

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazinon, hoặc muối được dụng của nó, có sự điều biến dị lập thể âm đối với thụ thể hướng chuyển hóa glutamat (mGlu) nhóm II, và chế phẩm ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh có liên quan đến thụ thể hướng chuyển hóa glutamat nhóm phụ 2 (mGluR2) và/hoặc thụ thể hướng chuyển hóa glutamat nhóm phụ 3 (mGluR3), chứa hợp chất theo sáng chế làm thành phần hoạt tính.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Glutamat là chất dẫn truyền thần kinh kích thích chính trong hệ thần kinh trung ương, và hoạt động trên thụ thể kênh ion (tức là, N-metyl-D-aspartat (NMDA) thụ thể glutamat, thụ thể axit α -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazolpropionic (AMPA), và thụ thể kainat) và thụ thể bắt cặp với G protein (GPCR) ví dụ thụ thể glutamat hướng chuyển hóa (thụ thể mGlu). Thụ thể mGlu được phân loại là lớp C của GPCR, và có vị trí gắn phối tử chỉnh hình lớn ngoại bào bên cạnh bảy miền xuyên màng (TMD) phổ biến với GPCR. Thụ thể mGlu có tính tương đồng cao trong vị trí gắn phối tử chỉnh hình, và nó được coi là khó phát triển phối tử chỉnh hình chọn lọc phân nhóm. Chất điều biến dị lập thể thể hiện tính chọn lọc của phân nhóm bằng cách liên kết với TMD (Tài liệu phi sáng chế 1 đến 3).

Thụ thể mGlu bao gồm 8 phân nhóm 1 đến 8 (mGluR1 đến 8), và được phân loại thành Nhóm I (mGluR1, mGluR5), Nhóm II (mGluR2, mGluR3), và Nhóm III (mGluR4, mGluR6, mGluR7, mGluR8) trên cơ sở tính tương đồng, hệ thống tín hiệu được liên hợp, và đặc tính dược lý. Thụ thể mGlu nhóm II (mGluR2, mGluR3) chủ yếu biểu hiện trong nơ-ron gửi, và điều chỉnh tiêu cực giải phóng glutamat. Do đó, được báo cáo là chất điều biến dị lập thể âm (NAM) thụ thể mGlu2/3 có khả năng chống trầm cảm (Tài liệu phi sáng chế 4) và tăng cường chức năng nhận thức (Tài liệu

phi sáng chế 5).

Gần đây, hợp chất mà đóng vai trò làm NAM thụ thể mGlu2/3 được báo cáo trong tài liệu sáng chế 1 đến 7. Tuy nhiên, những tài liệu sáng chế này không bộc lộ hoặc chỉ ra hợp chất có công thức (1) như được mô tả dưới đây.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 2014/195311

Tài liệu sáng chế 2: WO 2016/016380

Tài liệu sáng chế 3: WO 2016/016381

Tài liệu sáng chế 4: WO 2016/016382

Tài liệu sáng chế 5: WO 2016/016383

Tài liệu sáng chế 6: WO 2016/016395

Tài liệu sáng chế 7: WO 2016/087487

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Hemstapat et al, Pharmacology và Experimental Therapeutics, 2007, 322, 254-264

Tài liệu phi sáng chế 2: Lungstrom et al, British Journal of Pharmacology, 2011, 164, 521-537

Tài liệu phi sáng chế 3: Dore et al, Nature, 2014, 511, 557-562

Tài liệu phi sáng chế 4: Chaki et al, Neuropharmacology, 2013, 66, 40-52

Tài liệu phi sáng chế 5: Higgins et al, Neuropharmacology, 2004, 46, 907-917

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần được sáng chế giải quyết

Vấn đề được sáng chế giải quyết bằng cách tìm ra hợp chất mới có sự điều biến dị lập thể âm đối với thụ thể mGlu nhóm II, và đề xuất chế phẩm ngăn ngừa và/hoặc điều trị hữu ích trong việc điều trị bệnh có liên quan đến thụ thể mGlu nhóm II (tức là, thụ thể hướng chuyển hóa glutamat nhóm phụ 2 (mGluR2) và/hoặc thụ thể hướng chuyển hóa glutamat nhóm phụ 3 (mGluR3)).

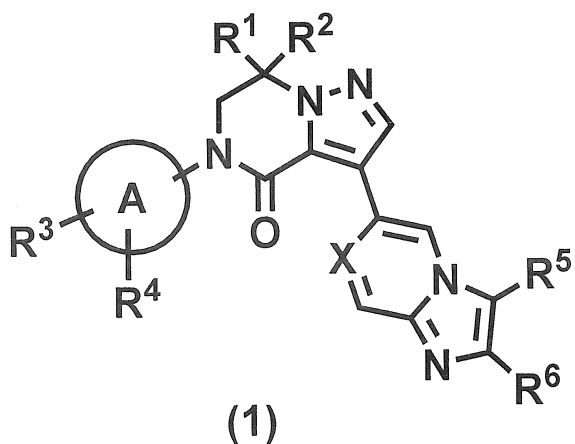
Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã giải quyết vấn đề bằng cách tìm ra hợp chất có công thức (1) như được mô tả dưới đây, hoặc muối được dụng của nó, cũng dùng để chỉ "hợp chất theo sáng chế" dưới đây, và hoàn thành sáng chế.

Sáng chế bao gồm các phương án sau đây.

[Mục 1]

Hợp chất có công thức (1):



hoặc muối được dụng của nó,

trong đó mỗi R¹ và R² độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, xyano, C₁₋₄ alkyl, hoặc nhóm carbocyclyl no C₃₋₆, trong đó mỗi alkyl và nhóm carbocyclyl no này là độc lập và có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C₁₋₄ alkoxy, hoặc

thay vào đó, R¹ và R² có thể cùng kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết cùng để tạo thành nhóm carbocyclyl no C₃₋₄, trong đó nhóm carbocyclyl no có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C₁₋₄ alkoxy;

vòng A là nhóm carbocyclyl thơm C₆₋₁₀, nhóm dị vòng no có 4 đến 10 cạnh, hoặc nhóm dị vòng thơm có 5 đến 10 cạnh;

mỗi R³ và R⁴ độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, xyano, hydroxy, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₂₋₄ alkenyl, nhóm dị vòng no có 4 đến 6 cạnh, hoặc nhóm dị vòng thơm có 5 đến 6 cạnh (trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkylthio, nhóm

dị vòng no, và nhóm dị vòng thơm là độc lập và có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau), nhóm carbocyclyl no C₃₋₆, hoặc xycloalkoxy C₃₋₆, trong đó mỗi nhóm carbocyclyl no và xycloalkoxy là độc lập và có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và C₁₋₄ alkyl;

mỗi R⁵ và R⁶ độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, xyano, hydroxy, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkylthio, nhóm dị vòng no có 4 đến 6 cạnh (trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkylthio, và nhóm dị vòng no là độc lập và có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau), C₃₋₆ xycloalkoxy, nhóm carbocyclyl no C₃₋₆ (trong đó mỗi xycloalkoxy và nhóm carbocyclyl no là độc lập và có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, C₁₋₄ alkyl, và C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau), -NR^aR^b, -NR^d-C(O)-R^c, -NR^d-C(O)-OR^c, -NR^d-C(O)-NR^aR^b, -NR^d-SO₂-R^c, -CH₂-C(O)-NR^aR^b, -C(O)-R^d, -C(O)-OR^d, hoặc -C(O)-NR^aR^b;

mỗi R^a và R^b là độc lập và mỗi R^a hoặc R^b khi NR^aR^b tồn tại ở dạng số nhiều là độc lập, và chúng là nguyên tử hydro, C₁₋₄ alkyl (trong đó mỗi alkyl là độc lập và có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C₁₋₄ alkoxy), nhóm carbocyclyl no C₃₋₆, hoặc nhóm dị vòng no có 4 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nhóm carbocyclyl no và nhóm dị vòng no là độc lập và có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, C₁₋₄ alkyl, và C₁₋₄ alkoxy, hoặc

thay vào đó, R^a và R^b có thể cùng kết hợp với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết cùng để tạo thành nhóm dị vòng no chứa nitơ có 4 đến 6 cạnh, trong đó nhóm dị vòng no chứa nitơ có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác

nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, C₁₋₄ alkyl, và C₁₋₄ alkoxy;

R^c, mà mỗi R^c là độc lập tồn tại ở dạng số nhiều, là C₁₋₄ alkyl, nhóm carbocyclyl no C₃₋₆, hoặc nhóm dị vòng no có 4 đến 6 cạnh, trong đó mỗi alkyl, nhóm carbocyclyl no, và nhóm dị vòng no là độc lập và có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C₁₋₄ alkoxy;

R^d, mà mỗi R^d là độc lập tồn tại ở dạng số nhiều, là nguyên tử hydro, C₁₋₄ alkyl, nhóm carbocyclyl no C₃₋₆, hoặc nhóm dị vòng no có 4 đến 6 cạnh, trong đó mỗi alkyl, nhóm carbocyclyl no, và nhóm dị vòng no là độc lập và có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C₁₋₄ alkoxy;

X là nguyên tử nitơ hoặc -CR^e-; và

R^e là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, xyano, C₁₋₆ alkyl, hoặc C₁₋₆ alkoxy, trong đó alkyl và alkoxy có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau.

[Mục 2]

Hợp chất theo mục 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R¹ và R² độc lập là nguyên tử hydro hoặc C₁₋₄ alkyl, trong đó alkyl có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C₁₋₄ alkoxy, hoặc thay vào đó, R¹ và R² kết hợp cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết cùng để tạo thành vòng xyclopropan hoặc vòng xyclobutan.

[Mục 3]

Hợp chất theo mục 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó vòng A là benzen, naphtalen, pyridin, pyrimidin, pyrazin, thiophen, thiazol, isothiazol, oxazol, isoxazol, quinolin, isoquinolin, benzothiophen, benzofuran, indolizin, imidazopyridin, 1,3-benzodioxol, chroman, 2,3-dihydrobenzofuran, 1,3-dihydroisobenzofuran, 2,3-

dihydro-1H-inden, hoặc 2,3-dihydro-1H-inden-1-on.

[Mục 4]

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^3 và R^4 độc lập là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử halogen,
- (3) xyano,
- (4) hydroxy,
- (5) C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau,
- (6) C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau,
- (7) C_{3-6} xycloalkoxy, trong đó xycloalkoxy có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl và nguyên tử halogen, hoặc
- (8) C_{1-4} alkylthio tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau.

[Mục 5]

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 4, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^5 và R^6 độc lập là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử halogen,
- (3) xyano,
- (4) hydroxy,
- (5) C_{1-4} alkyl, trong đó alkyl có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau,
- (6) C_{1-4} alkoxy, trong đó alkoxy có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế

giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau,

(7) nhóm dị vòng no có 4 đến 6 cạnh, trong đó nhóm dị vòng no có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau, hoặc

(8) -NR^aR^b, -NR^d-C(O)-R^c, -NR^d-C(O)-OR^c, -NR^d-C(O)-NR^aR^b, -NR^d-SO₂-R^c, -CH₂-C(O)-NR^aR^b, -C(O)-R^d, -C(O)-OR^d, hoặc -C(O)-NR^aR^b.

[Mục 6]

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^a và R^b là độc lập và mỗi R^a hoặc R^b khi NR^aR^b tồn tại ở dạng số nhiều là độc lập, và chúng là nguyên tử hydro hoặc C₁₋₄ alkyl, trong đó mỗi alkyl là độc lập và có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C₁₋₄ alkoxy, hoặc thay vào đó, R^a và R^b kết hợp cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết cùng để tạo thành nhóm dị vòng no chứa nitơ có 4 đến 6 cạnh, trong đó nhóm dị vòng no chứa nitơ có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, C₁₋₄ alkyl, và C₁₋₄ alkoxy.

[Mục 7]

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^c, khi mỗi R^c độc lập tồn tại ở dạng số nhiều, là C₁₋₄ alkyl hoặc nhóm carbocyclyl no C₃₋₆, trong đó mỗi alkyl và nhóm carbocyclyl no này là độc lập và có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C₁₋₄ alkoxy.

[Mục 8]

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 7, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^d, khi mỗi R^d độc lập tồn tại ở dạng số nhiều, là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) C₁₋₄ alkyl, trong đó alkyl có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C₁₋₄ alkoxy, hoặc
- (3) nhóm carbocyclyl no C₃₋₆, trong đó nhóm carbocyclyl no có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C₁₋₄ alkoxy.

[Mục 9]

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^e là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử halogen, hoặc
- (3) C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau.

[Mục 10]

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1, 3 đến 9, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R¹ và R² độc lập là nguyên tử hydro, methyl, ethyl, isopropyl, xyclopropyl, metoxymethyl, hydroxymethyl, diflometyl, hoặc triflometyl, hoặc thay vào đó, R¹ và R² kết hợp cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết cùng để tạo thành vòng xyclopropan hoặc vòng xyclobutan.

[Mục 11]

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 10, hoặc muối được dụng của nó, trong đó vòng A là benzen, thiophen, pyridin, quinolin, hoặc 1,3-benzodioxol.

[Mục 12]

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R³ và R⁴ độc lập là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử halogen,

(3) xyano,

(4) C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau, hoặc

(5) C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau.

[Mục 13]

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 12, hoặc muối được dùng của nó, trong đó R^c , khi mỗi R^c độc lập tồn tại ở dạng số nhiều, là C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau.

[Mục 14]

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 13, hoặc muối được dùng của nó, trong đó R^d , khi mỗi R^d độc lập tồn tại ở dạng số nhiều, là nguyên tử hydro hoặc C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau.

