+H] ⁺	1-(2-([3-(4-fluorophenyl)-5-methyl-1,2-oxazol-4-yl]methoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-6-yl)-3-metansulfonylpropan-1-on
49		446,1 [M+H] ⁺	1-(2-([3-(4-fluorophenyl)-5-methyl-1,2-oxazol-4-yl]methoxy)-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-2-metansulfonyletan-1-on

50		390,1 [M+Na] ⁺	1-(2-([3-(4-flophenyl)-5-methyl-1,2-oxazol-4-yl]methoxy)-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)etanon
51		410,1 [M+H] ⁺	2,2,2-trifluoro-1-(2-([1-(4-flophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy)-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)etanon
52		382,1 [M+H] ⁺	1-(2-([1-(4-flophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy)-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)propan-1-on
53		404,1 [M+H] ⁺	2,2-difluoro-1-(2-([1-(4-flophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy)-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)etanon
54		386,1 [M+H] ⁺	2-flo-1-(2-([1-(4-flophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy)-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)etanon
55		438,1 [M+H] ⁺	1-(4-flophenyl)-4-metyl-5-([6-(oxan-4-carbonyl)-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-2-yl]oxy)methyl-1H-1,2,3-triazol
56		410,1 [M+H] ⁺	1-(2-([1-(4-flophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy)-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-3-metylbutan-1-on

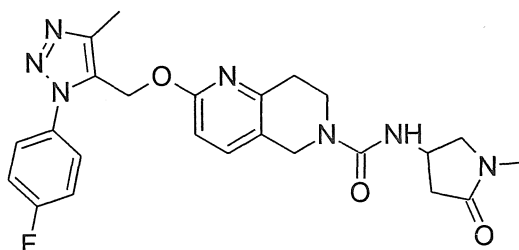
57		408,1 [M+H] ⁺	5-[(6-cyclobutylcarbonyl-5H,6H,7H-pyrido[3,4-b]pyridin-2-yl)oxy]methyl-1-(4-fluorophenyl)-1H-1,2,3-triazol
58		396,1 [M+H] ⁺	1-(2-{[1-(4-fluorophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy}-5H,6H,7H-pyrido[3,4-b]pyridin-6-yl)-2-methylpropan-1-on
59		410,1 [M+H] ⁺	1-(2-{[1-(4-fluorophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy}-5H,6H,7H-pyrido[3,4-b]pyridin-6-yl)-2,2-dimethylpropan-1-on
60		384,1 [M+H] ⁺	1-(2-{[1-(4-chlorophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy}-5,7-dihydro-6H-pyrido[3,4-b]pyridin-6-yl)etanon
61		424,2 [M+H] ⁺	1-(4-fluorophenyl)-4-methyl-5-({[6-(oxolan-2-carbonyl)-5H,6H,7H-pyrido[3,4-b]pyridin-2-yl]oxy}methyl)-1H-1,2,3-triazol
62		424,2 [M+H] ⁺	1-(4-fluorophenyl)-4-methyl-5-({[6-(oxolan-3-carbonyl)-5H,6H,7H-pyrido[3,4-b]pyridin-2-yl]oxy}methyl)-1H-1,2,3-triazol
63		438,2 [M+H] ⁺	1-(4-fluorophenyl)-4-methyl-5-({[6-(oxan-3-carbonyl)-5H,6H,7H-pyrido[3,4-b]pyridin-2-yl]oxy}methyl)-1H-1,2,3-triazol

