(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0027977**

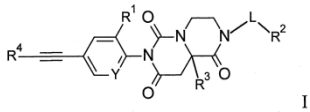
(51)[7] **C07D 471/04**; A61K 31/519; A61P 25/16

(13) **B**

(21) 1-2017-04748
(22) 02/08/2016
(86) PCT/EP2016/068359 02/08/2016
(87) WO 2017/021384 09/02/2017
(30) 15179550.7 03/08/2015 EP
(45) 25/04/2021 397
(43) 25/06/2018 363A
(73) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
(72) JAESCHKE, Georg (DE); O' HARA, Fionn (GB); PLANCHER, Jean-Marc (FR); RICCI, Antonio (IT); RUEHER, Daniel (CH); VIEIRA, Eric (CH).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT ETYNYL, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

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

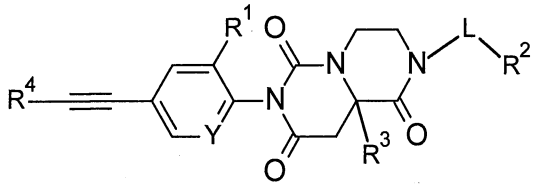


I

trong đó:
R^1 là hydro, F hoặc Cl;
L là liên kết hoặc alkylen thấp;
R^2 là $-(CH_2)_nO$-alkyl thấp, alkyl thấp được thế bằng halogen, $-(CH_2)_nC(O)O$-alkyl thấp, phenyl được thế bằng alkyl thấp hoặc halogen, hoặc là nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, được chọn từ pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl hoặc triazolyl, tùy ý được thế bằng alkyl thấp, halogen, alkoxy thấp, =O, benzyloxy, xycloalkyloxy, hydroxy, xyano, alkyl thấp được thế bằng halogen, hoặc bằng $-(CH_2)_nO$-alkyl thấp;
n bằng 1, 2 hoặc 3;
R^3 là hydro, alkyl thấp hoặc $-(CH_2)_nO$-alkyl thấp;
R^4 là phenyl, pyridinyl hoặc pyrimidinyl, tùy được thế bằng F;
Y là CF hoặc CC1;
hoặc muối dược dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp raxemic, hoặc chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này và quy trình điều chế hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

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



I

trong đó:

R^1 là hydro, F hoặc Cl;

L là liên kết hoặc alkylen thấp;

R^2 là $-(CH_2)_nO$-alkyl thấp, alkyl thấp được thế bằng halogen, $-(CH_2)_nC(O)O$-alkyl thấp, phenyl được thế bằng alkyl thấp hoặc halogen, hoặc là nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, được chọn từ pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl hoặc triazolyl, tùy ý được thế bằng alkyl thấp, halogen, alkoxy thấp, =O, benzyloxy, xycloalkyloxy, hydroxy, xyano, alkyl thấp được thế bằng halogen, hoặc bằng $-(CH_2)_nO$-alkyl thấp;

n bằng 1, 2 hoặc 3;

R^3 là hydro, alkyl thấp hoặc $-(CH_2)_nO$-alkyl thấp;

R^4 là phenyl, pyridinyl hoặc pyrimidinyl, tùy được thế bằng F;

Y là CF hoặc CCl;

hoặc muối dược dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp raxemic, hoặc chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đã bất ngờ phát hiện ra rằng các hợp chất có công thức chung I là các chất điều biến biến cấu dương (các PAM) của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa 4 (mGluR4).

Thụ thể glutamat hướng chuyển hóa 4 là một proten ở người được mã hóa bởi gen *GRM4*.

Cùng với GRM6, GRM7 và GRM8 thụ thể glutamat thuộc nhóm III của họ thụ thể glutamat hướng chuyển hóa, và bắt cặp âm với enzym adenylat xyclaza thông qua việc hoạt hóa protein Gαi/o. Nó được biểu hiện chủ yếu trên các đầu trước khớp synap thần kinh, có chức năng như tự thụ thể hoặc dị thụ thể và việc hoạt hóa nó sẽ làm giảm sự giải phóng chất dẫn truyền từ các đầu trước synap thần kinh. mGluR4 đang nhận được sự quan tâm lớn, chủ yếu dựa vào sự phân bố dị thường của nó và bằng chứng gần đây cho thấy rằng sự hoạt hóa của thụ thể này đóng vai trò điều biến chính trong nhiều con đường trong CNS hoặc không CNS (*Celanire S, Campo B, Expert Opinion in Drug Discovery, 2012*).

Tính tương tự của các miền liên kết phối tử của các mGluR thuộc nhóm III tạo khó khăn trong việc xác định chất chủ vận orthosteric có tính chọn lọc của thụ thể này, mặc dù việc này đã có một số tiến triển. Tuy nhiên, việc nhắm vào chất điều biến biến cấu dương (các PAM) chứ không phải là chất chủ vận orthosteric tạo ra cơ hội lớn hơn để xác định các phân tử có tính chọn lọc theo cách loại trừ giữa các mGluR.

mGluR4 PAM nổi lên như là chất có triển vọng để điều trị các triệu chứng vận động (và không vận động) cũng như là tác nhân làm biến đổi bệnh ở bệnh Parkinson thông qua phương pháp không gây tiết dopamin.

Bệnh Parkinson là bệnh thoái hóa thần kinh tiến triển làm mất các nơron gây tiết dopamin trong chất đen (substantua nigra-SN). Một hậu quả của việc không tiết dopamin trong bệnh này là một loạt các rối loạn vận động, bao gồm chứng chậm chạp, chứng mất vận động, run, rối loạn dáng đi và các vấn đề liên quan đến thăng bằng. Những rối loạn vận động này tạo thành dấu hiệu đặc trưng cho PD, mặc dù có nhiều triệu chứng không vận động khác cũng liên quan đến bệnh này. Vào giai đoạn sớm của quá trình tiến triển bệnh, các triệu chứng PD được đều trị hiệu quả bằng cách thay thế hoặc tăng dopamin, bằng cách sử dụng các chất chủ vận thụ thể dopamin D2, levodopa

hoặc các chất ức chế monoamin oxidaza B. Tuy nhiên, vì bệnh này tiến triển nên các tác nhân này trở nên kém hiệu quả hơn trong việc kiểm soát các triệu chứng vận động. Ngoài ra, việc sử dụng chúng bị hạn chế do xuất hiện các tác dụng phụ bao gồm rối loạn vận động do chất chủ vận dopamin gây ra.

Do vậy, vẫn cần phương pháp mới để điều trị PD, có thể cải thiện hiệu quả kiểm soát các triệu chứng vận động.

Việc hoạt hóa của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa 4 (mGluR4) đã được đề xuất là phương pháp điều trị hiệu quả đối với bệnh Parkinson. Một thành viên mGluR trong nhóm III, mGluR4 là một thụ thể glutamat ở trước xi náp chiếm ưu thế được biểu hiện ở một số vị trí quan trọng trong mạch của hạch đáy có chức năng kiểm soát sự vận động. Việc hoạt hóa của mGluR4 bằng các chất chủ vận ưu tiên nhóm III làm giảm khả năng ức chế và kích thích sau tiếp hợp, giả thiết là bằng cách làm giảm sự giải phóng GABA và glutamat một cách tương ứng.

Nghiên cứu về thuốc mới có tác dụng làm giảm các triệu chứng vận động của bệnh Parkinson đồng thời làm giảm bớt sự thoái hóa tiếp diễn của các nơron thể vân được đặc biệt quan tâm. Chất chủ vận orthosteric của mGluR4, L-AP4, đã cho thấy tác dụng bảo vệ thần kinh trên các mô hình loài gặm nhấm 6-OHDA có PD và chất điều biến biến cấu dương đầu tiên (-)-PHCCC ở những con chuột bị thoái hóa thể vân được điều trị bằng 1-metyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP). Những nghiên cứu này đưa ra bằng chứng tiền lâm sàng gợi ý rằng các chất hoạt hóa mGluR4 sẽ là phương pháp có giá trị, không chỉ để điều trị triệu chứng của PD, mà còn có thể được dùng làm các chất biến đổi bệnh cho chỉ định bệnh này.

Tác dụng bảo vệ thần kinh của các chất chủ vận mGluR4 chọn lọc cũng được mô tả trong tài liệu: *Neuroreport, 19(4), 475-8, 2008, Proc.Natl. Acad. Sci, USA, 100(23), 13668-73, 2003 và J. Neurosci. 26(27), 7222-9, 2006 và Mol. Pharmacol. 74(5), 1345-58, 2008.*

Rối loạn lo âu là một trong số các rối loạn tâm thần phổ biến nhất trên thế giới, và xuất hiện cùng với bệnh Parkinson (*Prediger R, et al. Neuropharmacology 2012;62:115-24).* Sự truyền thần kinh gây tiết glutamat quá mức là một dấu hiệu quan

trọng của bệnh lý thần kinh lo âu. Dựa vào việc nằm trước synap của mGluR4 trong các vùng não liên quan đến bệnh lo âu và các rối loạn tâm trạng, và việc thuốc thế hệ mới làm giảm tính kích thích não quá mức, các chất hoạt hóa mGluR4 có thể là thế hệ mới để điều trị chứng lo âu *(Eur. J. Pharmacol., 498(1-3), 153-6, 2004).*

Năm 2010, Addex đã báo cáo rằng ADX88178 có hoạt tính trong hai mô hình loài gặm nhấm tiền lâm sàng mắc bệnh lo âu: thử nghiệm giấu bi ở chuột và EPM ở chuột nhắt và chuột cống. ADX88178 còn thể hiện profin giống như làm tan chứng lo âu trong thử nghiệm EPM ở chuột sau khi dùng qua đường miệng.

Các chất điều biến mGluR4 cũng được chỉ ra là có tác dụng chống trầm cảm (*Neuropharmacology, 46(2), 151-9, 2004).*

Ngoài ra, các chất điều biến mGluR4 cũng được chỉ ra là có liên quan đến việc ức chế tiết glucagon (*Diabetes, 53(4), 998-1006, 2004)*. Do đó, các chất điều biến biến cấu orthosteric hoặc dương của mGluR4 có thể được sử dụng để điều trị bệnh tiểu đường typ 2 thông qua tác dụng làm giảm glucoza-huyết của nó.

Ngoài ra, mGluR4 được chỉ ra là được biểu hiện trong dòng tế bào ung thư tuyến tiền liệt (*Anticancer Res. 29(1), 371-7, 2009)* hoặc caxinom trực tràng ruột kết (*Cli. Cancer Research, 11(9)3288-95, 2005).* Các chất điều biến mGluR4 do đó cũng có thể có tác dụng để điều trị ung thư.

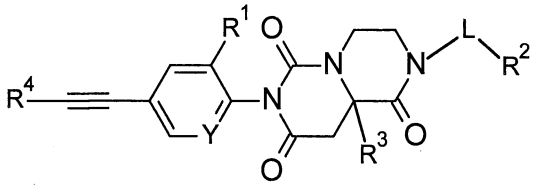
Các tác dụng khác của mGluR4 PAM có thể được mong đợi là có tác dụng để điều trị chứng nôn, rối loạn xung lực cưỡng bức và tự kỷ.

Các hợp chất có công thức I được phân biệt bởi các đặc tính có giá trị trong điều trị bệnh. Chúng có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn, liên quan đến các chất điều biến biến cấu cho thụ thể mGluR4.

Các chỉ định bệnh được ưu tiên nhất cho các hợp chất là các chất điều biến biến cấu cho thụ thể mGluR4 là bệnh Parkinson, bệnh lo âu, chứng nôn, rối loạn xung lực cưỡng bức, tự kỷ, bảo vệ thần kinh, ung thư, trầm cảm và bệnh tiểu đường typ 2.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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



I

trong đó:

R^1 là hydro, F hoặc Cl;

L là liên kết hoặc alkylen thấp;

R^2 là $-(CH_2)_nO$-alkyl thấp, alkyl thấp được thế bằng halogen, $-(CH_2)_nC(O)O$-alkyl thấp, phenyl được thế bằng alkyl thấp hoặc halogen, hoặc là nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, được chọn từ pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl hoặc triazolyl, tùy ý được thế bằng alkyl thấp, halogen, alkoxy thấp, =O, benzyloxy, xycloalkyloxy, hydroxy, xyano, alkyl thấp được thế bằng halogen, hoặc bằng $-(CH_2)_nO$-alkyl thấp;

n bằng 1, 2 hoặc 3;

R^3 là hydro, alkyl thấp hoặc $-(CH_2)_nO$-alkyl thấp;

R^4 là phenyl, pyridinyl hoặc pyrimidinyl, tùy được thế bằng F;

Y là CF hoặc CCl;

và các muối dược dụng của chúng, các hợp chất này được dùng làm dược chất, quy trình điều chế các hợp chất này cũng như dược phẩm chứa các hợp chất này để điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn, liên quan đến các chất điều biến biến cấu cho thụ thể mGluR4, như bệnh Parkinson, bệnh lo âu, chứng nôn, rối loạn xung lực cưỡng bức, chứng biếng ăn, tự kỷ, bảo vệ thần kinh, ung thư, trầm cảm và bệnh tiểu đường typ 2 và dược phẩm chứa các hợp chất có công thức I.

Ngoài ra, sáng chế bao gồm tất cả các hỗn hợp raxemic, tất cả các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc các chất đồng phân quang học tương ứng của chúng.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig. 1: là sơ đồ minh họa điểm chính của thử nghiệm trong thử nghiệm sàng lọc tập hợp mGlu4 PAM Ca^{2+} và xác định các giá trị EC_{50} và % E_{max}.

Mô tả chi tiết sáng chế

Những định nghĩa sau đây cho các thuật ngữ chung được sử dụng trong bản mô tả sáng chế sẽ được áp dụng bất kể thuật ngữ đang nhắc đến xuất hiện một mình hay ở dạng kết hợp với thuật ngữ khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "alkyl thấp" dùng để chỉ nhóm mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no chứa từ 1 đến 7 nguyên tử cacbon, ví dụ, metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, i-butyl, 2-butyl, t-butyl và nhóm tương tự. Các nhóm alkyl được ưu tiên là các nhóm có 1 - 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "alkyl thấp được thế bằng halogen" dùng để chỉ nhóm alkyl thấp như được định nghĩa ở trên, trong đó ít nhất một nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halogen.

Thuật ngữ "alkoxy thấp" dùng để chỉ nhóm alkyl thấp như được định nghĩa ở trên, trong đó nhóm này được nối với nguyên tử oxy.

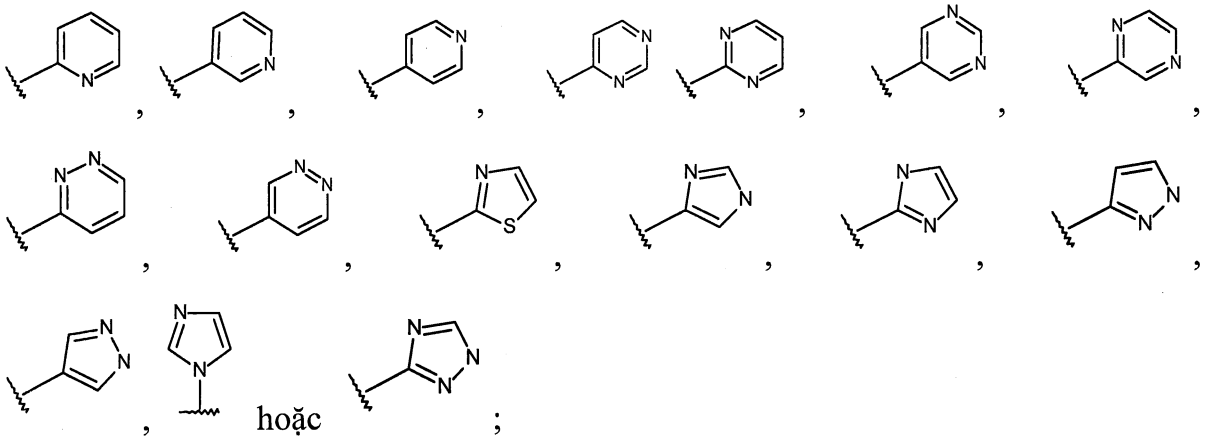
Thuật ngữ "alkylen thấp" dùng để chỉ nhóm liên kết như $-CH_2-$ hoặc $-CH_2CH_2-$.

Thuật ngữ "xycloalkyl" dùng để chỉ vòng no chứa từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon, ví dụ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl hoặc xycloheptyl.

Thuật ngữ "xycloalkoxy" dùng để chỉ nhóm xycloalkyl, trong đó nhóm này được nối với nguyên tử oxy.

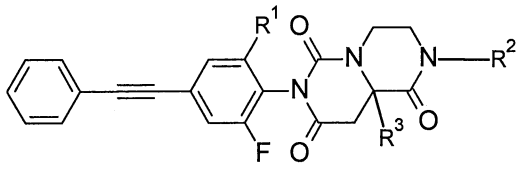
Thuật ngữ "halogen" dùng để chỉ clo, iot, flo và brom.

Thuật ngữ "nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, được chọn từ pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl hoặc triazolyl" dùng để chỉ các nhóm sau:



Thuật ngữ "muối cộng axit dược dụng" bao gồm các muối với các axit vô cơ và hữu cơ, như axit clohydric, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit xitric, axit formic, axit fumaric, axit maleic, axit axetic, axit suxinic, axit tartric, axit metan-sulfonic, axit p-toluensulfonic và các axit tương tự.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức Ia:



Ia

R^1 là F hoặc Cl;

R^2 là $-(CH_2)_nO$-alkyl thấp, alkyl thấp được thế bằng halogen hoặc $-(CH_2)_nC(O)O$-alkyl thấp,

n bằng 1, 2 hoặc 3;

R^3 là hydro, alkyl thấp hoặc $-(CH_2)_nO$-alkyl thấp;

hoặc muối dược dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp raxemic, hoặc chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

ví dụ các hợp chất sau:

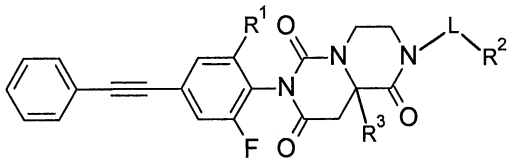
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2-metoxyetyl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(3-metoxypropyl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion; hoặc

Etyl 4-[(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-1,6,8-trioxo-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-2-yl]butanoat.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức Ib:



Ib

trong đó:

R^1 là F hoặc Cl;

L là alkylen thấp;

R^2 là phenyl được thế bằng alkyl thấp hoặc bằng halogen;

R^3 là hydro, alkyl thấp hoặc $-(CH_2)_nO$-alkyl thấp;

n bằng 1, 2 hoặc 3;

hoặc muối dược dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp raxemic, hoặc chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó, ví dụ các hợp chất sau:

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(m-tolylmetyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(p-tolylmetyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(o-tolylmetyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-[(2,6-dimetylphenyl)metyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-2-[(2-clophenyl)metyl]-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

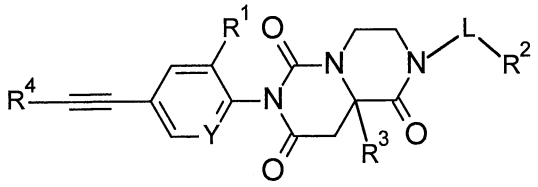
(9aRS)-2-[(3-clophenyl)metyl]-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-[(2-flophenyl)metyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-[(3-flophenyl)metyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion; hoặc

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-[(4-flophenyl)metyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức Ic:



Ic

trong đó:

R^1 là hydro, F hoặc Cl;

L là liên kết hoặc alkylen thấp;

R^2 là nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, được chọn từ pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl hoặc triazolyl, tùy ý được thế bằng alkyl thấp, halogen, alkoxy thấp, =O, benzyloxy, xycloalkyloxy, hydroxy, xyano, alkyl thấp được thế bằng halogen, hoặc bằng $-(CH_2)_nO$-alkyl thấp;

n bằng 1, 2 hoặc 3;

R^3 là hydro, alkyl thấp hoặc $-(CH_2)_nO$-alkyl thấp;

R^4 là phenyl, tùy được thế bằng F;

Y là CF hoặc CCl;

hoặc muối dược dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp raxemic, hoặc chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

ví dụ các hợp chất sau:

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(3-pyridyl)-3,4,9,9a-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-pyrimidin-4-yl-3,4,9,9a-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2-pyridyl)-3,4,9,9a-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(6-metyl-2-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-metyl-4-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-(2,6-diflo-4-(phenyletynyl)phenyl)-9a-metyl-2-(4-metylpyridin-2-yl)tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8(2H,7H)-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(5-metyl-3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(5-metyl-3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(6-metyl-3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(3,5-dimetyl-4-pyridyl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-2-(2-clo-4-pyridyl)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-2-(2-clo-4-pyridyl)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-2-(6-clo-3-pyridyl)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-2-(6-clo-3-pyridyl)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(6-metoxy-3-pyridyl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(6-metoxy-3-pyridyl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metyl-6-oxo-3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyrimidin-2-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyrimidin-4-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyrimidin-4-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyrimidin-5-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2,6-dimetylpyrimidin-4-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-metylpyrimidin-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-metylpyrimidin-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyrazin-2-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyrazin-2-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(6-metylpyrazin-2-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(6-metylpyrimidin-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(5-metylpyrimidin-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-2-(2-tert-butoxypyrimidin-5-yl)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS hoặc 9aR)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2-etoxypyrimidin-5-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2-isopropoxypyrimidin-5-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-2-(2-benzyloxypyrimidin-5-yl)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-2-[2-(xyclopropoxy)pyrimidin-5-yl]-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-2-(5-benzyloxypyrazin-2-yl)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyridazin-3-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyrazin-2-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(6-metylpyridazin-3-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metyl-6-oxo-pyridazin-3-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyridazin-4-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metyl-6-oxo-pyridazin-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-thiazol-2-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(5-metylthiazol-2-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(4-metylthiazol-2-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

2-[(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-1,6,8-trioxo-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-2-yl]thiazol-4-carbonitril;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[4-(triflometyl)thiazol-2-yl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[5-(triflometyl)thiazol-2-yl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylimidazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(1,4-dimetylimidazol-2-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(1,2-dimetylimidazol-4-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[2-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl) imidazol-4-yl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylpyrazol-3-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylpyrazol-3-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-metylpyrazol-3-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-metylpyrazol-3-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2,5-dimetylpyrazol-3-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(1-etylpyrazol-4-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(1-isopropylpyrazol-4-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-[1-(3-metoxypropyl)pyrazol-4-yl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(4-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(4-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(4-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-pyridylmetyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridylmetyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(4-pyridylmetyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(pyrimidin-4-ylmetyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[(1-metylpyrazol-4-yl) metyl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[(2-metylpyrazol-3-yl) metyl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2-imidazol-1-yletyl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[2-(2-metylimidazol-1-yl) etyl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[2-(2-metylpyrazol-3-yl)etyl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[2-(1-metylpyrazol-4-yl)etyl] -4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-(metoxymetyl)-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aR)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-(metoxymetyl)-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-(metoxymetyl)-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aR)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-(metoxymetyl)-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-etyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-etyl-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-[2-(2-flophenyl)etynyl]phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-[2-(2-flophenyl)etynyl]phenyl]-9a-metyl-2-pyrimidin-4-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-[2-(2-flophenyl)etynyl]phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion; hoặc

(9aS)-7-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion.

