



(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)



1-0028393

(51)⁷ C07D 487/04; A61K 31/4985; A61P
25/00

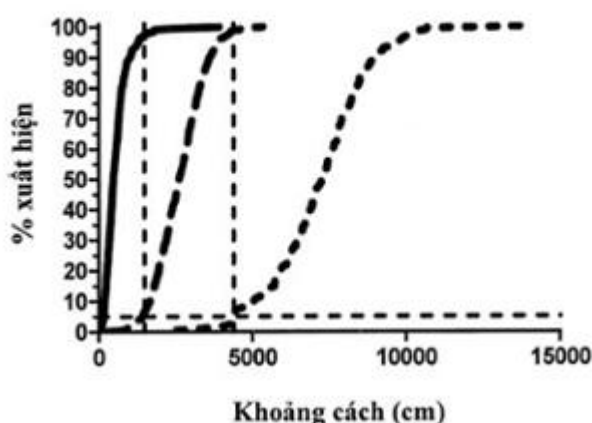
(13) B

- (21) 1-2015-04652 (22) 03/06/2014
(86) PCT/EP2014/061478 03/06/2014 (87) WO 2014/195311 11/12/2014
(30) 13170447.0 04/06/2013 EP; 13173939.3 27/06/2013 EP; 14166450.8 29/04/2014 EP
(45) 25/05/2021 398 (43) 25/03/2016 336A
(73) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium
(72) VAN GOOL, Michiel, Luc, Maria (BE); ALONSO-DE DIEGO, Sergio-Alvar (ES);
CID-NÚÑEZ, José, Maria (ES); DELGADO-GONZÁLEZ, Óscar (ES); DECORTE,
Annelies, Marie, Antonius (BE); MACDONALD, Gregor, James (BE); MEGENS,
Antonius, Adrianus, Hendrikus, Petrus (NL); TRABANCO-SUÁREZ, Andrés,
Avelino (ES); GARCÍA-MOLINA, Aránzazu (ES); ANDRÉS-GIL, José, Ignacio
(ES).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT 6,7-DIHYDROPYRAZOLO[1,5-A]PYRAZIN-4(5H)-ON LÀM CHẤT
ĐIỀU BIẾN ÂM LIÊN KẾT KHÁC VỊ TRÍ HOẠT TÍNH CỦA THỤ THỂ
MGLUR2, ĐƯỢC PHÂM CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ
CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on dùng làm
chất điều biến âm liên kết khác vị trí hoạt tính (NAM) của thụ thể glutamat hướng chuyên
hóa subtyp 2 (“mGluR2”). Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này, và quy
trình điều chế hợp chất và dược phẩm này.

Dung môi: Phân bố tần suất



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on mới làm chất điều biến âm liên kết khác vị trí hoạt tính (negative allosteric modulator-NAM) của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa subtyp 2 (“mGluR2”). Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm chứa hợp chất này, và quy trình điều chế hợp chất và được phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hệ glutamat (glutamatergic) trong hệ thần kinh trung ương (CNS) là một trong những hệ chất dẫn truyền thần kinh đóng vai trò chủ chốt trong một số chức năng của não. Các thụ thể glutamat hướng chuyển hóa (mGluR) thuộc họ gắn kết protein G, và cho đến nay tám subtyp khác nhau đã được nhận diện, tám subtyp này được phân bố đến các vùng khác nhau của não (Ferraguti & Shigemoto, Cell & Tissue Research, 326:483-504, 2006). Các mGluR tham gia vào quá trình điều biến sự dẫn truyền sinap và tính dễ bị kích thích thần kinh trong CNS bởi liên kết của glutamat. Điều này sẽ hoạt hóa các thụ thể để gắn các đối tác dẫn truyền tín hiệu nội bào, dẫn đến các biến cố tế bào (Niswender & Conn, Annual Review of Pharmacology & Toxicology 50:295-322, 2010).

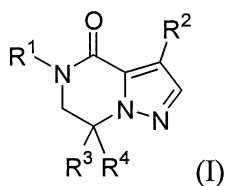
Các mGluR được chia tiếp thành ba nhóm nhỏ dựa vào các tính chất dược lý và cấu trúc của chúng: nhóm-I (mGluR1 và mGluR5), nhóm-II (mGluR2 và mGluR3) và nhóm-III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 và mGluR8). Các phối tử nhóm-II, cả điều biến cùng vị trí hoạt tính (orthosteric) và điều biến khác vị trí hoạt tính (allosteric), đều được xem là có tiềm năng hữu ích trong việc điều trị nhiều rối loạn thần kinh khác nhau, gồm chứng rối loạn tâm thần, các rối loạn tâm trạng, bệnh Alzheimer và các suy giảm nhận thức hoặc trí nhớ. Điều này phù hợp với sự khu trú ban đầu của chúng trong các vùng của não như vỏ não, vùng hải mã và thể vân (Ferraguti & Shigemoto, Cell & Tissue Research 326:483-504, 2006). Các chất đối kháng và chất điều biến âm liên kết khác vị trí hoạt tính cụ thể được báo cáo là có tiềm năng trong việc điều trị các rối loạn tâm trạng

và rối loạn chức năng nhận thức hoặc trí nhớ. Điều này được dựa trên các phát hiện với chất đối kháng và chất điều biến âm liên kết khác vị trí hoạt tính của thụ thể nhóm-II được thử nghiệm ở các động vật trong phòng thí nghiệm được đưa qua một khoảng các điều kiện thử nghiệm được cho là liên quan đến các hội chứng lâm sàng này (Goeldner et al, *Neuropharmacology* 64:337-346, 2013). Các thử nghiệm lâm sàng, ví dụ, đang thực hiện với chất đối kháng mGluR2/3 RO4995819 (F. Hoffmann-La Roche Ltd.) trong liệu pháp kết hợp ở các bệnh nhân mắc rối loạn trầm cảm (major depressive disorder) có đáp ứng không đầy đủ với phương pháp điều trị chống trầm cảm đang thực hiện (ClinicalTrials.gov Identifier NCT01457677, được tìm kiếm ngày 19/2/2014). WO 2013066736 (Merck Sharp & Dohme Corp.) mô tả các hợp chất quinolin carboxamit và quinolin carbonitril dưới dạng NAM của mGluR2. WO2013174822 (Domain therapeutics) mô tả 4H-pyrazolo[1,5a]quinazolin-5-on và 4H-pyrol[1,2-a]quinazolin-5-on và hoạt tính mGluR2 NAM in vitro của nó. WO 2014064028 (F. Hoffman-La Roche AG) bộc lộ việc lựa chọn chất điều biến âm liên kết khác vị trí hoạt tính của mGlu2/3 và sử dụng hiệu quả chúng trong việc điều trị chứng rối loạn phổ tự kỷ (Autistic Spectrum Disorder - ASD).

Các thụ thể nhóm-II được định vị chủ yếu trên các đầu cuối của dây thần kinh tiền sinap ở đó chúng gây ra vòng phản hồi âm để giải phóng glutamat vào khớp thần kinh (Kelmendi et al, *Primary Psychiatry* 13:80-86, 2006). Do đó, sự ức chế chức năng của các thụ thể này bởi các chất đối kháng hoặc chất điều biến âm liên kết khác vị trí hoạt tính làm tăng sự kìm hãm giải phóng glutamat, dẫn đến sự dẫn truyền tín hiệu thần kinh được tăng cường. Tác dụng này được tin là làm cơ sở cho các tác dụng giống như chống trầm cảm và tiền nhận thức được quan sát ở các loại tiền lâm sàng với chất ức chế thụ thể nhóm-II. Ngoài ra, việc điều trị cho chuột nhắt bằng chất đối kháng liên kết cùng vị trí hoạt tính nhóm-II được cho thấy là làm tăng cường sự truyền tín hiệu bởi yếu tố tăng trưởng như yếu tố dinh dưỡng thần kinh có nguồn gốc từ não (brain derived neurotrophic factor - BDNF) (Koike et al, *Behavioural Brain Research* 238:48-52, 2013). Vì BDNF và các yếu tố tăng trưởng khác được cho thấy là có liên quan mật thiết đến việc điều tiết tính mềm dẻo sinap, cơ chế này có khả năng góp phần vào cả đặc tính chống trầm cảm và tiền nhận thức của các hợp chất này. Do đó, việc ức chế các mGluR của họ thụ thể nhóm-II được xem là biểu thị cơ chế trị liệu tiềm năng đối với các rối loạn thần kinh, bao gồm chứng trầm cảm và rối loạn chức năng nhận thức hoặc trí nhớ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất 6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on có công thức (I):

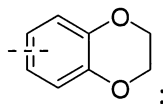


và dạng đồng phân lập thể của nó,

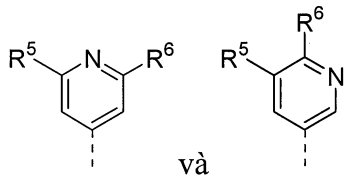
trong đó:

R¹ là phenyl hoặc 2-pyridinyl, mỗi gốc tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halo, C₁₋₄alkyl, mono- hoặc poly-haloC₁₋₄alkyl, -O-C₁₋₄alkyl, -C₁₋₄alkyl-O-C₁₋₄alkyl, mono- hoặc poly-haloC₁₋₄alkyloxy, -C₁₋₄alkyl-OH, C₁₋₄alkylthio, mono- hoặc poly-haloC₁₋₄alkylthio, xyano, C₃₋₇xycloalkyl

tùy ý được thế bằng triflometyl, và -SF₅; hoặc là



R² được chọn từ:



trong đó mỗi R⁵ và R⁶ độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, halo, xyano, C₁₋₄alkyl, -C₁₋₄alkyl-OH, C₃₋₇xycloalkyl, mono- hoặc poly-haloC₁₋₄alkyl, -C₁₋₄alkyl-O-C₁₋₄alkyl, -O-C₁₋₄alkyl, mono- hoặc poly-haloC₁₋₄alkyloxy, 1-axetylazetidin-3-yl, và NR'R'';

trong đó R' được chọn từ hydro và C₁₋₄alkyl;

R'' được chọn từ hydro và C₁₋₄alkyl; hoặc

R' và R'' cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm dị vòng được chọn từ nhóm gồm 1-azetidiny, 1-pyrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-piperazinyl, và 4-morpholinyl; trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm dị vòng này có thể tùy ý được thế bằng phần tử thế được chọn từ halo, hydroxyl, C₁₋₄alkyl, mono- hoặc poly-haloC₁₋₄alkyl, và -(CO)C₁₋₄alkyl;

R^3 được chọn từ hydro và $C_{1-4}alkyl$;

R^4 được chọn từ nhóm gồm hydro, $C_{1-4}alkyl$, mono- hoặc poly-halo $C_{1-4}alkyl$, $-C_{1-4}alkyl-O-C_{1-4}alkyl$, và $-C_{1-4}alkyl-OH$;

và N-oxit, và muối được dụng và solvat của nó.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I) và chất mang hoặc tá dược được dụng.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) để sử dụng làm thuốc, và đến hợp chất có công thức (I) để sử dụng trong điều trị hoặc trong ngăn ngừa các tình trạng bệnh hoặc bệnh ở hệ thần kinh trung ương được chọn từ các rối loạn tâm trạng; tình trạng mê sảng, chứng mất trí, các rối loạn mất trí và các rối loạn nhận thức khác; các rối loạn thường được chẩn đoán đầu tiên ở thời kỳ trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ, trẻ vị thành niên; các rối loạn liên quan đến việc lạm dụng chất; bệnh tâm thần phân liệt và các rối loạn tâm thần khác; các rối loạn thể chất; và rối loạn ngủ lịm.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) kết hợp với dược chất bổ sung để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa các tình trạng bệnh hoặc bệnh ở hệ thần kinh trung ương được chọn từ các rối loạn tâm trạng; tình trạng mê sảng, chứng mất trí, các rối loạn mất trí và các rối loạn nhận thức khác; các rối loạn thường được chẩn đoán đầu tiên ở thời kỳ trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ, trẻ vị thành niên; các rối loạn liên quan đến việc lạm dụng chất; bệnh tâm thần phân liệt và các rối loạn tâm thần khác; các rối loạn thể chất; và rối loạn ngủ lịm.

Hơn thế nữa, sáng chế còn đề cập đến quy trình bào chế dược phẩm theo sáng chế, đặc trưng ở chỗ chất mang dược dụng được trộn kỹ với lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I).

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn hệ thần kinh trung ương được chọn từ các rối loạn tâm trạng; tình trạng mê sảng, chứng mất trí, các rối loạn mất trí và các rối loạn nhận thức khác; các rối loạn thường được chẩn đoán đầu tiên ở thời kỳ trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ, trẻ vị thành niên; các rối loạn liên quan đến việc lạm dụng chất; bệnh tâm thần phân liệt và các rối loạn tâm thần khác; các rối loạn thể chất; và rối loạn ngủ lịm, phương pháp bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I) hoặc lượng hữu hiệu trị liệu của

được phẩm theo sáng chế.

Sáng chế còn đề cập đến sản phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và dược chất bổ sung, dưới dạng chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt trong điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh hoặc bệnh ở hệ thần kinh trung ương được chọn từ các rối loạn tâm trạng; tình trạng mê sảng, chứng mất trí, các rối loạn mất trí và các rối loạn nhận thức khác; các rối loạn thường được chẩn đoán đầu tiên ở thời kỳ trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ, trẻ vị thành niên; các rối loạn liên quan đến việc lạm dụng chất; bệnh tâm thần phân liệt và các rối loạn tâm thần khác; các rối loạn thể chất; và rối loạn ngủ lịm.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện các phân bố tần suất theo quãng đường đi thu được trong chuỗi lịch sử của các con chuột đối chứng được điều trị trước bằng dung môi. Ở Fig. 1, — tương ứng với scopolamin + JNJ 42153605; - - - tương ứng với một mình scopolamin; và — — — tương ứng với không có thử thách nào.

Fig. 2 thể hiện tác dụng của hợp chất số 1 (mg/kg p.o., 4 giờ trước thử nghiệm) ở các lần khảo sát nhánh mới so với nhánh quen thuộc đối với chuột trong điều kiện không có mặt hoặc có mặt PCP (0 (= chất dẫn thuốc) hoặc 0,75 mg/kg s.c., 0,5 giờ trước thử nghiệm) trong mê cung chữ V. Dữ liệu được báo cáo ở dạng giá trị trung bình $\pm$ SEM, $n = 12$ con/nhóm; ANOVA với kiểm định LSD-post hoc, p với nhánh quen thuộc: *** $p < 0,001$, * $< 0,05$.

Fig. 3 thể hiện tương tác của hợp chất số 1 với reserpin ở chuột. Được chỉ ra là tác dụng lên đường kính con người trước khi sử dụng reserpin (Fig. 3a) và sự đảo ngược chứng sa mí mắt do reserpin gây ra (Fig. 3b), chứng thu hẹp đồng tử (Fig. 3c) và sự giảm đau (Fig. 3d) được xác định 1 giờ sau khi đưa hợp chất số 1 vào qua đường s.c. (đồ thị bên trái), 1 giờ sau khi đưa hợp chất số 1 vào qua đường p.o. (đồ thị ở giữa) và 4 giờ sau khi đưa hợp chất số 1 vào qua đường p.o. (đồ thị bên phải).

Fig. 4 minh họa việc đặt lớp não vùng hải mã vào trong giếng chứa chip sinh học MEA, với 60 x điện cực đầu 3D (các dấu chấm đen). Các vết thể hiện điện thế được ghi nhận ở mỗi điện cực (Fig. 4a), và các vết fEPSP bị bắt giữ của các xung ghép cặp được tách sau 30 ms (Fig. 4b). Chế phẩm được đổ ngập dịch não tủy nhân tạo (ACSF). (3D = ba chiều; fEPSP = field excitatory postsynaptic potentials (điện thế sau sinap kích thích trường); MEA = micro-electrode array (mảng vi điện cực); ms = mili giây).

Fig. 5 thể hiện cách hợp chất số 1 khôi phục fEPSP bị giảm bởi LY-354740 1 μ M trong vùng hồi răng của các lớp não vùng hải mã của chuột. Fig. 5a: độ lớn fEPSP (% đường cơ sở) được thể hiện sau khi sử dụng LY-354740 (1 μ M), sau đó là hợp chất số 1 (10 μ M), và sau đó sử dụng chất đối kháng mGlu2 LY-341495, và cuối cùng là rửa trôi. Ở cuối các thử nghiệm, chất đối kháng AMPA CNQX (6-xyano-7-nitroquinoxalin-2,3-dion, 50 μ M) và axit kynurenic (1 mM) được bổ sung làm đối chứng để chặn fEPSP được điều tiết bởi glutamat. Fig. 5b: các thử nghiệm tương tự như được thể hiện trên Fig. 5a, nhưng biểu diễn các kết quả PPR. Thanh sai số biểu diễn giá trị SEM của 17 lớp độc lập từ 4 con chuột SD. (ACSF = artificial cerebrospinal fluid (dịch não tủy nhân tạo); fEPSP = field excitatory postsynaptic potential (điện thế sau sinap kích thích trường); PPR = paired-pulse ratio (tỷ lệ xung ghép cặp); SEM = standard error of the mean (sai số chuẩn của giá trị trung bình)).

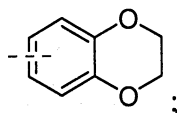
Fig. 6 thể hiện cách hợp chất số 1 tạo thuận lợi cho việc tăng tiềm lực dài hạn trong vùng hồi răng của lớp não vùng hải mã của chuột. Việc giám sát đáp ứng sau sinap trong 80 phút cho thấy sự cảm ứng LTP sau kích thích theta yếu (ở 30 phút).

Fig. 6a: fEPSP trong đáp ứng với kích thích theta yếu dưới các điều kiện đối chứng (chất dẫn thuốc: vòng tròn mở) và sau khi sử dụng hợp chất số 1 nồng độ 10 μ M (vòng tròn liền). Fig. 6b: PTP và LTP dưới các điều kiện đối chứng và sau khi sử dụng hợp chất số 1 nồng độ 10 μ M. Các thanh sai số biểu thị SEM của 22 lớp độc lập từ 4 con chuột SD. LTP = tăng tiềm lực dài hạn; NAM = chất điều biến âm liên kết khác vị trí hoạt tính; PTP = tăng tiềm lực sau theta; SEM = sai số tiêu chuẩn của giá trị trung bình.

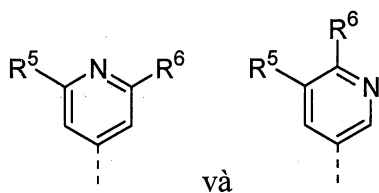
Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập cụ thể đến hợp chất có công thức (I) như được nêu ở trên, và dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó

R¹ là phenyl hoặc 2-pyridinyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halo, C₁₋₄alkyl, mono- hoặc poly-haloC₁₋₄alkyl, -O-C₁₋₄alkyl, -C₁₋₄alkyl-O-C₁₋₄alkyl, mono- hoặc polyhaloC₁₋₄alkyloxy, -C₁₋₄alkyl-OH, mono- hoặc poly-haloC₁₋₄alkylthio, xyano, và -SF₅; hoặc là



R^2 được chọn từ



trong đó mỗi R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, halo, xyano, C_{1-4} alkyl, $-C_{1-4}$ alkyl-OH, C_{3-7} xycloalkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyl, $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyloxy, và $NR'R''$;

trong đó R' được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl;

R'' được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl; hoặc

R' và R'' cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm dị vòng được chọn từ nhóm gồm 1-azetidiny, 1-pyrrolidiny, và 1-piperidiny; trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm dị vòng này có thể tùy ý được thế bằng phân tử thế halo;

R^3 được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl;

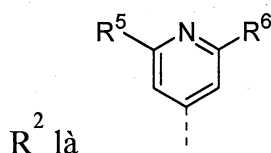
R^4 được chọn từ nhóm gồm hydro, C_{1-4} alkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyl, $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl, và $-C_{1-4}$ alkyl-OH;

và N-oxit, và muối được dụng và solvat của nó.

Theo phương án bổ sung, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được nêu ở trên, và dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó

R^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halo, C_{1-4} alkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl, $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyloxy, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkylthio, xyano, và $-SF_5$;

hoặc 2-pyridiny tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halo, C_{1-4} alkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyl, và $-O-C_{1-4}$ alkyl;



trong đó mỗi R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, halo, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl, mono- hoặc polyhalo C_{1-4} alkyloxy, và $NR'R''$;

trong đó R' được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl;

R'' được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl; hoặc

R' và R'' cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm dị vòng được chọn từ nhóm gồm 1-azetidiny, 1-pyrolidinyl, và 1-piperidinyl; trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm dị vòng này có thể tùy ý được thế bằng phần tử thế halo;

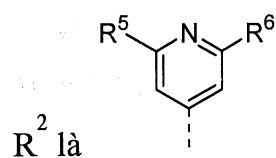
R^3 được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl;

R^4 được chọn từ nhóm gồm C_{1-4} alkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyl, và $-C_{1-4}$ alkyl- $O-C_{1-4}$ alkyl; cụ thể $>CR^3R^4$ được chọn từ nhóm gồm $>CH(CH_3)$, $>CH(CH_2CH_3)$, $>CH(CH_2F)$, và $>CH(CH_2OCH_3)$;

và N-oxit, và muối được dụng và solvat của nó.

Theo phương án bổ sung, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được nêu ở trên, và dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó R^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halo, C_{1-4} alkyl, poly-halo C_{1-4} alkyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl, $-C_{1-4}$ alkyl- $O-C_{1-4}$ alkyl, poly-halo C_{1-4} alkyloxy, poly-halo C_{1-4} alkylthio, xyano, và $-SF_5$;

hoặc 2-pyridinyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halo, C_{1-4} alkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyl, và $-O-C_{1-4}$ alkyl;



trong đó mỗi R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, xyano, C_{1-4} alkyl, poly-halo C_{1-4} alkyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl, và $NR'R''$;

trong đó R' được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl;

R'' là C_{1-4} alkyl; hoặc

R' và R'' cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành 1-azetidinyl;

R^3 được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl;

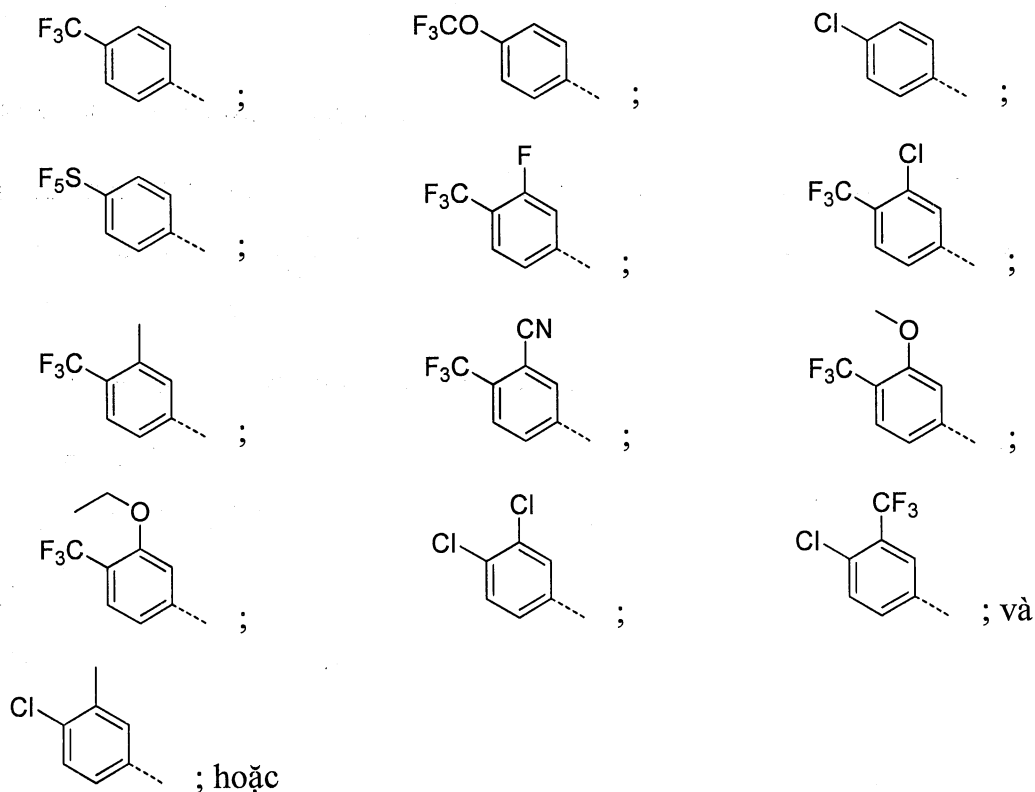
R^4 được chọn từ nhóm gồm C_{1-4} alkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyl, và $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl; cụ thể $>CR^3R^4$ được chọn từ nhóm gồm $>CH(CH_3)$, $>CH(CH_2CH_3)$, $>CH(CH_2F)$, và $>CH(CH_2OCH_3)$;

và N-oxit, và muối được dụng và solvat của nó.

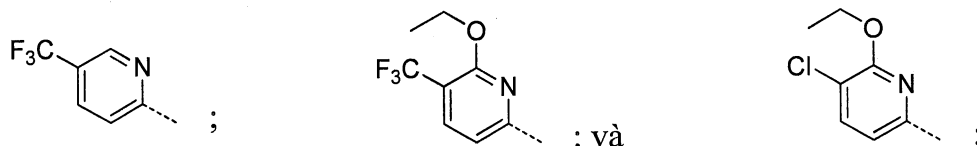
Theo phương án bổ sung, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được nêu ở trên, và dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó

R^1 được chọn từ

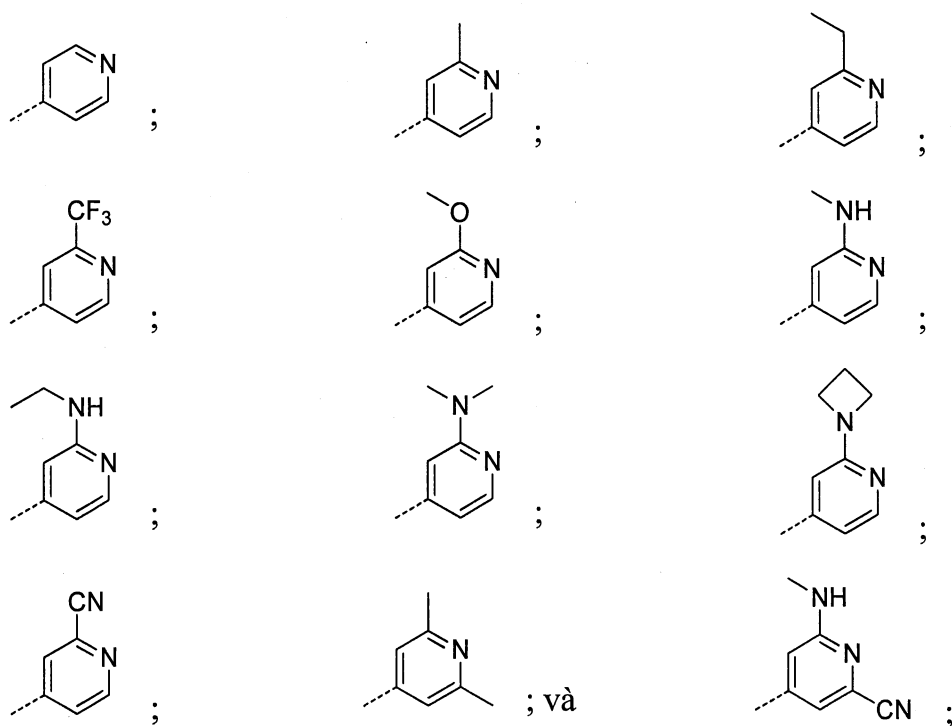
(a) phenyl được thể được chọn từ nhóm gồm



(b) 2-pyridinyl được thể được chọn từ nhóm gồm



R^2 được chọn từ nhóm



R^3 được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl;

R^4 được chọn từ nhóm C_{1-4} alkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyl, và $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl; cụ thể $>CR^3R^4$ được chọn từ nhóm gồm $>CH(CH_3)$, $>CH(CH_2CH_3)$, $>CH(CH_2F)$, và $>CH(CH_2OCH_3)$;

và N-oxit, và muối được dụng và solvat của nó.

Theo phương án bổ sung, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ nhóm gồm

(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-[3-Etoxy-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(4-Clophenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-[3-Metoxi-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-pyridin-4-yl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

- (7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(3,4-Diclophenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-[6-Etoxy-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(pentafluor-sulfanyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[3-metyl-4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-3-(2,6-Dimetylpyridin-4-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-[3-Clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-[3-Flo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-[4-Clo-3-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- 5-[(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5a]pyrazin-5(4H)-yl]-2-(triflometyl)benzonitril;
- (7S)-3-(2-Metoxypyridin-4-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-3-(2-Etylpyridin-4-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-[3-Clo-4-(triflometyl)phenyl]-3-(2,6-dimetylpyridin-4-yl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(3,4-Diclophenyl)-3-(2,6-dimetylpyridin-4-yl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

- (7S)-3-[2-(Etylamino)pyridin-4-yl]-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometoxy)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-3-[2-(Dimetylamino)pyridin-4-yl]-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(5-Clo-6-etoxypyridin-2-yl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-7-Metyl-3-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(3,4-Diclophenyl)-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-{4-[(triflometyl)sulfanyl]phenyl}-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- 4-{(7S)-7-Metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl}pyridin-2-carbonitril;
- (7S)-5-[3-Clo-4-(triflometyl)phenyl]-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-[3-Clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-3-(2-Azetidin-1-ylpyridin-4-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-7-Metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-3-[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- 4-{(7S)-5-[3-Clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-4,5,6,7--tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl}-6-(metylamino)pyridin-2-carbonitril;
- (7S)-3-(2-Metoxypyridin-4-yl)-5-[3-metoxy-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-[3-Flo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on; và

(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

và N-oxit, và muối được dụng và solvat của nó.

Theo phương án bổ sung, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ nhóm gồm

(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on, hoặc muối hydroclorua, hoặc muối sulfat, hoặc muối metansulfonat, hoặc muối maleat của nó;

(7S)-5-[3-Etoxy-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(4-Clophenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-

a]pyrazin-4(5H)-on hoặc muối hydroclorua của nó;

(7S)-5-[3-Metoxi-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on hoặc muối hydroclorua của nó;

(7S)-7-Metyl-3-pyridin-4-yl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-

a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3,4-Diclophenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-

a]pyrazin-4(5H)-on hoặc muối hydroclorua của nó;

(7S)-5-[6-Etoxy-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(pentafluor- λ^6 -sulfanyl)phenyl]-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[3-metyl-4-(triflometyl)phenyl]-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on hoặc muối hydroclorua của nó;

(7S)-3-(2,6-Dimetylpyridin-4-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

- (7S)-5-[3-Clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-[3-Flo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-[4-Clo-3-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- 5-[(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5a]pyrazin-5(4H)-yl]-2-(triflometyl)benzonitril;
- (7S)-3-(2-Metoxypyridin-4-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-3-(2-Etylpyridin-4-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-[3-Clo-4-(triflometyl)phenyl]-3-(2,6-dimetylpyridin-4-yl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(3,4-Diclophenyl)-3-(2,6-dimetylpyridin-4-yl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-3-[2-(Etylamino)pyridin-4-yl]-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometoxy)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-3-[2-(Dimetylamino)pyridin-4-yl]-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(5-Clo-6-etoxypyridin-2-yl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-7-Metyl-3-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(3,4-Diclophenyl)-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-{4-[(triflometyl)sulfanyl]phenyl}-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on hoặc muối hydroclorua của nó;

4-{(7S)-7-Metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl}pyridin-2-carbonitril;

(7S)-5-[3-Clo-4-(triflometyl)phenyl]-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-[3-Clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-3-(2-Azetidin-1-ylpyridin-4-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-3-[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

4-{(7S)-5-[3-Clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl}-6-(metylamino)pyridin-2-carbonitril;

(7S)-3-(2-Metoxypyridin-4-yl)-5-[3-metoxi-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

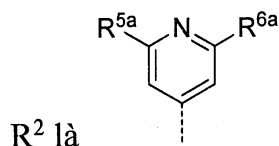
(7S)-5-[3-Flo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on; và

(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on.

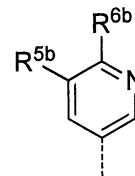
Theo phương án bổ sung, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được nêu ở trên, và dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó

R¹ là phenyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halo, C₁₋₄alkyl, poly-haloC₁₋₄alkyl, -O-C₁₋₄alkyl, -C₁₋₄alkyl-OH và xyano; hoặc

2-pyridinyl, được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halo, poly-haloC₁₋₄alkyl, và -O-C₁₋₄alkyl;



trong đó R^{5a} được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl, và R^{6a} được chọn từ nhóm gồm hydro, C_{1-4} alkyl, $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl, $-OC_{1-4}$ alkyl, và $-C_{1-4}$ alkyl-OH; hoặc



trong đó một trong số R^{5b} và R^{6b} là hydro, và R^{5b} hoặc R^{6b} còn lại là C_{1-4} alkyl;

R^3 được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl;

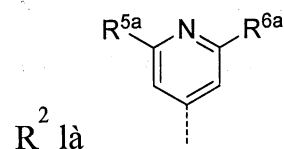
R^4 được chọn từ nhóm gồm hydro, C_{1-4} alkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyl, và $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl; cụ thể $>CR^3R^4$ được chọn từ nhóm gồm $>CH_2$, $>CH(CH_3)$, $>CH(CH_2CH_3)$, $>CH(CH_2F)$, $>CH(CH_2OCH_3)$ và $>C(CH_3)_2$;

và N-oxit, và muối được dụng và solvat của nó.

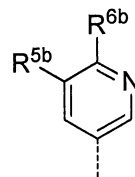
Theo phương án bổ sung, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được nêu ở trên, và dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó

R^1 là phenyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm flo, clo, metyl, CF_3 , $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, xyano, $-CH(CH_3)(OH)$; hoặc

2-pyridinyl, được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm flo, clo, CF_3 , và $-O-CH_2CH_3$;



trong đó R^{5a} được chọn từ hydro và metyl, và R^{6a} được chọn từ nhóm gồm hydro, metyl, $-CH_2-O-CH_3$, $-O-CH_3$, và $-CH_2-OH$; hoặc



trong đó một trong số R^{5b} và R^{6b} là hydro, và R^{5b} hoặc R^{6b} còn lại là metyl;

R^3 được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl;

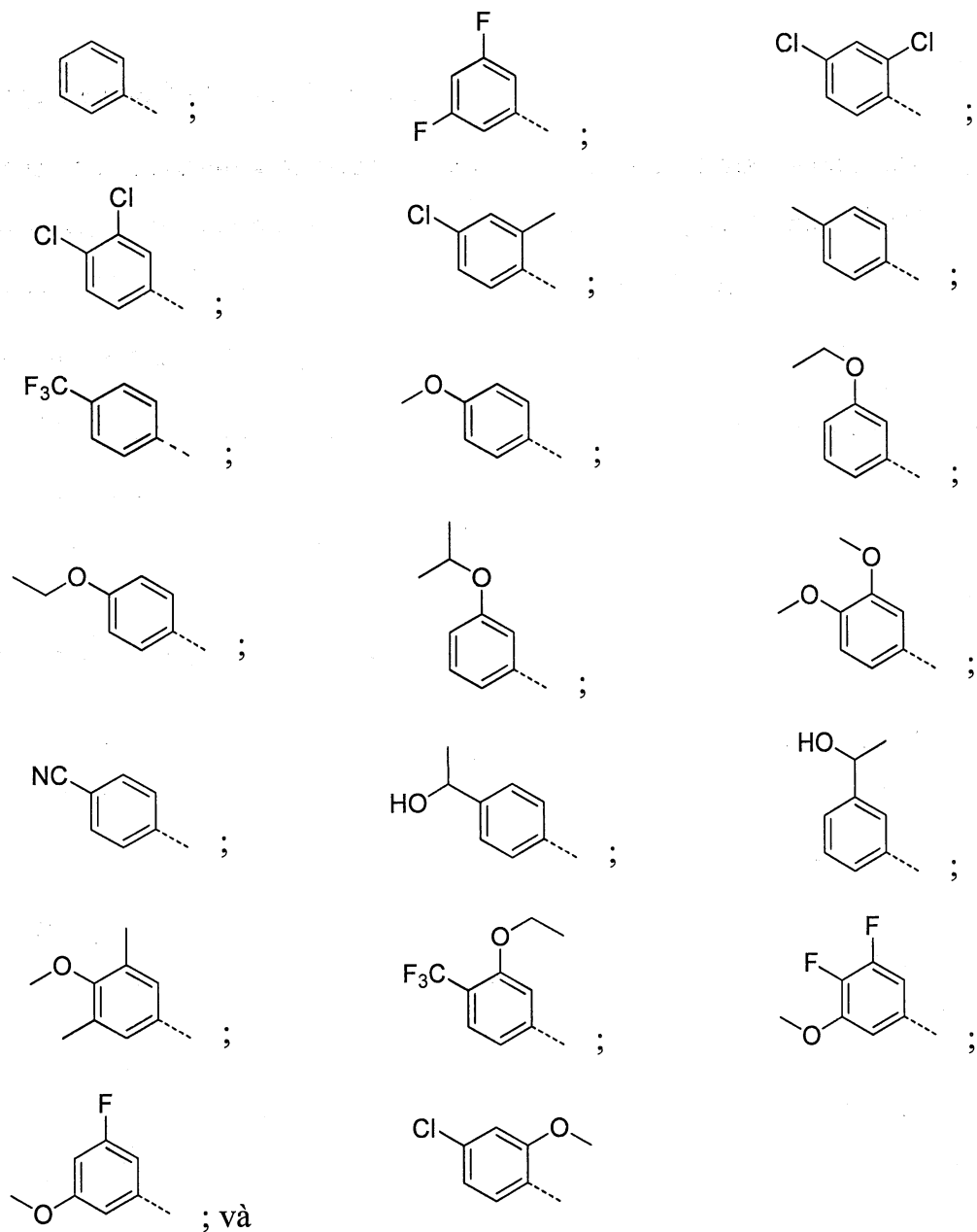
R^4 được chọn từ nhóm gồm hydro, C_{1-4} alkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyl, và $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl; cụ thể $>CR^3R^4$ được chọn từ nhóm gồm $>CH_2$, $>CH(CH_3)$, $>CH(CH_2CH_3)$, $>CH(CH_2F)$, $>CH(CH_2OCH_3)$ và $>C(CH_3)_2$;

và N-oxit, và muối được dụng và solvat của nó.

Theo phương án bổ sung, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được nêu ở trên, và dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó

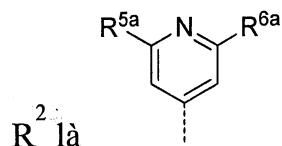
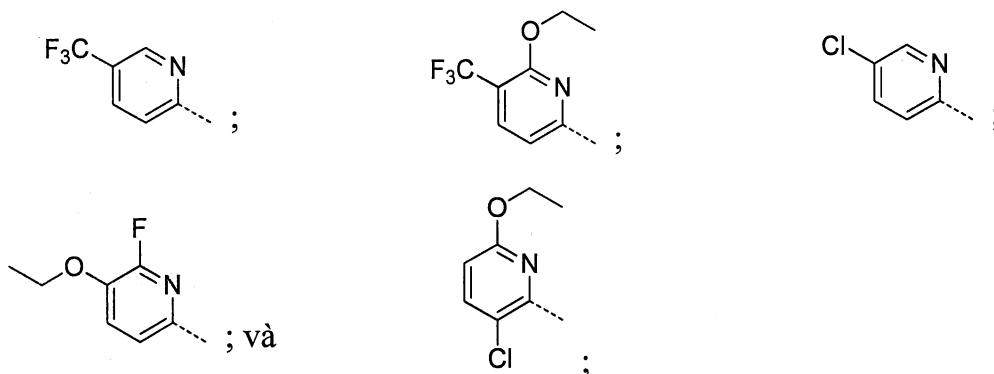
R^1 là

(a) phần tử thể phenyl được chọn từ nhóm gồm

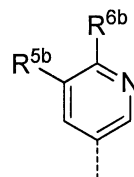


hoặc

(b) phần tử thế 2-pyridinyl được chọn từ nhóm gồm



trong đó R^{5a} được chọn từ hydro và metyl, và R^{6a} được chọn từ nhóm gồm hydro, metyl,



-CH₂-O-CH₃, -O-CH₃, và -CH₂-OH; hoặc

trong đó một trong số R^{5b} và R^{6b} là hydro, và R^{5b} hoặc R^{6b} còn lại là metyl;

R^3 được chọn từ hydro và C₁₋₄alkyl;

R^4 được chọn từ nhóm gồm hydro, C₁₋₄alkyl, mono- hoặc poly-haloC₁₋₄alkyl, và-C₁₋₄alkyl-O-C₁₋₄alkyl; cụ thể $>CR^3R^4$ được chọn từ nhóm gồm $>CH_2$, $>CH(CH_3)$, $>CH(CH_2CH_3)$, $>CH(CH_2F)$, $>CH(CH_2OCH_3)$ và $>C(CH_3)_2$;

và N-oxit, và muối được dụng và solvat của nó.

Theo phương án bổ sung, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ nhóm gồm
 (7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
 (7S)-7-Metyl-3-pyridin-4-yl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-3-[2-(Metoxymetyl)pyridin-4-yl]-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-(5-metylpyridin-3-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7R)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7R)-5-[3-Etoxy-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

5-[3-Etoxy-4-(triflometyl)phenyl]-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(4-Metoxy-3,5-dimetylphenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(4-Metoxyphenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

3-(2-Metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3,4-Dimetoxiphenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-3-(2-Metoxypyridin-4-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-5-(4-metylphenyl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-5-[3-(1-metyletoxy)phenyl]-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

4-[(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-5(4H)-yl]benzonitril;

(7S)-5-(4-Etoxyphenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-

a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3,5-Diflophenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3-Etoxyphenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3,4-Diflo-5-metoxiophenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3-Flo-5-metoxiophenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-[4-(1-Hydroxyetyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7R)-5-(3,4-Diclophenyl)-7-(flometyl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7R)-5-(3,4-Diclophenyl)-7-(metoxymetyl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3,4-Diclophenyl)-3-[2-(hydroxymetyl)pyridin-4-yl]-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7R)-7-Etyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-[3-(1-Hydroxyetyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(4-Clo-2-metoxiophenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(2,4-Diclophenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

7,7-Dimetyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(4-Clo-2-metylphenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(5-Clopyridin-2-yl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-pyridin-4-yl-5-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(5-Etoxy-6-flopyridin-2-yl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-3-(2,6-Dimetylpyridin-4-yl)-7-metyl-5-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3-Clo-6-etoxypyridin-2-yl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on; và

(7S)-5-[6-Etoxy-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

và N-oxit, và muối được dụng và solvat của nó.

Theo phương án bổ sung, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ nhóm gồm

(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on, hoặc muối hydroclorua, hoặc muối sulfat, hoặc muối metansulfonat, hoặc muối maleat của nó;

(7S)-7-Metyl-3-pyridin-4-yl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-3-[2-(Metoxymetyl)pyridin-4-yl]-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on hoặc muối hydroclorua của nó;

(7S)-7-Metyl-3-(5-metylpyridin-3-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

- (7R)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7R)-5-[3-Etoxy-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- 5-[3-Etoxy-4-(triflometyl)phenyl]-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(4-Metoxi-3,5-dimetylphenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-7-Metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(4-Metoxi-phenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- 3-(2-Metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(3,4-Dimetoxi-phenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-3-(2-Metoxypyridin-4-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-7-Metyl-5-(4-metylphenyl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-7-Metyl-5-[3-(1-metyloxy)phenyl]-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on hoặc muối hydroclorua của nó;
- 4-[(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5a]pyrazin-5(4H)-yl]benzonitril;
- (7S)-5-(4-Etoxyphenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on hoặc muối hydroclorua của nó;
- (7S)-5-(3,5-Diflophenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(3-Etoxyphenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-

a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3,4-Diflo-5-metoxypheñyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3-Flo-5-metoxypheñyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-[4-(1-Hydroxyetyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7R)-5-(3,4-Diclophenyl)-7-(flometyl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7R)-5-(3,4-Diclophenyl)-7-(metoxymetyl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3,4-Diclophenyl)-3-[2-(hydroxymetyl)pyridin-4-yl]-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7R)-7-Etyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-[3-(1-Hydroxyetyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(4-Clo-2-metoxypheñyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(2,4-Diclophenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

7,7-Dimetyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(4-Clo-2-metylphenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(5-Clopyridin-2-yl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-pyridin-4-yl-5-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(5-Etoxy-6-flopyridin-2-yl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-3-(2,6-Dimetylpyridin-4-yl)-7-metyl-5-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3-Clo-6-etoxypyridin-2-yl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on; và

(7S)-5-[6-Etoxy-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

và muối được dụng và solvat của nó.

Theo phương án bổ sung, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm

(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on, hoặc muối hydroclorua, hoặc muối sulfat, hoặc muối metansulfonat, hoặc muối maleat của nó;

(7S)-7-Metyl-3-pyridin-4-yl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-3-[2-(Metoxymetyl)pyridin-4-yl]-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on hoặc muối hydroclorua của nó;

(7R)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7R)-5-[3-Etoxy-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

5-[3-Etoxy-4-(triflometyl)phenyl]-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-

a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(4-Metoxi-3,5-dimetylphenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(4-Metoxi-phenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

3-(2-Metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3,4-Dimetoxi-phenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-3-(2-Metoxypyridin-4-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-5-[3-(1-metyletoxi)phenyl]-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on hoặc muối hydroclorua của nó;

4-[(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-5(4H)-yl]benzonitril;

(7S)-5-(4-Etoxi-phenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on hoặc muối hydroclorua của nó;

(7S)-5-(3,5-Diflophenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3-Etoxi-phenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3,4-Diflo-5-metoxi-phenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3-Flo-5-metoxi-phenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-[4-(1-Hydroxyetyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

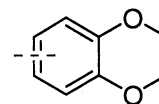
- (7R)-5-(3,4-Diclophenyl)-7-(metoxymetyl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(3,4-Diclophenyl)-3-[2-(hydroxymetyl)pyridin-4-yl]-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-7-Metyl-3-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-[3-(1-Hydroxyetyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(4-Clo-2-metoxypheñyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(2,4-Diclophenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- 7,7-Dimetyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(4-Clo-2-metylphenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(5-Clopyridin-2-yl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-7-Metyl-3-pyridin-4-yl-5-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(5-Etoxy-6-flopyridin-2-yl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-3-(2,6-Dimetylpyridin-4-yl)-7-metyl-5-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(3-Clo-6-etoxypyridin-2-yl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on; và

(7S)-5-[6-Etoxy-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on.

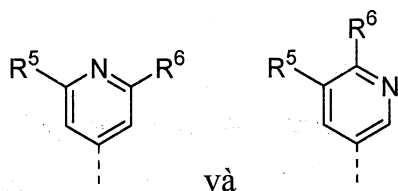
Theo phương án bổ sung, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được nêu ở trên, và dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó

R^1 là phenyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halo, C_{1-4} alkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl,

mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyloxy, xyano và $-SF_5$; hoặc là



R^2 được chọn từ



và

trong đó mỗi R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, C_{1-4} alkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyl, $-C_{1-4}$ alkyl- $O-C_{1-4}$ alkyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl, và $NR'R''$;

trong đó R' được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl;

R'' được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl;

R^3 được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl;

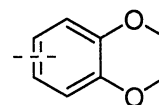
R^4 được chọn từ nhóm gồm hydro, C_{1-4} alkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyl, $-C_{1-4}$ alkyl- $O-C_{1-4}$ alkyl, và $-C_{1-4}$ alkyl-OH;

và muối được dụng và solvat của nó.

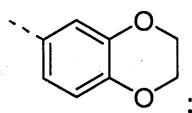
Theo phương án bổ sung, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được nêu ở trên, và dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó

R^1 là phenyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halo, C_{1-4} alkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl,

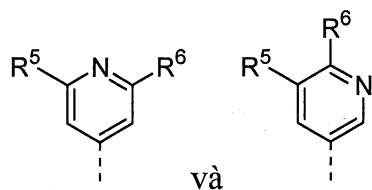
mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyloxy, xyano và $-SF_5$; hoặc là



, cụ thể là



R^2 được chọn từ



trong đó mỗi R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, C_{1-4} alkyl, $-C_{14}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl, và $NR'R''$;

trong đó R' là hydro;

R'' là hydro;

R^3 được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl;

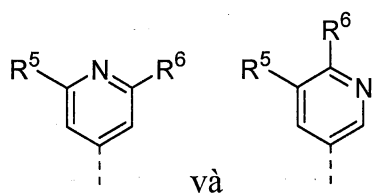
R^4 được chọn từ nhóm gồm hydro và C_{1-4} alkyl;

và muối được dụng và solvat của nó.

Theo phương án bổ sung, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được nêu ở trên, và dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó

R^1 là phenyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế, mỗi phân tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halo, C_{1-4} alkyl, poly-halo C_{1-4} alkyl và $-SF_5$;

R^2 được chọn từ



trong đó mỗi R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, C_{1-4} alkyl và $-O-C_{14}$ alkyl;

R^3 được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl;

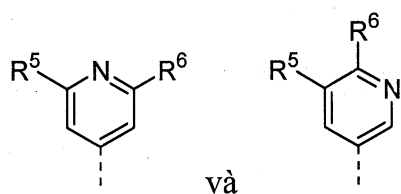
R^4 là hydro;

và muối được dụng và solvat của nó.

Theo phương án bổ sung, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được nêu ở trên, và dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó

R^1 là phenyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế, mỗi phân tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halo, C_{1-4} alkyl, poly-halo C_{1-4} alkyl và $-SF_5$;

R^2 được chọn từ



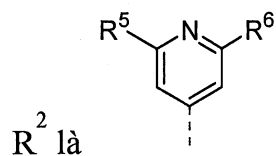
trong đó mỗi R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, C_{1-4} alkyl và $-O-C_{14}$ alkyl;
 R^3 là hydro;

R^4 được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl;

và muối được dụng và solvat của nó.

Theo phương án bổ sung, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được nêu ở trên, và dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó

R^1 là phenyl, được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halo, và poly-halo C_{1-4} alkyl;



trong đó mỗi R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, C_{1-4} alkyl, $-O-C_{14}$ alkyl, và $NR'R''$;

trong đó R' là hydro;

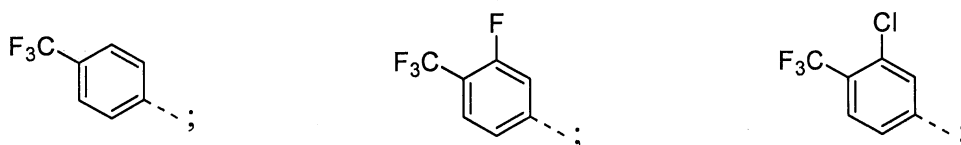
R'' là C_{1-4} alkyl;

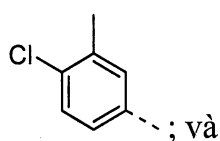
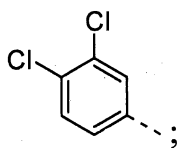
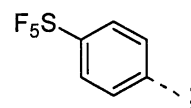
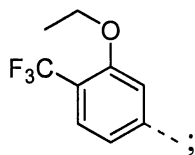
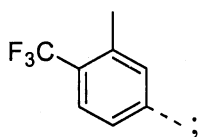
R^3 là hydro;

R^4 là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; cụ thể R^4 là C_{1-4} alkyl;

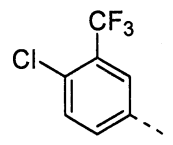
và muối được dụng và solvat của nó.

Theo phương án bổ sung, R^1 được chọn từ nhóm gồm



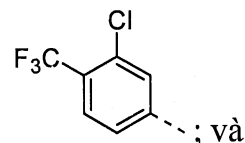
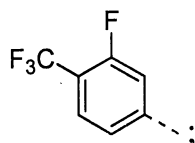
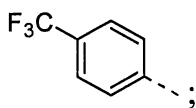


; và

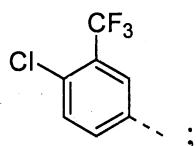


và các biến còn lại là như được nêu trong công thức (I) trong bản mô tả.

Theo phương án bổ sung, R^1 được chọn từ nhóm gồm



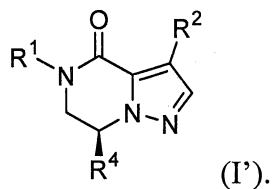
; và



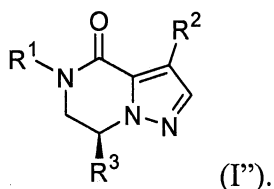
và các biến còn lại là như được nêu trong công thức (I) trong bản mô tả;

và muối được dụng và solvat của nó.

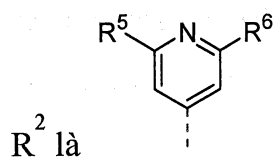
Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được nêu trong bản mô tả, trong đó R^3 là hydro và R^4 là phần tử thế khác hydro có cấu trúc như được mô tả trong công thức (I') dưới đây, trong đó lõi 6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on, R^1 và R^2 nằm trên cùng mặt phẳng hình vẽ và R^4 nhô lên trên mặt phẳng hình vẽ (liên kết được thể hiện bằng hình nêm in đậm), và các biến còn lại là như được nêu trong công thức (I) trong bản mô tả



Vẫn theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được nêu trong bản mô tả trong đó R^4 là hydro và R^3 là phần tử thế khác hydro, ví dụ phần tử thế C_{1-4} alkyl có cấu trúc như được mô tả trong công thức (I'') dưới đây, trong đó lõi 6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on, R^1 và R^2 nằm trên cùng mặt phẳng hình vẽ và R^3 nhô lên trên mặt phẳng hình vẽ (liên kết được thể hiện bằng hình nêm in đậm), và các biến còn lại là như được nêu trong công thức (I) trong bản mô tả



Theo phương án bổ sung, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I') như được nêu ở trên, và dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó R¹ là phenyl, được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halo, và poly-haloC₁₋₄alkyl;



trong đó mỗi R⁵ và R⁶ độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, C₁₋₄alkyl, -O-C₁₋₄alkyl, và NR'R'';

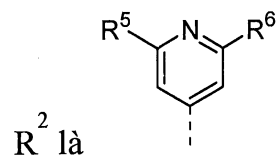
trong đó R' là hydro;

R'' là C₁₋₄alkyl;

R⁴ là hydro hoặc C₁₋₄alkyl; cụ thể R⁴ là C₁₋₄alkyl, cụ thể hơn là methyl;

và muối được dụng và solvat của nó.

Theo phương án bổ sung, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I') như được nêu ở trên, và dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó R¹ là phenyl, được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halo, và poly-haloC₁₋₄alkyl;



trong đó một trong số R⁵ và R⁶ là hydro hoặc methyl, cụ thể là hydro; và R⁵ hoặc R⁶ còn lại được chọn từ nhóm gồm C₁₋₄alkyl, -O-C₁₋₄alkyl, và NR'R'';

trong đó R' là hydro;

R'' là C₁₋₄alkyl;

R⁴ là hydro hoặc C₁₋₄alkyl; cụ thể R⁴ là C₁₋₄alkyl, cụ thể hơn là methyl;

và muối được dùng và solvat của nó.