[Mục 15]

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 14, hoặc muối được dùng của nó, trong đó mỗi R^5 và R^6 độc lập là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen,

(3) xyano,

(4) hydroxy,

(5) C_{1-4} alkyl, trong đó alkyl có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau,

(6) C_{1-4} alkoxy, trong đó alkoxy có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau,

(7) nhóm dị vòng no có 4 đến 6 cạnh, trong đó nhóm dị vòng no có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau, hoặc

(8) -NR^aR^b.

[Mục 16]

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 15, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^a và R^b là độc lập và mỗi R^a hoặc R^b khi NR^aR^b tồn tại ở dạng số nhiều là độc lập, và chúng là nguyên tử hydro hoặc C₁₋₄ alkyl, trong đó alkyl có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C₁₋₄ alkoxy.

[Mục 17]

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 16, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^e là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử flo, hoặc
- (3) C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau.

[Mục 18]

Hợp chất theo mục 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R¹ là metyl;
 R² là nguyên tử hydro;
 gốc 6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on có cấu tạo hình S ở vị trí thứ 7;
 vòng A là benzen;
 mỗi R³ và R⁴ độc lập là nguyên tử hydro, flo, clo, diflometyl, triflometyl, hoặc diflometoxy;
 mỗi R⁵ và R⁶ độc lập là nguyên tử hydro hoặc -NH₂; và
 X là nguyên tử nitơ hoặc -CH-.

[Mục 19]

Hợp chất theo mục 1, hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ các hợp chất sau:

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

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

Ví dụ 3: (7S)-3-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-5-[3-clo-4-flophenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

Ví dụ 4: (7S)-5-[4-(diflometyl)phenyl]-3-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

Ví dụ 5: (7S)-5-(4-clo-3-flophenyl)-3-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

Ví dụ 6: (7S)-5-(4-clophenyl)-3-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

Ví dụ 9: (7S)-5-[4-(diflometoxy)phenyl]-3-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on; và

Ví dụ 11: (7S)-3-(3-aminoimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on.

[Mục 20]

Hợp chất theo mục 1, hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ các hợp chất sau:

Ví dụ 13: (7S)-3-(3-floimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

Ví dụ 14: (7S)-7-metyl-3-(3-metylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

Ví dụ 15: (7S)-3-(3-etylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on; và

Ví dụ 16: (7S)-7-metyl-3-(3-propylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on.

[Mục 21]

Hợp chất theo mục 1, hoặc muối hydroclorua hoặc phosphat của nó, được chọn từ các hợp chất sau:

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

Ví dụ 3: (7S)-3-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-5-[3-clo-4-flophenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on;

Ví dụ 13: (7S)-3-(3-floimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on; và

Ví dụ 14: (7S)-7-metyl-3-(3-metylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on.

[Mục 22]

Dược phẩm chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 21, hoặc muối dược dụng của nó.

[Mục 23]

Chế phẩm điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh có liên quan đến thụ thể mGlu nhóm II, chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 21, hoặc muối dược dụng của nó, làm thành phần hoạt tính.

[Mục 24]

Chế phẩm điều trị và/hoặc ngăn ngừa theo mục 23, trong đó thụ thể mGlu nhóm II là thụ thể hướng chuyển hóa glutamat nhóm phụ 2 (mGluR2).

[Mục 25]

Chế phẩm điều trị và/hoặc ngăn ngừa theo mục 23 hoặc 24, trong đó bệnh có liên quan đến thụ thể mGlu nhóm II là bệnh tâm thần hoặc bệnh thoái hóa thần kinh.

[Mục 26]

Chế phẩm điều trị và/hoặc ngăn ngừa theo mục 25, trong đó bệnh tâm thần hoặc

bệnh thoái hóa thần kinh là rối loạn trầm cảm chính, rối loạn trầm cảm, rối loạn lưỡng cực và liên quan, rối loạn lo âu, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn căng thẳng cấp tính, bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn phổ tự kỷ, bệnh Alzheimer, suy giảm nhận thức, bệnh sa sút trí tuệ, lệ thuộc thuốc, béo phì, co giật, run, đau, hoặc rối loạn giấc ngủ.

[Mục 27]

Sử dụng hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 21, hoặc muối được dụng của nó, trong việc sản xuất chế phẩm điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh có liên quan đến thụ thể mGlu nhóm II.

[Mục 28]

Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 21, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong việc điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh có liên quan đến thụ thể mGlu nhóm II.

[Mục 29]

Phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh có liên quan đến thụ thể mGlu nhóm II, phương pháp này bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 21, hoặc muối được dụng của nó, cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị.

[Mục 30]

Thuốc hỗn hợp bao gồm thuốc chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 21, hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều thuốc được chọn từ chất điều trị rối loạn trầm cảm chính, rối loạn trầm cảm, rối loạn lưỡng cực và liên quan, rối loạn lo âu, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn căng thẳng cấp tính, bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn phổ tự kỷ, bệnh Alzheimer, suy giảm nhận thức, bệnh sa sút trí tuệ, lệ thuộc thuốc, béo phì, co giật, run, đau, hoặc rối loạn giấc ngủ.

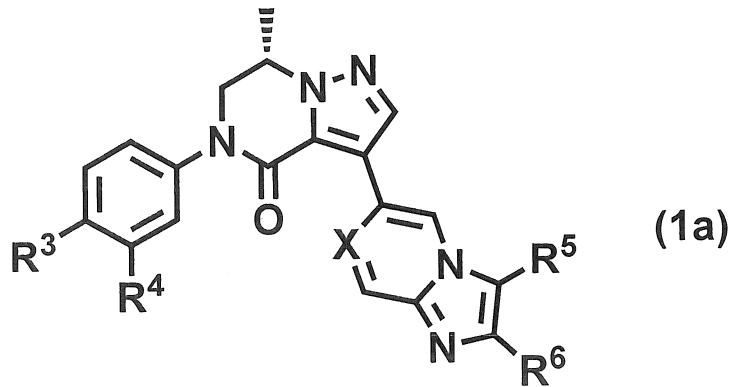
[Mục 31]

Thuốc điều trị bệnh tâm thần hoặc bệnh thoái hóa thần kinh, chứa hợp chất theo

mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 21, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều thuốc chống loạn thần.

[Mục 32]

Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (1a):



hoặc muối được dụng của nó,

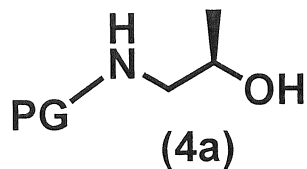
trong đó mỗi R³ và R⁴ độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, C₁₋₆ alkyl, hoặc C₁₋₄ alkoxy, trong đó mỗi alkyl và alkoxy là độc lập và có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R⁵ và R⁶ độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, C₁₋₆ alkyl, hoặc -NH₂; và

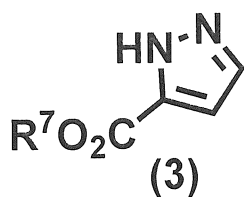
X là nguyên tử nito hoặc -CH-,

trong đó phương pháp này bao gồm các bước sau:

(bước A1) phản ứng giữa hợp chất có công thức (4a):

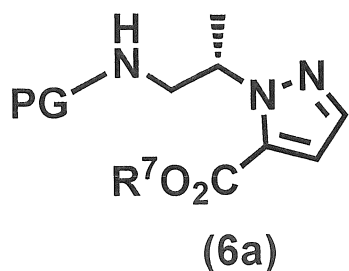


trong đó PG là nhóm bảo vệ như nhóm tert-butoxycarbonyl và nhóm benzyloxycarbonyl, và hợp chất có công thức (3):



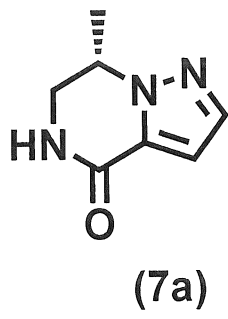
trong đó R^7 là methyl hoặc etyl,

trong điều kiện Mitsunobu để tạo ra hợp chất có công thức (6a):

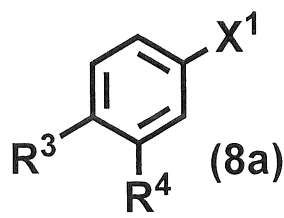


trong đó PG và R^7 là như được định nghĩa như trong mục này;

(bước A2) đóng vòng hợp chất có công thức (6a) với sự có mặt của axit hoặc bazơ để tạo hợp chất có công thức (7a):

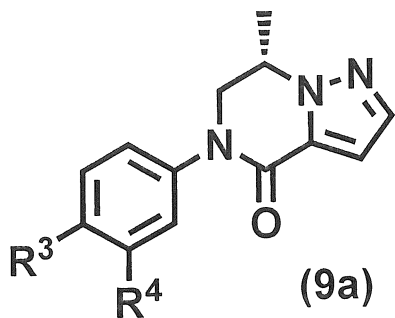


(bước A3) ghép đôi hợp chất có công thức (7a) và hợp chất có công thức (8a):



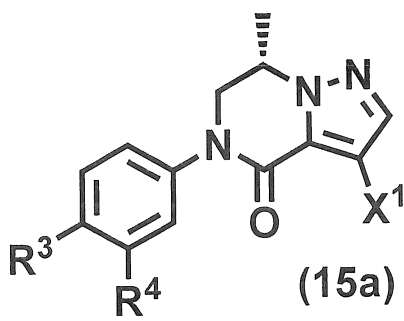
trong đó R^3 và R^4 là như được định nghĩa như trong mục này, và X^1 là iốt, brom, hoặc clo,

với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển hóa để tạo hợp chất có công thức (9a):



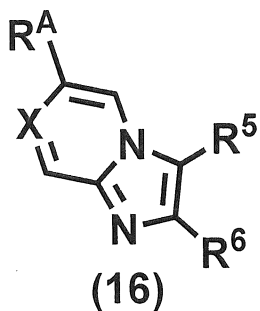
trong đó R^3 và R^4 là như được định nghĩa như trong mục này;

(bước A4) phản ứng hợp chất có công thức (9a) với sự có mặt của chất halogen hóa để tạo hợp chất có công thức (15a):



trong đó R^3 , R^4 , và X^1 là như được định nghĩa như trong mục này; và

(bước A5) ghép đôi hợp chất có công thức (15a) và hợp chất có công thức (16):



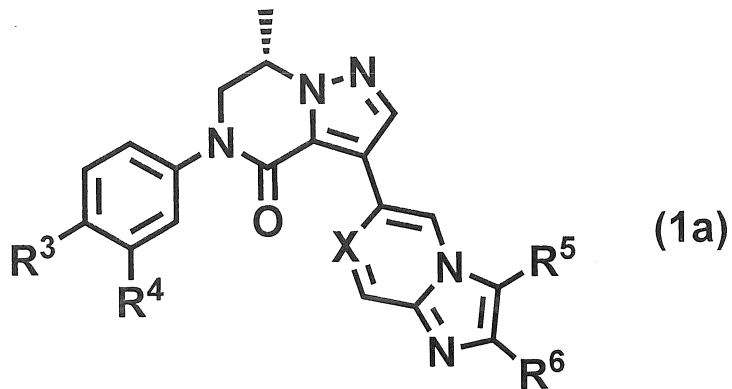
hoặc muối của nó,

trong đó R^5 , R^6 , và X là như được định nghĩa trong mục này, và R^A là boronic axit hoặc este của boronic axit,

với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển hóa để tạo hợp chất có công thức (1a) hoặc muối được dụng của nó.

[Mục 33]

Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (1a):



hoặc muối được dụng của nó,

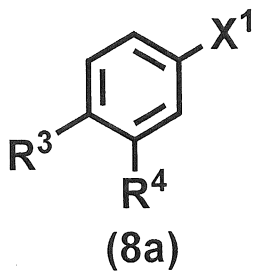
trong đó mỗi R^3 và R^4 độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-4} alkoxy, trong đó mỗi alkyl và alkoxy là độc lập và có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^5 và R^6 độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, C_{1-6} alkyl, hoặc $-NH_2$; và

X là nguyên tử nitơ hoặc $-CH-$,

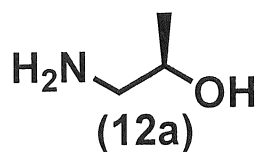
trong đó phương pháp này bao gồm các bước sau:

(bước B1) ghép đôi hợp chất có công thức (8a):



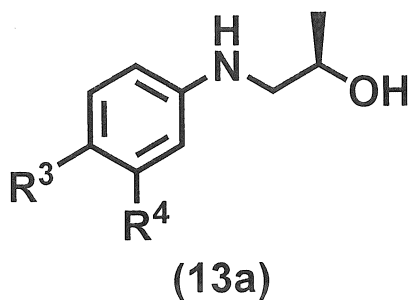
trong đó R^3 và R^4 là như được định nghĩa như trong mục này, và X^1 là iốt, brom, hoặc clo,

với hợp chất có công thức (12a):



hoặc muối của nó,

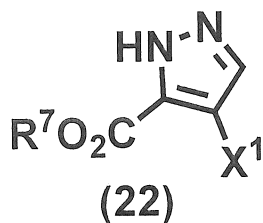
với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển hóa để tạo hợp chất có công thức (13a):



hoặc muối của nó,

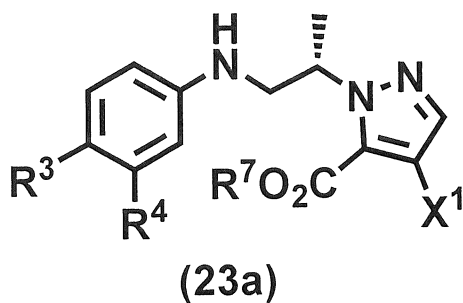
trong đó R^3 và R^4 là như được định nghĩa như trong mục này;