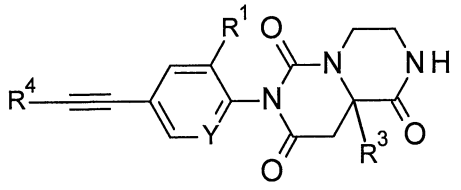
Việc điều chế các hợp chất có công thức I của sáng chế có thể được tiến hành bằng phương pháp tổng hợp lần lượt hoặc đồng thời. Việc tổng hợp các hợp chất của sáng chế được thể hiện trong sơ đồ 1 dưới đây. Các kỹ năng cần để tiến hành phản ứng và tinh chế các sản phẩm tạo ra đã được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực

biết. Các phần tử thế hoặc các chỉ số được sử dụng trong phần mô tả dưới đây của các quy trình điều chế có ý nghĩa được đưa ra trong bản mô tả này.

Các hợp chất có công thức I có thể được sản xuất bằng phương pháp được đưa ra dưới đây, bằng các phương pháp được đưa ra trong các ví dụ thực hiện hoặc bằng các phương pháp tương tự. Các điều kiện phản ứng thích hợp cho các bước phản ứng riêng được biết bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Trình tự phản ứng không bị giới hạn ở trình tự được thể hiện trong các sơ đồ, tuy nhiên, tùy thuộc vào các nguyên liệu ban đầu và khả năng phản ứng tương ứng của chúng, trình tự các bước phản ứng có thể được thay đổi tự do. Nguyên liệu ban đầu hoặc có thể có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được nêu dưới đây, bằng các phương pháp được mô tả được nêu trong bản mô tả hoặc trong các ví dụ thực hiện, hoặc bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực.

Các hợp chất có công thức I và các muối dược dụng của chúng có thể được điều chế bằng các phương pháp, đã biết trong lĩnh vực, ví dụ bằng các quy trình được mô tả đưới đây, quy trình này bao gồm các bước:

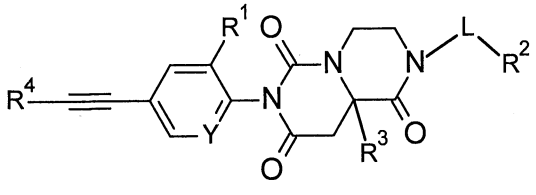
a) cho hợp chất có công thức IV:



IV

phản ứng với hợp chất có công thức XLR^2, trong đó X là halogen,

để tạo ra hợp chất có công thức I:

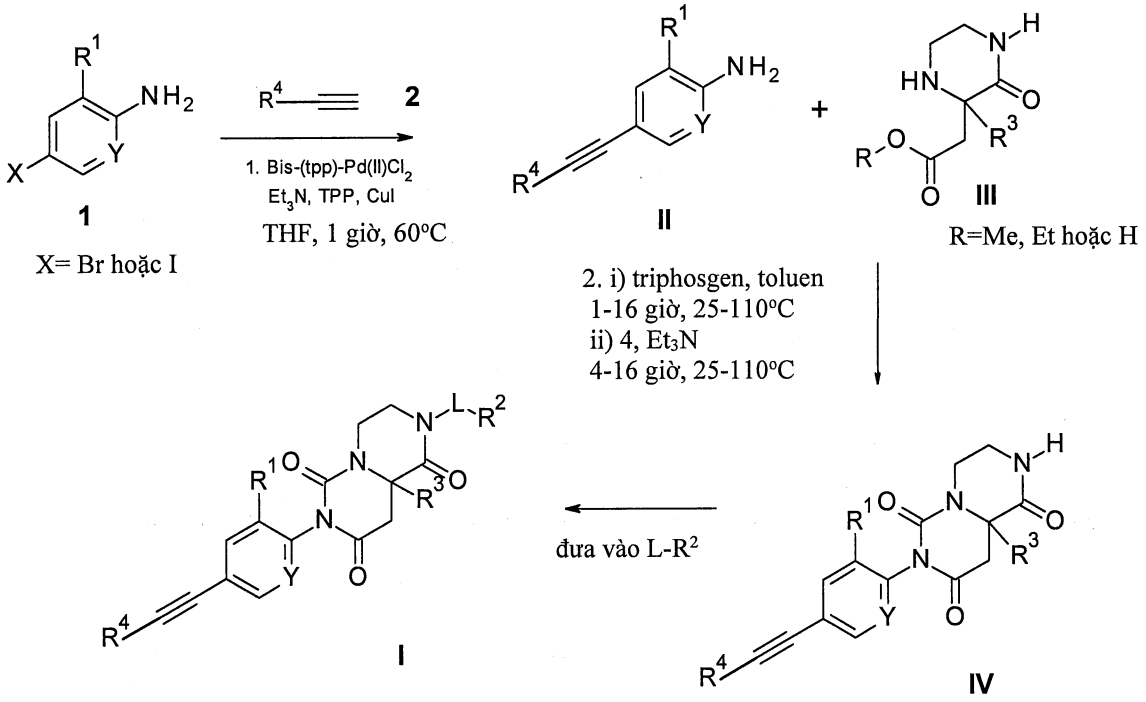


I

và, nếu muốn, chuyển hóa các hợp chất thu được thành muối cộng axit dược dụng.

Việc điều chế các hợp chất có công thức I được mô tả thêm chi tiết hơn trong các sơ đồ 1 và 2 và trong các ví dụ 1 – 112.

Sơ đồ 1



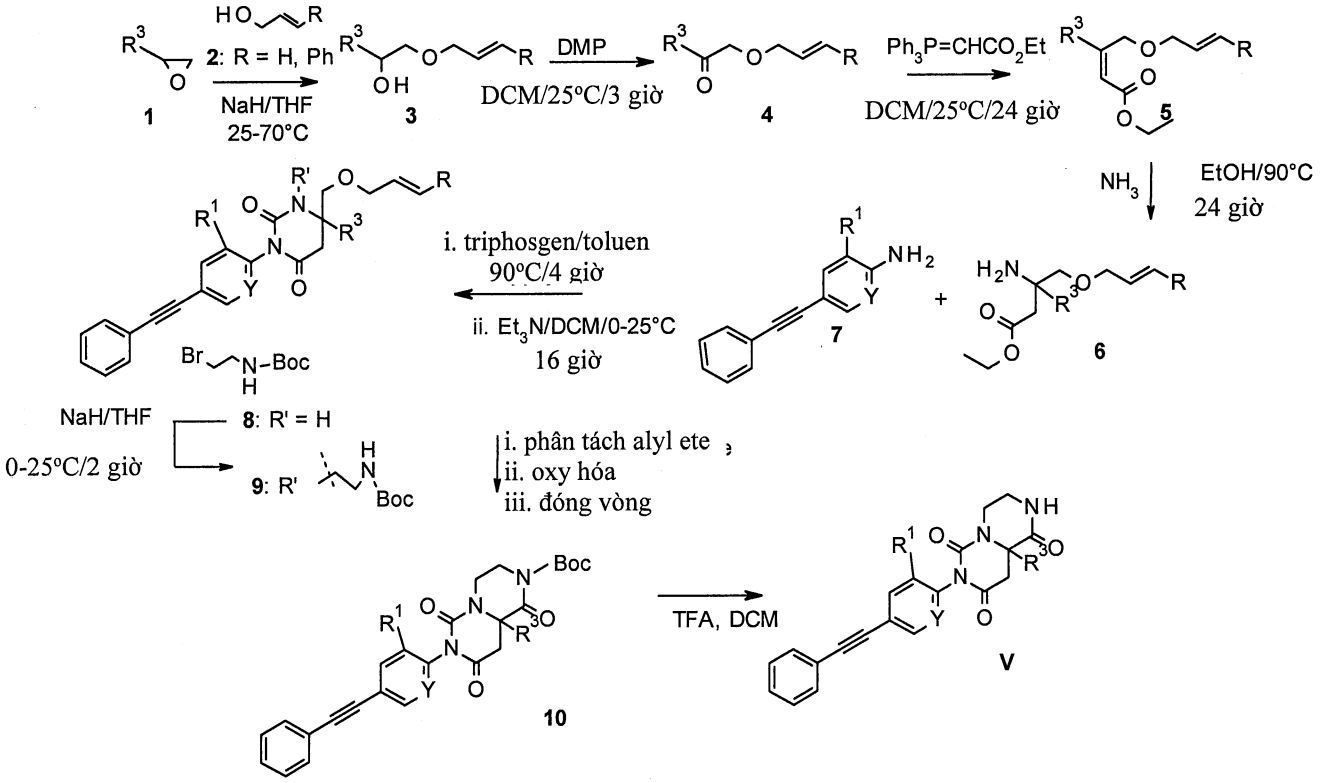
Hợp chất pyrimidin-2,6-dion được thế có công thức chung **I** có thể thu được ví dụ bằng phản ứng kết cặp Sonogashira giữa anilin được thế thích hợp hoặc aminopyridin **1** với phenyl-axetylen **2** để tạo ra hợp chất etynyl có công thức **II** mong muốn. Cho các hợp chất etynyl có công thức **II** phản ứng với aminoeste được thế thích hợp hoặc cho aminoaxit có công thức **III** phản ứng với phosgen hoặc chất tương đương phosgen như triphosgen hoặc carbonyldiimidazol (CDI) với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ như trietylamin trong dung môi như toluen hoặc dioxan tạo thành, hợp chất imidazolidin-2,4-dion được thế etynyl-phenyl, etynyl-pyridyl hoặc etynyl-pyrimidinyl mong muốn có công thức chung **IV** (sơ đồ 1). Hai bước liên quan đến phản ứng của hợp chất trung gian **II** và **III** để tạo ra dẫn xuất ure sau đó dẫn xuất này phản ứng với nhóm este để tạo ra pyrimidin dion có công thức **IV** có thể được thực hiện trong phản ứng hai bước một bình hoặc hai bước có thể được thực hiện lần lượt theo trật tự thường hoặc đảo ngược (sự hình thành amit tiếp theo là hình thành ure) tùy thuộc vào các nguyên liệu ban đầu có sẵn. Việc đưa phần tử thế $L\text{-}R^2$ vào cũng có thể

được nhận biết ở các điểm khác nhau trong trình tự tổng hợp thông qua việc tạo chức của các hợp chất trung gian tương ứng có công thức **III** hoặc **IV**.

Phần tử thế R^4 cũng có thể được đưa vào bằng cách cho hợp chất có công thức I phản ứng với trimetylsilylaxetylen tiếp theo là phản ứng Sonogashira thứ hai khi có mặt của florua với aryl iodua hoặc bromua R^4-X để tạo ra dẫn xuất axetylen được thế R^4 có công thức II tương ứng.

Nói chung, trình tự các bước được sử dụng để tổng hợp các hợp chất có công thức **I** cũng có thể được biến đổi tiếp trong các trường hợp nhất định. Cũng có thể tách các hỗn hợp raxemic của các hợp chất có công thức **I, III** hoặc **IV** trên pha tĩnh không đối xứng để tạo ra các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết quang học tương ứng. Hợp chất trung gian có công thức **IV** cũng có thể được tổng hợp ví dụ bằng cách sử dụng phương pháp sau (sơ đồ 2):

Sơ đồ 2



Epoxit được thế thích hợp (**1**) được mở vòng trong điều kiện bazơ hoặc axit bằng rượu có công thức (**2**) mà có gốc nhóm bảo vệ được gắn vào như rượu alylic hoặc xinnamylic. Rượu bậc hai tạo ra có công thức (**3**) được oxi hóa thành keton tương ứng có công thức **4,** sau đó keton này được biến đổi thành este không no ở vị trí α,β tương ứng có công thức **5** sử dụng các điều kiện Wittig hoặc Wittig-Horner. Sau đó, este được xử lý bằng amoniac để tạo ra sản phẩm cộng Michael **6,** sản phẩm này được đóng vòng bằng cách sử dụng các điều kiện giống như được mô tả ở trên để tạo ra hợp chất **8**. Nitơ của ure sau đó được alkyl hóa sử dụng dẫn xuất bromoetylamino được bảo vệ thích hợp để tạo ra hợp chất được alkyl hóa có công thức **9**. Loại bảo vệ rượu, tiếp theo là oxi hóa thành axit carboxylic để tạo ra sản phẩm đóng vòng (**10**), sản phẩm này được loại bảo vệ để tạo ra hợp chất trung gian **V,** hợp chất này sau đó có thể được biến đổi tiếp để tạo ra các hợp chất có công thức **I**.

Thử nghiệm sinh học và các số liệu:

Xác định các giá trị EC_{50} bằng cách tập hợp Ca^{2+} trong thử nghiệm *in vitro* đối với mGlu4 tái tổ hợp ở người được biểu hiện trong các tế bào HEK293:

Dòng tế bào HEK-293 đơn dòng được chuyển nhiễm ổn định bằng cADN mã hóa thụ thể mGlu4 ở người được tạo ra; để làm việc với các chất điều biến biến cấu dương mGlu4 (mGlu4 Positive Allosteric Modulators) (các PAM), dòng tế bào có mức biểu hiện thụ thể thấp và hoạt tính thụ thể cấu thành thấp được chọn để phân biệt hoạt tính chủ vận so với hoạt tính PAM. Các tế bào được nuôi cấy theo quy trình chuẩn (Freshney, 2000) trong môi trường Eagle cải biến Dulbecco (Dulbecco's Modified Eagle Medium) có nồng độ glucoza cao đã bổ sung 1 mM glutamin, 10% (thể tích/thể tích) huyết thanh bào thai bê đã vô hoạt bằng nhiệt, penixillin/streptomyxin, 50 µg/ml hygromyxin và 15 µg/ml blastixidin (tất cả các chất thử dùng để nuôi cấy tế bào và các chất kháng sinh đều mua từ Invitrogen, Basel, Thụy Sĩ).

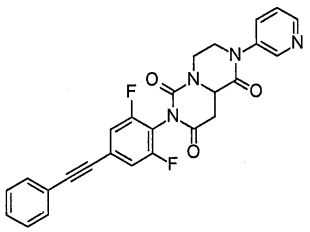
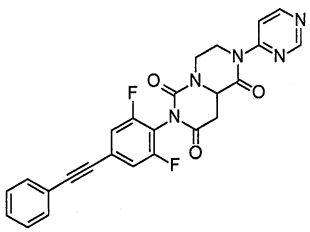
Khoảng 24 giờ trước thử nghiệm, $5x10^4$ tế bào/lỗ được gieo mầm trong các đĩa có 96 lỗ đáy màu đen/trong suốt, phủ poly-D-lysin. Các tế bào được nạp 2,5 µM Fluo-4AM trong dung dịch đệm nạp (1xHBSS, 20 mM HEPES) trong 1 giờ ở nhiệt độ 37°C, rửa năm lần bằng dung dịch đệm nạp. Các tế bào này được chuyển vào trong hệ thống sàng lọc dược chất theo chức năng (Functional Drug Screening System) 7000 (Hamamatsu, Paris, Pháp), và bổ sung 11 dịch pha loãng theo bậc log1/2 (half logarithmic serial dilutions) chứa hợp chất thử nghiệm ở nhiệt độ 37°C và ủ các tế bào trong khoảng thời gian từ 10 đến 30 phút cùng với đồng thời ghi mức độ phát huỳnh quang trực tuyến. Sau bước ủ trước này, bổ sung chất chủ vận là axit (2S)-2-amino-4-phosphonobutanoic (L-AP4) vào các tế bào ở nồng độ tương ứng với EC_{20} với đồng thời ghi mức độ phát huỳnh quang trực tuyến; để giải thích sự thay đổi theo ngày của đáp ứng của các tế bào, EC_{20} của L-AP4 được xác định ngay trước của mỗi thử nghiệm bằng cách ghi đường cong liều lượng-đáp ứng hoàn chỉnh của L-AP4.

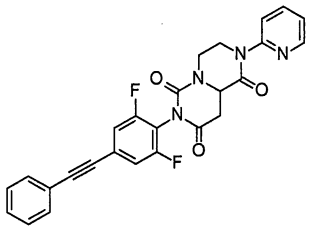
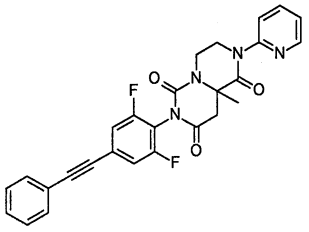
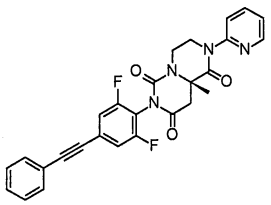
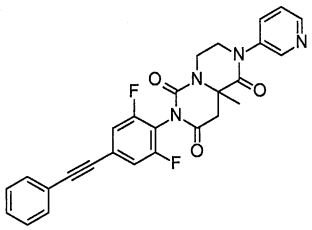
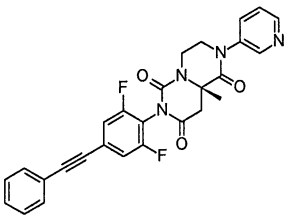
Các đáp ứng được đo bằng mức tăng cực đại của ánh sáng huỳnh quang trừ đi giá trị cơ sở (tức là mức độ phát ánh sáng huỳnh quang khi không bổ sung L-AP4), được chuẩn hóa về hiệu quả kích thích tối đa thu được bằng nồng độ bão hòa của L-AP4. Các đồ thị điểm được xây dựng từ % kích thích tối đa sử dụng XLfit, chương

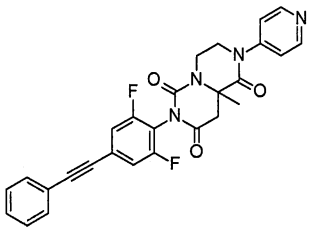
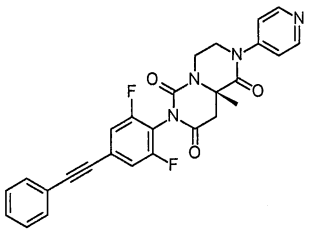
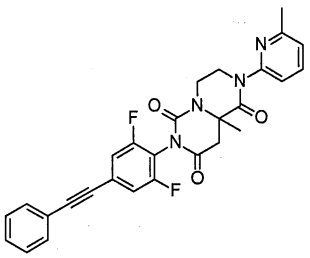
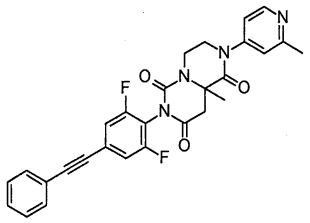
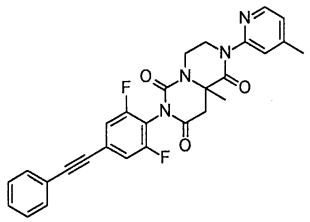
trình làm phù hợp đường cong xây dựng đồ thị điểm dựa trên các số liệu sử dụng thuật toán Levenburg Marquardt. Phương trình phân tích cạnh tranh một điểm được sử dụng là y = A + ((B-A)/(1+((x/C)D))), trong đó y là % tác dụng kích thích cực đại, A là y cực tiểu, B là y cực đại, C là EC_{50}, x là log10 nồng độ của hợp chất cạnh tranh và D là độ dốc của đường cong (hệ số Hill). Từ các đường cong này EC_{50} (nồng độ dược chất tại đó đạt được 50% mức độ hoạt hóa thụ thể tối đa việc hoạt hóa), tính được hệ số Hill cũng như % đáp ứng tối đa thu được bằng nồng độ bão hòa của L-AP4 (xem Fig. 1).

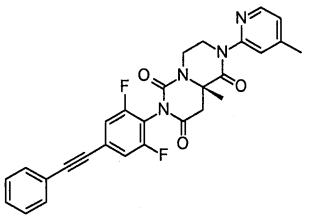
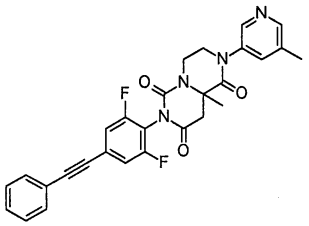
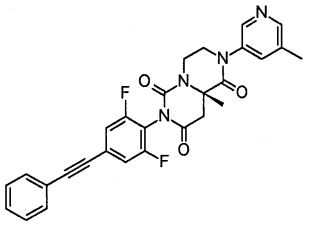
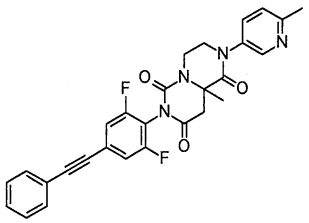
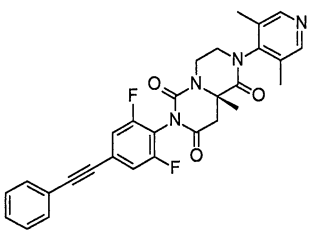
Khi thu được tín hiệu tích cực trong quá trình ủ trước với các hợp chất thử nghiệm PAM (tức là trước khi sử dụng L-AP4 ở nồng độ EC_{20}) thì hoạt tính nêu trên là hoạt tính chủ vận khi không có mặt các tín hiệu này thì điều đó chứng tỏ không có hoạt tính chủ vận. Việc giảm tín hiệu quan sát thấy sau khi bổ sung L-AP4 ở nồng độ EC_{20} thể hiện hoạt tính ức chế của hợp chất thử nghiệm.