Hợp chất cụ thể theo sáng chế gồm:

(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-pyridin-4-yl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-[3-Clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(pentafluor- λ^6 -sulfanyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[3-metyl-4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3,4-Diclophenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(4-Clo-3-metylphenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-[3-Etoxy-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-[4-Clo-3-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-[3-Flo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-[3-Metoxi-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

5-[(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-5(4H)-yl]-2-(triflometyl)benzonitril;

- (7S)-3-(2,6-Dimethylpyridin-4-yl)-7-methyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(4-Clophenyl)-7-methyl-3-(2-methylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(3-Clophenyl)-7-methyl-3-(2-methylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(3-Clo-4-etoxyphenyl)-7-methyl-3-(2-methylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(4-Clo-3-etoxyphenyl)-7-methyl-3-(2-methylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(4-Clo-3-metoxypheyl)-7-methyl-3-(2-methylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(3-Clo-4-metoxypheyl)-7-methyl-3-(2-methylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(4-Flo-3-methylphenyl)-7-methyl-3-(2-methylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-3-[2-(Metoxymetyl)pyridin-4-yl]-7-methyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-7-Metyl-3-(2-methylpyridin-4-yl)-5-[3-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-7-Metyl-3-(5-methylpyridin-3-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(3,4-Diflophenyl)-7-methyl-3-(2-methylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7R)-7-Metyl-3-(2-methylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-[4-(Diflometoxy)phenyl]-7-methyl-3-(2-methylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(4-Flophenyl)-7-methyl-3-(2-methylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-

a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-3-(5,6-Dimethylpyridin-3-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(4-Clo-2-flophenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7R)-5-[3-Etoxy-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-pyridin-3-yl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

5-[3-Etoxy-4-(triflometyl)phenyl]-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(4-Metoxo-3,5-dimetylphenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3-Flo-4-metoxo-phenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(4-Metoxo-phenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

5-[3-Flo-4-(triflometyl)phenyl]-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

3-(2-Metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3,4-Dimetoxo-phenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-3-(2,6-dimetyl-4-pyridyl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

(7S)-3-[2-(etylamino)-4-pyridyl]-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

(7S)-3-(2-metoxo-4-pyridyl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

(7S)-3-(2-etyl-4-pyridyl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

(7S)-5-(3,4-diclophenyl)-3-(2,6-dimetyl-4-pyridyl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

(7S)-5-[3-(2-Floetoxo)-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-3-(2,6-dimetyl-4-pyridyl)-5-[3-etoxo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(4-pyridyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

(7S)-3-(2,6-dimetyl-4-pyridyl)-5-[3-metoxo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

7-(flometyl)-3-(2-metyl-4-pyridyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

(7S)-3-(2,6-dimetyl-4-pyridyl)-7-metyl-5-[4-(pentaflor- λ^6 -sulfanyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

(7S)-5-[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]-3-(2,6-dimetyl-4-pyridyl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

(7S)-5-[3-etoxo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(4-pyridyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

(7S)-7-metyl-5-[4-(pentaflor- λ^6 -sulfanyl)phenyl]-3-(4-pyridyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

(7S)-5-(3,4-diclophenyl)-7-metyl-3-(4-pyridyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

on;

(7S)-7-metyl-3-(2-metyl-4-pyridyl)-5-[3-(triflometoxy)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

5-[(7S)-3-(2,6-dimetyl-4-pyridyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5a]pyrazin-5-yl]-2-(triflometyl)benzonitril;

(7S)-5-[3-flo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(4-pyridyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

(7S)-3-(2,6-dimetyl-4-pyridyl)-5-[3-flo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

(7S)-5-(4-Clo-3-flophenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3-clo-5-flo-phenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-4-pyridyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

(7S)-5-[3-metoxy-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(4-pyridyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

(7S)-5-(4-isopropylphenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-4-pyridyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

(7S)-7-metyl-3-(2-metyl-4-pyridyl)-5-(4-propylphenyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

(7S)-5-[4-Flo-3-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(4-pyridyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

(7S)-5-[3-(diflometoxy)-5-flo-phenyl]-7-metyl-3-(2-metyl-4-pyridyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

7-etyl-3-(2-metyl-4-pyridyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

(7S)-3-(2-Aminopyridin-4-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

- (7S)-5-(4-clophenyl)-3-(2,6-dimetyl-4-pyridyl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;
- (7S)-5-(4-clophenyl)-7-metyl-3-(4-pyridyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;
- 5-[3-Etoxy-4-(triflometyl)phenyl]-7-(hydroxymetyl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- 2-Flo-4-[(7S)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-5(4H)-yl]benzonitril;
- (7S)-5-(3-Flo-4-metylphenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-[4-(2-floetoxo)-3-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metyl-4-pyridyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;
- (7S)-7-Metyl-5-(4-metylphenyl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-7-Metyl-5-[3-(1-metyletoxo)phenyl]-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- 4-[(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5a]pyrazin-5(4H)-yl]benzonitril;
- (7S)-5-(4-Etoxyphenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(3,5-Diflophenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(3-Etoxyphenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(3,4-diflo-5-metoxo-phenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-4-pyridyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;
- (7S)-5-(3-flo-5-metoxo-phenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-4-pyridyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;
- (7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5a]pyrazin-4(5H)-on;

- 7-(Hydroxymetyl)-3-(2-metyl-4-pyridyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;
- 5-[(7S)-3-(2-Metoxypyridin-4-yl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5a]pyrazin-5(4H)-yl]-2-(triflometyl)benzonitril;
- (7S)-5-(4-Clophenyl)-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- 5-(3,4-Diclophenyl)-3-[2-(dimetylamino)pyridin-4-yl]-7-(flometyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on (7R hoặc 7S);
- 5-(3,4-Diclophenyl)-3-[2-(dimetylamino)pyridin-4-yl]-7-(flometyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on (7S hoặc 7R);
- (7S)-5-[3-Clo-4-(triflometyl)phenyl]-3-[2-(3-floazetidin-1-yl)pyridin-4-yl]-7metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- 5-(3,4-Diclophenyl)-7-(flometyl)-3-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-3-[2-(3-Floazetidin-1-yl)pyridin-4-yl]-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- 4-[(7S)-5-[3-Clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-6-(metylamino)pyridin-2-carbonitril;
- (7S)-3-(2-Azetidin-1-ylpyridin-4-yl)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-3-(2-Azetidin-1-ylpyridin-4-yl)-5-(3,4-diclophenyl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-[3-(Flometyl)-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-7-Metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-3-[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- 4-[(7S)-5-[3-Clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-2-carbonitril;
- (7S)-3-[2-(3-Hydroxyazetidin-1-yl)pyridin-4-yl]-7-metyl-5-[4(triflometyl)phenyl]-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-3-(2-Azetidin-1-ylpyridin-4-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-[3-Clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-[3-Clo-4-(triflometyl)phenyl]-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-metyl-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-(2-pyrolidin-1-ylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-3-[2-(4-Axetyl piperazin-1-yl)pyridin-4-yl]-7-metyl-5-[4(triflometyl)phenyl]-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-(2-piperidin-1-ylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-(2-morpholin-4-ylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

4-[(7S)-5-(3,4-Diclophenyl)-7-metyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5a]pyrazin-3-yl]pyridin-2-carbonitril;

(7S)-5-(3,4-Diclophenyl)-7-metyl-3-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3,4-Diclophenyl)-3-[2-(1-hydroxyetyl)pyridin-4-yl]-7-metyl-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-3-[2-(Flometyl)pyridin-4-yl]-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(2,2,2-triflo-1-metyletyl)phenyl]-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3,4-Diclophenyl)-3-[2-(diflometyl)pyridin-4-yl]-7-metyl-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

5-(3,4-Diclophenyl)-7-(flometyl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on (7S hoặc 7R);

5-(3,4-Diclophenyl)-7-(flometyl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on (7R hoặc 7S);

(7S)-5-(3,4-Diclophenyl)-3-[2-(flometyl)pyridin-4-yl]-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

5-(3,4-Diclophenyl)-7-(metoxymetyl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on (7S hoặc 7R);

5-(3,4-Diclophenyl)-7-(metoxymetyl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on (7R hoặc 7S);

7-(Metoxymetyl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on (7R hoặc 7S);

7-(Metoxymetyl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on (7S hoặc 7R);

(7S)-3-(2-Xyclopropylpyridin-4-yl)-5-(3,4-diclophenyl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-3-(2-Etoxypyridin-4-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3,4-Diclophenyl)-7-metyl-3-[2-(1-metyletyl)pyridin-4-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3,4-Diclophenyl)-3-[2-(hydroxymetyl)pyridin-4-yl]-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-[2-(1-metyletyl)pyridin-4-yl]-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

4-{(7S)-7-Metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl}pyridin-2-carbonitril;

(7S)-3-[2-(1-Hydroxyetyl)pyridin-4-yl]-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7R)-7-Etyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Etyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-3-[2-(Diflometyl)pyridin-4-yl]-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-[3,5-Diflo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3,4-Diclophenyl)-3-(2-etoxypyridin-4-yl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3,4-Diclophenyl)-3-(2-etylpyridin-4-yl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-3-[2-(Hydroxymetyl)pyridin-4-yl]-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-{4-[1(triflometyl)xcyclopropyl]phenyl}-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3,4-Diclophenyl)-7-metyl-3-[2-(1-metyletoxy)pyridin-4-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-[2-(1-metyletoxy)pyridin-4-yl]-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(4-Bromophenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-(2-metyl-1-oxidopyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(4-tert-butylphenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3,4-Diclophenyl)-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

5-(3,4-Diclophenyl)-7-(metoxymetyl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

7-(Metoxymetyl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-3-(2-Methoxy-6-methylpyridin-4-yl)-7-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3,4-Dichlorophenyl)-3-(2-methoxy-6-methylpyridin-4-yl)-7-methyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Methyl-3-[2-(methylamino)pyridin-4-yl]-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-[3-(1-Hydroxyethyl)phenyl]-7-methyl-3-(2-methylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-[4-(1-Hydroxyethyl)phenyl]-7-methyl-3-(2-methylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-3-(6-Methoxypyridin-3-yl)-7-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

5-[(7S)-7-Methyl-4-oxo-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-2-carbonitril;

(7S)-7-Methyl-3-(2-methylpyridin-4-yl)-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Methyl-5-[3-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-pyridin-4-yl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Methyl-5-[3-(1-methylethoxy)-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(2-methylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

5-[(7S)-7-Methyl-4-oxo-3-pyridin-4-yl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-5(4H)-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitril;

(7S)-5-(4-Cyclopropylphenyl)-7-methyl-3-(2-methylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-3-(2,6-Dimethylpyridin-4-yl)-7-methyl-5-[3-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-[3-(Methoxymethyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl]-7-methyl-3-(2-methylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3,5-Dichlorophenyl)-7-methyl-3-(2-methylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-

a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(2,2,2-trifloetoxi)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(4-Clo-2-metoxi)phenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-[4-(Diflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-[4-Clo-3-(diflometoxi)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3,4-Diclophenyl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(2,2,2-triflo-1-metyletoxi)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-3-[2-(Dimetylamino)pyridin-4-yl]-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(2,4-Diclophenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-[3-Clo-4-(diflometoxi)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-[4-Clo-3-(triflometoxi)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3,4-Diclophenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-1-oxidopyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

7,7-Dimetyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(4-Clo-2-metylphenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-3-(2-Xyclopropylpyridin-4-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

- (7S)-5-[3-Clo-4-(diflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-7-Metyl-3-(2-piperazin-1-ylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-7-Metyl-3-(6-piperazin-1-ylpyridin-3-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-[3-Clo-4-(triflometyl)phenyl]-3-[2-(2-floetoxypyridin-4-yl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(4-Clophenyl)-7-metyl-3-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- 5-[(7S)-7-Metyl-3-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-5(4H)-yl]-2-(triflometyl)benzonitril;
- (7S)-3-(2-Metoxypyridin-4-yl)-5-[3-metoxi-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- 7-(Diflometyl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-[3-Flo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-[3-Metoxi-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- 5-(3,4-Diclophenyl)-7-(flometyl)-3-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on (7R hoặc 7S);
- 5-(3,4-Diclophenyl)-7-(flometyl)-3-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on (7S hoặc 7R);
- (7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(5-Clopyridin-2-yl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-[6-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-[4-Etoxy-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-pyridin-4-yl-5-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(5-Etoxy-6-flopyridin-2-yl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[6-metyl-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-metyl-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-3-(2,6-Dimetylpyridin-4-yl)-7-metyl-5-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(3-Clo-6-etoxypyridin-2-yl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(5-Clo-6-metylpyridin-2-yl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-3-(2-Flopyridin-4-yl)-7-metyl-5-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(4-Clo-5-metylpyridin-2-yl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-[6-Etoxy-3-(triflometyl)pyridin-2-yl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-[6-Etoxy-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(5-Clo-6-etoxypyridin-2-yl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

(7S)-5-(5,6-Diclopyridin-2-yl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

- (7S)-5-(4,5-Diclopyridin-2-yl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-[4-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-3-(2,6-Dimetylpyridin-4-yl)-5-[6-etoxy-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(5-Clo-6-metoxypyridin-2-yl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-[6-Metoxy-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-[6-Etoxy-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-7-metyl-3-pyridin-4-yl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-3-(2-Azetidin-1-ylpyridin-4-yl)-5-[6-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-7-Metyl-3-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]-5-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- 3-(2-Metylpyridin-4-yl)-5-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-[4-Iodo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(4-Clo-5-iodopyridin-2-yl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-7-Metyl-3-[2-(metylamino)-1-oxidopyridin-4-yl]-5-[4(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-3-(2-Clopyridin-4-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- 7-(1-Hydroxyetyl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on (1R hoặc 1S);

- 7-(1-Hydroxyethyl)-3-(2-methylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflormethyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on (1S hoặc 1R);
- (7S)-3-(2-Chloropyridin-4-yl)-5-(3,4-dichlorophenyl)-7-methyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- 5-(3,4-Dichlorophenyl)-7-(hydroxymethyl)-3-(2-methylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(4,5-Dichloro-2-iodophenyl)-7-methyl-3-(2-methylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(3,4-Dichloro-2-iodophenyl)-7-methyl-3-(2-methylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- 5-(3,4-Dichlorophenyl)-7-(triflormethyl)-3-(2-methylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-3-(2-Bromopyridin-4-yl)-7-methyl-5-[4-(triflormethyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- 5-(3,4-Dichlorophenyl)-3-(2-fluoropyridin-4-yl)-7-(hydroxymethyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-3-(2-Iodopyridin-4-yl)-7-methyl-5-[4-(triflormethyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- 5-(3,4-Dichlorophenyl)-3-(2-fluoropyridin-4-yl)-7-(hydroxymethyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on (7S hoặc 7R);
- 5-(3,4-Dichlorophenyl)-3-(2-fluoropyridin-4-yl)-7-(hydroxymethyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on (7R hoặc 7S);
- (7S)-5-[3-Chloro-4-(triflormethyl)phenyl]-3-(2-fluoropyridin-4-yl)-7-methyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-[3-Bromo-4-(triflormethyl)phenyl]-7-methyl-3-(2-methylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-(4-Iodophenyl)-7-methyl-3-(2-methylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

- 5-(3,4-Diclophenyl)-3-[2-(dimethylamino)pyridin-4-yl]-7-(hydroxymetyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on (7S hoặc 7R);
- 5-(3,4-Diclophenyl)-3-[2-(dimethylamino)pyridin-4-yl]-7-(hydroxymetyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on (7R hoặc 7S);
- 5-(3,4-Diclophenyl)-7-(hydroxymetyl)-3-[2-(methylamino)pyridin-4-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-3-(2-Clo-6-metoxypyridin-4-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-3-[6-(1-Axetylazetidin-3-yl)pyridin-3-yl]-7-metyl-5-[4(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-{4-[(triflometyl)sulfanyl]phenyl}-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-[6-Metoxi-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-7-metyl-3-[2(methylamino)pyridin-4-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- 3-(2-Metylpyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;
- (7S)-5-[3-(hydroxymetyl)-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metyl-4-pyridyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;
- (7S)-3-(2-metoxi-4-pyridyl)-5-[6-metoxi-5-(triflometyl)-2-pyridyl]-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;
- (7S)-7-metyl-3-[2-metyl-6-(methylamino)-4-pyridyl]-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;
- (7S)-3-[2-metoxi-6-(methylamino)-4-pyridyl]-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;
- (7S)-3-[2-flo-6-(methylamino)-4-pyridyl]-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;
- 5-(2,4-diclophenyl)-3-(2-metyl-4-pyridyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;
- (7S)-3-[2-(dimethylamino)-4-pyridyl]-5-[3-(hydroxymetyl)-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

- (7S)-3-[2-(dimethylamino)-4-pyridyl]-5-[3-(flometyl)-4-(triflometyl)phenyl]-7-methyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;
- (7S)-3-(2-flo-4-pyridyl)-7-methyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;
- (7S)-5-(3,4-diclophenyl)-3-[2-(dimethylamino)-4-pyridyl]-7-methyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;
- (7S)-3-[2-(dimethylamino)-4-pyridyl]-5-[3-(2-floetoxy)-4-(triflometyl)phenyl]-7-methyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;
- (7S)-3-[2-(dimethylamino)-4-pyridyl]-5-[6-metoxy-5-(triflometyl)-2-pyridyl]-7-methyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;
- (7S)-7-methyl-3-[2-(methylamino)-4-pyridyl]-5-[3-methyl-4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;
- (7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-methyl-3-(2-methyl-1-oxido-pyridin-1-ium-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;
- (7S)-3-[2-[etyl(methyl)amino]-4-pyridyl]-7-methyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;
- (7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-3-[2-[etyl(methyl)amino]-4-pyridyl]-7-methyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;
- (7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-3-[2-(ethylamino)-4-pyridyl]-7-methyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;
- (7S)-3-[2-(ethylamino)-4-pyridyl]-7-methyl-5-[3-methyl-4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;
- (7S)-5-(3,4-diclophenyl)-3-[2-(ethylamino)-4-pyridyl]-7-methyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;
- (7S)-7-methyl-5-[3-methyl-4-(triflometyl)phenyl]-3-[2-(propylamino)-4-pyridyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;
- (7S)-7-methyl-3-[2-(propylamino)-4-pyridyl]-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;
- (7S)-3-[2-(azetidin-1-yl)-4-pyridyl]-7-methyl-5-[3-methyl-4-(triflometyl)phenyl]-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

(7S)-3-[2-(isopropylamino)-4-pyridyl]-7-metyl-5-[3-metyl-4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

(7S)-3-[2-(isopropylamino)-4-pyridyl]-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-3-[2-(flometyl)-4-pyridyl]-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-[2-(propylamino)-4-pyridyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

(7S)-5-(3,4-diclophenyl)-7-metyl-3-[2-(propylamino)-4-pyridyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

(7S)-5-[3-clo-4-(triflometyl)phenyl]-3-[2-(isopropylamino)-4-pyridyl]-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

(7S)-5-(3,4-diclophenyl)-3-[2-(isopropylamino)-4-pyridyl]-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

và muối được dụng và solvat của các hợp chất này.

Theo phương án khác, hợp chất cụ thể theo sáng chế gồm:

muối hydroclorua của (7S)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

muối sulfat của (7S)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

muối metan sulfonat của (7S)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

muối maleat của (7S)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

muối hydroclorua của (7S)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[3-metyl-4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

muối hydroclorua của (7S)-5-(3,4-diclophenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4yl)-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

muối hydroclorua của (7S)-5-[3-metoxi-4-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

muối hydroclorua của (7S)-5-(4-clophenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

muối hydroclorua của (7S)-5-(3-clo-4-etoxi-phenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

muối hydroclorua của (7S)-5-(3-clo-4-metoxi-phenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

muối hydroclorua của (7S)-3-[2-(metoxymetyl)pyridin-4-yl]-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

muối hydroclorua của (7S)-5-(3,4-diflophenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

muối hydroclorua của (7S)-5-(4-flophenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

muối hydroclorua của (7S)-5-(3-flo-4-metoxi-phenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

muối hydroclorua của (7S)-5-(4-metoxi-phenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

muối hydroclorua của (7S)-7-metyl-3-(2-metyl-4-pyridyl)-5-[3-(triflometoxy)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

muối hydroclorua của (7S)-5-(3-clo-5-flo-phenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-4-pyridyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

muối hydroclorua của (7S)-5-(4-isopropylphenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-4-pyridyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

muối hydroclorua của (7S)-7-metyl-3-(2-metyl-4-pyridyl)-5-(4-propylphenyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

muối hydroclorua của (7S)-5-[3-(diflometoxy)-5-flo-phenyl]-7-metyl-3-(2-metyl-4-pyridyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on;

muối hydroclorua của (7S)-7-metyl-5-[3-(1-metyloxy)phenyl]-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

muối hydroclorua của (7S)-5-(4-etoxyphenyl)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

muối hydroclorua của (7S)-7-metyl-3-(2-piperidin-1-ylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

muối hydroclorua của (7S)-3-(2-xyclopropylpyridin-4-yl)-5-(3,4-diclophenyl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

muối hydroclorua của (7S)-5-(3,4-diclophenyl)-3-(2-etoxyphenyl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

muối hydroclorua của (7S)-5-(3,4-diclophenyl)-7-metyl-3-[2-(1-metyloxy)pyridin-4-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

muối hydroclorua của (7S)-7-metyl-3-[2-(1-metyloxy)pyridin-4-yl]-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

muối hydroclorua của (7S)-3-(2-xyclopropylpyridin-4-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

muối hydroclorua của (7S)-7-metyl-3-(2-piperazin-1-ylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on, và

muối hydroclorua của (7S)-7-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-{4-[(triflometyl)sulfanyl]phenyl}-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on.

Tên của hợp chất theo sáng chế được tạo ra theo các quy định về danh pháp được thông qua bởi Chemical Abstracts Service (C.A.S.) sử dụng phần mềm (ACD/Name product giai đoạn bản 10.01.0.14105, tháng 10/2006) của Advanced Chemical Development, Inc.. Trong trường hợp dạng hồ biến, tên của dạng hồ biến đã mô tả của cấu trúc được tạo ra. Tuy nhiên, cần hiểu rằng dạng hồ biến chưa được mô tả khác cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Định nghĩa

Thuật ngữ “C₁₋₄alkyl” khi được sử dụng trong bản mô tả, một mình hoặc là một phần của nhóm khác, là gốc hydrocacbon no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có, trừ khi

có quy định khác, từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, như metyl, etyl, 1-propyl, 1-metyletyl, butyl, 1-metyl-propyl, 2-metyl-1-propyl, 1,1-dimetyletyl và các nhóm tương tự. Thuật ngữ “-C₁₋₄alkyl-OH” khi được sử dụng trong bản mô tả, một mình hoặc là một phần của nhóm khác, chỉ C₁₋₄alkyl như được định nghĩa trên đây, được thế bằng một nhóm OH ở nguyên tử cacbon có sẵn bất kỳ.

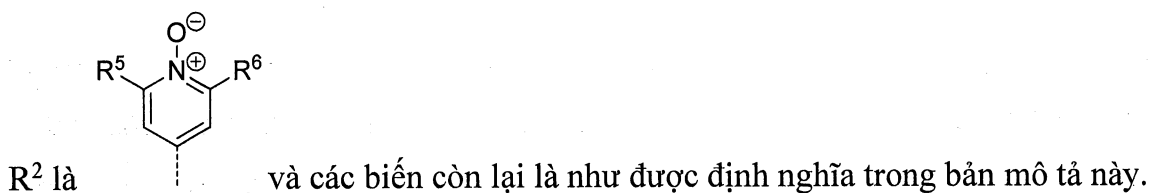
Thuật ngữ “halogen” hoặc “halo” khi được sử dụng trong bản mô tả, một mình hoặc là một phần của nhóm khác, chỉ flo, clo, brom hoặc iot, trong đó flo hoặc clo được ưu tiên.

Thuật ngữ “mono- và polyhaloC₁₋₄alkyl” khi được sử dụng trong bản mô tả, một mình hoặc là một phần của nhóm khác, chỉ C₁₋₄alkyl như được định nghĩa trên đây, được thế bằng 1, 2, 3 hoặc bằng nhiều nguyên tử halo hơn khi có thể như được định nghĩa trên đây.

Thuật ngữ “C₃₋₇xycloalkyl” khi được sử dụng trong bản mô tả chỉ gốc hydrocacbon dạng vòng no, có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon, như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl. Nhóm C₃₋₇xycloalkyl cụ thể là xyclopropyl.

Các dạng N-oxit của hợp chất có công thức (I) mang nghĩa bao gồm các hợp chất có công thức (I) trong đó một hoặc một vài nguyên tử nitơ được oxy hóa thành hợp chất gọi là N-oxit, cụ thể là các N-oxit trong đó nguyên tử nitơ trong gốc pyridinyl được oxy hóa. N-oxit có thể được tạo thành theo các quy trình đã biết với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Phản ứng N-oxy hóa nhìn chung có thể được tiến hành bằng cách cho nguyên liệu khởi đầu có công thức (I) phản ứng với peroxit hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp. Peroxit vô cơ thích hợp bao gồm, ví dụ, hydro peroxit, peroxit kim loại kiềm hoặc kim loại có tính kiềm, ví dụ, natri peroxit, kali peroxit/ peroxit hữu cơ thích hợp có thể bao gồm các axit peroxy như, ví dụ, axit benzencarboperoxoic hoặc axit benzencarboperoxoic được thế halo, ví dụ axit 3-cloperoxybenzoic (hoặc axit 3-cloperbenzoic), axit peroxoalkanoic, ví dụ axit peroxoaxetic, alkylhydroperoxit, ví dụ tert-butyl hydroperoxit. Các dung môi thích hợp là, ví dụ, nước, alkanol bậc thấp, ví dụ etanol và các dung môi tương tự, các hydrocacbon, ví dụ toluen, các keton, ví dụ 2-butanon, các hydrocacbon được halogen hóa, ví dụ diclometan, và hỗn hợp của các dung môi này.

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



Bất cứ khi nào thuật ngữ “được thế” được sử dụng trong sáng chế, nó được dự định, trừ khi có quy định khác hoặc đã rõ ràng trong ngữ cảnh, để chỉ ra rằng một hoặc nhiều hydro, tốt hơn là từ 1 đến 3 hydro, tốt hơn nữa là từ 1 đến 2 hydro, tốt hơn nữa là 1 hydro, trên nguyên tử hoặc gốc được chỉ định là “được thế” được thay thế bằng sự lựa chọn từ nhóm được chỉ định, với điều kiện là hóa trị thông thường không bị vượt quá, và sự thay thế tạo ra hợp chất ổn định về mặt hóa học, tức là hợp chất đủ mạnh để vẫn tồn tại sau khi tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng đến mức tinh khiết hữu dụng, và tạo chế phẩm thành chất trị liệu.

Thuật ngữ "đối tượng" khi được sử dụng trong bản mô tả, chỉ động vật, tốt hơn là động vật có vú, tốt nhất là người, đang hoặc đã là mục tiêu điều trị, theo dõi hoặc thử nghiệm.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu trị liệu" khi được sử dụng trong bản mô tả, nghĩa là lượng của hoạt chất hoặc dược chất gây ra đáp ứng sinh học hoặc y học trong hệ mô, động vật hoặc người đang được tìm kiếm bởi nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ y khoa hoặc các thầy thuốc lâm sàng khác, bao gồm việc làm thuyên giảm các triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn đang được điều trị.

Khi được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "chế phẩm" được dự định bao gồm sản phẩm chứa các thành phần quy định với lượng quy định, cũng như sản phẩm bất kỳ mà thu được, trực tiếp hoặc gián tiếp, từ sự kết hợp của các thành phần quy định với lượng quy định này.

Cần phải hiểu rằng một số hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng và solvat của nó có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và tồn tại dưới dạng đồng phân lập thể.

Thuật ngữ “hợp chất theo sáng chế” khi được sử dụng trong bản mô tả, được dự định bao gồm hợp chất có công thức (I), và muối và solvat của nó.

Khi được sử dụng trong bản mô tả, công thức hóa học bất kỳ với các liên kết chỉ

được thể hiện dưới dạng đường thẳng liền và không được thể hiện dưới dạng liên kết hình nêm hoặc hình nêm cách quãng, hoặc theo cách khác được biểu thị là có cấu hình cụ thể (ví dụ R, S) xung quanh một hoặc nhiều nguyên tử, bao hàm mỗi chất đồng phân lập thể có thể có, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất đồng phân lập thể.

Trước và sau đây trong bản mô tả này, thuật ngữ “hợp chất có công thức (I)” được dự định bao gồm cả chất đồng phân lập thể của nó và dạng hổ biến của nó.

Thuật ngữ “chất đồng phân lập thể”, “dạng đồng phân lập thể” hoặc “dạng đồng phân về mặt hóa học lập thể” trước và sau đây trong bản mô tả được sử dụng thay thế lẫn nhau.

Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể của hợp chất theo sáng chế dưới dạng chất đồng phân lập thể tinh khiết hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất đồng phân lập thể.

Chất đồng phân đối ảnh là chất đồng phân lập thể mà là các ảnh gương không thể xếp chồng của nhau. Hỗn hợp theo tỷ lệ 1:1 của cặp chất đồng phân lập thể là raxemat hoặc hỗn hợp raxemic.

Chất đồng phân không đối quang (hoặc diastereome) là chất đồng phân lập thể mà không phải là chất đồng phân đối ảnh, tức là, chúng không có liên quan dưới dạng các ảnh gương. Nếu hợp chất chứa liên kết đôi, phân tử thể có thể có cấu hình E hoặc Z.

Phân tử thể trên gốc no (một phần) dạng vòng hóa trị hai có thể có cấu hình cis hoặc trans; ví dụ nếu hợp chất chứa nhóm xycloalkyl được thế hai lần, phân tử thể này có thể có cấu hình cis hoặc trans.

Do đó, sáng chế bao gồm chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, chất đồng phân E, chất đồng phân Z, chất đồng phân cis, chất đồng phân trans và hỗn hợp của chúng, bất cứ khi nào có thể xảy ra về mặt hóa học.

Nghĩa của tất cả các thuật ngữ đã nêu, tức là chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, chất đồng phân E, chất đồng phân Z, chất đồng phân cis, chất đồng phân trans và hỗn hợp của chúng là đã biết với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này.

Cấu hình tuyệt đối được chỉ rõ theo hệ Cahn-Ingold-Prelog. Cấu hình ở tại nguyên tử cacbon không đối xứng được quy định bởi R hoặc S. Chất đồng phân lập thể đã được

phân giải mà có cấu hình tuyệt đối chưa được biết có thể được ký hiệu bởi (+) hoặc (-) tùy thuộc vào hướng theo đó chúng quay mặt phẳng ánh sáng phân cực. Ví dụ, chất đồng phân đối ảnh đã được phân giải mà có cấu hình tuyệt đối chưa được biết có thể được ký hiệu bởi (+) hoặc (-) tùy thuộc vào hướng theo đó chúng quay mặt phẳng ánh sáng phân cực.

Khi chất đồng phân lập thể cụ thể được nhận diện, điều này nghĩa là chất đồng phân lập thể này về cơ bản không có, tức là, kết hợp với ít hơn 50%, tốt hơn là ít hơn 20%, tốt hơn nữa là, ít hơn 10%, thậm chí tốt hơn nữa là ít hơn 5%, cụ thể là ít hơn 2% và tốt nhất là ít hơn 1% các chất đồng phân khác. Do đó, khi hợp chất có công thức (I), ví dụ, được chỉ rõ là (R), điều này nghĩa là hợp chất này về cơ bản không có chất đồng phân (S); khi hợp chất có công thức (I) ví dụ được chỉ rõ là E, điều này nghĩa là hợp chất này về cơ bản không có chất đồng phân Z; khi hợp chất có công thức (I) ví dụ được chỉ rõ là cis, điều này nghĩa là hợp chất này về cơ bản không có chất đồng phân trans.

Một số hợp chất có công thức (I) cũng có thể tồn tại ở dạng hỗn biến của chúng. Các dạng này tới một chừng mực mà chúng có thể tồn tại, mặc dù không được biểu thị rõ ràng trong công thức trên đây cũng được dự định bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Cần hiểu rằng hợp chất đơn lẻ có thể tồn tại ở cả dạng đồng phân lập thể và dạng hỗn biến.

Để sử dụng trong trị liệu, muối của hợp chất có công thức (I) là muối trong đó ion đối là dược dụng. Tuy nhiên, muối của axit và bazơ không dược dụng cũng có thể được sử dụng, ví dụ, trong điều chế hoặc tinh sạch hợp chất dược dụng. Tất cả các muối, dù dược dụng hay không dược dụng, đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Muối cộng axit và bazơ dược dụng như đề cập trên đây và sau đây trong bản mô tả được dự định bao gồm dạng muối cộng axit và bazơ không độc có hoạt tính trị liệu mà hợp chất có công thức (I) có thể tạo thành. Muối cộng axit dược dụng có thể thu được một cách thuận lợi bằng cách xử lý dạng bazơ bằng axit thích hợp. Axit thích hợp bao gồm, ví dụ, axit vô cơ như axit hydrohalic, ví dụ axit clohydric hoặc bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và các axit tương tự; hoặc axit hữu cơ như, ví dụ, axit axetic, axit propanoic, axit hydroxyaxetic, axit lactic, axit pyruvic, axit oxalic (tức là etandioic), axit malonic, axit suxinic (tức là axit butandioic), axit maleic, axit

fumaric, axit malic, axit tartric, axit xitric, axit metansulfonic, axit etansulfonic, benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit xyclamic, axit salixylic, axit paminosalixylic, axit pamoic và các axit tương tự. Ngược lại, dạng muối đã nêu có thể được chuyển hóa thành dạng bazơ tự do bằng cách xử lý bằng bazơ thích hợp.

Hợp chất có công thức (I) chứa proton có tính axit cũng có thể được chuyển hóa thành dạng muối cộng amin hoặc kim loại không độc bằng cách xử lý bằng bazơ hữu cơ và vô cơ thích hợp. Dạng muối bazơ thích hợp bao gồm, ví dụ, muối amoni, muối kim loại kiềm và kiềm thổ, ví dụ muối lithi, natri, kali, magie, canxi và các muối tương tự, muối với bazơ hữu cơ, ví dụ amin béo và thơm bậc một, bậc hai và bậc ba như metylamin, etylamin, propylamin, isopropylamin, bốn chất đồng phân butylamin, dimethylamin, diethylamin, dietanolamin, dipropylamin, diisopropylamin, di-*n*-butylamin, pyrrolidin, piperidin, morpholin, trimethylamin, triethylamin, tripropylamin, quinuclidin, pyridin, quinolin và isoquinolin; benzathin, N-metyl-D-glucamin, muối hydrabamin, và muối với axit amin như, ví dụ, arginin, lysin và các axit amin tương tự. Ngược lại, dạng muối có thể được chuyển hóa thành dạng axit tự do bằng cách xử lý bằng axit.

Thuật ngữ solvat bao gồm các dạng cộng dung môi cũng như muối của nó, mà hợp chất có công thức (I) có thể tạo thành. Ví dụ về các dạng cộng dung môi như vậy là, ví dụ hydrat, alcoholat và các dạng tương tự.

Trong phạm vi bản mô tả này, nguyên tố, cụ thể khi được đề cập liên quan đến hợp chất có công thức (I), bao gồm tất cả các chất đồng vị và hỗn hợp đồng vị của nguyên tố này, có trong tự nhiên hoặc được tạo ra bằng cách tổng hợp, với độ giàu tự nhiên hoặc ở dạng được làm giàu về mặt đồng vị, ví dụ ^2H . Hợp chất có công thức (I) được đánh dấu phóng xạ có thể bao gồm chất đồng vị phóng xạ được chọn từ nhóm gồm ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br và ^{82}Br . Tốt hơn là, chất đồng vị phóng xạ được chọn từ nhóm gồm ^3H , ^{11}C và ^{18}F .

Điều chế

Hợp chất theo sáng chế nhìn chung có thể được điều chế bằng một chuỗi các bước, mỗi trong số các bước này là đã biết với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Cụ thể, hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo các phương pháp tổng hợp sau.

Quy trình điều chế chung của một số ví dụ điển hình về hợp chất có công thức (I) được mô tả dưới đây và trong các ví dụ cụ thể, và nhìn chung được điều chế từ các nguyên liệu khởi đầu có bán trên thị trường hoặc được điều chế theo quy trình tổng hợp chuẩn thường được sử dụng bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Các sơ đồ dưới đây chỉ nhằm mục đích thể hiện các ví dụ của sáng chế và không được dự định là làm giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ.

Theo cách khác, hợp chất theo sáng chế cũng có thể được điều chế theo các phương thức phản ứng tương tự như được mô tả trong các sơ đồ chung dưới đây, kết hợp với các quy trình tổng hợp chuẩn thường được sử dụng bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực hóa học hữu cơ.

Hợp chất có công thức (I) có thể được tổng hợp ở dạng hỗn hợp racemic của các chất đồng phân đối ảnh mà có thể được tách ra khỏi nhau theo các quy trình phân giải đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hợp chất racemic có công thức (I) có thể được chuyển hóa thành dạng muối đồng phân không đối quang tương ứng bằng phản ứng với axit không đối xứng thích hợp. Dạng muối đồng phân không đối quang đã nêu sau đó được phân tách, ví dụ, bằng cách kết tinh chọn lọc hoặc kết tinh phân đoạn và các chất đồng phân đối ảnh được giải phóng khỏi đó nhờ kiềm. Cách khác để tách các dạng đồng phân đối ảnh của hợp chất có công thức (I) bao gồm sắc ký lỏng sử dụng pha tĩnh không đối xứng hoặc sắc ký lỏng siêu tới hạn (Supercritical Fluid Chromatography - SFC) không đối xứng. Dạng đồng phân về mặt hóa học lập thể tinh khiết đã nêu cũng có thể thu được từ dạng đồng phân về mặt hóa học lập thể tinh khiết tương ứng của nguyên liệu khởi đầu thích hợp, với điều kiện là phản ứng xảy ra theo cách đặc thù lập thể. Cấu hình tuyệt đối của hợp chất theo sáng chế nêu trong bản mô tả này được xác định bằng cách phân tích hỗn hợp racemic bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn (SFC), sau đó so sánh SFC (các) chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ mà thu được bằng cách tổng hợp không đối xứng hoặc bằng cách phân tách không đối xứng các hỗn hợp, sau đó phân tích phổ lưỡng sắc vòng dao động (vibrational circular dichroism - VCD) của (các) chất đồng phân đối ảnh cụ thể.

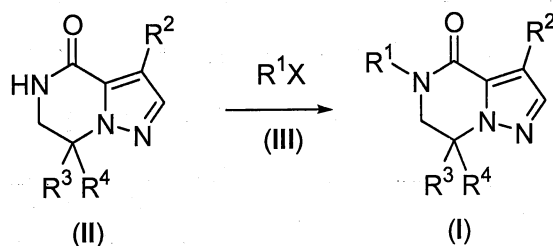
A. Điều chế các hợp chất cuối

Quy trình thử nghiệm 1

Các hợp chất cuối cùng có công thức (I) có thể được điều chế bằng phản ứng ghép

cặp Goldberg của hợp chất có công thức (II) với aryl halogenua thích hợp có công thức (III), trong đó X là halo, cụ thể là bromo hoặc iodo, theo các điều kiện đã biết với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Các điều kiện này bao gồm, ví dụ, sử dụng chất xúc tác đồng(I) thích hợp như đồng(I) iodua, trong điều kiện có mặt phối tử, như N,N'-dimethylethylenediamin, trong điều kiện có mặt bazơ, như cacbonat vô cơ, ví dụ natri cacbonat (Na_2CO_3) hoặc kali cacbonat (K_2CO_3), trong dung môi thích hợp, như toluen hoặc hỗn hợp của toluen và N,N-dimethylformamit (DMF), ở các điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường nằm trong khoảng từ 100°C đến 140°C , cụ thể là 110°C , trong một khoảng thời gian đảm bảo hoàn thành phản ứng. Hợp chất có công thức (III) có thể mua trên thị trường hoặc được điều chế theo các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Trong Sơ đồ phản ứng 1, tất cả các biến đều được xác định như trong Công thức (I).

Sơ đồ phản ứng 1

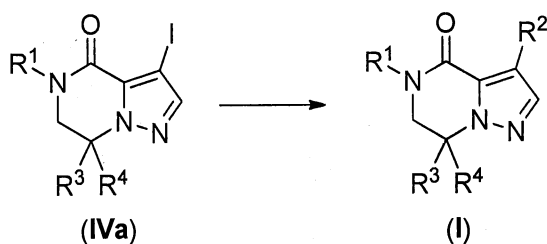


Quy trình thử nghiệm 2

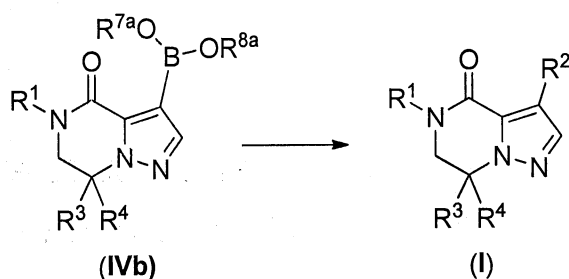
Theo cách khác, hợp chất cuối cùng có công thức (I) có thể được điều chế bằng phản ứng ghép cặp kiểu Suzuki của hợp chất có công thức (IVa) với loại hợp chất bo thích hợp hoặc hợp chất có công thức (IVb), trong đó mỗi R^{7a} và R^{8a} có thể độc lập được chọn từ H, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ hoặc R^{7a} và R^{8a} cùng nhau tạo thành, ví dụ, gốc hóa trị hai có công thức $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, với dẫn xuất heteroaryl halogenua hoặc aryl halogenua thích hợp trong điều kiện có mặt chất xúc tác paladi, theo các điều kiện phản ứng đã biết với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Các điều kiện phản ứng này bao gồm sử dụng chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc hệ xúc tác thay thế được điều chế tại chỗ từ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ và PPh_3 , bazơ thích hợp, như Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaOAc , NaHCO_3 hoặc K_3PO_4 , và trong dung môi thích hợp, như 1,4-dioxan, hoặc hỗn hợp của dimetoxietan (DME) và nước. Loại khí hỗn hợp phản ứng bằng khí trơ, như N_2 hoặc argon, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ cao, như nhiệt độ hồi lưu trong điều kiện chiếu vi sóng hoặc

gia nhiệt cổ điển, cụ thể 80°C , có thể tăng cường kết quả phản ứng. Trong Sơ đồ phản ứng 2a và 2b, tất cả các biến đều được xác định như trong Công thức (I).

Sơ đồ phản ứng 2a



Sơ đồ phản ứng 2b



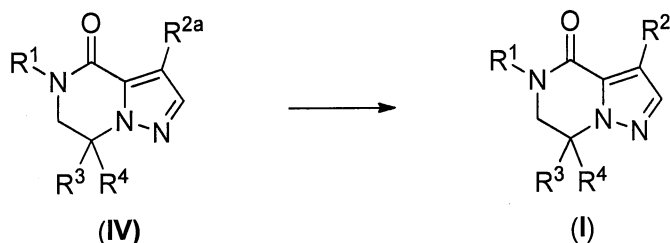
Loại bo thích hợp có thể được chọn, ví dụ từ axit boronic hoặc este boronat, mà

có thể được biểu diễn thuận lợi dưới dạng hợp chất có công thức (IIIa) $\begin{matrix} R^2 \\ | \\ B-OR^{8a} \\ | \\ OR^{7a} \end{matrix}$ (IIIa), trong đó R^2 là như được xác định trong công thức (I) trong bản mô tả và mỗi R^{7a} và R^{8a} có thể độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl hoặc R^{7a} và R^{8a} cùng nhau tạo ra, ví dụ gốc hóa trị hai có công thức $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này có thể dự tính rằng phản ứng trong Sơ đồ phản ứng 2a cũng có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự, khi hợp chất có công thức (IVa) mang nhóm bromo thay cho nhóm iodo. Phản ứng như vậy có thể được thể hiện như trong Sơ đồ phản ứng 2c, trong đó hợp chất có công thức (IV), trong đó R^{2a} là halo, cụ thể là bromo hoặc iodo và tất cả các biến khác là như được xác định trong Công thức (I), trải qua phản ứng ghép cặp kiểu Suzuki như được mô tả trước đây trong bản mô tả.

Sơ đồ phản ứng 2c

như trong Sơ đồ phản ứng 2c, trong đó hợp chất có công thức (IV), trong đó R^{2a} là halo, cụ thể là bromo hoặc iodo và tất cả các biến khác là như được xác định trong Công thức (I), trải qua phản ứng ghép cặp kiểu Suzuki như được mô tả trước đây trong bản mô tả.

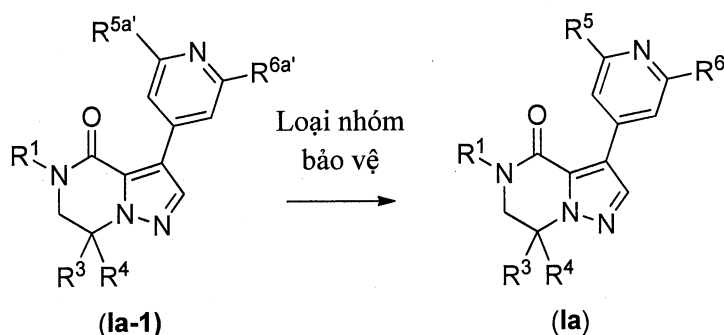
Sơ đồ phản ứng 2c



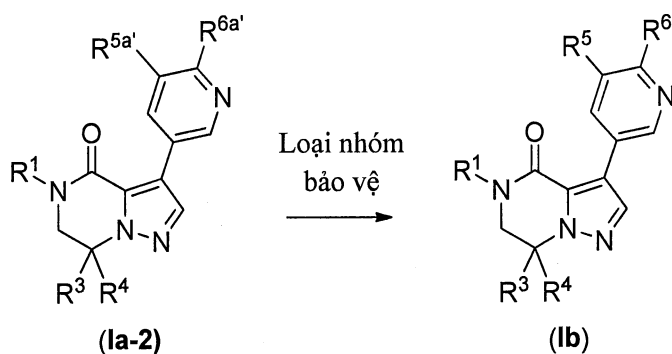
Quy trình thử nghiệm 3

Theo cách khác, hợp chất cuối cùng có công thức (I), trong đó R^2 là 4-pyridinyl hoặc 3-pyridinyl tùy ý được thế, ở đây được đề cập đến là hợp chất có công thức (Ia) hoặc Công thức (Ib), lần lượt có thể được điều chế bằng phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ hợp chất có công thức (Ia-1) hoặc hợp chất có công thức (Ia-2) theo các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hợp chất có công thức (Ia) hoặc hợp chất có Công thức (Ib) có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ như ví dụ nhóm bảo vệ Boc trong hợp chất có công thức (Ia-1) hoặc hợp chất có công thức (Ia-2), trong điều kiện có mặt môi trường axit, như axit trifloaxetic, trong dung môi như diclometan (DCM), ở các điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường là nhiệt độ trong phòng (rt), trong một khoảng thời gian để đảm bảo hoàn thành phản ứng. Trong Sơ đồ phản ứng 3a và 3b, tất cả các biến đều được xác định như trong Công thức (I) và $R^{5a'}$ và $R^{6a'}$ bao gồm các gốc được biểu thị trong phạm vi của R^5 và R^6 cũng như các dạng được bảo vệ của nó.

Sơ đồ phản ứng 3a



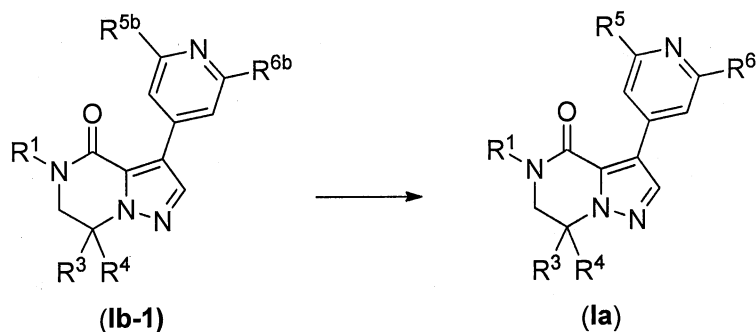
Sơ đồ phản ứng 3b



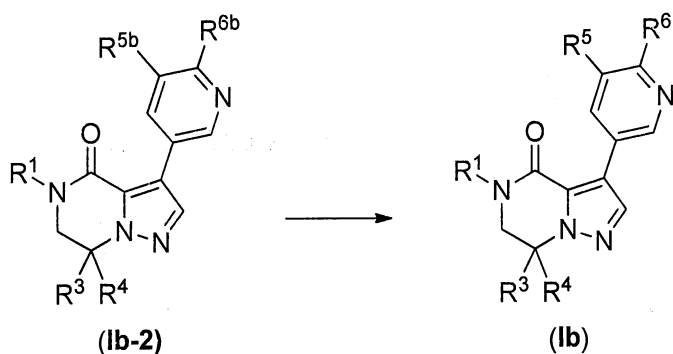
Quy trình thử nghiệm 4

Theo cách khác, hợp chất cuối cùng có công thức (Ia) và Công thức (Ib) có thể được điều chế bằng cách sử dụng tiền chất thích hợp lần lượt có công thức (Ib-1) và có công thức (Ib-2), mang một hoặc nhiều nhóm chức mà có thể được chuyển hóa thành gốc R⁵ và R⁶ bằng các phản ứng đơn giản đã biết với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, như ví dụ đưa rượu hoặc amin vào trong điều kiện có mặt bazơ và dung môi thích hợp, hoặc axyl hóa với axyl clorua trong điều kiện có mặt bazơ và dung môi thích hợp, hoặc khử, ví dụ, bằng cách sử dụng chất khử thích hợp như natri borohydrua, trong dung môi thích hợp hoặc bằng phản ứng ghép cặp chéo đã biết với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, như ví dụ phản ứng Suzuki với loại hợp chất bo thích hợp hoặc phản ứng Stille với loại thiếc thích hợp. Trong Sơ đồ phản ứng 4a và 4b, tất cả các biến đều được xác định như trong Công thức (I) và R^{5b} và R^{6b} bao gồm các gốc được chỉ định trong phạm vi của R⁵ và R⁶ cũng như các tiền chất có thể có của nó. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra rằng các điều kiện phản ứng thích hợp cần được chọn cho các tổ hợp R^{5b} và R^{6b} khác nhau, để tránh các phản ứng phụ không mong muốn.

Sơ đồ phản ứng 4a



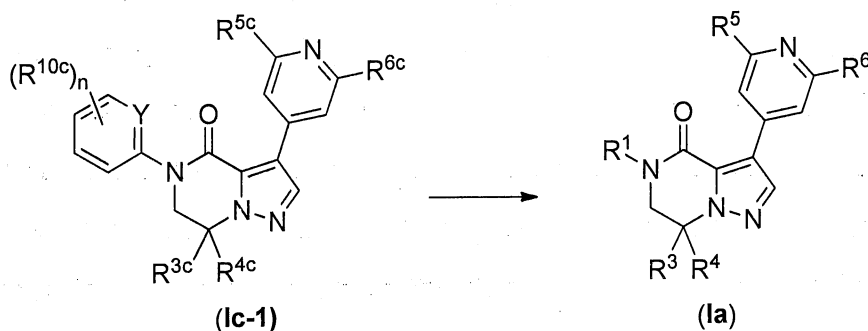
Sơ đồ phản ứng 4b



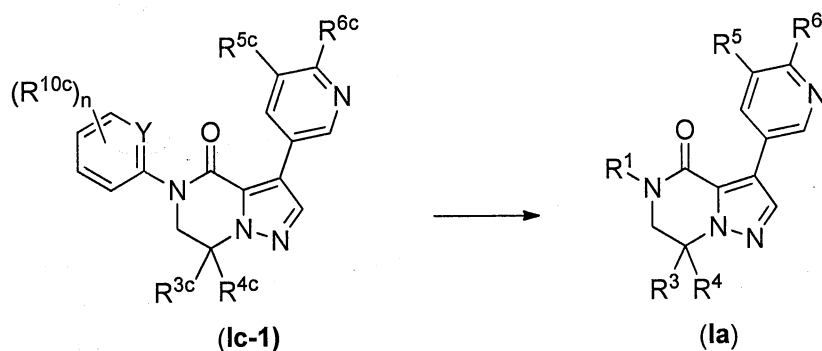
Quy trình thử nghiệm 5

Theo cách khác, hợp chất cuối cùng có công thức (Ia) và Công thức (Ib) có thể được điều chế lần lượt bởi phản ứng flo hóa hợp chất có công thức (Ic-1) và có công thức (Ic-2), trong đó Y là N, CH hoặc CR^{9c} và mỗi một trong số R^{5c}, R^{6c}, R^{3c}, R^{4c}, R^{9c} và R^{10c} có thể độc lập được chọn từ C₁₋₄alkyl-OH hoặc C₁₋₃alkyl-CHO và ở trong bản mô tả lần lượt được đề cập đến là hợp chất có công thức (Ic-1) và hợp chất có công thức (Ic-2). Hợp chất có công thức (Ic-1) hoặc hợp chất có công thức (Ic2) có thể được xử lý trong điều kiện có mặt chất flo hóa như ví dụ ®Deoxofluor ([Bis(2-metoxyletyl)amino] lưu huỳnh triflorua) hoặc (diethylamino) lưu huỳnh triflorua trong dung môi thích hợp như, ví dụ DCM, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Trong Sơ đồ phản ứng 5a và 5b, tất cả các biến đều được xác định như trong Công thức (I) và R^{5c}, R^{6c}, R^{3c} và R^{4c} bao gồm các gốc được chỉ định trong phạm vi của công thức (I) là R⁵, R⁶, R³, R⁴ cũng như các tiền chất có thể có của nó, và R^{9c} và R^{10c}, khi có mặt, bao gồm các gốc được chỉ định trong phạm vi của công thức (I) là phần tử thế trong R¹ cũng như các tiền chất có thể có của nó, trong đó một trong số R^{5c}, R^{6c}, R^{3c}, R^{4c}, và R^{9c} và R^{10c} khi có mặt, là C₁₋₄alkyl-OH hoặc C₁₋₃alkyl-CHO và trong (R^{10d})_n, n = 0-4.

Sơ đồ phản ứng 5a



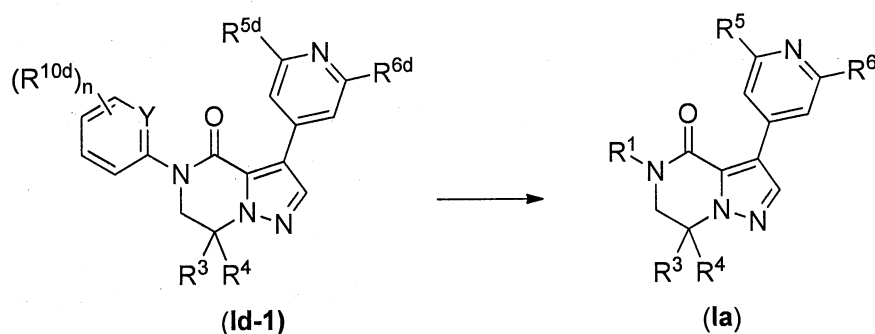
Sơ đồ phản ứng 5b



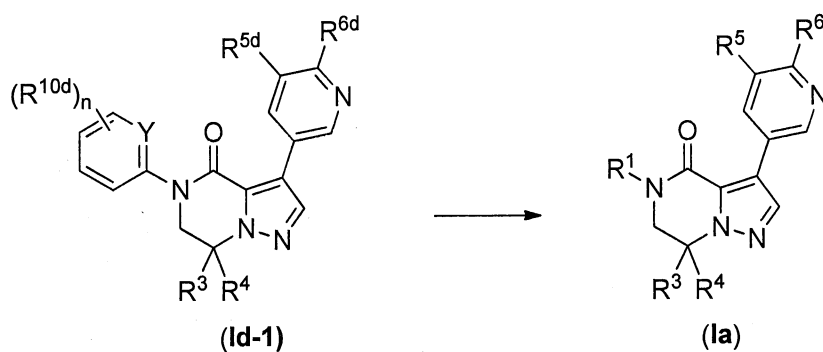
Quy trình thử nghiệm 6

Theo cách khác, hợp chất cuối cùng có công thức (Ia) và Công thức (Ib) có thể được điều chế bằng cách sử dụng lần lượt tiền chất thích hợp có công thức (Id-1) hoặc có công thức (Id-2), trong đó Y là N, CH hoặc CR^{9d}, mang một hoặc nhiều nhóm chức, R^{5d}, R^{6d}, R^{9d} và R^{10d}, mà có thể được chuyển hóa thành các gốc R⁵, R⁶ và phần tử thế của R¹ như được xác định trong Công thức (I) bằng các phản ứng đơn giản đã biết với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, như ví dụ bằng cách khử liên kết đôi thành dạng no tương ứng, ví dụ bằng cách hydro hóa có xúc tác. Trong Sơ đồ phản ứng 6a và 6b, tất cả các biến đều được xác định như trong Công thức (I) và R^{5d} và R^{6d}, bao gồm các gốc được chỉ định trong phạm vi của R⁵, R⁶ cũng như các tiền chất có thể có của nó, và R^{9d} và R^{10d} khi có mặt bao gồm phần tử thế của R¹ cũng như các tiền chất có thể có của nó. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết rằng các điều kiện phản ứng thích hợp cần được chọn cho các tổ hợp R^{5d}, R^{6d}, R^{9d} và R^{10d} khác nhau để tránh các phản ứng phụ không mong muốn và trong (R^{10d})_n, n = 0-4.

Sơ đồ phản ứng 6a



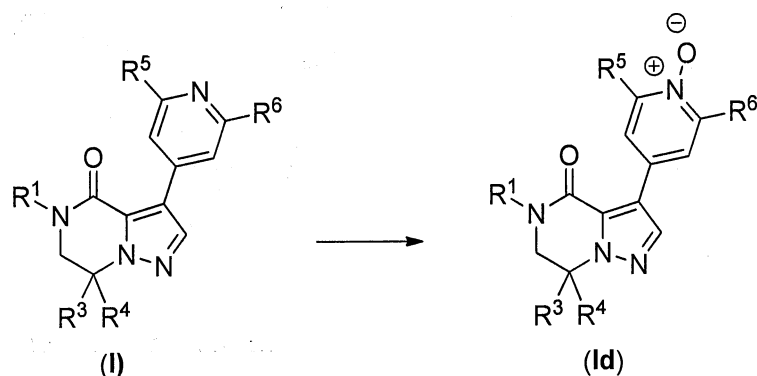
Sơ đồ phản ứng 6b



Quy trình thử nghiệm 7

Theo cách khác, hợp chất cuối cùng có công thức (Id) có thể được điều chế bằng phản ứng oxy hóa hợp chất có công thức (I) trong điều kiện có mặt chất oxy hóa, như ví dụ, axit 3-cloperoxybenzoic và trong dung môi thích hợp. Trong Sơ đồ phản ứng 7, tất cả các biến đều được xác định như trong Công thức (I).

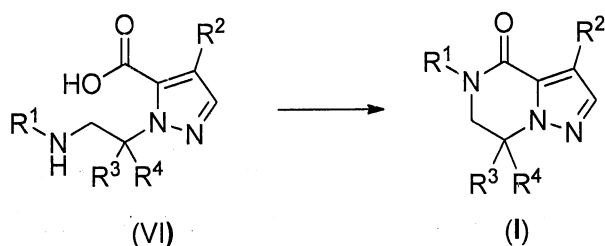
Sơ đồ phản ứng 7



Quy trình thử nghiệm 8

Theo cách khác, hợp chất cuối cùng có công thức (I) có thể được điều chế bằng sự amit hóa nội phân tử bắt đầu từ hợp chất có công thức (VI). Thông thường, các điều kiện amit hóa có thể được áp dụng, như khuấy nguyên liệu khởi đầu, hòa tan trong dung môi thích hợp, như DMF, trong điều kiện có mặt chất ghép cặp, như HATU (2(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroni hexaflophosphat) và trong điều kiện có mặt bazơ, như TEA (triethylamin). Trong Sơ đồ phản ứng 8, tất cả các biến đều được xác định như trong Công thức (I).

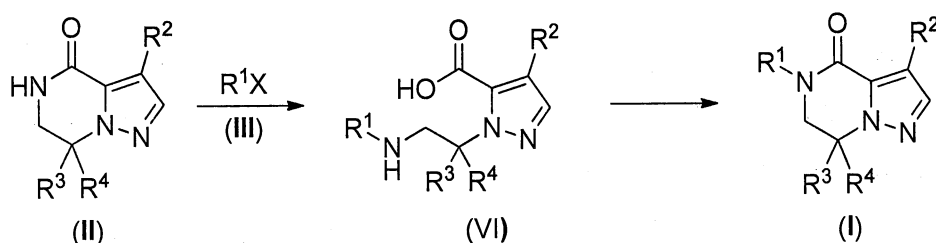
Sơ đồ phản ứng 8



Quy trình thử nghiệm 9

Theo cách khác, hợp chất cuối cùng có công thức (I) có thể được điều chế trong một bình bắt đầu từ hợp chất có công thức (II). Trước tiên, phản ứng thế ái nhân của hợp chất có công thức (II) với (hetero)aryl halogenua thích hợp có công thức (III), trong đó X là halo trong điều kiện có mặt bazơ, như ví dụ, natri hydrua trong dung môi thích hợp như ví dụ DMF, sau đó là phản ứng ghép cặp kiểu peptit nội phân tử của hợp chất có công thức (VI) áp dụng các điều kiện ghép cặp kiểu peptit điển hình. Thông thường, điều kiện ghép cặp peptit có thể được áp dụng, như khuấy nguyên liệu khởi đầu, hòa tan trong dung môi thích hợp, như DMF, trong điều kiện có mặt chất ghép cặp peptit, như HATU và trong điều kiện có mặt bazơ, như TEA. Trong Sơ đồ phản ứng 9, tất cả các biến đều được xác định như trong Công thức (I).

Sơ đồ phản ứng 9



Theo cách khác, hợp chất cuối cùng có công thức (I) có thể được điều chế trong một bình bắt đầu từ hợp chất có công thức (II). Trước tiên là phản ứng ghép cặp của hợp chất có công thức (II) với heteroaryl halogenua thích hợp có công thức (III) trong đó X là halo trong điều kiện có mặt chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), trong điều kiện có mặt phối tử, như 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten, trong điều kiện có mặt bazơ, như Cs₂CO₃ và trong dung môi thích hợp, như 1,4-dioxan, ở các điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường nằm trong khoảng từ 100°C đến 140°C, trong một khoảng thời gian để đảm bảo hoàn thành phản ứng, sau đó là ghép cặp kiểu peptit nội phân tử của hợp chất có công thức (VI) áp dụng các điều kiện ghép cặp kiểu peptit thông thường.