(bước B2) phản ứng hợp chất có công thức (13a), hoặc muối của nó, và hợp chất có công thức (22):



hoặc muối của nó,

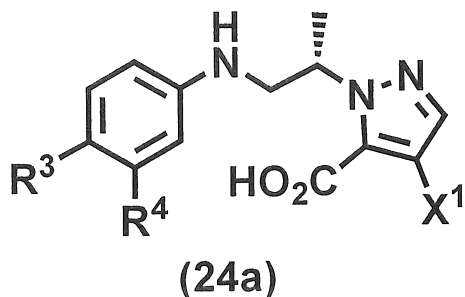
trong đó X^1 là như được định nghĩa như trong mục này, và R^7 là methyl hoặc ethyl, trong điều kiện Mitsunobu để tạo ra hợp chất có công thức (23a):



hoặc muối của nó,

trong đó R^3 , R^4 , R^7 , và X^1 là như được định nghĩa như trong mục này;

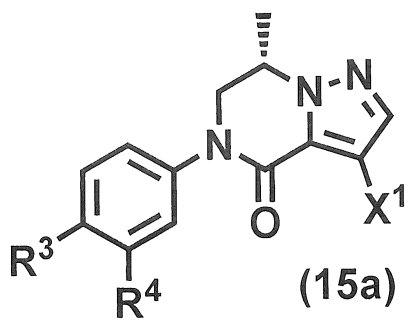
(bước B3) thủy phân hợp chất có công thức (23a), hoặc muối của nó, với sự có mặt của axit hoặc bazơ để tạo hợp chất có công thức (24a):



hoặc muối của nó,

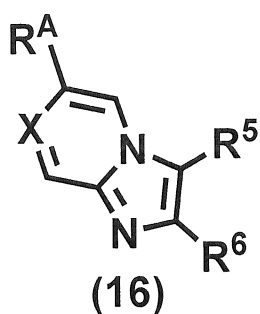
trong đó R^3 , R^4 , và X^1 là như được định nghĩa như trong mục này;

(bước B4) đóng vòng hợp chất có công thức (24a), hoặc muối của nó, với sự có mặt của axit hoặc bazơ để tạo hợp chất có công thức (15a):



trong đó R^3 , R^4 , và X^1 là như được định nghĩa như trong mục này; và

(bước B5) ghép đôi hợp chất có công thức (15a) và hợp chất có công thức (16):



hoặc muối của nó,

trong đó R^5 , R^6 , và X là như được định nghĩa như trong mục này, và R^A là boronic axit hoặc este của boronic axit,

với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển hóa để tạo hợp chất có công thức (1a), hoặc muối được dùng của nó;

trong đó bước B3 và bước B4 có thể được thay thế bằng một bước duy nhất trong bước B6 dưới đây:

(bước B6) đóng vòng hợp chất có công thức (23a), hoặc muối của nó, với sự có mặt của axit hoặc bazơ để tạo hợp chất có công thức (15a).

[Mục 34]

(7S)-3-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on ở dạng tinh thể (Tinh thể dạng I), có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ 2θ (°): $4,5 \pm 0,2$, $8,5 \pm 0,2$, $8,9 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $13,4 \pm 0,2$, và $16,9 \pm 0,2$, được đo bằng nhiễu xạ bột tia X.

[Mục 35]

Muối hydroclorua của (7S)-3-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on ở dạng tinh thể (Tinh thể dạng II) có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ 2θ (°): $5,7 \pm 0,2$, $8,7 \pm 0,2$, $9,5 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, và $15,3 \pm 0,2$, được đo bằng nhiễu xạ bột tia X.

[Mục 36]

2,5 muối phosphat của (7S)-3-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on ở dạng tinh thể (Tinh thể dạng III) có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ 2θ (°): $6,1 \pm 0,2$, $8,9 \pm 0,2$, $9,8 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $13,4 \pm 0,2$, và $13,7 \pm 0,2$, được đo bằng nhiễu xạ bột tia X.

Hiệu quả của sáng chế

Hợp chất theo sáng chế thể hiện sự điều biến dị lập thể âm đối với thụ thể hướng chuyển hóa glutamat (mGlu) nhóm II. Do đó, hợp chất theo sáng chế là hữu ích làm chế phẩm điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh có liên quan đến thụ thể mGlu nhóm II (tức là, thụ thể hướng chuyển hóa glutamat nhóm phụ 2 (mGluR2) và/hoặc thụ thể hướng chuyển hóa glutamat nhóm phụ 3 (mGluR3)).

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện biểu đồ mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể dạng I. Trục hoành là góc nhiễu xạ 2θ (°), trong đó trục tung là số lần đếm; sau đây, có thể áp dụng cách hiểu

tương tự cho Fig.2 và Fig.3.

Fig.2 thể hiện biểu đồ mẫu nhiều xạ bột tia X của tinh thể dạng II.

Fig.3 thể hiện biểu đồ mẫu nhiều xạ bột tia X của tinh thể dạng III.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, các thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này được giải thích.

Thuật ngữ "nhóm" nghĩa là nhóm hóa trị một. Thuật ngữ "nhóm" có thể bị bỏ qua trong bản mô tả này.

Số lượng phần tử thể trong nhóm được định nghĩa trong thuật ngữ "tùy ý được thể" hoặc "được thể" không bị giới hạn miễn là chúng có thể áp dụng. Mỗi định nghĩa của mỗi nhóm cũng có thể được áp dụng trong trường hợp mà nhóm là một phần hoặc phần tử thể của nhóm khác, trừ khi có chỉ dẫn khác.

Thuật ngữ " C_{1-4} alkyl" nghĩa là nhóm hydrocacbon béo có 1 đến 4 nguyên tử cacbon, và thuật ngữ " C_4 alkyl" nghĩa là nhóm hydrocacbon béo có 4 nguyên tử cacbon. Cách hiểu tương tự có thể áp dụng cho các số khác. Ví dụ về " C_{1-4} alkyl" bao gồm, ví dụ, methyl, ethyl, n-propyl, 1-metyletyl, n-butyl, 1,1-dimetyletyl, 1-metylpropyl, và 2-metylpropyl.

Thuật ngữ " C_{1-6} alkyl" nghĩa là nhóm hydrocacbon béo có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. " C_{1-6} alkyl" bao gồm, tốt hơn là, " C_{1-4} alkyl". Ví dụ về " C_{1-6} alkyl" bao gồm, ví dụ, 4-metylpentyl, 3-metylpentyl, 2-metylpentyl, 1-metylpentyl, và n-hexyl ngoài ví dụ về " C_{1-4} alkyl" như mô tả bên trên.

Thuật ngữ "halogen" bao gồm, ví dụ, flo, clo, brom, và iốt. Ưu tiên hơn là flo hoặc clo.

Thuật ngữ " C_{1-4} alkoxy" nghĩa là nhóm oxy được thể bằng " C_{1-4} alkyl" như mô tả bên trên. Ví dụ về " C_{1-4} alkoxy" bao gồm, ví dụ, metoxy, etoxy, n-propoxy, 1-metyletoxy, n-butoxy, 1,1-dimetyletoxy, 1-metylpropoxy, và 2-metylpropoxy. Được ưu tiên là metoxy hoặc etoxy.

Thuật ngữ " C_{1-6} alkoxy" nghĩa là nhóm oxy được thể bằng " C_{1-6} alkyl" như mô tả bên trên. " C_{1-6} alkoxy" bao gồm, tốt hơn là, " C_{1-4} alkoxy". Ví dụ về " C_{1-6} alkoxy"

bao gồm, ví dụ, n-pentyloxy, 3-metylbutoxy, 2-metylbutoxy, 2,2-dimetylpropoxy, 1-etylpropoxy, 1,1-dimetylpropoxy, n-hexyloxy, 4-metylentyloxy, 3-metylentyloxy, 2-metylentyloxy, 1-metylentyloxy, 3,3-dimetylbutoxy, 2,2-dimetylbutoxy, 1,1-dimetylbutoxy, và 1,2-dimetylbutoxy ngoài ví dụ về "C₁₋₄ alkoxy" như mô tả bên trên.

Thuật ngữ "C₃₋₆ xycloalkoxy" nghĩa là nhóm oxy được thế bằng alkyl vòng có 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về "C₃₋₆ xycloalkoxy" bao gồm, ví dụ, xyclopropoxy, xyclobutoxy, xyclopentyloxy, và xyclohexyloxy. Được ưu tiên là xyclopropoxy hoặc xyclobutoxy.

Thuật ngữ "C₁₋₄ alkylthio" nghĩa là nhóm thiol được thế bằng "C₁₋₄ alkyl" như mô tả bên trên. Ví dụ về "C₁₋₄ alkylthio" bao gồm, ví dụ, metylthio, etylthio, n-propylthio, isopropylthio, n-butylthio, isobutylthio, s-butylthio, và t-butylthio.

Thuật ngữ "C₁₋₆ alkylthio" nghĩa là nhóm thiol được thế bằng "C₁₋₆ alkyl" như mô tả bên trên. "C₁₋₆ alkylthio" bao gồm, tốt hơn là, "C₁₋₄ alkylthio". Ví dụ về "C₁₋₆ alkylthio" bao gồm, ví dụ, 1-etylpropylthio, n-pentylthio, neopentylthio, n-hexylthio, và isohexylthio ngoài ví dụ về "C₁₋₄ alkylthio" như mô tả bên trên.

Thuật ngữ "C₂₋₄ alkenyl" nghĩa là nhóm hydrocacbon béo có 2 đến 4 nguyên tử cacbon trong chuỗi và bao gồm ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Ví dụ về "C₂₋₄ alkenyl" bao gồm, ví dụ, vinyl, allyl, 1-propenyl, và 1-butenyl.

Thuật ngữ "carbocycle no C₃₋₆ " nghĩa là vòng hydrocacbon đơn no hoặc không no một phần có 3 đến 6 nguyên tử cacbon. " carbocycle no C₃₋₆" bao gồm, tốt hơn là, "carbocycle no C₃₋₄". Ví dụ về " carbocycle no C₃₋₆" bao gồm, ví dụ, xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan, xyclopropen, xyclobuten, xyclopenten, xyclohexen, và xyclohexadien. Được ưu tiên là xyclopropan hoặc xyclobutan.

Thuật ngữ "nhóm vòng cacbon no C₃₋₄" nghĩa là nhóm hóa trị một của "vòng cacbon no C₃₋₄ " trong số "vòng cacbon no C₃₋₆ " như mô tả bên trên.

Thuật ngữ "dị vòng no có 4 đến 10 cạnh" nghĩa là dị vòng no đơn vòng hoặc hai vòng bao gồm 4 đến 10 nguyên tử, bao gồm một hoặc hai dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ, và

nguyên tử lưu huỳnh, và bao gồm chất mà bao gồm liên kết không no một phần, cấu trúc bắc cầu một phần, hoặc cấu trúc xoắn một phần. Dị vòng no hai vòng bao gồm vòng ngưng tụ trong đó dị vòng no đơn vòng được ngưng tụ bằng benzen hoặc dị vòng thơm đơn vòng có 5 đến 6 cạnh. Dị vòng no có thể bao gồm một hoặc hai cacbonyl, thiocarbonyl, sulfinyl, hoặc sulfonyl để hình thành, và bao gồm nhóm xyclic ví dụ lactam, thiolactam, lacton, thiolacton, xyclic imit, xyclic carbamat, và xyclic thiocarbamat. Nguyên tử oxy của cacbonyl, sulfinyl, và sulfonyl hoặc nguyên tử lưu huỳnh của thiocarbonyl không được tính làm số lượng của 4 đến 10 cạnh (tức là, kích cỡ vòng) hoặc dị nguyên tử mà tạo vòng. "Dị vòng no có 4 đến 10 cạnh" bao gồm, tốt hơn là "dị vòng no có 4 đến 8 cạnh" một vòng hoặc hai vòng, tốt hơn nữa là "dị vòng no có 4 đến 6 cạnh" một vòng, tốt hơn nữa là "dị vòng no có 5 đến 6 cạnh" một vòng. Ví dụ về "dị vòng no có 4 đến 10 cạnh" bao gồm, ví dụ, azetidin, pyrrolidin, piperidin, piperazin, morpholin, homopiperidin, oxetan, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, 1,3-benzodioxol, và 1,3-dihydroisobenzofuran, và tốt hơn là, pyrrolidin, piperidin, piperazin, morpholin, 1,3-benzodioxol, và 1,3-dihydroisobenzofuran.

Thuật ngữ "nhóm dị vòng no có 4 đến 6 cạnh" nghĩa là nhóm hóa trị một của "dị vòng no có 4 đến 6 cạnh" trong "dị vòng no có 4 đến 10 cạnh" như mô tả bên trên. Được ưu tiên là azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, hoặc tetrahydropyranyl.

Thuật ngữ "nhóm dị vòng no chứa nitơ có 4 đến 6 cạnh" nghĩa là nhóm dị vòng no hóa trị một bao gồm ít nhất một nguyên tử nitơ trong số "dị vòng no có 4 đến 6 cạnh" như mô tả bên trên. Được ưu tiên là azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, hoặc morpholinyl.

Thuật ngữ "carbocycle thơm C₆₋₁₀" nghĩa là vòng hydrocacbon thơm một vòng hoặc hai vòng có 6 đến 10 nguyên tử cacbon. Ví dụ về "carbocycle thơm C₆₋₁₀" bao gồm, ví dụ, benzen, 1-naphtalen, và 2-naphtalen, và tốt hơn là benzen.