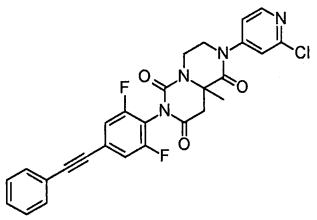
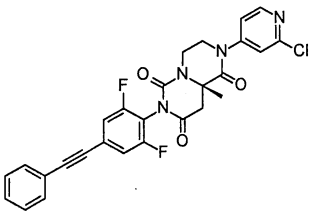
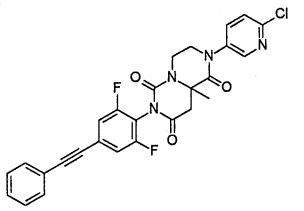
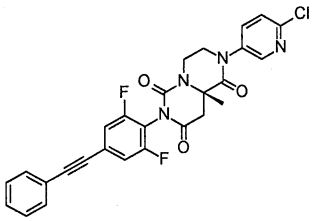
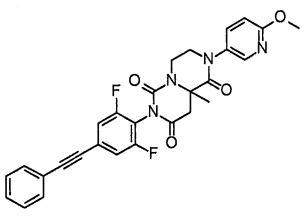
Danh mục các ví dụ thực hiện và các số liệu:

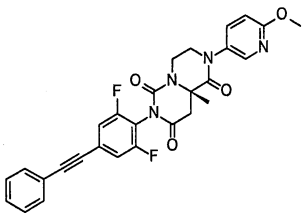
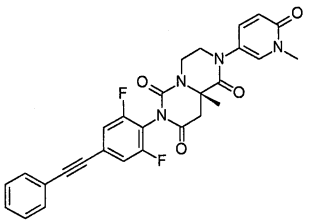
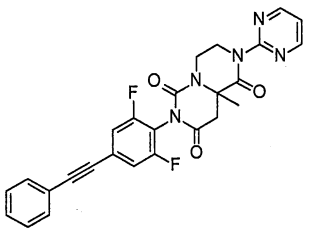
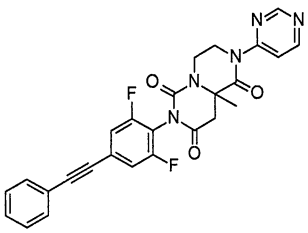
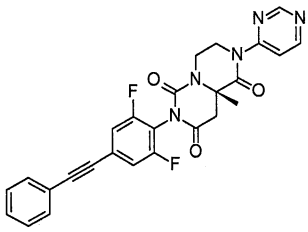
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hợp chất	EC_{50} (nM) mGlu4PAM	Hiệu quả (%)
1		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(3-pyridyl)-3,4,9,9a-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	224	105
2		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-pyrimidin-4-yl-3,4,9,9a-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	85	88

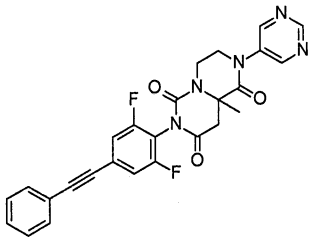
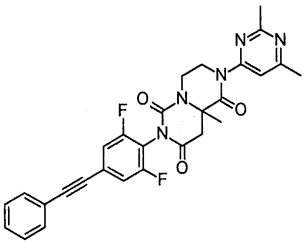
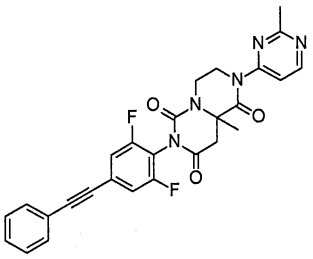
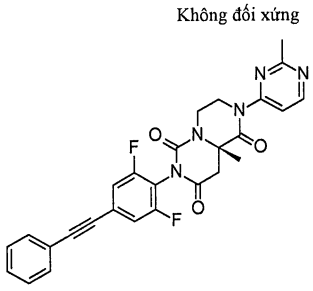
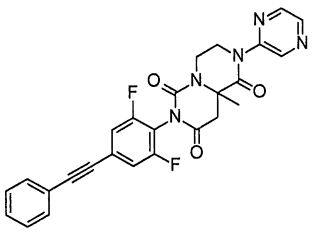
3		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2-pyridyl)-3,4,9,9a-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	235	116
4		(9aRS)-7-(2,6-diflo-4-(phenyletynyl)phenyl)-9a-metyl-2-(pyridin-2-yl)tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8(2H,7H)-trion	119	110
5		(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	46	92
6		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	118	122
7		(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	73	126

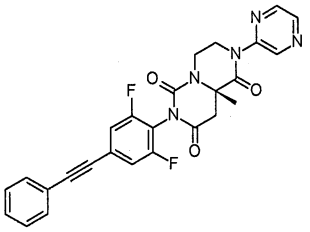
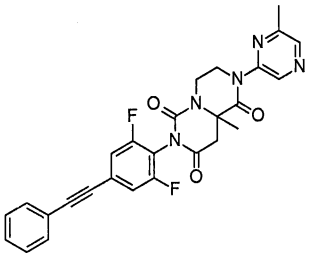
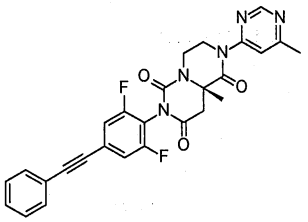
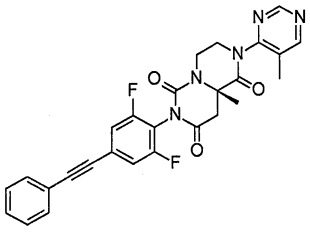
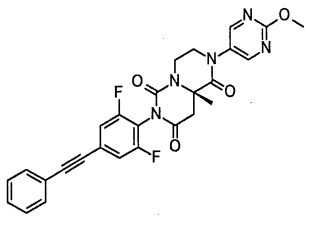
8		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(4-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	129	118
9		(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(4-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	29	85
10		(9aRS)-7-(2,6-diflo-4-(phenyletynyl)phenyl)-9a-metyl-2-(6-metylpyridin-2-yl)tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8(2H,7H)-trion	163	127
11		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-metyl-4-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	214	119
12		(9aRS)-7-(2,6-diflo-4-(phenyletynyl)phenyl)-9a-metyl-2-(4-metylpyridin-2-yl)tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8(2H,7H)-trion	131	126

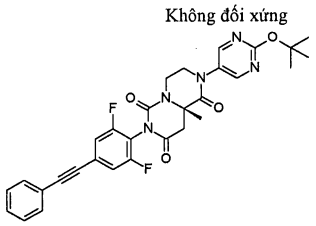
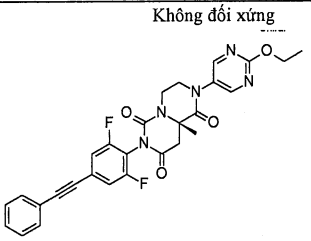
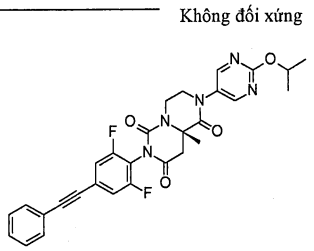
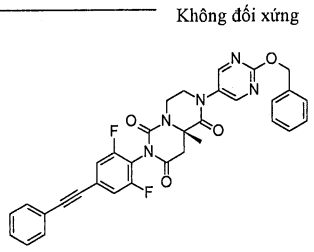
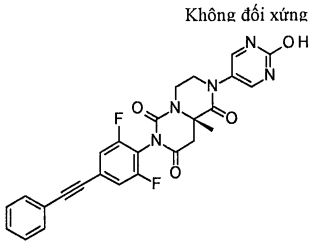
13	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(4-metyl-2-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	131	148
14		(9aRS)-7-(2,6-diflo-4-(phenyletynyl)phenyl)-9a-metyl-2-(5-metylpyridin-3-yl)tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8(2H,7H)-trion	105	129
15		(9aS)-7-(2,6-diflo-4-(phenyletynyl)phenyl)-9a-metyl-2-(5-metylpyridin-3-yl)tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8(2H,7H)-trion	152	90
16		(9aRS)-7-(2,6-diflo-4-(phenyletynyl)phenyl)-9a-metyl-2-(6-metylpyridin-3-yl)tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8(2H,7H)-trion	298	125
17	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(3,5-dimetyl-4-pyridyl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	201	136

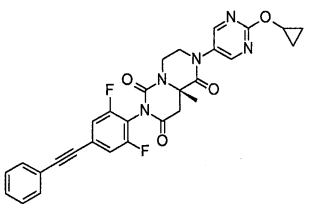
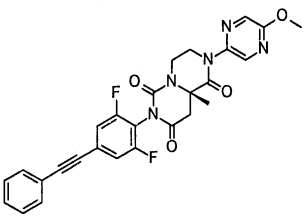
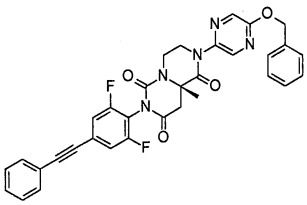
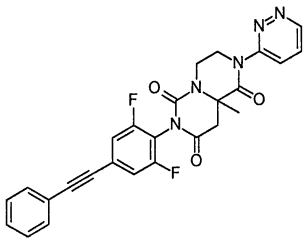
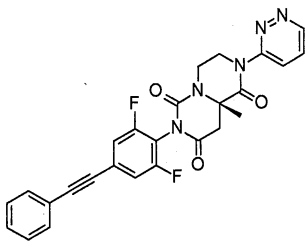
18		(9aRS)-2-(2-clo-4-pyridyl)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	114	131
19	Không đối xứng 	(9aS)-2-(2-clo-4-pyridyl)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	69	100
20		(9aRS)-2-(6-clo-3-pyridyl)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	116	101
21	Không đối xứng 	(9aS)-2-(6-clo-3-pyridyl)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	73	142
22		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(6-metoxy-3-pyridyl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	105	106

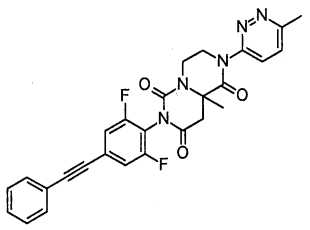
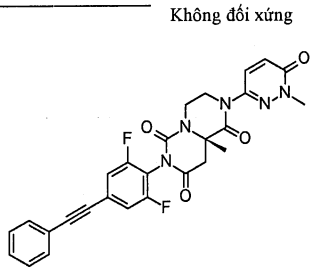
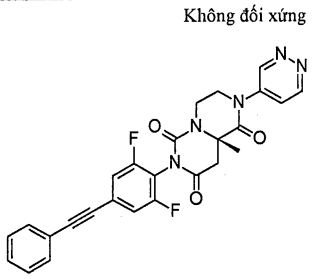
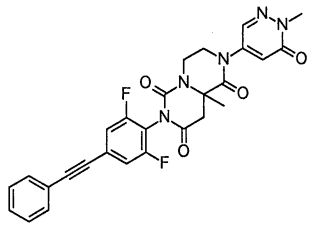
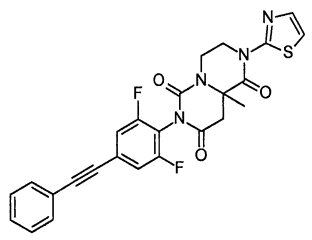
23	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(6-metoxy-3-pyridyl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	61	114
24	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metyl-6-oxo-3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	128	103
25		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyrimidin-2-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	135	122
26		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyrimidin-4-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	36	101
27	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyrimidin-4-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	39	136

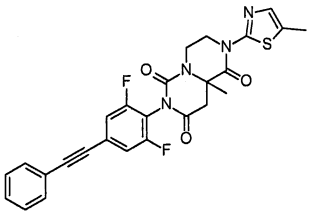
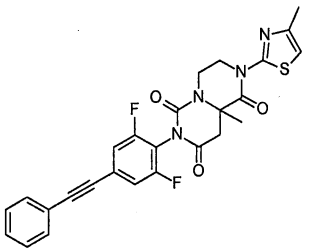
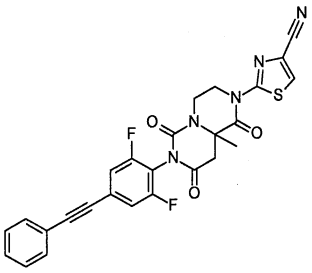
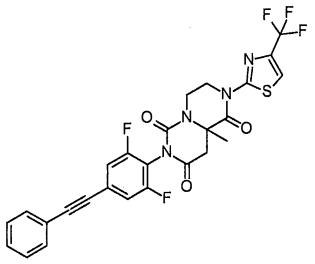
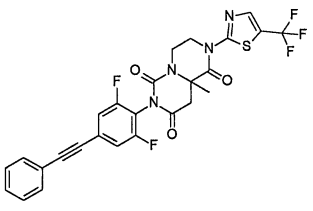
28		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyrimidin-5-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	145	120
29		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2,6-dimetylpyrimidin-4-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	177	112
30		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-metylpyrimidin-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	113	101
31	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-metylpyrimidin-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	88	91
32		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyrazin-2-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	88	112

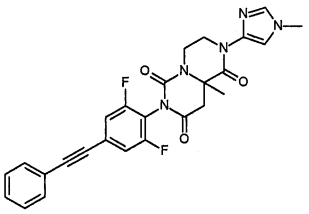
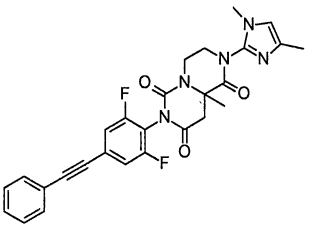
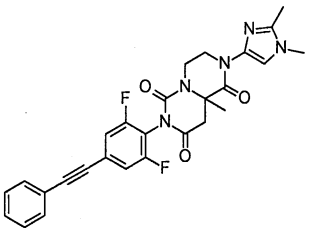
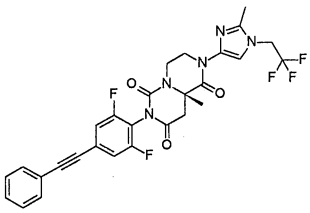
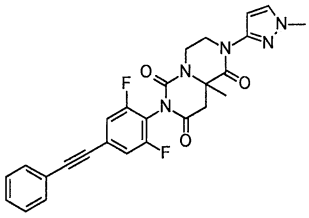
33	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyrazin-2-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	46	107
34		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(6-metylpyrazin-2-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	148	114
35	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(6-metylpyrimidin-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	91	121
36	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(5-metylpyrimidin-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	86	132
37	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	55	90

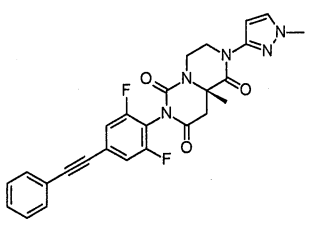
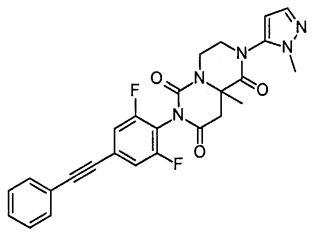
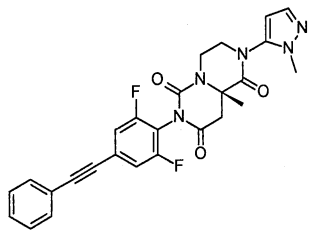
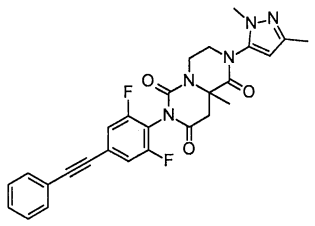
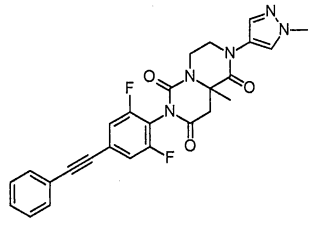
38	Không đối xứng 	(9aS)-2-(2-tert-butoxypyrimidin-5-yl)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	157	107
39	Không đối xứng 	(9aS hoặc 9aR)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2-etoxypyrimidin-5-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	96	103
40	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2-isopropoxypyrimidin-5-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	113	103
41	Không đối xứng 	(9aS)-2-(2-benzyloxypyrimidin-5-yl)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion Không đối xứng	81	99
42	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	73	129

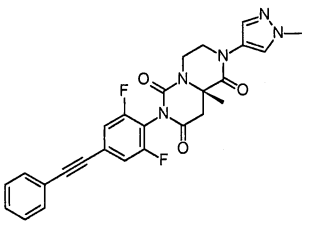
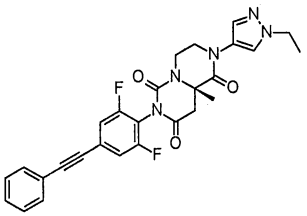
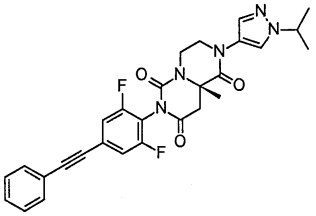
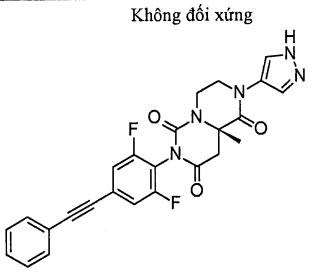
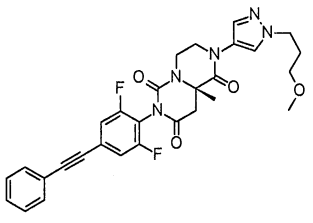
43	Không đối xứng 	(9aS)-2-[2-(xyclopropoxy)pyrimidin-5-yl]-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	171	153
44	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	123	107
45	Không đối xứng 	(9aS)-2-(5-benzyloxypyrazin-2-yl)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	190	122
46		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyridazin-3-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	132	106
47	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyridazin-3-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	55	98

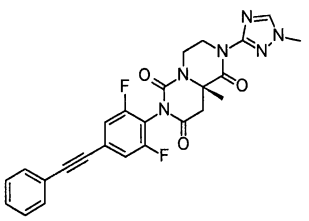
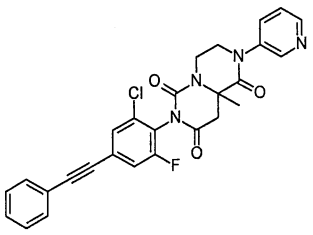
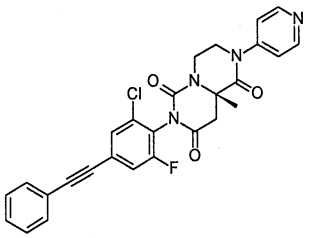
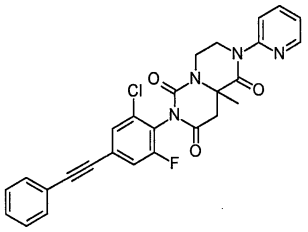
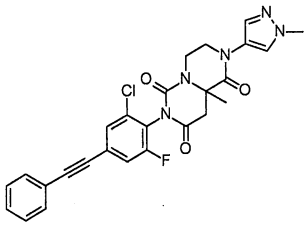
48		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(6-metylpyridazin-3-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;	198	120
49	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metyl-6-oxo-pyridazin-3-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	197	109
50	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyridazin-4-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	74	133
51		(9aRS)-7-(2,6-diflo-4-(phenyletynyl)phenyl)-9a-metyl-2-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-4-yl)tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8(2H,7H)-trion	191	120
52		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-thiazol-2-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	113	97

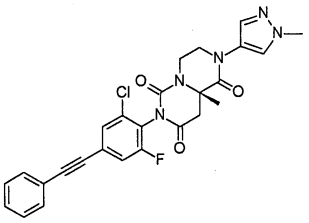
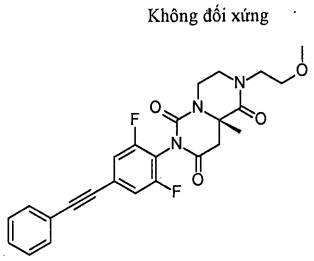
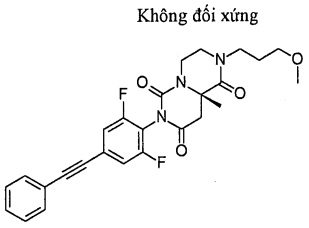
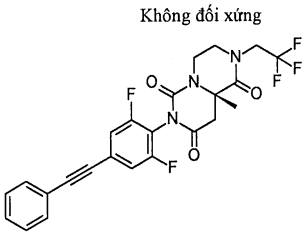
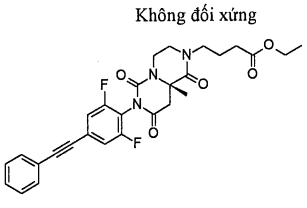
53		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(5-metylthiazol-2-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	88	100
54		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(4-metylthiazol-2-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	48	97
55		2-[(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-1,6,8-trioxo-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-2-yl]thiazol-4-carbonitril	77	94
56		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[4-(triflometyl)thiazol-2-yl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	166	88
57		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[5-(triflometyl)thiazol-2-yl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	108	103

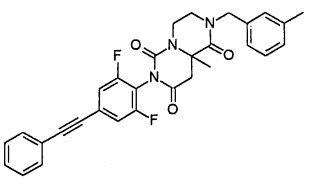
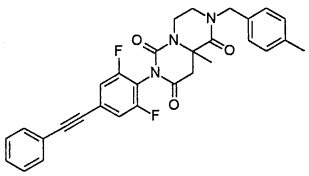
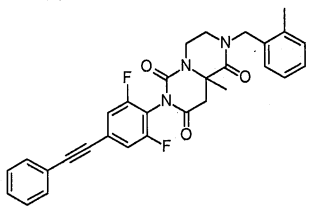
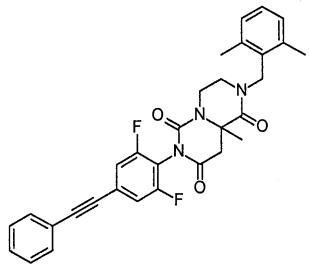
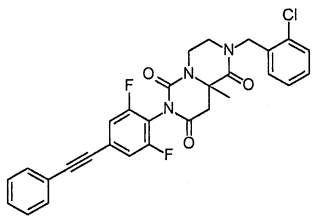
58		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylimidazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	214	91
59		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(1,4-dimetylimidazol-2-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	104	107
60		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(1,2-dimetylimidazol-4-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	145	137
61	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[2-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-imidazol-4-yl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c] pyrimidin-1,6,8-trion	272	172
62		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylpyrazol-3-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	149	112

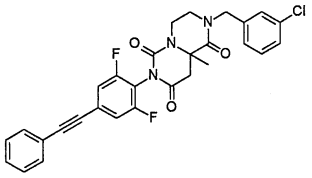
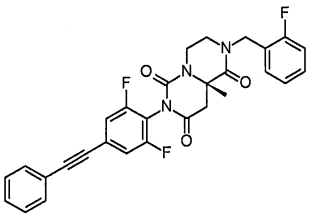
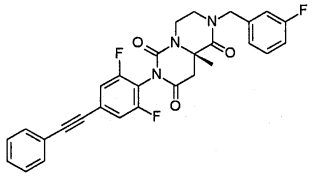
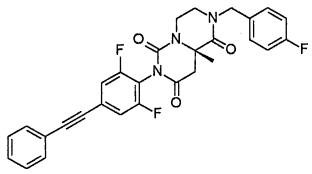
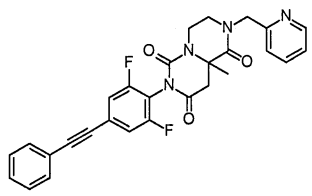
63	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylpyrazol-3-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	165	136
64		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-metylpyrazol-3-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	125	155
65	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-metylpyrazol-3-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	92	92
66		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2,5-dimetylpyrazol-3-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	85	142
67		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	113	129