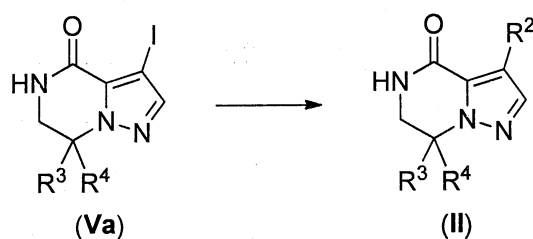
Thông thường, điều kiện liên hợp peptit có thể được áp dụng, như khuấy nguyên liệu khởi đầu, hòa tan trong dung môi thích hợp, như DMF, trong điều kiện có mặt chất ghép cặp peptit, như HATU và trong điều kiện có mặt bazơ, như TEA. Trong Sơ đồ phản ứng 9, tất cả các biến đều được xác định như trong Công thức (I).

B. Điều chế hợp chất trung gian

Quy trình thử nghiệm 10

Hợp chất trung gian theo công thức (II) (Sơ đồ phản ứng 10a) có thể được điều chế theo các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (Va) đi qua phản ứng ghép cặp kiểu Suzuki trong các điều kiện đã biết với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Các điều kiện này bao gồm ví dụ, cho hợp chất trung gian có công thức (Va) phản ứng với loại hợp chất bo thích hợp, như ví dụ axit boronic hoặc este boronat, ví dụ như được mô tả trong Quy trình thử nghiệm 2 trên đây trong bản mô tả, trong điều kiện có mặt chất xúc tác paladi, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc hệ chất xúc tác thay thế được điều chế tại chỗ từ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ và PPh_3 , bazơ thích hợp, như Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaHCO_3 và K_3PO_4 , và trong dung môi thích hợp, như 1,4-dioxan, hoặc hỗn hợp của DME và nước. Việc loại khí cho hỗn hợp phản ứng bằng khí trơ, như N_2 hoặc argon, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ cao, như nhiệt độ hồi lưu, cụ thể là 80°C , có thể tăng cường kết quả phản ứng. Trong Sơ đồ phản ứng 10a, tất cả các biến đều được xác định như trong Công thức (I).

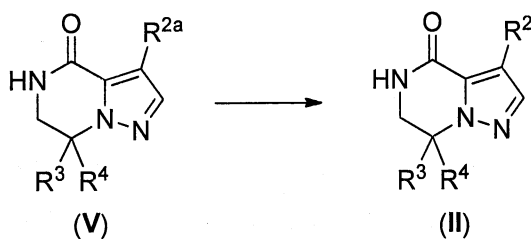
Sơ đồ phản ứng 10a



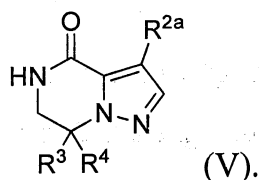
Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này có thể dự tính rằng phản ứng trong Sơ đồ phản ứng 10a cũng có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự, khi hợp chất có công thức (Va) mang nhóm bromo thay cho nhóm iodo. Phản ứng này có thể được thể hiện như trong Sơ đồ phản ứng 10b, trong đó hợp chất có công thức (V), trong đó R^{2a} là halo, cụ thể bromo hoặc iodo và tất cả các biến khác là như được xác

định trong Công thức (I), được đưa qua phản ứng ghép cặp kiểu Suzuki như được mô tả trên đây trong bản mô tả.

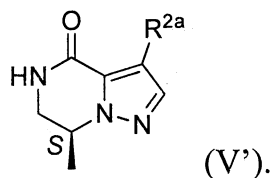
Sơ đồ phản ứng 10b



Do đó, theo khía cạnh cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trung gian có công thức (V), trong đó R^{2a} là halo, cụ thể là Br hoặc I



Theo phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trung gian có công thức (V'), trong đó R^{2a} là halo, cụ thể là, Br (trong bản mô tả được đề cập đến là hợp chất (I-13a) hoặc I (trong bản mô tả được đề cập đến là hợp chất (I-13))

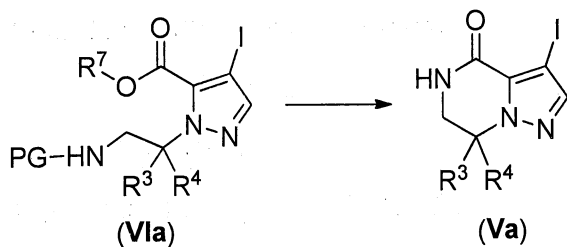


Quy trình thử nghiệm 11

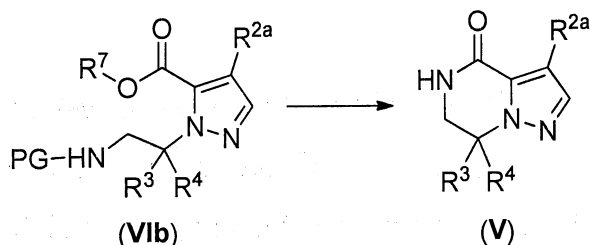
Hợp chất trung gian có công thức (Va) hoặc có công thức (V) có thể được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ, ví dụ nhóm Boc, lần lượt trong chất trung gian có công thức (VIa) hoặc có công thức (VIb), ví dụ trong điều kiện có mặt môi trường axit, như axit clohydric, trong dung môi trơ như 1,4-dioxan hoặc axetonitril hoặc etyl axetat (EtOAc), ở các điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, như từ 15 đến 80°C, thường là 80°C hoặc từ 15 đến 30°C phụ thuộc vào hệ dung môi, trong một khoảng thời gian để đảm bảo hoàn thành phản ứng, sau đó xử lý bằng bazơ như Na_2CO_3 , K_2CO_3 hoặc NaHCO_3 , ở các điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường nằm trong khoảng 0°C đến 40°C, cụ thể là từ 15 đến 30°C, trong một khoảng thời gian

để đảm bảo hoàn thành phản ứng. Trong Sơ đồ phản ứng 11a và 11b, R^{2a} là halo, cụ thể là bromo hoặc iodo, R^7 là C_{1-4} alkyl, PG là nhóm bảo vệ, ví dụ Boc, và tất cả các biến khác được định nghĩa như trong Công thức (I).

Sơ đồ phản ứng 11a



Sơ đồ phản ứng 11b



Quy trình thử nghiệm 12

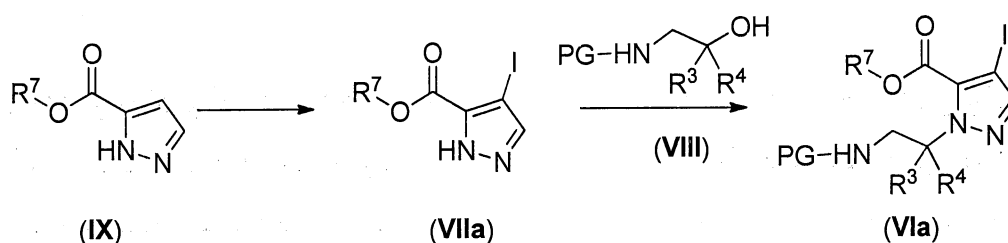
Hợp chất trung gian có công thức (VIa) hoặc (VIb) trong đó R^7 là C_{1-4} alkyl và PG là nhóm bảo vệ, ví dụ Boc, có thể được điều chế bằng phản ứng kiểu Mitsunobu giữa hợp chất trung gian có công thức (VIIa) hoặc (VII) một cách tương ứng, và rượu thích hợp có công thức (VIII), trong điều kiện có mặt triarylphosphin thích hợp, như triphenylphosphin thường là 1,5 đương lượng, hoặc trialkylphosphin thích hợp, và chất phản ứng dialkyl azodicarboxylat thích hợp, như di-tert-butyl azodicarboxylat hoặc diethyl azodicarboxylat thường là 1,5 đương lượng, trong dung môi thích hợp, như tetrahydrofuran (THF), ở các điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường nằm trong khoảng 0°C đến nhiệt độ trong phòng, ví dụ 20°C , trong một khoảng thời gian để đảm bảo hoàn thành phản ứng. Hợp chất trung gian có công thức (VIII) có thể mua được ngoài thị trường hoặc được tổng hợp theo các quy trình trong tài liệu.

Hợp chất trung gian có công thức (VIIa) trong đó R^7 là C_{1-4} alkyl, có thể được điều chế bằng phản ứng halogen hóa chất trung gian có công thức (IX) với chất phản ứng halogen hóa như N-iodosuxinimit, trong dung môi như diclometan, ở các điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường là nhiệt độ trong phòng, trong một

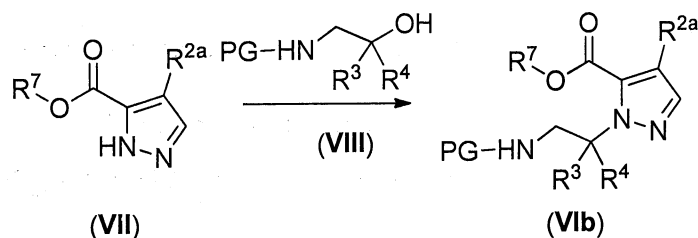
khoảng thời gian để đảm bảo hoàn thành phản ứng. Hợp chất trung gian có công thức (VII), trong đó R^7 là methyl và R^{2a} là bromo, có thể mua được ngoài thị trường và là nguyên liệu được đặc biệt ưu tiên để sử dụng trong việc tổng hợp, bao gồm quy mô lớn, nhiều hợp chất cuối cùng khác nhau có công thức (I) theo các quy trình chung được nêu trong bản mô tả. Hợp chất trung gian có công thức (IX) có thể mua được ngoài thị trường hoặc được tổng hợp theo các quy trình trong tài liệu.

Trong Sơ đồ phản ứng 12a và 12b, R^{2a} là halo, cụ thể là bromo hoặc iodo, R^7 là C_{1-4} alkyl, PG là nhóm bảo vệ, như ví dụ Boc, và tất cả các biến khác được định nghĩa như trong Công thức (I).

Sơ đồ phản ứng 12a



Sơ đồ phản ứng 12b

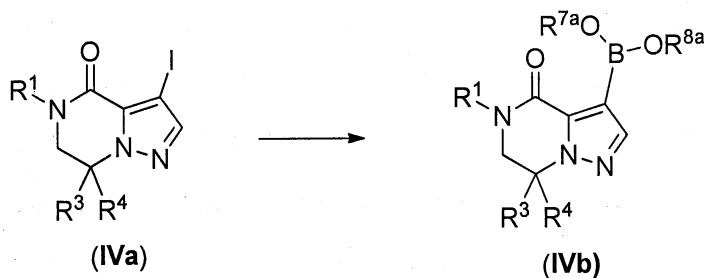


Quy trình thử nghiệm 13

Hợp chất trung gian có công thức (IVb) có thể được điều chế bằng phản ứng tạo thành este boronic hoặc axit boronic bắt đầu từ chất trung gian có công thức (IVa) với chất tạo kim loại chuyển tiếp như ví dụ BuLi hoặc chất phản ứng Grignard, ví dụ cụ thể về các chất phản ứng này bao gồm dung dịch phức isopropylmagie clorua lithi clorua và loại hợp chất bo như 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, trong dung môi như THF khan, ở các điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường là -25°C , trong một khoảng thời gian để đảm bảo hoàn thành phản ứng. Tùy vào các điều kiện phản ứng sẽ thu được este boronic hoặc axit boronic. Trong Sơ đồ phản ứng 13, R^{7a} và R^{8a} là H hoặc C_{1-4} alkyl hoặc R^{7a} và R^{8a} cùng nhau tạo thành, ví dụ, gốc hóa trị hai có công thức $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, và tất cả

các biến khác được định nghĩa như trong Công thức (I).

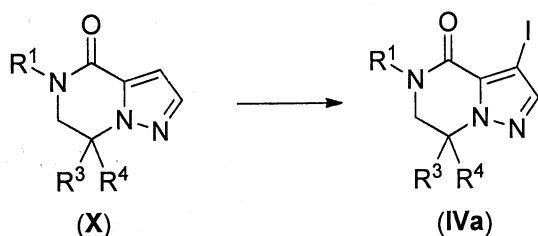
Sơ đồ phản ứng 13



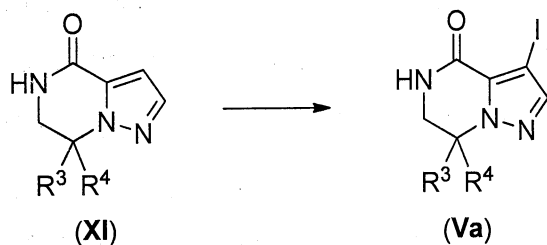
Quy trình thử nghiệm 14

Hợp chất trung gian có công thức (IVa) có thể được điều chế bằng phản ứng halogen hóa chất trung gian có công thức (X) với chất phản ứng halogen hóa như iốt, trong điều kiện có mặt amoni xeri(IV) nitrat và trong dung môi như axetonitril, ở các điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường là 70°C, trong một khoảng thời gian để đảm bảo hoàn thành phản ứng. Theo cách tương tự, hợp chất trung gian có công thức (Va) có thể được điều chế từ chất trung gian có công thức (XI). Trong Sơ đồ phản ứng 14a và 14b, tất cả các biến đều được xác định như trong Công thức (I).

Sơ đồ phản ứng 14a



Sơ đồ phản ứng 14b

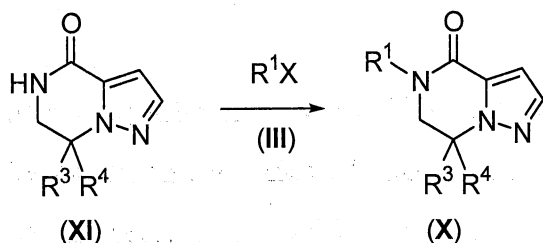


Quy trình thử nghiệm 15

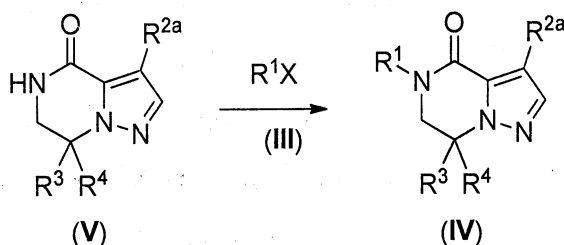
Hợp chất trung gian có công thức (X) có thể được điều chế bằng phản ứng ghép cặp của hợp chất trung gian có công thức (XI) với aryl/heteroaryl halogenua có công

thức (III) thích hợp, trong đó X là halo, với chất xúc tác đồng(I) thích hợp như đồng(I) iodua, trong điều kiện có mặt phối tử, như N,N'-dimetyletylendiamin, trong điều kiện có mặt bazơ, như Na₂CO₃, trong dung môi thích hợp, như toluen, ở các điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường nằm trong khoảng 100°C đến 140°C, trong một khoảng thời gian để đảm bảo hoàn thành phản ứng. Theo cách tương tự, hợp chất trung gian có công thức (IV) có thể được điều chế từ chất trung gian có công thức (V). Hợp chất trung gian có công thức (III) có thể mua được ngoài thị trường. Trong Sơ đồ phản ứng 15a và 15b, tất cả các biến đều được xác định như trong Công thức (I) và R^{2a} là halo, cụ thể bromo hoặc iodo.

Sơ đồ phản ứng 15a



Sơ đồ phản ứng 15b

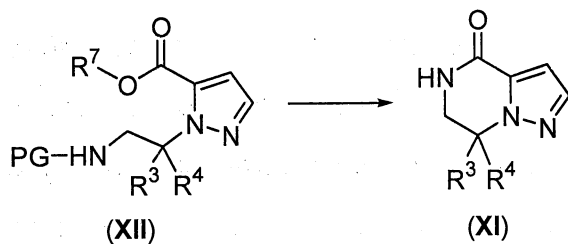


Quy trình thử nghiệm 16

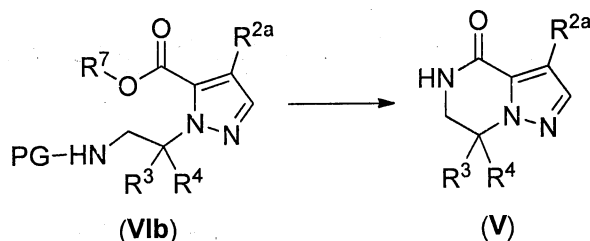
Hợp chất trung gian có công thức (XI) có thể được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ trong chất trung gian có công thức (XII), ví dụ trong điều kiện có mặt môi trường axit, như axit clohydric, trong dung môi trơ như 1,4-dioxan, ở các điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường là 80°C, trong một khoảng thời gian để đảm bảo hoàn thành phản ứng tiếp đó xử lý bằng bazơ, như Na₂CO₃ hoặc NaHCO₃, ở các điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường nằm trong khoảng 0°C đến 40°C, trong một khoảng thời gian để đảm bảo hoàn thành phản ứng. Theo cách tương tự, hợp chất trung gian có công thức (V) có thể được điều chế từ chất trung gian có công thức (VIb). Trong Sơ đồ phản ứng 16a và 16b, R^{2a} là halo, cụ thể là bromo hoặc iodo, R⁷ là C₁₋₄alkyl, PG là nhóm bảo vệ và tất cả các biến khác được định nghĩa như

trong Công thức (I).

Sơ đồ phản ứng 16a



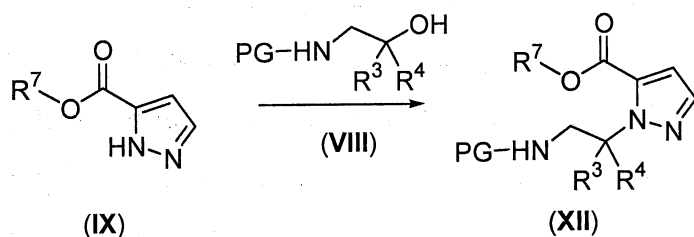
Sơ đồ phản ứng 16b



Quy trình thử nghiệm 17

Hợp chất trung gian có công thức (XII) trong đó R^7 là C_{1-4} alkyl và PG là nhóm bảo vệ, có thể được điều chế bằng phản ứng kiểu Mitsunobu giữa hợp chất có công thức (IX) và rượu thích hợp có công thức (VIII), trong điều kiện có mặt triarylphosphin thích hợp, như triphenylphosphin, hoặc trialkylphosphin thích hợp, và chất phản ứng dialkyl azodicarboxylat thích hợp, như di-tert-butyl azodicarboxylat, trong dung môi thích hợp, như THF, ở các điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường là nhiệt độ trong phòng, trong một khoảng thời gian để đảm bảo hoàn thành phản ứng. Các hợp chất trung gian có công thức (IX) và có công thức (VIII) có thể mua được ngoài thị trường hoặc được tổng hợp theo các quy trình trong tài liệu. Trong Sơ đồ phản ứng 17, R^7 là C_{1-4} alkyl, PG là nhóm bảo vệ và tất cả các biến khác được định nghĩa như trong Công thức (I).

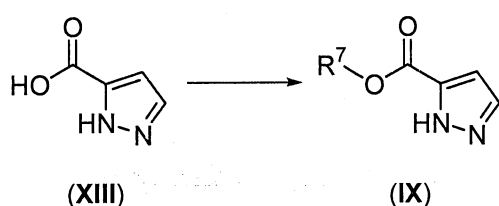
Sơ đồ phản ứng 17



Quy trình thử nghiệm 18

Hợp chất trung gian có công thức (IX), trong đó R^7 là C_{1-4} alkyl có thể thu được bằng cách este hóa hợp chất trung gian có công thức (XIII) có bán trên thị trường, bằng các phương pháp đã biết với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, hoặc có thể có bán trên thị trường. Phản ứng có thể được thực hiện, ví dụ, trong điều kiện có mặt chất axit, như axit sulfuric, và rượu, như EtOH, trong dung môi thích hợp, như EtOH, ở các điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường nằm trong khoảng 80°C đến 100°C , trong một khoảng thời gian để đảm bảo hoàn thành phản ứng. Trong Sơ đồ phản ứng 18, R^7 là C_{1-4} alkyl.

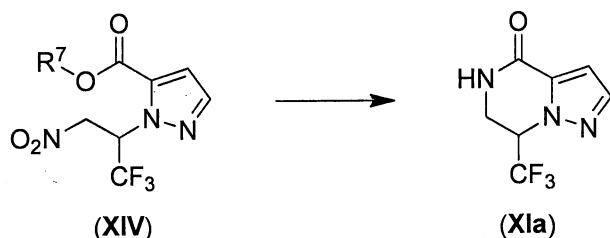
Sơ đồ phản ứng 18



Quy trình thử nghiệm 19

Hợp chất trung gian có công thức (XI) trong đó R^3 là H và R^4 là CF_3 được đề cập đến trong bản mô tả là hợp chất có công thức (XIa) có thể được điều chế bằng cách hydro hóa chất trung gian có công thức (XIV), sau đó đóng vòng nội phân tử trong một bình phản ứng, trong điều kiện có mặt chất xúc tác hydro hóa, như Pd/C (paladi trên cacbon), trong môi trường khí hydro được tạo ra bằng cách sử dụng amoni format, trong dung môi như MeOH, ở các điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường là 70°C , trong một khoảng thời gian để đảm bảo hoàn thành phản ứng. Trong Sơ đồ phản ứng 19, R^7 là C_{1-4} alkyl.

Sơ đồ phản ứng 19

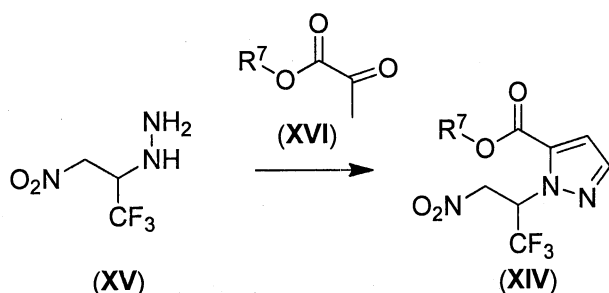


Quy trình thử nghiệm 20

Hợp chất trung gian có công thức (XIV), trong đó R^7 là C_{1-4} alkyl, có thể được điều chế bằng phản ứng liên phân tử giữa hydrazin thích hợp có công thức (XV), trong

điều kiện có mặt ketoeste thích hợp có công thức (XVI), như ethyl pyruvat, trong dung môi thích hợp, như EtOH, ở các điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường là nhiệt độ trong phòng, trong một khoảng thời gian để đảm bảo hoàn thành phản ứng. Hợp chất trung gian có công thức (XVI) có thể mua được ngoài thị trường hoặc được tổng hợp theo các quy trình trong tài liệu. Trong Sơ đồ phản ứng 20, R⁷ là C₁₋₄alkyl.

Sơ đồ phản ứng 20

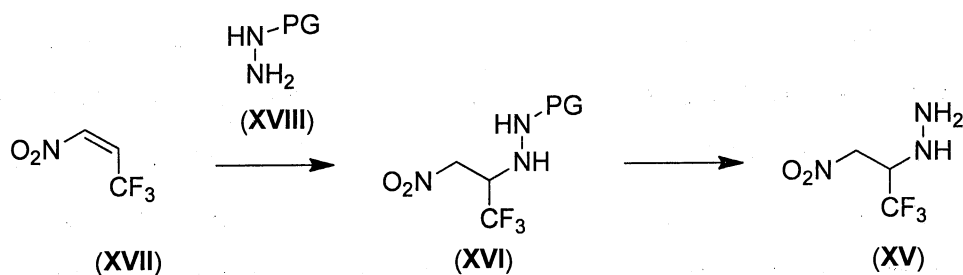


Quy trình thử nghiệm 21

Hợp chất trung gian có công thức (XV) có thể được điều chế bằng phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất có công thức (XVI) theo các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hợp chất có công thức (XV) có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ, như ví dụ, nhóm bảo vệ Boc trong hợp chất có công thức (XVI), trong điều kiện có mặt môi trường axit, như axit clohydric, trong dung môi như MeOH, ở các điều kiện phản ứng thích hợp, như ở nhiệt độ thuận lợi, thường là nhiệt độ trong phòng, trong một khoảng thời gian để đảm bảo hoàn thành phản ứng.

Hợp chất trung gian có công thức (XVI) có thể thu được bằng cách cộng hydrazin được bảo vệ có công thức (XVIII) vào 3,3,3-trifluoro-1-nitro-prop-1-en (XVII) (được điều chế như được mô tả trong J. Fluorine Chem. **2008**, 767-774). Trong Sơ đồ phản ứng 21, PG là nhóm bảo vệ, ví dụ BOC.

Sơ đồ phản ứng 21



Để thu được các dạng muối HCl của các hợp chất này, có thể sử dụng vài quy trình đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Trong quy trình thông thường, ví dụ, bazơ tự do có thể được hòa tan trong DIPE hoặc Et₂O và sau đó, có thể thêm nhỏ giọt dung dịch HCl 6N trong 2-propanol, dung dịch HCl 4N trong dioxan, hoặc dung dịch HCl 1N trong Et₂O vào. Thông thường, hỗn hợp được khuấy trong 10 phút sau khi lọc sản phẩm. Muối HCl thường được làm khô trong chân không.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật hiểu rằng trong quy trình được mô tả ở trên, các nhóm chức của các hợp chất trung gian có thể cần được phong bế bởi các nhóm bảo vệ. Trong trường hợp nhóm chức của các hợp chất trung gian được phong bế bởi các nhóm bảo vệ, chúng có thể được loại bỏ nhóm bảo vệ sau bước phản ứng.

Dược học

Hợp chất được đề xuất theo sáng chế là chất điều biến âm liên kết khác vị trí hoạt tính (NAM) của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa, cụ thể chúng là chất điều biến âm liên kết khác vị trí hoạt tính của mGluR2. Hợp chất theo sáng chế dường như không liên kết với vị trí nhận diện glutamat, vị trí phối tử cùng vị trí hoạt tính, mà thay vào đó là liên kết với vị trí khác vị trí hoạt tính nằm trong bảy vùng xuyên màng của thụ thể. Trong điều kiện có mặt glutamat, hợp chất theo sáng chế làm giảm đáp ứng mGluR2. Hợp chất được đề xuất theo sáng chế được mong đợi là có tác dụng ở mGluR2 do chúng có khả năng làm giảm đáp ứng của các thụ thể này với glutamat, làm yếu đáp ứng của thụ thể.

Khi được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “điều trị” được nhằm để chỉ tất cả các quy trình, trong đó có thể có việc làm chậm, làm gián đoạn, chặn hoặc làm dừng sự tiến triển của bệnh hoặc làm thuyên giảm triệu chứng, nhưng không nhất thiết cần phải loại bỏ hoàn toàn các triệu chứng.

Do đó, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức tổng quát (I), hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc N-oxit của nó, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó để sử dụng làm thuốc.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có Công thức tổng quát (I), hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc N-oxit của nó, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, hoặc dược phẩm theo sáng chế để sản xuất thuốc.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức tổng quát (I), hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc N-oxit của nó, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, hoặc được phẩm theo sáng chế để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa, cụ thể là điều trị, tình trạng bệnh ở động vật có vú, bao gồm con người, việc điều trị hoặc ngăn ngừa này được tác động hoặc tạo thuận lợi bởi tác dụng điều hòa thần kinh của chất điều biến hoạt tính mGluR2, cụ thể là chất điều biến âm liên kết khác vị trí hoạt tính của nó.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có Công thức tổng quát (I), hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc N-oxit của nó, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, hoặc được phẩm theo sáng chế để sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa, cụ thể là điều trị, tình trạng bệnh ở động vật có vú, bao gồm con người, việc điều trị hoặc ngăn ngừa này được tác động hoặc tạo thuận lợi bởi tác dụng điều hòa thần kinh của chất điều biến hoạt tính mGluR2, cụ thể là chất điều biến âm liên kết khác vị trí hoạt tính của nó.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức tổng quát (I), hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc N-oxit của nó, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, hoặc được phẩm theo sáng chế để sử dụng trong điều trị, ngăn ngừa, cải thiện, kiểm soát hoặc giảm nguy cơ mắc các rối loạn về thần kinh và tâm thần liên quan đến rối loạn chức năng glutamat ở động vật có vú, bao gồm con người, việc điều trị hoặc ngăn ngừa này được tác động hoặc tạo thuận lợi bởi tác dụng điều hòa thần kinh của chất điều biến âm liên kết khác vị trí hoạt tính mGluR2.

Ngoài ra, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có Công thức tổng quát (I), hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc N-oxit của nó, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, hoặc được phẩm theo sáng chế để sản xuất thuốc để điều trị, ngăn ngừa, cải thiện, kiểm soát hoặc giảm nguy cơ mắc các rối loạn về thần kinh và tâm thần liên quan đến rối loạn chức năng glutamat ở động vật có vú, bao gồm con người, việc điều trị hoặc ngăn ngừa này được tác động hoặc tạo thuận lợi bởi tác dụng điều hòa thần kinh của chất điều biến âm liên kết khác vị trí hoạt tính

mGluR2.

Cụ thể, các rối loạn về thần kinh và tâm thần liên quan đến rối loạn chức năng glutamat, bao gồm một hoặc nhiều trong số các tình trạng bệnh hoặc bệnh về hệ thần kinh trung ương sau đây: các rối loạn tâm trạng; tình trạng mê sảng, chứng mất trí, các rối loạn mất trí và các rối loạn nhận thức khác; các rối loạn thường được chẩn đoán đầu tiên ở thời kỳ trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ hoặc trẻ vị thành niên; các rối loạn liên quan đến việc lạm dụng chất; bệnh tâm thần phân liệt và các rối loạn tâm thần khác; các rối loạn thuộc cơ thể; và rối loạn ngủ lịm.

Cụ thể, rối loạn về hệ thần kinh trung ương là rối loạn tâm thần được chọn từ nhóm gồm bệnh tâm thần phân liệt (cụ thể là ở bệnh nhân được làm cho ổn định bằng chất chống loạn thần), rối loạn dạng tâm thần phân liệt, rối loạn phân liệt cảm xúc, rối loạn hoang tưởng, rối loạn loạn thần ngắn hạn, và rối loạn tâm thần do việc dùng chất gây ra.

Cụ thể, rối loạn hệ thần kinh trung ương là rối loạn liên quan đến việc lạm dụng chất được chọn từ nhóm gồm rối loạn phụ thuộc rượu, lạm dụng rượu, phụ thuộc amphetamin, lạm dụng amphetamin, phụ thuộc cafein, lạm dụng cafein, phụ thuộc cannabis, lạm dụng cannabis, phụ thuộc cocain, lạm dụng cocain, phụ thuộc hallucinogen, lạm dụng hallucinogen, phụ thuộc nicotin, lạm dụng nicotin, phụ thuộc opioit, lạm dụng opioit, phụ thuộc phenxycclidin, và lạm dụng phenxycclidin.

Cụ thể, rối loạn hệ thần kinh trung ương là rối loạn tâm trạng được chọn từ nhóm gồm rối loạn trầm cảm, trầm cảm, trầm cảm kháng điều trị, rối loạn cảm xúc, rối loạn tâm thần chu kỳ, và rối loạn tâm trạng do việc dùng chất gây ra.

Cụ thể, rối loạn hệ thần kinh trung ương là rối loạn thường được chẩn đoán đầu tiên ở thời kỳ trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ hoặc trẻ vị thành niên được chọn từ chứng chậm phát triển, rối loạn học tập, rối loạn kỹ năng vận động, rối loạn giao tiếp, các rối loạn giảm chú ý và hành vi gây rối (như rối loạn giảm chú ý/tăng động (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder – ADHD)). Rối loạn khác thường được chẩn đoán đầu tiên ở thời kỳ trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ hoặc trẻ vị thành niên là rối loạn tự kỷ.

Cụ thể, rối loạn hệ thần kinh trung ương là rối loạn nhận thức được chọn từ nhóm gồm chứng mất trí, cụ thể, chứng mất trí kiểu Alzheimer, sa sút trí tuệ mạch máu, chứng mất trí do bệnh HIV, chứng mất trí do chấn thương đầu, chứng mất trí do bệnh

Parkinson, chứng mất trí do bệnh Huntington, chứng mất trí do bệnh Pick, chứng mất trí do bệnh Creutzfeldt-Jakob, và chứng mất trí dai dẳng do việc dùng chất gây ra.

Cụ thể, rối loạn hệ thần kinh trung ương là rối loạn mất trí nhớ, như rối loạn mất trí dai dẳng do việc dùng chất gây ra.

Như đã nêu ở trên, thuật ngữ “điều trị” không nhất thiết chỉ sự loại bỏ hoàn toàn tất cả các triệu chứng, mà có thể chỉ việc điều trị triệu chứng ở bất kỳ rối loạn nào được nêu ở trên. Cụ thể, các triệu chứng có thể được điều trị bao gồm nhưng không giới hạn ở, sự suy giảm trí nhớ cụ thể trong chứng mất trí nhớ hoặc trong rối loạn trầm cảm, sự suy giảm nhận thức do tuổi tác, suy giảm nhận thức thể nhẹ, và các triệu chứng trầm cảm.

Trong số các rối loạn được nêu ở trên, việc điều trị chứng mất trí nhớ, rối loạn trầm cảm, chứng trầm cảm, chứng trầm cảm kháng điều trị, rối loạn tăng động/giảm chú ý và bệnh tâm thần phân liệt, cụ thể là ở bệnh nhân được làm cho ổn định bằng chất chống loạn thần, là đặc biệt quan trọng.

Ấn bản lần thứ tư của cuốn Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-IV) của Hiệp hội tâm thần Mỹ (American Psychiatric Association) cung cấp công cụ chẩn đoán để nhận diện các rối loạn được nêu trong đó. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra rằng tồn tại các cách đặt tên, phân loại bệnh, và hệ thống phân loại thay thế đối với các rối loạn thần kinh và tâm thần được nêu trong bản mô tả, và rằng các cách đặt tên và phân loại bệnh này phát triển cùng với tiến trình y học và khoa học.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ quen thuộc với các cách đặt tên, phân loại bệnh, và hệ thống phân loại đối với các bệnh hoặc tình trạng bệnh được đề cập trong bản mô tả. Ví dụ, “American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013” (DSM-5™) sử dụng các thuật ngữ như các rối loạn trầm cảm, cụ thể, rối loạn trầm cảm, rối loạn trầm cảm dai dẳng (rối loạn cảm xúc), rối loạn trầm cảm do dùng chất-sự cấp thuốc gây ra; các rối loạn thần kinh nhận thức (neurocognitive disorders - NCDs) (cả thể nguy hiểm và thể nhẹ), cụ thể, các rối loạn thần kinh nhận thức do bệnh Alzheimer, NCD mạch máu (như NCD mạch máu xảy ra với nhiều lần nhồi máu), NCD do nhiễm HIV, NCD do chấn thương sọ não (traumatic brain injury -

TBI), NCD do bệnh Parkinson, NCD do bệnh Huntington, NCD trán thái dương, NCD do bệnh prion, và NCD do dùng chất/sự cấp thuốc gây ra NCD; các rối loạn phát triển thần kinh, cụ thể, thiếu năng trí tuệ, rối loạn học tập đặc trưng, rối loạn vận động phát triển thần kinh, rối loạn giao tiếp, và rối loạn tăng động/giảm chú ý (ADHD); các rối loạn do việc dùng chất gây ra và các rối loạn nghiện, cụ thể, rối loạn sử dụng rượu, rối loạn sử dụng amphetamin, rối loạn sử dụng cannabis, rối loạn sử dụng cocain, các rối loạn sử dụng hallucinogen khác, rối loạn sử dụng thuốc lá, rối loạn sử dụng opiot, và rối loạn sử dụng phenxycclidin; phổ bệnh tâm thần phân liệt và các rối loạn tâm thần khác, cụ thể, bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn dạng tâm thần phân liệt, rối loạn phân liệt cảm xúc, rối loạn hoang tưởng, rối loạn loạn thần ngắn hạn, rối loạn tâm thần do dùng chất/sự cấp thuốc gây ra; các rối loạn triệu chứng thể chất; rối loạn ngủ lịm; và rối loạn cảm xúc chu kỳ (theo DSM-5™ sẽ rơi vào phân loại rối loạn lưỡng cực và các rối loạn liên quan). Các thuật ngữ này có thể được sử dụng bởi chuyên gia dưới dạng danh pháp thay thế đối với một số bệnh hoặc tình trạng bệnh được đề cập đến trong bản mô tả. Rối loạn phát triển thần kinh khác bao gồm rối loạn phổ tự kỷ (ASD), bao gồm, theo DSM-5™, các rối loạn đã được biết trước đó là thuật ngữ tự kỷ sớm nhũ nhi, tự kỷ thời thơ ấu, tự kỷ Kanner, tự kỷ chức năng cao, tự kỷ không điển hình, rối loạn phát triển thần kinh diện rộng không được quy định khác, rối loạn tan rã ở trẻ nhỏ, và rối loạn Asperger. Cụ thể, rối loạn là tự kỷ. Các yếu tố chỉ định đi kèm với ASD bao gồm các yếu tố trong đó cá thể có các rối loạn di truyền, như trong hội chứng Rett hoặc hội chứng Fragile X.

Do đó, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức tổng quát (I), hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc N-oxit của nó, hoặc muối được dung hoặc solvat của nó, cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dung hoặc solvat của nó, để sử dụng trong điều trị cho bệnh bất kỳ trong số các bệnh được nêu ở trên.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức tổng quát (I), hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc N-oxit của nó, hoặc muối được dung hoặc solvat của nó, cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dung hoặc solvat của nó, để sử dụng trong điều trị cho bệnh bất kỳ trong số các bệnh được nêu ở trên.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức tổng quát (I), hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc N-oxit của nó, hoặc muối được dung hoặc solvat của nó, cụ

thể, hợp chất có công thức (I) hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, để điều trị hoặc ngăn ngừa, cụ thể là điều trị, bệnh bất kỳ trong số các bệnh được nêu ở trên.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có Công thức tổng quát (I), hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc N-oxit của nó, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, để sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh bất kỳ trong số các tình trạng bệnh được nêu ở trên.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cho động vật có vú, tốt hơn là người, để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh bất kỳ trong số các bệnh được nêu ở trên.

Về tính hữu ích của hợp chất có công thức (I), sáng chế mô tả phương pháp điều trị cho động vật máu nóng, bao gồm người, mắc bệnh bất kỳ trong số các bệnh được nêu ở trên, và phương pháp ngăn ngừa bệnh bất kỳ trong số các bệnh được nêu ở trên ở động vật máu nóng, bao gồm người.

Phương pháp này gồm bước sử dụng, tức là cho động vật máu nóng, bao gồm người sử dụng theo đường toàn thân hoặc khu trú, tốt hơn là sử dụng qua đường miệng, lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc N-oxit của nó, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

Do đó, sáng chế còn mô tả phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh bất kỳ trong số các bệnh được nêu ở trên gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất theo sáng chế.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra rằng lượng hữu hiệu trị liệu của NAM theo sáng chế là lượng đủ để điều biến hoạt tính của mGluR2 và rằng lượng này thay đổi, không kể những cái khác, phụ thuộc vào loại bệnh, nồng độ của hợp chất trong chế phẩm trị liệu, và tình trạng của bệnh nhân. Nhìn chung, lượng NAM cần được sử dụng làm chất trị liệu để điều trị bệnh trong đó việc điều biến mGluR2 là có lợi, như các rối loạn được nêu trong bản mô tả, sẽ được xác định trong từng trường hợp bởi thầy thuốc tham gia.

Nhìn chung, liều thích hợp là liều tạo ra nồng độ của NAM tại vị trí điều trị nằm

trong khoảng từ 0,5 nM đến 200 μ M, và tốt hơn là từ 5 nM đến 50 μ M. Để thu được các nồng độ điều trị này, bệnh nhân cần điều trị có thể sẽ được sử dụng lượng hữu hiệu trị liệu hàng ngày trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến khoảng 50 mg/kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn là từ khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 25 mg/kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn nữa là từ khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 10 mg/kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn nữa là từ khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 2,5 mg/kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn nữa là từ khoảng 0,05 mg/kg đến khoảng 1 mg/kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn nữa là từ khoảng 0,1 đến khoảng 0,5 mg/kg trọng lượng cơ thể. Lượng hợp chất theo sáng chế, trong bản mô tả còn được gọi là thành phần hoạt tính, được yêu cầu để nhận được tác dụng trị liệu sẽ, dĩ nhiên thay đổi theo từng trường hợp, thay đổi với hợp chất cụ thể, con đường sử dụng, tuổi tác và tình trạng của người nhận, và rối loạn hoặc bệnh cụ thể cần được điều trị. Phương pháp điều trị có thể còn bao gồm bước sử dụng thành phần hoạt tính ở chế độ uống từ một đến bốn lần một ngày. Trong phương pháp điều trị này, hợp chất theo sáng chế tốt hơn là được tạo chế phẩm trước khi nạp vào. Như được nêu trong bản mô tả dưới đây, dược phẩm thích hợp được bào chế bằng các quy trình đã biết sử dụng các thành phần đã biết và sẵn có.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cùng với một hoặc nhiều thuốc khác trong điều trị, ngăn ngừa, kiểm soát, cải thiện, hoặc giảm nguy cơ bệnh hoặc tình trạng bệnh mà hợp chất có công thức (I) hoặc các thuốc khác có thể có tính hữu ích, trong đó sự kết hợp các thuốc khác cùng nhau là an toàn hơn hoặc có hiệu quả hơn một thuốc. Ví dụ về các kết hợp thuốc này bao gồm hợp chất theo sáng chế kết hợp với (các) chất chống loạn thần, chất đối kháng thụ thể NMDA (ví dụ, memantin), chất đối kháng NR2B, chất ức chế axetylcholinesteraza (ví dụ, donepezil, galantamin, physostigmin và rivastigmin) và/hoặc chất ức chế tái hấp thụ chất dẫn truyền thần kinh chống suy nhược. Các kết hợp cụ thể bao gồm hợp chất theo sáng chế kết hợp với chất chống loạn thần, hoặc hợp chất theo sáng chế kết hợp với memantin và/hoặc chất đối kháng NR2B.

Dược phẩm

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh, trong đó việc điều biến thụ thể mGluR2 là có ích, như các rối loạn được nêu trong bản mô tả. Mặc dù thành phần hoạt tính có thể được sử dụng một mình, tốt hơn là nó có mặt ở dạng dược phẩm. Do đó, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng được dụng và, ở dạng thành phần hoạt tính, lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất

theo sáng chế, cụ thể là hợp chất có công thức (I), N-oxit, muối dược dụng của nó, solvat của nó hoặc dạng đồng phân hóa học lập thể của nó, cụ thể hơn là, hợp chất có công thức (I), muối dược dụng của nó, solvat của nó hoặc dạng đồng phân hóa học lập thể của nó. Chất mang hoặc chất pha loãng phải “chấp nhận được” theo nghĩa tương thích với các thành phần khác của chế phẩm và không có hại đối với người tiếp nhận nó.

Hợp chất theo sáng chế, cụ thể là hợp chất có công thức (I), N-oxit của nó, muối dược dụng của nó, solvat và dạng đồng phân hóa học lập thể của nó, cụ thể hơn là hợp chất có công thức (I), muối dược dụng của nó, solvat và dạng đồng phân hóa học lập thể của nó, hoặc tập hợp con hoặc tổ hợp bất kỳ của nó có thể được bào chế thành các dạng dược phẩm khác nhau nhằm mục đích sử dụng. Đối với chế phẩm thích hợp, có thể trích dẫn tất cả các chế phẩm thường được sử dụng cho các thuốc dùng toàn thân.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ đã được biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm, ví dụ, bằng cách sử dụng các phương pháp như các phương pháp được mô tả trong Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, đặc biệt là xem Part 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Để bào chế dược phẩm theo sáng chế, lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất cụ thể, tùy ý ở dạng muối, làm thành phần hoạt tính, được kết hợp trong hỗn hợp riêng với chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng, mà chất mang hoặc chất pha loãng có thể có nhiều dạng khác nhau phụ thuộc vào dạng dược phẩm được mong muốn để dùng. Các dược phẩm này được mong muốn ở dạng liều đơn vị thích hợp, cụ thể, để dùng qua đường miệng, khu trú, ở trực tràng hoặc dưới da, bằng cách tiêm ngoài đường tiêu hóa hoặc bằng cách xông. Ví dụ, trong quá trình bào chế dược phẩm ở dạng liều dùng qua đường miệng, môi trường dược lý thông thường bất kỳ có thể được sử dụng như, ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu và môi trường tương tự trong trường hợp chế phẩm dạng lỏng dùng qua đường miệng như, ví dụ, huyền phù, siro, cồn ngọt, nhũ tương và dung dịch; hoặc chất mang dạng rắn như, ví dụ, tinh bột, đường, cao lanh, chất pha loãng, chất làm trơn, chất liên kết, chất làm phân rã và các chất tương tự trong trường hợp bột, viên tròn, viên nang và viên nén. Do dễ sử dụng nên việc dùng qua đường miệng được ưu tiên, và viên nén và viên nang là các dạng đơn vị liều dùng qua đường miệng thuận lợi nhất, trong trường hợp này, chất mang được dạng rắn hiển nhiên được sử dụng. Đối với chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa, chất mang thường gồm nước vô trùng, ít nhất là chiếm phần lớn, mặc dù các thành phần khác, ví dụ, chất

hoạt động bề mặt, để hỗ trợ tính hòa tan, có thể được bao gồm. Dung dịch tiêm được, ví dụ, có thể được bào chế, trong đó chất mang gồm dung dịch nước muối, dung dịch glucoza hoặc hỗn hợp của dung dịch nước muối và dung dịch glucoza. Hỗn dịch tiêm được cũng có thể được bào chế mà trong trường hợp này, chất mang lỏng, chất tạo hỗn dịch thích hợp và chất tương tự có thể được sử dụng. Cũng được bao gồm là các chế phẩm dạng rắn mà được dự định được chuyển hóa, ngay trước khi sử dụng, thành chế phẩm dạng lỏng. Trong chế phẩm thích hợp để dùng dưới da, chất mang tùy ý chứa chất tăng cường thẩm thấu và/hoặc chất thẩm ướt thích hợp, tùy ý được kết hợp với chất phụ gia thích hợp có bản chất bất kỳ với tỷ lệ nhỏ, mà các chất phụ gia này không tạo ra tác dụng có hại đáng kể đối với da. Các chất phụ gia này có thể tạo điều kiện cho việc sử dụng vào da và/hoặc có thể hữu dụng để bào chế chế phẩm mong muốn. Các chế phẩm này có thể được sử dụng theo các cách khác nhau, ví dụ, ở dạng cao dán áp da, ở dạng thuốc chấm, ở dạng thuốc mỡ.

Đặc biệt thuận lợi là bào chế được phẩm nêu trên ở dạng liều đơn vị để dễ sử dụng và có liều lượng đồng đều. Dạng liều đơn vị khi được sử dụng trong bản mô tả đề cập đến các đơn vị riêng về mặt vật lý thích hợp để làm liều đơn vị, mỗi đơn vị chứa lượng thành phần hoạt tính được xác định trước được tính toán để tạo ra tác dụng trị liệu mong muốn liên quan đến chất mang được yêu cầu. Các ví dụ về dạng liều đơn vị là viên nén (bao gồm viên nén được chia vạch hoặc viên nén được bọc), viên nang, viên tròn, gói bột, viên nhện, thuốc đạn, dung dịch hoặc hỗn dịch tiêm được và dạng tương tự, dạng tính theo thìa cà phê, dạng tính theo muỗng, và dạng chia nhỏ nhiều lần của nó.

Do hợp chất theo sáng chế là hợp chất dùng được qua đường miệng, được phẩm chứa hợp chất hỗ trợ để dùng qua đường miệng là đặc biệt có lợi.

Để tăng cường tính hòa tan và/hoặc tính ổn định của hợp chất có công thức (I) trong dược phẩm, có thể có lợi khi sử dụng α -, β - hoặc γ -xyclodextrin hoặc dẫn xuất của chúng, cụ thể là xyclodextrin được thế hydroxyalkyl, ví dụ, 2-hydroxypropyl- β -xyclodextrin hoặc sulfobutyl- β -xyclodextrin. Tương tự, các đồng dung môi như rượu có thể cải thiện tính hòa tan và/hoặc tính ổn định của hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm.

Liều lượng và tần suất chính xác phụ thuộc vào hợp chất có công thức (I) cụ thể được sử dụng, tình trạng bệnh cụ thể được điều trị, mức độ nghiêm trọng của tình trạng

bệnh được điều trị, độ tuổi, cân nặng, giới tính, mức độ rối loạn và tình trạng thể chất chung của bệnh nhân cụ thể cũng như các thuốc khác mà cá thể có thể uống, như đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực. Hơn nữa, rõ ràng là lượng hữu hiệu hằng ngày này có thể được giảm đi hoặc tăng lên phụ thuộc vào đáp ứng của đối tượng được điều trị và/hoặc phụ thuộc vào sự đánh giá của bác sĩ kê hợp chất theo sáng chế.

Phụ thuộc vào cách thức sử dụng, dược phẩm chứa thành phần hoạt tính với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 99% trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 70% trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50% trọng lượng, và, chất mang được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 99,95% trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 30 đến 99,9% trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 50 đến 99,9% trọng lượng, tất cả các phần trăm đều tính theo tổng trọng lượng của dược phẩm.

Lượng hợp chất có công thức (I) mà có thể được kết hợp với nguyên liệu chất mang để sản xuất dạng liều đơn sẽ thay đổi phụ thuộc vào bệnh được điều trị, loài động vật có vú, và cách thức sử dụng cụ thể. Tuy nhiên, để làm chỉ dẫn chung, liều đơn vị thích hợp đối với hợp chất theo sáng chế có thể, ví dụ, tốt hơn là chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 1000mg. Liều đơn vị được ưu tiên là nằm trong khoảng từ 1mg đến 500mg. Liều đơn vị được ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 1mg đến 300mg. Liều đơn vị được ưu tiên hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1mg đến 100mg. Các liều đơn vị này có thể được sử dụng nhiều hơn một lần một ngày, ví dụ, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 lần một ngày, nhưng tốt hơn là 1 hoặc 2 lần trong một ngày, sao cho tổng liều dùng cho người trưởng thành có cân nặng 70kg là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 15mg với mỗi kg cân nặng của đối tượng trong mỗi lần dùng. Liều lượng được ưu tiên nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1,5mg với mỗi kg cân nặng của đối tượng trong mỗi lần dùng, và liệu pháp này có thể kéo dài một vài tuần hoặc một vài tháng, và trong một số trường hợp, là một vài năm. Tuy nhiên, nên hiểu rằng mức liều cụ thể đối với bệnh nhân cụ thể bất kỳ sẽ phụ thuộc vào các yếu tố khác nhau bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng; độ tuổi, trọng lượng cơ thể, sức khỏe chung, giới tính và chế độ ăn của cá thể được điều trị; thời gian dùng và đường dùng; tốc độ bài tiết; các thuốc khác đã được dùng trước đó; và mức độ nghiêm trọng của bệnh cụ thể đang được áp dụng liệu pháp, như đã được hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này.

Liều lượng điển hình có thể nằm trong khoảng từ 1mg đến 100mg viên nén hoặc từ 1mg đến 300mg được uống một lần một ngày, hoặc, nhiều lần một ngày, hoặc viên nang hoặc viên nén giải phóng một lần được uống một lần một ngày và chứa hàm lượng cao hơn tính theo tỷ lệ của thành phần hoạt tính. Tác dụng giải phóng theo thời gian có thể đạt được bằng nguyên liệu bao nang mà sẽ tan ở các giá trị pH khác nhau, nhờ viên nang giải phóng chậm bởi áp suất thẩm thấu, hoặc bằng phương tiện giải phóng có kiểm soát đã biết khác bất kỳ.

Có thể cần thiết phải sử dụng các liều lượng nằm ngoài các khoảng này trong một số trường hợp như sẽ rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực. Hơn nữa, lưu ý rằng bác sĩ lâm sàng hoặc bác sĩ điều trị sẽ biết cách thức và thời điểm bắt đầu, tạm ngừng, điều chỉnh, hoặc kết thúc liệu pháp kết hợp với từng đáp ứng của bệnh nhân.

Như đã được đề cập, sáng chế còn đề cập đến được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều dược chất khác để sử dụng làm thuốc hoặc sử dụng để điều trị, ngăn ngừa, kiểm soát, cải thiện, hoặc làm giảm nguy cơ bệnh hoặc tình trạng bệnh mà hợp chất có công thức (I) hoặc các dược chất khác có thể hữu dụng. Việc sử dụng chế phẩm này để sản xuất thuốc cũng như việc sử dụng chế phẩm này để sản xuất thuốc để điều trị, ngăn ngừa, kiểm soát, cải thiện hoặc làm giảm nguy cơ mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh mà hợp chất có công thức (I) hoặc các dược chất khác có thể hữu dụng cũng được dự định. Sáng chế còn đề cập đến tổ hợp của hợp chất theo sáng chế và dược chất bổ sung được chọn từ nhóm gồm các chất chống loạn thần; chất đối kháng thụ thể NMDA (ví dụ, memantin); chất đối kháng NR2B; chất ức chế axetylcholinesteraza (ví dụ, donepezil, galantamin, physostigmin và rivastigmin) và/hoặc chất ức chế sự hấp thụ chất dẫn truyền thần kinh chống suy nhược. Cụ thể, sáng chế còn đề cập đến tổ hợp của hợp chất theo sáng chế và (các) chất chống loạn thần, hoặc tổ hợp của hợp chất theo sáng chế và memantin và/hoặc chất đối kháng NR2B. Sáng chế còn đề cập đến tổ hợp như vậy để sử dụng làm thuốc. Sáng chế còn đề cập đến sản phẩm chứa (a) hợp chất theo sáng chế, N-oxit của nó, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó, đặc biệt là, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó, và (b) thành phần bổ sung được chọn từ chất chống loạn thần, chất đối kháng thụ thể NMDA (ví dụ, memantin), chất đối kháng NR2B, chất ức chế axetylcholinesteraza và/hoặc (các) chất ức chế sự hấp thụ chất dẫn truyền thần kinh chống suy nhược, ở dạng dược phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, tách riêng hoặc tuần tự trong quá trình điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh ở động

vật có vú, bao gồm người, việc điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng này được tác động hoặc tạo điều kiện nhờ tác dụng điều biến thần kinh của chất điều biến hoạt tính mGluR2, cụ thể là chất điều biến âm liên kết khác vị trí hoạt tính mGluR2. Cụ thể hơn là thành phần bổ sung (b) được chọn từ (các) chất chống loạn thần hoặc memantin và/hoặc chất đối kháng NR2B. Các thuốc khác của tổ hợp hoặc sản phẩm này có thể được kết hợp trong chế phẩm đơn cùng với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng, hoặc mỗi thuốc này có thể có mặt trong chế phẩm riêng rẽ cùng với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau nhằm minh họa mà không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Hóa học

Một vài phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế được minh họa trong các ví dụ sau đây. Trừ khi có quy định khác, tất cả các nguyên liệu khởi đầu được mua của các nhà cung cấp thương mại và được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm.

Sau đây, “Boc” hoặc “BOC” có nghĩa là tert-Butyloxycarbonyl; “Cl” có nghĩa là ion hóa hóa học; “DAD” có nghĩa là dầu dò mẫn điốt; “THF” có nghĩa là tetrahydrofuran; “TEA” có nghĩa là triethylamin; “DIPE” có nghĩa là diisopropylete; “DMF” có nghĩa là N,N-dimetylformamit; “Et₂O” có nghĩa là diethylate; “EtOAc” có nghĩa là ethyl axetat; “DCM” có nghĩa là diclometan; “DMSO” có nghĩa là dimetylsulfoxit; “L” có nghĩa là lít; “LRMS” có nghĩa là phép đo phổ/khối phổ phân giải thấp; “HATU” có nghĩa là 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylluroni hexaflophosphat; “HPLC” có nghĩa là sắc ký lỏng hiệu năng cao; “HRMS” có nghĩa là phép đo phổ/khối phổ phân giải cao; “mL” hoặc “ml” có nghĩa là mililit; “NH₄Ac” có nghĩa là amoni axetat; “EtOH” có nghĩa là etanol; “ES” có nghĩa là tia điện; “iPrOH” có nghĩa là isopropanol; “iPrNH₂” có nghĩa là isopropylamin; “MeOH” có nghĩa là metanol; “eq” có nghĩa là (các) đương lượng; “RP” có nghĩa là pha đảo; “rt” có nghĩa là nhiệt độ trong phòng; “M.p.” có nghĩa là nhiệt độ nóng chảy; “min” có nghĩa là phút; “h” có nghĩa là giờ; “s” có nghĩa là giây; “TOF” có nghĩa là thời gian bay; “QTOF” có nghĩa là thời gian bay tứ cực; “sat.” có nghĩa là bão hòa; “SFC” có nghĩa là sắc ký lỏng siêu tới hạn; “sol.” có nghĩa là dung dịch.

Phản ứng được hỗ trợ vi sóng được tiến hành trong bình phản ứng một chức năng:

bình phản ứng vi sóng Initiator™ Sixty EXP (Biotage AB), hoặc trong bình phản ứng nhiều chức năng: MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.).

Kỹ thuật sắc ký lớp mỏng (TLC) được tiến hành trên các đĩa silica gel 60 F254 (Merck) sử dụng dung môi loại chất phản ứng. Kỹ thuật sắc ký cột mở được tiến hành trên silica gel, cỡ hạt 60Å, mắt lưới = 230-400 (Merck) sử dụng các kỹ thuật tiêu chuẩn.

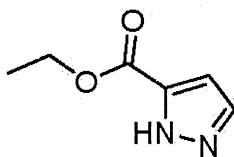
Kỹ thuật sắc ký cột nhanh tự động được tiến hành bằng cách sử dụng các ống lót sẵn sàng kết nối, trên silica gel không đều, cỡ hạt 15-40µm (cột nhanh dùng một lần pha thường) trên các hệ nhanh khác nhau: hệ SPOT hoặc LAFLASH của Armen Instrument, hoặc hệ PuriFlash® 430evo của Interchim, hoặc hệ 971-FP của Agilent, hoặc hệ Isolera 1SV của Biotage.

Cộng hưởng từ hạt nhân (Nuclear Magnetic Resonance-NMR): đối với một số hợp chất, phổ ^1H NMR được ghi lại trên quang phổ kế Bruker Avance III, trên Bruker DPX-400 hoặc Bruker AV-500 với các trình tự xung chuẩn, vận hành lần lượt ở 400MHz và 500MHz. Các dịch chuyển hóa học (δ) được báo cáo theo phần triệu (ppm) trường thấp từ tetrametylsilan (TMS), mà được sử dụng để làm chất chuẩn nội.