Thuật ngữ "dị vòng thơm có 5 đến 10 cạnh" nghĩa là dị vòng thơm một vòng hoặc hai vòng bao gồm 5 đến 10 nguyên tử, bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau

hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ, và nguyên tử lưu huỳnh. "Dị vòng thơm có 5 đến 10 cạnh" bao gồm, tốt hơn là "dị vòng thơm có 5 đến 9 cạnh" một vòng hoặc hai vòng, tốt hơn nữa là "dị vòng thơm có 5 đến 8 cạnh" một vòng, tốt hơn nữa là "dị vòng thơm có 5 đến 6 cạnh" một vòng. Ví dụ về "dị vòng thơm có 5 đến 10 cạnh" bao gồm, ví dụ, pyridin, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, triazin, thiophen, pyrol, thiazol, isothiazol, pyrazol, imidazol, furan, oxazol, isoxazol, oxadiazol, thiadiazol, triazol, tetrazol, quinolin, isoquinolin, naphthyridin, quinazolin, benzofuran, benzothiophen, indole, benzoxazol, benzoisoxazol, 1H-indazol, 2H-indazol, benzimidazol, benzoxadiazol, benzothiadiazol, indolizin, benzofurazin, thienopyrimidin, pyrazolopyridin, imidazopyridin, imidazopyrazin, pyrazolopyrimidin, triazolopyrimidin, thienothiophen, imidazothiazol, chroman, 2,3-dihydrobenzofuran, 1,3-dihydrobenzofuran, 2,3-dihydro-1H-inden, 2,3-dihydro-1H-inden-1-on, 2,3-dihydro-1H-pyrrolopyridin, 2,3-dihydro-1H-pyrrolopyridin-1-on, 1,2-dihydro-3H-pyrrolopyridin-3-on, và 5,6,7,8-tetrahydroimidazopyrazin.

"Dị vòng thơm có 5 cạnh" bao gồm, ví dụ, thiophen, pyrol, thiazol, isothiazol, pyrazol, imidazol, furan, oxazol, isoxazol, oxadiazol, thiadiazol, triazol, và tetrazol.

"Dị vòng thơm có 5 cạnh" thích hợp hơn bao gồm thiophen, thiazol, và isothiazol.

"Dị vòng thơm có 6 cạnh" bao gồm, ví dụ, pyridin, pyridazin, pyrimidin, và pyrazin. Được ưu tiên là pyridin.

Thuật ngữ "nhóm dị vòng thơm có 5 đến 6 cạnh" nghĩa là nhóm hóa trị một của "dị vòng thơm có 5 cạnh" hoặc "dị vòng thơm có 6 cạnh".

Trong hợp chất theo sáng chế có công thức (1), phương án ưu tiên của R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , vòng A, và X được thể hiện dưới đây, tuy nhiên phạm vi của sáng chế không nhằm bị giới hạn ở các phương án ưu tiên được thể hiện dưới đây, mỗi trong số chúng có thể tùy ý kết hợp.

Tốt hơn là, mỗi R^1 và R^2 độc lập là nguyên tử hydro hoặc C_{1-4} alkyl, trong đó alkyl có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử flo và C_{1-4} alkoxy. Tốt hơn nữa là, mỗi R^1 và R^2 độc lập là nguyên tử

hydro, metyl, etyl, metoxymetyl, hoặc triflometyl, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro hoặc metyl. Đặc biệt tốt hơn là, R^1 là metyl, và R^2 là nguyên tử hydro.

Tốt hơn là, mỗi R^3 và R^4 độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} alkoxy, trong đó alkyl và alkoxy có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo. Còn tốt hơn là, mỗi R^3 và R^4 độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, metyl, diflometyl, triflometyl, metoxy, diflometoxy, hoặc triflometoxy, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, diflometyl, triflometyl, hoặc diflometoxy.

Tốt hơn là, mỗi R^5 và R^6 độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, trong đó alkyl và alkoxy có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc $-NR^aR^b$. Còn tốt hơn là, mỗi R^5 và R^6 độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, metyl, etyl, propyl, metoxy, hoặc $-NR^aR^b$, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, metyl, etyl, hoặc $-NR^aR^b$. Vẫn tốt hơn là, chúng là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, metyl, hoặc $-NH_2$. Đặc biệt tốt hơn là, chúng là nguyên tử hydro hoặc $-NH_2$.

Tốt hơn là, mỗi R^a và R^b độc lập là nguyên tử hydro hoặc C_{1-4} alkyl, trong đó alkyl có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo. Còn tốt hơn là, mỗi R^a và R^b độc lập là nguyên tử hydro hoặc metyl. Còn tốt hơn là, cả hai là nguyên tử hydro.

Tốt hơn là, R^c bao gồm C_{1-4} alkyl, trong đó alkyl có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C_{1-4} alkoxy, tốt hơn nữa là metyl hoặc etyl, tốt hơn nữa là metyl.

Tốt hơn là, R^d bao gồm nguyên tử hydro và C_{1-4} alkyl, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro hoặc metyl.

Tốt hơn là, R^e bao gồm nguyên tử hydro, C_{1-4} alkyl, và nguyên tử halogen, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro.

Tốt hơn là, X bao gồm nguyên tử nitơ và $-CH-$, tốt hơn nữa là $-CH-$.

Tốt hơn là, vòng A bao gồm benzen, pyridin, thiophen, 1,3-benzodioxol, benzothiophen, benzofuran, và quinolin, tốt hơn nữa là benzen, thiophen, pyridin, hoặc

1,3-benzodioxol, tốt hơn nữa là benzen hoặc pyridin, đặc biệt tốt hơn là benzen.

Một phương án của hợp chất có công thức (1) bao gồm (A) dưới đây.

(A)

Hợp chất có công thức (1), hoặc muối được dụng của nó,

trong đó mỗi R^1 và R^2 độc lập là nguyên tử hydro hoặc metyl;

mỗi R^3 và R^4 độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} alkoxy, trong đó alkyl và alkoxy có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

mỗi R^5 và R^6 độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, metyl, ethyl, propyl, metoxy, hoặc $-NR^aR^b$;

mỗi R^a và R^b độc lập là nguyên tử hydro, hoặc C_{1-4} alkyl;

R^c là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;

X là nguyên tử nitơ hoặc $-CR^e-$; và

vòng A là benzen, thiophen, hoặc pyridin.

Phương án khác của hợp chất có công thức (1) bao gồm (B) dưới đây.

(B)

Hợp chất có công thức (1), hoặc muối được dụng của nó,

trong đó R^1 là metyl;

R^2 là nguyên tử hydro;

mỗi R^3 và R^4 độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, metyl, diflometyl, triflometyl, metoxy, diflometoxy, hoặc triflometoxy;

mỗi R^5 và R^6 độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, metyl, hoặc NH_2 ;

X là $-CH-$; và

vòng A là benzen hoặc pyridin.

Trong số các hợp chất theo sáng chế, hợp chất được ưu tiên hơn là hợp chất mà không thể hiện hoặc chỉ thể hiện ít sự ức chế dựa trên cơ chế đối với Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), và có nguy cơ thấp tạo ra tác dụng phụ đáng kể như nhiễm độc gan cũng như tương tác thuốc-thuốc.

Thuật ngữ "muối được dụng" bao gồm muối cộng axit, muối cộng bazơ, và muối của amino axit. Ví dụ, muối cộng axit bao gồm muối của axit vô cơ ví dụ hydroclorua, hydrobromua, sulfat, hydroiodua, nitrat, và phosphat và muối của axit hữu cơ ví dụ xitrat, oxalat, phtalat, fumarat, maleat, succinat, malat, axetat, format, propionat, benzoat, trifloaxetat, metansulfonat, benzensulfonat, para-toluensulfonat, và camphorsulfonat. Muối cộng bazơ bao gồm muối của bazơ vô cơ ví dụ muối natri, muối kali, muối canxi, muối magie, muối bari và muối nhôm và muối của bazơ hữu cơ ví dụ trimetylamin, trietylamin, pyridin, picolin, 2,6-lutidin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, trometamin, tris(hydroxymetyl)metylamin, tert-butylamin, xyclohexylamin, dioxyclohexylamin, và N,N-dibenzyletylamin. Muối của axit amin bao gồm muối của axit amin với axit amin bazơ hoặc axit amin axit ví dụ arginin, lysin, ornithin, asparagin axit, và glutamic axit. Thích hợp hơn bao gồm hydroclorua và phosphat, tốt hơn nữa là muối 2,5 phosphat.

Muối thích hợp của chất ban đầu và chất trung gian và muối chấp nhận được đối với dược liệu là muối không độc hại thường được sử dụng. Muối này bao gồm muối cộng axit ví dụ muối của axit hữu cơ (ví dụ, axetat, trifloaxetat, maleat, fumarat, xitrat, tartrat, metansulfonat, benzensulfonat, format, và para-toluensulfonat) và muối của axit vô cơ (ví dụ, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, sulfat, nitrat, và phosphat), muối với axit amin (ví dụ, arginin, asparagin axit, và glutamic axit), muối kim loại ví dụ muối kim loại kiềm (ví dụ, muối natri và muối kali) và muối kim loại kiềm thổ (ví dụ, muối canxi và muối magie), muối amoni, muối bazơ hữu cơ (ví dụ, muối trimetylamin, muối trietylamin, muối pyridin, muối picolin, muối dioxyclohexylamin, và muối N,N'-dibenzyletylendiamin), và muối mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tùy ý lựa chọn.

Khi thu được muối của hợp chất theo sáng chế, muối của hợp chất theo sáng chế có thể được tinh chế trực tiếp trong trường hợp hợp chất theo sáng chế thu được dưới dạng muối như vậy, ngược lại trong trường hợp hợp chất theo sáng chế thu được dưới dạng tự do, dạng tự do này có thể là hòa tan hoặc được tạo huyền phù trong dung

môi hữu cơ thích hợp, tiếp đó bổ sung axit hoặc bazơ, dẫn đến sự hình thành của loại muối tương ứng theo phương pháp thông thường.

Sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (1), hoặc muối được dụng của nó, hoặc đồng tinh thể. Đồng tinh thể này bao gồm, ví dụ, đồng tinh thể (tỉ lệ mol 1:1 đến 2,5) của hợp chất có công thức (1), hoặc muối được dụng của nó, với phân tử axit clohydric hoặc axit phosphoric. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể tồn tại ở dạng hydrat và/hoặc solvat với nhiều dung môi khác nhau (ví dụ, etanolat), và cũng bao gồm những hydrat và/hoặc solvat này.

Hợp chất theo sáng chế bao gồm những hợp chất mà có chất đồng phân quang học dựa trên tâm bất đối, chất đồng phân atropisome dựa trên sự bất đối xứng trên trục hoặc trên mặt phẳng do sự cản trở của phép quay nội phân tử gây ra, hoặc các chất đồng phân khác ví dụ chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, và chất đồng phân hình học, và tất cả các chất đồng phân có thể có, bao gồm những chất đồng phân này, và hỗn hợp của nó được bao gồm trong phạm vi sáng chế. Ngoài các chất đồng phân ở trên, bất kỳ dạng tinh thể và hỗn hợp của nó cũng bao gồm trong phạm vi sáng chế.

Cụ thể là, chất đồng phân quang học và chất đồng phân atropisome có thể thu được trong hỗn hợp có cấu trúc không gian khác nhau ví dụ hỗn hợp raxemic hoặc trong hoạt chất quang học trong trường hợp sử dụng hoạt chất quang học ban đầu hoặc chất trung gian. Raxemat của chất ban đầu, chất trung gian, hoặc sản phẩm cuối cùng tương ứng có thể về mặt vật lý hoặc hóa học được tách thành chất đối quang quang học của chúng bằng quy trình phân tách đã biết, ví dụ phương pháp dùng cột hoạt tính và kết tinh phân đoạn, ở bước thích hợp của quá trình điều chế dưới đây, nếu cần thiết. Ví dụ, trong phương pháp diastereome, hai diastereome được tạo thành từ raxemat trong phản ứng với thuốc thử phân giải quang học. Mỗi diastereome thường có các đặc tính vật lý khác nhau, và có thể được phân tách bằng phương pháp đã biết ví dụ phương pháp kết tinh phân đoạn.

Hợp chất theo sáng chế bao gồm tiền chất của hợp chất có công thức (1), hoặc muối được dụng của nó, cũng như chất đồng phân ở trên. Hợp chất theo sáng chế cũng

bao gồm hợp chất mà một phần hoặc tất cả các nguyên tử cấu thành hợp chất có công thức (1) được thay thế bằng chất đồng vị, ví dụ, các hợp chất mà nguyên tử hydro được đơteri hóa hoặc triti hóa (^2H , ^3H) và các hợp chất mà ^{12}C được thay thế bằng ^{14}C .

Thuật ngữ "tiền chất của hợp chất có công thức (1)" trong bản mô tả này nghĩa là hợp chất mà được chuyển đổi thành hợp chất có công thức (1) trong phản ứng với enzym hoặc axit gastric trong điều kiện sinh lý *in vivo*, tức là, hợp chất mà bị oxy hóa, bị khử, hoặc thủy phân bằng enzym để chuyển thành hợp chất có công thức (1), hoặc hợp chất bị thủy phân tùy vào sự thay đổi độ pH với gastric axit để chuyển thành hợp chất có công thức (1).