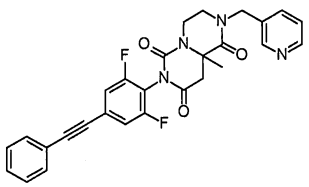
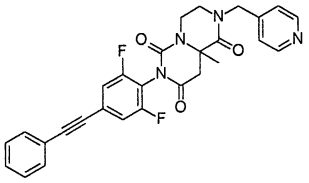
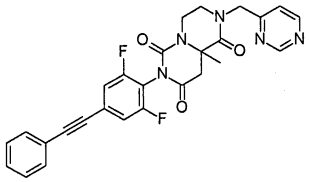
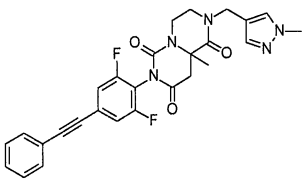
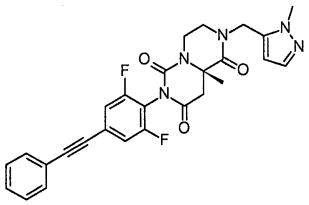
68	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	90	135
69	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(1-etylpyrazol-4-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	151	184
70	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(1-isopropylpyrazol-4-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	139	150
71	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	101	182
72	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-[1-(3-metoxypropyl)pyrazol-4-yl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	122	149

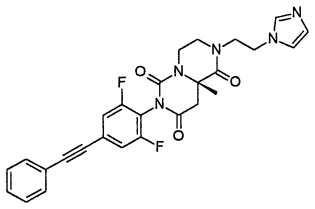
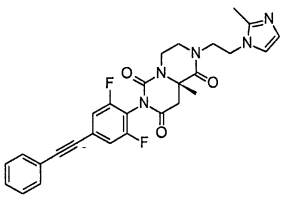
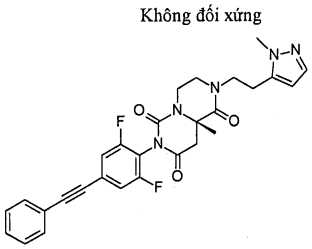
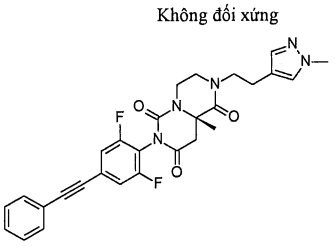
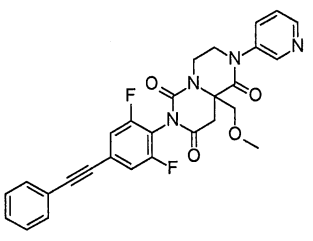
73	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	244	138
74		(9aRS)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	102	120
75		(9aRS)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(4-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	210	128
76		(9aRS)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	128	150
77		(9aRS)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	104	111

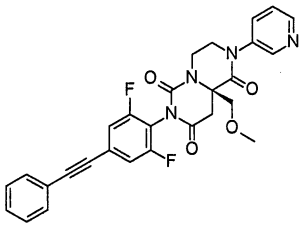
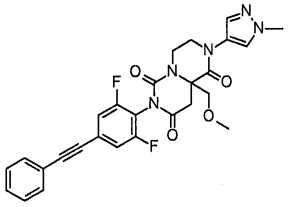
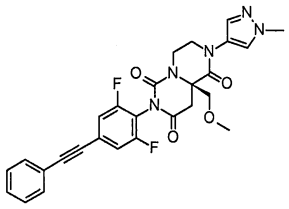
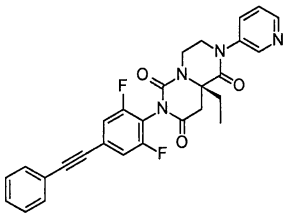
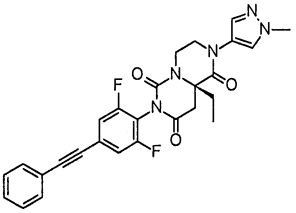
78	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	75	117
79	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2-metoxyetyl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	137	122
80	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(3-metoxypropyl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	135	132
81	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	112	172
82	Không đối xứng 	Etyl 4-[(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-1,6,8-trioxo-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-2-yl]butanoat	201	134

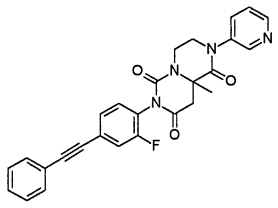
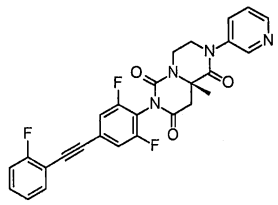
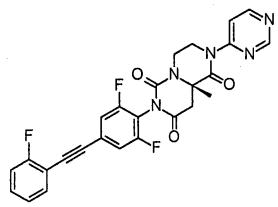
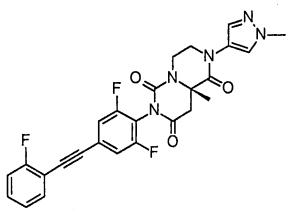
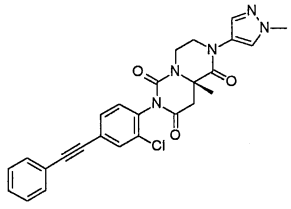
83		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(m-tolylmetyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	173	79
84		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(p-tolylmetyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	117	87
85		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(o-tolylmetyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	205	83
86		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-[(2,6-dimetylphenyl)metyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	68	118
87		(9aRS)-2-[(2-clophenyl)metyl]-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	87	131

88		(9aRS)-2-[(3-clophenyl)metyl]-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	73	134
89	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-[(2-flophenyl)metyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	149	98
90	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-[(3-flophenyl)metyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	187	109
91	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-[(4-flophenyl)metyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;	147	101
92		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-pyridylmetyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	198	91

93		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridylmetyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	217	90
94		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(4-pyridylmetyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	127	84
95		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(pyrimidin-4-ylmetyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	142	96
96		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	214	151
97	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[(2-metylpyrazol-3-yl)metyl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	76	128

98	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2-imidazol-1-yletyl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	283	135
99	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[2-(2-metylimidazol-1-yl)etyl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	282	146
100	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[2-(2-metylpyrazol-3-yl)etyl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	219	123
101	Không đối xứng 	(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[2-(1-metylpyrazol-4-yl)etyl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	125	129
102		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-(metoxymetyl)-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	129	136

103		(9aR)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-(metoxymetyl)-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	169	118
104		(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-(metoxymetyl)-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	273	148
105		(9aR)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-(metoxymetyl)-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	61	144
106		(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-etyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	95	112
107		(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-etyl-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	104	125

108		(9aRS)-7-[2-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	267	103
109		(9aS)-7-[2,6-diflo-4-[2-(2-flophenyl)etynyl]phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	56	85
110		(9aS)-7-[2,6-diflo-4-[2-(2-flophenyl)etynyl]phenyl]-9a-metyl-2-pyrimidin-4-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	31	90
111		(9aS)-7-[2,6-diflo-4-[2-(2-flophenyl)etynyl]phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion	56	120
112		(9aS)-7-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion		

Các hợp chất có công thức (I) và các muối dược dụng của nó có thể được dùng làm thuốc, ví dụ ở dạng các chế phẩm dược. Các chế phẩm dược có thể được dùng qua

đường miệng, ví dụ ở dạng viên nén, viên nén được bao, viên thuốc bao đường, viên nang gelatin cứng và mềm, dung dịch, nhũ tương hoặc huyền phù. Tuy nhiên, cũng có thể được dùng qua trực tràng, ví dụ ở dạng viên đạn, hoặc ngoài đường tiêu hóa, ví dụ ở dạng dung dịch thuốc tiêm.

Các hợp chất có công thức (I) và các muối dược dụng của nó có thể được xử lý với các chất mang vô cơ hoặc hữu cơ, trơ về mặt dược lý để bào chế các chế phẩm thuốc. Lactoza, tinh bột ngô hoặc các dẫn xuất của nó, bột talc, axit stearic hoặc các muối của nó và các chất tương tự có thể được sử dụng, ví dụ, như các chất mang cho viên nén, viên nén được bao, viên thuốc bao đường và viên nang gelatin cứng. Các chất mang thích hợp cho viên nang gelatin mềm là, ví dụ, dầu thực vật, sáp, chất béo, các rượu polyhydric bán rắn và lỏng và các chất tương tự; phụ thuộc vào bản chất của các chất hoạt tính không phải chất mang, tuy nhiên, thường cần thiết trong trường hợp của viên nang gelatin mềm. Các chất mang thích hợp để sản xuất các dung dịch và sirô là, ví dụ, nước, rượu polyhydric, sucroza, đường nghịch chuyển, glucoza và các chất tương tự. Các chất phụ trợ, như các rượu, rượu polyhydric, glyxerol, dầu thực vật và các chất tương tự, có thể được sử dụng cho các dung dịch tiêm chứa nước của các muối tan trong nước của các hợp chất có công thức (I), nhưng về nguyên tắc là không cần thiết. Các chất mang thích hợp cho các viên đạn là, ví dụ, dầu tự nhiên hoặc hóa rắn, sáp, chất béo, rượu polyhydric bán lỏng hoặc lỏng và các chất tương tự.

Ngoài ra, các chế phẩm thuốc có thể chứa các chất bảo quản, các chất hòa tan, các chất làm ổn định, các chất tạo ẩm, các chất nhũ tương, các chất làm ngọt, các chất màu, các chất tạo hương, muối để thay đổi áp suất thẩm thấu, các dung dịch đệm, các tác nhân che mùi hoặc các chất chống oxy hóa. Chúng cũng có thể còn chứa các chất có giá trị về mặt điều trị khác.

Như nêu trên, các thuốc chứa hợp chất có công thức (I) hoặc các muối dược dụng của nó và tá dược trơ có tác dụng điều trị bệnh cũng là một mục đích của sáng chế, như là quy trình để bào chế thuốc này, quy trình này bao gồm việc đưa một hoặc nhiều hợp chất có công thức I hoặc các muối dược dụng của nó và, nếu muốn, một hoặc nhiều

chất có giá trị điều trị khác vào dạng liều lượng y lý cùng với một hoặc nhiều chất mang trơ có tác dụng điều trị bệnh.

Như được nêu trên, các hợp chất có công thức (I) được dùng để bào chế thuốc có tác dụng phòng và/hoặc điều trị các bệnh nêu trên cũng là mục đích của sáng chế.

Liều lượng có thể thay đổi trong giới hạn rộng và và tất nhiên, sẽ được điều chỉnh phù hợp với từng yêu cầu trong từng trường hợp cụ thể. Nhìn chung, liều lượng hữu hiệu để dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20 mg/kg/ngày, với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 mg/ kg/ngày là được ưu tiên cho tất cả các chỉ định được mô tả. Liều hằng ngày cho người lớn có trọng lượng là 70 kg là nằm trong khoảng từ 0,7 đến 1400 mg trong một ngày, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 7 đến 700 mg trong một ngày.

Bào chế dược phẩm chứa hợp chất của sáng chế:

Các viên nén có thành phần sau được bào chế theo phương pháp thông thường:

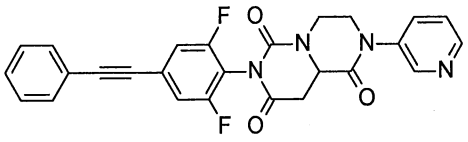
	mg/viên nén
Thành phần hoạt tính	100
Lactoza bột	95
Tinh bột ngô màu trắng	35
Polyvinylpyrolidon	8
Tinh bột Na carboxymetyl	10
Magie stearat	2
Khối lượng viên nén	250

Ví dụ thực hiện sáng chế

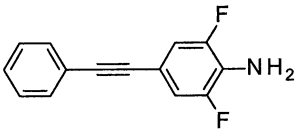
Phần thử nghiệm:

Ví dụ 1

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(3-pyridyl)-3,4,9,9a-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

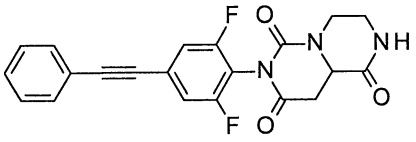


Bước 1: 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin



Bis-(triphenylphosphin)-paladi(II)diclorua (826 mg, 1,18 mmol, 0,02 đương lượng) được hòa tan trong 100 ml THF. Thêm 2,6-diflo-4-iodoanilin (15 g, 58,8 mmol) và phenylaxetylen (7,2 g, 7,8 ml, 70,6 mmol, 1,2 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Thêm trietylamin (29,8 g, 41 ml, 0,29 mol, 5 đương lượng), triphenylphosphin (617 mg, 2,35 mmol, 0,04 đương lượng) và đồng (i) iodua (112 mg, 0,58 mmol, 0,01 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở 60°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh và được chiết bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được rửa ba lần bằng nước, làm khô bằng natri sulfat và bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel, rửa giải bằng gradien etyl axetat:heptan theo tỷ lệ từ 0:100 đến 40:60. Thu được 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin mong muốn (12,6 g, hiệu suất 9%) dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: m/e = 230,1 ($M+H^+$).

Bước 2: (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-3,4,9,9a-tetrahydro-2H-pyrazino[1,2-c] pyrimidin-1,6,8-trion



Trong bình đậy kín dung tích 6 ml được nạp 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin *(Ví dụ 1, bước 1)* (100 mg, 0,44 mmol), và toluen (2,5 ml). Thêm carbonyl diimidazol (149 mg, 0,92 mmol, 2,1 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 40 phút ở nhiệt độ 115°C. Thêm etyl 2-(3-oxopiperazin-2-yl)axetat [Abelman & al., Tetrahedron Lett. 44,1823 (2003)] (81 mg, 0,44 mmol, 1,0

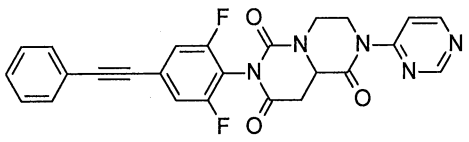
đương lượng) vào hỗn hợp này và khuấy trong 16 giờ ở 115°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh, cô trong chân không và tải nạp trực tiếp lên trên cột silicagel. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien etyl axetat:heptan theo tỷ lệ từ 10:90 đến 100:0. Hợp chất ở đề mục này (50 mg, hiệu suất 29%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 396,1 ($M+H^+$).

Bước 3: (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(3-pyridyl)-3,4,9,9a-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-3,4,9,9a-tetrahydro-2H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (70 mg, 0,177 mmol) được hòa tan trong dioxan (2,0 ml). Thêm Cs_2CO_3 (115 mg, 0,354 mmol, 2,0 đương lượng), 3-bromopyridin (31 mg, 0,195 mmol, 1,1 đương lượng), paladi (II) axetat (8,0 mg, 0,035 mmol, 0,2 đương lượng) và 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten [Xantphos®] (30,7 mg, 0,053 mmol, 0,3 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này trong 4 giờ ở 110°C. Hỗn hợp phản ứng được bay hơi và tải nạp trực tiếp lên trên cột silicagel. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien etyl axetat:heptan theo tỷ lệ từ 0:100 đến 100:0. Hợp chất ở đề mục này (47 mg, hiệu suất 56%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 473,2 (M+H+).

Ví dụ 2

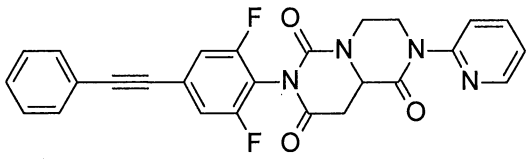
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-pyrimidin-4-yl-3,4,9,9a-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 474,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-3,4,9,9a-tetrahydro-2H-pyrazino [1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 1, bước 2)* và 4-bromopyrimidin hydroclorua.

Ví dụ 3

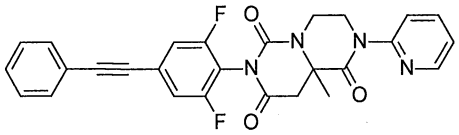
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2-pyridyl)-3,4,9,9a-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



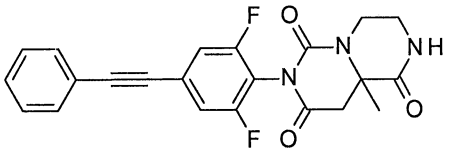
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 473,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-3,4,9,9a-tetrahydro-2H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 1, bước 2)* và 2-bromopyrimidin.

Ví dụ 4

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

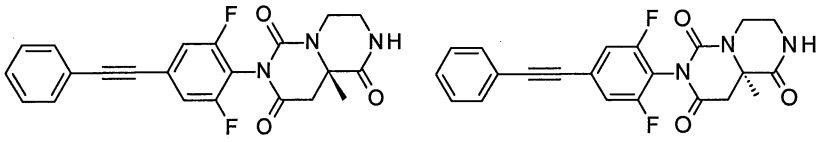


Bước 1: (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (4.1):



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 410,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 từ 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenylamin *(Ví dụ 1, bước 1)* và metyl 2-[(2RS)-2-metyl-3-oxo-piperazin-2-yl]axetat [Abelman & al., Tetrahedron Lett. **44**,1823 (2003)].

Bước 2: (9aS)- và (9aR)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (**4.2a** & **4.2b**):



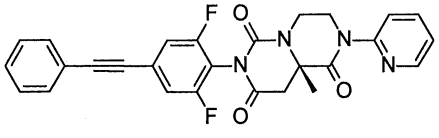
Việc tách không đối xứng chất đồng phân đối ảnh được nhận biết bằng HPLC không đối xứng, sử dụng cột Chiralpak IE sử dụng (hexan/EtOH/DCM/Et_2N-70/20/10/0,1%) để thu được (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (4.2**a**) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (MS: 410,1 ($M+H^+$)); và (9aR)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (4.2**b**) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (MS: 410,1 ($M+H^+$)).

Bước 2: (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 487,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (4.1) *(Ví dụ 4, bước 1)* và 2-bromopyridin.

Ví dụ 5

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (4.2**a**) *(Ví dụ 4, bước 2)* (60 mg, 0,15 mmol), 2-iodopyridin (60,1 mg, 0,29 mmol, 2,0 đương lượng) và K_2CO_3 (40,5 mg,

0,29 mmol, 2,0 đương lượng) được kết hợp với dioxan (1,8 ml) để tạo ra huyền phù màu nâu. Sau khi khuấy âm trong môi trường argon trong 3 phút, thêm đồng (I) iodua (5,58 mg, 0,29 mmol, 0,2 đương lượng), và trans-N,N'-dimetylxyclohexan-1,2-diamin (8,34 mg, 9,27 µl, 0,59 mmol, 0,4 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường argon ở 140°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và hấp phụ trên aminophase silicagel. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên 20g silica gel, rửa giải bằng gradien EtOAc/heptan từ 20% đến 100%. Hợp chất ở đề mục này (46 mg, hiệu suất 65%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 487,3 ($M+H^+$).

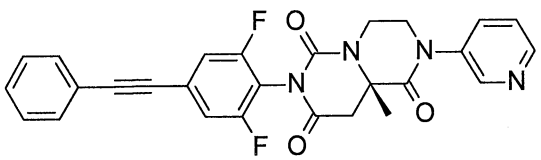
Ví dụ 6

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: m/e = 487,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino [1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 1)* và 3-bromopyridin.

Ví dụ 7

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

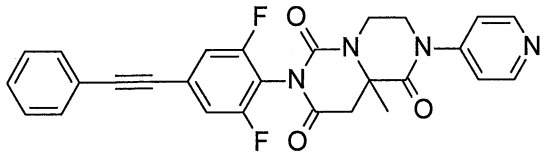


Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: m/e = 487,3 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino [1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 2)* và 3-iodopyridin.

Ví dụ 8

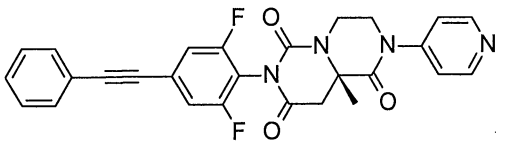
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: m/e = 487,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino [1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 1)* và 4-bromopyridin.

Ví dụ 9

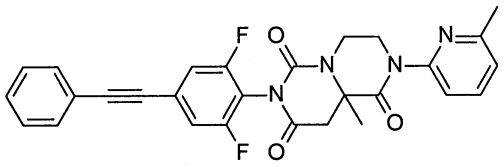
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 487,3 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 2)* và 4-iodopyridin.

Ví dụ 10

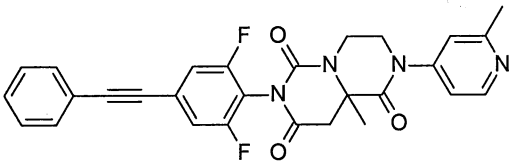
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(6-metyl-2-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 501,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino [1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 1)* và 2-bromo-6-metyl pyridin.

Ví dụ 11

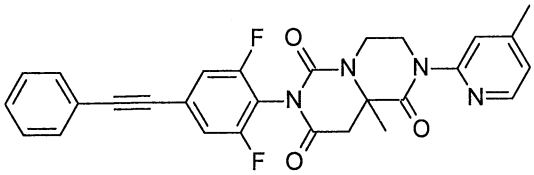
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-metyl-4-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 501,3 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino [1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 1)* và 4-bromo-2-metyl pyridin.

Ví dụ 12

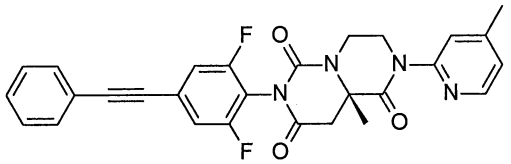
(9aRS)-7-(2,6-diflo-4-(phenyletynyl)phenyl)-9a-metyl-2-(4-metylpyridin-2-yl)tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8(2H,7H)-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 501,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino [1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 1)* và 2-bromo-4-metylpyridin.

Ví dụ 13

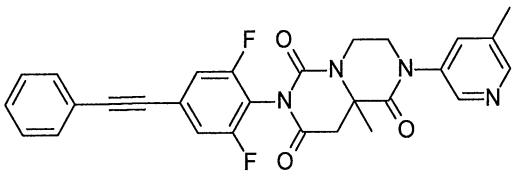
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 501,3 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 2)* và 2-bromo-4-metylpyridin.

Ví dụ 14

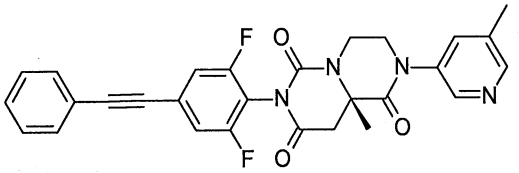
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(5-metyl-3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 501,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino [1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 1)* và 3-bromo-5-metylpyridin.