75

71		424,2 [M+H] ⁺	4-(4-flophenyl)-1-metyl-5- ({[6-(oxolan-3-carbonyl)- 5H,6H,7H-pyrolo[3,4- b]pyridin-2-yl]oxy} metyl)- 1H-1,2,3-triazol
72		396,1 [M+H] ⁺	1-(2- {[4-(4-flophenyl)-1- metyl-1H-1,2,3-triazol-5- yl]metoxy} -5H,6H,7H- pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-2- metylpropan-1-on
73		424,2 [M+H] ⁺	4-(4-flophenyl)-1-metyl-5- ({[6-(oxolan-2-carbonyl)- 5H,6H,7H-pyrolo[3,4- b]pyridin-2-yl]oxy} metyl)- 1H-1,2,3-triazol
74		438,2 [M+H] ⁺	4-(4-flophenyl)-1-metyl-5- ({[6-(oxan-3-carbonyl)- 5H,6H,7H-pyrolo[3,4- b]pyridin-2-yl]oxy} metyl)- 1H-1,2,3-triazol

Ví dụ 75

2- {[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy} -N-(1-metyl-5-oxopyrolidin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carboxamit

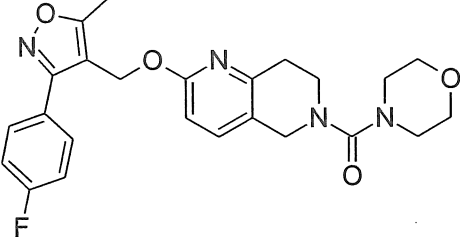
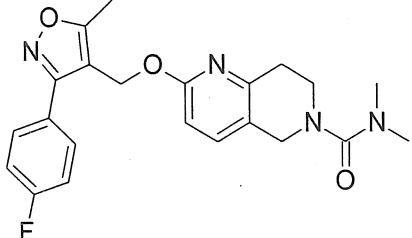
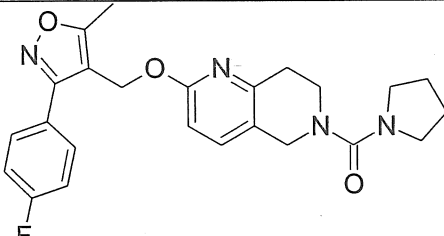
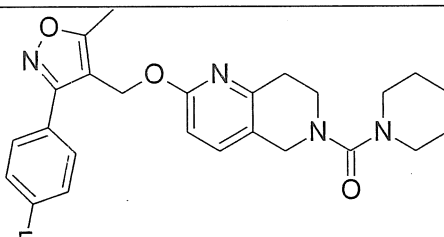
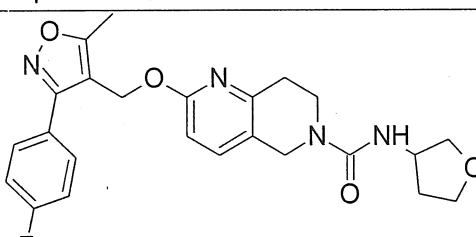


N,N-diisopropyletylamin được thêm làm một lần vào dung dịch chứa 284mg (2,49mmol) 4-amino-1-metylpyrolidin-2-on trong 30ml diclometan khan 704mg (0,95ml, 5,45mmol), và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh bằng thùng nước đá, tiếp

theo 296mg (0,998mmol) bis(triclotometyl)cacbonat được thêm vào làm một lần. Dung dịch vừa thu được được khuấy trong 30 phút, tiếp theo 757mg (2,23mmol) 2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin trong 10ml diclometan khan được thêm từng giọt vào hỗn hợp phản ứng đã được khuấy trong 5 phút. Thùng làm lạnh được loại bỏ, và hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 8 giờ, Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa và bằng nước, làm khô trên natri sulfat khan, và được làm bay hơi. Phần cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (silicagel, dung môi rửa giải: 100% DCM → 80% DCM : 20% MeOH (35 phút)), Hiệu suất: 338mg (32%), chất rắn vô định hình màu trắng giống với hợp chất nêu ở đề mục này, MS (ESI) m/z: 480,2 [M+H]⁺,

Bảng 4 thể hiện các hợp chất được tổng hợp theo Ví dụ 75:

Ví dụ	Cấu trúc	MS m/z	Tên
76		411,2 [M+H] ⁺	2-([1-(4-fluorophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy)-N,N-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-6-carboxamid
77		437,2 [M+H] ⁺	2-([1-(4-fluorophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy)-6-(pyrrolidin-1-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin
78		453,2 [M+H] ⁺	2-([1-(4-fluorophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methoxy)-N-(oxolan-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-6-carboxamid
79		492,9 [M+H] ⁺	N-(2-clophenyl)-2-([1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carboxamid
80		453,2 [M+H] ⁺	2-([1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy)-6-(morpholin-4-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin
81		492,9 [M+H] ⁺	N-(4-clophenyl)-2-([1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carboxamid

82		453,1	2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-6-(morpholin-4-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin
83		433,2 [M+Na] ⁺	2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-N,N-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carboxamit
84		437,1 [M+H] ⁺	2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-6-(pyrrolidin-1-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin
85		473,3 [M+H] ⁺	2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-6-(piperidin-1-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin
86		453,2 [M+H] ⁺	2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-N-(oxolan-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carboxamit

Ví dụ điều chế dược phẩm

Các ví dụ về chế phẩm sau đây minh họa cho dược phẩm tiêu biểu của sáng chế. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các chế phẩm dược phẩm này.

A) Dạng liều rắn dùng qua đường miệng

I. Viên nén

Hoạt chất

0,01 – 90%

Chất độn	1 – 99,9%
Chất gắn kết	0 – 20%
Chất gây rã	0 – 20%
Chất làm trơn	0 – 10%
Các tá dược cụ thể khác	0 – 50%

II. Màng có thể phân rã trong miệng

Hoạt chất	0,01 – 90%
Tác nhân tạo màng	1 – 99,9%
Chất dẻo hóa	0 – 40%
Các tá dược cụ thể khác	0 – 50%

B) Dạng liều lỏng dùng qua đường miệng

III. Hỗn dịch dùng qua đường miệng

Hoạt chất	0,01 – 50%
Chất mang lỏng	10 – 99,9%
Tác nhân tạo ẩm	0 – 50%
Chất tạo đặc	0 – 50%
Tác nhân tạo đệm	lượng vừa đủ
Tác nhân thẩm thấu	0 – 50%
Chất bảo quản	lượng vừa đủ

IV. Xi-rô

Hoạt chất	0,01 – 50%
Dung môi	10 – 99,9%
Thành phần đường	1 – 20%
Tác nhân điều vị	0 – 10%

C) Dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa

V. Dịch tiêm trong tĩnh mạch

Hoạt chất	0,01 – 50%
Dung môi	10 – 99,9%
Đồng dung môi	0 – 99,9%
Tác nhân thẩm thấu	0 – 50%
Tác nhân tạo đệm	lượng vừa đủ

D) Các dạng liều khác

VI. Viên thuốc đạn

Hoạt chất	0,01 – 50%
Nền viên đạn	1 – 99,9%
Tác nhân hoạt hóa bề mặt	0 – 20%
Chất làm trơn	0 – 20%
Chất bảo quản	lượng vừa đủ

VII. Thuốc nhỏ mắt

Hoạt chất	0,01 – 50%
Nước	0 – 99,9%
Dung môi	0 – 99,9%
Tác nhân thẩm thấu	0 – 20%
Chất làm tăng độ nhớt	0 – 20%
Tác nhân tạo đệm	lượng vừa đủ
Chất bảo quản	lượng vừa đủ

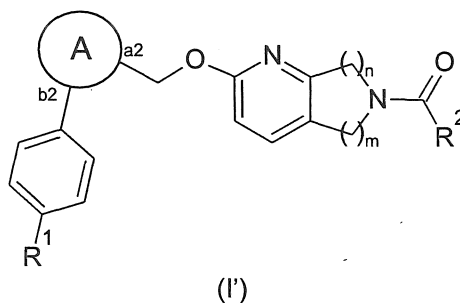
VIII. Thuốc nhỏ mũi hoặc khí dung

Hoạt chất	0,01 – 50%
Nước	0 – 99,9%
Dung môi	0 – 99,9%
Tác nhân thẩm thấu	0 – 20%