Tổng hợp các hợp chất trung gian

Hợp chất trung gian 1 (I-1)

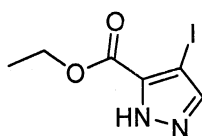
Etyl este của axit 2H-pyrazol-3-carboxylic (I-1)



Bổ sung axit sulfuric (10mL, 187,6mmol) vào dung dịch chứa axit 1-H-pyrazol-3-carboxylic (1,93g, 17,22mmol) trong EtOH (20mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 90°C trong 15h. Sau đó cho phép làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và làm bay hơi các dung môi trong chân không. Rót phần cặn vào nước và bazơ hóa dung dịch bằng K_2CO_3 và chiết bằng EtOAc. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (MgSO_4), lọc và làm bay hơi dung môi trong chân không để thu được hợp chất trung gian I-1 dưới dạng chất rắn màu trắng (2,28g, độ tinh khiết 93%, 94%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Hợp chất trung gian 2 (I-2)

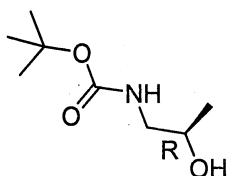
Etyl este của axit 4-iodo-2H-pyrazol-3-carboxylic (I-2)



Hòa tan hợp chất trung gian I-1 (100g, 0,68mol), N-iodosuxinimit (213,5g, 0,95mol) trong DCM (2L). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 24h. Xử lý hỗn hợp bằng dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bão hòa và dung dịch Na_2CO_3 bão hòa và chiết bằng DCM. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (MgSO_4), lọc và làm bay hơi dung môi trong chân không để thu được hợp chất trung gian I-2 dưới dạng chất rắn màu trắng (160g, 85%).

Hợp chất trung gian 3 (I-3)

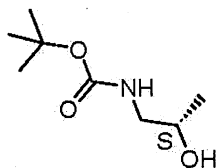
tert-butyl este của axit (2R-hydroxy-propyl)-cacbamic (I-3)



Bổ sung di-tert-butyl dicacbonat (58,1g, 266,3mmol) trong DCM (50mL) vào dung dịch đã khuấy chứa (R)-(-)-1-amino-2-propanol trong DCM (50mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường nitơ. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 2h. Pha loãng hỗn hợp với nước đã được làm mát và chiết bằng DCM. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi các dung môi trong chân không để thu được hợp chất trung gian I-3 ở dạng dầu không màu (47g, định lượng). Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Hợp chất trung gian 4 (I-4)

tert-butyl este của axit (2S-hydroxy-propyl)-cacbamic (I-4)

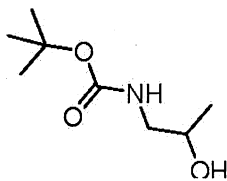


Tổng hợp hợp chất trung gian I-4 theo phương pháp tương tự được mô tả đối với hợp chất trung gian I-3. Bắt đầu từ (S)-(-)-1-amino-2-propanol (3mL, 38,1mmol), thu được hợp chất trung gian I-4 ở dạng dầu không màu (6,13g, độ tinh khiết 89%, 82%), mà hóa

rắn khi để ở nhiệt độ trong phòng.

Hợp chất trung gian 5 (I-5)

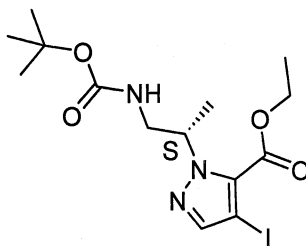
tert-butyl este của axit (2-hydroxy-propyl)-cacbamic (I-5)



Tổng hợp hợp chất trung gian I-5 theo phương pháp tương tự được mô tả đối với hợp chất trung gian I-3. Bắt đầu từ 1-amino-2-propanol (3mL, 38,1mmol), thu được hợp chất trung gian I-5 ở dạng dầu không màu (6,69g, 98%).

Hợp chất trung gian 6 (I-6)

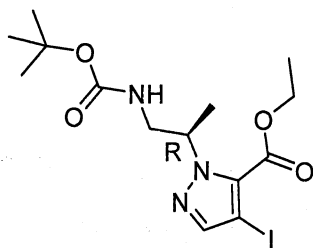
Etyl este của axit 2-(2-tert-butoxycarbonylamino-1S-metyl-etyl)-4-iodo-2H-pyrazol-3-carboxylic (I-6)



Bổ sung di-tert-butyl azodicarboxylat (4,67g, 20,3mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất trung gian I-2 (3g, 11,28mmol), hợp chất trung gian I-3 (4,44g, 22,55mmol) và triphenylphosphin (5,32g, 20,3mmol) trong THF (56mL) trong môi trường nitơ. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 5h. Làm bay hơi dung môi trong chân không và nghiền nhỏ sản phẩm thô với DIPE. Lọc chất rắn và làm bay hơi dịch lọc trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong Heptan 0/100 đến 30/70). Gom các phân đoạn mong muốn và làm bay hơi các dung môi trong chân không để thu được hợp chất trung gian I-6 ở dạng dầu không màu (4,9g, độ tinh khiết 91%, 93%).

Hợp chất trung gian 7 (I-7)

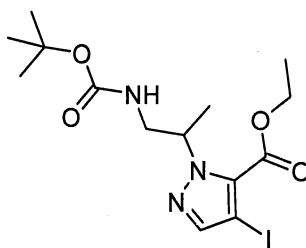
Etyl este của axit 2-(2-tert-butoxycarbonylamino-1R-metyl-etyl)-4-iodo-2H-pyrazol-3-carboxylic (I-7)



Tổng hợp hợp chất trung gian I-7 theo phương pháp tương tự được mô tả đối với hợp chất trung gian I-6. Bắt đầu từ hợp chất trung gian I-2 (1,18g, 4,44mmol) và hợp chất trung gian I-4 (1,75g, 8,87mmol), thu được hợp chất trung gian I-7 dưới dạng chất rắn màu trắng, theo hai phân đoạn (790mg, 41%) và (900mg, độ tinh khiết 86%, 41%).

Hợp chất trung gian 8 (I-8)

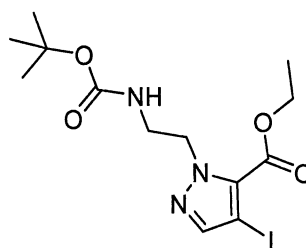
Etyl este của axit 2-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-metyl-etyl)-4-iodo-2H-pyrazol-3--carboxylic (I-8)



Tổng hợp hợp chất trung gian I-8 theo phương pháp tương tự được mô tả đối với hợp chất trung gian I-6. Bắt đầu từ hợp chất trung gian I-2 (2,87g, 10,79mmol) và hợp chất trung gian I-5 (3,78g, 21,6mmol), thu được hợp chất trung gian I-8 ở dạng dầu không màu (3,46g, 75%).

Hợp chất trung gian 9 (I-9)

Etyl este của axit 2-(2-tert-butoxycarbonylamino-etyl)-4-iodo-2H-pyrazol-3--carboxylic (I-9)

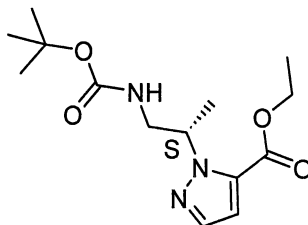


Tổng hợp hợp chất trung gian I-9 theo phương pháp tương tự được mô tả đối với hợp chất trung gian I-6. Bắt đầu từ hợp chất trung gian I-2 (3,18g, 11,95mmol) và N-

(tert-butoxycarbonyl)etanolamin (3,78g, 23,9mmol), thu được hợp chất trung gian I-9 ở dạng dầu không màu (3,46g, 75%).

Hợp chất trung gian 10 (I-10)

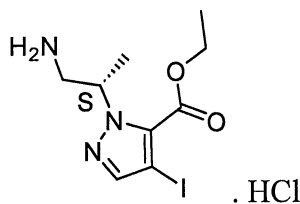
Etyl este của axit 2-(2-tert-Butoxycarbonylamino-1S-metyl-etyl)-2H-pyrazol-3-carboxylic (I-10)



Tổng hợp hợp chất trung gian I-10 theo phương pháp tương tự được mô tả đối với hợp chất trung gian I-6. Bắt đầu từ hợp chất trung gian I-1 (25,82g, 184,25mmol) và hợp chất trung gian I-3 (47,16g, 239,5mmol), thu được hợp chất trung gian I-10 ở dạng dầu màu vàng (123g, định lượng) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Hợp chất trung gian 11 (I-11)

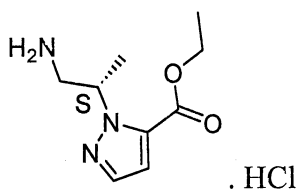
Muối hydroclorua của etyl este của axit 2-(2-amino-1S-metyl-etyl)-4-iodo-2H-pyrazol-3-carboxylic (I-11)



Bổ sung dung dịch HCl 4M trong 1,4-dioxan (10mL, 40mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian I-6 (4,2g, 9,63mmol) trong axetonitril (20mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 80°C trong 2h. Làm bay hơi dung môi trong chân không để thu được hợp chất trung gian I-11 (3,5g, 97%).

Hợp chất trung gian 12 (I-12)

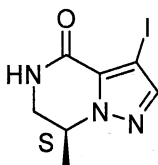
Muối hydroclorua của etyl este của axit 2-(2-Amino-1S-metyl-etyl)-2H-pyrazol-3-carboxylic (I-12)



Tổng hợp hợp chất trung gian I-12 theo phương pháp tương tự được mô tả đối với hợp chất trung gian I-11. Bắt đầu từ hợp chất trung gian I-10 (54,79g, 184,25mmol) và dung dịch HCl 4M trong 1,4-dioxan (415mL, 1,66mol), thu được hợp chất trung gian I-12 dưới dạng chất rắn màu trắng (32,5g, độ tinh khiết 82%, 75%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Hợp chất trung gian 13 (I-13)

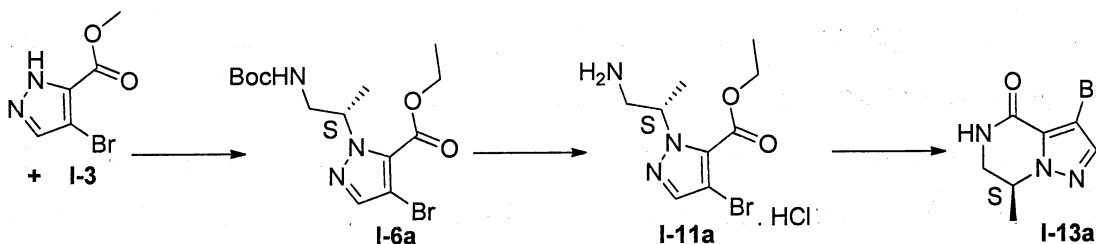
3-Iodo-7S-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (I-13)



Hòa tan hợp chất trung gian I-11 ở dạng muối HCl (180g, 350,4mmol) trong dung dịch NaHCO_3 bão hòa (2L). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 12h. Pha loãng hỗn hợp với nước và chiết bằng DCM. Tách các lớp hữu cơ, sấy khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi các dung môi trong chân không. Sau đó, rửa phần cặn bằng tert-butyl methyl ete để thu được hợp chất trung gian I-13 (92g, 90%), mp 182,6-186,1°C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,42 (d, $J=6,65$ Hz, 3 H) 3,26 - 3,35 (m, 1 H) 3,57 - 3,71 (m, 1 H) 4,44 - 4,60 (m, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 8,26 (br. s., 1 H). LC-HRMS (ESI+) Được tính đối với $\text{C}_7\text{H}_8\text{IN}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 277,9790, Phát hiện được: m/z 277,9796 (+0,6mDa), R_t = 0,76 phút (Phương pháp 13, xem bảng 2), $[\alpha] = +11,7^\circ$ (589nm, c 1,00% trọng lượng/thể tích, CH_3OH , 25°C).

Hợp chất trung gian 13a (I-13a)

(7S)-3-Bromo-7-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (I-13a)

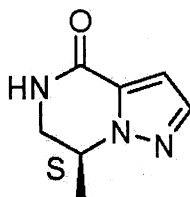


Hợp chất trung gian 13a được điều chế ở hiệu suất 71% theo phần mô tả quy trình tổng hợp chung dưới đây được thực hiện ở quy mô lớn:

Làm lạnh hỗn hợp gồm methyl 4-bromo-1H-pyrazol-5-carboxylat (ở đây còn được gọi là “pyrazol SM”) (1 đương lượng), triphenyl phosphin (1,2 đương lượng), I-3 (1,2 đương lượng) và THF khan (15mL/g pyrazol SM) trong môi trường nitơ đến nhiệt độ từ 5 đến 10°C. Bổ sung từng phần di-tert-butyl azodicarboxylat (1,2 đương lượng) đến nhiệt độ từ 5 đến 15°C trong môi trường nitơ. Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ từ 20 đến 30°C và khuấy ở nhiệt độ từ 20 đến 30°C trong thời gian từ 2 đến 3h. Cô dung dịch đã thu được và làm bay hơi đồng thời với isopropyl axetat để loại bỏ THF để thu được dung dịch chứa methyl este của axit 4-bromo-1-[(1S)-1-[[[(1,1-dimethyletoxy)carbonyl]amino]etyl]-1H-pyrazol-5-carboxylic I-6a thô trong isopropyl axetat (20mL/g pyrazol SM). Trong dung dịch chứa I-6a, tạo bọt khí HCl ở nhiệt độ từ 15 đến 30°C cho đến khi kết thúc quá trình tách nhóm bảo vệ Boc. Tạo bọt khí cho huyền phù bằng khí nitơ để loại bỏ phần lớn khí HCl. Cô huyền phù đến thể tích khoảng 5mL/g pyrazol SM ở nhiệt độ dưới 50°C, và sau đó bổ sung isopropyl axetat (15mL/g pyrazol SM) vào phần cặn. Bổ sung nước (10mL/g pyrazol SM) ở nhiệt độ từ 10 đến 20°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ từ 10 đến 20°C trong thời gian từ 20 đến 30 phút. Lọc hỗn hợp và tách lớp nước. Chiết lớp hữu cơ bằng nước (2mL/g pyrazol SM). Rửa các lớp nước đã được kết hợp bằng isopropyl axetat (2 x 10mL/g pyrazol SM) để loại bỏ triphenylphosphin oxit dư. I-11a thu được ở dạng dung dịch nước (6,25mL/g pyrazol SM). Bổ sung kali cacbonat (~1g/g pyrazol SM) vào dung dịch nước chứa I-11a để điều chỉnh độ pH=8-9 ở nhiệt độ từ 10 đến 25°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ từ 10 đến 25°C trong thời gian từ 5 đến 6h và I-13a rắn kết tủa. Làm lạnh huyền phù đến nhiệt độ từ 5 đến 10°C và khuấy ở nhiệt độ từ 5 đến 10°C trong thời gian từ 2 đến 3h, sau đó lọc nó và rửa bằng nước (1mL/g pyrazol SM) và heptan (1mL/g pyrazol SM), sau đó làm khô trong chân không ở nhiệt độ từ 40 đến 45°C để thu được I-13a dưới dạng chất rắn màu trắng, mp. 196,12°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,61 (d, J=6,36 Hz, 3 H) 3,48 (ddd, J=12,72, 7,22, 2,60 Hz, 1 H) 3,75 - 3,84 (m, 1 H) 4,49 - 4,59 (m, 1 H) 6,54 (br. s., 1 H) 7,56 (s, 1 H), LCHRMS (ESI+) Được tính đối với C₇H₈BrN₃O (M+H)⁺: 229,9929, Phát hiện được: m/z 229,9931 (+0,2mDa), Rt = 0,62 phút (Phương pháp 13, xem bảng 2), [α]_D²⁰ = +25,2° (589nm, c 0,53% trọng lượng/thể tích, DMF, 20°C).

Hợp chất trung gian 14 (I-14)

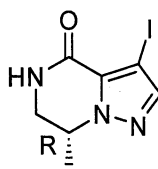
7S-Methyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (I-14)



Tổng hợp hợp chất trung gian I-14 theo phương pháp tương tự được mô tả đối với hợp chất trung gian I-13. Bắt đầu từ hợp chất trung gian I-12 (32,5g, 139,1mmol), thu được hợp chất trung gian I-14 dưới dạng chất rắn (14,8g, 70%).

Hợp chất trung gian 15 (I-15)

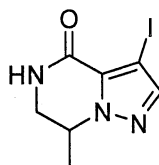
3-Iodo-7R-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (I-15)



Bổ sung dung dịch HCl 4M trong 1,4-dioxan (2,3mL, 9,2mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian I-7 (0,78g, 1,84mmol) trong CH₃CN (8,3mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 80°C trong 7h. Sau khi kết thúc quá trình loại bỏ nhóm bảo vệ Boc, làm bay hơi một phần dung môi trong chân không và bazơ hóa dung dịch bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Khuấy hỗn hợp trong 16h ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, pha loãng hỗn hợp với nước và chiết bằng DCM. Tách các lớp hữu cơ, sấy khô (MgSO₄), lọc và làm bay hơi các dung môi trong chân không. Nghiền nhỏ chất rắn với DIPE để thu được hợp chất trung gian I-15 dưới dạng chất rắn màu trắng (0,42g, 82%).

Hợp chất trung gian 16 (I-16)

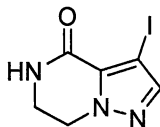
3-Iodo-7-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (I-16)



Tổng hợp hợp chất trung gian I-16 theo phương pháp tương tự được mô tả đối với hợp chất trung gian I-15. Bắt đầu từ hợp chất trung gian I-8 (3,46g, 8,17mmol), thu được hợp chất trung gian I-16 dưới dạng chất rắn màu trắng (1,87g, 82%).

Hợp chất trung gian 17 (I-17)

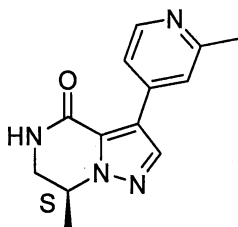
3-Iodo-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (I-17)



Tổng hợp hợp chất trung gian I-17 theo phương pháp tương tự được mô tả đối với hợp chất trung gian I-15. Bắt đầu từ hợp chất trung gian I-9 (4,89g, 11,95mmol), thu được hợp chất trung gian I-17 dưới dạng chất rắn màu trắng (1,87g, 59%).

Hợp chất trung gian 18 (I-18)

7S-Metyl-3-(2-metyl-pyridin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (I-18)



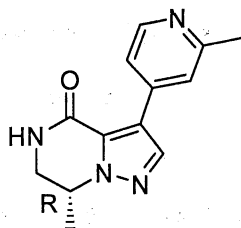
Bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,33g, 0,29mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa hợp chất trung gian I-13 (1,6g, 5,77mmol) và axit 2-picolin-4-boronic (0,95g, 6,93mmol) trong 1,4-dioxan (8mL) và dung dịch NaHCO_3 bão hòa (4mL) trong ống bịt kín trong môi trường nitơ. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong 16h. Sau đó, pha loãng hỗn hợp với H_2O và chiết bằng DCM. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; MeOH trong DCM 0/100 đến 6/94). Gom các phân đoạn mong muốn và làm bay hơi các dung môi trong chân không để thu được hợp chất trung gian I-18 dưới dạng chất rắn màu trắng (1g, 71%), mp $173,20^\circ\text{C}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,67 (d, $J=6,65$ Hz, 3 H) 2,60 (s, 3 H) 3,52 (ddd, $J=12,79, 7,15, 2,89$ Hz, 1 H) 3,84 (dt, $J=12,72, 4,00$ Hz, 1 H) 4,57 - 4,66 (m, 1 H) 6,10 (br. s., 1 H) 7,51 (dd, $J=5,20, 1,44$ Hz, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 8,50 (d, $J=5,20$ Hz, 1 H), LC-HRMS (ESI+) Được tính đối với $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 243,1246, Phát hiện được: m/z 243,1250 (+0,4mDa), R_t = 0,82 phút (Phương pháp 13, xem bảng 2), $[\alpha] = +32,8^\circ$ (589nm, c 0,52% trọng lượng/thể tích, DMF, 20°C).

Điều chế hợp chất trung gian I-18 theo một cách khác với hiệu suất 70% theo phần mô tả chung sau đây về quy trình tổng hợp được thực hiện ở quy mô lớn:

Hút chân không hỗn hợp gồm I-13a (1 đương lượng), 2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2dioxaborolan-2-yl)-pyridin (1,1 đương lượng), kali phosphat khan (2 đương lượng), DME (7,5mL/g I-13a) và nước tinh khiết (2,5mL/g I-13a) và lấp đầy bằng nitơ 3 lần. Bổ sung triphenyl phosphin (0,261 đương lượng) và paladi (II) axetat (0,131 đương lượng) theo một phần trong môi trường nitơ. Hút chân không hỗn hợp và lấp đầy lại bằng nitơ 3 lần, gia nhiệt nó đến nhiệt độ từ 75 đến 80°C và khuấy ở nhiệt độ từ 75 đến 80°C trong thời gian từ 12 đến 15h trong môi trường nitơ. Tách lớp nước ở nhiệt độ từ 60 đến 70°C và bỏ đi, và sau đó bổ sung nước (8mL/g I-13a) vào lớp hữu cơ. Loại bỏ DME bằng cách cô đặc ở nhiệt độ dưới 40°C. Bổ sung isopropyl axetat (15mL/g I-13a) vào, điều chỉnh độ pH của hỗn hợp đến 1-2 bằng HCl đặc. Lọc hỗn hợp và rửa bánh lọc bằng nước (1mL/g I-13a), tách lớp nước và chiết lớp hữu cơ bằng nước (2mL/g I-13a). Rửa các lớp nước đã được kết hợp bằng isopropyl axetat (2 x 15mL/g I-13a). Cô lớp nước để loại bỏ DME dư và isopropyl axetat. Bổ sung MTBE (2mL/g I-13a) và làm lạnh hỗn hợp đến nhiệt độ từ 0 đến 5°C, khuấy ở nhiệt độ từ 0 đến 5°C trong thời gian từ 2 đến 3h. Lọc I-18, rửa bằng nước đã được làm mát (1mL/g I-13a), và làm khô trong chân không ở nhiệt độ 45 đến 50°C để thu được I-18 dưới dạng chất rắn màu trắng đục.

Hợp chất trung gian 19 (I-19)

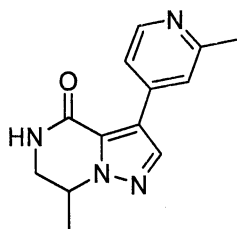
7R-Metyl-3-(2-metyl-pyridin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (I-19)



Tổng hợp hợp chất trung gian I-19 theo phương pháp tương tự được mô tả đối với hợp chất trung gian I-18. Bắt đầu từ hợp chất trung gian I-15 (0,62g, 2,24mmol), thu được hợp chất trung gian I-19 dưới dạng chất rắn màu trắng (0,38g, 70%).

Hợp chất trung gian 20 (I-20)

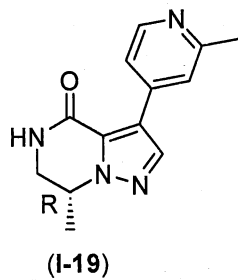
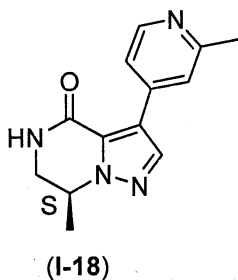
7-Metyl-3-(2-metyl-pyridin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (I-20)



Tổng hợp hợp chất trung gian I-20 theo phương pháp tương tự được mô tả đối với hợp chất trung gian I-18. Bắt đầu từ hợp chất trung gian I-16 (846mg, 3,05mmol), thu được hợp chất trung gian I-20 dưới dạng chất rắn màu hơi vàng (585mg, 79%).

Hợp chất trung gian 18 (I-18) và hợp chất trung gian 19 (I-19)

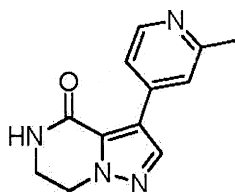
7S-Metyl-3-(2-metyl-pyridin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (I-18) và 7R-Metyl-3-(2-metyl-pyridin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (I-19).



Tinh sạch hợp chất trung gian I-20 (975mg, 4,02mmol) bằng RP HPLC (Pha tĩnh: silica tối thiểu không đều 40g), Pha động: 0,5% NH_4OH , 95% DCM, 5% MeOH), sau đó bằng SFC bất đối xứng ((Pha tĩnh: CHIRALCEL® OD-H 5 μm 250x20mm), (Pha động: 75% CO_2 , 25% iPrOH (0,3% iPrNH₂)) để thu được hợp chất trung gian I-18 (390mg) và hợp chất trung gian I-19 (395mg).

Hợp chất trung gian 21 (I-21)

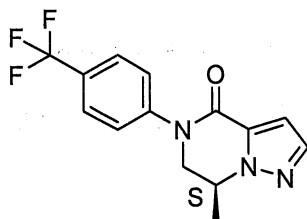
3-(2-Metyl-pyridin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (I-21)



Tổng hợp hợp chất trung gian I-21 theo phương pháp tương tự được mô tả đối với hợp chất trung gian I-18. Bắt đầu từ hợp chất trung gian I-17 (908mg, 3,45mmol), thu được hợp chất trung gian I-21 dưới dạng chất rắn màu trắng (0,5g, 63%).

Hợp chất trung gian 22 (I-22)

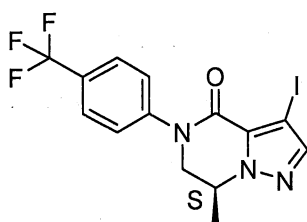
7S-Metyl-5-(4-triflometyl-phenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (I-22)



Sục hỗn hợp của hợp chất trung gian I-14 (5g, 33,01mmol), đồng(I) iodua (3,78g, 19,85mmol) và K_2CO_3 (9,14g, 66,15mmol) trong toluen (150mL) bằng nitơ trong một vài phút. Sau đó bổ sung 4-bromobenzotriflorua (9,3mL, 66,1mmol) và N,N'-dimetyletylendiamin (2,1mL, 19,8mmol). Khuấy hỗn hợp trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và sau đó khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 16h. Sau đó, bổ sung DMF (20mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong 8h. Sau đó, bổ sung nước, dung dịch amoniac đặc và DCM. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi các dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong DCM từ 0/100 đến 50/50). Gom các phân đoạn mong muốn và làm bay hơi các dung môi trong chân không để thu được hợp chất trung gian I-22 ở dạng dầu màu vàng nhạt (9,6g, 98%).

Hợp chất trung gian 23 (I-23)

3-Iodo-7S-metyl-5-(4-triflometyl-phenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (I-23)

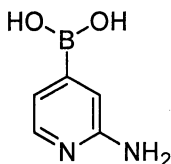


Bổ sung iot (11,55g, 45,5mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian I-22 (19,2g, 65,0mmol) và amoni xeri(IV) nitrat (24,95g, 45,5mmol) trong axetonitril (350mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 70°C trong 1h. Sau đó, pha loãng hỗn hợp với EtOAc và rửa bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa và nước muối. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi các dung môi trong chân không. Kết tủa phần cặn bằng DIPE và sau đó tinh sạch bằng sắc ký cột ngắn (silica, DCM), sau đó bằng sắc ký cột

nhanh (silica; DCM trong Heptan 50/50 đến 100/0). Gom các phân đoạn mong muốn và làm bay hơi các dung môi trong chân không để thu được hợp chất trung gian I-23 dưới dạng chất rắn (24,8g, 90%).

Hợp chất trung gian 24 (I-24)

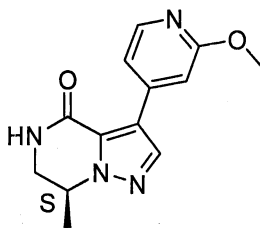
Axit 2-amino-pyridin-4-boronic (I-24)



Bổ sung 2-amino-4-clopyridin (3g, 23,34mmol) vào hỗn hợp gồm bis(pinacolato)diboron (17,78g, 70,01mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxybiphenyl (0,38g, 0,93mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,21g, 0,23mmol) và kali axetat (3,89g, 39,67mmol) trong 1,4-dioxan (78mL) trong môi trường nitơ. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 100°C trong 3h. Lọc hỗn hợp phản ứng nóng qua đất diatomit và rửa bằng EtOAc. Làm bay hơi lớp hữu cơ trong chân không. Kết tủa phân cận với DIPE để thu được hợp chất trung gian I-24 dưới dạng chất rắn màu trắng (5,84g, định lượng) được sử dụng trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Hợp chất trung gian 25 (I-25)

3-(2-Metoxypyridin-4-yl)-7S-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (I-25)

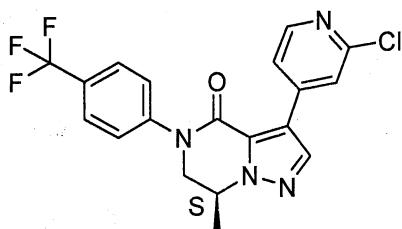


Bổ sung Pd(PPh₃)₄ (0,42g, 0,36mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa hợp chất trung gian I-13 (2g, 7,22mmol) và axit 2-metoxypyridin-4-boronic (1,77g, 11,55mmol) trong 1,4-dioxan (16mL) và dung dịch NaHCO₃ bão hòa (8mL) trong ống bịt kín trong môi trường nitơ. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong 3 ngày. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng H₂O và chiết bằng DCM. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (Na₂SO₄), lọc và làm bay hơi dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica;

MeOH trong DCM 0/100 đến 6/94). Gom các phân đoạn mong muốn và làm bay hơi các dung môi trong chân không để thu được hợp chất trung gian I-25 dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (1,6g, 86%).

Hợp chất trung gian 26 và hợp chất cuối cùng 215 (I-26 và Hợp chất số 215)

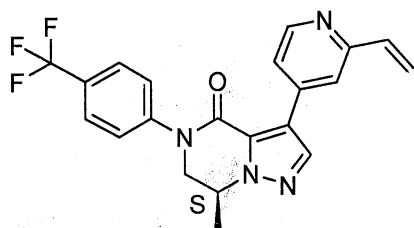
3-(2-Clo-pyridin-4-yl)-7S-metyl-5-(4-triflometyl-phenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (I-26 và Hợp chất số 215)



Chia phản ứng này thành bốn mẻ với tổng lượng kết hợp được chỉ định trong bản mô tả và kết hợp để xử lý tiếp và tinh sạch. Bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (401mg, 0,35mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa hợp chất trung gian I-23 (2,92g, 6,94mmol) và axit 2-clopyridin-4-boronic (1,42g, 9,02mmol) trong 1,4-dioxan (39mL) và dung dịch NaHCO_3 bão hòa (19,5mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 150°C trong 10 phút trong điều kiện chiếu vi sóng. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng H_2O và chiết bằng DCM. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong DCM 0/100 đến 20/80). Gom các phân đoạn mong muốn và làm bay hơi các dung môi trong chân không để thu được hợp chất trung gian I-26 dưới dạng chất rắn màu vàng (1,84g, 65%).

Hợp chất trung gian 27 (I-27)

7S-Metyl-5-(4-triflometyl-phenyl)-3-(2-vinyl-pyridin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (I-27)

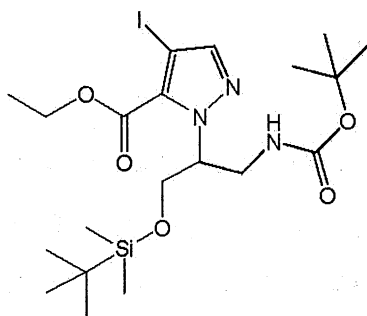


Bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (51mg, 0,044mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa hợp chất trung gian I-26 (600mg, 1,48mmol) và pinacoleste của axit vinylboronic (0,325mL, 1,92mmol) trong 1,4-dioxan (10mL) và dung dịch NaHCO_3 bão hòa (5mL). Khuấy hỗn

hợp ở nhiệt độ 150°C trong 15 phút trong điều kiện chiếu vi sóng. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng H₂O và chiết bằng DCM. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (Na₂SO₄), lọc và làm bay hơi dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong DCM 0/100 đến 30/70). Gom các phân đoạn mong muốn và làm bay hơi các dung môi trong chân không để thu được hợp chất trung gian I-27 ở dạng dầu màu vàng (0,53g, 90%).

Hợp chất trung gian 28 (I-28)

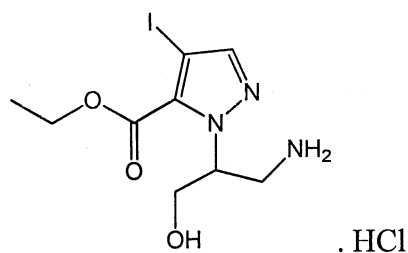
Etyl 2-[1-[(tert-butoxycarbonylamino)methyl]-2-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-ethyl]-4-iodo-pyrazol-3-carboxylat (I-28)



Bổ sung di-tert-butyl azodicarboxylat (1,97g, 8,53mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa etyl este của axit 4-iodo-1H-pyrazol-3-carboxylic (1,26g, 4,74mmol), tertbutyl este của axit [3-(tert-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-hydroxypropyl]cacbamic (2,90g, 9,48mmol) và triphenylphosphin (2,24g, 8,53mmol) trong THF (23,6mL) trong môi trường nitơ. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 2,5h. Làm bay hơi dung môi và xử lý phần cặn bằng DIPE. Lọc sạch chất rắn (Ph₃PO) và làm bay hơi dịch lọc trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; DCM trong Heptan 50/50 đến 100/0, sau đó EtOAc trong DCM 0/100 đến 3/97). Gom các phân đoạn mong muốn và cô trong chân không để thu được hợp chất trung gian I-28 (2,57g, 98%) ở dạng dầu không màu.

Hợp chất trung gian 29 (I-29)

Muối hydroclorua của etyl 2-[1-(aminomethyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-iodo-pyrazol-3-carboxylat (I-29)



Cho axit clohydric (4 M trong 1,4-dioxan, 5,80 mL, 23,21 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất trung gian I-28 (2,57g, 4,64mmol) trong CH₃CN (21mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1h. Cô hỗn hợp trong chân không để thu được hợp chất trung gian I-29 (1,69g) dưới dạng chất rắn màu be được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần bất kỳ sự tinh sạch thêm nào.

Hợp chất trung gian 30 (I-30)

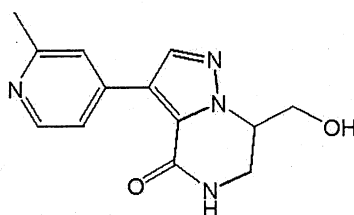
7-(Hydroxymetyl)-3-iodo-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (I-30)



Bổ sung TEA (1,38mL, 9,93mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất trung gian I-29 (1,68g, 4,48mmol) trong DMF (16,8mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3h. Xử lý hỗn hợp với dung dịch NaHCO₃ bão hòa và EtOAc và lọc. Chia dịch lọc thành nước và EtOAc và chiết bằng EtOAc và EtOAc/THF. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (Na₂SO₄), lọc và cô trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; MeOH trong DCM 0/100 đến 20/80). Gom các phân đoạn mong muốn và cô trong chân không để thu được hợp chất trung gian I-30 (0,88g, 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất trung gian 31 (I-31)

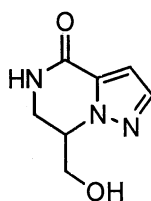
7-(Hydroxymetyl)-3-(2-metyl-4-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (I-31)



Bổ sung $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (134mg, 0,12mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa hợp chất trung gian I-30 (0,88g, 3,00mmol) và axit 2-picolin-4-boronic (658mg, 3,00mmol) trong 1,4-dioxan (15,4mL) và NaHCO_3 nước bão hòa (10mL) trong môi trường nitơ. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 90°C trong 16h. Sau đó bổ sung thêm axit 2-picolin-4-boronic (263mg, 1,20mmol) và $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (35mg, 0,03mmol) ở nhiệt độ trong phòng và trong môi trường nitơ. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong 7h. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng nước và chiết bằng EtOAc. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi các dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; MeOH trong DCM 0/100 đến 10/90). Gom các phân đoạn mong muốn và cô trong chân không để thu được hợp chất trung gian I-31 (347mg, 45%) dưới dạng chất rắn màu cam nhạt.

Hợp chất trung gian 32 (I-32)

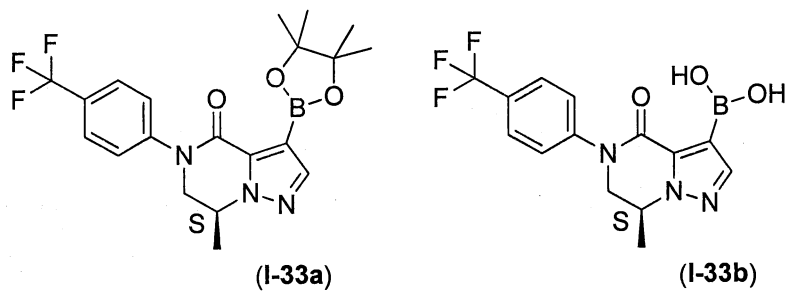
7-(Hydroxymetyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (I-32)



Bổ sung Paladi 10% trên than đá (907mg, 0,0,853mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian I-30 (2,5g, 8,53mmol) và TEA (4,74mL, 34,12mmol) trong DMF (125mL) trong môi trường nitơ. Hydro hóa hỗn hợp (ở áp suất khí quyển) ở nhiệt độ trong phòng trong 16h. Lọc hỗn hợp thông qua tấm diatomit và rửa phần cặn bằng MeOH và dung dịch amoniac 7M trong MeOH. Cô dịch lọc trong chân không và xử lý phần cặn với lượng nước nhỏ và chiết bằng EtOAc/THF. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất trung gian I-32 (1,4g, định lượng) ở dạng dầu màu nâu.

Hợp chất trung gian 33a (I-33a) và hợp chất trung gian 33b (I-33b)

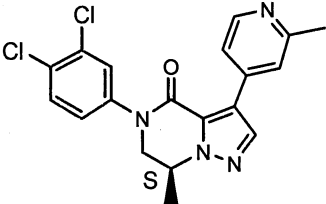
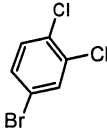
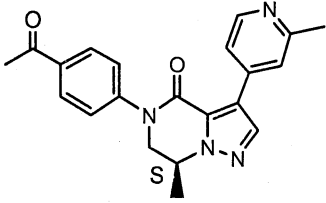
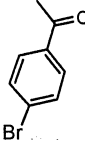
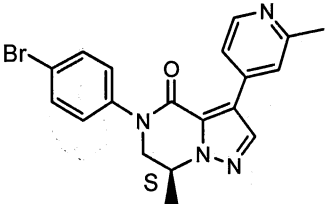
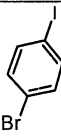
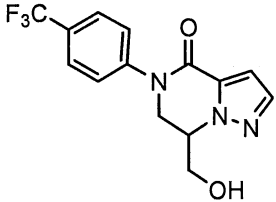
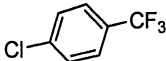
(7S)-7-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (I-33a) và axit [(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo-[1,5-a]pyrazin-3-yl]boronic (I-33b)



Bổ sung nhỏ giọt phức hợp isopropylmagie clorua lithi clorua (dung dịch 1,3M, 32,9mL, 42,7mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất trung gian I-23 (10g, 23,7mmol) và 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (9,7mL, 47,5mmol) trong THF khan (100mL) ở nhiệt độ -25°C trong môi trường nitơ. Khuấy hỗn hợp trong 30 phút ở nhiệt độ -25°C . Sau đó dừng phản ứng bằng dung dịch nước NH_4Cl 10% và chiết bằng EtOAc. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi các dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; MeOH trong DCM 0/100 đến 3/97). Gom các phân đoạn mong muốn và làm bay hơi các dung môi trong chân không. Nghiền nhỏ sản phẩm thô bằng DIPE, lọc và làm khô để thu được hợp chất trung gian I-33a (6,4g, 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Kết hợp dung dịch và các phân đoạn không tinh khiết từ quá trình tinh sạch cột và tinh sạch lại bằng sắc ký cột nhanh (silica, EtOAc trong Heptan 30/70 đến 70/30). Gom các phân đoạn mong muốn và làm bay hơi các dung môi trong chân không. Nghiền nhỏ sản phẩm trong DIPE/Heptan, lọc và làm khô để thu được hợp chất trung gian I-33b (1g, 10%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

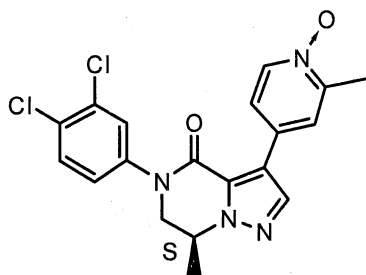
Hợp chất trung gian I-34 đến I-37

Các hợp chất trung gian dưới đây được tổng hợp bằng cách tuân theo quy trình tổng hợp tương tự như được báo cáo đối với hợp chất trung gian 22.

Cấu trúc	Hợp chất trung gian số	Vật liệu ban đầu
	I-34	I-18
		
	I-35	I-18
		
	I-36	I-18
		
	I-37	I-32
		

Hợp chất trung gian 38 và hợp chất cuối 170

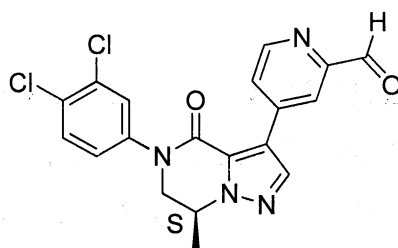
(7S)-5-(3,4-dichlorophenyl)-7-methyl-3-(2-methyl-1-oxido-pyridin-1-ium-4-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (I-38 và Hợp chất số 170)



Bổ sung axit 3-cloperoxybenzoic (2,03g, 11,77mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất trung gian I-34 (2,28g, 5,88mmol) trong DCM (37mL) ở nhiệt độ 0°C. Để hỗn hợp đạt đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Xử lý hỗn hợp với dung dịch Na₂CO₃ bão hòa và pha loãng bằng DCM. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (Na₂SO₄), lọc và làm bay hơi các dung môi trong chân không để thu được hợp chất trung gian I-38 (1,84g, 77%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần bất kỳ sự tinh sạch thêm nào.

Hợp chất trung gian 39 (I-39)

4-[(7S)-5-(3,4-diclophenyl)-7-metyl-4-oxo-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-2-carbaldehyt (I-39)



Bổ sung mangan dioxit (2,39g, 27,57mmol) vào dung dịch chứa hợp chất cuối 125 (E-14) (1,11g, 2,75mmol) trong cloroform (11,7mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 16h, ở nhiệt độ 60°C trong 5h và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 16h. Sau đó, lọc hỗn hợp thông qua tấm diatomit và rửa bằng DCM. Làm bay hơi dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong DCM 0/100 đến 50/50). Gom các phân đoạn mong muốn và làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất trung gian I-39 (537mg, 48%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

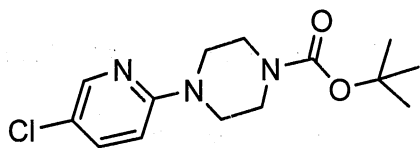
Hợp chất trung gian 40 (I-40)

Tổng hợp hợp chất trung gian sau bằng cách tuân theo quy trình tổng hợp tương tự như được báo cáo đối với hợp chất trung gian 39.

Cấu trúc	Hợp chất trung gian số	Vật liệu ban đầu
	I-40	I-37

Hợp chất trung gian 41 (I-41)

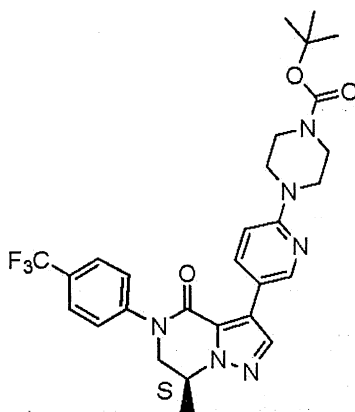
tert-Butyl 4-(5-clo-2-pyridyl)piperazin-1-carboxylat (I-41)



Khuấy hỗn hợp gồm 2-bromo-5-clopyridin (1,5g, 7,79mmol), 1-BOC-piperazin (2,18g, 11,69mmol), natri tert-butoxit (1,49g, 15,59mmol), 9,9-dimetyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthen (0,451g, 0,78mmol) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,357g, 0,390mmol) trong toluen (25mL) ở nhiệt độ 120°C trong 16h. Rót hỗn hợp vào nước, và chiết bằng EtOAc. Lọc hỗn hợp thông qua tấm nhỏ diatomit. Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước và nước muối, sấy khô (MgSO₄) và làm bay hơi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica, EtOAc trong DCM 0/100 đến 20/80). Gom các phân đoạn mong muốn và làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất trung gian I-41 (0,888g, 38%) dưới dạng chất rắn màu cam.

Hợp chất trung gian 42 (I-42)

tert-Butyl 4-[5-[(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-2-pyridyl]piperazin-1-carboxylat (I-42)

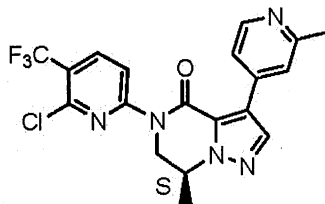


Sục huyền phù chứa hợp chất trung gian I-41 (478mg, 1,60mmol), hợp chất trung gian I-33a (653mg, 1,55mmol), paladi(II) axetat (7mg, 0,032mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxibiphenyl (26mg, 0,064mmol) và K₂CO₃ (554mg, 4,013mmol) trong CH₃CN (1,6mL) và H₂O (2,5mL) bằng nitơ trong một vài phút và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 80°C trong 24h. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng H₂O và chiết bằng EtOAc. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (Na₂SO₄), lọc và làm bay hơi dung môi trong

chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong DCM 0/100 đến 50/50). Gom các phân đoạn mong muốn và làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất trung gian I-42 (663mg, 74%) ở dạng dầu màu vàng.

Hợp chất trung gian 43 và hợp chất cuối cùng 188

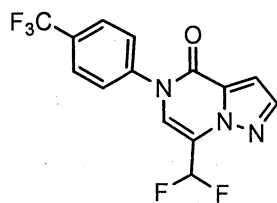
(7S)-5-[6-clo-5-(triflometyl)-2-pyridyl]-7-metyl-3-(2-metyl-4-pyridyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (I-43 và Hợp chất số 188)



Bổ sung $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (47mg, 0,041mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa hợp chất trung gian I-18 (100mg, 0,413mmol), 2,6-diclo-3-(triflometyl)pyridin (86 μL , 0,620mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetyl-xanthen (47mg, 0,082mmol), Cs_2CO_3 (269mg, 0,825mmol) trong 1,4-dioxan (3mL) trong ống bít kín và trong môi trường nitơ. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 120°C trong 4h. Lọc hỗn hợp thông qua tấm diatomit và rửa bằng DCM. Làm bay hơi dịch lọc trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica, EtOAc trong DCM 0/100 đến 30/70). Gom các phân đoạn mong muốn và cô trong chân không. Sau đó nghiền nhỏ sản phẩm với Et_2O và lọc để thu được hợp chất trung gian I-43 (71mg, 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất trung gian 44 (I-44)

7-(Diflometyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (I-44)

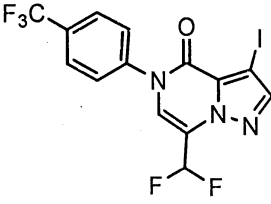


Bổ sung diethylamino lưu huỳnh triflorua (0,373mL, 3,866mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất trung gian I-40 (297mg, 0,966mmol) trong DCM (33mL) ở nhiệt độ 0°C. Để hỗn hợp ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 5h. Sau đó bổ sung thêm diethylamino lưu huỳnh triflorua (0,355mL, 2,9mmol) ở nhiệt độ 0°C và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 20h. Xử lý hỗn hợp với nước và chiết bằng DCM. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không. Tinh sạch sản phẩm

thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; DCM). Gom các phân đoạn mong muốn và cô trong chân không để thu được hợp chất trung gian I-44 (258mg, 81%) ở dạng dầu không màu.

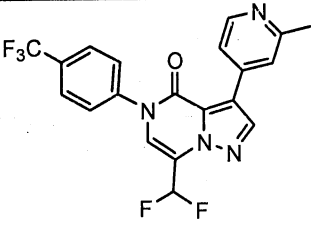
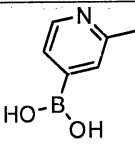
Hợp chất trung gian 45 (I-45)

Tổng hợp hợp chất trung gian sau bằng cách tuân theo quy trình tổng hợp tương tự như được báo cáo đối với hợp chất trung gian 23.

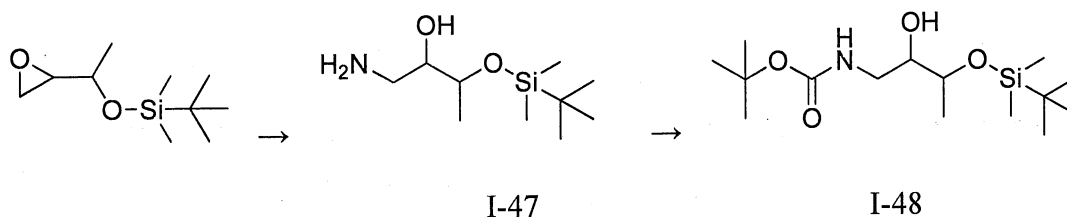
Cấu trúc	Hợp chất trung gian số	Vật liệu ban đầu
	I-45	I-44

Hợp chất trung gian 46 (I-46)

Tổng hợp hợp chất trung gian sau bằng cách tuân theo quy trình tổng hợp tương tự như được báo cáo đối với hợp chất trung gian 18.

Cấu trúc	Hợp chất trung gian số	Vật liệu ban đầu
	I-46	I-45
		

Hợp chất trung gian 47 và 48 (I-47 và I-48)

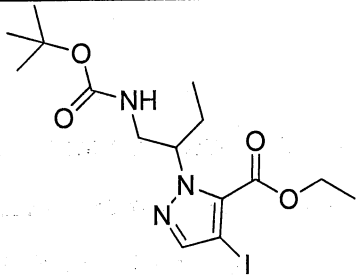
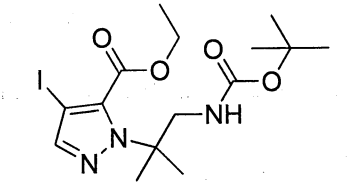
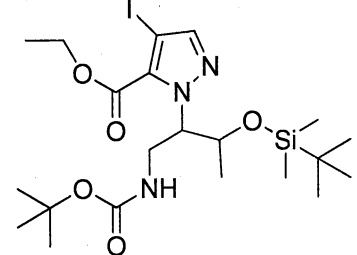
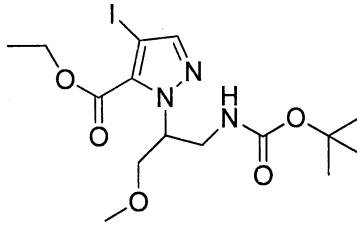


i) Bổ sung NH_3 (28% trong nước, 54mL) trên 2-[1-[(1,1-dimethyletyl)dimethylsilyl]oxy]etyl]-oxiran (4,73g, 23,373mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 120°C trong 40 phút trong điều kiện chiếu vi sóng. Sau đó, cô dung môi trong chân không để thu được hợp chất trung gian I-47 ở dạng dầu màu cam (3,298g, 64%).

ii) Tổng hợp hợp chất trung gian I-48 bằng cách tuân theo quy trình tổng hợp tương tự như được báo cáo đối với hợp chất trung gian I-3. Bắt đầu từ hợp chất trung gian I-47 (3,269g, 14,9mmol), thu được hợp chất trung gian I-48 ở dạng dầu không màu (4,642g, 97,5%).

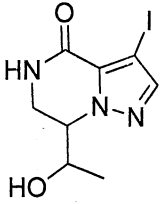
Hợp chất trung gian 49-52 (I-49 đến I-52)

Tổng hợp các hợp chất trung gian sau đây bằng cách tuân theo quy trình tổng hợp tương tự như được báo cáo đối với hợp chất trung gian 6.

Cấu trúc	Hợp chất trung gian số	Vật liệu ban đầu
	I-49	I-2
		1,1-dimethylethyl este của axit <i>N</i> -(2-hydroxybutyl)-cacbamic
	I-50	I-2
		1,1-dimethylethyl este của axit <i>N</i> -(2-hydroxy-2-methylpropyl)-cacbamic
	I-51	I-2
		I-48
	I-52	I-2
		<i>tert</i> -butyl <i>N</i> -(2-hydroxy-3-methoxypropyl)cacbammat

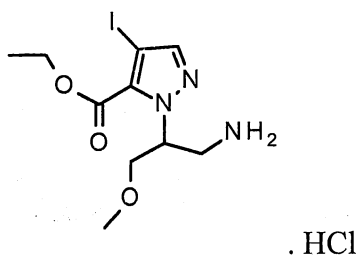
Hợp chất trung gian 53 (I-53)

Tổng hợp hợp chất trung gian sau đây bằng cách tuân theo quy trình tổng hợp hợp chất trung gian I-29, sau đó là quy trình tổng hợp hợp chất trung gian I-30.

Cấu trúc	Hợp chất trung gian số	Vật liệu ban đầu
	I-53	I-51

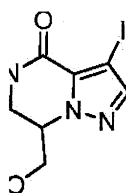
Hợp chất trung gian 54 (I-54)

Etyl 2-[1-(aminometyl)-2-Metoxy-etyl]-4-iodo-pyrazol-3-carboxylat (I-54)



Bổ sung HCl (4M trong dioxan, 2,2mL, 8,82mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian I-52 (0,8g, 1,765mmol) trong CH₃CN (8mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1h và sau đó cô dung môi trong chân không để thu được hợp chất trung gian I-54 (700mg, 87%) dưới dạng chất rắn màu kem.

Hợp chất trung gian 55 (I-55) 3-Iodo-7-(Metoxymetyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (I-55)

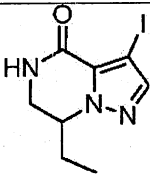
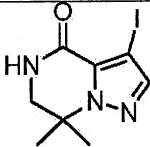


Bổ sung Et₃N (0,55mL, 3,98mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian I-54 (0,7g, 1,80mmol) trong DMF (6,7mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3h, sau đó trung hòa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và chiết bằng DCM. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (Na₂SO₄), lọc và làm bay hơi các dung môi trong chân không để thu được hợp chất trung gian I-55 (440mg, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất trung gian 56 và 57 (I-56 và I-57)

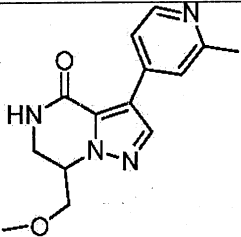
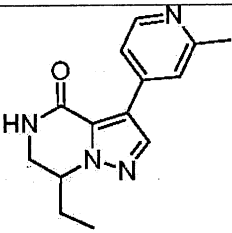
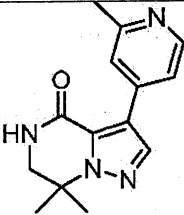
Tổng hợp các hợp chất trung gian sau đây bằng cách tuân theo quy trình tổng hợp

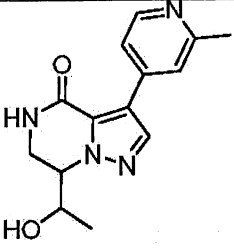
tương tự như quy trình được báo cáo đối với hợp chất trung gian 15.

Cấu trúc	Hợp chất trung gian số	Nguyên liệu khởi đầu
	I-56	I-49
	I-57	I-50

Hợp chất trung gian 58-61 (I-58 đến I-61)

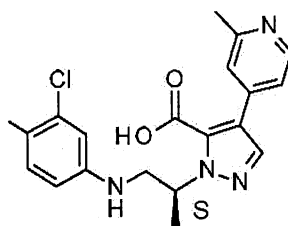
Tổng hợp các hợp chất trung gian sau đây bằng cách tuân theo quy trình tổng hợp tương tự như được báo cáo đối với hợp chất trung gian 25.

Cấu trúc	Hợp chất trung gian số	Nguyên liệu khởi đầu
	I-58	I-55
		Axit 2-picolin-4-boronic
	I-59	I-56
		Axit 2-picolin-4-boronic
	I-60	I-57
		Axit 2-picolin-4-boronic
	I-61	I-53

		Axit 2-picolin-4-boronic
---	--	--------------------------

Hợp chất trung gian 62 (I-62)

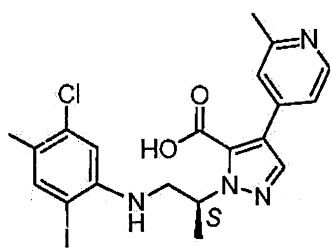
Axit 2-[(1S)-2-(3,4-dicloanilino)-1-metyl-etyl]-4-(2-metyl-4-pyridyl)pyrazol-3-carboxylic (I-62)



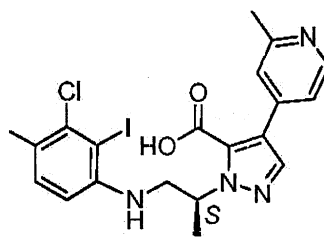
Bổ sung natri hydrua (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 20mg, 0,344mmol) vào dung dịch chứa hợp chất số 6a (200mg, 0,516mmol) trong DMF (4mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 60°C trong 24h. Sau đó bổ sung thêm natri hydrua (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 11mg, 0,172mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 60°C trong 3h. Sau đó, làm nguội hỗn hợp bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (MgSO₄), lọc và làm bay hơi các dung môi trong chân không để thu được hợp chất trung gian I-62 (230mg, định lượng) dưới dạng chất rắn mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Hợp chất trung gian 63 (I-63)

Axit 2-[(1S)-2-(4,5-diclo-2-iodo-anilino)-1-metyl-etyl]-4-(2-metyl-4-pyridyl)pyrazol-3-carboxylic (I-63a) và axit 2-[(1S)-2-(3,4-diclo-2-iodo-anilino)-1-metyl-etyl]-4-(2-metyl-4-pyridyl)pyrazol-3-carboxylic (I-63b)



(I-63a)

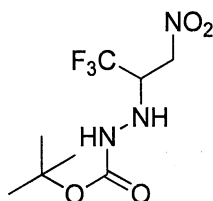


(I-63b)

Bổ sung N-iodosuximit (124mg, 0,552mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian I-62 (224mg, 0,5523mmol) trong cloform (5mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3h. Sau đó bổ sung thêm N-iodosuximit (62mg, 0,277mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 18h. Sau đó dừng phản ứng bằng dung dịch Na_2SO_3 bão hòa và chiết bằng DCM. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (MgSO_4), lọc và làm bay hơi dung môi trong chân không để thu được hỗn hợp của hợp chất trung gian I-63a và I-63b (240mg, 41%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Hợp chất trung gian 64 (I-64)

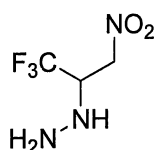
tert-Butyl N-[[2,2,2-triflo-1-(nitrometyl)etyl]amino]cacbamat (I-64)



Bổ sung tert-Butyl carbazat (281mg, 2,13mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 3,3,3-triflo-1-nitro-prop-1-en (được điều chế như được mô tả trong J. Fluorine Chem. **2008**, 767-774) (73 μL , 0,709mmol) trong MeOH (3,1mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp trong 1h và làm bay hơi các dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica, EtOAc trong Heptan 40/60 đến 60/40) để thu được hợp chất trung gian I-64 (200mg, định lượng).