Ví dụ 15

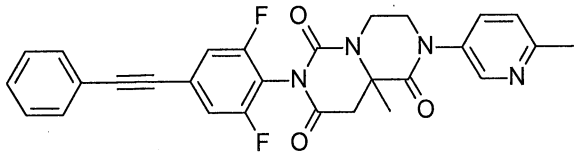
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(5-metyl-3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: m/e = 501,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion *(Ví dụ 4, bước 1)* và 3-bromo-5-metylpyridin.

Ví dụ 16

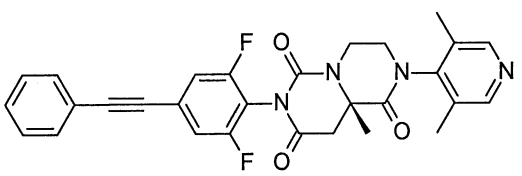
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(6-metyl-3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu trắng, MS: m/e = 501,3 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino [1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion *(Ví dụ 4, bước 1)* và 5-bromo-2-metylpyridin.

Ví dụ 17

Không đối xứng

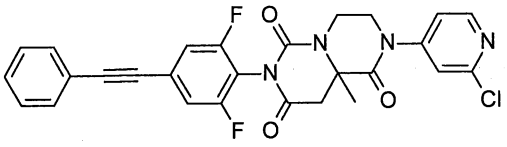


(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(3,5-dimetyl-4-pyridyl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 515,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 2)* và 4-bromo-3,5-dimetylpyridin hydroclorua.

Ví dụ 18

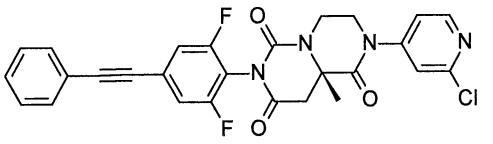
(9aRS)-2-(2-clo-4-pyridyl)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 521,2, 523,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 1)* và 2-clo-4-iodopyridin.

Ví dụ 19

(9aS)-2-(2-clo-4-pyridyl)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

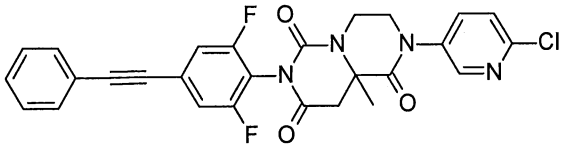


Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 521,2, 523,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-

2,3,4,9-tetrahydropyrazino [1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 2)* và 2-clo-4-iodopyridin.

Ví dụ 20

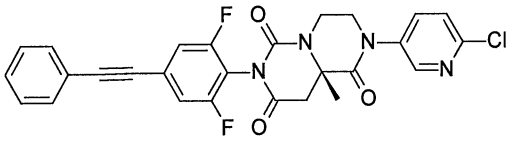
(9aRS)-2-(6-clo-3-pyridyl)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu vàng nhạt, MS: m/e = 521,2, 523,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 1)* và 2-clo-5-iodopyridin.

Ví dụ 21

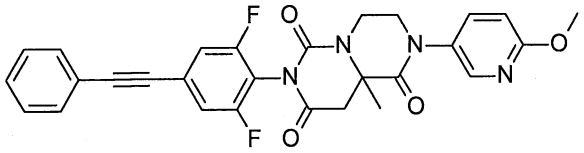
(9aS)-2-(6-clo-3-pyridyl)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu vàng nhạt, MS: m/e = 521,2, 523,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 2)* và 2-clo-5-iodopyridin.

Ví dụ 22

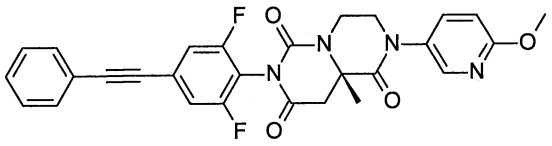
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(6-metoxy-3-pyridyl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu trắng, MS: m/e = 517,4 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 1)* và 5-iodo-2-metoxypyridin.

Ví dụ 23

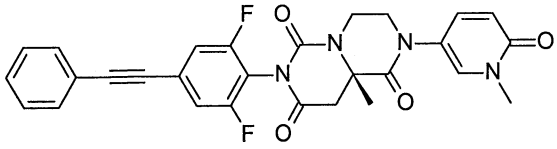
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(6-metoxy-3-pyridyl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu trắng, MS: m/e = 517,3 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước2)* và 5-iodo-2-metoxypyridin.

Ví dụ 24

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metyl-6-oxo-3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

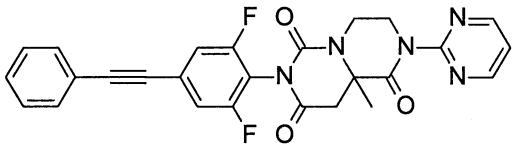


Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu trắng, MS: m/e = 517,3 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-

tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 2)* và 5-bromo-1-metylpyridin-2(1H)-on.

Ví dụ 25

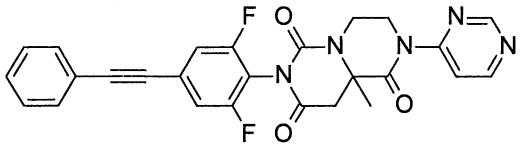
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyrimidin-2-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 488,1 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 1)* và 2-bromopyrimidin.

Ví dụ 26

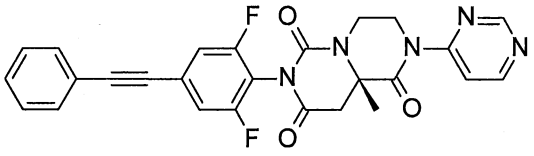
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyrimidin-4-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 488,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino [1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 1)* và 4-bromopyrimidin hydroclorua.

Ví dụ 27

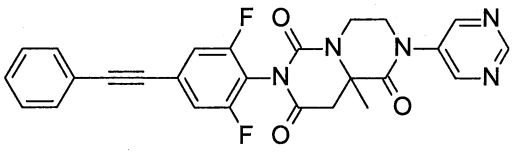
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyrimidin-4-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu trắng, MS: m/e = 488,3 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino [1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 2)* và 4-bromopyrimidin hydroclorua.

Ví dụ 28

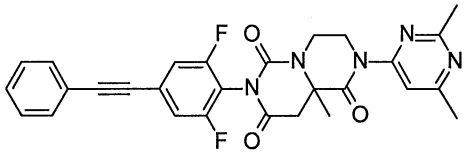
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyrimidin-5-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 488,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino [1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 1)* và 5-bromopyrimidin.

Ví dụ 29

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2,6-dimetylpyrimidin-4-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

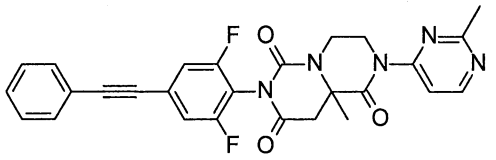


Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 516,2 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví

dụ 1, bước 3, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 1) và 4-bromo-2,6-dimetylpyrimidin.

Ví dụ 30

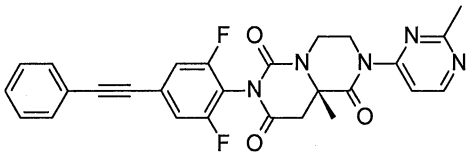
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-metylpyrimidin-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 502,4 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 1) và 4-bromo-2-metylpyrimidin.

Ví dụ 31

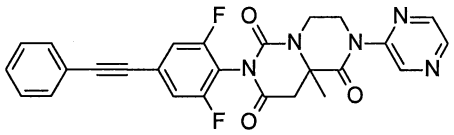
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-metylpyrimidin-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 502,3 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 2) và 4-bromo-2-metylpyrimidin.

Ví dụ 32

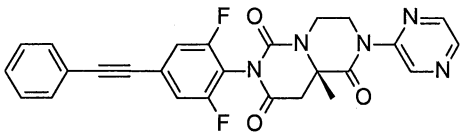
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyrazin-2-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu trắng, MS: m/e = 488,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino [1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 1)* và 2-bromopyrazin.

Ví dụ 33

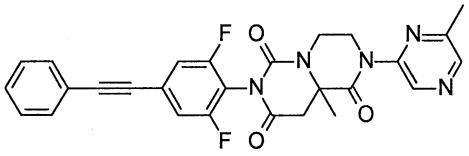
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyrazin-2-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 488,4 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 2) và 2-bromopyrazin.

Ví dụ 34

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(6-metylpyrazin-2-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

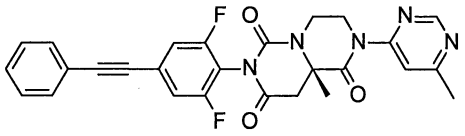


Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu trắng, MS: m/e = 502,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô

tả trong ví dụ 1, bước 3, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino [1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 1)* và 2-bromopyrazin.

Ví dụ 35

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(6-metylpyrimidin-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 502,2 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 2) và 4-bromo-6-metylpyrimidin.

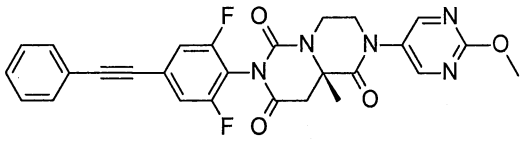
Ví dụ 36

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(5-metylpyrimidin-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 502,3 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 2) và 4-bromo-6-metylpyrimidin.

Ví dụ 37

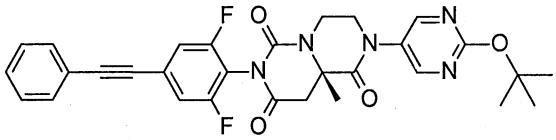
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 518,3 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 2) và 5-bromo-2-metoxypyrimidin.

Ví dụ 38

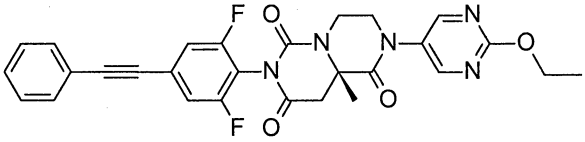
(9aS)-2-(2-tert-butoxypyrimidin-5-yl)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 504,3 ([M-tBu]+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 2) và 5-bromo-2-(tert-butoxy)pyrimidin.

Ví dụ 39

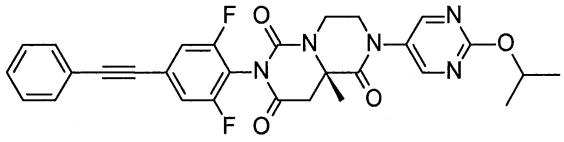
(9aS hoặc 9aR)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2-etoxypyrimidin-5-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 532,3 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 2) và 5-bromo-2-etoxypyrimidin.

Ví dụ 40

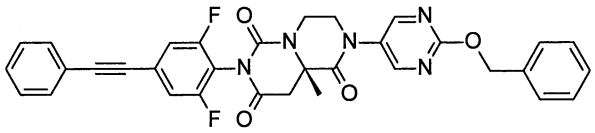
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2-isopropoxypyrimidin-5-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 546,3 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 2) và 5-bromo-2-isopropoxypyrimidin.

Ví dụ 41

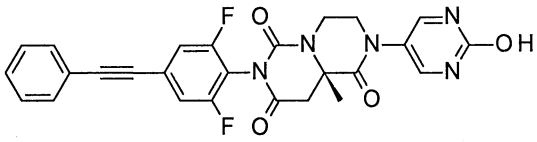
(9aS)-2-(2-benzyloxypyrimidin-5-yl)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 594,3 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 2) và 2-(benzyloxy)-5-bromopyrimidin.

Ví dụ 42

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

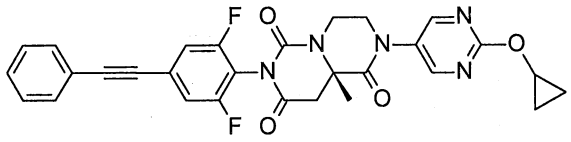


(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 36*) (60 mg, 0,116 mmol) được hòa tan trong clorofom (3,0 ml). Thêm dung dịch của 0,139 ml (0,139 mmol, 1,2

đương lượng) dung dịch bo tribromua 1M trong diclometan trong 0,5 ml clorofom trong khoảng thời gian 5 phút. Khuấy hỗn hợp này trong 3,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó ngừng bằng cách thêm dung dịch $NaHCO_3$ 5% (0,6 ml). Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng 30 ml etyl axetat và làm bay hơi. Thao tác này được lặp lại 2 lần. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien etyl axetat:heptan theo tỷ lệ từ 50:50 đến 100:0, sau đó bằng MeOH:etyl axetat 6:94, sau đó bằng MeOH:diclometan 15:85. Hợp chất ở đề mục này (19 mg, hiệu suất 3%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 504,2 (M+H+).

Ví dụ 43

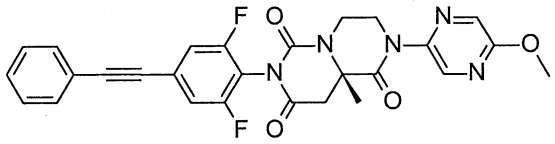
(9aS)-2-[2-(xyclopropoxy)pyrimidin-5-yl]-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 544,2 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 2) và 5-bromo-2-xyclopropoxypyrimidin.

Ví dụ 44

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

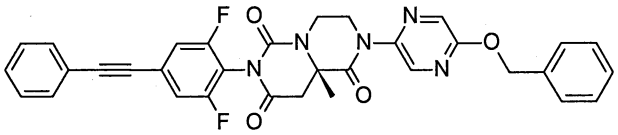


Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu vàng nhạt, MS: m/e = 518,3 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-

tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 2) và 2-bromo-5-metoxypyrazin.

Ví dụ 45

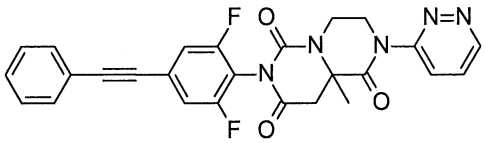
(9aS)-2-(5-benzyloxypyrazin-2-yl)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 594,3 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino [1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 2) và 2-(benzyloxy)-5-bromopyrazin.

Ví dụ 46

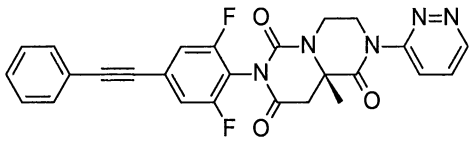
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyridazin-3-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu vàng nhạt, MS: m/e = 488,3 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 1) và 3-iodopyridazin.

Ví dụ 47

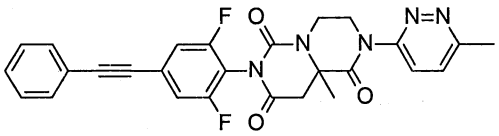
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyrazin-2-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: m/e = 488,3 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino [1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 2) và 3-iodopyridazin.

Ví dụ 48

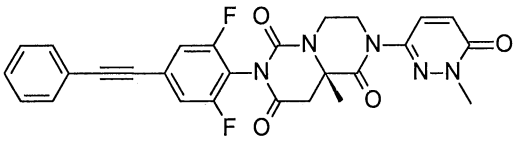
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(6-metylpyridazin-3-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 502,2 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 1) và 3-iodo-6-metylpyridazin.

Ví dụ 49

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metyl-6-oxo-pyridazin-3-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

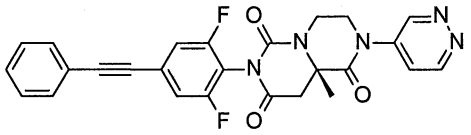


Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu vàng nhạt, MS: m/e = 518,3 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-

tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 2) và 6-bromo-2-metylpyridazin-3(2H)-on (CAS: 1123169-25-4).

Ví dụ 50

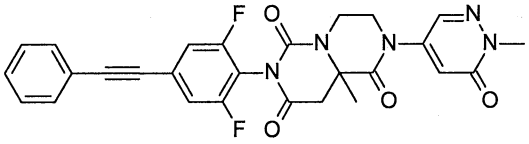
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyridazin-4-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: m/e = 488,2 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c] pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 2) và 4-bromopyridazin hydrobromua.

Ví dụ 51

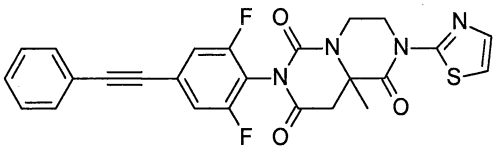
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metyl-6-oxo-pyridazin-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu đỏ nhạt, MS: m/e = 518,2 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 1) và 5-iodo-2-metylpyridazin-3(2H)-on (CAS: 153239-91-9).

Ví dụ 52

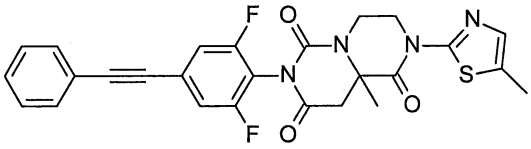
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-thiazol-2-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu vàng nhạt, MS: m/e = 493,1 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 1) và 2-bromothiazol.

Ví dụ 53

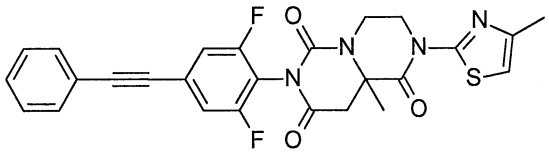
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(5-metylthiazol-2-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 507,1 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 1) và 2-bromo-5-metylthiazol.

Ví dụ 54

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(4-metylthiazol-2-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

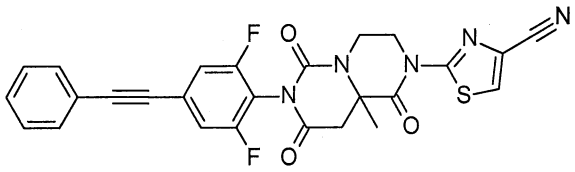


Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: m/e = 507,1 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1,

bước 3, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 1) và 2-bromo-4-metylthiazol.

Ví dụ 55

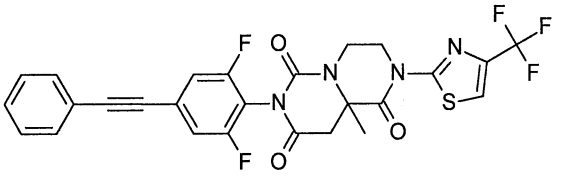
2-[(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-1,6,8-trioxo-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-2-yl]thiazol-4-carbonitril



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 518,1 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 1) và 2-bromothiazol-4-carbonitril.

Ví dụ 56

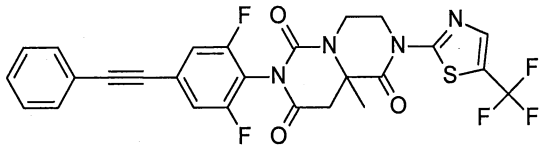
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[4-(triflometyl)thiazol-2-yl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, MS: m/e = 561,1 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 1) và 2-bromo-4-(triflometyl)thiazol.

Ví dụ 57

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[5-(triflometyl)thiazol-2-yl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 561,1 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 1) và 2-bromo-5-(triflometyl)thiazol.

Ví dụ 58

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylimidazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 490,2 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 1) và 4-bromo-1-metyl-1H-imidazol.

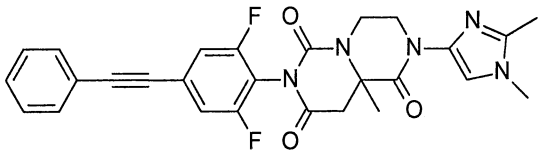
Ví dụ 59

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(1,4-dimetylimidazol-2-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 504,2 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 1) và 2-bromo-1,4-dimetyl-1H-imidazol.

Ví dụ 60

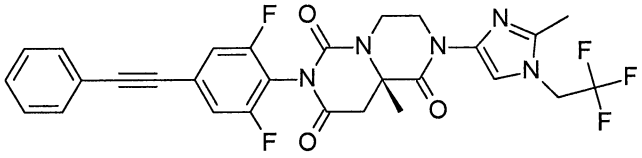
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(1,2-dimetylimidazol-4-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 504,2 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 1) và 4-bromo-1,2-dimetyl-1H-imidazol.

Ví dụ 61

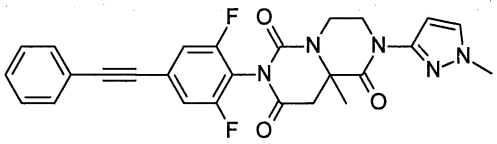
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[2-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)imidazol-4-yl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 572,2 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 2) và 4-iodo-2-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-imidazol.

Ví dụ 62

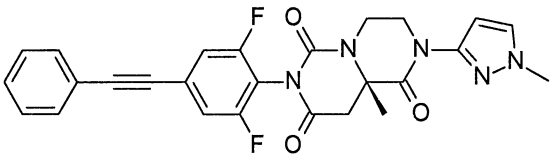
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylpyrazol-3-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 490,2 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino [1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 1) và 3-bromo-1-metyl-1H-pyrazol.

Ví dụ 63

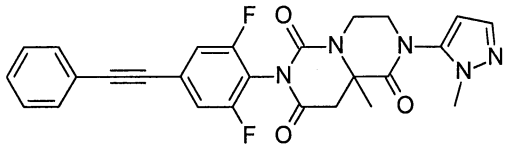
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylpyrazol-3-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 490,2 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 2) và 3-bromo-1-metyl-1H-pyrazol.

Ví dụ 64

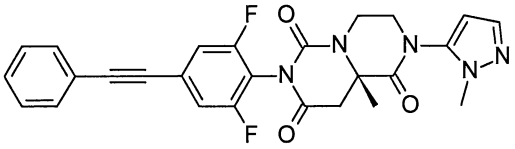
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-metylpyrazol-3-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu trắng, MS: m/e = 490,2 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino [1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 1) và 5-iodo-1-metyl-1H-pyrazol.

Ví dụ 65

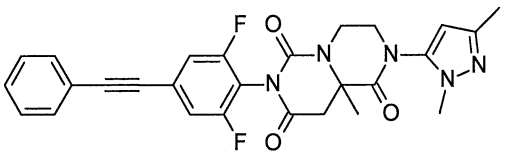
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-metylpyrazol-3-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu trắng, MS: m/e = 490,2 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 2) và 5-iodo-1-metyl-1H-pyrazol.

Ví dụ 66

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2,5-dimetylpyrazol-3-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

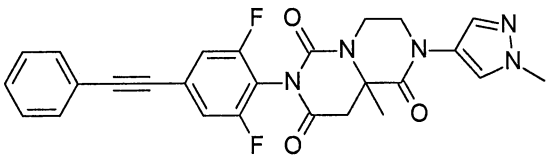


Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 504,2 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví

dụ 5, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino [1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 1) và 5-bromo-1,3-dimetyl-1H-pyrazol.