Chất làm tăng độ nhớt	0 – 20%
Đồng dung môi	lượng vừa đủ
Tác nhân tạo đệm	lượng vừa đủ
Chất bảo quản	lượng vừa đủ

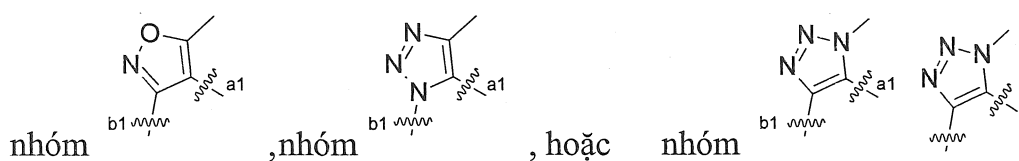
Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức (I')



trong đó:

A được biểu thị bằng công thức



R^1 là hydro hoặc halogen,

n và m độc lập đều là 1 hoặc 2,

R^2 là hydro; C_{1-4} alkyl tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc nhiều halogen, C_{1-4} alkoxy, $-S(O)_2-C_{1-4}$ alkyl, hoặc với R^3 ; NR^4R^5 hoặc R^6 ,

R^4 và R^5 độc lập đều là hydro, C_{1-4} alkyl hoặc R^7 ; hoặc R^4 và R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng, và

R^3 , R^6 và R^7 là vòng cacbon, dị vòng hoặc heteroaryl tùy ý được thế

và/hoặc muối của nó và/hoặc chất đồng phân dị hình của nó và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó và/hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó và/hoặc raxemat của nó và/hoặc chất đồng phân không đối quang của nó và/hoặc solvat của nó và/hoặc hydrat của nó,

trong đó vị trí “a1” của vòng A bất kỳ được gắn vào vị trí “a2” và trong đó vị trí “b1” của vòng A bất kỳ được gắn vào vị trí “b2”.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó

R^1 là halogen,

n và m độc lập đều là 1 hoặc 2,

R^2 là C_{1-4} alkyl tùy ý và độc lập được thế bằng C_{1-4} alkoxy, $-S(O)_2-C_{1-4}$ alkyl; NR^4R^5 hoặc R^6 ,

R^4 và R^5 độc lập đều là hydro, C_{1-4} alkyl hoặc R^7 ; hoặc R^4 và R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng đơn vòng, và

R^3 , R^6 và R^7 là C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkenyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} dị vòng tùy ý được thế chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S hoặc C_{5-10} heteroaryl chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 là flo, brom hoặc clo,

R^2 là C_{1-3} alkyl, C_{1-4} alkoxy C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkyl- $S(O)_2-C_{1-3}$ alkyl, NR^4R^5 hoặc R^6 ,

R^4 và R^5 độc lập đều là hydro, C_{1-4} alkyl hoặc R^7 , và

R^6 và R^7 là C_{3-6} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{4-6} dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S hoặc C_{5-6} heteroaryl chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halogen, halo C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkoxy, hydroxyl hoặc oxo.

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó:

R^1 là flo hoặc clo,

R^2 là C_{1-4} alkoxy C_{1-3} alkyl, metylsulfonylmetan, etylsulfonylmetan, NR^4R^5 hoặc R^6 ,

R^4 và R^5 độc lập đều là hydro, C_{1-3} alkyl hoặc R^7 , và

R^6 và R^7 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclohexan, phenyl, oxetan, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, thian, pyrrolidin, piperidin, pyridin, isoxazol, pyrol và morpholin tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halogen, halo C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkoxy, hydroxyl hoặc oxo.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất:

1-[2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-7,8-dihydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-yl]etanon,

2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-6-(oxolan-3-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-6-(1,2-oxazol-5-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