Hợp chất trung gian 65 (I-65)

muối hydroclorua của [2,2,2-Triflo-1-(nitrometyl)etyl]hydrazin (I-65)

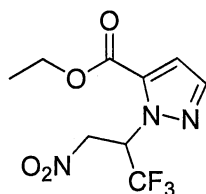


Bổ sung HCl (6M trong 1,4-dioxan, 10,5mL, 42mmol) vào dung dịch chứa hợp

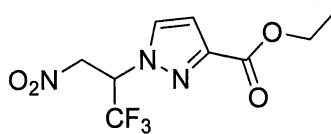
chất trung gian I-64 (1,15g, 4,2mmol) trong MeOH (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp trong 2h và làm bay hơi các dung môi trong chân không để thu được hợp chất trung gian I-65 (880mg, định lượng) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Hợp chất trung gian 66 (I-66)

Etyl 2-[2,2,2-triflo-1-(nitrometyl)etyl]pyrazol-3-carboxylat (I-66a) và etyl 1-[2,2,2-triflo-1-(nitrometyl)etyl]pyrazol-3-carboxylat (I-66b)



I-66a

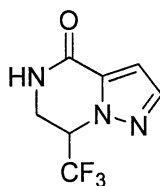


I-66b

Khuấy etyl pyruvat (77 μ L, 0,692mmol) và N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (92 μ L, 0,692mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 16h. Bổ sung dung dịch màu đỏ/nâu sẫm vào dung dịch chứa hợp chất trung gian I-65 (145mg, 0,692mmol) trong EtOH (2mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 85°C trong 3h. Cô dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong Heptan 30/70 đến 60/40) để thu được hợp chất trung gian I-66a (78mg, 40%) và I-66b (54mg, 28%).

Hợp chất trung gian 67 (I-67)

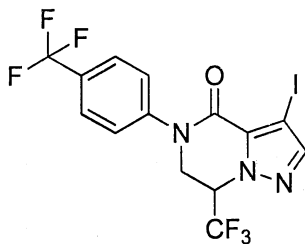
7-Metyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (I-67)



Bổ sung Pd (10% trên than đá, 100mg, 0,094mmol) và amoni format (112mg, 1,78mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất trung gian I-66 (100mg, 0,355mmol) trong MeOH (3,3mL). Khuấy hỗn hợp trong ống bịt kín ở nhiệt độ 70°C trong 2h. Cô dung môi trong chân không để thu được hợp chất trung gian I-67 (70mg, 96%) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Hợp chất trung gian 68 (I-68)

3-Iodo-7-(triflometyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (I-68)

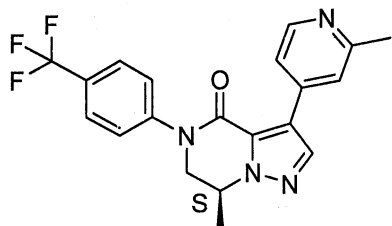


Tổng hợp hợp chất trung gian I-68 bằng cách tuân theo trình tự tổng hợp tương tự như được báo cáo đối với hợp chất trung gian I-22 bắt đầu từ hợp chất trung gian I-67 và 4-bromobenzotriflorua, sau đó là quy trình đối với hợp chất trung gian I-23.

Hợp chất cuối

Ví dụ 1

(7S)-7-Metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on (E-1, Hợp chất số 1)



Quy trình A: bổ sung đồng(I) iotua (872mg, 4,58mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa hợp chất trung gian I-18 (1,85g, 7,64mmol), 4-bromobenzotriflorua (2,14mL, 15,27mmol), K₂CO₃ (2,11g, 15,27mmol) và N,N'-dimetyletylendiamin (0,492mL, 4,58mmol) trong toluen (70mL) trong ống bít kín và trong môi trường nitơ. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong 16h. Sau đó, bổ sung DMF (10mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong 8h nữa. Lọc hỗn hợp qua diatomit và rửa bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NH₄OH đã được pha loãng, sấy khô (Na₂SO₄), lọc và làm bay hơi các dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong Heptan 20/80 đến 50/50). Gom các phân đoạn mong muốn và làm bay hơi các dung môi trong chân không. Kết tủa sản phẩm bằng Heptan, lọc và làm khô trong chân không để thu được hợp chất sản phẩm cuối cùng là hợp chất 1 dưới dạng chất rắn màu trắng (2,32g, 78%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,75 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 4,02 (dd, J=12,7, 7,2 Hz, 1 H), 4,30 (dd, J=12,6, 4,2 Hz, 1 H), 4,75 -

4,84 (m, 1 H), 7,44 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H), 7,49 (d, $J=3,8$ Hz, 2 H), 7,51 (s, 1 H), 7,71 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 7,80 (s, 1 H), 8,48 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H).

Quy trình B: bổ sung đồng(I) iotua (94mg, 0,495mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa hợp chất trung gian I-18 (200mg, 0,825mmol), 4-bromobenzotriflorua (0,231mL, 1,651mmol), K_2CO_3 (228mg, 1,65mmol) và N,N'-dimetyletylendiamin (53 μ L) trong toluen (7,5mL) trong ống bít kín và trong môi trường nitơ. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Lọc hỗn hợp thông qua tấm diatomit và rửa bằng DCM. Tách lớp hữu cơ, sấy khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi các dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica, EtOAc trong Heptan 0/100 đến 70/30). Gom các phân đoạn mong muốn và cô trong chân không để thu được hợp chất 1 (283mg, 89%) dưới dạng chất rắn màu hơi hồng.

Quy trình C: bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (384mg, 0,332mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa hợp chất trung gian I-23 (2g, 4,74mmol) và pinacol este của axit 2-metylpyridin-4-boronic (1,66g, 7,60mmol) trong 1,4-dioxan (10mL) và dung dịch Na_2CO_3 bão hòa (5mL) trong ống bít kín trong môi trường nitơ. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong 16h. Sau đó pha loãng hỗn hợp với H_2O và chiết bằng DCM và DCM với một lượng nhỏ EtOH. Làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; dung dịch amoniac 7M trong MeOH trong DCM 0/100 đến 3/97, sau đó là EtOAc trong Heptan 0/100 đến 100/0). Gom các phân đoạn mong muốn và làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất 1 dưới dạng chất rắn màu trắng (480mg, 26%). (1,31g nguyên liệu khởi đầu được thu hồi).

Quy trình D: phần mô tả chung về quá trình tổng hợp được thực hiện ở quy mô lớn mà nhờ đó, Hợp chất số 1 được tách ở hiệu suất 90% trước khi tinh sạch:

Hút chân không hỗn hợp của I-18 (1 đương lượng), kali cacbonat (2 đương lượng), đồng(I) iotua (0,3 eq.), 4-bromobenzotriflorua (1,3 đương lượng), N,N'-Dimetyletylendiamin (0,35 đương lượng), DMF (5mL/g I-18) và toluen (8mL/g I-18) và lấp đầy lại bằng nitơ 3 lần. Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ từ 100 đến 110°C và khuấy ở nhiệt độ từ 100 đến 110°C trong thời gian từ 7 đến 8 giờ trong môi trường nitơ. Cô dung dịch phản ứng để loại bỏ toluen ở nhiệt độ dưới 50°C. Bổ sung isopropyl axetat (15mL/g I-18). Rửa hỗn hợp bằng dung dịch nước NH_4OH 5% (3 x 7mL/g I-18), và sau đó là dung

dịch nước N-acetyl-L-cysteine 5% và K_2CO_3 5% (2 x 7mL/g I-18) ở nhiệt độ từ 10 đến 25°C. Cuối cùng, rửa hỗn hợp bằng dung dịch nước NaCl 5% (5mL/g I-18). Cô dung dịch đã thu được và làm bay hơi kết hợp với MTBE để loại bỏ isopropyl axetat. Lọc chất rắn thu được và làm khô trong chân không ở nhiệt độ từ 45 đến 50°C. Hợp chất số 1 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng đục mà được tinh sạch thêm như sau:

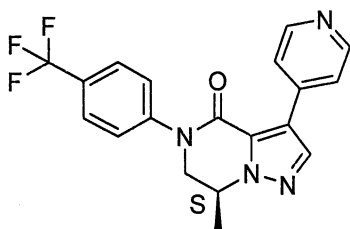
Hòa tan Hợp chất số 1 trong hỗn hợp dung môi chứa IPA (4mL/g Hợp chất số 1) và nước (1mL/g Hợp chất số 1) ở nhiệt độ 48 đến 55°C. Lọc dung dịch và làm lạnh đến nhiệt độ từ 0 đến 5°C. Sử dụng hỗn hợp IPA/nước (0,5mL/g Hợp chất số 1, 4/1 thể tích/thể tích) để rửa. Bổ sung nhỏ giọt nước (650µL/g Hợp chất số 1) và tiến hành gieo Hợp chất số 1. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ từ 0 đến 5°C trong thời gian từ 3 đến 4 giờ. Bổ sung nhỏ giọt nước (14mL/g Hợp chất số 1) ở nhiệt độ từ 0 đến 5°C trong thời gian từ 3 đến 4 giờ, và sau đó khuấy huyền phù ở nhiệt độ từ 0 đến 5°C trong thời gian từ 5 đến 6h. Lọc sản phẩm ướt và rửa bằng nước (2mL/g Hợp chất số 1), sau đó làm khô trong chân không ở nhiệt độ từ 45 đến 50°C trong 16h để thu được Hợp chất số 1 dưới dạng chất rắn màu trắng.

Đối với hợp chất 1 (DSC mp = 155,35°C), muối hydroclorua (.HCl) (DSC mp = phân hủy trên 200°C); muối sulfat (.H₂SO₄) (DSC mp = phân hủy trên 200°C); muối metan sulfonat (.CH₃SO₃H) (DSC mp = 252°C); và muối maleat (.HO₂CCH=CHCO₂H-*cis*) (DSC mp = 163°C); trong đó mp được xác định bằng DSC (Mettler Toledo Q2000 MDSC, gia nhiệt từ 25 đến 350°C ở nhiệt độ 10°C/phút) thu được theo quy trình được mô tả dưới đây:

Khuấy hợp chất 1 (1,5g) trong 9mL IPA hoặc axeton (muối hydroclorua và sulfat được tạo ra trong axeton; muối metansulfonat và muối maleat được tạo ra trong IPA) ở nhiệt độ 50°C cho đến khi tất cả chất rắn hòa tan. Bổ sung axit (1,1 mol đương lượng) vào dung dịch và khuấy phản ứng hỗn hợp thêm nữa trong 2h ở nhiệt độ 50°C, sau đó làm nguội đến nhiệt độ 20°C trong 1h và khuấy thêm trong 30h ở nhiệt độ 20°C. Lọc huyền phù và làm khô các chất rắn ở nhiệt độ 50°C trong lò chân không qua đêm.

Ví dụ 2

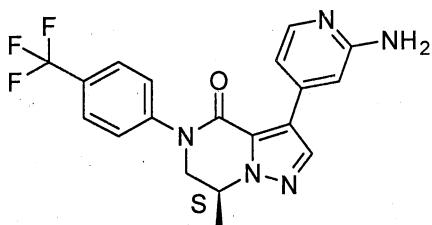
(7S)-7-Metyl-3-pyridin-4-yl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo [1,5-a]pyrazin-4(5H)-on (E-2, Hợp chất số 2)



Bổ sung $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (41mg, 0,036mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa hợp chất trung gian I-23 (300mg, 0,71mmol) và axit pyridin-4-boronic (114mg, 0,93mmol) trong 1,4-dioxan (3,3mL) và dung dịch NaHCO_3 bão hòa (1,5mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 150°C trong 10 phút trong điều kiện chiếu vi sóng. Sau đó, pha loãng hỗn hợp với H_2O và chiết bằng DCM. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; MeOH trong DCM 0/100 đến 6/94). Gom các phân đoạn mong muốn và làm bay hơi các dung môi trong chân không. Tinh sạch phần cần bằng sắc ký trao đổi ion bằng cách sử dụng ống lót ISOLUTE® SCX2 trước tiên rửa giải với MeOH và sau đó với dung dịch amoniac 7M trong MeOH. Gom các phân đoạn mong muốn có trong dung dịch amoniac 7M trong MeOH và làm bay hơi các dung môi trong chân không. Kết tủa phần cần với DIPE để thu được hợp chất 2 dưới dạng chất rắn màu trắng (215mg, 81%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,76 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H), 4,03 (dd, $J=12,7, 7,2$ Hz, 1 H), 4,31 (dd, $J=12,7, 4,2$ Hz, 1 H), 4,81 (qdd, $J=6,7, 6,7, 6,7, 6,5, 4,3$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J=8,1$ Hz, 2 H), 7,65 (dd, $J=4,4, 1,6$ Hz, 2 H), 7,71 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 8,60 (dd, $J=4,6, 1,8$ Hz, 2 H).

Ví dụ 3

(7S)-3-(2-Aminopyridin-4-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on (E-3, Hợp chất số 71)

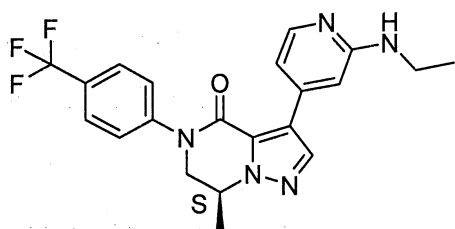


Bổ sung $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (96mg, 0,083mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa hợp chất trung gian I-23 (700mg, 1,66mmol) và hợp chất trung gian I-24 (458mg, 3,32mmol) trong 1,4-dioxan (10mL) và dung dịch NaHCO_3 bão hòa (5mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 150°C trong 10 phút trong điều kiện chiếu vi sóng. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng

H₂O và chiết bằng DCM. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (Na₂SO₄), lọc và làm bay hơi dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; MeOH trong DCM 0/100 đến 10/90). Gom các phân đoạn mong muốn và làm bay hơi các dung môi trong chân không và tinh sạch phần cặn bằng RP HPLC (RP C18 XBridgeTM 30 x 100 mm 5 μ m), pha động (gradien từ 67% dung dịch NH₄CO₃H/NH₄OH 0,1% pH = 9 trong nước, 33% CH₃CN đến 50% dung dịch NH₄CO₃H/NH₄OH 0,1% pH = 9 trong nước, 50% CH₃CN). Tinh sạch phần cặn bằng sắc ký trao đổi ion bằng cách sử dụng ống lót ISOLUTE® SCX2 trước tiên rửa giải với MeOH và sau đó với dung dịch amoniac 7M trong MeOH. Gom các phân đoạn mong muốn có trong dung dịch amoniac 7M trong MeOH và làm bay hơi các dung môi trong chân không để thu được hợp chất sản phẩm cuối cùng 71 dưới dạng chất rắn màu trắng (163mg, 25%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,74 (d, J=6,4 Hz, 3 H) 4,01 (dd, J=12,6, 7,1 Hz, 1 H) 4,29 (dd, J=12,6, 4,2 Hz, 1 H) 4,43 (br, s., 2 H) 4,78 (quind, J=6,6, 4,3 Hz, 1 H) 6,94 (dd, J=5,5, 1,4 Hz, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,51 (br. d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,71 (br. d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,79 (s, 1 H) 8,06 (d, J=4,9 Hz, 1 H).

Ví dụ 4

(7S)-3-[2-(Etylamino)-4-pyridyl]-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (E-4, Hợp chất số 44)

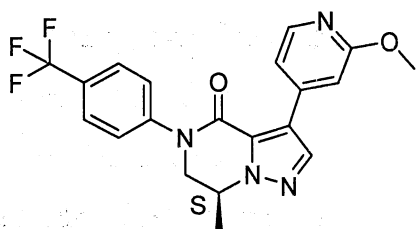


Bổ sung natri triaxetoxymorohydrua (246mg, 1,16mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất 71 (300mg, 0,77mmol) và axetaldehyt (0,048mL, 0,85mmol) trong 1,2-dicloetan (3mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 16h. Sau đó pha loãng hỗn hợp với dung dịch NaHCO₃ bão hòa và chiết bằng DCM. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (Na₂SO₄), lọc và làm bay hơi dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong Heptan 0/100 đến 40/60). Gom các phân đoạn mong muốn và làm bay hơi các dung môi trong chân không. Tinh sạch phần cặn bằng sắc ký trao đổi ion bằng cách sử dụng ống lót ISOLUTE® SCX2 trước tiên rửa giải với MeOH và sau đó với dung dịch amoniac 7M trong MeOH. Gom các phân đoạn mong

muốn được chứa trong dung dịch amoniac 7M trong MeOH và làm bay hơi các dung môi trong chân không và tinh sạch phần cặn bằng RP HPLC (RP C18 XBridge™ 30 x 100 mm 5 um), pha động (gradien từ 60% dung dịch NH₄CO₃H/NH₄OH 0,1% pH=9 trong nước, 40% CH₃CN đến 43% dung dịch 0,1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH=9 trong nước, 57% CH₃CN). Kết tủa phần cặn với DIPE để thu được hợp chất 44 dưới dạng chất rắn màu trắng (28mg, 9%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,24 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 1,74 (d, J=6,4 Hz, 3 H) 3,29 - 3,37 (m, 2 H) 4,00 (dd, J=12,6, 7,1 Hz, 1 H) 4,29 (dd, J=12,6, 4,2 Hz, 1 H) 4,42 (br. t, J=4,6 Hz, 1 H) 4,74 - 4,82 (m, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 6,84 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1 H) 7,51 (br. d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,70 (br. d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,79 (s, 1 H) 8,07 (d, J=5,5 Hz, 1 H).

Ví dụ 5

(7S)-3-(2-Metoxi-4-pyridyl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (E-5, Hợp chất số 45)

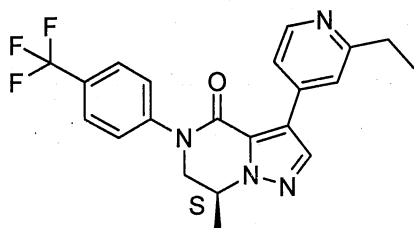


Bổ sung đồng(I) iotua (66mg, 0,348mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa hợp chất trung gian I-25 (150mg, 0,58mmol), 4-bromobenzotriflorua (209mg, 0,93mmol), K₂CO₃ (161mg, 1,16mmol) và N,N'-dimetyletylendiamin (0,037mL, 0,348mmol) trong toluen (3,75mL) trong ống bịt kín và trong môi trường nitơ. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong 24h. Sau đó, bổ sung thêm 4-bromobenzotriflorua (131mg, 0,58mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong 16h nữa. Lọc hỗn hợp qua diatomit và rửa bằng DCM. Làm bay hơi lớp hữu cơ trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong Heptan 0/100 đến 20/80). Gom các phân đoạn mong muốn và làm bay hơi các dung môi trong chân không. Kết tủa sản phẩm với Et₂O. Tinh sạch chất rắn bằng RP HPLC (RP C18 XBridge™ 30 x 100 mm 5 um), pha động (gradien từ 60% dung dịch NH₄CO₃H/NH₄OH 0,1% pH=9 trong nước, 40% CH₃CN đến 43% dung dịch NH₄CO₃H/NH₄OH 0,1% pH=9 trong nước, 57% CH₃CN) để thu được hợp chất 45 dưới dạng chất rắn màu trắng (130mg, 56%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,75 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 4,02 (dd, J=12,7, 7,2 Hz, 1 H) 4,30

(dd, $J=12,6, 4,2$ Hz, 1 H) 4,75 - 4,83 (m, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,23 (dd, $J=5,5, 1,2$ Hz, 1 H) 7,50 (br. d, $J=8,7$ Hz, 2 H) 7,70 (br. d, $J=8,7$ Hz, 2 H) 7,79 (s, 1 H) 8,14 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H).

Ví dụ 6

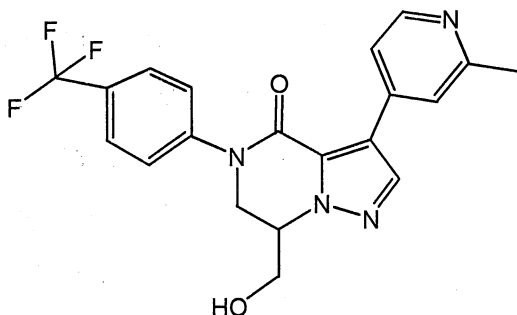
(7S)-3-(2-Etyl-4-pyridyl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (E-6, Hợp chất số 46)



Hydro hóa dung dịch chứa hợp chất trung gian I-27 (114mg, 0,29mmol) trong EtOH (5,7mL) trong bình phản ứng H-Cube® (1mL/phút, hộp 30 mm Pd(OH)₂/C 20%, kiểu H2 đầy đủ, rt, 1 chu kỳ). Sau đó, làm bay hơi dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng RP HPLC (RP C18 XBridge™ 30 x 100 mm 5 um), pha động (gradien từ 60% dung dịch NH₄CO₃H/NH₄OH 0,1% pH=9 trong nước, 40% CH₃CN đến 43% dung dịch NH₄CO₃H/NH₄OH 0,1% pH=9 trong nước, 57% CH₃CN) để thu được hợp chất 46 dưới dạng chất rắn màu trắng (84mg, 73%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,32 (t, $J=7,6$ Hz, 3 H) 1,75 (d, $J=6,7$ Hz, 3 H) 2,85 (q, $J=7,6$ Hz, 2 H) 4,02 (dd, $J=12,7, 7,2$ Hz, 1 H) 4,31 (dd, $J=12,7, 4,2$ Hz, 1 H) 4,80 (quind, $J=6,7, 4,2$ Hz, 1 H) 7,46 (dd, $J=5,1, 1,6$ Hz, 1 H) 7,48 (br. s, 1 H) 7,51 (br. d, $J=8,3$ Hz, 2 H) 7,71 (br. d, $J=8,3$ Hz, 2 H) 7,81 (s, 1 H) 8,51 (dd, $J=5,3, 0,7$ Hz, 1 H).

Ví dụ 7

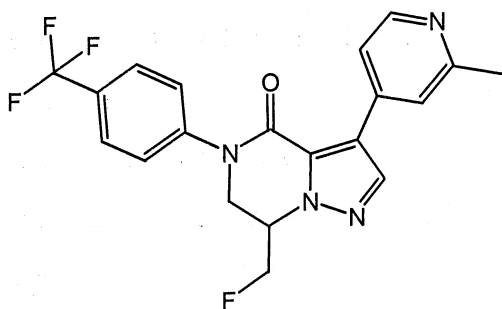
7-(Hydroxymetyl)-3-(2-metyl-4-pyridyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (E-7, Hợp chất số 87)



Bổ sung đồng(I) iotua (0,135g, 0,709mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa hợp chất trung gian I-31 (305mg, 1,18mmol), 4-bromobenzotriflorua (298 μ L, 2,12mmol), K_2CO_3 (330mg, 2,36mmol) và N,N'-dimetyletylendiamin (76 μ L, 0,71mmol) trong toluen (7,63mL) trong ống bít kín và trong môi trường nitơ. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong 18h. Sau đó bổ sung thêm K_2CO_3 (160mg, 1,18mmol), đồng(I) iotua (0,067g, 0,354mmol), N,N'-dimetyletylendiamin (38 μ L, 0,35mmol) và 4-bromobenzotriflorua (132 μ L, 0,95mmol) trong môi trường nitơ và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong 5h. Lọc hỗn hợp thông qua tấm diatomit và rửa bằng DCM. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; metanol trong DCM 0/100 đến 7/93). Gom các phân đoạn mong muốn và cô trong chân không để thu được hợp chất 87 (321mg, 68%) ở dạng dầu màu vàng mà kết tủa khi để ở nhiệt độ trong phòng.

Ví dụ 8

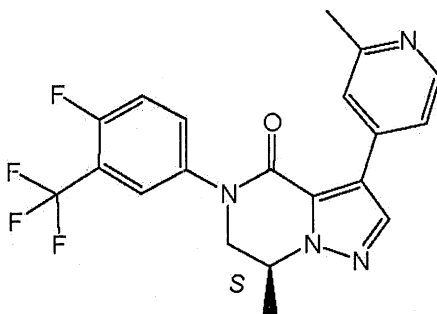
7-(Flometyl)-3-(2-metyl-4-pyridyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (E-8, Hợp chất số 52)



Bổ sung (diethylamino)lưu huỳnh triflorua (23 μ L, 0,185mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất 87 (50mg, 0,124mmol) trong DCM (2,4mL) ở nhiệt độ -10°C. Để hỗn hợp ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 18h. Xử lý hỗn hợp với nước và chiết bằng DCM. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong DCM 0/100 đến 100/0 và MeOH trong EtOAc 0/100 đến 1/99). Gom các phân đoạn mong muốn và cô trong chân không. Sau đó nghiền nhỏ hợp chất với DIPE để thu được hợp chất 52 (14,5mg, 29%) dưới dạng chất rắn màu trắng. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,58 (s, 3 H) 4,31 (dd, $J=13,1, 4,8$ Hz, 1 H) 4,47 - 4,53 (m, 1 H) 4,86 - 5,07 (m, 3 H) 7,45 (br. d, $J=4,6$ Hz, 1 H) 7,51 (br. d, $J=8,7$ Hz, 2 H) 7,50 (s, 1 H) 7,72 (br. d, $J=8,7$ Hz, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 8,49 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H).

Ví dụ 9

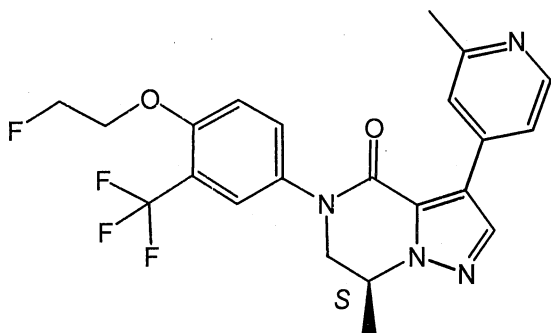
(7S)-5-[4-Flo-3-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metyl-4-pyridyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (E-9, Hợp chất số 67)



Hợp chất 67 thu được bắt đầu từ hợp chất trung gian I-18 (160mg, 0,66mmol), 5-bromo-2-flobenzotriflorua (149 μ L, 1,06mmol), N,N'-dimetyletylendiamin (42 μ L, 0,396mmol), đồng(I) iotua (75mg, 0,396mmol), K₂CO₃ (182mg, 1,32mmol) trong toluen (4,27mL), theo quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong E-1, thu được hợp chất 67 (224mg, 84%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,76 (d, J=6,4 Hz, 3 H) 2,58 (s, 3 H) 3,98 (dd, J=12,7, 7,2 Hz, 1 H) 4,25 (dd, J=12,6, 4,2 Hz, 1 H) 4,80 (quind, J=6,6, 4,3 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=9,5 Hz, 1 H) 7,43 (dd, J=5,2, 1,2 Hz, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,54 - 7,61 (m, 2 H) 7,80 (s, 1 H) 8,49 (d, J=5,2 Hz, 1 H).

Ví dụ 10

(7S)-5-[4-(2-FloEtoxy)-3-(triflometyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metyl-4-pyridyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (E-10, Hợp chất số 77)

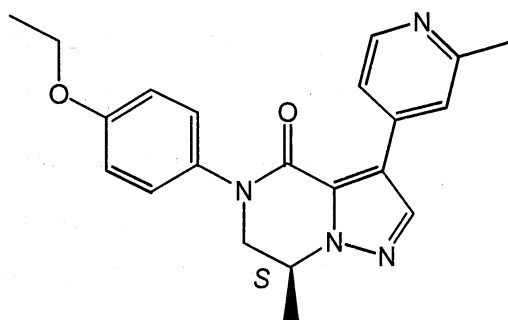


Bổ sung natri hydrua (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 22mg, 0,544mmol) vào dung dịch chứa 2-floetanol (453 μ L, 0,495mmol) trong DMF (4,5mL) ở nhiệt độ 0°C và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó bổ sung hợp chất 67 (200mg, 0,495mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 110°C trong 23h. Làm nguội hỗn hợp

phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và bổ sung dung dịch chứa 2-floetanol (227 μ L, 0,247mmol) và natri hydrua (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 12mg, 0,297mmol) trong DMF (0,5mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 110°C trong 16h. Làm nguội hỗn hợp với nước và chiết bằng EtOAc. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (Na₂SO₄) và làm bay hơi các dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; dung dịch amoniac 7M trong MeOH trong DCM/ DCM 0/100 đến 2/98). Gom các phân đoạn mong muốn và làm bay hơi các dung môi trong chân không để thu được 164mg hợp chất 77, mà được tinh sạch thêm bằng RP HPLC (Pha tĩnh: C18 XBridge™ 30 x 100 mm 5 μ m), pha động: Gradient từ 67% dung dịch NH₄CO₃H/NH₄OH 0,1% pH=9 trong nước, 33% CH₃CN đến 50% dung dịch NH₄CO₃H/NH₄OH 0,1% pH=9 trong nước, 50% CH₃CN), thu được 125mg hợp chất 77, mà được tinh sạch thêm bằng RP HPLC (Pha tĩnh: C18 XBridge™ 30 x 100 mm 5 μ m), pha động: Gradient từ 67% dung dịch NH₄CO₃H/NH₄OH 0,1% pH = 9 trong nước, 33% CH₃CN đến 50% dung dịch NH₄CO₃H/NH₄OH 0,1% pH = 9 dung dịch trong nước, 50% CH₃CN), thu được 117mg hợp chất 77 mà được tinh sạch thêm bằng RP HPLC (Pha tĩnh: C18 XBridge™ 30 x 100 mm 5 μ m), pha động: Gradient từ 47% dung dịch NH₄CO₃H/NH₄OH 0,1% pH = 9 trong nước, 53% MeOH đến 30% dung dịch NH₄CO₃H/NH₄OH 0,1% pH = 9 trong nước, 70% MeOH), thu được hợp chất 77 (39mg, 18%), còn thu hồi 38mg nguyên liệu khởi đầu, hợp chất 67. Đối với hợp chất 77: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,75 (d, J=6,5 Hz, 3 H) 2,57 (s, 3 H) 3,96 (dd, J=12,8, 7,3 Hz, 1 H) 4,24 (dd, J=12,7, 4,4 Hz, 1 H) 4,28 - 4,38 (m, 2 H) 4,70 - 4,87 (m, 2 H) 4,75 - 4,83 (m, 1 H) 7,08 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,44 (dd, J=5,2, 1,3 Hz, 1 H) 7,48 - 7,57 (m, 3 H) 7,79 (s, 1 H) 8,47 (dd, J=5,3, 0,5 Hz, 1 H).

Ví dụ 11

Muối hydroclorua của (7S)-5-(4-Etoxyphenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-4-pyridyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (E-11, Hợp chất số 81)

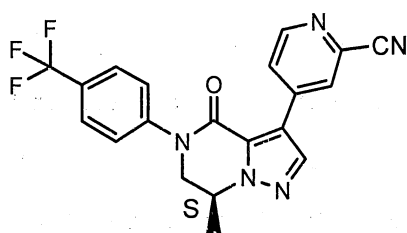


.HCl

Bổ sung đồng(I) iotua (47mg, 0,247mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa hợp chất trung gian I-18 (0,1g, 0,413mmol), 4-iodophenetol (0,164g, 0,661mmol), K_2CO_3 (114mg, 0,825mmol) và N,N'-dimetyletylendiamin (26 μ L, 0,211mmol) trong toluen (6mL) trong ống bít kín và trong môi trường nitơ. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong 24h. Lọc hỗn hợp thông qua tấm diatomit và rửa bằng DCM. Làm bay hơi lớp hữu cơ trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong DCM 0/100 đến 40/60). Gom các phân đoạn mong muốn và cô trong chân không để thu được hợp chất 81 ở dạng dầu. Hòa tan phần cặn trong EtOAc và bổ sung HCl (4N) (103 μ L, 0,413mmol). Nghiền nhỏ phần cặn từ DIPE, lọc và làm khô trong chân không để thu được hợp chất 81 (163mg, 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Bazo tự do: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,35 (t, J=6,9 Hz, 3 H) 1,65 (d, J=6,5 Hz, 3 H) 2,50 (s, 3 H) 3,84 (dd, J=12,9, 7,0 Hz, 1 H) 3,97 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 4,16 (dd, J=12,9, 4,3 Hz, 1 H) 4,60 - 4,76 (m, 1 H) 6,87 (br. d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,18 (br. d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,43 (br. d, J=4,8 Hz, 1 H) 7,48 (br. s, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 8,39 (br. d, J=4,3 Hz, 1 H); muối HCl: 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,34 (t, J=6,9 Hz, 3 H) 1,60 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 2,68 (s, 3 H) 3,38 (br. s., 1 H) 3,90 - 4,14 (m, 3 H) 4,28 (dd, J=13,0, 4,1 Hz, 1 H) 4,78 - 4,94 (m, 1 H) 7,00 (br. d, J=8,9 Hz, 2 H) 7,35 (br. d, J=8,8 Hz, 2 H) 8,23 - 8,42 (m, 3 H) 8,69 (d, J=6,3 Hz, 1 H).

Ví dụ 12

4-[(7S)-7-Metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyridin-2-carbonitril (E-12, Hợp chất số 127)

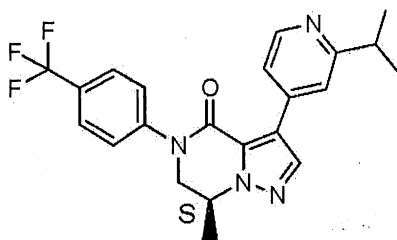


Bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (42mg, 0,036mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa hợp chất trung gian I-33a (250mg, 0,593mmol) và 4-bromopyridin-2-carbonitril (162mg, 0,884mmol) trong 1,4-dioxan (4mL) và dung dịch Na_2CO_3 bão hòa (2mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 150°C trong 10 phút trong điều kiện chiếu vi sóng. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng H_2O và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica;

EtOAc trong DCM 0/100 đến 50/50). Gom các phân đoạn mong muốn và làm bay hơi trong chân không. Kết tủa phân cận với DIPE. Lọc chất rắn để thu được hợp chất 127 dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,77 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H) 4,05 (dd, $J=12,9$, 7,4 Hz, 1 H) 4,32 (dd, $J=12,7$, 4,0 Hz, 1 H) 4,79 -4,88 (m, 1 H) 7,51 (br. d, $J=8,4$ Hz, 2 H) 7,74 (br. d, $J=8,4$ Hz, 2 H) 7,86 (s, 1 H) 7,92 (dd, $J=5,2$, 1,7 Hz, 1 H) 8,04 - 8,14 (m, 1 H) 8,67 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H).

Ví dụ 13

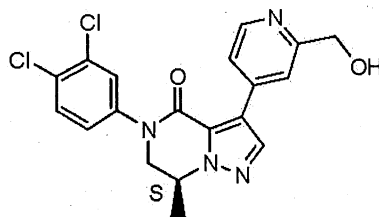
(7S)-3-(2-Isopropyl-4-pyridyl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (E-13, Hợp chất số 126)



Bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (26mg, 0,022mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa hợp chất trung gian I-33b (150mg, 0,442mmol) và 4-bromo-2-isopropyl-pyridin (được điều chế như được mô tả trong WO2009/118292) (97mg, 0,486mmol) trong dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (1mL) và 1,4-dioxan (1mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 120°C trong 10 phút trong điều kiện chiếu vi sóng. Lọc hỗn hợp qua diatomit và rửa bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ với nước, tách, sấy khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh ((silica; dung dịch 7N chứa amoniac trong MeOH trong DCM 0/100 đến 10/90) sau đó (silica, EtOAc trong DCM 0/100 đến 30/70)), sau đó là bằng RP HPLC (Pha tĩnh: C18 XSelectTM 19 x 100 mm 5 μm , Pha động: Gradient từ 80% dung dịch $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$ 0,1% pH=9 trong nước, 20% CH_3CN đến 0% dung dịch $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$ 0,1% pH=9 trong nước, 100% CH_3CN)). Gom các phân đoạn mong muốn và làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất 126 dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,32 (d, $J=6,9$ Hz, 6 H) 1,75 (d, $J=6,7$ Hz, 3 H) 3,08 (spt, $J=6,9$ Hz, 1 H) 4,02 (dd, $J=12,7$, 7,2 Hz, 1 H) 4,31 (dd, $J=12,6$, 4,0 Hz, 1 H) 4,80 (quind, $J=6,7$, 4,3 Hz, 1 H) 7,45 - 7,48 (m, 2 H) 7,51 (br. d, $J=8,3$ Hz, 2 H) 7,71 (br. d, $J=8,6$ Hz, 2 H) 7,81 (s, 1 H) 8,50 - 8,55 (m, 1 H)

Ví dụ 14

(7S)-5-(3,4-Diclophenyl)-3-[2-(hydroxymetyl)-4-pyridyl]-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (E-14, Hợp chất số 125)

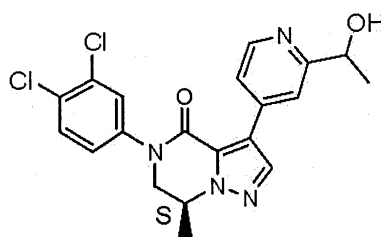


Khuấy huyền phù chứa hợp chất trung gian I-34 (1,09g, 4,56mmol) trong axetic anhydrua (8mL) ở nhiệt độ 100°C trong 2h. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và rót vào nước (15mL) và EtOAc (30mL). Tách lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, sấy khô (Na₂SO₄), lọc và cô trong chân không. Khuấy dầu thu được với lithi hydroxit (259mg, 10,81mmol) trong MeOH (5,45mL) và H₂O (2,72mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, bổ sung EtOAc và rửa lớp hữu cơ bằng nước, nước muối, sấy khô (Na₂SO₄), lọc và cô trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; dung dịch amoniac 7M trong MeOH trong DCM 0/100 đến 3/97). Gom các phân đoạn mong muốn và làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất 125 (670mg, 61%).

Tinh sạch hợp chất thô 125 (100mg) bằng RP HPLC (Pha tĩnh: C18 XBridge 30 x 100 mm 5 um), Pha động: Gradien từ 54% dung dịch NH₄CO₃H/NH₄OH 0,1% pH=9 trong nước, 46% CH₃CN đến 64% dung dịch NH₄CO₃H/NH₄OH 0,1% pH=9 trong nước, 36% CH₃CN), thu được 72mg hợp chất 125. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,74 (d, J=6,4 Hz, 3 H) 3,73 (br. s., 1 H) 3,96 (dd, J=12,7, 7,2 Hz, 1 H) 4,24 (dd, J=12,7, 4,3 Hz, 1 H) 4,72 - 4,83 (m, 3 H) 7,23 (dd, J=8,7, 2,3 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=2,3 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,55 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,54 (d, J=4,9 Hz, 1 H).

Ví dụ 15

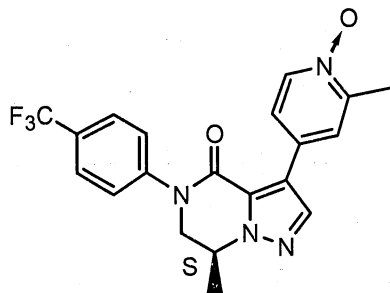
(7S)-5-(3,4-Diclophenyl)-3-[2-(1-hydroxyetyl)-4-pyridyl]-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (E-15, Hợp chất số 111)



Bổ sung nhỏ giọt metylmagie clorua 3M trong THF (249 μ L, 0,747mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian I-39 (150mg, 0,374mmol) trong THF (1,24mL) ở nhiệt độ -78°C và trong môi trường nitơ. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ -78°C trong 2h. Sau đó, bổ sung thêm metylmagie clorua 3M trong THF (125 μ L, 0,374mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ -78°C trong 1h. Sau đó, dừng phản ứng ở nhiệt độ -78°C bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa và cho phép đạt đến nhiệt độ trong phòng. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (MgSO₄), lọc và làm bay hơi các dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; MeOH trong DCM 0/100 đến 5/95). Gom các phân đoạn mong muốn và làm bay hơi trong chân không. Kết tủa phần cặn với Ete/Heptan để thu được hợp chất 111 dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,52 (dd, J=6,6, 0,8 Hz, 3 H) 1,74 (dd, J=6,5, 2,3 Hz, 3 H) 3,91 - 4,02 (m, 1 H) 4,13 - 4,31 (m, 2 H) 4,72 - 4,84 (m, 1 H) 4,92 (q, J=6,5 Hz, 1 H) 7,23 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=2,3 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,56 (br. d, J=5,3 Hz, 1 H) 7,59 - 7,63 (m, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,52 (dd, J=5,1, 0,7 Hz, 1 H)

Ví dụ 16

(7S)-7-Metyl-3-(2-metyl-1-oxido-pyridin-1-ium-4-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (E-16, Hợp chất số 140)



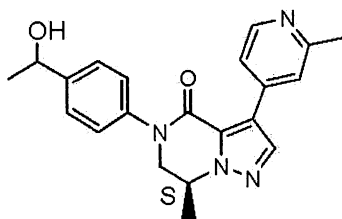
Bổ sung axit 3-cloperoxybenzoic (2,96g, 17,18mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất cuối cùng E-1 (3,32g, 8,59mmol) trong DCM (133mL) ở nhiệt độ 0°C. Để hỗn hợp đạt đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3h. Xử lý hỗn hợp với dung dịch Na₂CO₃ bão hòa và pha loãng với DCM. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (Na₂SO₄), lọc và làm bay hơi các dung môi trong chân không để thu được hợp chất 140 (3,4g, 98%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Tinh sạch một phân đoạn nhỏ (350mg) bằng sắc ký cột nhanh (silica; MeOH trong DCM 0/100 đến 5/95). Gom các phân đoạn mong muốn và làm bay hơi trong chân không. Kết tủa phần cặn với Et₂O và lọc để thu được hợp chất tinh khiết 140 (290mg,

8%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,75 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H) 2,53 (s, 3 H) 4,02 (dd, $J=12,7, 7,2$ Hz, 1 H) 4,30 (dd, $J=12,7, 4,0$ Hz, 1 H) 4,75 - 4,85 (m, 1 H) 7,50 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H) 7,63 (dd, $J=6,8, 2,5$ Hz, 1 H) 7,67 - 7,77 (m, 3 H) 7,81 (s, 1 H) 8,21 (d, $J=6,6$ Hz, 1 H).

Ví dụ 17

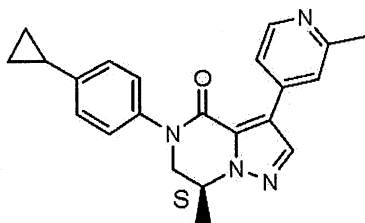
(7S)-5-[4-(1-Hydroxyethyl)phenyl]-7-metyl-3-(2-metyl-4-pyridyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (E-17, Hợp chất số 149)



Bổ sung natri borohydrua (6mg, 0,166mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất trung gian I-35 (60mg, 0,166mmol) trong MeOH (5mL) ở nhiệt độ 0°C . Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 16h. Cô dung môi trong chân không. Hòa tan phần cặn với DCM và rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (MgSO_4), lọc và làm bay hơi các dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; MeOH trong DCM 0/100 đến 100/0). Gom các phân đoạn mong muốn và cô trong chân không để thu được hợp chất 149 (40mg, 66%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,52 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H) 1,73 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H) 2,31 (br. s., 1 H) 2,57 (s, 3 H) 3,97 (dd, $J=12,8, 6,9$ Hz, 1 H) 4,16 - 4,39 (m, 1 H) 4,60 - 4,86 (m, 1 H) 4,95 (q, $J=6,4$ Hz, 1 H) 7,35 (br. d, $J=8,2$ Hz, 2 H) 7,42 - 7,59 (m, 4 H) 7,81 (s, 1 H) 8,37 8,49 (m, 1 H).

Ví dụ 18

(7S)-5-(4-Xyclopropylphenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-4-pyridyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (E-18, Hợp chất số 156)

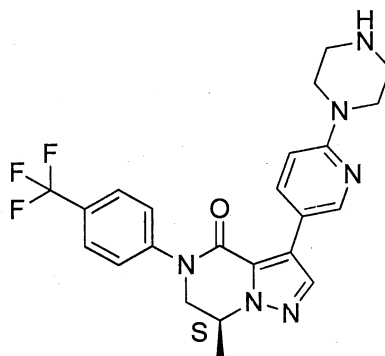


Bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (37mg, 0,032mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa hợp chất

trung gian I-36 (255mg, 0,642mmol), axit xyclopropylboronic (165mg, 1,92mmol) và K_2CO_3 (177mg, 1,28mmol) trong CH_3CN (5mL) và H_2O (2mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ $150^\circ C$ trong 10 phút trong điều kiện chiếu vi sóng. Sau đó bổ sung thêm axit xyclopropylboronic (165mg, 1,92mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (37mg, 0,032mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ $150^\circ C$ trong 10 phút nữa trong điều kiện chiếu vi sóng. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng H_2O và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong Heptan 0/100 đến 75/25) và bằng RP HPLC (Pha tĩnh: C18 XBridge™ 30 x 100 mm 5 μm , Pha động: Gradient từ 67% dung dịch NH_4CO_3H/NH_4OH 0,1% pH=9 trong nước, 33% CH_3CN đến 50% dung dịch NH_4CO_3H/NH_4OH 0,1% pH=9 trong nước, 50% CH_3CN). Gom các phân đoạn mong muốn và cô trong chân không để thu được hợp chất 156 (80mg, 24%) dưới dạng chất rắn. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,62 - 0,77 (m, 2 H) 0,91 - 1,06 (m, 2 H) 1,72 (d, $J=6,7$ Hz, 3 H) 1,91 (tt, $J=8,5, 5,1$ Hz, 1 H) 2,56 (s, 3 H) 3,93 (dd, $J=12,9, 6,9$ Hz, 1 H) 4,25 (dd, $J=12,9, 4,2$ Hz, 1 H) 4,75 (quind, $J=6,6, 4,4$ Hz, 1 H) 7,09 - 7,18 (m, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 7,48 (dd, $J=5,1, 1,2$ Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 8,45 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H)

Ví dụ 19

(7S)-7-Metyl-3-(6-piperazin-1-yl-3-pyridyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (E-19, Hợp chất số 176)

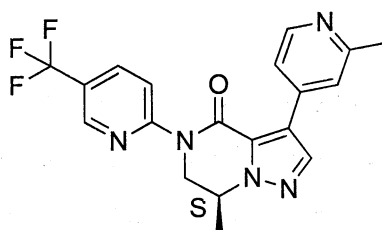


Bổ sung axit trifloaxetic (0,911mL, 11,91mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất trung gian I-42 (663mg, 1,19mmol) trong DCM (1,9mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1h. Cô dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; MeOH trong DCM 0/100 đến 20/80). Gom các phân đoạn mong muốn và làm bay hơi trong chân không. Kết tủa phần cặn với Et_2O và lọc chất rắn mà được tinh sạch bằng RP HPLC (Pha tĩnh: C18 XBridge™ 50 x 100 5 μm , Pha động:

Gradient từ 53% dung dịch $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$ 0,1% pH=9 trong nước, 43% CH_3CN đến 40% dung dịch $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$ 0,1% pH=9 trong nước, 60% CH_3CN), để thu được hợp chất 176 (151mg, 28%) dưới dạng chất rắn. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,73 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H) 1,76 (br. s., 1 H) 2,92 - 3,02 (m, 4 H) 3,50 - 3,57 (m, 4 H) 4,00 (dd, $J=12,4$, 7,2 Hz, 1 H) 4,27 (dd, $J=12,4$, 4,0 Hz, 1 H) 4,70 - 4,82 (m, 1 H) 6,63 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H) 7,50 (br. d, $J=8,7$ Hz, 2 H) 7,68 (br. d, $J=8,7$ Hz, 2 H) 7,71 (s, 1 H) 7,96 (dd, $J=9,0$, 2,3 Hz, 1 H) 8,42 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H)

Ví dụ 20

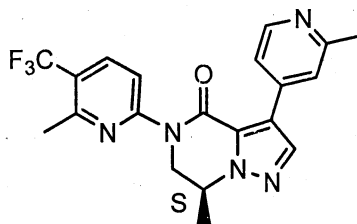
(7S)-7-Metyl-3-(2-metyl-4-pyridyl)-5-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (E-20, Hợp chất số 186)



Bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (155mg, 0,134mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa hợp chất trung gian I-18 (325mg, 1,341mmol), 2-clo-5-(triflometyl)pyridin (365mg, 2,012mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetyl-xanthen (155mg, 0,268mmol), Cs_2CO_3 (874mg, 2,683mmol) trong 1,4-dioxan (10mL) trong ống bịt kín và trong môi trường nito. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 120°C trong 7h. Lọc hỗn hợp qua tấm diatomit và rửa bằng DCM. Làm bay hơi dịch lọc trong chân không và tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica, EtOAc trong DCM 0/100 đến 30/70). Gom các phân đoạn mong muốn và cô trong chân không. Tinh sạch phần cần bằng sắc ký trao đổi ion bằng cách sử dụng (ống lót ISOLUTE® SCX2) trước tiên rửa giải với MeOH, sau đó là với dung dịch amoniac 7M trong MeOH. Gom các phân đoạn mong muốn được chứa trong dung dịch amoniac 7M trong MeOH và làm bay hơi các dung môi trong chân không. Nghiền nhỏ phần cần với Et_2O để thu được hợp chất 186 (415mg, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,73 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H) 2,60 (s, 3 H) 4,35 - 4,44 (m, 1 H) 4,68 - 4,80 (m, 2 H) 7,41 (dd, $J=5,2$, 1,2 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 7,94 (dd, $J=8,8$, 2,2 Hz, 1 H) 8,24 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H) 8,52 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H) 8,69 - 8,73 (m, 1 H).

Ví dụ 21

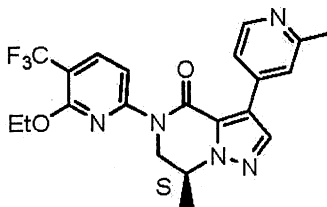
(7*S*)-7-Metyl-3-(2-metyl-4-pyridyl)-5-[6-metyl-5-(triflometyl)-2-pyridyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (E-21, Hợp chất số 192)



Bổ sung tetrametylin (32 μ L, 0,231 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất trung gian I-43 (65 mg, 0.154 mmol), lithi clorua (13 mg, 0,308 mmol) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (6 mg, 0,007 mmol) trong DMF đã khử khử (2,4 mL), trong ống bịt kín trong môi trường nitơ. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 110°C trong 5 h. Pha loãng hỗn hợp bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, sấy khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong DCM 0/100 đến 30/70). Các phân đoạn mong muốn được gom và cô trong chân không. Sau đó, sản phẩm được nghiền với Et_2O để tạo ra hợp chất 192 (26 mg, 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,73 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H) 2,60 (s, 3 H) 2,69 (br, d, $J=1,6$ Hz, 3 H) 4,34 - 4,46 (m, 1 H) 4,66 - 4,80 (m, 2 H) 7,41 (dd, $J=5,1, 1,2$ Hz, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 7,90 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 8,02 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H) 8,52 (d, $J=4,9$ Hz, 1 H).

Ví dụ 22a

(7*S*)-5-[6-Etoxy-5-(triflometyl)-2-pyridyl]-7-metyl-3-(2-metyl-4-pyridyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (E-22a, Hợp chất số 189)

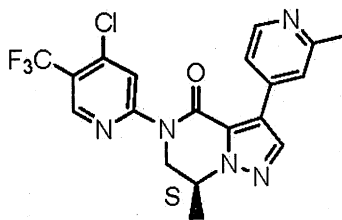


Bổ sung EtOH (114 μ L, 1,95mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa natri hydrua (thể phân tán 60% trong dầu khoáng) (78mg, 1,95mmol) trong DMF (5mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó, bổ sung dung dịch chứa 2-clo-4-iodo-5-(triflometyl)pyridin (0,5g, 1,62mmol) TRONG DMF (5mL) ở nhiệt

độ 0°C và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 18h. Sau đó, bổ sung thêm natri hydrua (thể phân tán 60% trong dầu khoáng) (26mg, 0,65mmol) và EtOH (38μL, 0,65mmol) ở nhiệt độ 0°C và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Sau đó bổ sung hợp chất trung gian I-18 (157mg, 0,65mmol) và làm lạnh hỗn hợp đến nhiệt độ 0°C. Bổ sung thêm natri hydrua (thể phân tán 60% trong dầu khoáng) (52mg, 1,301mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1h và ở nhiệt độ 80°C trong 16h. Sau đó, bổ sung thêm natri hydrua (thể phân tán 60% trong dầu khoáng) (13mg, 0,325mmol) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 80°C trong 2h nữa. Xử lý hỗn hợp với dung dịch NH₄Cl 10% và chiết bằng EtOAc/THF. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (Na₂SO₄), lọc và làm bay hơi các dung môi trong chân không. Hòa tan phần cặn trong DMF (10mL). Bổ sung TEA (0,226mL, 1,626mmol) và HATU (0,247g, 0,605mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1h. Xử lý hỗn hợp với dung dịch NaHCO₃ bão hòa/nước muối ở nhiệt độ 0°C và chiết bằng EtOAc. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (Na₂SO₄), lọc và làm bay hơi các dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong DCM 0/100 đến 100/0). Gom các phân đoạn mong muốn và cô trong chân không. Sau đó tinh sạch lại phần cặn bằng RP HPLC (Pha tĩnh: C18 XBridge™ 30 x 100 mm 5 um, Pha động: Gradient từ 54% dung dịch 0,1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH=9 trong nước, 46% CH₃CN đến 64% dung dịch 0,1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH=9 trong nước, 36% CH₃CN) để thu được hợp chất 189 (27mg, 4%) dưới dạng chất rắn màu be. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,46 (t, J=6,9 Hz, 3 H) 1,71 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 2,60 (s, 3 H) 4,15 - 4,27 (m, 2 H) 4,39 (dd, J=13,3, 7,2 Hz, 1 H) 4,65 - 4,80 (m, 2 H) 7,40 (dd, J=5,2, 1,2 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 8,52 (d, J=5,2 Hz, 1 H).

Ví dụ 22b

(7S)-5-[4-Clo-5-(triflometyl)-2-pyridyl]-7-metyl-3-(2-metyl-4-pyridyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (E-22b, Hợp chất số 204)



Bổ sung Pd(PPh₃)₄ (47mg, 0,041mmol) và 2,4-diclo-5-(triflometyl)pyridin

(134mg, 0,619mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa hợp chất trung gian I-18 (100mg, 0,413mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen (48mg, 0,082mmol) và Cs_2CO_3 (269mg, 0,082mmol) trong 1,4-dioxan (2,5mL) trong ống bịt kín và trong môi trường nitơ. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 110°C trong 4h và ở nhiệt độ 100°C trong 2 ngày. Lọc hỗn hợp thông qua tấm diatomit và rửa bằng DCM. Làm bay hơi dịch lọc trong chân không. Hòa tan phần cặn trong DMF (7mL) và TEA (57 μL , 0,413mmol), sau đó bổ sung HATU (157mg, 0,413mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Xử lý hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C với dung dịch bão hòa NaHCO_3 /nước muối, sau đó bổ sung EtOAc vào. Lọc hỗn hợp thông qua tấm diatomit. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi các dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong DCM 0/100 đến 100/0). Gom các phân đoạn mong muốn và cô trong chân không. Tinh sạch lại phần cặn bằng RP HPLC (Pha tĩnh: C18 XBridge™ 30 x 100 mm 5 μm , Pha động: Gradient từ 54% dung dịch $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$ 0,1% pH=9 trong nước, 46% CH_3CN đến 64% dung dịch $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$ 0,1% pH=9 trong nước, 36% CH_3CN) để thu được hợp chất 204 (27mg, 15%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,72 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H) 2,61 (s, 3 H) 4,36 - 4,45 (m, 1 H) 4,68 - 4,79 (m, 2 H) 7,39 (dd, $J=5,2$, 1,7 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,54 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H) 8,68 (s, 1 H).

Ví dụ 23

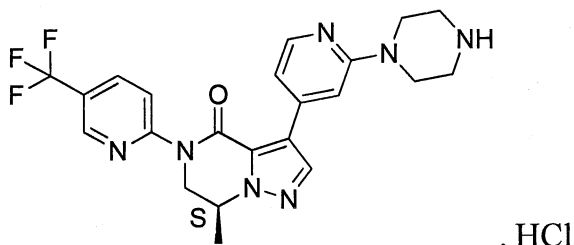
(7S)-3-(2-Iodo-4-pyridyl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (E-23, Hợp chất số 225)

Bổ sung axetyl clorua (84 μL , 1,18mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa hợp chất trung gian I-26 (320mg, 0,786mmol) và NaI (1,18g, 7,866mmol) trong CH_3CN (12,8mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 120°C trong 30 phút trong điều kiện chiếu vi sóng. Sau đó, pha loãng hỗn hợp với EtOAc và rửa bằng dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bão hòa và nước muối. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi các dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong Heptan 0/100 đến 60/40). Gom các phân đoạn mong muốn và làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất 225 (289mg, 74%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,75 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H) 4,02 (dd, $J=12,8$, 7,3 Hz, 1 H) 4,30 (dd, $J=12,7$, 4,2 Hz, 1 H) 4,80 (quind, $J=6,7$, 4,2 Hz, 1 H) 7,50 (br. d, $J=8,3$ Hz, 2 H) 7,67 (dd, $J=5,1$, 1,6 Hz,

1 H) 7,72 (br. d, $J=8,3$ Hz, 2 H) 7,80 (s, 1 H) 8,03 - 8,05 (m, 1 H) 8,32 (dd, $J=5,2, 0,6$ Hz, 1 H)

Ví dụ 24

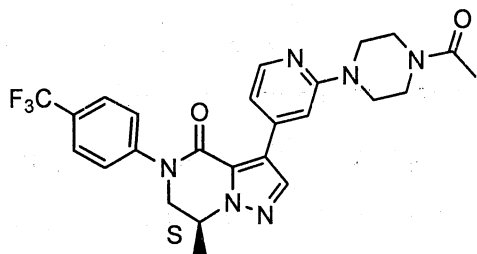
Muối hydroclorua của (7S)-7-Metyl-3-(2-piperazin-1-yl-4-pyridyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (E-24, Hợp chất số 175)



Hợp chất 175 thu được bắt đầu từ hợp chất trung gian I-33a (200mg, 0,474mmol), 1-(4-bromo-2-pyridyl)piperazin (CAS: 1201643-59-5, 157mg, 0,649mmol, 1,06mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (34mg, 0,029mmol) trong 1,4-dioxan (4mL) và dung dịch Na_2CO_3 bão hòa (2mL), theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong E-12, sau đó xử lý với dung dịch chứa HCl 5N trong iPrOH, thu được hợp chất 175 (224mg, 84%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,59 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H) 3,22 (br. s., 4 H) 3,83 (br. s., 4 H) 4,10 (dd, $J=12,9, 7,4$ Hz, 1 H) 4,39 (dd, $J=12,9, 4,2$ Hz, 1 H) 4,81 - 4,92 (m, 1 H) 7,29 (br. d, $J=4,4$ Hz, 1 H) 7,56 (br. s., 1 H) 7,69 (br. d, $J=8,6$ Hz, 2 H) 7,84 (br. d, $J=8,6$ Hz, 2 H) 8,11 (d, $J=5,8$ Hz, 1 H) 8,19 (br. s., 1 H) 9,20 (br. s., 2 H).