Ví dụ 67

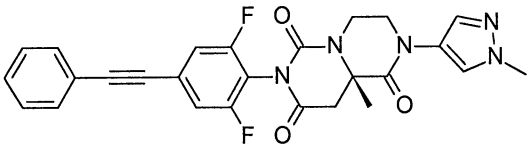
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 490,2 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 1) và 3-bromo-1-metyl-1H-pyrazol.

Ví dụ 68

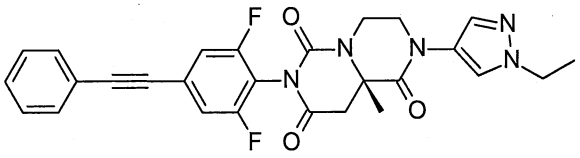
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu trắng, MS: m/e = 490,3 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 2) và 3-bromo-1-metyl-1H-pyrazol.

Ví dụ 69

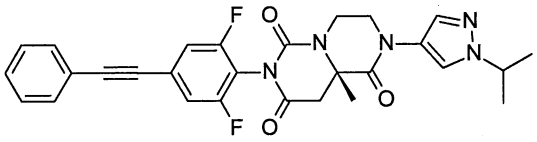
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(1-etylpyrazol-4-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu trắng, MS: m/e = 504,3 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 2) và 1-etyl-4-iodo-1H-pyrazol.

Ví dụ 70

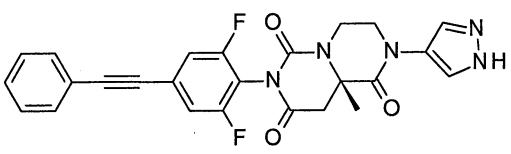
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(1-isopropylpyrazol-4-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



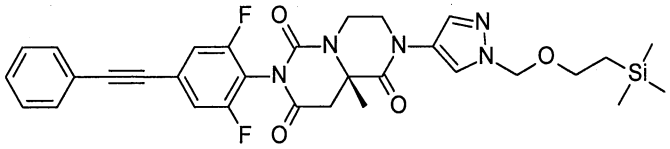
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu trắng, MS: m/e = 518,3 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 2) và 1-isopropyl-4-iodo-1H-pyrazol.

Ví dụ 71

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Bước 1: (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrazol-4-yl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion:



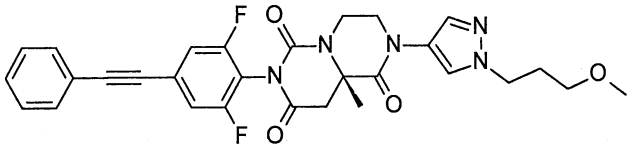
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 2) và 4-iodo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol (CAS: [220299-49-0]).

Bước 2: (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion:

Thêm 0,35 ml (1,4 mmol, 10 đương lượng) dung dịch HCl 4M trong dioxan vào dung dịch đã khuấy kỹ của (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrazol-4-yl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (85 mg, 0,140 mmol) trong 2 ml dioxan. Phản ứng này được khuấy trong 4 giờ ở 55°C và 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Độ pH của dung dịch này được điều chỉnh đến > 8 bằng cách thêm dung dịch amoni hydroxit 25% (0,48 ml, 3,08 mmol, 22 đương lượng) và cô trong chân không. Phần cặn được hấp phụ trong etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, và cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên SiO_2 (20g) sử dụng gradien heptan-etyl axetat theo tỷ lệ từ 50:50 đến 0:100, tiếp theo là MeOH 4% trong etyl axetat làm dịch rửa giải. Hợp chất ở đề mục này (43 mg, hiệu suất 64%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 476,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 72

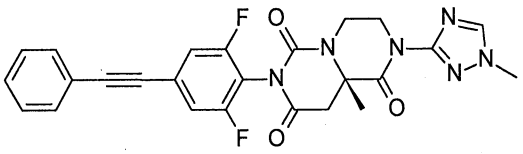
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-[1-(3-metoxypropyl)pyrazol-4-yl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Thêm huyền phù của natri hydrua 60% trong dầu khoáng (3,9 mg, 0,1 mmol, 1,3 đương lượng) vào dung dịch của (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (36mg, 0,076 mmol) trong DMF (2 ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 phút và thêm 1-bromo-3-metoxypropan (12,7 mg, 9,3 µl, 0,083 mmol, 1,1 đương lượng). Dung dịch màu vàng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng nước. Sau khi xử lý theo chuẩn bằng etyl axetat/nước các lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$ và cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2 (20g)) sử dụng gradien etyl axetat trong heptan từ 50% đến 100%. Hợp chất ở đề mục này (16 mg, hiệu suất 39%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: m/e = 548,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 73

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

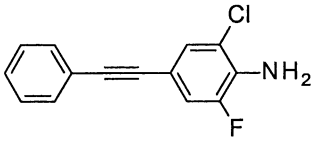


Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu trắng, MS: m/e = 491,2 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 2) và 3-iodo-1-metyl-1H-1,2,4-triazol.

Ví dụ 74

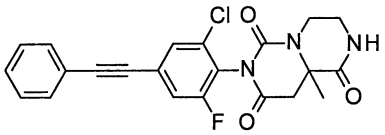
(9aRS)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

Bước 1: 2-clo-6-flo-4-phenyletynyl-phenylamin



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu cam, MS: m/e = 246,1, 248,1 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 1 từ 2-clo-6-flo-4-iodoanilin và phenylaxetylen.

Bước 2: (9aRS)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



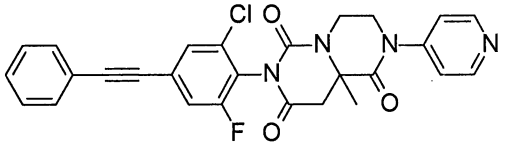
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 424,3, 426,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 từ 2-clo-6-flo-4-phenyletynyl-phenylamin *(Ví dụ 73, bước 1)* và metyl 2-[(2RS)-2-metyl-3-oxo-piperazin-2-yl]axetat.

Bước 3: (9aRS)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 503,2, 505,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aRS)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 73, bước 2)* và 3-iodopyridin.

Ví dụ 75

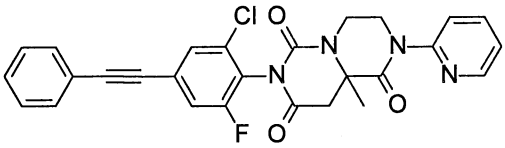
(9aRS)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(4-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: m/e = 503,2, 505,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aRS)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 73, bước 2)* và 4-iodopyridin.

Ví dụ 76

(9aRS)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 503,2, 505,1 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aRS)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 73, bước 2)* và 2-iodopyridin.

Ví dụ 77

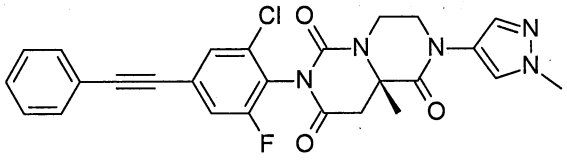
(9aRS)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(4-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: m/e = 506,2, 508,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aRS)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-

tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 73, bước 2)* và 4-iodo-1-metyl-1H-pyrazol.

Ví dụ 78

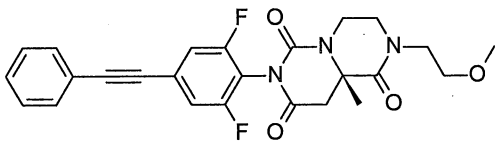
(9aS)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(4-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Sử dụng kỹ thuật tách tương tự như được mô tả trong ví dụ 4, bước 2; việc tách không đối xứng chất đồng phân đối ảnh được nhận biết bằng HPLC không đối xứng, sử dụng cột Chiralpak AD sử dụng (heptan/EtOH/NH_4OAc-60/39,9/0,1%) làm dịch rửa giải để thu được (9aS)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(4-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (1:1 hỗn hợp của chất đồng phân atrop ổn định) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: m/e = 506,3, 508,2 ($M+H^+$); cũng như (9aR)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(4-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (1 chất đồng phân atrop ổn định = thực thể A) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (MS: 506,2, 508,2 ($M+H^+$)); và (9aR)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(4-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (1 chất đồng phân atrop ổn định = thực thể B) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (MS: 506,2, 508,1 ($M+H^+$)).

Ví dụ 79

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2-metoxyetyl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

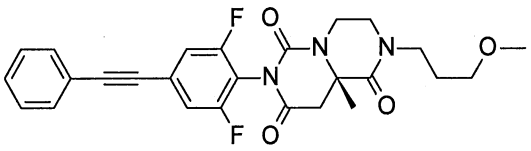


Thêm huyền phù của natri hydrua 60% trong dầu khoáng (12 mg, 0,3 mmol, 2 đương lượng) vào dung dịch của (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-

metyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (60 mg, 0,147 mmol) trong DMF (2 ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 10 phút và thêm 2-bromo-2-metoxyetan (61 mg, 42 µl, 0,44 mmol, 3 đương lượng). Dung dịch này được khuấy trong 2 giờ ở 0°C và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng nước. Sau khi xử lý theo chuẩn bằng etyl axetat/nước các lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$ và cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2 (20g)) sử dụng gradien etyl axetat trong heptan từ 20% đến 100%. Hợp chất ở đề mục này (18 mg, hiệu suất 26%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 468,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 80

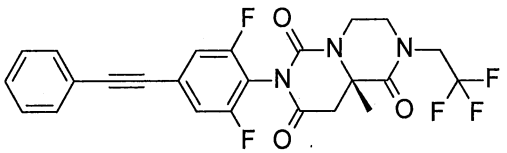
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(3-metoxypropyl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu trắng, MS: m/e = 482,2 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 79, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (Ví dụ 4, bước 2) và 1-bromo-3-metoxypropan.

Ví dụ 81

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

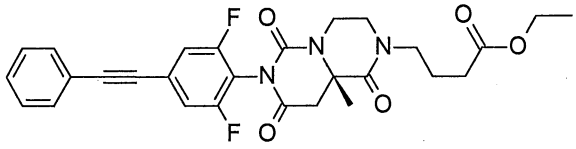


Thêm K_2CO_3 (61 mg, 0,44 mmol, 3 đương lượng) vào dung dịch của (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-

pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (60 mg, 0,147 mmol) và 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (61 mg, 38 µl, 0,26 mmol, 1,8 đương lượng) trong DMF (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 10 phút và thêm 2-bromo-2-metoxyetan (61 mg, 42 µl, 0,44 mmol, 3 đương lượng). Dung dịch này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó làm ấm đến 65°C và khuấy trong 6 giờ. Sau đó thêm 2,2,2-trifloetyl triflometan-sulfonat (20 µl) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở 65°C. Thêm 20 µl 2,2,2-trifloetyl triflometan-sulfonat nữa và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở 65°C. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng nước. Sau khi xử lý theo chuẩn bằng etyl axetat/nước các lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$ và cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế và tách ra khỏi nguyên liệu ban đầu chưa phản ứng bằng sắc ký nhanh (SiO_2 (20g)) sử dụng gradien etyl axetat trong heptan từ 10% đến 100%. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu trắng, MS: m/e = 492,2 (M+H+).

Ví dụ 82

Etyl 4-[(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-1,6,8-trioxo-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-2-yl]butanoat

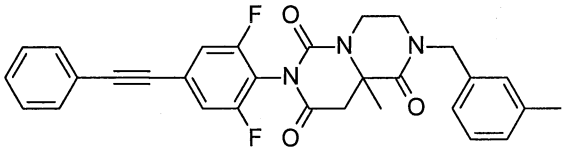


Thêm Cs_2CO_3 (88 mg, 0,27 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch của (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 2)* (55 mg, 0,134 mmol) và etyl 4-bromobutanoat (52 mg, 39 µl, 0,27 mmol, 2,0 đương lượng) trong DMF (1,5 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng nước. Sau khi xử lý theo chuẩn bằng etyl axetat/nước, các lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$ và cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế và tách ra khỏi nguyên liệu ban đầu chưa phản ứng bằng sắc ký nhanh (SiO_2 (20g)) sử dụng gradien etyl axetat trong heptan từ 10% đến 100%.

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn dạng sáp màu vàng nhạt, MS: m/e = 524,3 (M+H+).

Ví dụ 83

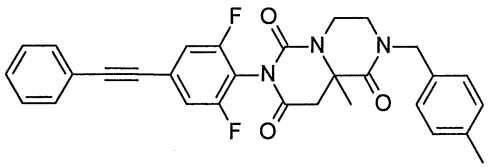
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(m-tolylmetyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Thêm Cs_2CO_3 (80 mg, 0,24 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch của (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 1)* (50 mg, 0,122 mmol) và 1-(bromometyl)-3-metylbenzen (27 mg, 20 µl, 0,147 mmol, 1,2 đương lượng) trong DMF (1,8 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng nước. Sau khi xử lý theo chuẩn bằng etyl axetat/nước, các lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$ và cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế và tách ra khỏi nguyên liệu ban đầu chưa phản ứng bằng sắc ký nhanh (SiO_2 (20g)) sử dụng gradien etyl axetat trong heptan từ 10% đến 80%. Hợp chất ở đề mục này (59 mg, 94%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 514,3 (M+H+).

Ví dụ 84

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(p-tolylmetyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu trắng, MS: m/e = 514,3 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô

tả trong Ví dụ 83, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 1)* và 1-(bromometyl)-4-metylbenzen.

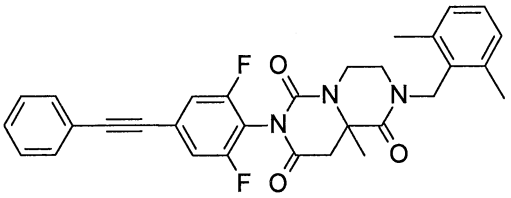
Ví dụ 85

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(o-tolylmetyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu trắng, MS: m/e = 514,3 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 83, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 1)* và 1-(bromometyl)-2-metylbenzen.

Ví dụ 86

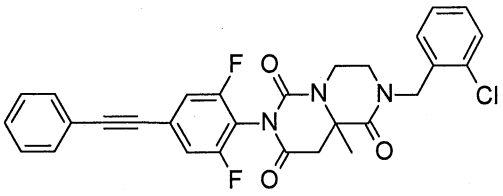
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-[(2,6-dimetylphenyl)metyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 528,4 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 83, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino [1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 1)* và 2-(bromometyl)-1,3-dimetylbenzen.

Ví dụ 87

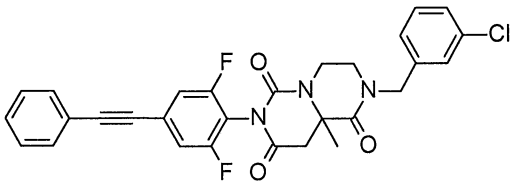
(9aRS)-2-[(2-clophenyl)metyl]-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 534,3, 536,3 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 83, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 1)* và 1-(bromometyl)-2-clobenzen.

Ví dụ 88

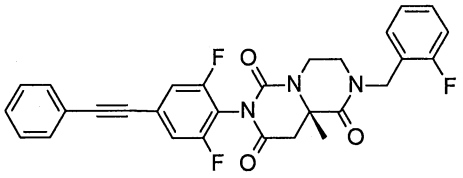
(9aRS)-2-[(3-clophenyl)metyl]-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 534,3, 536,3 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 83, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 1)* và 1-(bromometyl)-3-clobenzen.

Ví dụ 89

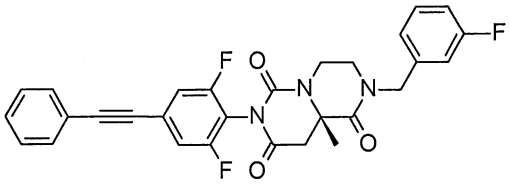
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-[(2-flophenyl)metyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu trắng, MS: m/e = 518,3 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 83, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 2)* và 1-(bromometyl)-2-flobenzen.

Ví dụ 90

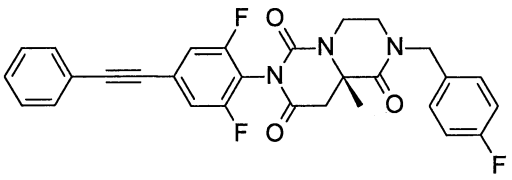
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-[(3-flophenyl)metyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 518,3 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 83, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 2)* và 1-(bromometyl)-3-flobenzen.

Ví dụ 91

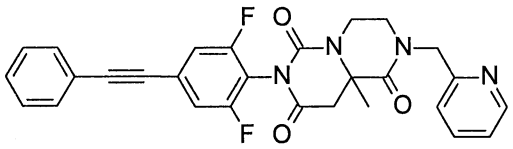
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-[(4-flophenyl)metyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 518,3 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 83, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 2)* và 1-(bromometyl)-3-flobenzen.

Ví dụ 92

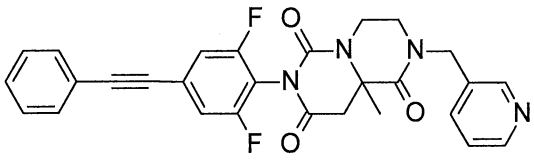
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-pyridylmetyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu vàng nhạt, MS: m/e = 501,3 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 83, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 1)* và 2-(bromometyl) pyridin hydrobromua.

Ví dụ 93

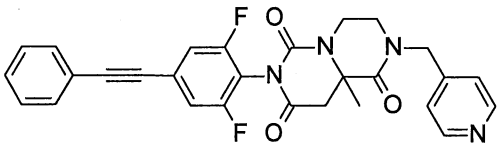
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridylmetyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 501,3 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 83, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 1)* và 3-(bromometyl)pyridin hydrobromua.

Ví dụ 94

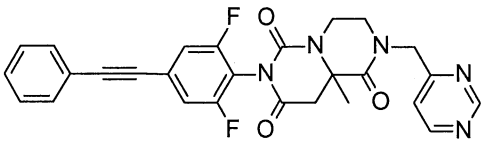
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(4-pyridylmetyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 501,3 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 83, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 1)* và 4-(bromometyl)pyridin hydrobromua.

Ví dụ 95

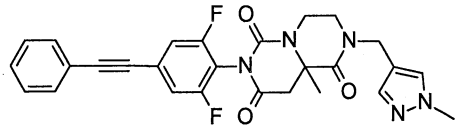
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(pyrimidin-4-ylmetyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 502,3 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 83, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 1)* và 4-(bromometyl)pyrimidin hydrobromua.

Ví dụ 96

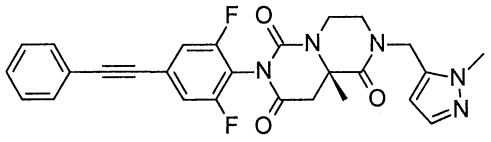
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: m/e = 504,3 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 79, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 1)* và 4-(bromometyl)-1-metyl-1H-pyrazol hydrobromua.

Ví dụ 97

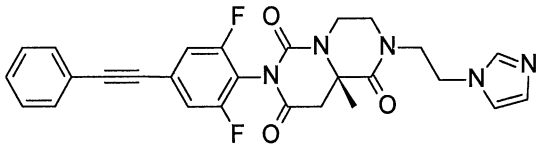
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[(2-metylpyrazol-3-yl)metyl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 504,3 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 79, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 2)* và 5-(bromometyl)-1-metyl-1H-pyrazol.

Ví dụ 98

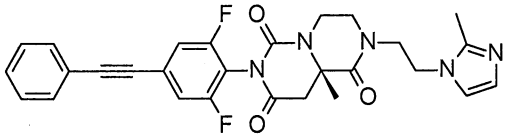
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2-imidazol-1-yletyl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 504,2 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 79, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino [1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 2)* và 5-(bromometyl)-1-metyl-1H-pyrazol.

Ví dụ 99

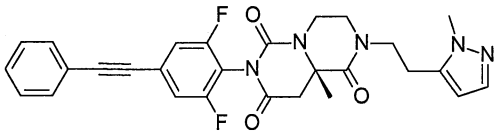
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[2-(2-metylimidazol-1-yl)etyl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 518,2 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 79, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino [1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 2)* và 1-(2-bromoetyl)-2-metyl-1H-imidazol hydrobromua.

Ví dụ 100

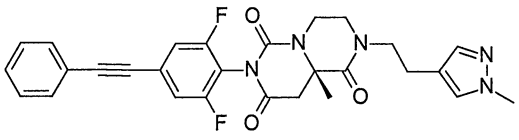
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[2-(2-metylpyrazol-3-yl)etyl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 518,3 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 79, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 2)* và 5-(2-bromoetyl)-1-metyl-1H-pyrazol.

Ví dụ 101

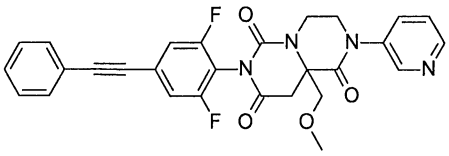
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[2-(1-metylpyrazol-4-yl)etyl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



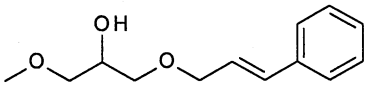
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 518,2 (M+H+), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 79, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino [1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 4, bước 2)* và 4-(2-bromoetyl)-1-metyl-1H-pyrazol.

Ví dụ 102

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-(metoxymetyl)-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

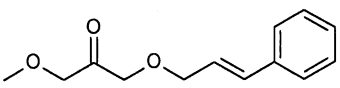


Bước 1: 1-[(E)-xinnamyl]oxy-3-metoxy-propan-2-ol



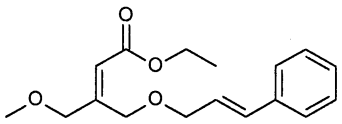
Thêm NaH (60% trong dầu) (5,44 g, 136,2 mmol) vào dung dịch đã khuấy của rượu trans-xinnamylic (18,27 g, 136,2 mmol) trong THF (150 ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 30 phút. Sau đó thêm glyxidyl metyl ete (10g, 113,5 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat (2 x 250 ml). Lớp hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Nguyên liệu thô tạo ra được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (10-12% EtOAc/hexan). Hợp chất ở đề mục này (8,4g, 25%) thu được dưới dạng chất lỏng màu vàng.