6-xyclobutancarbonyl-2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

6-xyclopropancarbonyl-2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

4-(2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carbonyl)-1 λ 6-thian-1,1-dion,

2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-6-(oxolan-2-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

- 1-(2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-yl)-2-metansulfonyletan-1-on,
- 2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-6-(oxan-4-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,
- 2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-6-(5-metyl-1,2-oxazol-3-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,
- 2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-6-(1-metyl-1H-pyrol-3-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,
- 2,2,2-triflo-1-(2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-yl)etan-1-on,
- 4-(2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carbonyl)-1-metylpyrolidin-2-on,
- 1-(2-{[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-yl)etan-1-on,
- 2-{[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-(oxolan-2-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,
- 2-{[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-(oxolan-3-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,
- 2-{[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-[(3R)-oxolan-3-carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,
- 2-{[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-[(3S)-oxolan-3-carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,
- 6-xyclopropancarbonyl-2-{[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,
- 2-{[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-(1,2-oxazol-5-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,
- 4-(2-{[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carbonyl)-1-metylpyrolidin-2-on,
- 1-(2-{[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-yl)-2-metylpropan-1-on,

4-(2- {[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carbonyl)-1lambda6-thian-1,1-dion,

1-(2- {[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-yl)propan-1-on,

2- {[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-(pyridin-4-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

2- {[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-(pyridin-2-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

6-(3-clobenzoyl)-2- {[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

2- {[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-(oxan-4-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

2- {[1-(4-clophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-(oxolan-3-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

2- {[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-(oxan-3-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

2- {[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-(3-metyloxolan-3-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

2- {[1-(4-clophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-(oxan-4-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

2- {[1-(4-clophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-(pyridin-4-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

1-(2- {[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphtyridin-7-yl)etan-1-on,

2- {[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-(4-metoxycyclohexancarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

1-(2- {[1-(4-clophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-yl)etan-1-on,

2- {[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

2-{{1-(4-clophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-[(3S)-oxolan-3-carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

2-{{1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-(pyridin-3-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

(5S)-5-(2-{{1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carbonyl)-1-metylpyrolidin-2-on,

(5R)-5-(2-{{1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carbonyl)-1-metylpyrolidin-2-on,

1-(2-{{1-(4-clophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-yl)-2-metoxyetan-1-on,

1-etyl-4-(2-{{1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carbonyl)pyrolidin-2-on,

4-(2-{{1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carbonyl)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-2-on,

1-(2-{{1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5H,6H,7H-pyrololo[3,4-b]pyridin-6-yl)etan-1-on,

5-(2-{{1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carbonyl)-1-metylpipepidin-2-on,

xyclopropyl(2-{{1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,7-dihydro-6H-pyrololo[3,4-b]pyridin-6-yl)metanon,

1-(2-{{3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-yl)-3-metansulfonylpropan-1-on,

1-(2-{{3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-5H,6H,7H-pyrololo[3,4-b]pyridin-6-yl)-2-metansulfonyletan-1-on,

1-(2-{{3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-5,7-dihydro-6H-pyrololo[3,4-b]pyridin-6-yl)etanon,

2,2,2-triflo-1-(2-{{1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,7-dihydro-6H-pyrololo[3,4-b]pyridin-6-yl)etanon,

1-(2-{{1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,7-dihydro-6H-pyrololo[3,4-b]pyridin-6-yl)propan-1-on,

2,2-diflo-1-(2-{[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)etanon,

2-flo-1-(2-{[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)etanon,

1-(4-flophenyl)-4-metyl-5-({[6-(oxan-4-carbonyl)-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-2-yl]oxy}metyl)-1H-1,2,3-triazol,

1-(2-{[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-3-metylbutan-1-on,

5-[(6-xyclobutancarbonyl-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-2-yl]oxy)metyl]-1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol,