Điều chế hợp chất theo sáng chế

Quy trình điều chế hợp chất theo sáng chế được minh họa bằng ví dụ dưới đây, tuy nhiên sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng, ví dụ, phương pháp thể hiện trong quy trình điều chế 1 đến 12 dưới đây. Các quy trình điều chế này có thể tùy ý điều chỉnh theo kiến thức của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hóa tổng hợp hữu cơ. Các hợp chất được dùng làm chất ban đầu có thể được thế bằng muối của chúng hoặc hợp chất mà nhóm chức được bảo vệ, nếu cần thiết.

Trong quy trình điều chế như dưới đây, khi bất kỳ nhóm chức nào khác ngoài vị trí phản ứng có thể thay đổi phụ thuộc vào điều kiện phản ứng hoặc có thể không thích hợp để xử lý sau phản ứng, ngoài trường hợp sử dụng nhóm bảo vệ được đề cập rõ ràng, bất kỳ nhóm nào ngoài vị trí phản ứng có thể được bảo vệ, nếu cần thiết, sau đó khử bảo vệ sau khi hoàn thành phản ứng hoặc chuỗi phản ứng, để tạo ra sản phẩm mong muốn. Nhóm bảo vệ này bao gồm bất kỳ nhóm bảo vệ thông thường nào được mô tả trong tài liệu (ví dụ T. W. Greene và P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley và Sons, Inc., New York (1999)), và việc đưa vào và loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện bằng cách hoặc theo phương pháp thường dùng trong hóa tổng hợp hữu cơ (ví dụ, phương pháp mô tả trong tài liệu trên). Cụ thể là, nhóm bảo vệ cho amino bao gồm, ví dụ, benzyloxycarbonyl, tert-

butoxycarbonyl, acetetyl, và benzyl và nhóm bảo vệ cho hydroxy bao gồm, ví dụ, trialkylsilyl, acetetyl, và benzyl.

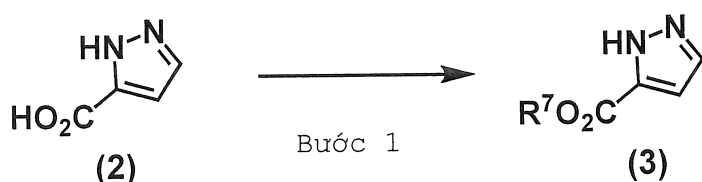
Bất kỳ chất ban đầu và chất trung gian được dùng trong mỗi quy trình điều chế dưới đây đều có sẵn trên thị trường hoặc có thể thu được và tổng hợp từ các hợp chất có sẵn trên thị trường hoặc các hợp chất đã biết bằng hoặc theo các phương pháp được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Chất ban đầu và chất trung gian này có thể được sử dụng ở dạng muối của chúng hoặc trong nhóm mà nhóm chức bất kỳ được bảo vệ, nếu cần thiết.

Bất kỳ chất trung gian và hợp chất mong muốn trong quy trình điều chế dưới đây có thể được chuyển đổi thành bất kỳ hợp chất nào khác được bao gồm trong sáng chế bằng cách tùy ý chuyển đổi bất kỳ nhóm chức nào của chúng hoặc mở rộng chuỗi bên khác nhau, đặc biệt thông qua amino, hydroxy, carbonyl, hoặc halogen, sau đó bảo vệ và khử bảo vệ như nêu trên, nếu cần thiết. Việc biến đổi các nhóm chức năng và mở rộng chuỗi bên có thể được thực hiện bằng hoặc theo các phương pháp chung thường được sử dụng (ví dụ, R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2nd Ed., John Wiley và Sons Inc., New York (1999)).

Dung môi trơ được dùng trong quy trình điều chế dưới đây nghĩa là bất kỳ dung môi nào mà không phản ứng với chất ban đầu, thuốc thử, bazơ, axit, chất xúc tác và phối tử được sử dụng trong phản ứng.

Quy trình điều chế 1

Hợp chất (3) được điều chế theo, ví dụ, quy trình dưới đây.



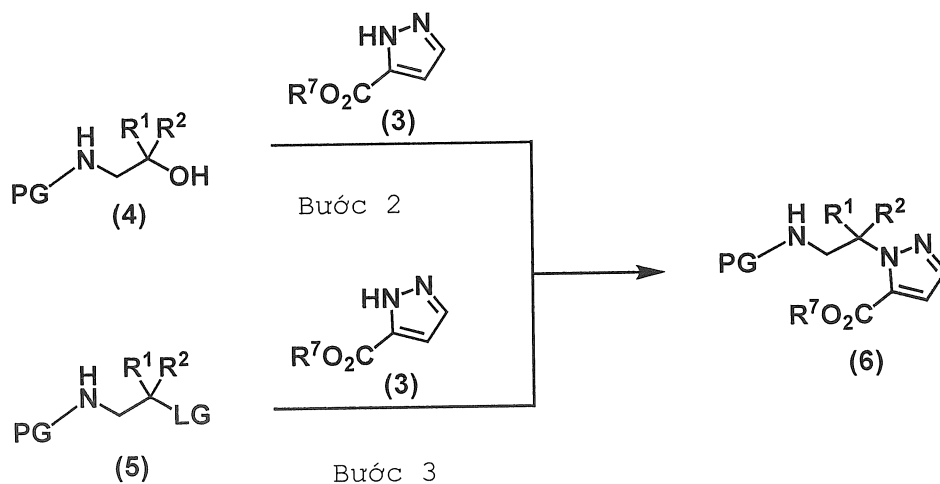
(Trong sơ đồ, R⁷ là methyl hoặc ethyl.)

Bước 1: Hợp chất (2) có thể được este hóa theo cách tương tự như các phương pháp đã biết (ví dụ, R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2nd Ed., John Wiley và Sons inc., New York (1999)) để tạo hợp chất (3). Hợp chất (2) có thể là

có bán sẵn hoặc được tổng hợp bằng phương pháp đã biết.

Quy trình điều chế 2

Hợp chất (6) được điều chế theo, ví dụ, quy trình dưới đây.



(Trong sơ đồ, R¹ và R² như được định nghĩa trong mục 1; R⁷ là metyl hoặc etyl; PG là nhóm bảo vệ (ví dụ nhóm tert-butoxycarbonyl và nhóm benzyloxycarbonyl); và LG là nhóm rời chuyển (ví dụ nguyên tử iốt, nguyên tử brom, nguyên tử clo, và nhóm sulfonyloxy được thế (ví dụ, nhóm metansulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy, và nhóm p-toluensulfonyloxy)).)

bước 2: Hợp chất (6) có thể được điều chế theo phản ứng Mitsunobu giữa hợp chất (3) và hợp chất (4) trong dung môi thích hợp bằng phương pháp thông thường. Cụ thể là, phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của triphenylphosphin hoặc tributylphosphin và thuốc thử phản ứng Mitsunobu ví dụ diethyl azodicarboxylat, diisopropyl azodicarboxylat, và N,N,N',N'-tetrametylazodicarboxamit, hoặc bằng thuốc thử xyanometylenphosphoran. Nhiệt độ phản ứng của bước này thường trong khoảng từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây. Thời gian phản ứng của bước này nằm trong khoảng từ 1 phút đến 5 ngày. Hợp chất (3) và (4) có thể có bán sẵn hoặc được tổng hợp bằng phương pháp đã biết.

Ví dụ về dung môi được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, hydrocacbon được halogen hóa ví dụ cloform và diclometan; hydrocacbon thơm ví dụ benzen và toluen; dung môi ête ví dụ tetrahydrofuran, dietyl ête, và 1,4-dioxan; và

dung môi hỗn hợp của nó.

bước 3: Hợp chất (6) cũng có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất (3) phản ứng với hợp chất (5) với sự có mặt của bazơ thích hợp trong dung môi trơ thích hợp theo phương pháp thông thường. Phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác chuyển pha thích hợp, nếu cần thiết. Nhiệt độ phản ứng của bước này thường trong khoảng từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây. Thời gian phản ứng của bước này nằm trong khoảng từ 1 phút đến 5 ngày. Hợp chất (3) và (5) có thể là có bán sẵn hoặc được tổng hợp bằng phương pháp đã biết.

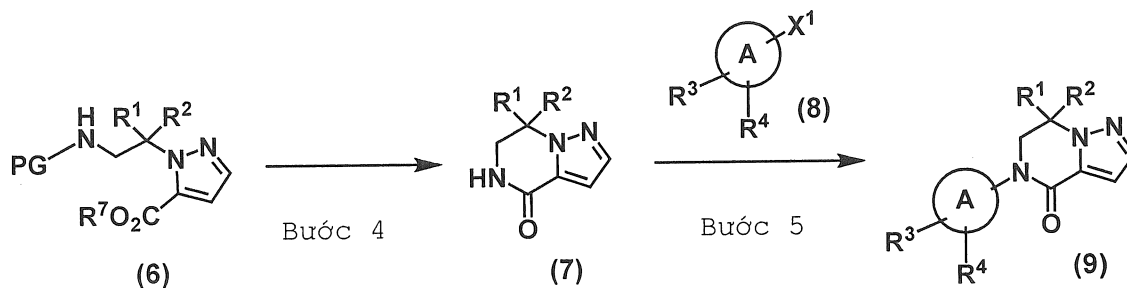
Ví dụ về bazơ được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, bazơ hữu cơ ví dụ triethylamin, N,N-diisopropyletylamin, và pyridin; bazơ vô cơ ví dụ kali cacbonat, natri cacbonat, xeri cacbonat, kali hydro cacbonat, natri hydro cacbonat, kali dihydro phosphat, dikali hydro phosphat, kali phosphat, natri dihydro phosphat, dinatri hydro phosphat, natri phosphat, kali hydroxit, natri hydroxit, và natri hydrua; và alkoxit kim loại ví dụ natri metoxit và kali tert-butoxit.

Ví dụ về chất xúc tác chuyển pha được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, tetrabutylamoni hydro sulfat.

Ví dụ về dung môi trơ được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, hydrocacbon được halogen hóa ví dụ cloform và diclometan; keton ví dụ axeton và methyl keton; hydrocacbon thơm ví dụ benzen và toluen; dung môi ête ví dụ tetrahydrofuran, diethyl ête, 1,4-dioxan, và 1,2-dimetoxyetan; rượu bậc thấp ví dụ metanol, etanol, và 2-propanol; dung môi aprotic phân cực ví dụ axetonitril, N,N-dimetylformamit, và N-metyl-2-pyrolidon; nước; và dung môi hỗn hợp của nó.

Quy trình điều chế 3

Hợp chất (9) được điều chế theo, ví dụ, quy trình dưới đây.



(Trong sơ đồ, vòng A, R¹, R², R³, và R⁴ như được định nghĩa trong mục 1; R⁷ là methyl hoặc ethyl; PG là nhóm bảo vệ ví dụ nhóm tert-butoxycarbonyl và nhóm benzyloxycarbonyl; và X¹ là iốt, brom, hoặc clo.)

bước 4: Hợp chất (7) có thể được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ chứa amin, PG, khỏi hợp chất (6) trong dung môi thích hợp bằng bất kỳ phương pháp nào đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (xem T. W. Greene và P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley và Sons, inc., New York (1999)), tiếp theo đóng vòng với sự có mặt của bazơ hoặc axit thích hợp. Trong bước này, việc loại bỏ nhóm bảo vệ và đóng vòng cũng có thể được thực hiện đồng thời trong một hệ thống phản ứng với sự có mặt của bazơ hoặc axit thích hợp trong dung môi thích hợp theo phương pháp thông thường. Nhiệt độ phản ứng của bước này thường trong khoảng từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây. Thời gian phản ứng của bước này nằm trong khoảng từ 1 phút đến 5 ngày.

Ví dụ về bazơ được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, bazơ hữu cơ ví dụ triethylamin và pyridin; bazơ vô cơ ví dụ kali cacbonat và natri cacbonat; và alkoxit kim loại ví dụ kali tert-butoxit.

Ví dụ về axit được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, axit vô cơ ví dụ clohydric axit và sulfuric axit và axit hữu cơ ví dụ axetic axit và trifloaxetic axit.

Ví dụ về dung môi được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, hydrocacbon được halogen hóa ví dụ cloform và diclometan; hydrocacbon thơm ví dụ benzen và toluen; dung môi ête ví dụ tetrahydrofuran, diethyl ête, 1,4-dioxan, và 1,2-dimetoxyetan; rượu bậc thấp ví dụ metanol, etanol, và 2-propanol; dung môi aprotic phân cực ví dụ axetonitril, N,N-dimetylformamit, và N-metyl-2-pyrrolidon; axit hữu cơ

ví dụ axetic axit; và dung môi hỗn hợp của nó.

bước 5: Hợp chất (9) có thể được điều chế trong phản ứng ghép đôi giữa hợp chất (7) và hợp chất (8) với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp thích hợp và bazơ trong dung môi trơ thích hợp theo phương pháp thông thường. Phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của phối tử thích hợp, nếu cần thiết. Nhiệt độ phản ứng của bước này thường trong khoảng từ nhiệt độ phòng tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây. Thời gian phản ứng của bước này nằm trong khoảng từ 1 phút đến 5 ngày. Hợp chất (8) có thể là có bán sẵn hoặc được tổng hợp bằng phương pháp đã biết.

Ví dụ về chất xúc tác kim loại chuyển tiếp được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, paladi (II) axetat, tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi (0), bis(tri-tert-butylphosphin)paladi (0), đồng (I) iodua, và đồng (II) oxit.