Bước 2: 1-[(E)-xinnamyl]oxy-3-metoxy-propan-2-on:



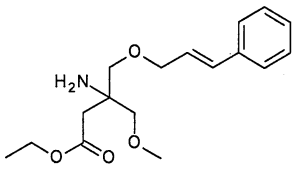
Thêm Dess-Martin periodinan (6,93 g, 16,4 mmol) vào dung dịch đã khuấy của của 1-[(E)-xinnamyl]oxy-3-metoxy-propan-2-ol (*ví dụ 102, bước 1*) (2,42 g, 10,9 mmol) trong diclometan (60 ml) ở 25°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 3 giờ, được dừng bằng nước và được chiết bằng diclometan (2 x 60 ml). Lớp hữu cơ đã thu gom được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Nguyên liệu thô tạo ra được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (EtOAc/hexan 15%). Hợp chất ở đề mục này (2,00 g, 83%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3: Etyl (Z)-3-[[(E)-xinnamyl]oxymetyl]-4-metoxy-but-2-enoat:



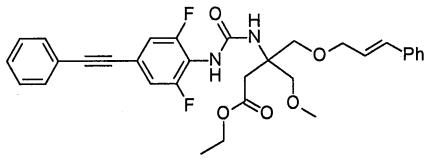
Thêm (carbetoxymetylen)triphenyl-phosphoran (9,50 g, 27,3 mmol) vào dung dịch của 1-[(E)-xinnamyl]oxy-3-metoxy-propan-2-on (*ví dụ 102, bước 2*) (3,00 g, 13,6 mmol) trong diclometan (150 ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 24 giờ. Dung môi này được làm bay hơi và nguyên liệu thô tạo ra được tinh chế bằng sắc ký cột (EtOAc/hexan 10-15%). Hợp chất ở đề mục này (3,26 g, 82%) thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt, MS: m/e = 291,3 (M+H+).

Bước 4: Etyl (3RS)-3-amino-3-[[(E)-xinnamyl]oxymetyl]-4-metoxy-butanoat:



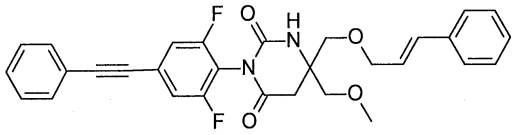
Etyl (Z)-3-[[(E)-xinnamyl]oxymetyl]-4-metoxy-but-2-enoat (*ví dụ 102, bước 3*) (3,62 g, 12,5 mmol) được hòa tan trong dung dịch NH_3 bão hòa trong etanol (4 ml) trong ống được đậy kín, ống này được gia nhiệt ở 90°C trong 24 giờ. Dung môi này được làm bay hơi và nguyên liệu thô tạo ra được tinh chế bằng sắc ký cột (EtOAc). Hợp chất ở đề mục này (1,9 g, 85% dựa vào nguyên liệu ban đầu đã thu hồi) thu được dưới dạng dầu màu vàng, MS: m/e = 307,9 (M+H+).

Bước 5: Etyl (3RS)-3-[[(E)-xinnamyl]oxymetyl]-3-[[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl) phenyl] -carbamoylamino]-4-metoxy-butanoat:



Thêm triphosgen (1,29 g, 4,37 mmol) vào dung dịch đã khuấy của 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenyl amin (*ví dụ 1, bước 1*) (1,00g, 4,37 mmol) trong toluen (100 ml) ở 25°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 4 giờ. Dung môi này được làm bay hơi, và isoxyanat tạo ra được hòa tan bằng diclometan (50 ml) và thêm vào dung dịch đã khuấy của của etyl (3RS)-3-amino-3-[[(E)-xinnamyl]oxymetyl]-4-metoxy-butanoat (*ví dụ 102, bước 4*) (1,34 g, 4,37 mmol) và Et_3N (1,82 ml, 13,1 mmol) trong diclometan (30 ml) ở 0°C. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng diclometan và rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Nguyên liệu thô tạo ra được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (30-40% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất ở đề mục này (1,38 g, 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: m/e = 563,2 (M+H+).

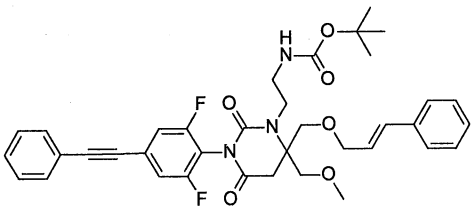
Bước 6: (6RS)-6-[[(E)-xinnamyl]oxymetyl]-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(metoxymetyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion:



Thêm dung dịch của etyl (3RS)-3-[[(E)-xinnamyl]oxymetyl]-3-[[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)-phenyl]-carbamoylamino]-4-metoxy-butanoat (*ví dụ 102, bước 5*) (3,00 g, 5,34 mmol) trong THF (30 ml) vào dung dịch đã khuấy kỹ của NaH (60% trong dầu) (320 mg, 8,01 mmol) trong THF (40 ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (2 x 120 ml). Lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi. Nguyên liệu thô tạo ra được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (20-30% EA/hexan)

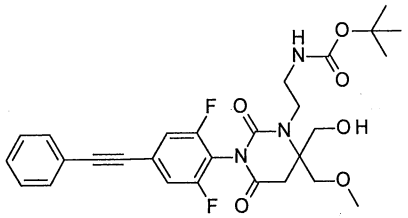
để thu được hợp chất ở đề mục này (2,50 g, 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: m/e = 517,0 (M+H+).

Bước 7: tert-butyl N-[2-[(6RS)-6-[[(E)-xinnamyl]oxymetyl]-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(metoxymetyl)-2,4-dioxo-hexahydropyrimidin-1-yl]etyl] carbamat:



Thêm tert-butyl (2-bromoetyl)carbamat (0,868 g, 3,87 mmol) và xesi carbonat (1,39 g, 4,26 mmol) vào dung dịch của (6RS)-6-[[(E)-xinnamyl]oxymetyl]-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)-phenyl]-6-(metoxymetyl)hexahydropyrimidin-2,4-dion (*ví dụ 102, bước 6*) (1,00 g, 1,94 mmol) trong DMF (6,7 ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở 55°C. Dung môi này được làm bay hơi trong chân không, và phần cặn được hấp phụ trong 60ml EtOAc/Heptan 3:1. Nguyên liệu không tan được lọc và dịch lọc được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Nguyên liệu thô tạo ra được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien EtOAc trong hexan từ 0 đến 40% để thu được hợp chất ở đề mục này (1,18 g, 92%) dưới dạng bọt màu trắng, MS: m/e = 560,2 ((M-Boc)+H+).

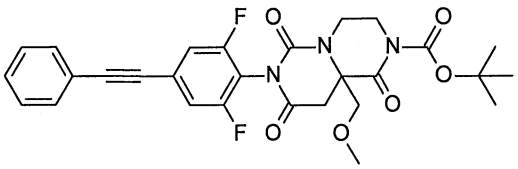
Bước 8: tert-butyl N-[2-[(6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(hydroxymetyl)-6-(metoxymetyl)-2,4-dioxo-hexahydropyrimidin-1-yl]etyl]carbamat:



Thêm xeri (III) clorua heptahydrat (0,714 g, 1,92 mmol), natri iodua (0,287 g, 1,92 mmol), và 1,3-propandiol (0,208 g, 194 ul, 1,92 mmol) vào dung dịch của tert-butyl N-[2-[(6RS)-6-[[(E)-xinnamyl]oxymetyl]-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]

-6-(metoxymetyl)-2,4-dioxo-hexahydropyrimidin-1-yl]etyl]carbamat (*ví dụ 102, bước 7*) (1,150 g, 1,74 mmol) trong nitrometan (30 ml). Hỗn hợp này được khuấy 32 giờ ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và hấp phụ trong 60 ml diclometan/MeOH 93:7. Các chất rắn được lọc ra và dịch lọc được rửa bằng nước. Pha hữu cơ được cô và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột Silica-Aminophase sử dụng 1:1 EtOAc/Heptan, sau đó là EtOAc và cuối cùng là EtOAc/MeOH 95:5 làm dịch rửa giải để tạo ra 490 mg chất rắn màu vàng nhạt chứa nguyên liệu deboxyl hóa và khó để tách tạp chất ra. Nguyên liệu này được hòa tan trong THF (22 ml), thêm trietylamin (0,168 g, 231 ul, 1,66 mmol) và di-tert-butyl dicarbonat (0,289 g, 1,33 mmol) và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 25°C. Hỗn hợp này được cô và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, sử dụng gradien EtOAc trong heptan từ 0 đến 100% để tạo ra hợp chất ở đề mục này (0,362 g, 38%) dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 444,2 ((M-Boc)+H+).

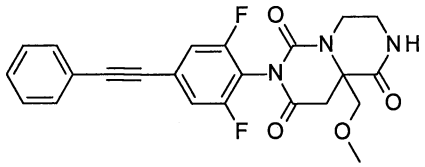
Bước 9: tert-butyl (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-(metoxymetyl)-1,6,8-trioxo-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-2-carboxylat:



Thêm 0,900 g rây phân tử 4A được hoạt hóa bằng bột, pyridini dicromat (0,675 g, 1,79 mmol, 3,75 đương lượng) và axit axetic (0,124 g, 118 ul, 2,06 mmol) vào dung dịch của tert-butyl N-[2-[(6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-(hydroxymetyl)-6-(metoxymetyl)-2,4-dioxo-hexahydropyrimidin-1-yl]etyl]carbamat (*ví dụ 102, bước 8*) (0,260 g, 0,478 mmol) trong diclometan (11 ml) và DMF (1,6 ml). Khuấy hỗn hợp này trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được pha loãng bằng 50 ml EtOAc, sau đó thêm Speedex (khoảng 5g) và huyền phù này được khuấy trong 5 phút. Các chất rắn được lọc ra và rửa bằng 50 ml EtOAc. Dịch lọc này được làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi. Nguyên liệu thô tạo ra được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng gradien EtOAc trong heptan 0-80% để thu được hợp chất

ở đề mục này (0,114 g, 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 440,2 ((M-Boc)+H+).

Bước 10: (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-(metoxymetyl)-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion:



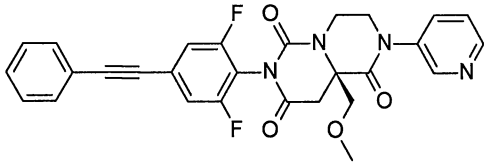
Dung dịch của tert-butyl (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-(metoxymetyl)-1,6,8-trioxo-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-2-carboxylat (*ví dụ 102, bước 9*) (0,140 g, 0,259 mmol) trong 7ml diclometan được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 2°C. Sau đó thêm dung dịch HCl/dioxan 4N (0,519 ml, 2,08 mmol, 8 đương lượng). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch này được pha loãng bằng 20 ml diclometan, được dừng bằng cách thêm 5ml dung dịch $NaHCO_3$ 5% tiếp theo là chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để tạo ra hợp chất ở đề mục này (0,109 g, 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng dạng tinh thể, MS: m/e = 440,2 (M+H+).

Bước 11: (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-(metoxymetyl)-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 517,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-(metoxymetyl)-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 102, bước 10)* và 3-iodopyridin.

Ví dụ 103

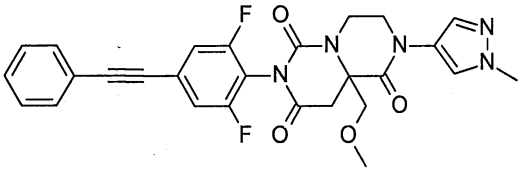
(9aR)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-(metoxymetyl)-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Tách không đối xứng raxemat của ví dụ 102 được nhận biết bằng HPLC không đối xứng trên cột Reprosil Chiral-NR sử dụng (hexan/EtOH/NH_4OAc-70/30/0,1%) làm dịch rửa giải tạo ra (9aR)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-(metoxymetyl)-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion dưới dạng chất rắn màu trắng (MS: 517,3 ($M+H^+$)); và (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-(metoxymetyl)-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion dưới dạng chất rắn màu trắng (MS: 517,3 ($M+H^+$)).

Ví dụ 104

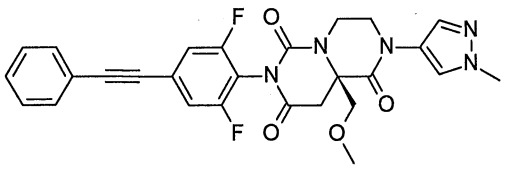
(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-(metoxymetyl)-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 520,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-(metoxymetyl)-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 102, bước 10)* và 4-iodo-1-metyl-1H-pyrazol.

Ví dụ 105

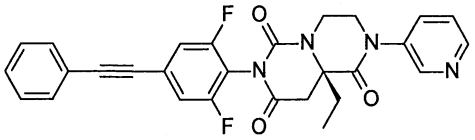
(9aR)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-(metoxymetyl)-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



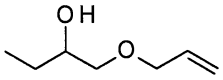
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: m/e = 520,2 ($M+H^+$), bằng cách tách HPLC không đối xứng của raxemic (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-(metoxymetyl)-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 104)* trên cột Chiralpak AD sử dụng (heptan/EtOH/NH_4OAc-60/40/0,1%) làm dịch rửa giải.

Ví dụ 106

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-etyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

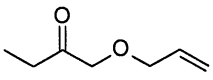


Bước 1: 1-alyloxybutan-2-ol:



Thêm dung dịch của 1,2-epoxybutan (19,33 g, 332,82 mmol) trong THF (100 ml) vào huyền phù của NaH (13,31 g, 332,82 mmol) trong THF (130 ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 30 phút. Sau đó thêm dung dịch của rượu alylic (20,0 g, 277,35 mmol) trong THF (70 ml) ở 25°C và hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu trong 16 giờ. Sau khi dừng bằng nước và chiết bằng EtOAc (2 x 500 ml), lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Nguyên liệu thô tạo ra được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (EtOAc/hexan 15-20%). Hợp chất ở đề mục này (13g, 36%) thu được dưới dạng chất lỏng màu vàng.

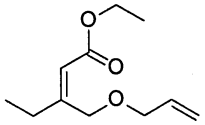
Bước 2: 1-alyloxybutan-2-on:



Thêm pyridini dicromat (20,72 g, 96,15 mmol) vào dung dịch của 1-alyloxy-butan-2-ol (*ví dụ 106, bước 1*) (5,0 g, 38,5 mmol) trong diclometan (100 ml) ở 25°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 5 giờ, lọc qua xelit và cô dịch lọc.

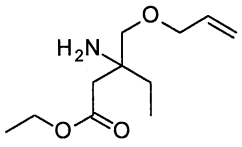
Hợp chất ở đề mục này (4,3 g, 87%) thu được dưới dạng dầu màu nâu, dầu này đủ tinh khiết để được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 3: etyl (EZ)-3-(alyloxymetyl)pent-2-enoat:



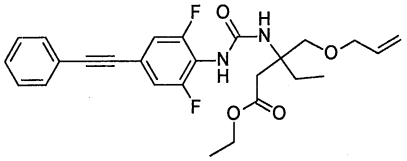
Thêm trietyl phosphonoaxetat (2,62 g, 11,7 mmol) vào huyền phù của NaH (405 mg, 10,1 mmol) trong THF (20 ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 30 phút. Sau đó thêm dung dịch của 1-alyloxy-butan-2-on (*ví dụ 106, bước 2*) (1g, 7,80 mmol) trong THF (5 ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và được chiết bằng EtOAc (2 x 40 ml). Lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4, cô, và nguyên liệu thô tạo ra được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (EtOAc/hexan 10-15%). Hợp chất ở đề mục này (1,0 g, 65%) thu được dưới dạng chất lỏng màu vàng.

Bước 4: Etyl (3RS)-3-(alyloxymetyl)-3-amino-pentanoat:



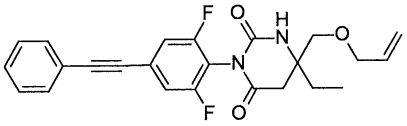
Etyl (EZ)-3-(alyloxymetyl)pent-2-enoat (*ví dụ 102, bước 3*) (2,8 g, 14,12 mmol) được hòa tan trong dung dịch NH_3 bão hòa trong etanol (5 ml) trong ống được đậy kín được gia nhiệt ở 90°C trong 16 giờ. Dung môi này được làm bay hơi và nguyên liệu thô tạo ra được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (EtOAc/hexan 80-100%). Hợp chất ở đề mục này (1,5 g, 49% dựa vào nguyên liệu ban đầu đã thu hồi (1,0 g)) thu được dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt.

Bước 5: Etyl (3RS)-3-(alyloxymetyl)-3-[[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-carbamoylamino]pentanoat:



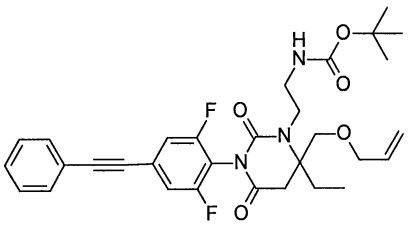
Thêm triphosgen (2,76 g, 9,3 mmol) vào dung dịch đã khuấy của 2,6-diflo-4-phenyletynyl-phenyl amin (*ví dụ 1, bước 1*) (2,13 g, 9,3 mmol) trong toluen (100 ml) ở 25°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 4 giờ. Dung môi này được làm bay hơi, và isoxyanat tạo ra được hòa tan bằng diclometan (50 ml) và thêm vào dung dịch đã khuấy của etyl (3RS)-3-(alyloxymetyl)-3-amino-pentanoat (*ví dụ 106, bước 4*) (2,0 g, 9,3 mmol) và Et_3N (3,91 ml, 27,9 mmol) trong diclometan (50 ml) ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng diclometan và rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Nguyên liệu thô tạo ra được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (EtOAc/hexan 15%) để tạo ra hợp chất ở đề mục này (2,0 g, 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: m/e = 471,1 (M+H+).

Bước 6: (6RS)-6-(alyloxymetyl)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-etyl-hexahydropyrimidin-2,4-dion:



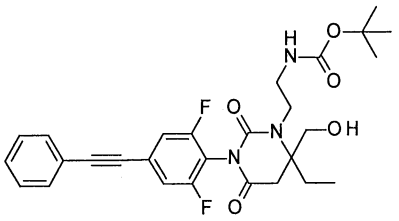
Thêm dung dịch của etyl (3RS)-3-(alyloxymetyl)-3-[[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-carbamoylamino]pentanoat (*ví dụ 106, bước 5*) (3,1 g, 5,51 mmol) trong THF (20ml) vào huyền phù đã được khuấy kỹ của NaH (60% trong dầu) (0,220 g, 5,51mmol) trong THF (20ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (2 x 200 ml). Lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi. Nguyên liệu thô tạo ra được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (20% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất ở đề mục này (2,0 g, 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: m/e = 425,4 (M+H+).

Bước 7: tert-butyl N-[2-[(6RS)-6-(alyloxymetyl)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl) phenyl]-6-etyl-2,4-dioxo-hexahydropyrimidin-1-yl]etyl]carbamat:



Thêm tert-butyl (2-bromoetyl)carbamat (1,06 g, 4,71 mmol) và xesi carbonat (1,69 g, 5,18 mmol) vào dung dịch của etyl (3RS)-3-(alyloxymetyl)-3-[[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-carbamoylamino]pentanoat (*ví dụ 106, bước 6*) (1,00 g, 2,36 mmol) trong DMF (8,0 ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở 55°C và 6 giờ ở 70°C. Dung môi này được làm bay hơi trong chân không, và phần cặn được hấp phụ trong 60 ml EtOAc/Heptan 3:1. Nguyên liệu không tan được lọc và dịch lọc được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Nguyên liệu thô tạo ra được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien EtOAc trong hexan từ 0 đến 40% để thu được hợp chất ở đề mục này (1,34 g, 92%) dưới dạng dạng bọt màu vàng nhạt, MS: m/e = 468,3 ((M-Boc)+H+).

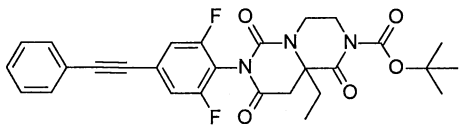
Bước 8: tert-butyl N-[2-[(6RS)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-etyl-6-(hydroxymetyl)-2,4-dioxo-hexahydropyrimidin-1-yl]etyl]carbamat:



Trong bình áp lực bằng thủy tinh dung tích 25ml, dung dịch của tert-butyl N-[2-[(6RS)-6-(alyloxymetyl)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-etyl-2,4-dioxo-hexahydropyrimidin-1-yl]etyl]carbamat (*ví dụ 106, bước 7*) (0,525 g, 0,925 mmol) và axit 1,3-dimetylbarbituric (0,289 g, 1,85 mmol) trong metanol (10 ml) được khử khí bằng luồng argon và thêm chất xúc tác $Pd(TPP)_4$ (53,4 mg, 46,2 umol, 5 mol%). Bình này được đậy kín và khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ ở 80°C và sau đó 16 giờ nữa ở

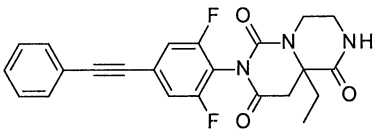
nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được cô và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng gradien EtOAc trong heptan từ 0 đến 100% để tạo ra hợp chất ở đề mục này (0,34 g, 70%) dưới dạng nhựa không màu dạng vô định hình, MS: m/e = 428,3 ((M-Boc)+H+).

Bước 9: tert-butyl (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-etyl-1,6,8-trioxo-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-2-carboxylat:



Thêm 1,5 g rây phân tử 4A được hoạt hóa bằng bột, pyridini dicromat (1,55 g, 4,11 mmol) và axit axetic (0,282 g, 269 ul, 4,7 mmol) vào dung dịch của tert-butyl N-[2-[(6RS)-6-(alyloxymetyl)-3-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-6-etyl-2,4-dioxo-hexahydropyrimidin-1-yl]etyl]carbamat (*ví dụ 106, bước 8*) (0,620 g, 1,18 mmol) trong diclometan (33 ml) và DMF (3,5 ml). Khuấy hỗn hợp này trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được pha loãng bằng 60 ml EtOAc, sau đó thêm Speedex (khoảng 5g) và huyền phù này được khuấy trong 5 phút. Các chất rắn được lọc ra và rửa bằng 60 ml EtOAc. Dịch lọc này được làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi. Nguyên liệu thô tạo ra được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng gradien EtOAc trong heptan 0-80% để thu được hợp chất ở đề mục này (0,274 g, 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 424,2 ((M-Boc)+H+).

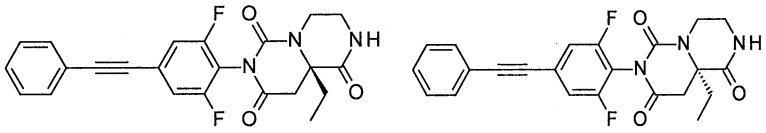
Bước 10: (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-etyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion:



Dung dịch của tert-butyl (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-etyl-1,6,8-trioxo-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-2-carboxylat (*ví dụ 106, bước 9*) (0,280g, 0,535 mmol) trong 12 ml diclometan được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 2°C. Sau đó thêm dung dịch (1,07 ml, 4,28 mmol, 8 đương lượng)

HCl 4N trong dioxan. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch này được pha loãng bằng 20 ml diclometan, được dừng bằng cách thêm 5 ml dung dịch $NaHCO_3$ 5% tiếp theo là chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để tạo ra hợp chất ở đề mục này (0,221g, 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng dạng tinh thể, MS: m/e = 424,2 (M+H+).