1-(2-{[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-2-metylpropan-1-on,

1-(2-{[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on,

1-(2-{[1-(4-clophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)etanon,

1-(4-flophenyl)-4-metyl-5-({[6-(oxolan-2-carbonyl)-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-2-yl]oxy}metyl)-1H-1,2,3-triazol,

1-(4-flophenyl)-4-metyl-5-({[6-(oxolan-3-carbonyl)-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-2-yl]oxy}metyl)-1H-1,2,3-triazol,

1-(4-flophenyl)-4-metyl-5-({[6-(oxan-3-carbonyl)-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-2-yl]oxy}metyl)-1H-1,2,3-triazol,

4-(2-{[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-carbonyl)pyridin,

3-(2-{[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-carbonyl)pyridin,

2-(2-{[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-carbonyl)pyridin,

1-(2-{[4-(4-flophenyl)-1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)etanon,

1-(2-{[4-(4-clophenyl)-1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)etanon,

1-(2-{[4-(4-flophenyl)-1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)propan-1-on,

2-flo-1-(2-{[4-(4-flophenyl)-1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)etanon,

4-(4-flophenyl)-1-metyl-5-({[6-(oxolan-3-carbonyl)-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-2-yl]oxy}metyl)-1H-1,2,3-triazol,

1-(2-{[4-(4-flophenyl)-1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-2-metylpropan-1-on,

4-(4-flophenyl)-1-metyl-5-({[6-(oxolan-2-carbonyl)-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-2-yl]oxy}metyl)-1H-1,2,3-triazol,

4-(4-flophenyl)-1-metyl-5-({[6-(oxan-3-carbonyl)-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-2-yl]oxy}metyl)-1H-1,2,3-triazol,

2-{[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-N-(1-metyl-5-oxopyrolidin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carboxamit,

2-{[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-N,N-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carboxamit,

2-{[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-(pyrolidin-1-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

2-{[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-N-(oxolan-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carboxamit,

N-(2-clophenyl)-2-{[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carboxamit,

2-{[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-6-(morpholin-4-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

N-(4-clophenyl)-2-{[1-(4-flophenyl)-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carboxamit,

2-{[3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-6-(morpholin-4-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

2-{{3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-N,N-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carboxamit,

2-{{3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-6-(pyrolidin-1-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

2-{{3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-6-(piperidin-1-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin,

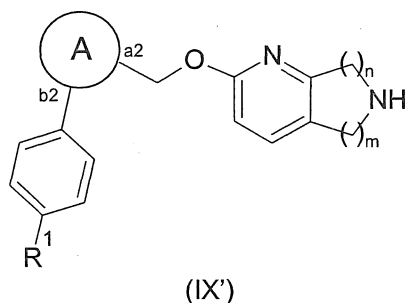
2-{{3-(4-flophenyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]metoxy}-N-(oxolan-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-carboxamit,

và muối được dụng của nó.

6. Được phẩm chứa ít nhất một hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 làm hoạt chất và ít nhất một tá được dụng.

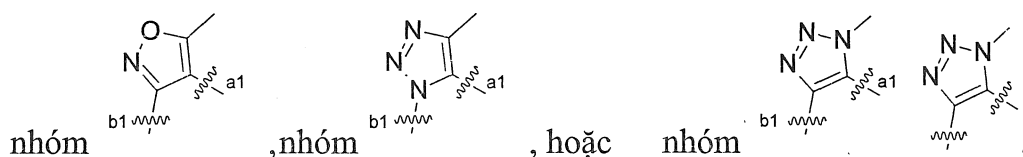
7. Được phẩm theo điểm 6, trong đó được phẩm này còn chứa một hoặc nhiều hoạt tính khác.

8. Hợp chất có công thức (IX')



trong đó:

A được biểu thị bằng công thức



R¹ là hydro hoặc halogen,

n và m độc lập đều là 1 hoặc 2,

trong đó vị trí “a1” của vòng A bất kỳ được gắn vào vị trí “a2” và trong đó vị trí “b1” của vòng A bất kỳ được gắn vào vị trí “b2”.