Example 25

(7S)-3-[2-(4-Axetyl piperazin-1-yl)-4-pyridyl]-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (E-25, Hợp chất số 106)

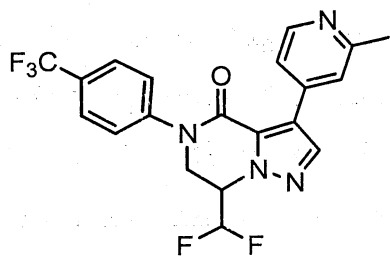


Bổ sung axetyl clorua (4 μL , 0,060 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 175 (25 mg, 0,054 mmol) và TEA (16 μL , 0,115 mmol) trong DCM (1 mL) trong môi trường nitơ. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 5 h. Sau đó, pha loãng hỗn hợp bằng HCl

0,1N và chiết bằng DCM. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (MgSO_4), lọc và làm bay hơi dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; MeOH trong DCM 0/100 đến 05/95). Các phân đoạn mong muốn được gom và cô trong chân không để tạo ra hợp chất 106 (17 mg, 62%) dưới dạng chất rắn. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,75 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 3,49 - 3,55 (m, 2 H) 3,55 - 3,61 (m, 2 H) 3,61 - 3,67 (m, 2 H) 3,70 - 3,77 (m, 2 H) 4,01 (dd, $J=12,7, 6,9$ Hz, 1 H) 4,30 (dd, $J=12,7, 4,2$ Hz, 1 H) 4,79 (quind, $J=6,6, 4,4$ Hz, 1 H) 6,94 (dd, $J=5,2, 1,3$ Hz, 1 H) 7,17 (br. s, 1 H) 7,46 - 7,55 (m, 2 H) 7,66 - 7,76 (m, 2 H) 7,80 (s, 1 H) 8,19 (dd, $J=5,2, 0,6$ Hz, 1 H).

Example 26

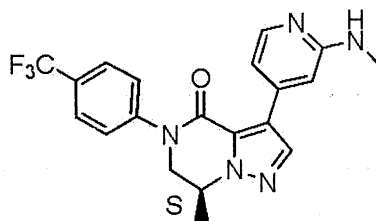
7-(Diflometyl)-3-(2-metyl-4-pyridyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (E-26, Hợp chất số 181)



Hợp chất 181 thu được bắt đầu từ hợp chất trung gian I-46 (71 mg, 0,169 mmol) sử dụng Pd/C 10% (36 mg, 0,033 mmol) trong EtOH (3 mL) ở áp suất khí H_2 , theo quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong E-6, tạo ra hợp chất 181 (13 mg, 19%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,58 (s, 3 H) 4,36 (dd, $J=13,6, 3,2$ Hz, 1 H) 4,61 (ddd, $J=13,6, 5,0, 1,3$ Hz, 1 H) 4,88 - 4,99 (m, 1 H) 6,21 - 6,55 (m, 1 H) 7,45 (dd, $J=5,2, 1,3$ Hz, 1 H) 7,47 - 7,54 (m, 3 H) 7,73 (br. d, $J=8,3$ Hz, 2 H) 7,89 (s, 1 H) 8,50 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H).

Ví dụ 27

(7S)-7-Metyl-3-[2-(metyl-amino)-4-pyridyl]-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (E-27, Hợp chất số 147)

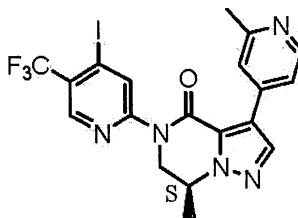


Hợp chất 147 thu được bắt đầu từ hợp chất trung gian I-33a (1,5g, 3,561mmol),

4-bromo-N-methyl-pyridin-2-amin (799mg, 4,273 mmol, 1,06mmol), Pd(PPh₃)₄ (206mg, 0,178mmol) trong 1,4-dioxan (8,1mL) và dung dịch bão hòa chứa Na₂CO₃ (8,2mL), theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong E-12, thu được hợp chất 147 (1,14g, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,74 (d, J=6,4 Hz, 3 H) 2,93 (d, J=5,2 Hz, 3 H) 4,00 (dd, J=12,6, 7,1 Hz, 1 H) 4,29 (dd, J=12,7, 4,0 Hz, 1 H) 4,54 (br. d, J=3,2 Hz, 1 H) 4,73 - 4,82 (m, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 6,86 (d, J=5,2 Hz, 1 H) 7,50 (br. d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,70 (br. d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,79 (s, 1 H) 8,09 (d, J=5,2 Hz, 1 H).

Ví dụ 28

(7S)-5-[4-Iodo-5-(triflometyl)-2-pyridyl]-7-metyl-3-(2-metyl-4-pyridyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (E-28, Hợp chất số 212)



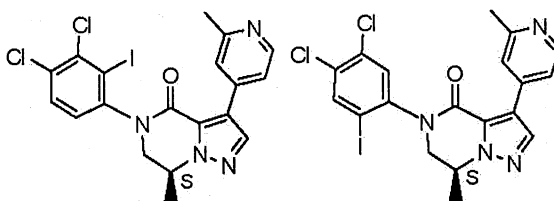
Bổ sung từng phần hợp chất trung gian I-18 (320mg, 1,32mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa natri hydrua (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 78mg, 1,98mmol) trong DMF (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và bổ sung dung dịch chứa 2-clo-4-iodo-5-(triflometyl)pyridin (446mg, 1,453mmol) trong DMF (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 80°C trong 16h. Sau đó, bổ sung thêm natri hydrua (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 27mg, 0,66mmol) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 80°C trong 1h. Xử lý hỗn hợp với dung dịch NH₄Cl 10%/nước muối và chiết bằng EtOAc. Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, sấy khô (Na₂SO₄), lọc và làm bay hơi các dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong DCM 0/100 đến 100/0). Gom các phân đoạn mong muốn và cô các dung môi trong chân không để thu được hợp chất 212 (220mg, 32%) dưới dạng bột màu trắng.

Ví dụ 29

(7S)-5-(3,4-Diclo-2-iodo-phenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-4-pyridyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (Hợp chất số 220) và (7S)-5-(3,4-diclo-6-iodo-1-

metyl-xyclohexa-1,3,5-trien-1-yl)-7-metyl-3-(2-metyl-4-pyridyl)-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (Hợp chất số 221) (E-29, Hợp chất số 220 và Hợp chất số 221)

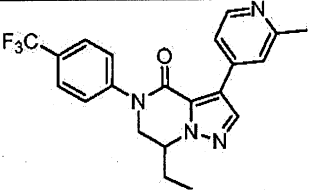
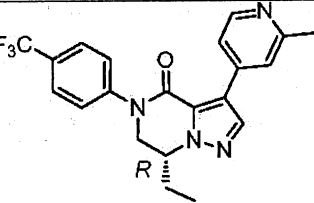
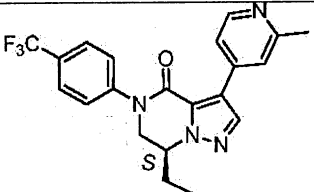
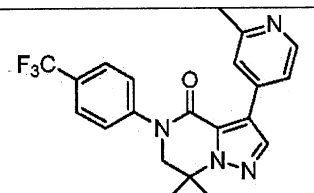
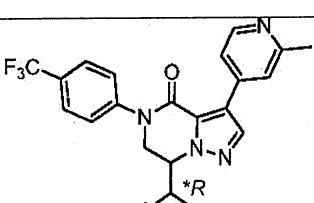
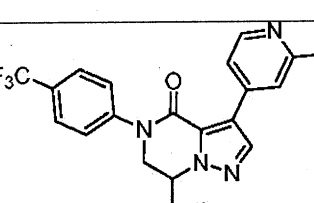
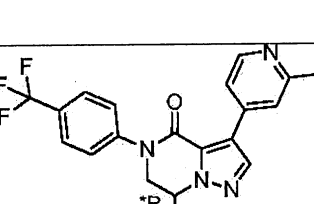


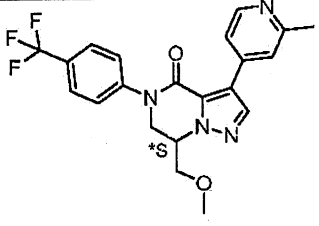
220

221

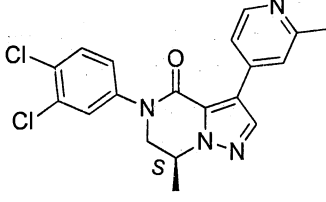
Bổ sung HATU (89mg, 0,235mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hỗn hợp hợp chất trung gian I-63a và I-63b (250mg, 0,235mmol) và TEA (65μL, 0,471mmol) trong DMF (3mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Xử lý hỗn hợp với dung dịch NH₄Cl bão hòa và dung dịch NaHCO₃ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Tách lớp hữu cơ, sấy khô (MgSO₄), lọc và làm bay hơi các dung môi trong chân không. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica; EtOAc trong Heptan 0/100 đến 90/10). Gom các phân đoạn mong muốn và cô các dung môi trong chân không để thu được hai phân đoạn mà được nghiền nhỏ bằng DCM/Heptan để thu được hợp chất 220 (55mg, 45%) và hợp chất 221 (20mg, 16%) dưới dạng chất rắn. Hợp chất 220: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,78 (d, J=6,4 Hz, 2 H) 1,85 (d, J=6,6 Hz, 1 H) 2,58 (s, 3 H) 3,82 (dd, J=12,7, 9,2 Hz, 0,65 H) 3,97 (dd, J=12,7, 7,2 Hz, 0,35 H) 4,00 - 4,07 (m, 1 H) 4,76 - 4,84 (m, 0,35 H) 4,92 - 5,00 (m, 0,65 H) 7,39 (s, 0,35 H) 7,40 (s, 0,65 H) 7,48 (br. d, J=5,2 Hz, 1 H) 7,52 - 7,56 (m, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,03 (s, 0,35 H) 8,03 (s, 0,65 H) 8,48 (d, J=5,2 Hz, 1 H); hợp chất 221: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,78 (d, J=6,6 Hz, 2 H) 1,85 (d, J=6,6 Hz, 1 H) 2,57 (s, 3 H) 3,81 (dd, J=12,7, 9,0 Hz, 0,65 H) 3,98 (dd, J=12,7, 4,6 Hz, 0,35 H) 4,02 - 4,11 (m, 1 H) 4,76 - 4,84 (m, 0,35 H) 4,95 - 5,04 (m, 0,65 H) 7,16 (d, J=8,7 Hz, 0,35 H) 7,17 (d, J=8,7 Hz, 0,65 H) 7,49 (br. d, J=5,2 Hz, 1 H) 7,52 - 7,61 (m, 2 H) 7,83 (s, 0,65 H) 7,83 (s, 0,35 H) 8,47 (d, J=5,2 Hz, 1 H).

Các hợp chất cuối sau đây được tổng hợp bằng cách tuân theo quy trình tổng hợp tương tự như được báo cáo đối với hợp chất 1 (E-1), sau đó là quy trình đối với hợp chất trung gian I-18 và I-19 nếu cần.

Cấu trúc	Hợp chất số	Nguyên liệu khởi đầu
	Hợp chất số 70	I-59
	Hợp chất số 129	Hợp chất số 70
	Hợp chất số 130	
	Hợp chất số 171	I-60
	Hợp chất số 216	I-61
	Hợp chất số 217	
	Hợp chất số 120	I-58

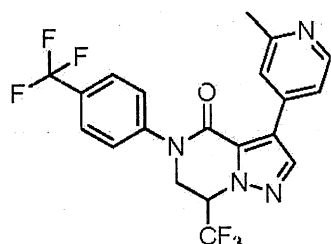
	Hợp chất số 121	
---	-----------------	--

Hợp chất sau được tổng hợp bằng cách tuân theo trình tự tổng hợp tương tự như được báo cáo đối với hợp chất trung gian I-22 bắt đầu từ hợp chất trung gian I-14 và 1-bromo-3,4-diclobenzen, sau đó là quy trình đối với hợp chất trung gian I-23, sau đó, tuân theo quy trình tổng hợp tương tự như được báo cáo đối với hợp chất 2 (E-2) bằng cách sử dụng 2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin.

Cấu trúc	Hợp chất trung gian số	Nguyên liệu khởi đầu
	Hợp chất số 6a	I-14

Ví dụ 30

3-(2-Metyl-4-pyridyl)-7-(triflometyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-on (Hợp chất số 238)



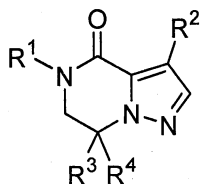
Hợp chất 238 (E-30) thu được bắt đầu từ hợp chất trung gian I-68 (20mg, 0,042mmol), axit 2-picolin-4-boronic (8mg, 0,059mmol), Pd(PPh₃)₄ (2mg, 0,002mmol) trong 1,4-dioxan (0,4mL) và dung dịch NaHCO₃ bão hòa (0,4mL) theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong E-12 và tinh sạch bằng RP HPLC ((Pha tĩnh: C18 XBridge 30 x 100 5 um), (Pha động: Gradient từ 60% dung dịch NH₄CO₃H/NH₄OH 0,1% pH=9 trong nước, 40% CH₃CN đến 43% dung dịch NH₄CO₃H/NH₄OH 0,1% pH=9 trong nước, 57% CH₃CN)), thu được hợp chất 238 (14mg, 75%). ¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ ppm 2,53 (s, 3 H) 4,23 (dd, J=14,0, 1,3 Hz, 1 H) 4,67 - 4,74 (m, 1 H) 5,07 - 5,14 (m, 1 H) 7,38 - 7,43 (m, 3 H) 7,47 (s, 1 H) 7,67 (br. d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,87 (s, 1 H) 8,44 (d, J=5,2 Hz, 1 H).

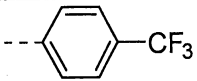
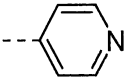
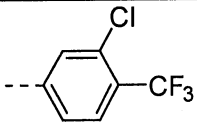
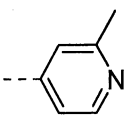
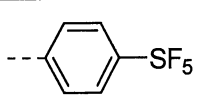
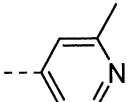
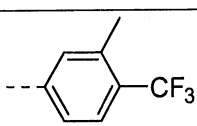
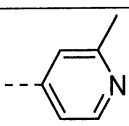
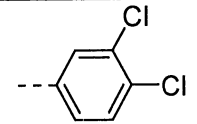
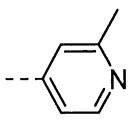
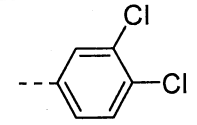
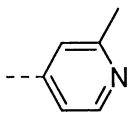
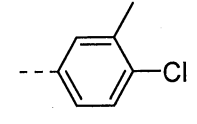
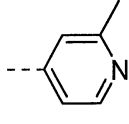
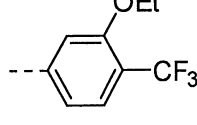
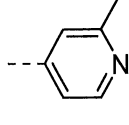
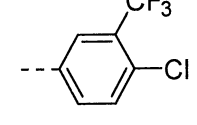
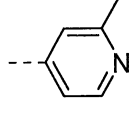
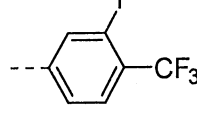
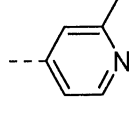
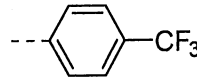
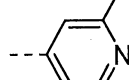
Bảng 1a (hợp chất 1-87) và 1b (với các hợp chất thay thế cho hợp chất 1-87) dưới đây liệt kê các hợp chất có công thức (I) bổ sung.

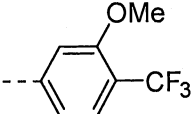
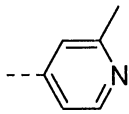
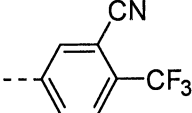
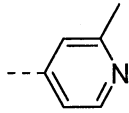
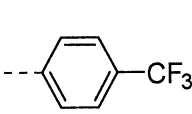
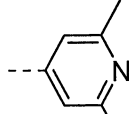
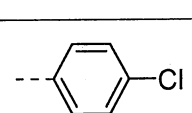
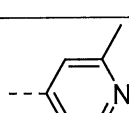
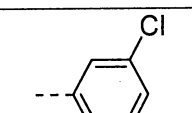
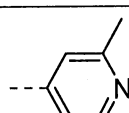
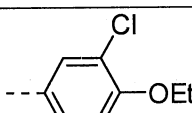
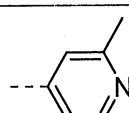
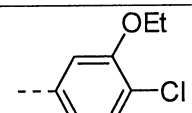
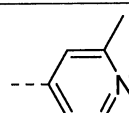
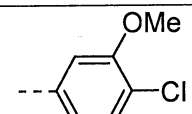
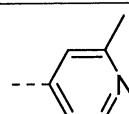
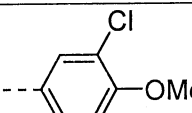
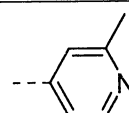
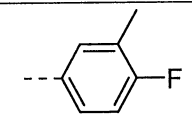
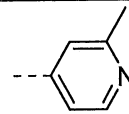
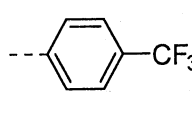
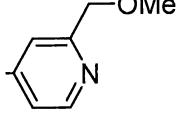
Bảng 1a và 1b. các hợp chất sau đây được điều chế theo các phương pháp được lấy làm ví dụ trong Phần thử nghiệm (Ví dụ số). Hợp chất được lấy làm ví dụ và được mô tả trong Phần thử nghiệm được đánh dấu bằng dấu hoa thị *. Việc xử lý đối với các hợp chất được tổng hợp bằng quy trình tương tự với E1 có thể được tiến hành bằng cách lọc qua tấm diatomit hoặc bằng cách chiết bằng dung môi hữu cơ, rửa bằng nước amoniac. Chất ghép cặp được sử dụng trong quá trình tổng hợp các hợp chất được tổng hợp bằng quy trình tương tự với E2 là axit boronic hoặc este boronic. Đối với một số hợp chất, cấu hình hóa học lập thể đã được chỉ định là *R hoặc *S khi không xác định được sự hóa học lập thể hoàn toàn mặc dù bản thân hợp chất đã được phân lập làm chất đồng phân lập thể đơn và tinh khiết về mặt đồng phân đối quang.

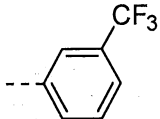
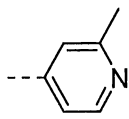
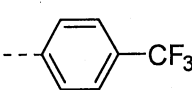
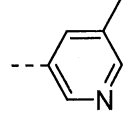
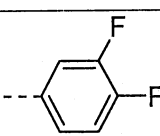
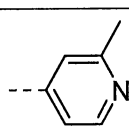
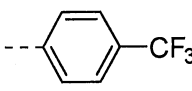
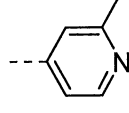
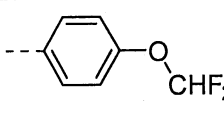
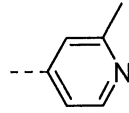
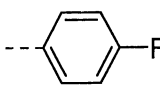
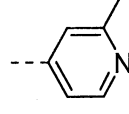
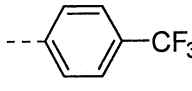
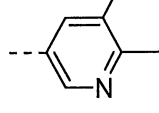
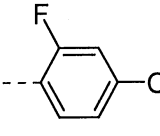
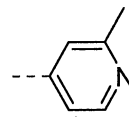
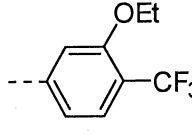
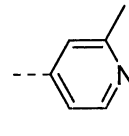
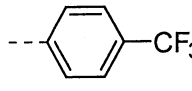
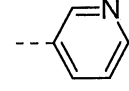
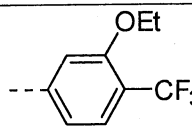
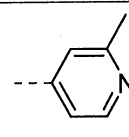
Bảng 1a

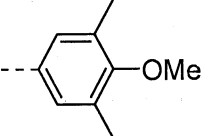
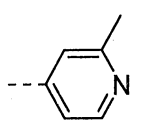
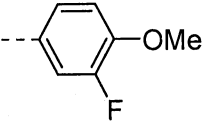
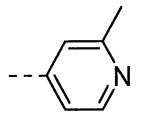
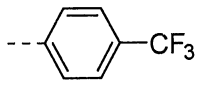
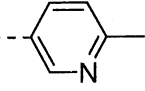
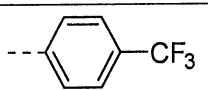
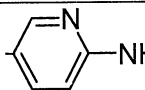
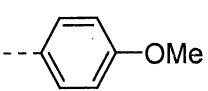
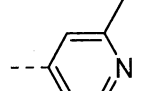
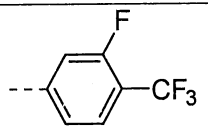
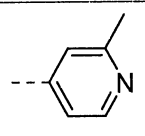
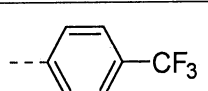
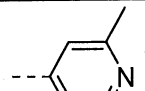
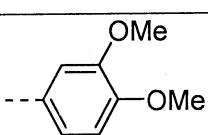
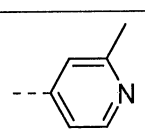
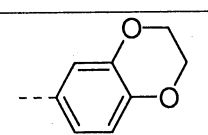
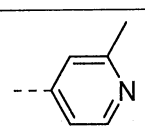
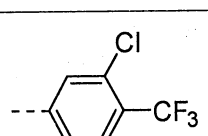
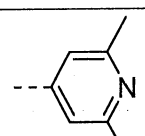
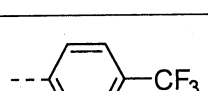
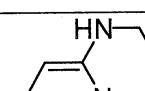


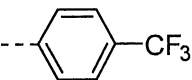
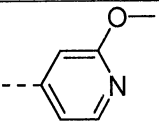
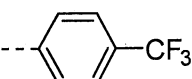
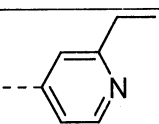
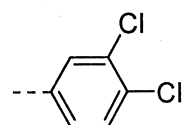
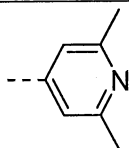
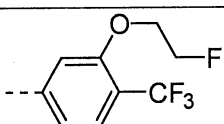
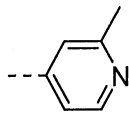
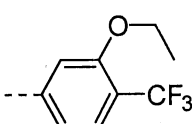
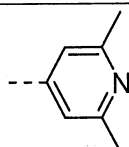
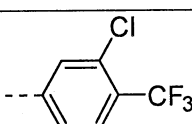
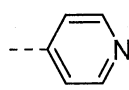
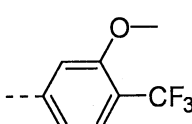
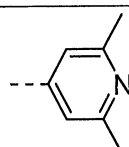
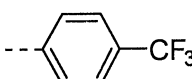
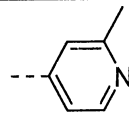
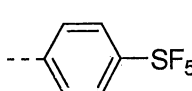
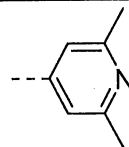
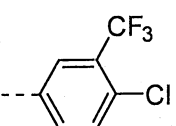
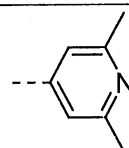
Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	R ⁴	R ³	Dạng muối
1	E1*			-Me (S)	-H	
1a						.HCl
1b						.H ₂ SO ₄
1c						.CH ₃ SO ₃ H
1d						.HO ₂ CCH =CHCO ₂ H- <i>cis</i>

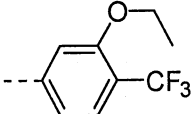
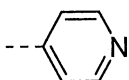
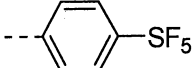
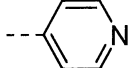
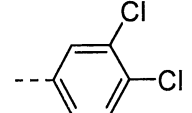
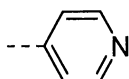
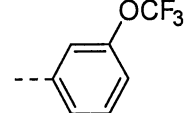
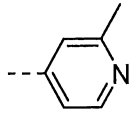
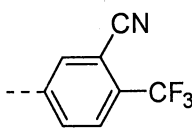
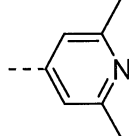
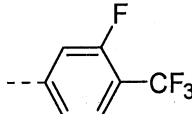
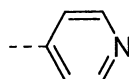
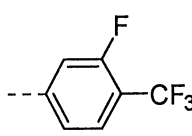
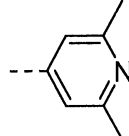
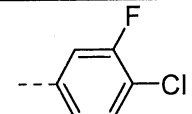
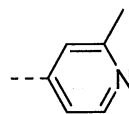
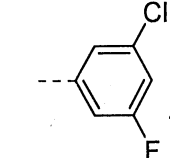
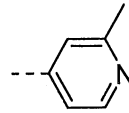
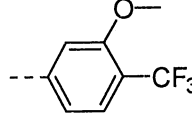
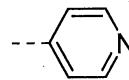
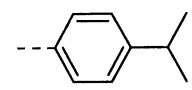
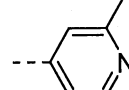
Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	R ⁴	R ³	Dạng muối
2	E2*			-Me (S)	-H	
3	E1			-Me (S)	-H	
4	E1			-Me (S)	-H	
5	E1			-Me (S)	-H	. HCl
6	E1			-Me (S)	-H	. HCl
6a	E1			-Me (S)	-H	
7	E1			-Me (S)	-H	
8	E1			-Me (S)	-H	
9	E1			-Me (S)	-H	
10	E1			-Me (S)	-H	
11	E1			-Me	-H	

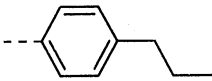
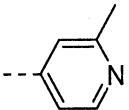
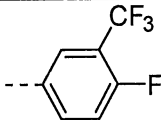
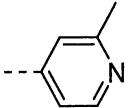
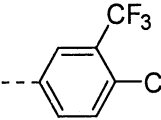
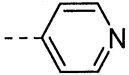
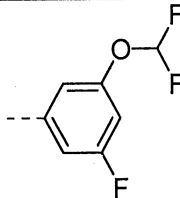
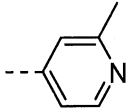
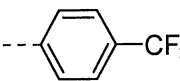
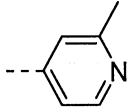
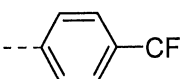
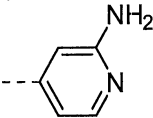
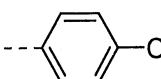
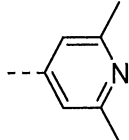
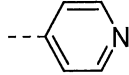
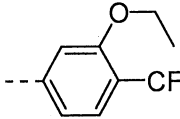
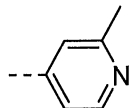
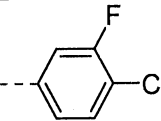
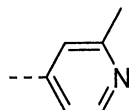
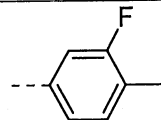
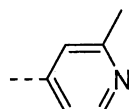
Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	R ⁴	R ³	Dạng muối
12	E1			-Me (S)	-H	. HCl
13	E1			-Me (S)	-H	
14	E2			-Me (S)	-H	
15	E1			-Me (S)	-H	. HCl
16	E1			-Me (S)	-H	
17	E1			-Me (S)	-H	. HCl
18	E1			-Me (S)	-H	
19	E1			-Me (S)	-H	
20	E1			-Me (S)	-H	. HCl
21	E1			-Me (S)	-H	
22	E2			-Me (S)	-H	. HCl

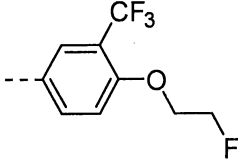
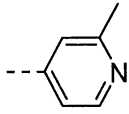
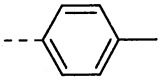
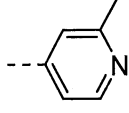
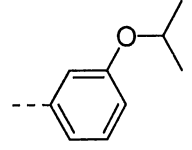
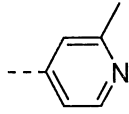
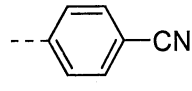
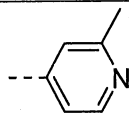
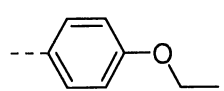
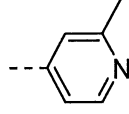
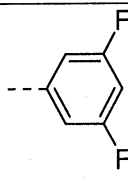
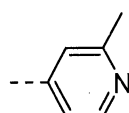
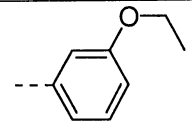
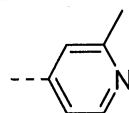
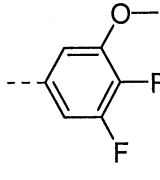
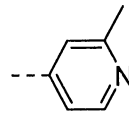
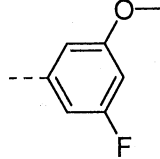
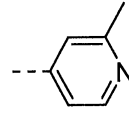
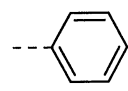
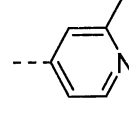
Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	R ⁴	R ³	Dạng muối
23	E1			-Me (S)	-H	
24	E2			-Me (S)	-H	
25	E1			-Me (S)	-H	. HCl
26	E1			-Me (R)	-H	
27	E1			-Me (S)	-H	
28	E1			-Me (S)	-H	. HCl
29	E2			-Me (S)	-H	
30	E1			-Me (S)	-H	
31	E1			-Me (R)	-H	
32	E2			-Me (S)	-H	
33	E1			-H	-H	

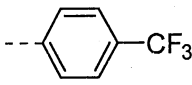
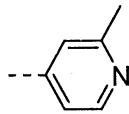
Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	R ⁴	R ³	Dạng muối
34	E1			-Me (S)	-H	
35	E1			-Me (S)	-H	. HCl
36	E2			-Me (S)	-H	
37	E2			-Me (S)	-H	
38	E1			-Me (S)	-H	. HCl
39	E1			-H	-H	
40	E1			-H	-H	
41	E1			-Me (S)	-H	
42	E1			-Me (S)	-H	
43	E1			-Me (S)	-H	
44	E4*			-Me (S)	-H	

Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	R ⁴	R ³	Dạng muối
45	E5*			-Me (S)	-H	
46	E6*			-Me (S)	-H	
47	E1			-Me (S)	-H	
48	E1			-Me (S)	-H	
49	E1			-Me (S)	-H	
50	E1			-Me (S)	-H	
51	E1			-Me (S)	-H	
52	E8*			-CH ₂ F	-H	
53	E1			-Me (S)	-H	
54	E1			-Me (S)	-H	

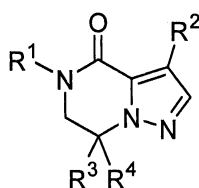
Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	R ⁴	R ³	Dạng muối
55	E1			-Me (S)	-H	
56	E1			-Me (S)	-H	
57	E1			-Me (S)	-H	
58	E1			-Me (S)	-H	. HCl
59	E1			-Me (S)	-H	
60	E1			-Me (S)	-H	
61	E1			-Me (S)	-H	
62	E1			-Me (S)	-H	
63	E1			-Me (S)	-H	. HCl
64	E1			-Me (S)	-H	
65	E1			-Me (S)	-H	. HCl

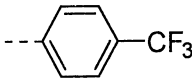
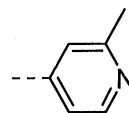
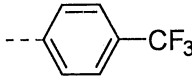
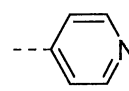
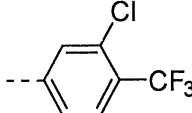
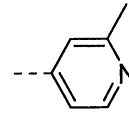
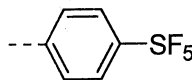
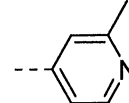
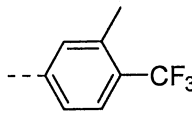
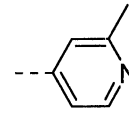
Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	R ⁴	R ³	Dạng muối
66	E1			-Me (S)	-H	. HCl
67	E9*			-Me (S)	-H	
68	E1			-Me (S)	-H	
69	E1			-Me (S)	-H	. HCl
70	E1			-CH ₂ CH ₃	-H	
71	E3*			-Me (S)	-H	
72	E1			-Me (S)	-H	
73	E1			-Me (S)	-H	
74	E1			-CH ₂ OH	-H	
75	E1			-Me (S)	-H	
76	E1			-Me (S)	-H	

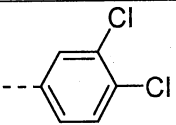
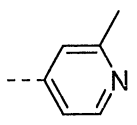
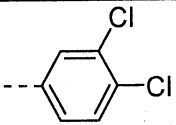
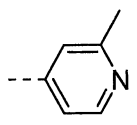
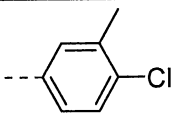
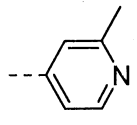
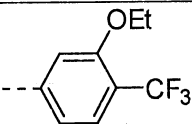
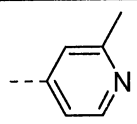
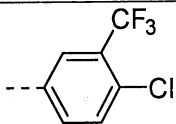
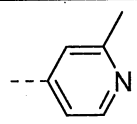
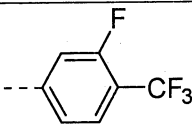
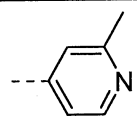
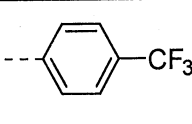
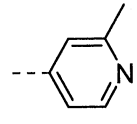
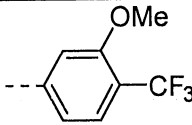
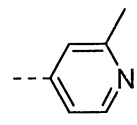
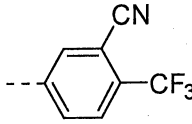
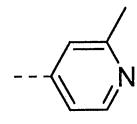
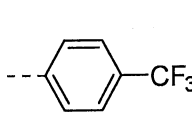
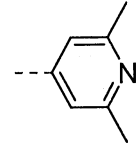
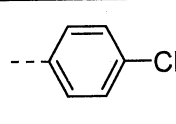
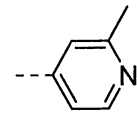
Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	R ⁴	R ³	Dạng muối
77	E10*			-Me (S)	-H	
78	E1			-Me (S)	-H	
79	E1			-Me (S)	-H	. HCl
80	E1			-Me (S)	-H	
81	E11*			-Me (S)	-H	. HCl
82	E1			-Me (S)	-H	
83	E1			-Me (S)	-H	
84	E1			-Me (S)	-H	
85	E1			-Me (S)	-H	
86	E1			-Me (S)	-H	

Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	R ⁴	R ³	Dạng muối
87	E7*			-CH ₂ OH	-H	

Bảng 1b

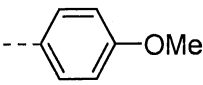
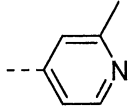
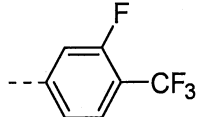
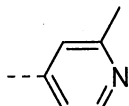
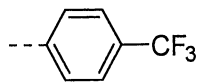
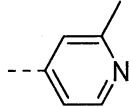
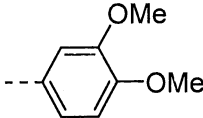
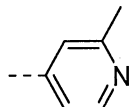
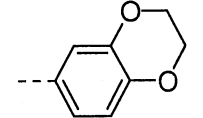
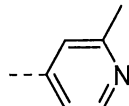
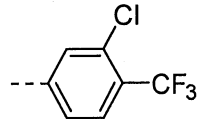
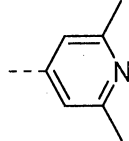
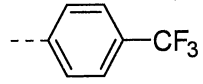
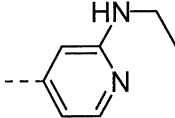
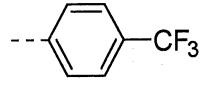
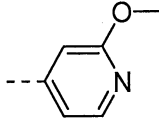
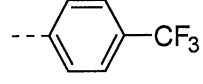
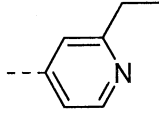
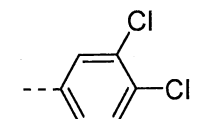
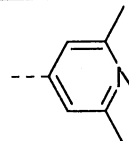
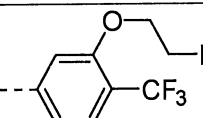
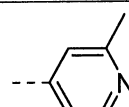


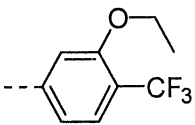
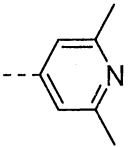
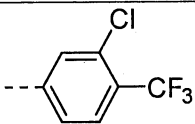
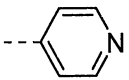
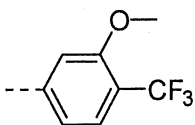
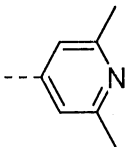
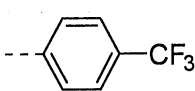
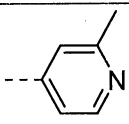
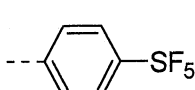
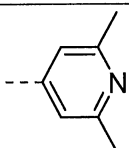
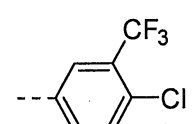
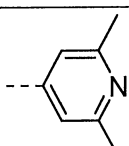
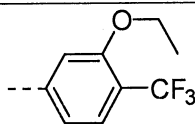
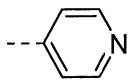
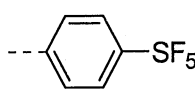
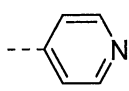
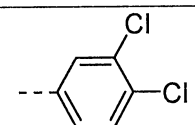
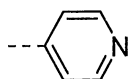
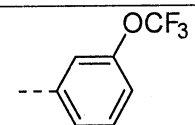
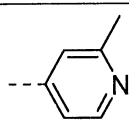
Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	CR ³ R ⁴	Dạng muối
1	E1*			CH(CH ₃) (S)	
1a					.HCl
1b					.H ₂ SO ₄
1c					.CH ₃ SO ₃ H
1d					.HO ₂ CCH=CHCO ₂ H- <i>cis</i>
2	E2*			CH(CH ₃) (S)	
3	E1			CH(CH ₃) (S)	
4	E1			CH(CH ₃) (S)	
5	E1			CH(CH ₃) (S)	. HCl

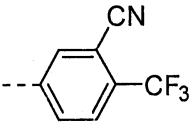
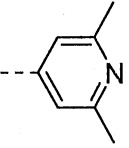
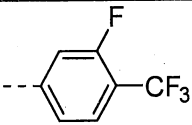
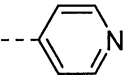
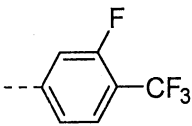
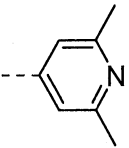
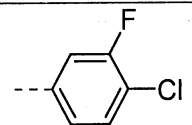
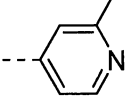
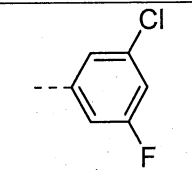
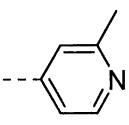
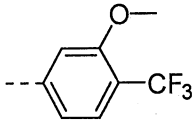
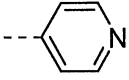
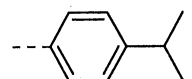
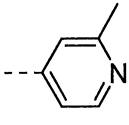
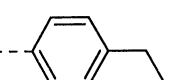
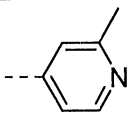
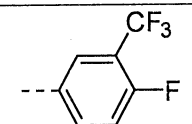
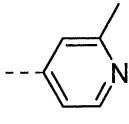
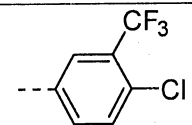
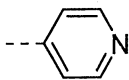
Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	CR ³ R ⁴	Dạng muối
6	E1			CH(CH ₃) (S)	. HCl
6a	E1			CH(CH ₃) (S)	
7	E1			CH(CH ₃) (S)	
8	E1			CH(CH ₃) (S)	
9	E1			CH(CH ₃) (S)	
10	E1			CH(CH ₃) (S)	
11	E1			CH(CH ₃)	
12	E1			CH(CH ₃) (S)	. HCl
13	E1			CH(CH ₃) (S)	
14	E2			CH(CH ₃) (S)	
15	E1			CH(CH ₃) (S)	. HCl

Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	CR ³ R ⁴	Dạng muối
16	E1			CH(CH ₃) (S)	
17	E1			CH(CH ₃) (S)	. HCl
18	E1			CH(CH ₃) (S)	
19	E1			CH(CH ₃) (S)	
20	E1			CH(CH ₃) (S)	. HCl
21	E1			CH(CH ₃) (S)	
22	E2			CH(CH ₃) (S)	. HCl
23	E1			CH(CH ₃) (S)	
24	E2			CH(CH ₃) (S)	
25	E1			CH(CH ₃) (S)	. HCl
26	E1			CH(CH ₃) (R)	

Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	CR ³ R ⁴	Dạng muối
27	E1			CH(CH ₃) (S)	
28	E1			CH(CH ₃) (S)	. HCl
29	E2			CH(CH ₃) (S)	
30	E1			CH(CH ₃) (S)	
31	E1			CH(CH ₃) (R)	
32	E2			CH(CH ₃) (S)	
33	E1			CH ₂	
34	E1			CH(CH ₃) (S)	
35	E1			CH(CH ₃) (S)	. HCl
36	E2			CH(CH ₃) (S)	
37	E2			CH(CH ₃) (S)	

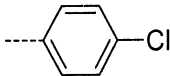
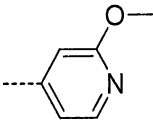
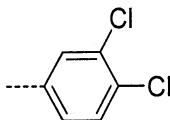
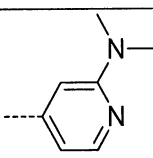
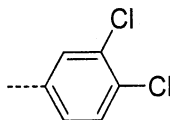
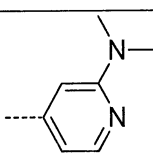
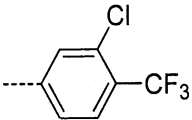
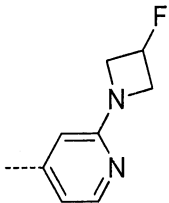
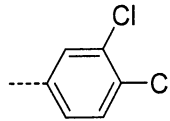
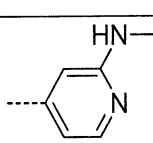
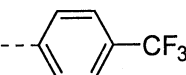
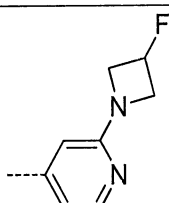
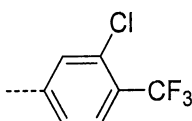
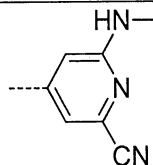
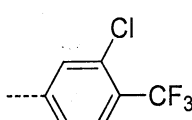
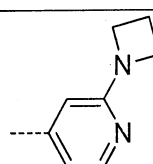
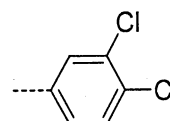
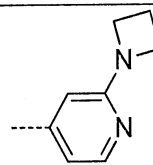
Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	CR ³ R ⁴	Dạng muối
38	E1			CH(CH ₃) (S)	. HCl
39	E1			CH ₂	
40	E1			CH ₂	
41	E1			CH(CH ₃) (S)	
42	E1			CH(CH ₃) (S)	
43	E1			CH(CH ₃) (S)	
44	E4*			CH(CH ₃) (S)	
45	E5*			CH(CH ₃) (S)	
46	E6*			CH(CH ₃) (S)	
47	E1			CH(CH ₃) (S)	
48	E1			CH(CH ₃) (S)	

Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	CR ³ R ⁴	Dạng muối
49	E1			CH(CH ₃) (S)	
50	E1			CH(CH ₃) (S)	
51	E1			CH(CH ₃) (S)	
52	E8*			CH(CH ₂ F)	
53	E1			CH(CH ₃) (S)	
54	E1			CH(CH ₃) (S)	
55	E1			CH(CH ₃) (S)	
56	E1			CH(CH ₃) (S)	
57	E1			CH(CH ₃) (S)	
58	E1			CH(CH ₃) (S)	. HCl

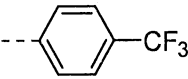
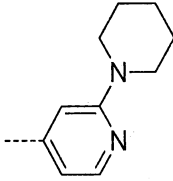
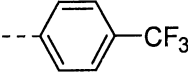
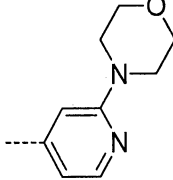
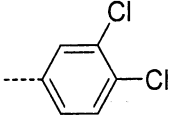
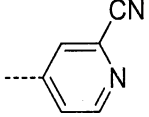
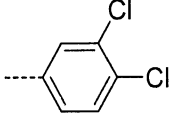
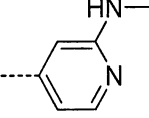
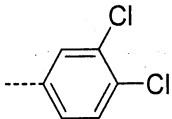
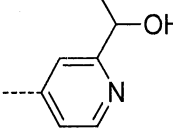
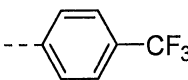
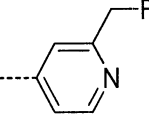
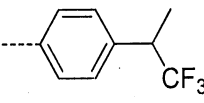
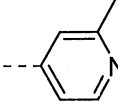
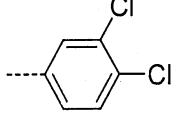
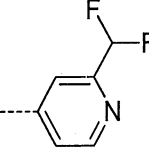
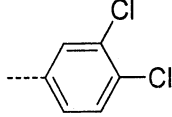
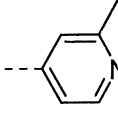
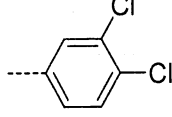
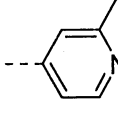
Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	CR ³ R ⁴	Dạng muối
59	E1			CH(CH ₃) (S)	
60	E1			CH(CH ₃) (S)	
61	E1			CH(CH ₃) (S)	
62	E1			CH(CH ₃) (S)	
63	E1			CH(CH ₃) (S)	. HCl
64	E1			CH(CH ₃) (S)	
65	E1			CH(CH ₃) (S)	. HCl
66	E1			CH(CH ₃) (S)	. HCl
67	E9*			CH(CH ₃) (S)	
68	E1			CH(CH ₃) (S)	

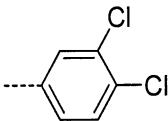
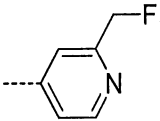
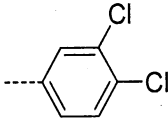
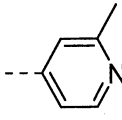
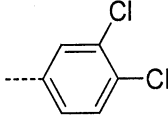
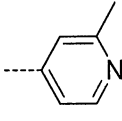
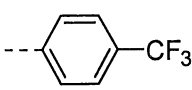
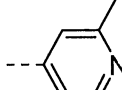
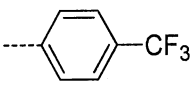
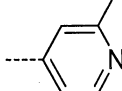
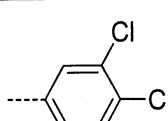
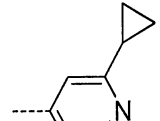
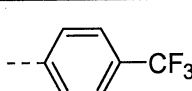
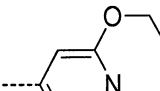
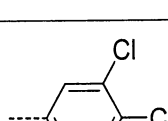
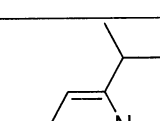
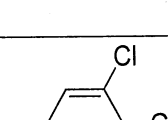
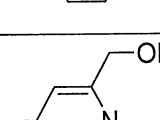
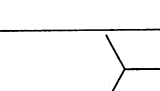
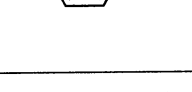
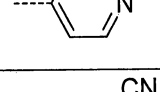
Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	CR ³ R ⁴	Dạng muối
69	E1			CH(CH ₃) (S)	. HCl
70	E1			CH(CH ₂ CH ₃)	
71	E3*			CH(CH ₃) (S)	
72	E1			CH(CH ₃) (S)	
73	E1			CH(CH ₃) (S)	
74	E1			CH(CH ₂ OH)	
75	E1			CH(CH ₃) (S)	
76	E1			CH(CH ₃) (S)	
77	E10*			CH(CH ₃) (S)	
78	E1			CH(CH ₃) (S)	

Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	CR ³ R ⁴	Dạng muối
79	E1			CH(CH ₃) (S)	. HCl
80	E1			CH(CH ₃) (S)	
81	E11*			CH(CH ₃) (S)	. HCl
82	E1			CH(CH ₃) (S)	
83	E1			CH(CH ₃) (S)	
84	E1			CH(CH ₃) (S)	
85	E1			CH(CH ₃) (S)	
86	E1			CH(CH ₃) (S)	
87	E7*			CH(CH ₂ OH)	
88	E3			CH(CH ₃) (S)	

Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	CR ³ R ⁴	Dạng muối
89	E3			CH(CH ₃) (S)	
90	E8			CH(CH ₂ F) (*R)	
91	E8			CH(CH ₂ F) (*S)	
92	E13			CH(CH ₃) (S)	
93	E8			CH(CH ₂ F)	
94	E13			CH(CH ₃) (S)	
95	E13			CH(CH ₃) (S)	
96	E1			CH(CH ₃) (S)	
97	E13			CH(CH ₃) (S)	

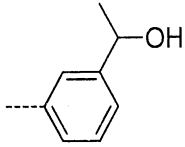
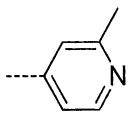
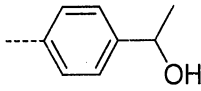
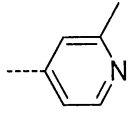
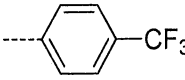
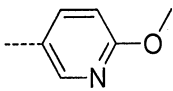
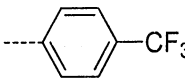
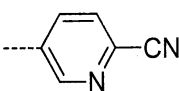
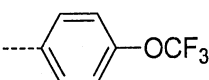
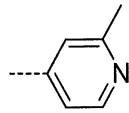
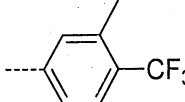
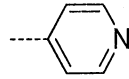
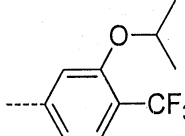
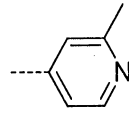
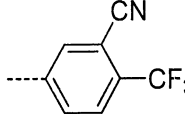
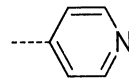
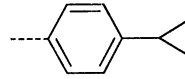
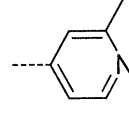
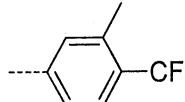
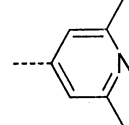
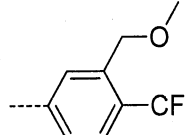
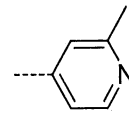
Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	CR ³ R ⁴	Dạng muối
98	E8			CH(CH ₃) (S)	
99	E13			CH(CH ₃) (S)	
100	E13			CH(CH ₃) (S)	
101	E12			CH(CH ₃) (S)	
102	E12			CH(CH ₃) (S)	
103	E3			CH(CH ₃) (S)	
104	E3			CH(CH ₃) (S)	
105	E12			CH(CH ₃) (S)	
106	E25*			CH(CH ₃) (S)	

Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	CR ³ R ⁴	Dạng muối
107	E12			CH(CH ₃) (S)	. HCl
108	E12			CH(CH ₃) (S)	
109	E12			CH(CH ₃) (S)	
110	E13			CH(CH ₃) (S)	
111	E15*			CH(CH ₃) (S)	
112	E8			CH(CH ₃) (S)	
113	E6			CH(CH ₃) (S)	
114	E8			CH(CH ₃) (S)	
115	E8			CH(CH ₂ F) (*S)	
116	E8			CH(CH ₂ F) (*R)	

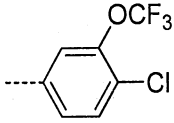
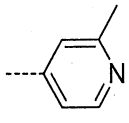
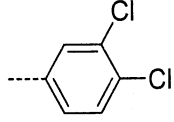
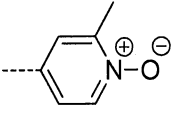
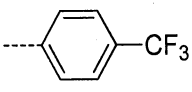
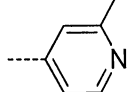
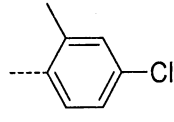
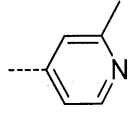
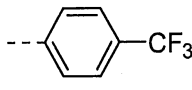
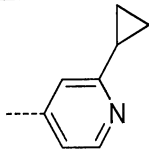
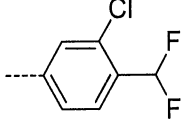
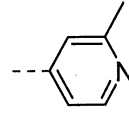
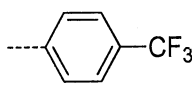
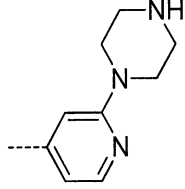
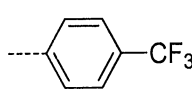
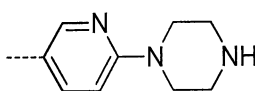
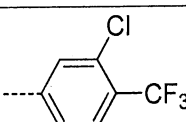
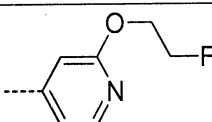
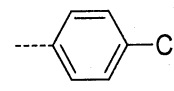
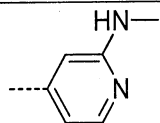
Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	CR ³ R ⁴	Dạng muối
117	E8			CH(CH ₃) (S)	
118	E1			CH(CH ₂ OMe) (*S)	
119	E1			CH(CH ₂ OMe) (*R)	
120	E1			CH(CH ₂ OMe) (*R)	
121	E1			CH(CH ₂ OMe) (*S)	
122	E13			CH(CH ₃) (S)	. 2 HCl
123	E2			CH(CH ₃) (S)	
124	E13			CH(CH ₃) (S)	
125	E14*			CH(CH ₃) (S)	
126	E13*			CH(CH ₃) (S)	
127	E12*			CH(CH ₃) (S)	

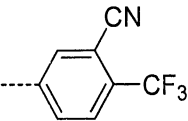
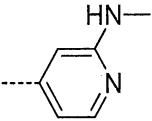
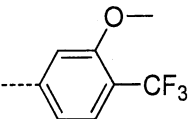
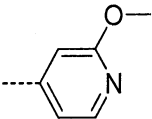
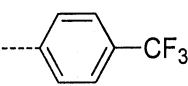
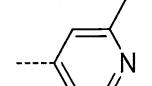
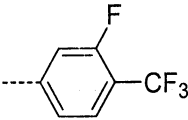
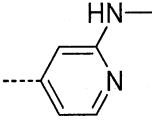
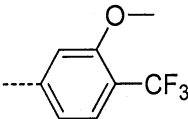
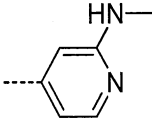
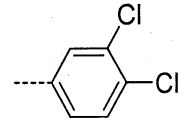
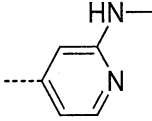
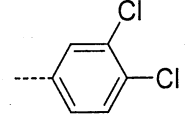
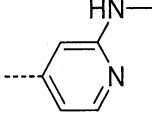
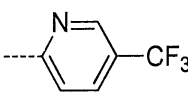
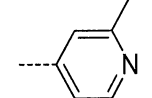
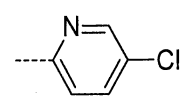
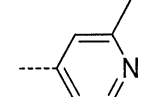
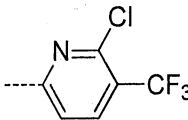
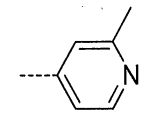
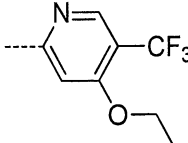
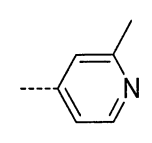
Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	CR ³ R ⁴	Dạng muối
128	E14			CH(CH ₃) (S)	
129	E1			CH(CH ₂ CH ₃) (R)	
130	E1			CH(CH ₂ CH ₃) (S)	
131	E8			CH(CH ₃) (S)	
132	E1			CH(CH ₃) (S)	
133	E2			CH(CH ₃) (S)	. HCl
134	E6			CH(CH ₃) (S)	
135	E17			CH(CH ₃) (S)	
136	E1			CH(CH ₃) (S)	
137	E2			CH(CH ₃) (S)	. HCl

Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	CR ³ R ⁴	Dạng muối
138	E2			CH(CH ₃) (S)	. HCl
139	E1			CH(CH ₃) (S)	
140	E16*			CH(CH ₃) (S)	
141	E1			CH(CH ₃) (S)	
142	E3			CH(CH ₃) (S)	
143	E1			CH(CH ₂ OMe)	
144	E1			CH(CH ₂ OMe)	
145	E2			CH(CH ₃) (S)	
146	E2			CH(CH ₃) (S)	
147	E27*			CH(CH ₃) (S)	

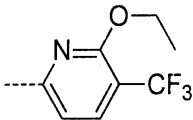
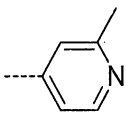
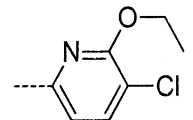
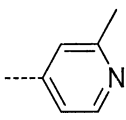
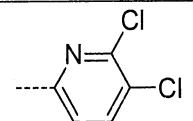
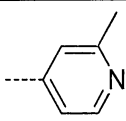
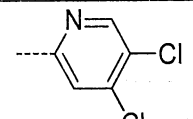
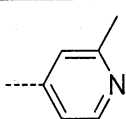
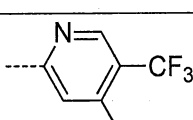
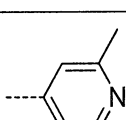
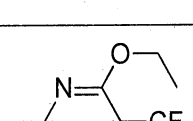
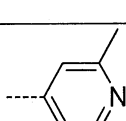
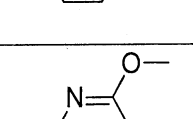
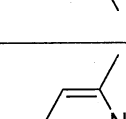
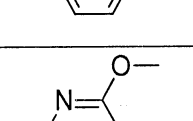
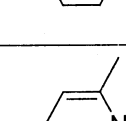
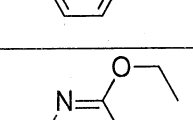
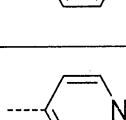
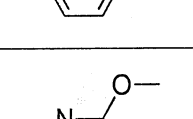
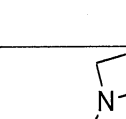
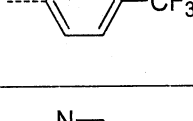
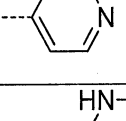
Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	CR ³ R ⁴	Dạng muối
148	E1			CH(CH ₃) (S)	
149	E17*			CH(CH ₃) (S)	
150	E3			CH(CH ₃) (S)	
151	E2			CH(CH ₃) (S)	
152	E1			CH(CH ₃) (S)	
153	E1			CH(CH ₃) (S)	
154	E1			CH(CH ₃) (S)	
155	E1			CH(CH ₃) (S)	
156	E18*			CH(CH ₃) (S)	
157	E1			CH(CH ₃) (S)	
158	E1			CH(CH ₃) (S)	

Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	CR ³ R ⁴	Dạng muối
159	E1			CH(CH ₃) (S)	
160	E1			CH(CH ₃) (S)	
161	E1			CH(CH ₃) (S)	
162	E1			CH(CH ₃) (S)	
163	E1			CH(CH ₃) (S)	
164	E3			CH(CH ₃) (S)	
165	E1			CH(CH ₃) (S)	
166	E13			CH(CH ₃) (S)	
167	E1			CH(CH ₃) (S)	
168	E1			CH(CH ₃) (S)	

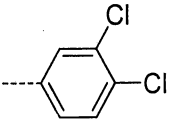
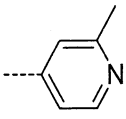
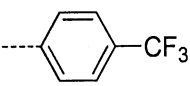
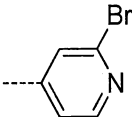
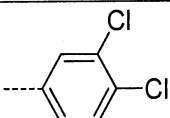
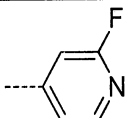
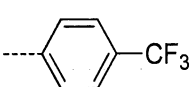
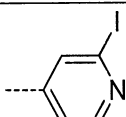
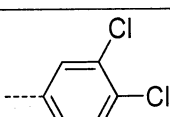
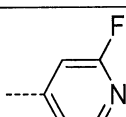
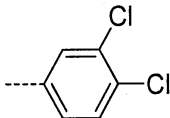
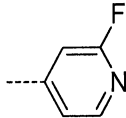
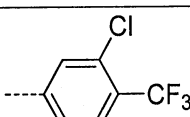
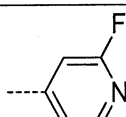
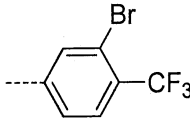
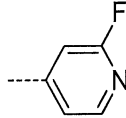
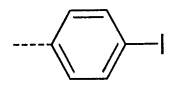
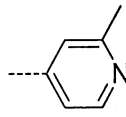
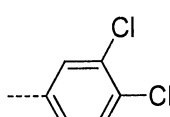
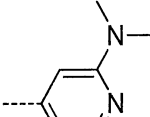
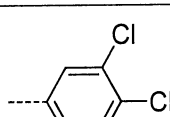
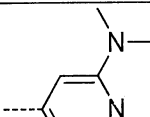
Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	CR ³ R ⁴	Dạng muối
169	E1			CH(CH ₃) (S)	
170	I-38* E16			CH(CH ₃) (S)	
171	E1			C(CH ₃) ₂	
172	E1			CH(CH ₃) (S)	
173	E13			CH(CH ₃) (S)	. HCl
174	E1			CH(CH ₃) (S)	
175	E24*			CH(CH ₃) (S)	. HCl
176	E19*			CH(CH ₃) (S)	
177	E10			CH(CH ₃) (S)	
178	E3			CH(CH ₃) (S)	

Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	CR ³ R ⁴	Dạng muối
179	E3			CH(CH ₃) (S)	
180	E3			CH(CH ₃) (S)	
181	E26*			CH(CHF ₂)	
182	E3			CH(CH ₃) (S)	
183	E3			CH(CH ₃) (S)	
184	E8			CH(CH ₂ F) (*R)	
185	E8			CH(CH ₂ F) (*S)	
186	E20*			CH(CH ₃) (S)	
187	E1			CH(CH ₃) (S)	
188	I-43* E20			CH(CH ₃) (S)	
189	E22a*			CH(CH ₃) (S)	

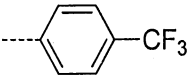
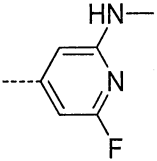
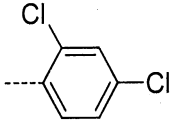
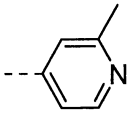
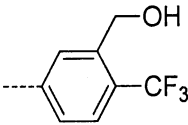
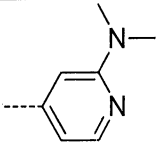
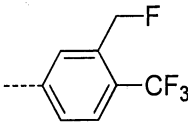
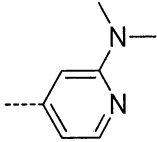
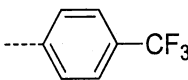
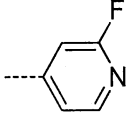
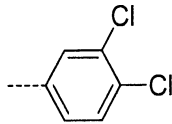
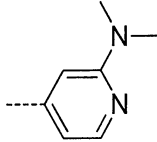
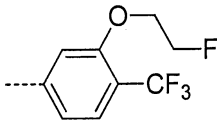
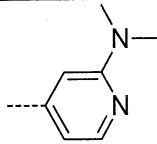
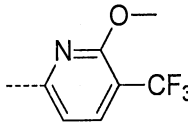
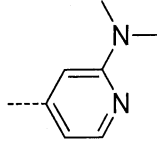
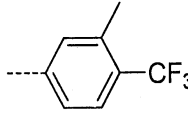
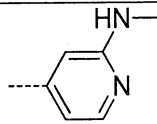
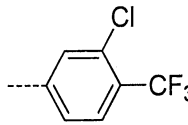
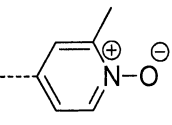
Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	CR ³ R ⁴	Dạng muối
190	E20			CH(CH ₃) (S)	
191	E1			CH(CH ₃) (S)	
192	E21*			CH(CH ₃) (S)	
193	E21			CH(CH ₃) (S)	
194	E20			CH(CH ₃) (S)	
195	E20			CH(CH ₃) (S)	
196	E20			CH(CH ₃) (S)	
197	E3			CH(CH ₃) (S)	
198	E18			CH(CH ₃) (S)	
199	E20			CH(CH ₃) (S)	

Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	CR ³ R ⁴	Dạng muối
200	E20			CH(CH ₃) (S)	
201	E20			CH(CH ₃) (S)	
202	E20			CH(CH ₃) (S)	
203	E20			CH(CH ₃) (S)	
204	E22b*			CH(CH ₃) (S)	
205	E20			CH(CH ₃) (S)	
206	E20			CH(CH ₃) (S)	
207	E20			CH(CH ₃) (S)	
208	E20			CH(CH ₃) (S)	
209	E1			CH(CH ₃) (S)	
210	E3			CH(CH ₃) (S)	

Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	CR ³ R ⁴	Dạng muối
211	E1			CH ₂	
212	E28*			CH(CH ₃) (S)	
213	E28			CH(CH ₃) (S)	
214	E13			CH(CH ₃) (S)	
215	I-26* E3			CH(CH ₃) (S)	
216	E1				
217	E1				
218	E3			CH(CH ₃) (S)	
219	E2			CH(CH ₂ OH)	
220	E29*			CH(CH ₃) (S)	
221	E29*			CH(CH ₃) (S)	

Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	CR ³ R ⁴	Dạng muối
222	E8			CH(CH ₂ F)	
223	E2			CH(CH ₃) (S)	
224	E3			CH(CH ₂ OH)	
225	E23*			CH(CH ₃) (S)	
226	E3			CH(CH ₂ OH) (*S)	
227	E3			CH(CH ₂ OH) (*R)	
228	E3			CH(CH ₃) (S)	
229	E1			CH(CH ₃) (S)	
230	E1			CH(CH ₃) (S)	
231	E10			CH(CH ₂ OH) (*S)	
232	E10			CH(CH ₂ OH) (*R)	

Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	CR ³ R ⁴	Dạng muối
233	E10			CH(CH ₂ OH)	
234	E3			CH(CH ₃) (S)	
235	E13			CH(CH ₃) (S)	
236	E1			CH(CH ₃) (S)	. HCl
237	E3			CH(CH ₃) (S)	
238	E30*			CH(CF ₃)	
239	E1			CH(CH ₃) (S)	
240	E3			CH(CH ₃) (S)	
241	E3			CH(CH ₃) (S)	
242	E2			CH(CH ₃) (S)	

Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	CR ³ R ⁴	Dạng muối
243	E2			CH(CH ₃) (S)	
244	E1			CH ₂	
245	E1			CH(CH ₃) (S)	
246	E8			CH(CH ₃) (S)	
247	E13			CH(CH ₃) (S)	
248	E12			CH(CH ₃) (S)	
249	E1			CH(CH ₃) (S)	
250	E20			CH(CH ₃) (S)	
251	E12			CH(CH ₃) (S)	
252	E16			CH(CH ₃) (S)	

Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	CR ³ R ⁴	Dạng muối
253	E13			CH(CH ₃) (S)	
254	E4			CH(CH ₃) (S)	
255	E13			CH(CH ₃) (S)	
256	E12			CH(CH ₃) (S)	
257	E13			CH(CH ₃) (S)	
258	E12			CH(CH ₃) (S)	
259	E13			CH(CH ₃) (S)	
260	E12			CH(CH ₃) (S)	
261	E12			CH(CH ₃) (S)	
262	E12			CH(CH ₃) (S)	

Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹	R ²	CR ³ R ⁴	Dạng muối
263	E12			CH(CH ₃) (S)	
264	E12			CH(CH ₃) (S)	
265	E8			CH(CH ₃) (S)	
266	E13			CH(CH ₃) (S)	
267	E12			CH(CH ₃) (S)	

Các giá trị theo hệ số tỷ lượng của muối hoặc hàm lượng axit trong các hợp chất như được đề xuất trong bản mô tả, là các giá trị thu được bằng phương pháp thử nghiệm và có thể thay đổi khi sử dụng các phương pháp phân tích khác nhau. Hàm lượng axit clohydric được báo cáo trong bản mô tả được xác định bằng phương pháp kết hợp ¹H NMR và/hoặc phương pháp phân tích thành phần. Đối với hợp chất 1, hệ số tỷ lượng của muối được xác định bằng sắc ký ion (muối hydroclorua và muối sulfat) và bằng NMR (muối metansulfonat và muối maleat).

Phân phân tích

Nhiệt độ nóng chảy

Giá trị là các giá trị pic, và thu được với tính bất định của thử nghiệm thường đi kèm phương pháp phân tích này.

Mettler FP 62 (A): Đối với nhiều hợp chất, nhiệt độ nóng chảy được xác định trong các mao quản hở trên thiết bị Mettler FP62. Nhiệt độ nóng chảy được đo bằng

gradien nhiệt độ 3 hoặc 10°C/phút. Nhiệt độ tối đa là 300°C. Nhiệt độ nóng chảy được đọc từ bộ hiển thị số.

Mettler FP 62 (A1): Nhiệt độ nóng chảy (Melting point - m.p.) được xác định trong các mao quản hở trên thiết bị Mettler FP62. Nhiệt độ nóng chảy được đo với nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 300°C, sử dụng gradien 10°C/phút. Giá trị nhiệt độ nóng chảy được đọc từ bộ hiển thị số.

Mettler FP 81HT / FP90 (B): Đối với nhiều hợp chất, nhiệt độ nóng chảy được xác định trong mao quản hở trên thiết bị FP 81HT / FP90 (Mettler-Toledo). Nhiệt độ nóng chảy được đo với các gradien nhiệt độ 1, 3, 5 hoặc 10°C/phút. Nhiệt độ tối đa là 300°C. Nhiệt độ nóng chảy được đọc từ bộ hiển thị số.

Mettler Toledo MP50 (C): Đối với nhiều hợp chất, nhiệt độ nóng chảy được xác định trong các mao quản hở trên Mettler Toledo MP50. Nhiệt độ nóng chảy được đo với gradien nhiệt độ 10°C/phút. Nhiệt độ tối đa là 300°C. Số liệu nhiệt độ nóng chảy được đọc từ bộ hiển thị số và được kiểm tra từ hệ thống bản ghi video.

DSC823e (D): Đối với nhiều hợp chất, nhiệt độ nóng chảy (m.p.) được xác định bằng DSC823e (Mettler-Toledo). Nhiệt độ nóng chảy được đo với gradien nhiệt độ 30°C/phút. Nhiệt độ tối đa là 400°C. Các giá trị pic được ghi lại.

LCMS

Quy trình chung

Phép đo bằng phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) được tiến hành bằng cách sử dụng bơm LC, mảng đi-ô-t (DAD) hoặc bộ dò UV và cột như được định rõ trong các phương pháp tương ứng. Nếu cần, có thể có bổ sung thêm các bộ dò bổ sung (xem bảng các phương pháp dưới đây).

Dòng từ cột đi ra được đưa vào Máy đo phổ khối (Khối phổ kế - MS) được cấu tạo bởi nguồn ion áp suất khí quyển. Cách điều chỉnh các thông số thích hợp (ví dụ, khoảng quét, thời gian dừng...), để thu được các ion cho phép nhận biết trọng lượng phân tử đơn đồng vị không đáng kể (MW) của hợp chất đều nằm trong kiến thức của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Việc thu nhận dữ liệu được tiến hành bằng phần mềm thích hợp.

Hợp chất được mô tả bằng thời gian lưu thử nghiệm của chúng (Rt) và các ion.

Nếu không được quy định khác biệt rõ rệt trong bảng dữ liệu, thì ion phân tử được báo cáo tương ứng với $[M+H]^+$ (phân tử được cộng thêm proton) và/hoặc $[M-H]^-$ (phân tử bị lấy đi proton). Trong trường hợp hợp chất không thể ion hóa trực tiếp, loại sản phẩm cộng được chỉ định (tức là $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, $[M+CH_3COO]^-$, v.v.). Đối với các phân tử có nhiều mẫu đồng vị (Br, Cl...), giá trị được báo cáo là giá trị thu được có khối lượng chất đồng vị thấp nhất. Tất cả các kết quả thu được có tính bất định của thử nghiệm đi kèm phương pháp được sử dụng.

Dưới đây, “LCT” có nghĩa là LC-Thời gian bay, “SQD” Bộ dò bốn cực đơn, “MSD” Bộ dò chọn lọc khối lượng, “QTOF” Bốn cực-Thời gian bay, “RT” nhiệt độ trong phòng, “BEH” thể lai etylsiloxan/silic dioxit được liên kết cầu, “DAD” đầu dò mảng di-ô.

Bảng 2. Phương pháp LC-MS (Lưu lượng được biểu hiện theo mL/phút; nhiệt độ cột (T) theo °C; Thời gian chạy theo phút).

Phương pháp	Thiết bị	Cột	Pha di động	Gradient	Lưu lượng ----- T Cột	Thời gian chạy
1	Waters: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	Agilent: Eclipse Plus C18 RRHD (1,8µm, 2,1x50mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6,5mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 5% A trong 4,6 phút, giữ trong thời gian 0,4 phút	1 ----- 50	5
	Agilent: HP1100- DAD, Waters: SQD	Agilent: Eclipse Plus C18 (3,5µm, 2,1x30mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6,5mM + 5% CH ₃ CN, B: 1/1 CH ₃ CN/ CH ₃ OH	95% A được giữ trong 0,2 phút, đến 0% A trong 2,8 phút, giữ trong 0,15 phút, quay trở lại 95% A trong 0,15 phút, giữ trong 1,7 phút	1 ----- 60	5

3	Agilent 1100 - DAD- MSD G1956A	YMC-pack ODS-AQ C18 (50 x 4,6 mm, 3 μm)	A: HCOOH 0,1% trong H ₂ O B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 5% A trong 4,8 phút, giữ trong 1,0 phút, đến 95% A trong 0,2 phút.	2,6 ----- 35	6,0
4	Waters: Acquity® UPLC® - DAD/SQ D	Agilent: Eclipse Plus C18 RRHD (1,8μm, 2,1x50mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6,5mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 5% A trong 1,8 phút, giữ trong 0,2 phút	1 ----- 50	2
5	Waters: Acquity® UPLC® - DAD/SQ D	Waters: CSH™ C18 (1,7μm, 2,1x50mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6,5mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 5% A trong 4,6 phút, giữ trong 0,4 phút	1 ----- 50	5
6	Agilent: HP1100- DAD, MSD G1956B	Agilent: Eclipse Plus C18 (3,5μm, 2,1x30mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6,5mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	95% A trong 0,2 phút, đến 0% A trong 2,8 phút, giữ trong 0,15 phút, quay trở lại 95% A trong 0,15 phút, giữ trong 1,7 phút	1 ----- 60	5
7	Waters: Acquity® UPLC® - DAD/ SQD	Waters: CSH™ C18 (1,7μm, 2,1x50mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6,5mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 40% A trong 1,2 phút, đến 5% A trong 0,6 phút, giữ trong 0,2 phút	1 ----- 50	2

8	Waters: Acquity UPLC® - DAD / Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1,7µm, 2,1x100mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 7mM / 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	84,2% A trong 0,49 phút, đến 10,5% A trong 2,18 phút, giữ trong 1,94 phút, quay trở lại 84,2% A trong 0,73 phút, giữ trong 0,73 phút.	0,343 ----- 40	6,2
9	Agilent: HP1100- DAD, Waters: LCT	Agilent: Eclipse Plus C18 (3,5µm, 2,1x30mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6,5mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN/CH ₃ OH, 1/1	Từ 95% A đến 0% A trong 5,0 phút, giữ trong 0,15 phút, quay trở lại 95% A trong 0,15 phút, giữ trong 1,7 phút	1 ----- 60	7
10	Agilent: HP1100- DAD, Waters: SQD	Agilent: Eclipse Plus C18 (3,5µm, 2,1x30mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6,5mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN/CH ₃ OH, 1/1	Từ 95% A đến 0% A trong 5,0 phút, giữ trong 0,15 phút, quay trở lại 95% A trong 0,15 phút, giữ 1,7 phút	1 ----- 60	7

11	Waters: Acquity® UPLC® - DAD/SQD	Agilent: Eclipse Plus C18 RRHD (1,8µm, 2,1x50mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6,5mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 40% A trong 1,2 phút, đến 5% A trong 0,6 phút, giữ trong 0,2 phút	1 ----- 50	2
12	Waters: Acquity® UPLC® - DAD / QTOF G2S	Waters: CSH™ C18 (1,7µm, 2,1x50mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6,5mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 40% A trong 1,2 phút, đến 5% A trong 0,6 phút, giữ trong 0,2 phút	1 ----- 50	2
13	Waters: Acquity® UPLC® - DAD / QTOF G2S	Waters: CSH™ C18 (1,7µm, 2,1x50mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6,5mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 5% A trong 4,6 phút, giữ trong 0,4 phút	1 ----- 50	5

Bảng 3a. Số liệu phân tích - nhiệt độ nóng chảy (M.p.) và LCMS: $[M+H]^+$ có nghĩa là khối lượng của bazơ tự do được thêm proton của hợp chất, $[M-H]^-$ có nghĩa là khối lượng bị lấy đi proton của bazơ tự do của hợp chất hoặc loại sản phẩm cộng được chỉ định $[M+CH_3COO]^-$. Rt có nghĩa là thời gian lưu (theo phút). Đối với một số hợp chất, khối lượng chiết được xác định.

Hợp chất số	M.p. (°C)	$[M+H]^+$	$[M-H]^-$ hoặc sản phẩm cộng	Rt	Phương pháp LCMS
1	152,6 (B)	387	445 (M+CH ₃ COO)	2,73	2
2	181,9 (A)	373	431 (M+CH ₃ COO)	2,07	1
3	103,3 (B)	421	479 (M+CH ₃ COO)	2,48	1
4	247,0 (A)	445	503 (M+CH ₃ COO)	2,4	1
5	>300 (A)	401	459 (M+CH ₃ COO)	2,42	1

6	>300 (A)	387	445 (M+CH ₃ COO)	2,29	1
7	126,7 (B)	367	425 (M+CH ₃ COO)	2,25	1
8	126,1 (B)	431	489 (M+CH ₃ COO)	2,5	1
9	143,6 (B)	421	479 (M+CH ₃ COO)	2,44	1
10	85,1 (B)	405	463 (M+CH ₃ COO)	2,32	1
11	159,3 (B)	387	445 (M+CH ₃ COO)	2,19	1
12	269,9 (A)	417	475 (M+CH ₃ COO)	2,22	1
13	128,9 (B)	412	470 (M+CH ₃ COO)	2,12	1
14	201,1 (B)	401	459 (M+CH ₃ COO)	2,33	1
15	>300 (A)	353	411 (M+CH ₃ COO)	1,96	1
17	>300 (B)	397	455 (M+CH ₃ COO)	2,25	1
18	98,5 (B)	397	455 (M+CH ₃ COO)	2,28	1
19	137 (B)	383	441 (M+CH ₃ COO)	2,01	1
20	293,6 (B)	383	441 (M+CH ₃ COO)	1,98	1
21	219,2 (A)	351	409 (M+CH ₃ COO)	1,99	1
22	282,3 (B)	417	475 (M+CH ₃ COO)	2,19	1
23	139,2 (A)	387	445 (M+CH ₃ COO)	2,18	1
24	119,6 (B)	387	445 (M+CH ₃ COO)	2,29	1
26	153,6 (B)	387	445 (M+CH ₃ COO)	2,73	2
27	137,1 (A)	385	443 (M+CH ₃ COO)	1,96	1
29	140,8 (B)	401	459 (M+CH ₃ COO)	2,41	1
30	78,6 (B)	371	429 (M+CH ₃ COO)	2,07	1
31	112,8 (B)	431	489 (M+CH ₃ COO)	2,49	1
32	n.d.	373	431 (M+CH ₃ COO)	2,05	1
33	162,8 (B)	417	475 (M+CH ₃ COO)	2,26	1
34	>300 (B)	377	435 (M+CH ₃ COO)	2,1	1

36	128,2 (B)	387	445 (M+CH ₃ COO)	2,25	1
37	254,0 (B)	388	446 (M+CH ₃ COO)	1,89	1
38	294,0 (B)	349	407 (M+CH ₃ COO)	1,71	1
39	185,2 (B)	391	449 (M+CH ₃ COO)	2,08	1
40	137,0 (B)	373	431 (M+CH ₃ COO)	1,97	1
41	166,9 (B)	379	437 (M+CH ₃ COO)	1,56	1
43	203,9 (B)	435	493 (M+CH ₃ COO)	2,59	1
44	> 300 (B)	416	474 (M+CH ₃ COO)	2,21	5
45	143,9 (A1)	403	461 (M+CH ₃ COO)	2,51	1
46	124,6 (B)	401	459 (M+CH ₃ COO)	2,46	1
47	185,6 (B)	401	459 (M+CH ₃ COO)	2,3	5
49	183,9 (B)	445	503 (M+CH ₃ COO)	2,61	1
50	146,8 (B)	407	465 (M+CH ₃ COO)	2,23	5
51	93 (B)	431	489 (M+CH ₃ COO)	2,4	1
52	>300 (B)	405	463 (M+CH ₃ COO)	1,99	5
53	233,1 (B)	459	517 (M+CH ₃ COO)	2,37	5
54	205,1 (B)	435	493 (M+CH ₃ COO)	2,39	5
55	104,2 (B)	417	475 (M+CH ₃ COO)	2,29	5
56	199 (B)	431	489 (M+CH ₃ COO)	2,17	5
57	153,2 (B)	373	431 (M+CH ₃ COO)	2,04	5
59	214,1 (B)	426	484 (M+CH ₃ COO)	2,1	5
60	163,8 (B)	391	449 (M+CH ₃ COO)	2,07	5
61	73,3 (B)	419	477 (M+CH ₃ COO)	2,29	5
62	141,7 (B)	371	429 (M+CH ₃ COO)	2,09	1
64	273,9 (B)	403	461 (M+CH ₃ COO)	2,03	5
68	>300 (B)	407	465 (M+CH ₃ COO)	2,19	5

70	n.d.	401	459 (M+CH ₃ COO)	2,29	5
71	218,9 (B)	388	446 (M+CH ₃ COO)	1,88	1
72	88 (B)	367	425 (M+CH ₃ COO)	2,15	1
73	144,3 (B)	339	397 (M+CH ₃ COO)	1,77	5
74	99,1 (B)	447	505 (M+CH ₃ COO)	2,03	1
77	60,8 (A, Gradient nhiệt độ: 3 °C/phút)	449	507 (M+CH ₃ COO)	2,19	1
88	157,75 °C (D)	428	486 (M+CH ₃ COO)	2,29	5
92	n.d.	480	538 (M+CH ₃ COO)	2,48	5
93	n.d.	420	478 (M+CH ₃ COO)	2,00	5
94	n.d.	446	504 (M+CH ₃ COO)	2,28	5
95	210,61 °C (D)	461	519 (M+CH ₃ COO)	2,62	5
97	n.d.	428	486 (M+CH ₃ COO)	2,39	5
99	126,4 °C (B)	441	499 (M+CH ₃ COO)	2,63	5
100	144,9 °C (B)	432	490 (M+CH ₃ COO)	2,56	5
101	>300 °C (B)	444	502 (M+CH ₃ COO)	1,91	5
102	129,8 °C (B)	428	486 (M+CH ₃ COO)	2,33	5
103	164,7 °C (B)	436	494 (M+CH ₃ COO)	2,25	5
104	183 °C (B)	437	495 (M+CH ₃ COO)	2,66	5
105	124 °C (B)	442	500 (M+CH ₃ COO)	2,61	5

106	n.d.	499	557 (M+CH ₃ COO)	2,04	5
107	294 °C (B)	456	514 (M+CH ₃ COO)	2,92	5
108	128,1 °C (B)	458	516 (M+CH ₃ COO)	2,27	5
109	149,8 °C (B)	398	456 (M+CH ₃ COO)	2,38	5
110	257,9 °C (B)	402	460 (M+CH ₃ COO)	2,09	5
111	>300 °C (B)	417	475 (M+CH ₃ COO)	1,96	5
113	n.d.	415	473 (M+CH ₃ COO)	2,29	11
114	177,6 °C (B)	423	481 (M+CH ₃ COO)	2,94	2
115	n.d.	405	463 (M+CH ₃ COO)	2,79	8
116	n.d.	405	463 (M+CH ₃ COO)	2,79	8
118	n.d.	417	475 (M+CH ₃ COO)	2,87	8
119	n.d.	417	475 (M+CH ₃ COO)	2,87	8
120	n.d.	417	475 (M+CH ₃ COO)	2,78	8
121	n.d.	417	475 (M+CH ₃ COO)	2,78	8
122	n.d.	413	471 (M+CH ₃ COO)	2,55	5
123	189,5 °C (B)	417	475 (M+CH ₃ COO)	3,92	10
124	62,4 °C (B)	415	473 (M+CH ₃ COO)	2,57	5
125	105,4 (A, gradient nồng độ: 3 °C/phút)	403	461 (M+CH ₃ COO)	1,81	5
126	70,5 °C (B)	415	473 (M+CH ₃ COO)	2,49	5
127	155,1 °C	398	456 (M+CH ₃ COO)	2,29	5

	(B)				
128	139,8 °C (B)	417	475 (M+CH ₃ COO)	1,87	5
129	135,1 °C (B)	401.3	459 (M+CH ₃ COO)	2,92	8
130	134,4 °C (B)	401.3	459 (M+CH ₃ COO)	2,92	8
131	134,7 °C (B)	423	481 (M+CH ₃ COO)	2,36	5
132	148 °C (B)	423	481 (M+CH ₃ COO)	2,33	5
133	191,5 °C (B)	417	475 (M+CH ₃ COO)	2,70	5
134	n.d.	401	459 (M+CH ₃ COO)	2,40	5
135	76,8 °C (B)	403	461 (M+CH ₃ COO)	1,76	5
136	126,2 °C (B)	427	485 (M+CH ₃ COO)	2,38	5
137	193,8 °C (B)	431	489 (M+CH ₃ COO)	2,90	5
138	173,9 °C (B)	431	489 (M+CH ₃ COO)	2,78	5
140	231,5 °C (B)	403	461 (M+CH ₃ COO)	1,62	5
143	>300 °C (B)	417	475 (M+CH ₃ COO)	2,17	5
144	133,2 °C (B)	417	475 (M+CH ₃ COO)	2,06	5
145	57,5 °C (B)	417	475 (M+CH ₃ COO)	2,59	5
146	166,8 °C (B)	417	475 (M+CH ₃ COO)	2,67	5
147	85,9 °C (B)	402	460 (M+CH ₃ COO)	2,01	5

150	>300 °C (B)	403	461 (M+CH ₃ COO)	2,39	5
151	157,6 °C (B)	398	456 (M+CH ₃ COO)	2,28	5
152	105,4 °C (B)	403	461 (M+CH ₃ COO)	2,13	5
153	162 °C (B)	387	445 (M+CH ₃ COO)	2,15	5
154	169,5 °C (B)	445	503 (M+CH ₃ COO)	2,52	5
155	101,8 °C (B)	398	456 (M+CH ₃ COO)	1,86	5
157	158,9 °C (B)	415	473 (M+CH ₃ COO)	2,37	5
158	48,2 °C (B)	431	489 (M+CH ₃ COO)	2,15	5
159	71,5 °C (B)	387	445 (M+CH ₃ COO)	2,27	5
160	129,5 °C (B)	417	475 (M+CH ₃ COO)	2,04	5
162	185,9 °C (B)	369	427 (M+CH ₃ COO)	1,78	5
163	n.d.	419	477 (M+CH ₃ COO)	2,08	5
164	170,3 °C (A, gradient nhiệt độ: 3 °C/phút)	391	389	3,75	9
165	n.d.	431	489 (M+CH ₃ COO)	2,22	5
166	99,8 °C (B)	416	474 (M+CH ₃ COO)	2,33	5
168	108,5 °C (B)	419	417	2,09	5
169	64,7 °C (B)	437	495 (M+CH ₃ COO)	2,39	5
171	158,8 °C	401	459 (M+CH ₃ COO)	2,32	5

	(B)				
173	n.d.	413	471 (M+CH ₃ COO)	2,44	5
174	127,5 °C (B)	403	461 (M+CH ₃ COO)	2,12	5
175	220,8 °C (B)	457	515 (M+CH ₃ COO)	1,70	5
176	>300 °C (B)	457	515 (M+CH ₃ COO)	1,78	5
179	n.d.	427	485 (M+CH ₃ COO)	1,93	5
180	76,8 °C (A)	433	491 (M+CH ₃ COO)	2,41	5
181		423	481(M+CH ₃ COO)	2,08	5
182	67,8 °C (B)	420	478 (M+CH ₃ COO)	2,11	5
183	125,6 °C (B)	432	490 (M+CH ₃ COO)	2,07	5
184	n.d.	420	478 (M+CH ₃ COO)	2,73	8
185	n.d.	420	478 (M+CH ₃ COO)	2,73	8
188	161,4 °C (B)	422	480 (M+CH ₃ COO)	2,50	5
189	142,4 °C (B)	432	490 (M+CH ₃ COO)	2,46	5
200	122,3 °C (A)	432	490 (M+CH ₃ COO)	2,81	1
201	119,7 °C (B)	398	456 (M+CH ₃ COO)	2,44	5
204	292,8 °C (B)	422	480 (M+CH ₃ COO)	2,51	5
205	179,2 °C (B)	446	504 (M+CH ₃ COO)	2,77	5
207	147,6 °C (B)	418	476 (M+CH ₃ COO)	2,44	5

208	141,3 °C (B)	418	476 (M+CH ₃ COO)	2,60	5
210	125,66 °C (D)	403	461 (M+CH ₃ COO)	2,09	5
214	n.d.	418	476 (M+CH ₃ COO)	1,67	5
216	n.d.	417	415	2,59	2
217	255,5 °C (B)	417	415	2,61	2
219	n.d.	403	401	1,72	5
220	n.d.	513	572 (M+CH ₃ COO)	2,48	5
222	>300 °C (B)	405	463 (M+CH ₃ COO)	2,10	5
225	n.d.	499	557 (M+CH ₃ COO)	1,38	7
226	n.d.	407	405	1,10	7
227	n.d.	407	405	1,10	7
229	n.d.	465	523 (M+CH ₃ COO)	2,40	5
235	93 (B)	470	528 (M+CH ₃ COO)	1,84	5
236	>300 (B)	419	477 (M+CH ₃ COO)	2,37	5
237	125,82 (D)	433	431	2,34	5
238	n.d.		439,0995	2,32	13
240	107,87 (D)	434	492 (M+CH ₃ COO)	2,73	5
241	n.d.	416	474 (M+CH ₃ COO)	2,04	5
248	n.d.	416	474 (M+CH ₃ COO)	1,35	7
249	n.d.		478,1874	2,47	13

n.d. = không được xác định

Bảng 3b. Số liệu phân tích - nhiệt độ nóng chảy (M.p.) và LCMS: [M+H]⁺ có nghĩa là khối lượng của bazơ tự do được thêm proton của hợp chất, Rt có nghĩa là thời gian lưu (theo phút), phương pháp dùng để chỉ phương pháp được sử dụng đối với LCMS.

Hợp chất số	M.p. (°C)	[M+H] ⁺	Rt	Phương pháp LCMS
16	174,0 (A)	353	2,00	1
25	>300 (A)	355	1,87	1
28	>300 (A)	337	1,74	1
35	>300 (A)	367	1,79	1
42	250,1 (A)	377	1,71	1
48	75,2 (A)	449	2,27	1
58	281,9 (C)	403	2,51	3
63	>300 (C)	371	2,369	3
65	n.d.	361	2,626	3
66	281,8 (C)	361	2,68	3
67	138,0 (C)	405	1,16	4
69	n.d.	403	2,438	3
75	186,5 (C)	362	2,087	3
76	124,5 (C)	351	2,327	3
78	91,1 (B)	333	2,149	3
79	266,7 (C)	377	2,314	3
80	n.d.	344	1,902	3
81	288,4 (C)	363	2,241	3
82	144,2 (B)	355	2,178	3
83	94,5 (A) (10°C/phút)	363	2,178	3
84	101,2 (A) (10°C/phút)	385	2,263	3
85	133,0 (A) (10°C/phút)	367	2,278	3

86	137,9°C (A)	319,2	2	3
87	n.d.	403	0,99	1
89	136,75 (D)	369	2,17	5
90	93,7 (A, gradient nhiệt độ: 3 °C/phút)	434	2,33	5
91	86 (A, gradient nhiệt độ: 3 °C/phút)	434	2,34	5
96	262,88 (D)	462	2,85	6
98	n.d.	419	2,15	5
112	154,9 (A, gradient nhiệt độ: 3 °C/phút)	405	2,16	5
117	n.d.	405	2,26	5
139	182,3 (B)	397	1,97	5
141	93,5 (B)	375	2,51	5
142	>300 (B)	403	2,45	5
148	149,7 (A1, 10°C/phút)	363,2	1,79	3
149	197,7 (C)	363	0,36	3
156	123,7 (B)	359	2,06	5
161	82,7 (B)	383	1,92	5
167	96,7 (B)	387	2,10	5
170	276,2 (B)	403	1,70	5
172	124,7 (B)	367	2,02	5

177	174,13 (D)	469	2,72	5
178	n.d.	368	1,81	5
186	>300 (A)	388	2,28	1
187	131,4 (B)	354	2,02	1
190	117,6 (B)	374	2,02	5
191	60,7 (A, gradient nhiệt độ: 3 °C/phút)	382	1,97	5
192	155,9 (B)	402	2,43	5
193	58 (B)	402	2,31	5
194	>300 (B)	402	2,26	5
195	75,9 (B)	398	2,08	5
196	136,9 (B)	368	2,18	5
197	146,6 (A, gradient nhiệt độ: 3 °C/phút)	392	2,37	5
198	112,8 (B)	368	2,09	5
199	112,8 (A)	432	2,37	1
202	255,8 (B)	388	2,35	5
203	131,8 (B)	388	2,31	5
206	n.d.	384	2,21	5
209	138,26 (D)	459	2,91	6
211	n.d.	374	1,99	1
212	n.d.	514	1,44	11
213	n.d.	480	1,32	7
215	n.d.	407	1,33	7

218	167,3 (A, gradient nhiệt độ: 3°C/phút)	407	2,50	5
221	n.d.	513	2,40	5
223	n.d.	451	2,97	2
224	n.d.	407	2,80	2
228	n.d.	425	1,40	7
230	n.d.	445	1,25	12
231	n.d.	432	1,12	7
232	n.d.	432	1,11	7
233	n.d.	418	0,96	7
234	n.d.	437	2,88	13
239	n.d.	417	0,99	7
242	n.d.	432	2,44	5
243	72,44 (D)	420, 1455	2,38	13
244	188,41 (D)	373,0626 (+0,3mDa)	1,11	12
245	n.d.	446,1820	2,0	13
246	n.d.	448,1765 (+0,5mDa)	2,43	13
247	155,12 (D)	391,1184 (+0,2mDa)	2,33	13
250	158,03 (D)	447,1756 (0,0mDa)	2,78	13
251	151,45 (D)	416,1698 (- 0,0mDa)	2,29	13#
252	n.d.	437,0994 (+0,2mDa)	1,94	13

253	n.d.	430,1857 (+0,3mDa)	2,63	13
254	n.d.	464,1469 (+0,4mDa)	2,88	13
255	136,39 (D)	450,1310 (+0,2mDa)	2,52	13
256	153,60 (D)	430,1855 (+0,1mDa)	2,48	13
257	n.d.	416,1046 (+0,1mDa)	2,38	13
258	121,41 (D)	444,2012 (+0,1mDa)	2,7	13
259	115,50 (D)	430,1856 (+0,2mDa)	2,49	13
260	141,74 (D)	442,1852 (- 0,2mDa)	2,56	13
261	n.d.	430,1202 (+0,1mDa)	2,54	13
262	116,12.	464,1463 (- 0,2mDa)	2,71	13
263	n.d.	430,1199 (- 0,2mDa)	2,55	13
264	n.d.	464,1465 (+0,0mDa)	2,72	13
265	n.d.	439,0951 (+0,2mDa)	2,50	13
266	173,08	430,1853 (-0,1mDa)	2,51	13
267	131,30	444,2012 (+0,1mDa)	2,69	13

n.d. = không được xác định

SFC-MS

Quy trình chung

Phép đo SFC được thực hiện bằng cách sử dụng hệ thống phân tích từ thiết bị Berger bao gồm modul kiểm soát chất lỏng bơm hai xi-lanh FCM-1200 để phân phối cacbon dioxide (CO₂) và bộ cải biến, bộ lấy mẫu lỏng tự động CTC Analytics, modul kiểm soát nhiệt TCM-20000 để gia nhiệt cột từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ 80°C. Đầu dò mảng đi-ô-t quang Agilent 1100 UV được trang bị bộ dẫn dòng chảy áp suất cao có thể chịu được áp suất 400 bar. Lưu lượng từ cột được tách vào quang phổ kế MS. Bộ dò MS được cấu tạo với nguồn ion hóa áp suất khí quyển. Các thông số ion hóa sau đây đối với khối phổ kế Waters ZQ là: điện hóa: 9µA, nhiệt độ nguồn: 140°C, điện áp nún: 30 V, nhiệt độ đầu dò 450°C, bộ chiết 3V, khí khử solvat 400L/giờ, khí nún 70 L/giờ. Nitơ được sử dụng làm khí ống khí dung. Việc thu số liệu được thực hiện bằng hệ thống dữ liệu Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Bảng 4. Phương pháp SFC-MS phân tích (Lưu lượng theo mL/phút; nhiệt độ cột (T) theo °C; Áp suất theo Mpa).

Phương pháp	Cột	Pha động	Lưu lượng	T	Áp suất
1	Chiralcel OD-H 250x4,6mm, 5µm Daicel	CO ₂ /EtOH (0,3% IPrNH ₂) 70/30	3	35	100
2	Chiralpak IC 250x4,6mm 5µm Daicel	CO ₂ /EtOH (0,3% IPrNH ₂) 70/30	3	35	100
3	Chiralpak IC 250x4,6mm 5µm Daicel	CO ₂ /EtOH (0,3% IPrNH ₂) 60/40	3	35	100

4	Chiralpak IC 250x4,6mm, 5 μ m Daicel	CO ₂ /MeOH (0,3% IPrNH ₂)/iPrOH (0,3% IPrNH ₂) 80/10/10	3	35	100
5	Chiralpak AD-H 150x4,6mm, 5 μ m Daicel	CO ₂ /MeOH (0,3% IPrNH ₂)/iPrOH (0,3% IPrNH ₂) 60/20/20	3	35	100

Bảng 5. Số liệu SFC phân tích - Rt có nghĩa là thời gian lưu (theo phút), [M+H]⁺ có nghĩa là khối lượng của hợp chất được thêm proton, phương pháp này đề cập đến phương pháp được sử dụng để phân tích SFC/MS các hợp chất tinh khiết đồng phân đối ảnh. Kết quả đo này được so sánh đối với hỗn hợp.

Hợp chất số	Rt	[M+H] ⁺	Vùng UV %	Thứ tự rửa giải chất đồng phân	Phương pháp
130	2,65	401	100	A	1
129	3,84	401	100	B	1
120	3,28	417	100	A	2
121	4,40	417	100	B	2
119	4,86	417	100	A	3
118	6,86	417	100	B	3
116	3,74	405	100	A	4
115	5,24	405	100	B	4
184	3,62	420	100	A	5
185	5,22	420	100	B	5

Chuyển động quay quang học

Chuyển động quay quang học được đo trên phân cực kế Perkin-Elmer 341 bằng đèn natri và được báo cáo như sau: $[\alpha]^\circ (\lambda, c \text{ g/100ml, dung môi, } T^\circ\text{C})$.

$[\alpha]_\lambda^T = (100\alpha) / (l \times c)$: trong đó l là chiều dài đường đi theo dm và c là nồng độ theo g/100 ml đối với mẫu ở nhiệt độ T ($^\circ\text{C}$) và bước sóng λ (theo nm). Nếu bước sóng của ánh sáng được sử dụng là 589 nm (đường natri D), ký hiệu D có thể được sử dụng để thay thế. Ký hiệu của chuyển động quay (+ hoặc -) luôn luôn được đưa ra. Khi sử dụng phương trình này, nồng độ và dung môi luôn luôn được để trong dấu ngoặc đơn sau chuyển động quay. Chuyển động quay được báo cáo bằng cách sử dụng đơn vị đo độ và không có đơn vị đo nồng độ được đưa ra (nó được giả thuyết là g/100 ml).

Bảng 6. Số liệu quay quang học.

Hợp chất số	α_D ($^\circ$)	Bước sóng (nm)	Nồng độ Trọng lượng/thể tích %	Dung môi	Nhiệt độ ($^\circ\text{C}$)
1	+21,2	589	0,59	DMF	20
3	+26,4	589	1,26	DMF	20
4	+16,8	589	0,48	DMF	20
7	+16,9	589	0,56	DMF	20
8	+21,5	589	0,54	DMF	20
9	+19,8	589	0,40	DMF	20
10	+21,6	589	0,82	DMF	20
12	+18,8	589	0,56	DMF	20
13	+22,4	589	0,52	DMF	20
14	+19,9	589	0,54	DMF	20
16	+25,8	589	0,49	DMF	20
18	+19,1	589	0,54	DMF	20
19	+22,5	589	0,49	DMF	20

21	+18,6	589	0,53	DMF	20
23	+23,5	589	0,63	DMF	20
24	+18,6	589	0,54	DMF	20
26	-22,5	589	0,59	DMF	20
27	+16,6	589	0,61	DMF	20
28	+20,7	589	0,68	DMF	20
29	+18,6	589	0,52	DMF	20
30	+14,9	589	0,54	DMF	20
31	-22,9	589	0,52	DMF	20
34	+18,1	589	0,64	DMF	20
36	+19,6	589	0,48	DMF	20
37	+17,7	589	0,49	DMF	20
42	+18,2	589	0,59	DMF	20
43	+25,1	589	0,54	DMF	20
44	+22,9	589	0,48	DMF	20
45	+20,5	589	0,68	DMF	20
46	+22,3	589	0,49	DMF	20
47	+26,0	589	0,50	DMF	20
48	+17,0	589	0,54	DMF	20
49	+21,1	589	0,50	DMF	20
50	+27,4	589	0,50	DMF	20
51	+19,9	589	0,52	DMF	20
53	+23,7	589	0,40	DMF	20
54	+26,7	589	0,50	DMF	20
55	+24,8	589	0,65	DMF	20

56	+16,1	589	0,50	DMF	20
57	+24,1	589	0,58	DMF	20
59	+27,9	589	0,42	DMF	20
60	+20,7	589	0,57	DMF	20
61	+23,1	589	0,52	DMF	20
62	+23,0	589	0,55	DMF	20
64	+20,4	589	0,58	DMF	20
68	+24,1	589	0,59	DMF	20
71	+24,9	589	0,50	DMF	20
72	+22,7	589	0,48	DMF	20
73	+22,9	589	0,58	DMF	20
77	+16,4	589	0,48	DMF	20
88	+20,3	589	1,0	DMF	20
90	-2,1	589	0,53	DMF	20
91	+3,0	589	0,51	DMF	20
92	+24,7	589	0,50	DMF	20
94	+22,3	589	0,60	DMF	20
95	+26,1	589	1,00	DMF	20
96	+45,1	589	0,60	DMF	25
97	+32,6	589	1,50	DMF	20
98	+22,5	589	0,45	DMF	20
99	+18,7	589	1,45	DMF	20
100	+26,4	589	0,49	DMF	20
101	+20,3	589	0,50	DMF	20
102	+21,2	589	0,51	DMF	20

103	+27,1	589	0,88	DMF	20
104	+25,2	589	0,50	DMF	20
105	+21,2	589	0,55	DMF	20
107	+18,8	589	0,55	DMF	20
108	+19,4	589	0,55	DMF	20
109	+26,1	589	0,51	DMF	20
110	+22,6	589	0,52	DMF	20
112	+20,7	589	0,49	DMF	20
113	+15,6	589	0,53	DMF	20
114	+20,0	589	0,49	DMF	20
115	+3,9	589	0,52	DMF	20
116	-2,5	589	0,56	DMF	20
117	+26,4	589	0,48	DMF	20
118	-33,8	589	0,61	DMF	20
119	+38,8	589	0,58	DMF	20
120	+44,2	589	0,63	DMF	20
121	-45,9	589	0,61	DMF	20
123	+18,8	589	0,62	DMF	20
124	+23,2	589	0,53	DMF	20
125	+23,6	589	0,52	DMF	20
126	+17,5	589	0,58	DMF	20
127	+25,7	589	0,58	DMF	20
129	+12,2	589	0,54	DMF	20
130	-12,6	589	0,52	DMF	20
131	+21,5	589	0,51	DMF	20

132	+21,1	589	0,6	DMF	20
133	+18,7	589	0,71	DMF	20
135	+19,5	589	0,55	DMF	25
136	+15,9	589	0,53	DMF	20
137	+17,6	589	0,50	DMF	20
138	+11,9	589	0,51	DMF	20
139	+21,6	589	0,57	DMF	20
140	+20,3	589	0,57	DMF	20
141	+17,2	589	0,45	DMF	20
142	+25,0	589	0,49	DMF	20
145	+18,6	589	0,54	DMF	20
146	+21,5	589	0,61	DMF	20
147	+21,1	589	0,51	DMF	20
150	+20,3	589	0,49	DMF	20
151	+19,8	589	0,59	DMF	20
152	+15,6	589	0,50	DMF	20
153	-30,9	589	0,58	DMF	20
154	+20,7	589	0,51	DMF	20
155	+19,9	589	0,51	DMF	20
156	+14,5	589	0,48	DMF	20
157	+22,6	589	0,52	DMF	20
158	+27,9	589	0,60	DMF	20
159	+14,0	589	0,51	DMF	20
160	+16,1	589	0,62	DMF	20
161	-16,8	589	0,46	DMF	20

162	-33,9	589	0,54	DMF	20
163	+20,4	589	0,50	DMF	20
164	+27,2	589	0,50	DMF	20
166	+21,8	589	0,50	DMF	20
167	+12,4	589	0,41	DMF	20
168	+22,2	589	0,61	DMF	20
169	+21,7	589	0,77	DMF	20
171	-0,7	589	0,74	DMF	20
172	+16,7	589	0,64	DMF	20
174	+25,8	589	0,52	DMF	20
175	+15,4	589	0,51	DMF	20
176	+13,3	589	0,50	DMF	20
177	+19,2	589	0,49	DMF	20
178	+11,5	589	0,49	DMF	20
179	+13,0	589	0,49	DMF	20
180	+15,5	589	0,45	DMF	20
182	+18,3	589	0,40	DMF	20
183	+19,7	589	0,40	DMF	20
184	+0,5	589	0,47	DMF	20
185	-4,9	589	0,51	DMF	20
186	+11,1	589	0,46	DMF	20
187	+30,5	589	0,49	DMF	20
188	-16,8	589	0,59	DMF	20
189	+42,8	589	0,53	DMF	20
190	+29,4	589	0,54	DMF	20

191	+28,3	589	0,53	DMF	20
195	-55,0	589	0,53	DMF	20
196	+26,8	589	0,62	DMF	20
197	+33,7	589	0,54	DMF	20
198	+35,2	589	0,52	DMF	20
199	-16,0	589	0,48	DMF	20
200	+0,8	589	0,46	DMF	20
201	-5,3	589	1,00	DMF	20
202	+24,2	589	0,54	DMF	20
203	+39,4	589	0,52	DMF	20
204	+46,3	589	0,84	DMF	20
205	+3,2	589	0,50	DMF	20
206	-2,2	589	0,49	DMF	20
207	+33,1	589	0,58	DMF	20
208	+1,3	589	0,54	DMF	25
209	+5,9	589	1,40	DMF	20
210	+28,5	589	0,51	DMF	20
218	+17,6	589	0,49	DMF	25
235	+18,6	589	0,60	DMF	25
237	+10,5	589	0,50	DMF	20
240	+2,2	589	0,55	DMF	20
241	+20,3	589	0,50	DMF	20
242	+21,5	589	0,50	DMF	20
243	+19,0	589	0,51	DMF	20
250	+2,3	589	0,48	DMF	20

253	+16,2	589	0,69	DMF	20
255	+25,0	589	0,54	DMF	20
257	+16,4	589	0,40	DMF	20
258	+23,7	589	0,80	DMF	20
259	+21,3	589	0,57	DMF	20
260	+19,4	589	0,49	DMF	20
261	+21,4	589	0,54	DMF	20
262	25,9	589	0,51	DMF	20
263	19,2	589	0,52	DMF	20
264	23,3	589	0,49	DMF	20
266	20,3	589	0,53	DMF	20
267	20,3	589	0,51	DMF	20

NMR

Hợp chất số 237: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,72 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H) 2,96 (d, $J=5,2$ Hz, 3 H) 4,05 (s, 3 H) 4,42 (dd, $J=13,7, 7,1$ Hz, 1 H) 4,53 - 4,59 (m, 1 H) 4,64 (dd, $J=13,6, 4,0$ Hz, 1 H) 4,70 - 4,78 (m, 1 H) 6,76 (s, 1 H) 6,84 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H) 7,78 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 7,88 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H) 8,13 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H)

Ví dụ được

Hợp chất được đề xuất theo sáng chế là chất điều biến âm liên kết khác vị trí hoạt tính của mGluR2. Các hợp chất này dường như ức chế các đáp ứng glutamat bằng cách liên kết vào vị trí dị lập thể khác với vị trí liên kết glutamat. Đáp ứng của mGluR2 đối với nồng độ của glutamat bị giảm đi khi có mặt các hợp chất có công thức (I). Hợp chất có công thức (I) được mong đợi có hiệu quả về cơ bản tại mGluR2 do khả năng làm giảm chức năng thụ thể của chúng. Các tác dụng của chất điều biến âm khác vị trí liên kết được thử nghiệm tại mGluR2 sử dụng phương pháp thử nghiệm liên kết $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ được mô tả dưới đây và thích hợp để nhận biết các hợp chất này, và cụ thể hơn là các hợp chất có công thức (I), được thể hiện trong bảng 7.

1) Thử nghiệm liên kết [^{35}S]GTP γ S

Thử nghiệm liên kết [^{35}S]GTP γ S là thử nghiệm trên cơ sở màng chức năng được sử dụng để nghiên cứu chức năng của thụ thể ghép cặp protein G (GPCR) mà nhờ đó sự kết hợp của dạng không thể thủy phân của GTP, [^{35}S]GTP γ S (guanosin 5'-triphosphat, được đánh dấu bằng ^{35}S phát xạ gama), được đo. Cấu trúc dưới phân tử α G-protein xúc tác sự trao đổi guanosin 5'-diphosphat (GDP) bằng guanosin triphosphat (GTP) và sự hoạt hóa GPCR bằng chất chủ vận, [^{35}S]GTP γ S, trở thành một cấu trúc chặt chẽ và không thể tách rời để tiếp tục chu trình trao đổi (Harper (1998) *Current Protocols in Pharmacology* 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.). Lượng kết hợp [^{35}S]GTP γ S có tính phóng xạ là lượng đo trực tiếp hoạt tính của G-protein và do đó hoạt tính của chất đối kháng có thể được xác định. Các thụ thể mGlu2 được thấy là được ghép cặp ưu tiên với G α i-protein, sự ghép cặp ưu tiên đối với phương pháp này, và do đó nó được sử dụng rộng rãi để nghiên cứu sự hoạt hóa thụ thể của các thụ thể mGlu2 cả trong các dòng tế bào tái tổ hợp và trong các mô. Do đó, các tác giả sáng chế mô tả việc sử dụng thử nghiệm liên kết [^{35}S]GTP γ S sử dụng các màng từ các tế bào được chuyển nhiễm bằng thụ thể mGlu2 ở người và phỏng theo Schaffhauser et al. (*Molecular Pharmacology*, **2003**, 4:798-810) để phát hiện các tính chất điều biến âm khác vị trí hoạt tính (NAM) của các hợp chất theo sáng chế.

Phương pháp điều chế màng

Các tế bào CHO được nuôi cấy để nhập dòng trước và được kích thích bằng butyrat 5 mM trong thời gian 24 giờ. Các tế bào tiếp đó được thu bằng cách đập vụn trong PBS và huyền phù tế bào được ly tâm (10 phút ở tốc độ 4000 vòng/phút trong máy ly tâm có bộ phẳng). Phần nổi trên bề mặt được loại bỏ và viên kết được tạo huyền phù nhẹ nhàng trong Tris-HCl 50 mM, độ pH=7,4 bằng cách trộn với máy làm đồng nhất Ultra Turrax. Huyền phù được ly tâm ở tốc độ 12.400 vòng/phút (Sorvall F14S-6x250Y) trong thời gian 10 phút và phần nổi trên bề mặt được loại bỏ. Viên kết được đồng nhất hóa trong Tris-HCl 5 mM, độ pH=7,4 sử dụng máy làm đồng nhất Ultra Turrax và được ly tâm lại (13.000 vòng/phút, 20 phút, 4°C). Viên kết cuối cùng được tạo huyền phù lại trong Tris-HCl 50 mM, độ pH=7,4 và được bảo quản ở nhiệt độ -80°C trong phân phân ước thích hợp trước khi sử dụng. Nồng độ protein được xác định bằng phương pháp Bradford (Bio-Rad, USA) với albumin huyết thanh bò dùng làm tiêu chuẩn.

Thử nghiệm liên kết [^{35}S]GTP γ S

Phép đo hoạt tính điều biến âm khác vị trí hoạt tính của mGluR2 của các hợp chất thử nghiệm được thực hiện như dưới đây. Các hợp chất thử nghiệm và glutamat được pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm chứa axit HEPES 10 mM, muối HEPES 10 mM, độ pH=7,4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 3 mM và GDP 10 μ M. Màng chứa thụ thể mGlu2 ở người được làm tan trên đá và được pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm có bổ sung 18 μ g/ml saponin. Màng được ủ trước với hợp chất cùng với glutamat (60 μ M) ở nồng độ được định trước ($\sim$ EC₈₀) trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 30°C. Sau khi bổ sung [^{35}S]GTP γ S (f.c. 0,1 nM), hỗn hợp thử nghiệm được lắc trong một thời gian ngắn và được ủ thêm để cho phép sự kết hợp [^{35}S]GTP γ S khi hoạt hóa (30 phút, 30°C). Hỗn hợp thử nghiệm cuối cùng có chứa 7 μ g protein màng trong axit HEPES 10 mM, muối HEPES 10 mM, độ pH=7,4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 3 mM, GDP 10 μ M và saponin 10 μ g/ml. Tổng thể tích phản ứng là 200 μ l. Phản ứng được kết thúc bằng cách lọc nhanh qua các đĩa Unifilter-96 GF/B (Perkin Elmer, Massachusetts, USA) sử dụng bộ thu hoạch dạng lọc thông dụng 96 lỗ. Các bộ lọc này được rửa 6 lần bằng đã lạnh NaH₂PO₄ 10 mM / Na₂HPO₄ 10 mM, độ pH=7,4. Bộ lọc này tiếp đó được làm khô bằng không khí, và 30 μ l hỗn hợp pha trộn lỏng nhấp nháy (Microscint-O) được bổ sung vào mỗi lỗ. Độ phóng xạ liên kết màng được đếm trong Topcount.

Phân tích số liệu

Đường cong đáp ứng nồng độ của các hợp chất điển hình theo sáng chế được tạo ra bằng cách sử dụng giao diện phần mềm Lexis (được phát triển tại J&J). Số liệu được tính theo % đáp ứng glutamat đối chứng, được xác định là đáp ứng được tạo ra khi bổ sung nồng độ đương lượng EC₈₀ của glutamat. Đường cong đáp ứng nồng độ dạng xichma được vẽ đồ thị từ các giá trị phần trăm so với nồng độ log của hợp chất thử nghiệm được phân tích bằng cách sử dụng phép phân tích hồi quy không tuyến tính. Nồng độ này tạo ra sự ức chế bán tối đa được tính theo IC₅₀.

Giá trị pIC₅₀ được tính là $-\log \text{IC}_{50}$, khi IC₅₀ được biểu diễn theo đơn vị M. E_{max} được xác định là hiệu quả tối đa tương đối (tức là % ức chế tối đa so với đáp ứng glutamat đối chứng).