Bước 11: (9aS)- và (9aR)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-etyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion:



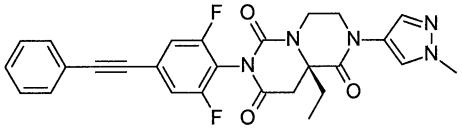
Việc tách không đối xứng chất đồng phân đối ảnh được nhận biết bằng HPLC không đối xứng, sử dụng cột Chiralpak IE sử dụng (hexan/EtOH/DCM/Et_2N-70/20/10/0,1%) làm dịch rửa giải để thu được (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-etyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (MS: 424,2 ($M+H^+$)); và (9aR)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)-phenyl]-9a-etyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (MS: 424,2 ($M+H^+$)).

Bước 12: (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-etyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion:

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 501,3 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-etyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 106, bước 11)* và 3-iodopyridin.

Ví dụ 107

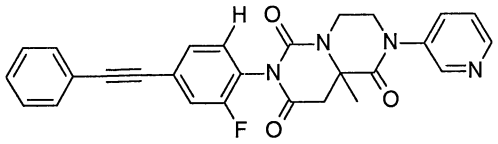
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-etyl-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



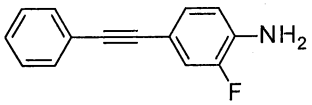
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 504,3 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-etyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion *(Ví dụ 106, bước 11)* và 4-iodo-1-metyl-1H-pyrazol.

Ví dụ 108

(9aRS)-7-[2-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

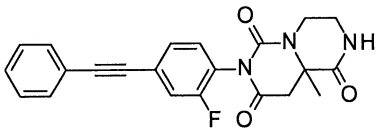


Bước 1: 2-flo-4-phenyletynyl-phenylamin



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu, MS: m/e = 212,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 1 từ 2-flo-4-iodoanilin và phenylaxetylen.

Bước 2: (9aRS)-7-[2-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c] pyrimidin-1,6,8-trion



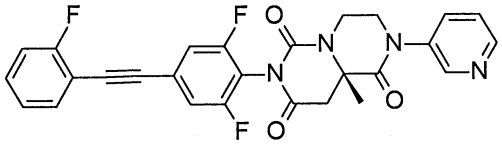
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 392,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 từ 2-flo-4-phenyletynyl-phenylamin *(Ví dụ 107, bước 1)* và metyl 2-[(2RS)-2-metyl-3-oxo-piperazin-2-yl]axetat.

Bước 3: (9aRS)-7-[2-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion:

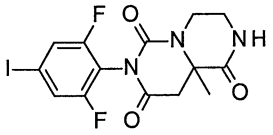
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 469,3 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aRS)-7-[2-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c] pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 107, bước 2)* và 3-iodopyridin.

Ví dụ 109

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-[2-(2-flophenyl)etynyl]phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

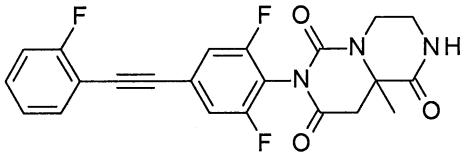


Bước 1: (9aRS)-7-(2,6-diflo-4-iodo-phenyl)-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c] pyrimidin-1,6,8-trion:



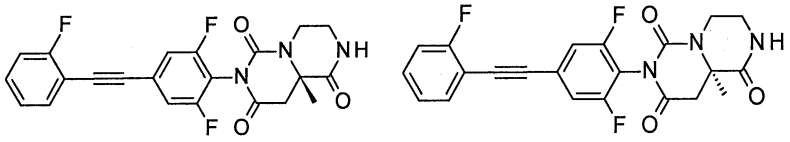
Thêm CDI (5,72g, 35,3mmol) vào dung dịch của 2,6-diflo-4-iodo-phenyl amin (3,00 g, 11,8mmol) trong toluen (80ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ ở 110°C. Sau đó thêm metyl este của axit (2-metyl-3-oxo-piperazin-2-yl)-axetic (2,63g, 14,1mmol) và hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và sản phẩm thô tạo ra được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (70% EA/hexan) để thu được hợp chất ở đề mục này (4,37g, 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: m/e = 436,2 ($M+H^+$).

Bước 2: (9aRS)-7-[2,6-diflo-4-[2-(2-flophenyl)etynyl]phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion:



Thêm 1-etynyl-2-flobenzen (1,04 g, 977 µl, 8,62 mmol), Et_3N (2,91 g, 4 ml, 28,7 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi (II) clorua (80,6 mg, 115 µmol, 0,02 đương lượng), triphenylphosphin (15,1 mg, 57,4 µmol, 0,01 đương lượng) và đồng (I) iodua (5,47 mg, 28,7 µmol, 0,005 đương lượng) vào dung dịch của (9aRS)-7-(2,6-diflo-4-iodophenyl)-9a-metyltetrahydro-1H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8(2H,7H)-trion (*Ví dụ 109, bước 1)* (2,5 g, 5,74 mmol) trong môi trường argon trong THF (15 ml). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 50°C và khuấy trong 2 giờ. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 50g, 50% đến 100% EtOAc trong heptan). Các phân đoạn được cô trong chân không tạo ra 2,00g hợp chất ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng, MS: m/e = 428,2 ($M+H^+$).

Bước 3: (9aS)- và (9aR)-7-[2,6-diflo-4-[2-(2-flophenyl)etynyl]phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion:



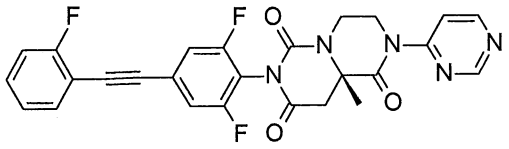
Việc tách không đối xứng chất đồng phân đối ảnh được nhận biết bằng HPLC không đối xứng, sử dụng cột Chiral AD sử dụng (heptan/EtOH - 60/40) để thu được (9aS)-7-[2,6-diflo-4-[2-(2-flophenyl)etynyl]phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (MS: 428,3 ($M+H^+$)); và (9aR)-7-[2,6-diflo-4-[2-(2-flophenyl)etynyl]phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (MS: 428,3 ($M+H^+$)).

Bước 4: (9aS)-7-[2,6-diflo-4-[2-(2-flophenyl)etynyl]phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion:

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 505,3 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-[2-(2-flophenyl)etynyl]phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*ví dụ 109, bước 3)* và 3-iodopyridin.

Ví dụ 110

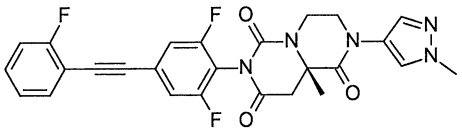
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-[2-(2-flophenyl)etynyl]phenyl]-9a-metyl-2-pyrimidin-4-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 506,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3; từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-[2-(2-flophenyl)etynyl]phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*ví dụ 109, bước 3)* và 4-bromopyrimidin hydroclorua.

Ví dụ 111

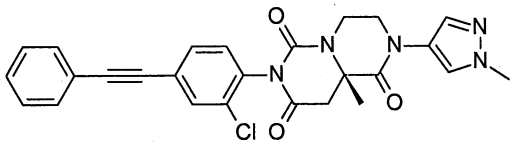
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-[2-(2-flophenyl)etynyl]phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion



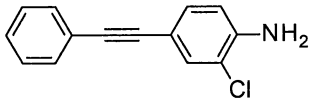
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu vàng nhạt, MS: m/e = 508,3 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2,6-diflo-4-[2-(2-flophenyl)etynyl]phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*ví dụ 109, bước 3)* và 4-iodo-1-metyl-1H-pyrazol.

Ví dụ 112

(9aS)-7-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion

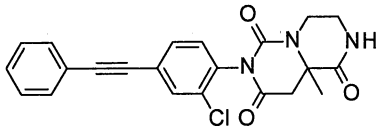


Bước 1: 2-clo-4-phenyletynyl-phenylamin



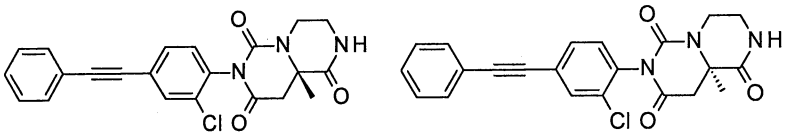
Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, MS: m/e = 228,1, 230,0 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 1 từ 2-clo-4-iodoanilin và phenylaxetylen.

Bước 2: (9aRS)-7-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion:



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, MS: m/e = 406,3, 408,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 từ 2-clo-4-phenyletynyl-phenylamin *(Ví dụ 112, bước 1)* và metyl 2-[(2RS)-2-metyl-3-oxo-piperazin-2-yl]axetat.

Bước 3: (9aS)- và (9aR)-7-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion:



Việc tách không đối xứng chất đồng phân đối ảnh được nhận biết bằng HPLC không đối xứng, sử dụng cột Reprosil Chiral NR sử dụng (heptan/EtOH - 60/40) để thu được (9aS)-7-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino

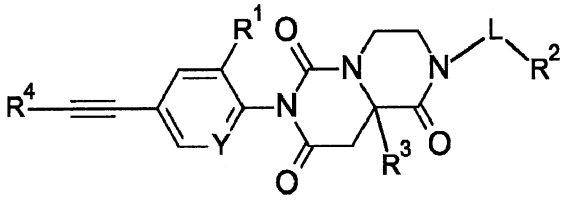
[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion; dưới dạng chất rắn màu trắng (MS: 428,3 ($M+H^+$)); và (9aR)-7-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion dưới dạng chất rắn màu trắng (MS: 428,3 ($M+H^+$)).

Bước 4: (9aS)-7-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion:

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: m/e = 488,2, 490,2 ($M+H^+$), sử dụng quy trình hóa học tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 5, từ (9aS)-7-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2,3,4,9-tetrahydropyrazino [1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion (*Ví dụ 112, bước 3)* và 4-iodo-1-metyl-1H-pyrazol.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

R^1 là hydro, F hoặc Cl;

L là liên kết, $-CH_2-$ hoặc $-CH_2CH_2-$;

R^2 là $-(CH_2)_nO-C_1-C_7$ alkyl, C_1-C_7 alkyl được thế bằng halogen, $-(CH_2)_nC(O)O-C_1-C_7$ alkyl, phenyl được thế bằng C_1-C_7 alkyl hoặc halogen, hoặc là nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, được chọn từ pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl hoặc triazolyl, mà tùy thế được thế bằng C_1-C_7 alkyl, halogen, C_1-C_7 alkoxy, =O, benzyloxy, xycloalkyloxy, hydroxy, xyano, C_1-C_7 alkyl được thế bằng halogen, hoặc bằng $-(CH_2)_nO-C_1-C_7$ alkyl; n bằng 1, 2 hoặc 3;

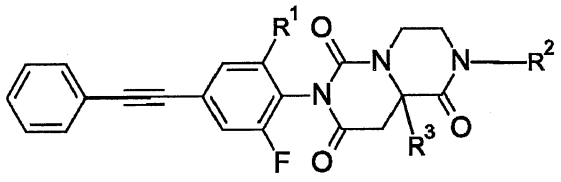
R^3 là hydro, C_1-C_7 alkyl hoặc $-(CH_2)_nO-C_1-C_7$ alkyl;

R^4 là phenyl, pyridinyl hoặc pyrimidinyl, tùy ý được thế bằng F;

Y là CF hoặc CCl;

hoặc muối dược dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp raxemic, hoặc chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

2. Hợp chất có công thức Ia theo điểm 1:



Ia

trong đó:

R^1 là F hoặc Cl;

R^2 là $-(CH_2)_nO-C_1-C_7$ alkyl, C_1-C_7 alkyl được thế bằng halogen hoặc $-(CH_2)_nC(O)O-C_1-C_7$ alkyl,

n bằng 1, 2 hoặc 3;

R^3 là hydro, C_1-C_7 alkyl hoặc $-(CH_2)_nO-C_1-C_7$ alkyl;

hoặc muối dược dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp raxemic, hoặc chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

3. Hợp chất có công thức Ia theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất này là:

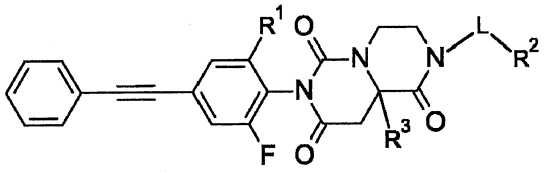
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2-metoxyetyl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(3-metoxypropyl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion; hoặc

Etyl 4-[(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-1,6,8-trioxo-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-2-yl]butanoat.

4. Hợp chất có công thức Ib theo điểm 1:



Ib

trong đó:

R^1 là F hoặc Cl;

L là $-CH_2-$ or $-CH_2CH_2-$;

R^2 là phenyl được thế bằng C_1-C_7 alkyl hoặc bằng halogen;

R^3 là hydro, C_1-C_7 alkyl hoặc -$(CH_2)_n$O-C_1-C_7 alkyl;

n bằng 1, 2 hoặc 3;

hoặc muối dược dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp raxemic, hoặc chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

5. Hợp chất có công thức Ib theo điểm 1 hoặc 4, trong đó hợp chất này là:

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(m-tolylmetyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(p-tolylmetyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino [1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(o-tolylmetyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-[(2,6-dimetylphenyl)metyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-2-[(2-clophenyl)metyl]-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

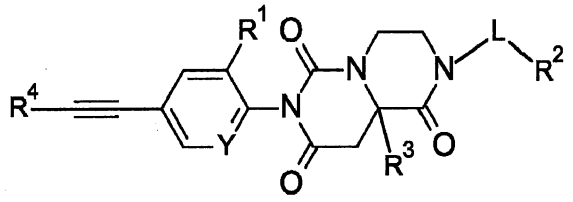
(9aRS)-2-[(3-clophenyl)metyl]-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-[(2-flophenyl)metyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-[(3-flophenyl)metyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion; hoặc

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-[(4-flophenyl)metyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;.

6. Hợp chất có công thức Ic theo điểm 1:



Ic

trong đó:

R^1 là hydro, F hoặc Cl;

L là liên kết hoặc $-CH_2-$ hoặc $-CH_2CH_2-$;

R^2 là nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, được chọn từ pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl hoặc triazolyl, mà tùy thế được thế bằng C_1-C_7 alkyl, halogen, C_1-C_7 alkoxy, =O, benzyloxy, xycloalkyloxy, hydroxy, xyano, C_1-C_7 alkyl được thế bằng halogen, hoặc bằng $-(CH_2)_nO$-C_1-C_7 alkyl;

n bằng 1, 2 hoặc 3;

R^3 là hydro, C_1-C_7 alkyl hoặc $-(CH_2)_nO$-C_1-C_7 alkyl;

R^4 là phenyl, pyridinyl hoặc pyrimidinyl, tùy ý được thế bằng F;

Y là CF hoặc CCl;

hoặc muối dược dụng hoặc muối cộng axit, hỗn hợp raxemic, hoặc chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

7. Hợp chất có công thức Ic theo điểm 1 hoặc 6, trong đó hợp chất này là:

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(3-pyridyl)-3,4,9,9a-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-pyrimidin-4-yl-3,4,9,9a-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2-pyridyl)-3,4,9,9a-tetrahydropyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(6-metyl-2-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-metyl-4-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-(2,6-diflo-4-(phenyletynyl)phenyl)-9a-metyl-2-(4-metylpyridin-2-yl) tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8(2H,7H)-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(5-metyl-3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(5-metyl-3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(6-metyl-3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(3,5-dimetyl-4-pyridyl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-2-(2-clo-4-pyridyl)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-2-(2-clo-4-pyridyl)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-2-(6-clo-3-pyridyl)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-2-(6-clo-3-pyridyl)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(6-metoxy-3-pyridyl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(6-metoxy-3-pyridyl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metyl-6-oxo-3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyrimidin-2-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyrimidin-4-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyrimidin-4-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyrimidin-5-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2,6-dimetylpyrimidin-4-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-metylpyrimidin-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-metylpyrimidin-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyrazin-2-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyrazin-2-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(6-metylpyrazin-2-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(6-metylpyrimidin-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(5-metylpyrimidin-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-2-(2-tert-butoxypyrimidin-5-yl)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS hoặc 9aR)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2-etoxypyrimidin-5-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2-isopropoxypyrimidin-5-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-2-(2-benzyloxypyrimidin-5-yl)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-2-[2-(xyclopropoxy)pyrimidin-5-yl]-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-2-(5-benzyloxypyrazin-2-yl)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyridazin-3-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino [1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyrazin-2-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(6-metylpyridazin-3-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metyl-6-oxo-pyridazin-3-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-pyridazin-4-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metyl-6-oxo-pyridazin-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-thiazol-2-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(5-metylthiazol-2-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(4-metylthiazol-2-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

2-[(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-l,6,8-trioxo-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-2-yl]thiazole-4-carbonitril;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[4-(triflometyl) thiazol-2-yl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[5-(triflometyl) thiazol-2-yl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylimidazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(1,4-dimetylimidazol-2-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(1,2-dimetylimidazol-4-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[2-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl) imidazol-4-yl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylpyrazol-3-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylpyrazol-3-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-metylpyrazol-3-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-metylpyrazol-3-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2,5-dimetylpyrazol-3-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(1-etylpyrazol-4-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(1-isopropylpyrazol-4-yl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-[1-(3-metoxypropyl)pyrazol-4-yl]-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(4-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(4-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2-clo-6-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(4-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(2-pyridylmetyl)-4,9-dihydro -3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridylmetyl)-4,9-dihydro -3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(4-pyridylmetyl)-4,9-dihydro -3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(pyrimidin-4-ylmetyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl] -4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[(2-metylpyrazol-3-yl)metyl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-2-(2-imidazol-1-yletyl)-9a-metyl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[2-(2-metylimidazol-1-yl)etyl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[2-(2-metylpyrazol-3-yl)etyl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-[2-(1-metylpyrazol-4-yl)etyl]-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-(metoxymetyl)-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aR)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-(metoxymetyl)-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-(metoxymetyl)-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aR)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-(metoxymetyl)-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-etyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-etyl-2-(l-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aRS)-7-[2-flo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-[2-(2-flophenyl)etynyl]phenyl]-9a-metyl-2-(3-pyridyl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

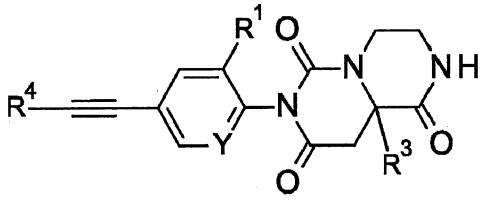
(9aS)-7-[2,6-diflo-4-[2-(2-flophenyl)etynyl]phenyl]-9a-metyl-2-pyrimidin-4-yl-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion;

(9aS)-7-[2,6-diflo-4-[2-(2-flophenyl)etynyl]phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion; hoặc

(9aS)-7-[2-clo-4-(2-phenyletynyl)phenyl]-9a-metyl-2-(1-metylpyrazol-4-yl)-4,9-dihydro-3H-pyrazino[1,2-c]pyrimidin-1,6,8-trion.

8. Quy trình điều chế hợp chất có công thức I như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, quy trình này bao gồm các bước:

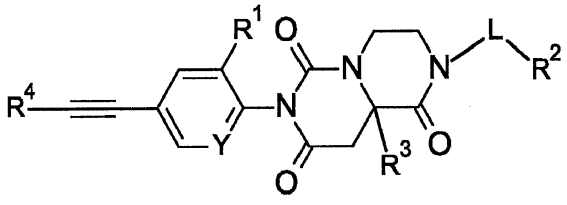
a) cho hợp chất có công thức IV:



IV

phản ứng với hợp chất có công thức XLR^2, trong đó X là halogen,

để tạo ra hợp chất có công thức I:

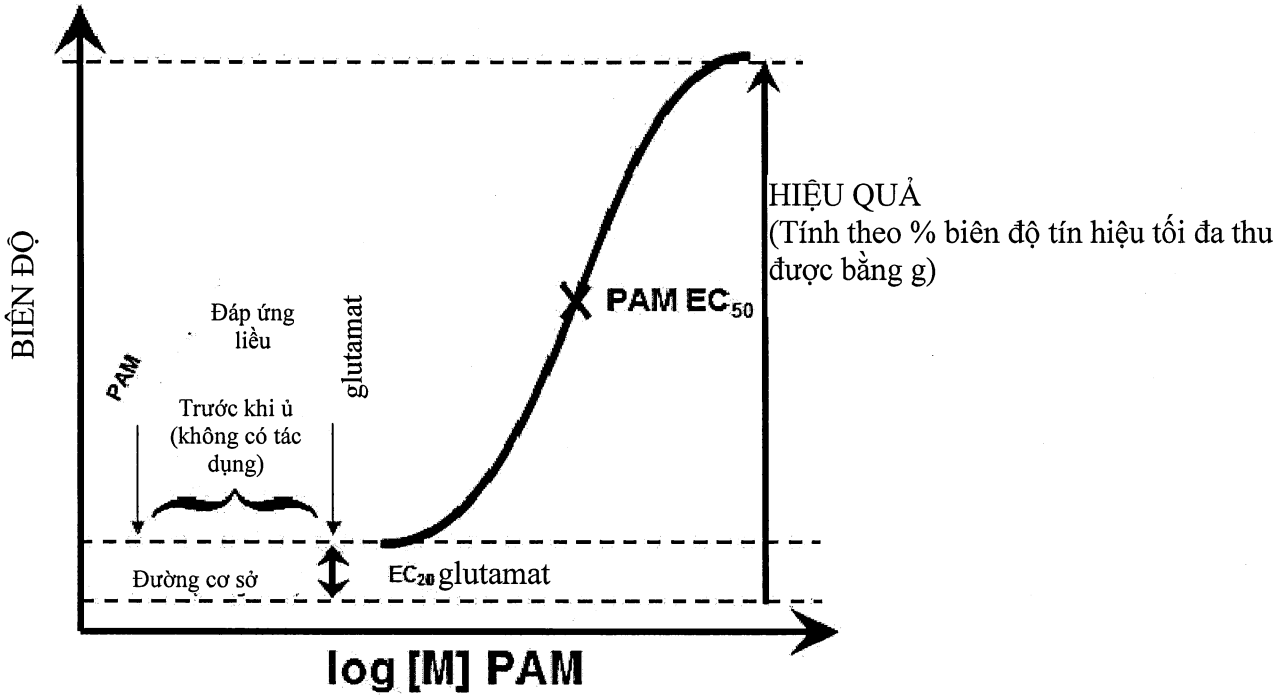


I

và, nếu muốn, chuyển hóa hợp chất thu được thành các muối cộng axit dược dụng.

9. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức I theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 và các tá dược dược dụng.

Fig.1


BIÊN ĐỘ
HIỆU QUẢ
(Tính theo % biên độ tín hiệu tối đa thu được bằng g)
PAM EC50
Đáp ứng liều
PAM
glutamat
Trước khi ủ
(không có tác dụng)
Đường cơ sở
EC20 glutamat
log [M] PAM