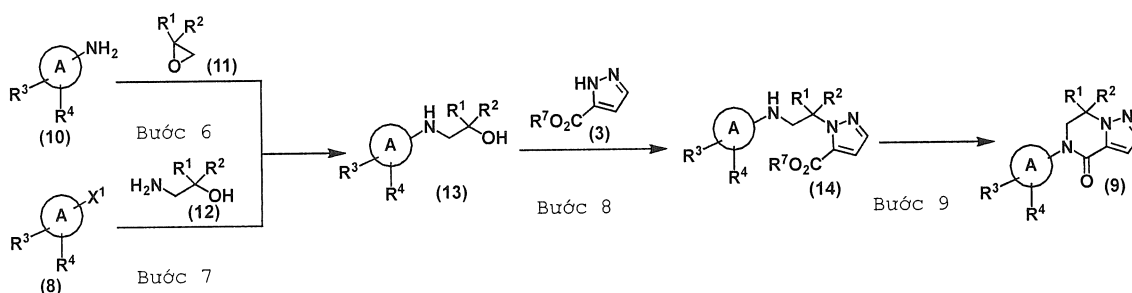
Ví dụ về phối tử được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, tri-tert-butylphosphin, 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl, 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen, và N,N'-dimetyletylendiamin.

Ví dụ về bazơ được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, alkoxit kim loại ví dụ natri tert-butoxit và bazơ vô cơ ví dụ trikali phosphat và kali cacbonat.

Ví dụ về dung môi trơ được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, hydrocacbon thơm ví dụ benzen và toluen; dung môi ête ví dụ tetrahydrofuran, dietyl ête, 1,4-dioxan, và 1,2-dimetoxyetan; dung môi aprotic phân cực ví dụ N,N-dimetylformamit và N,N-dimetylaxetamit; và dung môi hỗn hợp của nó.

Quy trình điều chế 4

Hợp chất (9) cũng được điều chế theo, ví dụ, quy trình dưới đây.



(Trong sơ đồ, vòng A, R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 như được định nghĩa trong mục 1; và R^7 và X^1 như được định nghĩa bên trên.)

bước 6: Hợp chất (13) có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất (10) và hợp chất (11) trong dung môi trơ thích hợp theo phương pháp thông thường. Phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ hoặc axit với chất phụ gia thích hợp, nếu cần, và với sự có mặt của chất xúc tác chuyển pha thích hợp. Nhiệt độ phản ứng của bước này thường trong khoảng từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây. Thời gian phản ứng của bước này nằm trong khoảng từ 1 phút đến 10 ngày. Hợp chất (10) và (11) có thể là có sẵn hoặc được tổng hợp bằng phương pháp đã biết.

Ví dụ về chất phụ gia được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, lithi bromua.

Ví dụ về bazơ được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, bazơ hữu cơ ví dụ triethylamin và pyridin; và bazơ vô cơ ví dụ kali cacbonat, natri cacbonat, kali hydroxit, và natri hydroxit.

Ví dụ về axit được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, axit vô cơ ví dụ clohydric axit và sulfuric axit và axit hữu cơ ví dụ p-toluensulfonic axit và trifloaxetic axit.

Ví dụ về dung môi trơ được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, hydrocacbon được halogen hóa ví dụ cloform và diclometan; hydrocacbon thơm ví dụ benzen và toluen; dung môi ête ví dụ tetrahydrofuran, diethyl ête, 1,4-dioxan, và 1,2-dimetoxyetan; rượu bậc thấp ví dụ metanol, etanol, và 2-propanol; dung môi aprotic phân cực ví dụ axetonitril, N,N-dimetylformamit, và N-metyl-2-pyrrolidon; và dung môi hỗn hợp của nó.

bước 7: Hợp chất (13) cũng có thể được điều chế bằng cách ghép đôi hợp chất (8) và hợp chất (12) với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp thích hợp và bazơ trong dung môi trơ thích hợp hoặc trong điều kiện không có dung môi.

Nhiệt độ phản ứng của bước này thường trong khoảng từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây. Thời gian phản ứng của bước này nằm trong khoảng từ

1 phút đến 5 ngày. Hợp chất (8) và hợp chất (12) có thể là có bán sẵn hoặc được tổng hợp bằng phương pháp đã biết.

Ví dụ về chất xúc tác kim loại chuyển tiếp được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, paladi (II) axetat, tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi (0), bis(tri-tert-butylphosphin)paladi (0), đồng (I) clorua, đồng (I) bromua, đồng (I) iodua, đồng (I) axetat, và đồng (II) oxit.

Ví dụ về bazơ được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, bazơ hữu cơ ví dụ triethylamin và pyridin; và bazơ vô cơ ví dụ kali cacbonat, natri cacbonat, xeri cacbonat, kali hydroxit, và natri hydroxit.

Ví dụ về dung môi trơ được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, hydrocacbon được halogen hóa ví dụ cloform và diclometan; hydrocacbon thơm ví dụ benzen và toluen; dung môi ête ví dụ tetrahydrofuran, diethyl ête, 1,4-dioxan, và 1,2-dimetoxyetan; rượu bậc thấp ví dụ metanol, etanol, và 2-propanol; dung môi aprotic phân cực ví dụ axetonitril, N,N-dimetylformamit, N-metyl-2-pyrrolidon, và dimethylsulfoxit; nước; và dung môi hỗn hợp của nó.

bước 8: Hợp chất (14) có thể được điều chế theo phản ứng Mitsunobu giữa hợp chất (3) và hợp chất (13) trong dung môi trơ thích hợp theo phương pháp thông thường. Cụ thể là, phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của triphenylphosphin hoặc tributylphosphin và thuốc thử phản ứng Mitsunobu ví dụ diethyl azodicarboxylat, diisopropyl azodicarboxylat, và N,N,N',N'-tetrametylazodicarboxamit, hoặc bằng thuốc thử xyanometylenphosphoran. Nhiệt độ phản ứng của bước này thường trong khoảng từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây. Thời gian phản ứng của bước này nằm trong khoảng từ 1 phút đến 5 ngày. Hợp chất (3) có thể là có bán sẵn hoặc được tổng hợp bằng phương pháp đã biết.

Ví dụ về dung môi trơ được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, hydrocacbon thơm ví dụ benzen và toluen; dung môi ête ví dụ tetrahydrofuran, diethyl ête, và 1,4-dioxan; và dung môi hỗn hợp của nó.

bước 9: Hợp chất (9) có thể được điều chế bằng cách đóng vòng hợp chất (14)

với sự có mặt của bazơ hoặc axit thích hợp trong dung môi thích hợp theo phương pháp thông thường. Nhiệt độ phản ứng của bước này thường trong khoảng từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây. Thời gian phản ứng của bước này nằm trong khoảng từ 1 phút đến 5 ngày.

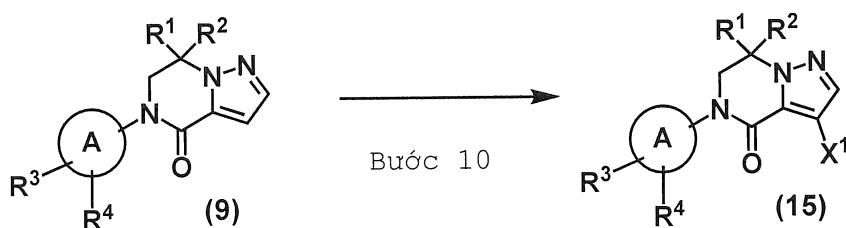
Ví dụ về bazơ được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, bazơ hữu cơ ví dụ triethylamin và pyridin; bazơ vô cơ ví dụ kali cacbonat và natri cacbonat; và alkoxit kim loại ví dụ kali tert-butoxit.

Ví dụ về axit được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, axit vô cơ ví dụ clohydric axit và sulfuric axit và axit hữu cơ ví dụ p-toluensulfonic axit monohydrat, axetic axit, và trifloaxetic axit.

Ví dụ về dung môi trơ được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, hydrocacbon được halogen hóa ví dụ cloform và diclometan; hydrocacbon thơm ví dụ benzen và toluen; dung môi ête ví dụ tetrahydrofuran, diethyl ête, 1,4-dioxan, và 1,2-dimetoxyetan; rượu bậc thấp ví dụ metanol, etanol, và 2-propanol; dung môi aprotic phân cực ví dụ axetonitril, N,N-dimetylformamit, và N-metyl-2-pyrrolidon; và dung môi hỗn hợp của nó.

Quy trình điều chế 5

Hợp chất (15) được điều chế theo, ví dụ, quy trình dưới đây.



(Trong sơ đồ, vòng A, R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 như được định nghĩa trong mục 1; và X^1 như định nghĩa bên trên.)

bước 10: Hợp chất (15) có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất (9) và chất halogen hóa thích hợp trong dung môi trơ thích hợp theo phương pháp thông thường. Phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của chất phụ gia hoặc axit thích hợp, nếu cần thiết. Nhiệt độ phản ứng của bước này thường trong khoảng từ -20°C tới

điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây. Thời gian phản ứng của bước này nằm trong khoảng từ 1 phút đến 5 ngày.

Ví dụ về chất halogen hóa được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, N-iodosuccinimit, N-bromosuccinimit, N-closuccinimit, iốt, iốt monoclorua, brom, và 1,3-diiodo-5,5-dimethylhydantoin.

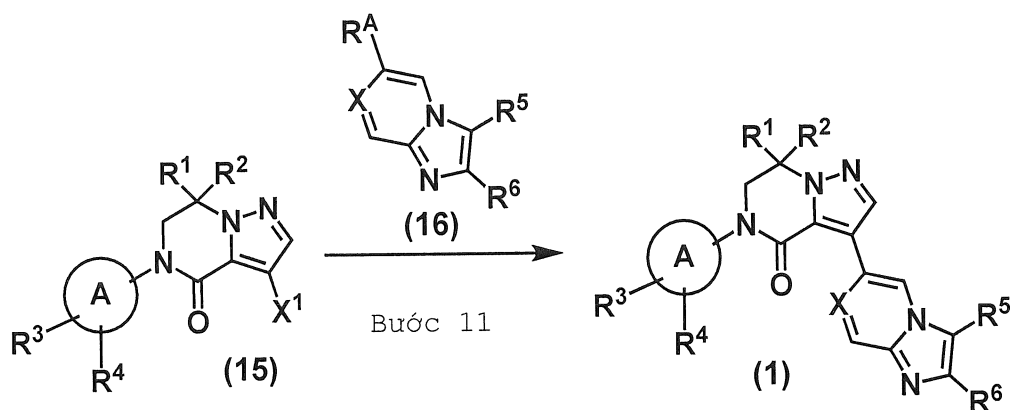
Ví dụ về chất phụ gia được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, amoni xeri (IV) nitrat, natri axetat, và iron.

Ví dụ về axit được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, clohydric axit, sulfuric axit, axetic axit, para-toluensulfonic axit, và pyridinium para-toluensulfonat.

Ví dụ về dung môi trợ được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, hydrocacbon được halogen hóa ví dụ cloform, diclometan, và cacbon tetraclorea; dung môi aprotic phân cực ví dụ N,N-dimetylformamit và etyl axetat; dung môi phân cực protic ví dụ axetic axit; và dung môi hỗn hợp của nó.

Quy trình điều chế 6

Hợp chất (1) được điều chế theo, ví dụ, quy trình dưới đây.



(Trong sơ đồ, vòng A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, và R⁶ như được định nghĩa trong mục 1; X¹ như định nghĩa bên trên; và R^A là boronic axit hoặc este của boronic axit.)

bước 11: Hợp chất (1) có thể được điều chế trong phản ứng ghép đôi giữa hợp chất (15) và hợp chất (16) với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp thích hợp và bazơ trong dung môi trợ thích hợp theo phương pháp thông thường. Bước này cũng có thể được thực hiện với sự có mặt của phối tử thích hợp, nếu cần thiết. Nhiệt độ

phản ứng của bước này thường trong khoảng từ nhiệt độ phòng tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây, tốt hơn là từ 50°C đến 150°C. Thời gian phản ứng của bước này thường trong khoảng từ 1 phút đến 5 ngày, tốt hơn là từ 1 phút đến 2 ngày. Bước này cũng có thể được thực hiện trong dưới chiếu xạ vi sóng. Hợp chất (16) có thể là có bán sẵn hoặc được tổng hợp bằng phương pháp đã biết.

Ví dụ về chất xúc tác kim loại chuyển tiếp được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0), paladi (II) axetat, paladi (II) clorua, tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi (0), diclobis(triphenylphosphin)paladi (II), sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]paladi (II) diclometan, và diclobis[di-tert-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphino]paladi (II).