Bảng 7. Số liệu dược học của các hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất số	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT Emax
1	8,05	106
2	7,65	104
3	8,75	106
4	8,48	104
5	8,29	105
6	8,3	106
6a	8,32	112
7	8,12	102
8	8,23	105
9	7,98	103
10	7,93	104
11	7,72	103
12	7,71	104
13	7,53	103
14	7,62	104
15	7,58	103
16	7,29	102
17	7,32	104
18	7,28	102
19	7,16	105
20	7,06	104
21	7,21	107
22	7,16	104
23	6,96	104
24	6,92	104
25	6,84	103

Hợp chất số	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT Emax
26	6,76	105
27	6,86	104
28	6,62	105
29	6,64	102
30	6,59	104
31	6,36	107
32	6,25	101
33	6,24	99
34	6,25	100
35	6,22	100
36	6,08	100
37	6,01	99
38	6,02	103
39	5,79	100
40	5,83	105
41	5,45	95
42	5,51	102
43	8,54	107
44	8,21	105
45	8	104
46	8,2	105
47	8,19	105
48	8,11	100
49	8,06	103
50	8,02	103
51	7,96	104

Hợp chất số	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT E _{max}
52	7,98	107
53	8,01	102
54	7,98	105
55	7,79	104
56	7,79	102
57	7,89	104
58	7,66	107
59	7,45	98
60	7,5	101
61	7,55	106
62	7,48	105
63	7,47	105
64	7,58	103
65	7,35	106
66	7,39	107
67	7,2	104
68	7,15	100
69	7,27	103
70	7,1	106
71	7,01	103
72	6,97	103
73	6,89	102
74	6,67	100
75	6,56	100
76	6,55	100
77	6,41	101

Hợp chất số	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT E _{max}
78	6,32	103
79	6,29	104
80	6,29	107
81	6,27	103
82	6,2	101
83	6,1	104
84	6,09	104
85	6,02	101
86	6	102
87	n.t.	
88	7,39	102
89	7,38	104
90	8,51	103
91	7,25	103
92	8,53	107
93	7,74	105
94	7,26	108
95	8,75	110
96	8,91	108
97	8,78	104
98	8,19	111
99	7,84	108
100	8,16	109
101	6,39	109
102	8,08	107
103	8,55	107

Hợp chất số	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT Emax
104	8,43	108
105	7,56	108
106	6,22	109
107	7,75	114
108	6,91	108
109	7,73	107
110	8,29	108
111	6,53	108
112	7,45	103
113	7,04	103
114	8,15	104
115	8,15	108
116	6,25	105
117	8,12	109
118	7,71	105
119	5,6	100
120	7,19	106
121	4,79	75
122	8,43	108
123	8,18	107
124	8,52	108
125	6,75	105
126	8,24	108
127	7,56	103
128	6,23	104
129	6,16	100

Hợp chất số	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT Emax
130	7,77	102
131	7,61	105
132	7,62	103
133	8,08	104
134	8,49	104
135	6,19	103
136	7,36	102
137	7,74	107
138	7,17	105
139	7,44	106
140	6,29	104
141	7,21	102
142	8,18	105
143	7,61	104
144	7,02	103
145	7,73	105
146	7,78	105
147	8,24	106
148	5,25	100
149	<4,3	49
150	6,33	103
151	5,92	103
152	8	105
153	7,84	103
154	7,7	104
155	7,09	103

Hợp chất số	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT Emax
156	7,25	106
157	8,06	104
158	7,6	106
159	7,87	104
160	6,97	106
161	4,81	76
162	6,89	102
163	7,96	103
164	8,26	107
165	7,71	102
166	8,6	102
167	6,12	105
168	7,6	106
169	8,22	105
170	7,14	107
171	4,77	94
172	5,98	105
173	8,36	106
174	8	105
175	5,87	102
176	5,2	85
177	8,03	105
178	7,62	107
179	7,44	103
180	7,88	106
181	6,38	103

Hợp chất số	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT Emax
182	8,08	106
183	7,64	103
184	6,56	105
185	8,22	104
186	7,42	102
187	6,49	108
188	8,39	108
189	7,39	102
190	6,68	105
191	5,97	109
192	8,13	106
193	7,72	103
194	6,86	107
195	5,39	92
196	7,3	107
197	6,82	104
198	7,04	104
199	4,59	67
200	8,23	105
201	8,08	105
202	7,99	103
203	8,17	105
204	8,31	107
205	7,99	102
206	7,75	111
207	8,42	109

Hợp chất số	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT E _{max}
208	7,65	107
209	8,19	104
210	7,63	105
211	5,43	92
212	n.t.	
213	n.t.	
214	n.t.	
215	n.t.	
216	n.t.	
217	5,35	97
218	n.t.	
219	n.t.	
220	n.t.	
221	n.t.	
222	n.t.	
223	n.t.	
224	n.t.	
225	n.t.	
226	n.t.	
227	n.t.	
228	n.t.	
229	n.t.	
230	n.t.	
231	n.t.	
232	n.t.	
233	n.t.	

Hợp chất số	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT E _{max}
234	n.t.	
235	5,9	102
236	8,14	105
237	8,5	111
238	5,67	103
239	n.t.	
240	8,17	109
241	7,74	109
242	7,89	110
243	7,65	116
244	5,06	80
245	n.t.	
246	8,38	116
247	7,52	109
248	n.t.	
249	8,08	109
250	8,4	120
251	8,2	116
252	n.t.	
253	8,21	111
254	8,77	109
255	8,82	107
256	8,44	108
257	8,44	108
258	8,22	108
259	7,75	105

Hợp chất số	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT Emax
260	8,45	105
261	7,96	107
262	8,21	109
263	8,33	109

Hợp chất số	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT Emax
264	8,57	108
265	8,26	111
266	7,28	106
267	7,65	107

n.t. có nghĩa là không được thử nghiệm

2) Sự đảo chiều tác dụng của mGluR2 PAM JNJ-42153605 đối với sự tăng vận động do scopolamin gây ra

Thiết bị

Hoạt động vận động được đo trong các vùng hoạt động vận động trên cơ sở bộ vi xử lý (xylanh PVC màu xám kín có chiều cao 39 cm và đường kính 31 cm). Mỗi vùng được đặt trên một hộp chiếu sáng LED (8 x 8 LED) hồng ngoại (hộp vuông PVC màu trắng; 40 x 40 cm²; chiều cao 12,5 cm. Máy quay phim có ống nháy với tia hồng ngoại và nguồn ánh sáng trắng được lắp trên trần nhà phía trên buồng quan sát để theo dõi con vật. Tổng khoảng cách đã đi (cm) được ghi lại và được phân tích bằng cách sử dụng Noldus Ethovision XT Video Tracking System (Version 7.0.418; Noldus, Wageningen, The Netherlands). Cường độ ánh sáng trong các buồng hoạt động (được đo tại trung tâm của mặt sàn) nằm trong khoảng từ 4 đến 8 LUX.

Quy trình chung

Chuột được điều trị trước bằng hợp chất thử nghiệm hoặc chất dẫn thuốc ở thời điểm 60 phút trước khi bắt đầu ghi lại hoạt động và được đặt vào các lồng riêng biệt. Chuột được thử thách bằng JNJ-42153605 (3-(xyclopropylmetyl)-7-(4-phenylpiperidin-1-yl)-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin; WO2010/130424; Cid et al. J. Med. Chem. **2012**, 55, 8770-8789) (20 mg/kg, trong tĩnh mạch) 30 phút trước khi bắt đầu ghi lại hoạt động, được kết hợp với scopolamin (0,16 mg/kg, trong tĩnh mạch) ngay trước khi bắt đầu các phép đo hoạt động. Ngay sau khi tiêm scopolamin, chuột được đặt vào

các thiết bị giám sát hoạt động và tổng khoảng cách di chuyển trong 30 phút đầu tiên được đo.

Chuột đối chứng được điều trị trước bằng dung môi.

Sự phân bố theo tần số xuất hiện thu được trong chuỗi lịch sử của chuột đối chứng được điều trị trước bằng dung môi được đưa ra trên Fig. 1 và trong Bảng 8 dưới đây. Các con vật tiếp nhận tổ hợp gồm JNJ-42153605 và scopolamin ($n = 433$) hầu như lúc nào cũng di chuyển một khoảng cách ít hơn 1500 cm (< 1500 cm) (chỉ 2,5% trong số các con chuột đối chứng di chuyển một khoảng cách lớn hơn 1500 cm (> 1500 cm)). Nói cách khác, các con vật được thử thách chỉ bằng scopolamin ($n = 215$) luôn luôn di chuyển với tổng khoảng cách lớn hơn 1500 cm (> 1500 cm) và hầu như luôn luôn (ở 95,8% tổng số chuột) có khoảng cách lớn hơn 4400 cm (> 4400 cm). Chuột không tiếp nhận bất kỳ thử thách nào hầu như lúc nào cũng di chuyển một khoảng cách lớn hơn 1500 cm (> 1500 cm) (ở 93,3% tổng số chuột) và nhỏ hơn 4400 cm (< 4400 cm) (ở 98,9% tổng số chuột). Để đảo chiều tác dụng ức chế của JNJ-42153605 đối với sự tăng vận động do scopolamin gây ra, hai tiêu chuẩn “tất cả hoặc không cái nào” được áp dụng: (1) sự đảo chiều: tổng khoảng cách > 1500 cm; (2) sự tiêu chuẩn hóa: tổng khoảng cách > 4400 cm.

Các kết quả về sự đảo chiều tác dụng của JNJ-42153605 được thể hiện trong bảng 9 dưới đây.

Bảng 8. Phân bố theo tần suất thu được trong chuỗi lịch sử của chuột đối chứng được điều trị trước bằng dung môi. N_{được thử nghiệm} là số lượng các con vật được thử nghiệm.

	Trung bình (cm)	> 1500 cm (%)	> 4400 cm (%)	N _{được thử nghiệm}
Tổ hợp	480	2,5	0,0	433
Không có thử thách	2618	93,3	1,1	638
Scopolamin	7246	100	95,8	215

Bảng 9. Sự đảo chiều tác dụng của JNJ 42153605 đối với sự tăng vận động do scopolamin gây ra. ED₅₀ nghĩa là liều hữu hiệu; PO có nghĩa là đường dùng qua miệng; SC có nghĩa là đường dùng dưới da.

Hợp chất số	Đường dùng	ED ₅₀
26	SC	> 10
1	PO	0,45
	SC	3,54
8	PO	5
	SC	≥ 10
16	SC	≥ 10
15	PO	1,26
12	PO	1,25
2	PO	1,26
186	PO	3,15
6	PO	0,80
200	PO	3,15
4	PO	1,26
5	PO	≥ 2,5
14	PO	5
19	PO	≥ 10
3	PO	1,99
10	PO	0,79
9	PO	≥ 2,5
13	PO	7,94
18	PO	≥ 10
45	PO	1,26
46	PO	≥ 2,5

Hợp chất số	Đường dùng	ED ₅₀
43	PO	1,26
47	PO	1,99
44	PO	≥ 2,5
152	PO	1,99
166	PO	0,50
201	PO	> 2,5
147	PO	0,50
142	PO	1,99
236	PO	> 2,5
127	PO	1,99
104	PO	≥ 2,5
103	PO	0,96
102	PO	≥ 2,5
100	PO	> 10
99	PO	≥ 2,5
95	PO	> 2,5
180	PO	≥ 2,5
182	PO	1,99
237	PO	1,99
242	PO	> 2,5
251	PO	> 0,63
255	PO	0,79
256	PO	≥ 2,5

Hộp chất số	Đường dùng	ED ₅₀
257	PO	$\geq 2,5$

3) Thử nghiệm mê cung V

Thử nghiệm mê cung V là nhiệm vụ ghi nhớ hoạt động không gian bằng mắt trong thời gian ngắn hai thử nghiệm trên cơ sở sự thăm dò tự phát đối với nhánh mới và nhánh quen thuộc trong mê cung 2 nhánh (Embrechts et al. (2013) “Longitudinal characterization of the TauPS2APP mouse model of Alzheimer’s disease in a two trial discrimination task of visuo-spatial recognition memory”, 45th European Brain and Behaviour Society Meeting 6-9 September 2013, Munich, Abstract P202). Hiệu suất trong nhiệm vụ này có thể bị phá vỡ bởi liều PCP thấp, để cho các con vật không phân biệt giữa nhánh mới và nhánh quen thuộc nữa.

Phương pháp

Chuột đực Long Evans (Janvier, Pháp, cân nặng từ 280 đến 295 g) được nhốt theo nhóm trong lồng được thông hơi riêng rẽ có bổ sung đầy đủ thức ăn và được cho làm quen với các điều kiện môi trường trong thời gian 5 ngày. Sau khi thích nghi với khí hậu, các con vật được nhốt riêng trong thời gian 4 ngày cho đến khi tiến hành thử nghiệm. Trong giai đoạn này, các con vật được xử lý 2 phút mỗi ngày và tiếp nhận liều giả một lần một ngày trong thời gian 3 ngày trước khi thử nghiệm. Mê cung chữ V bao gồm hai nhánh (LxWxH: 70×10×30 cm) tạo với nhau góc 90° để tạo ra mê cung dạng chữ V được nối bằng các cửa dao cắt với vùng trung tâm. Các vách của mỗi nhánh có hình dạng khác nhau, một nhánh có các vách được sơn các sọc ngang màu đen và trắng và nhánh còn lại có các vách được sơn toàn màu đen. Tia hồng ngoại nền được chiếu qua nền của mê cung và máy quay video hình chiếu bằng ở trên nền được sử dụng để ghi lại hình ảnh của các thử nghiệm. Sự thăm dò của con vật trong mỗi nhánh được định lượng tự động bằng cách sử dụng Ethovision XT 7.0 (Noldus, The Netherlands). Các con vật được điều trị bằng Hợp chất số 1 hoặc chất dẫn thuốc của nó (HP β -CD 20% + 1 đương lượng HCl) được sử dụng p.o. 4 giờ trước khi bắt đầu thử nghiệm. PCP (0,75 mg/kg s.c.) hoặc chất dẫn thuốc của nó (dung dịch NaCl 0,9%) được sử dụng 30 phút trước khi thử nghiệm. Thử nghiệm bao gồm 2 giai đoạn, mỗi giai đoạn gồm 5 phút:

trong giai đoạn thứ nhất (giai đoạn thăm dò) con vật được nhốt tại vùng trung tâm và cho tiếp cận với một trong hai nhánh (=quen thuộc). Sau thời gian 5 phút, con vật được đưa ra khỏi mê cung, cửa ở nhánh khác (mới) cũng được mở, và con vật được đặt trở lại vào vùng trung tâm trong giai đoạn thứ hai (giai đoạn lựa chọn). Thời gian sử dụng ở nhánh quen thuộc và nhánh mới tương ứng trong giai đoạn lựa chọn được ghi lại trong thời gian 5 phút.

Các kết quả

Hợp chất số 1 được đánh giá ở các con chuột trong chuỗi nghiên cứu đáp ứng liều để đánh giá liều nằm trong khoảng từ 0,16 đến 10 mg/kg. Trong khi các con vật đối chứng (được điều trị bằng chất dẫn thuốc của hợp chất thử nghiệm và chất dẫn thuốc của PCP) có sự ưu tiên cao đối với sự thăm dò nhánh mới so với nhánh quen thuộc trong giai đoạn thứ hai, chuột được điều trị bằng PCP không hề phân biệt thêm nữa giữa cả hai nhánh trong mỗi trong số các nghiên cứu này. Chuột được thử thách bằng PCP được điều trị trước bằng hợp chất số 1 ở các liều từ 0,32 mg/kg trở lên thể hiện sự ưu tiên rõ ràng đối với nhánh mới (Fig. 2). Tác dụng đảo chiều đối với PCP này được quan sát lên đến liều cao nhất được thử nghiệm (10 mg/kg).

4) Thử nghiệm tương tác Reserpin ở chuột

Một số hợp chất lấy ví dụ được quan sát thấy là gây ra tật giãn đồng tử ở chuột. Được nghiên cứu đến một mức độ nhất định là tác dụng làm giãn đồng tử của các hợp chất thử nghiệm là đủ để chống lại tình trạng thu hẹp đồng tử gây ra bởi chất reserpin làm tiêu monoamin (10 mg/kg; SC) ở chuột Wiga. Các hợp chất thử nghiệm gây ra tật giãn đồng tử trước khi thử thách với reserpin (thời gian = -1 giờ trừ khi được chỉ ra theo cách khác; Bảng 10).

Ví dụ, hợp chất số 1 gây ra tật giãn đồng tử trước khi thử thách với reserpin (ED₅₀: 1,78 mg/kg s.c.; 1,55 mg/kg p.o., -1 giờ; 0,89 mg/kg, p.o., -4 giờ) và đảo ngược chứng sa mí mắt do reserpin gây ra (ED₅₀: 1,03 mg/kg s.c.; 0,78 mg/kg p.o., -1 giờ; 0,78 mg/kg, p.o., -4 giờ), tình trạng thu hẹp đồng tử (ED₅₀: 4,1 mg/kg s.c.; 9,4 mg/kg p.o., -1 giờ; 9,4 mg/kg, p.o., -4 giờ) và làm giảm đau (ED₅₀: 9,4 mg/kg s.c.; 7,1 mg/kg p.o., -1 giờ; 14 mg/kg, p.o., -4 giờ). Các tác dụng được minh họa trên Fig. 3. Hợp chất số 1 không ảnh hưởng đến đáp ứng bó chặt đuôi trước khi sử dụng reserpin cũng như sự phong bế phản ứng bó chặt đuôi do reserpin gây ra và không gây ra xét xước hoặc chứng

sung huyết sau khi sử dụng reserpin. mGlu2 NAMs RO-4995819 (40 mg/kg, p.o.), RO-4491533 (40 mg/kg, p.o.; 10 mg/kg, s.c.) và [CAS 579473-69-1] (40 mg/kg, s.c.) tham chiếu không có các tương tác này với reserpin.

Không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, tác dụng được quan sát có thể được điều tiết bởi cơ chế khác với, và ngoài, hoạt tính mGluR2 NAM.

Bảng 10. Sự đảo chiều của chứng sa mí mắt do reserpin gây ra (reserpin; 10 mg/kg; SC; -1 giờ) ở chuột Wiga.

Hợp chất số	Đường dùng	Thời gian	ED ₅₀
40	PO	60	0,32
33	PO	60	0,5
26	PO	60	0,50
31	PO	60	0,79
1	PO	60	0,67
		240	0,89
	SC	60	1,01
2	PO	60	0,32
186	PO	60	3,15
200	PO	60	0,13
35	PO	60	> 10
41	PO	60	3,15
38	PO	60	5
36	PO	60	5
24	PO	60	≥ 10
34	PO	60	0,8
22	PO	60	0,13
79	PO	60	5

78	PO	60	≥ 10
82	PO	60	5
81	PO	60	5
80	PO	60	$> 2,5$
148	PO	60	1,99
83	PO	60	5
86	PO	60	≥ 10
187	PO	60	3,15
149	PO	60	1,99
84	PO	60	1,26
45	PO	60	1,26
150	PO	60	> 10
85	PO	60	1,99
190	PO	60	5
191	PO	60	3,15
44	PO	60	3,15
194	PO	60	5
195	PO	60	1,25
161	PO	60	3,15
167	PO	60	0,1
147	PO	60	7,94
171	PO	60	5
172	PO	60	1,26
129	PO	60	≥ 10
125	PO	60	5

119	PO	60	> 2,5
116	PO	60	≥ 10
244	PO	60	7,94

5) Thử nghiệm tương tác Ro-4-1284 ở chuột

Khả năng tương đối của hợp chất số 1 trong việc làm tăng khe hở mí mắt cũng được thử nghiệm ở chuột được thử thách bằng chất làm tiêu monoamin khác, viz. Ro-4-1284 (1,25 mg/kg, s.c.). Tác dụng đối với nhiệt độ cơ thể ngay trước khi tiêm Ro-4-1284 cũng được đo. Điểm số khe hở mí mắt tích lũy (5 phút một lần trong khoảng thời gian 1 giờ) được sử dụng để đánh giá. Điểm khe hở mí mắt tích lũy trung bình ở động vật đối chứng được điều trị trước bằng dung môi ($n = 70$) là 18; điểm số > 25 xuất hiện chỉ ở 1,4% các con vật đối chứng này và được chấp nhận theo tiêu chuẩn “tất cả hoặc không cái nào” để làm đảo chiều chứng sa mí mắt do Ro-4-1284 gây ra được cảm ứng bởi thuốc. Hợp chất số 1 làm tăng khe hở mí mắt đến các điểm số > 25 (ED₅₀: 0,51 mg/kg, p.o.) mà không ảnh hưởng đến nhiệt độ cơ thể (> 10 mg/kg, p.o.).

6) Sự đảo chiều chứng giảm khe hở mí mắt do LY-404039 gây ra ở chuột được thử thách với apomorphin.

Chuột Wiga Wistar đực (CrI:WI; Charles River Germany; 220 ± 40 g) được nhốt trong điều kiện phòng thí nghiệm tiêu chuẩn ($21 \pm 2^\circ\text{C}$; độ ẩm tương đối 50-65%; chu kỳ sáng-tối được điều chỉnh ở 12 giờ; chiếu sáng vào 6.00 giờ) và được để nhịn đói qua đêm trước khi bắt đầu các thử nghiệm (nước từ vòi được cấp tùy ý có sẵn). Trong giai đoạn thử nghiệm, chúng được nhốt trong các lồng riêng rẽ. Ủy ban đạo đức địa phương (the local Ethical Committee) chấp nhận tất cả các nghiên cứu phù hợp với tuyên bố của Helsinki. Khe mở của mí mắt được cho điểm 5 phút một lần trong thời gian một giờ sau khi tiêm apomorphin (1,0 mg/kg, trong tĩnh mạch) cho các con vật được điều trị trước hoặc không được điều trị bằng LY-404039 (2,5 mg/kg, s.c.) ở 1 giờ trước khi tiêm apomorphin. Các con vật cũng được điều trị trước bằng hợp chất thử nghiệm hoặc dung môi ở khoảng thời gian định trước trước khi thử thách bằng apomorphin. Hệ thống điểm là: (5) lồi mắt, (4) mở rộng, (3) mở ba phần tư, (2) mở một nửa, (1) mở một phần tư, (0) đóng kín. Các điểm số của khe hở mí mắt được tích lũy trong thời gian 60 phút quan sát.

Điểm số khe hở mí mắt tích lũy > 26 được lựa chọn cho sự đảo chiều tình trạng giảm khe hở mí mắt do LY-404039 được cảm ứng bởi thuốc (xuất hiện ở 3,2% trong số các con vật đối chứng được điều trị trước bằng LY-404039 (n = 154) đối với ở 99,5% chuột đối chứng không được điều trị trước bằng LY-404039 (n = 6335)).

Bảng 11a thể hiện điểm số khe hở mí mắt ở các con vật đối chứng chỉ tiếp nhận riêng apomorphin và ở các con vật tiếp nhận apomorphin và LY-404039. Ở các con vật chỉ tiếp nhận apomorphin, khe hở mí mắt trung bình là 43 trong khi ở các con vật tiếp nhận apomorphin và LY-404039, khe hở mí mắt trung bình là 17. Ở các con vật được điều trị bằng một mình apomorphin, điểm số khe hở mí mắt hầu như luôn (ở 95,5% các con chuột) lớn hơn 34, trong khi trong các con vật được điều trị bằng tổ hợp (apomorphin + LY-404039) chỉ 3,2% các con vật có khe hở mí mắt lớn hơn 26.

Bảng 11a. Điểm số khe hở mí mắt ở con vật đối chứng.

Phép đo	Một mình apomorphin (n = 6335)	Apomorphin + LY- 404039 (n = 154)
Điểm số khe hở mí mắt		
Điểm số trung bình:	43	17
Điểm số xuất hiện > 26 (%):	99,5	3,2
Điểm số xuất hiện > 34 (%):	95,9	0,0

Bảng 11b. Sự đảo chiều tình trạng giảm khe hở mí mắt do LY-404039 gây ra ở chuột được thử thách bằng apomorphin.

Hợp chất số	Đường dùng	ED50
33	PO	>2,5
31	PO	≥10
1	PO	0,45
	SC	0,3
8	PO	5
15	PO	11,22

2	PO	0,50
5	PO	>10
45	PO	0,79
46	PO	0,32
44	PO	0,50
167	PO	>40
147	PO	1,26
172	SC	>40
140	PO	1,99

7) Sự đảo chiều của chất chủ vận mGluR2 trong các lớp não vùng hải mã

Giới thiệu

Các kết quả ghi điện sinh lý học của điện thế hưng phấn sau sinap (field excitatory postsynaptic potential - fEPSP) trong các lớp não vùng hải mã cấp thể hiện mô hình để thử nghiệm sự dẫn truyền sinap và tính đàn hồi. Tác dụng của hợp chất số 1 đối với sự dẫn truyền sinap và tính đàn hồi trong các sinap nếp cuộn não có răng cưa được nghiên cứu bằng cách sử dụng mô hình này. Vùng này được lựa chọn do mức biểu hiện mGluR 2 cao (Shigemoto et al., The Journal of Neuroscience, October 1, 1997, 17(19), 7503-7522).

Phương pháp

Các kết quả ghi của fEPSP được tạo ra từ các lớp não vùng hải mã sử dụng chip sinh học mảng nhiều điện cực (multi-electrode array - MEA), và các điện cực đầu 3-chiều (3D), theo quy trình chuẩn. Các kết quả ghi này được sử dụng để theo dõi sự dẫn truyền sinap qua trung gian glutamat (Fig. 4).

Các kết quả

Sự dung hợp cao các lớp não hải mã của chuột với chất chủ vận đặc hiệu mGlu2/3 LY-354740 (1 μ M) làm giảm fEPSP đến 50% trong thời gian 15 phút sử dụng (Fig. 5) và đi kèm với sự tăng tỷ lệ xung ghép cặp (paired-pulse ratio - PPR), chỉ ra cơ chế trước sinap. Mười lăm phút sau khi sử dụng Hợp chất số 1 10 μ M, sự giảm fEPSP khôi phục

đến 80%. Điều này có liên quan đến sự giảm của PPR, chỉ ra sự tăng sự giải phóng chất dẫn truyền thần kinh (Fig. 5, $n = 17$ lớp mỏng từ 4 con chuột).

Sau đó, các tác dụng của Hợp chất số 1 đối với chức năng của sinap sử dụng phương pháp chuẩn có hiệu quả trong thời gian dài (long-term potentiation - LTP) trong nếp cuộn có răng (Goeldner et. al., *Neuropharmacology* 2013, 64, 337-346) được đánh giá.

LTP độ phóng đại nhỏ (110%) được cảm ứng bằng cách sử dụng fEPSP qua trung gian gây tiết glutamat được phân lập: một loạt kích thích vỡ theta mà được biết là cảm ứng LTP tại các sinap đặc biệt này được sử dụng (Dinklo et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011, 336(2), 560-574). Trong điều kiện có mặt Hợp chất số 1 $10 \mu\text{M}$, độ phóng đại của LTP được tăng cường 150% so với đường cơ sở ($p=0,005$). Ngoài ra, đáng chú ý là nhận thấy rằng hiệu quả sau theta (PTP) trong điều kiện có mặt Hợp chất số 1 $10 \mu\text{M}$ khác biệt đáng kể so với việc điều trị bằng chất dẫn thuốc: 160% đối với 120% tương ứng ($p=0,01$) (Fig. 6, 22 lớp mỏng từ 4 con chuột SD). Tại thời điểm kết thúc của các thử nghiệm, bổ sung axit kynurenic 1 mM để phong bế sự dẫn truyền thần kinh gây tiết glutamat, xác nhận được rằng đáp ứng sau sinap được điều tiết bởi sự dẫn truyền thần kinh glutamat.

Thảo luận

LY-354740 kích thích các thụ thể mGlu2/3 trước sinap để hạn chế sự giải phóng glutamat. Hơn nữa, các tác dụng của chất chủ vận và chất đối kháng mGluR Nhóm II trong mô hình loài gặm nhấm về việc nhận thức là hoàn toàn không có ở chuột bị bất hoạt mGluR2 (Higgins et al. *Neuropharmacology*, 2004, 46, 907917). Hợp chất số 1 làm đảo chiều sự suy giảm sinap gây ra bởi chất chủ vận mGlu2/3 LY-354740. Số liệu này minh họa rằng Hợp chất số 1 có khả năng phục hồi sự dẫn truyền sinap bị suy giảm trong các lớp vùng hải mã ở chuột in vitro. Sự tăng tính dễ bị kích thích mạng lưới, là kết quả của sự dẫn truyền thần kinh kích thích tăng cường, bị ảnh hưởng bởi ngưỡng cảm ứng LTP. Do đó, LTP được cảm ứng hiệu quả bằng sự kích thích theta yếu, không phải chỉ khi Hợp chất 1 được sử dụng trước. Do đó, hợp chất này có thể đóng vai trò làm chất tăng cường nhận thức thông qua khả năng làm tăng cường nồng độ sinap trong các sinap gây tiết glutamat và bằng cách kích hoạt hệ thống LTP tăng cường.

Ví dụ về chế phẩm tiên đoán

“Thành phần hoạt tính” được sử dụng trong toàn bộ các ví dụ này đề cập đến hợp chất cuối có công thức (I), muối được dụng của nó, solvat và dạng đồng phân lập thể và các tautome của nó.

Các ví dụ điển hình về công thức của chế phẩm theo sáng chế là như sau:

1. Viên nén

Hoạt chất	từ 5 đến 50 mg
Di-canxi phosphat	20 mg
Lactoza	30 mg
Bột tal	10 mg
Magie stearat	5 mg
Tinh bột khoai tây	tùy ý 200 mg

Trong ví dụ này, thành phần hoạt tính có thể được thay thế bằng một lượng tương tự của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế, cụ thể là với một lượng tương tự của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được nêu làm ví dụ.

2. Hỗn dịch

Hỗn dịch chứa nước được bào chế để sử dụng qua đường miệng để mỗi 1 mililit chứa từ 1 đến 5 mg của một trong số các hợp chất hoạt tính, 50 mg natri carboxymetyl xenluloza, 1 mg natri benzoat, 500 mg sorbitol và nước tùy ý 1 ml.

3. Chế phẩm tiêm được

Chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa được bào chế bằng cách khuấy 1,5% trọng lượng thành phần hoạt tính theo sáng chế trong 10% thể tích propylen glycol trong nước.

4. Thuốc mỡ

Thành phần hoạt tính	từ 5 đến 1000 mg
Rượu stearyl	3 g
Lanolin	5 g
Vazolin (white petroletum)	15 g

Nước

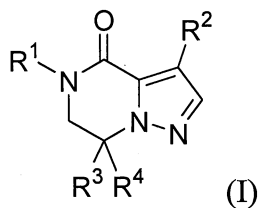
tùy ý 100 g

Trong ví dụ này, hoạt chất có thể được thay thế bằng một lượng tương tự của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế, cụ thể bằng một lượng tương tự của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được nêu làm ví dụ.

Các cải biến thích hợp không được xem là nằm ngoài phạm vi của sáng chế. Hiển nhiên là sáng chế được mô tả có thể được thay đổi theo nhiều cách bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực.

YÊU CẦU BẢO HỘ

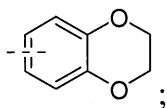
1. Hợp chất có công thức (I):



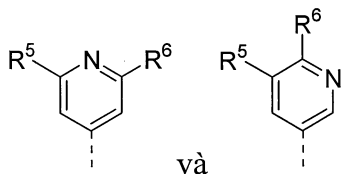
hoặc dạng đồng phân lập thể của nó,

trong đó:

R¹ là phenyl hoặc 2-pyridinyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halo, C₁₋₄alkyl, mono- hoặc poly-haloC₁₋₄alkyl, -O-C₁₋₄alkyl, -C₁₋₄alkyl-O-C₁₋₄alkyl, mono- hoặc poly-haloC₁₋₄alkyloxy, -C₁₋₄alkyl-OH, C₁₋₄alkylthio, mono- hoặc poly-haloC₁₋₄alkylthio, xyano, C₃₋₇xycloalkyl tùy ý được thế bằng triflometyl, và -SF₅; hoặc là



R² được chọn từ:



trong đó mỗi R⁵ và R⁶ độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, halo, xyano, C₁₋₄alkyl, -C₁₋₄alkyl-OH, C₃₋₇xycloalkyl, mono- hoặc poly-haloC₁₋₄alkyl, -C₁₋₄alkyl-O-C₁₋₄alkyl, -O-C₁₋₄alkyl, mono- hoặc poly-haloC₁₋₄alkyloxy, 1-axetylazetidin-3-yl, và NR'R'';

trong đó R' được chọn từ hydro và C₁₋₄alkyl;

R'' được chọn từ hydro và C₁₋₄alkyl; hoặc

R' và R'' cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm dị vòng được chọn từ nhóm gồm 1-azetidinyl, 1-pyrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-piperazinyl, và 4-morpholinyl; trong đó mỗi trong số các nhóm dị vòng có thể tùy ý được thế bằng phần

tử thể được chọn từ halo, hydroxyl, C_{1-4} alkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyl, và $-(CO)C_{1-4}$ alkyl;

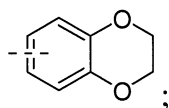
R^3 được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl;

R^4 được chọn từ nhóm gồm hydro, C_{1-4} alkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyl, $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl, và $-C_{1-4}$ alkyl-OH;

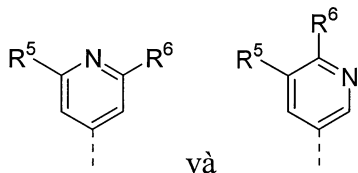
hoặc N-oxit, hoặc muối được dung hoặc solvat của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó:

R^1 là phenyl hoặc 2-pyridinyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halo, C_{1-4} alkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl, $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyloxy, $-C_{1-4}$ alkyl-OH, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkylthio, xyano, và $-SF_5$; hoặc



R^2 được chọn từ:



trong đó mỗi R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, halo, xyano, C_{1-4} alkyl, $-C_{1-4}$ alkyl-OH, C_{3-7} xycloalkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyl, $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyloxy, và $NR'R''$;

trong đó R' được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl;

R'' được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl; hoặc

R' và R'' cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm dị vòng được chọn từ nhóm gồm 1-azetidiny, 1-pyrrolidiny, và 1-piperidiny; trong đó mỗi trong số các nhóm dị vòng có thể tùy ý được thế bằng phần tử thế halo;

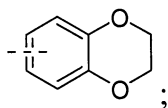
R^3 được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl;

R^4 được chọn từ nhóm gồm hydro, C_{1-4} alkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyl, $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl, và $-C_{1-4}$ alkyl-OH;

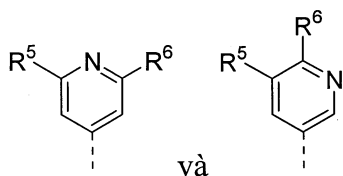
hoặc N-oxit, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó:

R^1 là phenyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halo, C_{1-4} alkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyloxy, xyano và $-SF_5$; hoặc



R^2 được chọn từ:



trong đó mỗi R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, C_{1-4} alkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyl, $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl, và $NR'R''$;

trong đó R' được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl;

R'' được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl;

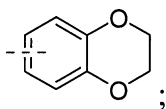
R^3 được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl;

R^4 được chọn từ nhóm gồm hydro, C_{1-4} alkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyl, $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl, và $-C_{1-4}$ alkyl-OH;

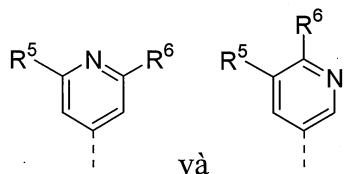
hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó:

R^1 là phenyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halo, C_{1-4} alkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl, mono- hoặc poly-halo C_{1-4} alkyloxy, xyano và $-SF_5$; hoặc là



R^2 được chọn từ:



trong đó mỗi R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, C_{1-4} alkyl, $-C_{1-4}$ alkyl-O- C_{1-4} alkyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl, và $NR'R''$;

trong đó R' là hydro;

R'' là hydro;

R^3 được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl;

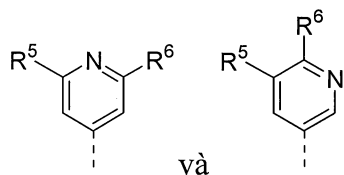
R^4 được chọn từ nhóm gồm hydro và C_{1-4} alkyl;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó:

R^1 là phenyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halo, C_{1-4} alkyl, poly-halo C_{1-4} alkyl và $-SF_5$;

R^2 được chọn từ:



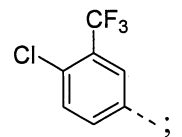
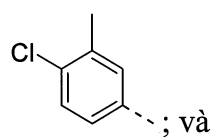
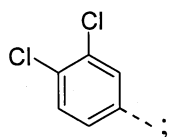
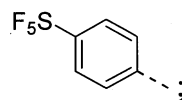
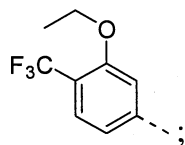
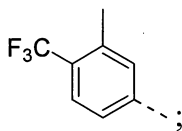
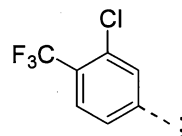
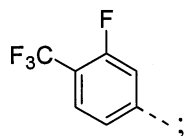
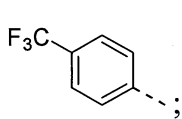
trong đó mỗi R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, C_{1-4} alkyl và $-O-C_{1-4}$ alkyl;

R^3 được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl;

R^4 là hydro;

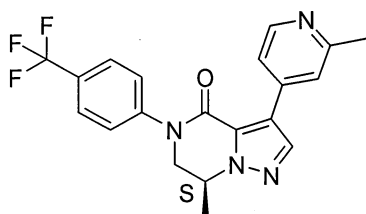
hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:



và các tham biến còn lại là như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4.

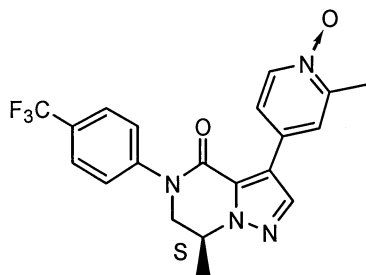
7. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất này là hợp chất:



hoặc N-oxit, hoặc muối được dụng của nó.

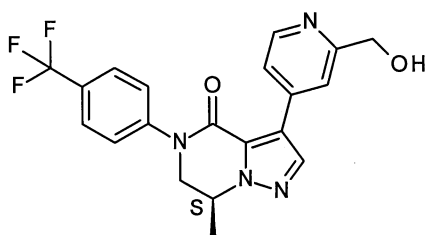
8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó hợp chất này là bazơ tự do, muối hydroclorua, muối sulfat, muối metan sulfonat hoặc muối maleat.

9. Hợp chất theo điểm 7, trong đó hợp chất này là hợp chất:



hoặc muối được dụng của nó.

10. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất này là hợp chất:



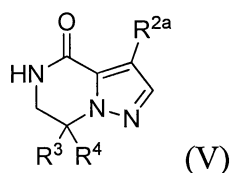
hoặc muối được dụng của nó.

11. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 với lượng hữu hiệu trị liệu và chất mang hoặc tá dược được dụng.

12. Quy trình bào chế dược phẩm theo điểm 11, đặc trưng ở chỗ, chất mang được dụng được trộn kỹ với lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 10.

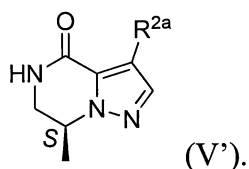
13. Sản phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 và được chất bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm thuốc chống loạn thần, chất đối kháng thụ thể NMDA, chất đối kháng NR2B, chất ức chế axetylcholinesteraza, chất ức chế sự tái hấp thụ chất dẫn truyền thần kinh chống trầm cảm và tổ hợp của chúng, dưới dạng chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh về hệ thần kinh trung ương hoặc bệnh được chọn từ rối loạn tâm trạng; chứng mê sảng, chứng mất trí, rối loạn quên và các rối loạn nhận thức khác; các rối loạn thường được chẩn đoán lần đầu ở trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ hoặc trẻ vị thành niên; rối loạn liên quan đến sử dụng chất; bệnh tâm thần phân liệt và các rối loạn tâm thần khác; rối loạn dạng cơ thể và rối loạn ngủ lịm.

14. Hợp chất có công thức (V):

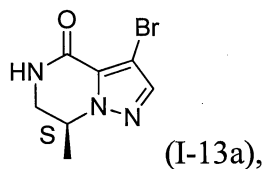
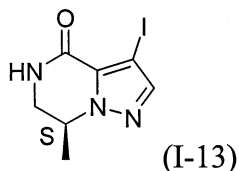


trong đó R^{2a} là halo, và R^3 và R^4 là như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6.

15. Hợp chất theo điểm 14, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (V'):

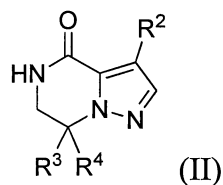


16. Hợp chất theo điểm 14 hoặc 15, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (I-13) hoặc (I-13a):



hoặc muối của nó.

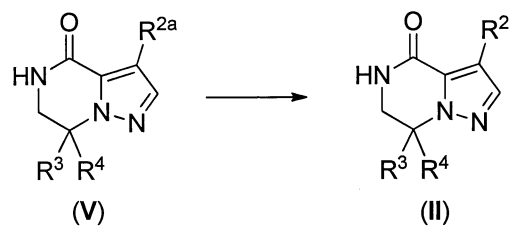
17. Hợp chất có công thức (II):



trong đó R^2 , R^3 và R^4 là như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6.

18. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, bao gồm các bước a) và b) như sau:

a) cho hợp chất có công thức (V), trong đó R^{2a} là halo, phản ứng với hợp chất bo thích hợp, khi có mặt chất xúc tác paladi và bazơ và dung môi thích hợp, để tạo thành hợp chất có công thức (II):



b) cho hợp chất có công thức (II) thu được ở bước a) phản ứng với hợp chất có công thức (III) trong đó X là halo, khi có mặt chất ghép thích hợp hoặc chất xúc tác và phối tử, khi có mặt bazơ trong dung môi thích hợp,

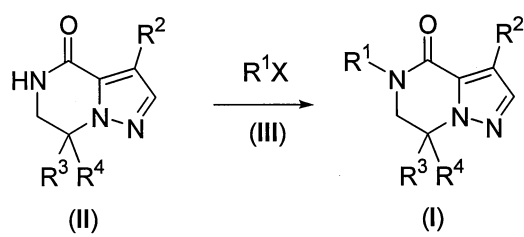


Fig. 1

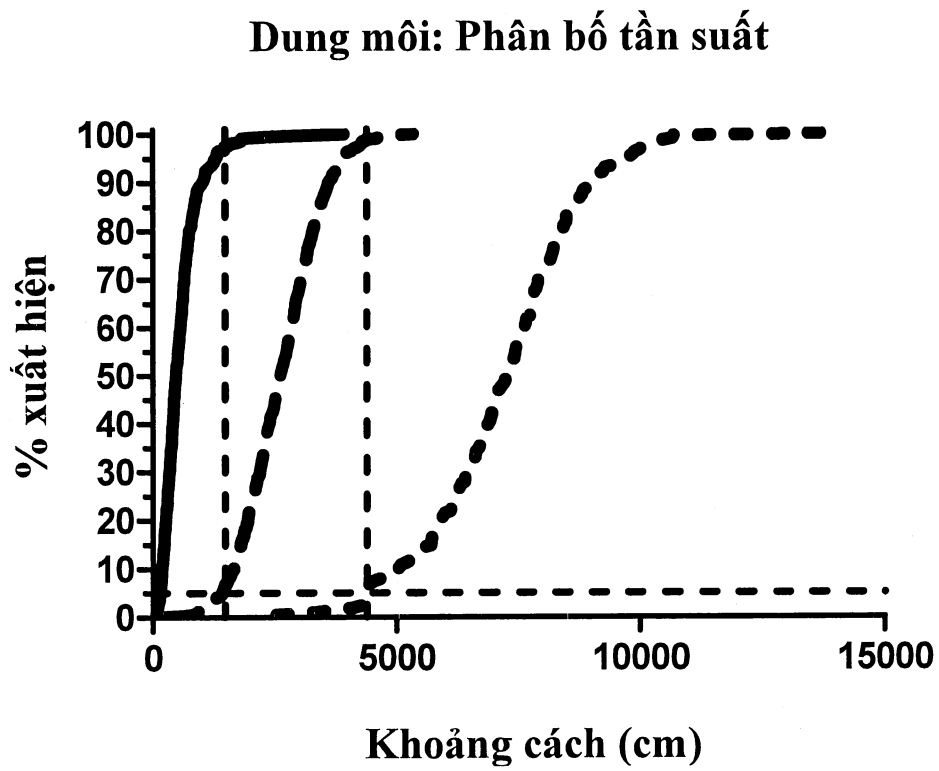


Fig. 2

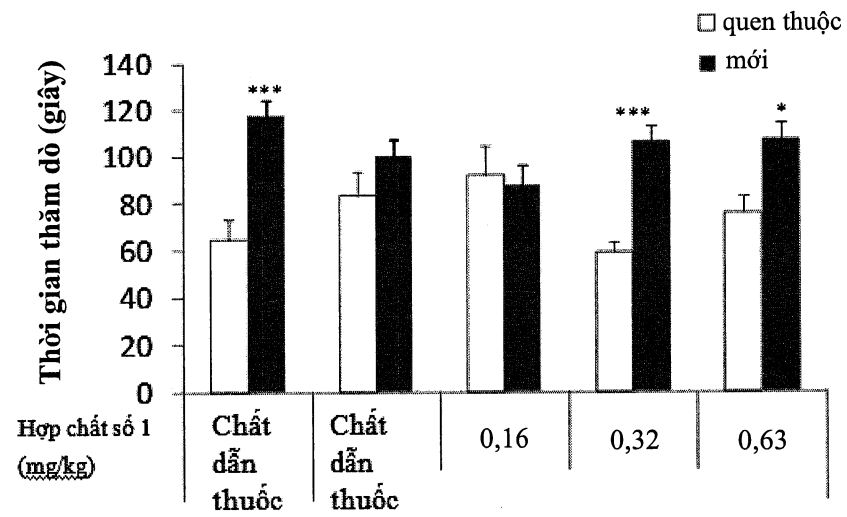


Fig. 3a

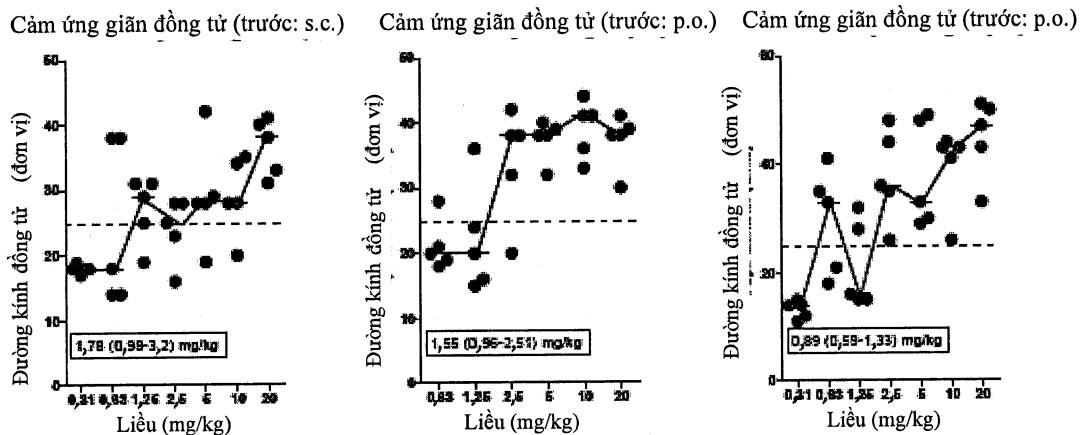


Fig. 3b

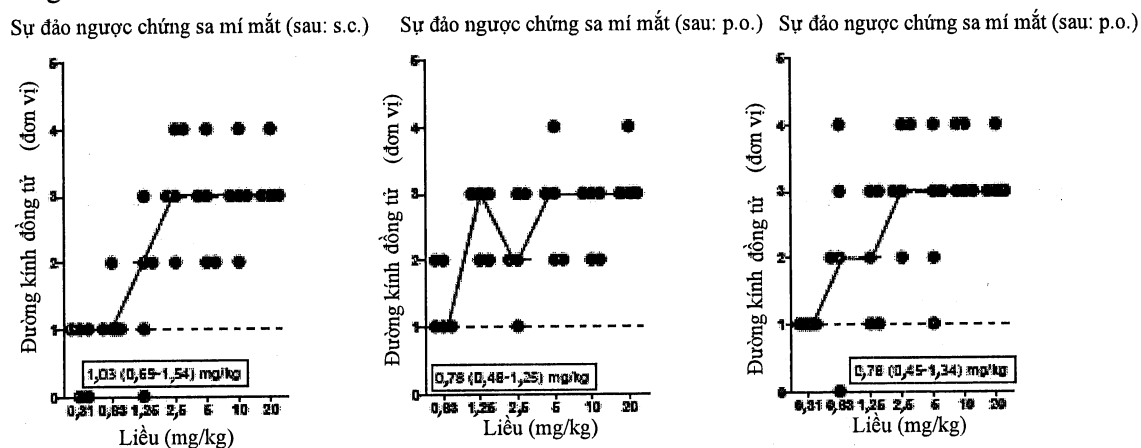


Fig. 3c

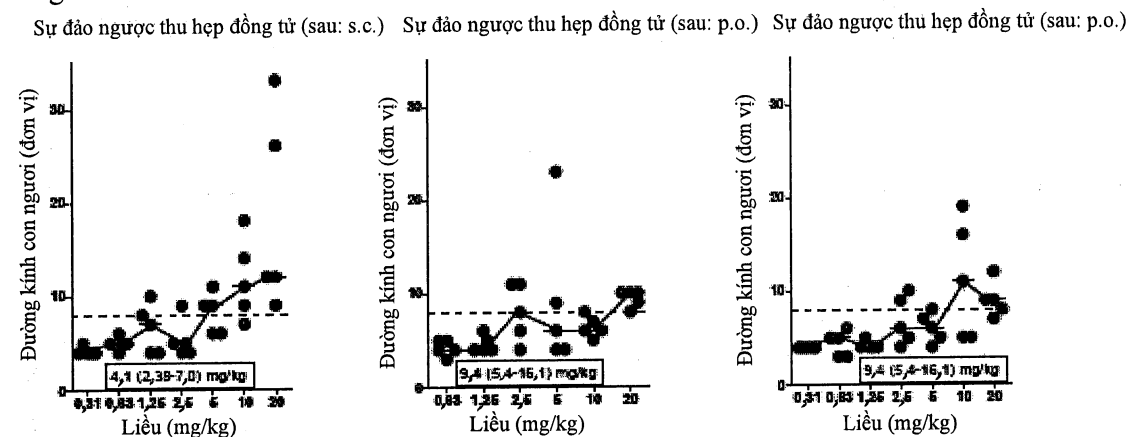


Fig. 3d

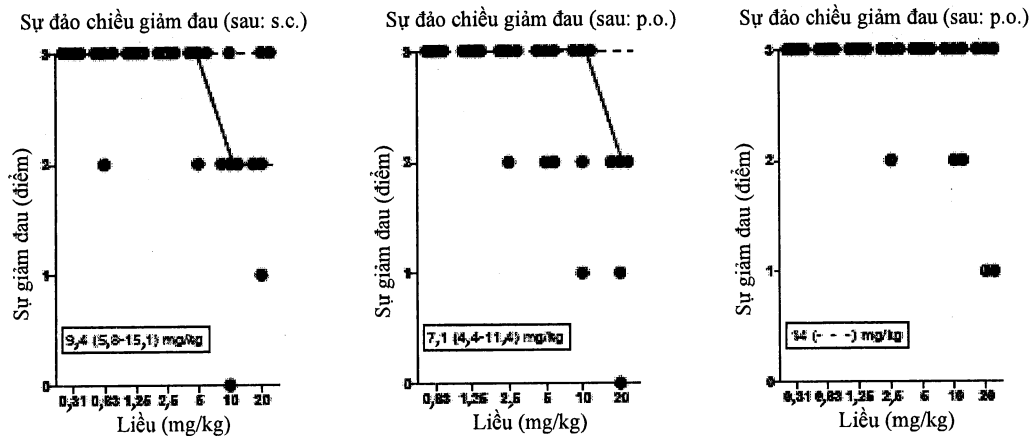


Fig. 4a



Fig. 4b

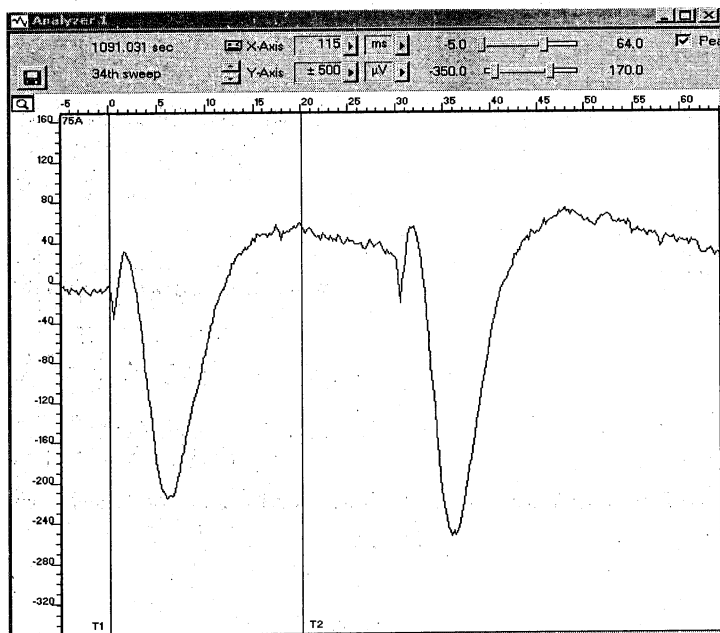


Fig. 5a

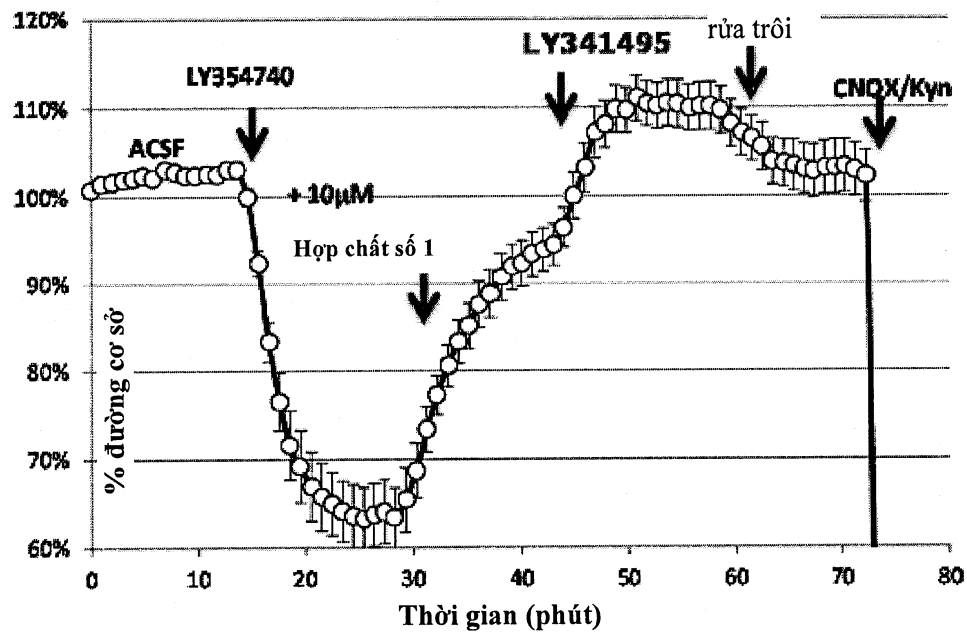
Giá trị đỉnh trung bình $\pm$ SEM

Fig. 5b

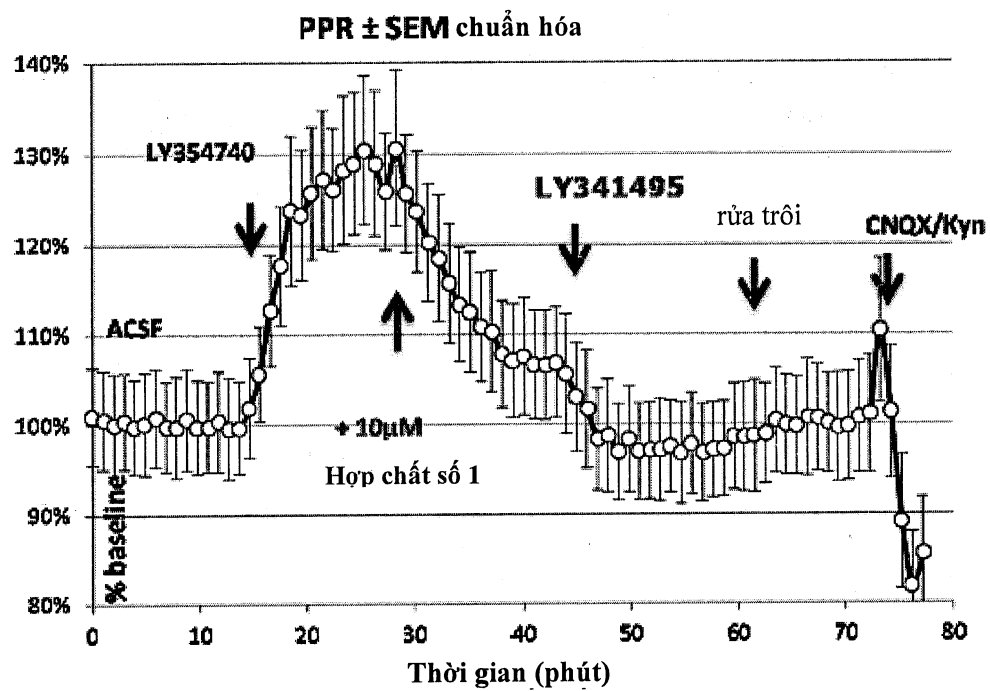


Fig. 6a

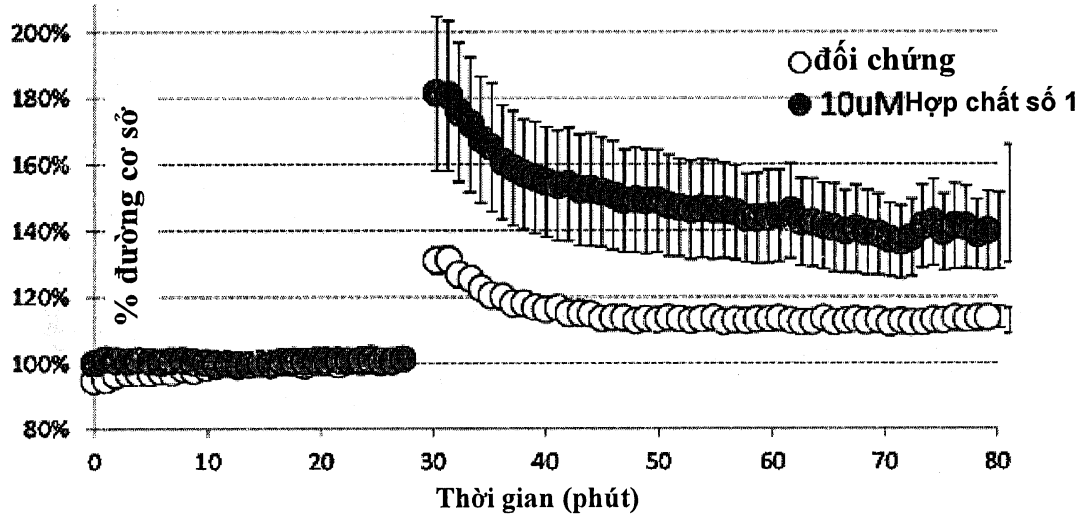
Giá trị đỉnh trung bình $\pm$ SEM

Fig. 6b