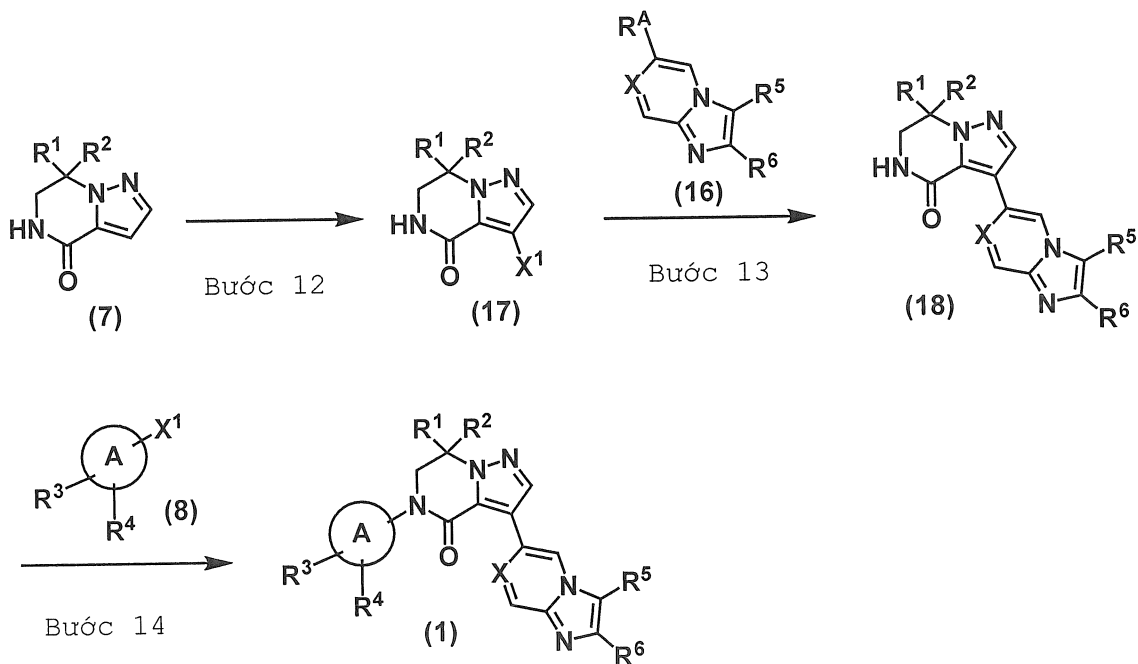
Ví dụ về bazơ được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, natri hydroxit, kali hydroxit, và kali phosphat.

Ví dụ về phối tử được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, triphenylphosphin, tri-tert-butylphosphin, 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxibiphenyl, và 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl.

Ví dụ về dung môi trơ được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, dung môi ête ví dụ tetrahydrofuran, dietyl ête, 1,4-dioxan, và 1,2-dimetoxietan; dung môi aprotic phân cực ví dụ N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrrolidon, và axetonitril; hydrocacbon thơm ví dụ benzen và toluen; nước; và dung môi hỗn hợp của nó.

Quy trình điều chế 7

Hợp chất (1) cũng được điều chế theo, ví dụ, quy trình dưới đây.



(Trong sơ đồ, vòng A, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , và R^6 như được định nghĩa trong mục 1; và X^1 và R^A như được định nghĩa bên trên.)

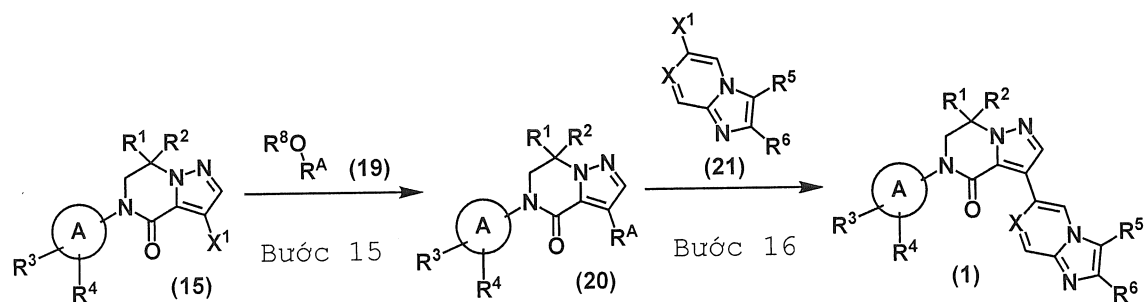
bước 12: Hợp chất (17) có thể được điều chế theo cách tương tự với bước 10 với hợp chất (7).

bước 13: Hợp chất (18) có thể được điều chế theo cách tương tự với bước 11 với hợp chất (17) và hợp chất (16).

bước 14: Hợp chất (1) có thể được điều chế theo cách tương tự với bước 5 với hợp chất (8) và hợp chất (18).

Quy trình điều chế 8

Hợp chất (1) cũng được điều chế theo, ví dụ, quy trình dưới đây.



(Trong sơ đồ, vòng A, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , và R^6 như được định nghĩa trong mục 1; X^1 và R^A như được định nghĩa bên trên; và R^8 là C_{1-4} alkyl.)

bước 15: Hợp chất (20) có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất (15) và

hợp chất (19) với sự có mặt của bazơ thích hợp trong dung môi trơ thích hợp theo phương pháp thông thường. Nhiệt độ phản ứng của bước này thường trong khoảng từ -78°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây, tốt hơn là từ -78°C đến nhiệt độ trong phòng. Thời gian phản ứng của bước này thường trong khoảng từ 1 phút đến 5 ngày, tốt hơn là từ 1 phút đến 2 ngày. Hợp chất (19) có thể là có bán sẵn hoặc được tổng hợp bằng phương pháp đã biết.

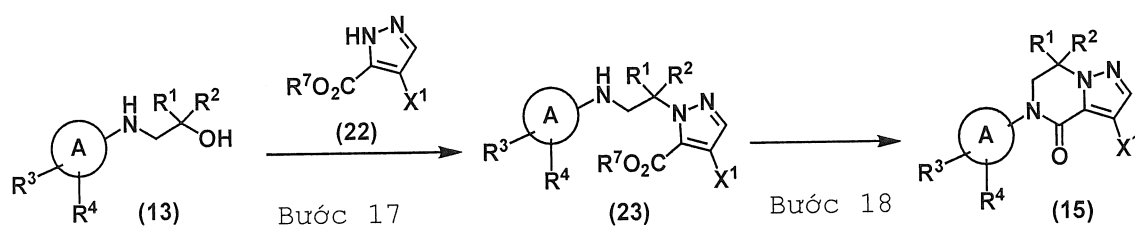
Ví dụ về bazơ được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, phức chất isopropylmagie clorua-lithi clorua, n-butyllithi, sec-butyllithi, tert-butyllithi, lithi diisopropylamit, lithi tetrametylpiperidide, lithi hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, và kali hexametyldisilazit.

Ví dụ về dung môi trơ được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, dung môi ête ví dụ tetrahydrofuran, dietyl ête, 1,4-dioxan, và 1,2-dimetoxyetan; hydrocacbon no ví dụ n-hexan, n-heptan, và xyclohexan; và dung môi hỗn hợp của nó.

bước 16: Hợp chất (1) có thể được điều chế theo cách tương tự với bước 11 với hợp chất (20) và hợp chất (21). Hợp chất (21) có thể là có bán sẵn hoặc được tổng hợp bằng phương pháp đã biết.

Điều chế 9

Hợp chất (15) cũng được điều chế theo, ví dụ, quy trình dưới đây.



(Trong sơ đồ, vòng A, R¹, R², R³, và R⁴ như được định nghĩa trong mục 1; và R⁷ và X¹ như được định nghĩa bên trên.)

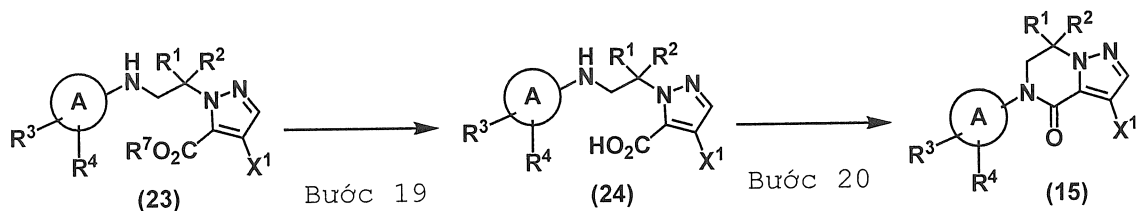
bước 17: Hợp chất (23) có thể được điều chế theo cách tương tự như bước 8 với hợp chất (13) và hợp chất (22). Hợp chất (22) có thể là có bán sẵn hoặc được tổng hợp bằng phương pháp đã biết.

bước 18: Hợp chất (15) có thể được điều chế theo cách tương tự như bước 9 với

hợp chất (23).

Điều chế 10

Hợp chất (15) cũng được điều chế theo, ví dụ, quy trình dưới đây.



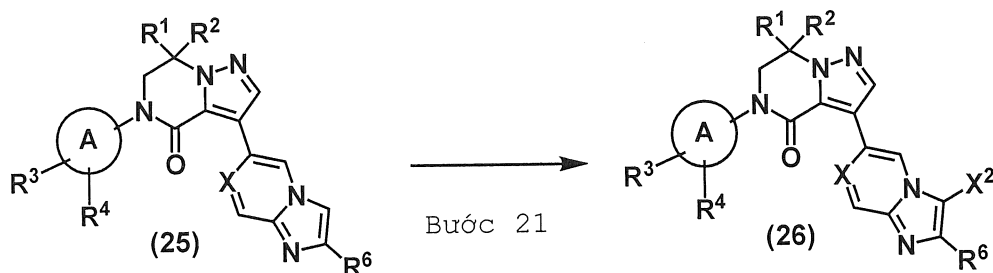
(Trong sơ đồ, vòng A, R¹, R², R³, và R⁴ như được định nghĩa trong mục 1; và R⁷ và X¹ như được định nghĩa bên trên.)

bước 19: Hợp chất (24) có thể được điều chế bằng cách thủy phân nhóm este của hợp chất (23) trong dung môi thích hợp bằng bất kỳ phương pháp nào đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (ví dụ, phương pháp mô tả trong R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2nd Ed., John Wiley và Sons, Inc., New York (1999)) theo phương pháp thông thường.

bước 20: Hợp chất (15) có thể được điều chế theo cách tương tự như bước 9 với hợp chất (24).

Điều chế 11

Hợp chất (26) cũng được điều chế theo, ví dụ, quy trình dưới đây.



(Trong sơ đồ, vòng A, X, R¹, R², R³, R⁴, và R⁶ như được định nghĩa trong mục 1; và X² là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, hoặc nguyên tử iốt.)

bước 21: Hợp chất (26) có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất (25) và chất halogen hóa trong dung môi thích hợp theo phương pháp thông thường. Phản ứng cũng có thể được thực hiện với sự có mặt của chất phụ gia hoặc axit, nếu cần thiết. Nhiệt độ phản ứng thường trong khoảng từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng.

dụng ở đây. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng 1 phút đến 5 ngày.

Ví dụ về chất halogen hóa trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, 1-flu-4-metyl-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octan bis(tetrafloroborat), 1-flopyridinium triflometansulfonat, N-flobenzensulfonimit, N-iodosuccinimit, N-bromosuccinimit, N-closuccinimit, iốt, iốt monoclorua, brom, và 1,3-diiodo-5,5-dimetylhydantoin.

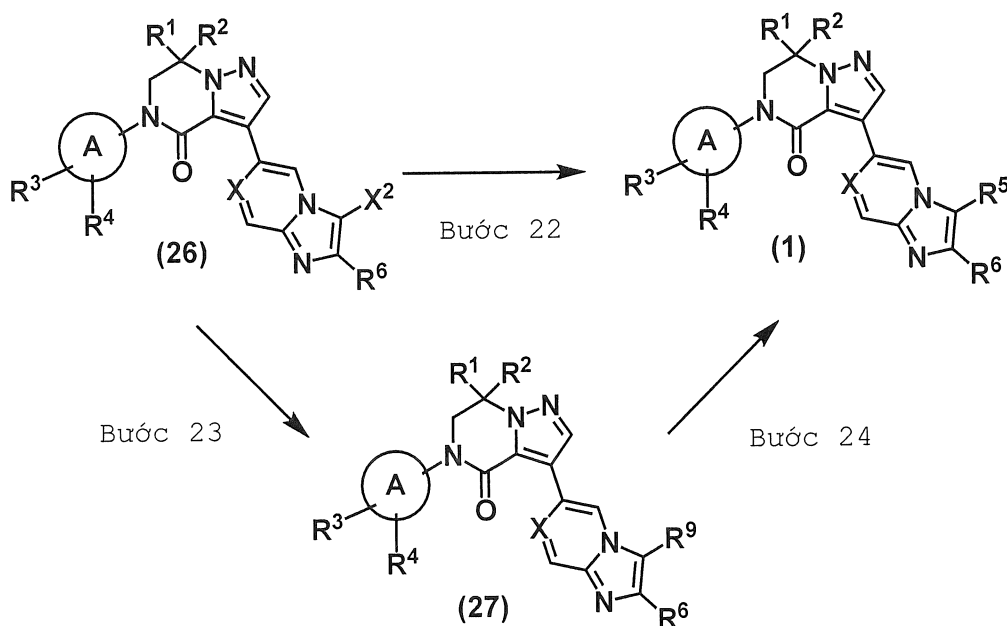
Ví dụ về chất phụ gia trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, amoni xeri (IV) nitrat, natri axetat, và iron.

Ví dụ về axit trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, clohydric axit, sulfuric axit, axetic axit, para-toluensulfonic axit, và pyridinium para-toluensulfonat.

Ví dụ về dung môi trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, hydrocacbon được halogen hóa ví dụ cloform, diclometan, và cacbon tetraclorea; dung môi aprotic phân cực ví dụ axetonitril, N,N-dimetylformamit, và etyl axetat; dung môi aprotic phân cực ví dụ axetic axit; và dung môi hỗn hợp của nó.

Điều chế 12

Hợp chất (1) cũng được điều chế theo, ví dụ, quy trình dưới đây.



(Trong sơ đồ, vòng A, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , và R^6 như được định nghĩa trong mục 1; X^2 như định nghĩa bên trên; và R^9 là vinyl hoặc allyl.)

bước 22: Hợp chất (1) có thể được điều chế bằng cách ghép đôi hợp chất (26) và

thuốc thử boronic axit hoặc thuốc thử alkylzinc với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp thích hợp trong dung môi trơ thích hợp. Bước này cũng có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ và/hoặc phối tử thích hợp, nếu cần thiết. Nhiệt độ phản ứng của bước này thường trong khoảng từ nhiệt độ phòng tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây, tốt hơn là từ 50°C đến 150°C. Thời gian phản ứng của bước này thường trong khoảng từ 1 phút đến 5 ngày, tốt hơn là từ 1 phút đến 2 ngày. Bước này cũng có thể được thực hiện dưới chiếu xạ vi sóng.

Ví dụ về boronic axit được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, methylboronic axit, ethylboronic axit, và trimethylboroxin; nhưng không chỉ giới hạn ở đó.

Ví dụ về thuốc thử alkylzinc được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, methylzinc clorua và ethylzinc clorua; nhưng không chỉ giới hạn ở đó.

Ví dụ về chất xúc tác kim loại chuyển tiếp được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0), paladi (II) axetat, paladi (II) clorua, tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi (0), diclobis(triphenylphosphin)paladi (II), sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]paladi (II) diclometan, diclobis[di-tert-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphino]paladi (II), và bis-(tri-tert-butylphosphin)paladi (0); nhưng không chỉ giới hạn ở đó.

Ví dụ về bazơ được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, natri hydroxit, kali hydroxit, và kali phosphat; nhưng không chỉ giới hạn ở đó.

Ví dụ về phối tử được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, triphenylphosphin, tri-tert-butylphosphin, 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxibiphenyl, và 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl; nhưng không chỉ giới hạn ở đó.

Ví dụ về dung môi trơ được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, dung môi ête ví dụ tetrahydrofuran, diethyl ête, 1,4-dioxan, và 1,2-dimetoxietan; dung môi aprotic phân cực ví dụ N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrrolidon, và axetonitril; hydrocacbon thơm ví dụ benzen và toluen; nước; và dung

môi hỗn hợp của nó; nhưng không chỉ giới hạn ở đó.

bước 23: Hợp chất (27) có thể được điều chế trong phản ứng ghép đôi giữa hợp chất (26) và thuốc thử boronic axit với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp thích hợp và bazơ thích hợp trong dung môi trơ thích hợp theo phương pháp thông thường. Bước này cũng có thể được thực hiện với sự có mặt của phối tử thích hợp, nếu cần thiết. Nhiệt độ phản ứng của bước này thường trong khoảng từ nhiệt độ phòng tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây, tốt hơn là từ 50°C đến 150°C. Thời gian phản ứng của bước này thường trong khoảng từ 1 phút đến 5 ngày, tốt hơn là từ 1 phút đến 2 ngày. Bước này cũng có thể được thực hiện dưới chiếu xạ vi sóng.

Ví dụ về boronic axit được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, 4,4,5,5-tetramethyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan, cis-propenylboronic axit, trans-propenylboronic axit, và allylboronic axit pinacol este; nhưng không chỉ giới hạn ở đó.

Ví dụ về chất xúc tác kim loại chuyển tiếp được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0), paladi (II) axetat, paladi (II) clorua, tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi (0), diclobis(triphenylphosphin)paladi (II), sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]paladi (II) diclometan, và diclobis[di-tert-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphino]paladi (II); nhưng không chỉ giới hạn ở đó.

Ví dụ về bazơ được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, natri hydroxit, kali hydroxit, và kali phosphat; nhưng không chỉ giới hạn ở đó.

Ví dụ về phối tử được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, triphenylphosphin, tri-tert-butylphosphin, 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxibiphenyl, và 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl; nhưng không chỉ giới hạn ở đó.

Ví dụ về dung môi trơ được sử dụng trong bước này bao gồm, ví dụ, dung môi ête ví dụ tetrahydrofuran, dietyl ête, 1,4-dioxan, và 1,2-dimetoxietan; dung môi aprotic phân cực ví dụ N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrrolidon, và axetonitril; hydrocacbon thơm ví dụ benzen và toluen; nước; và dung

môi hỗn hợp của nó; nhưng không chỉ giới hạn ở đó.

bước 24: Hợp chất (1) có thể được điều chế bằng cách hydro hóa liên kết cacbon không bão hòa của hợp chất (27) trong dung môi trơ thích hợp bằng bất kỳ phương pháp nào đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (ví dụ, phương pháp mô tả trong R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2nd Ed., John Wiley và Sons, Inc., New York (1999)) theo phương pháp thông thường. Nhiệt độ phản ứng của bước này thường trong khoảng từ nhiệt độ phòng tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây. Thời gian phản ứng của bước này nằm trong khoảng từ 1 phút đến 5 ngày.

Bazơ sử dụng trong mỗi bước của mỗi quy trình điều chế cần phải được lựa chọn một cách thích hợp tùy vào phản ứng và chất ban đầu, và bao gồm, ví dụ, bicacbonat kiềm ví dụ natri bicacbonat và kali bicacbonat; cacbonat kiềm ví dụ natri cacbonat và kali cacbonat; hydrua kim loại ví dụ natri hydrua và kali hydrua; hydroxit kim loại kiềm ví dụ natri hydroxit và kali hydroxit; alkoxit kim loại kiềm ví dụ natri metoxit và natri tert-butoxit; bazơ kim loại hữu cơ ví dụ butyllithi và lithi diisopropylamit; và bazơ hữu cơ ví dụ trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, 4-dimetylaminopyridin (DMAP), và 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undecen (DBU).

Dung môi sử dụng trong mỗi bước của mỗi quy trình điều chế cần phải được lựa chọn một cách thích hợp tùy vào phản ứng và chất ban đầu, và bao gồm, ví dụ, rượu ví dụ metanol, etanol, và isopropanol; keton ví dụ axeton và metyl keton; hydrocacbon được halogen hóa ví dụ metylen clorua và cloform; ête ví dụ tetrahydrofuran (THF) và 1,4-dioxan; hydrocacbon thơm ví dụ toluen và benzen; hydrocacbon béo ví dụ hexan và heptan; este ví dụ etyl axetat và propyl axetat; amit ví dụ N,N-dimetylformamit (DMF) và N-metyl-2-pyrrolidon; sulfoxit ví dụ dimethylsulfoxit (DMSO); và nitril ví dụ axetonitril; và những dung môi này có thể được sử dụng trong một thành phần riêng rẽ hoặc trong hỗn hợp bao gồm hai hoặc nhiều dung môi bất kỳ. Tùy vào phản ứng, bazơ hữu cơ có thể được sử dụng thay cho dung môi.

Chất trung gian và hợp chất mong muốn trong mỗi quy trình điều chế có thể được tách ra bằng quy trình tinh chế thường được sử dụng trong hóa học tổng hợp hữu cơ, ví dụ trung hòa, lọc, chiết, rửa, làm khô, cô, kết tinh lại, và nhiều phương pháp sắc lý (ví dụ, sắc ký cột silica gel, sắc ký cột trao đổi ion, và sắc ký lỏng điều chế). Dung môi để kết tinh lại bao gồm, ví dụ, dung môi rượu ví dụ metanol, etanol, và 2-propanol; dung môi ête ví dụ dietyl ête; dung môi este ví dụ etyl axetat; dung môi hydrocacbon thơm ví dụ benzen và toluen; keton dung môi ví dụ axeton; dung môi halogen ví dụ diclometan và cloform; dung môi hydrocacbon ví dụ hexan; dung môi aprotic ví dụ N,N-dimetylformamit và axetonitril; nước; và dung môi hỗn hợp của nó. Quy trình tinh chế khác bao gồm phương pháp mô tả trong hóa học thực nghiệm (do The Chemical Society of Japan, Maruzen biên tập) vol. 1. Cấu trúc phân tử của hợp chất theo sáng chế có thể xác định dễ dàng bằng phương pháp quang phổ ví dụ phương pháp cộng hưởng từ hạt nhân, kỹ thuật hấp thụ hồng ngoại và quang phổ lưỡng sắc tròn và quang phổ khối với sự tham chiếu đến cấu trúc tương ứng có nguồn gốc từ chất ban đầu. Chất trung gian cũng có thể được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần bất kỳ sự tinh chế cụ thể nào.

Hợp chất theo sáng chế có thể tạo ra sự bất đối xứng hoặc có phân tử thể với cacbon bất đối xứng, và hợp chất này có thể có chất đồng phân quang học. Hợp chất theo sáng chế bao gồm hỗn hợp bao gồm các chất đồng phân này và chất đồng phân tách biệt, và có thể được điều chế theo phương pháp thông thường. Phương pháp như vậy bao gồm, ví dụ, các phương pháp sử dụng chất ban đầu có tâm bất đối xứng và các phương pháp mà có sự bất đối xứng trong bước trung gian bất kỳ. Ví dụ, chất đồng phân quang học có thể thu được bằng cách bắt đầu từ chất ban đầu hoạt động quang học hoặc bằng cách phân giải quang học trong bước bất kỳ thích hợp trong suốt quá trình điều chế. Sự phân giải quang học này bao gồm, ví dụ, HPLC với cột tách cho chất đồng phân quang học. Khi hợp chất có công thức (1) hoặc chất trung gian của nó có thể có nhóm chức cơ bản, thì kỹ thuật diastereome có thể được sử dụng để tạo muối tương ứng với axit hoạt động quang học (ví dụ, monocarboxylic axit ví dụ mandelic

axit, N-benzyloxyalanin, và lactic axit; dicarboxylic axit ví dụ tartaric axit, o-diisopropylidientartaric axit, và malic axit; và sulfonic axit ví dụ camphorsulfonic axit và bromocamphorsulfonic axit) trong dung môi trơ (ví dụ, dung môi rượu ví dụ metanol, etanol, và 2-propanol; dung môi ête ví dụ dietyl ête; dung môi este ví dụ etyl axetat; dung môi hydrocacbon ví dụ toluen; dung môi aprotic ví dụ axetonitril; và dung môi hỗn hợp của hai hoặc nhiều dung môi bất kỳ được chọn từ các dung môi ở bên). Khi hợp chất theo sáng chế hoặc chất trung gian của nó có thể có nhóm chức axit ví dụ nhóm carboxyl, sự phân giải quang học có thể tiến hành để tạo ra muối tương ứng với amin hoạt động quang học (ví dụ, amin hữu cơ ví dụ 1-phenyletylamin, quinin, quinidin, cinchonidin, cinchonin, và strychnin).

Nhiệt độ tạo thành muối được chọn trong khoảng từ -50°C đến điểm sôi của dung môi, tốt hơn là trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi, tốt hơn nữa là trong khoảng từ nhiệt độ phòng đến điểm sôi của dung môi. Để cải thiện độ tinh khiết quang học, mong muốn là tăng nhiệt độ đến khoảng điểm sôi của dung môi. Muối được kết tủa có thể được làm mát tùy ý để thu được bằng cách lọc để cải thiện năng suất. Lượng axit hoặc amin hoạt động quang học được sử dụng trong khoảng từ khoảng 0,5 đến khoảng 2,0 đương lượng với chất nền tương ứng, tốt hơn là khoảng 1 đương lượng. Tinh thể có thể tùy ý được kết tinh lại trong dung môi trơ (ví dụ, dung môi rượu ví dụ metanol, etanol, và 2-propanol; dung môi ête ví dụ dietyl ête; dung môi este ví dụ etyl axetat; dung môi hydrocacbon ví dụ toluen; dung môi aprotic ví dụ axetonitril; và dung môi hỗn hợp của hai hoặc nhiều dung môi bất kỳ được chọn từ các dung môi ở trên) để tạo ra muối hoạt động quang học có độ tinh khiết cao tương ứng. Muối được phân giải quang học tùy ý có thể được tùy ý xử lý bằng axit hoặc bazơ theo phương pháp thông thường để tạo ra dạng tự do tương ứng.

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính điều biến dị lập thể âm (NAM) thụ thể mGlu2, và có thể là chế phẩm điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh có liên quan đến thụ thể mGlu nhóm II (tức là, thụ thể hướng chuyển hóa glutamat nhóm phụ 2 (mGluR2) và/hoặc thụ thể hướng chuyển hóa glutamat nhóm phụ 3 (mGluR3), tốt hơn là

mGluR2), mà thể hiện sự điều biến dị lập thể âm với thụ thể mGlu nhóm II. Các bệnh có liên quan đến thụ thể mGlu nhóm II bao gồm bệnh tâm thần và bệnh thoái hóa thần kinh, cụ thể là rối loạn trầm cảm chính, rối loạn trầm cảm (ví dụ trầm cảm nặng, trầm cảm kháng thuốc, và trầm cảm mãn tính), rối loạn lưỡng cực và liên quan (ví dụ trầm cảm lưỡng cực), rối loạn lo âu (ví dụ rối loạn lo âu tổng quát, rối loạn hoảng sợ, rối loạn lo âu xã hội, và ám ảnh cụ thể), rối loạn căng thẳng sau chấn thương, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn căng thẳng cấp tính, bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn phổ tự kỷ, bệnh Alzheimer, suy giảm nhận thức, bệnh sa sút trí tuệ, lệ thuộc thuốc, béo phì, co giật, run, đau, và rối loạn giấc ngủ.

Trong số các bệnh tâm thần và bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh thích hợp là rối loạn trầm cảm chính, rối loạn trầm cảm (ví dụ trầm cảm nặng, trầm cảm kháng thuốc, và trầm cảm mãn tính), rối loạn lưỡng cực và liên quan (ví dụ trầm cảm lưỡng cực), rối loạn lo âu (ví dụ rối loạn lo âu tổng quát, rối loạn hoảng sợ, rối loạn lo âu xã hội, và ám ảnh cụ thể), rối loạn căng thẳng sau chấn thương, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn căng thẳng cấp tính, bệnh Alzheimer, suy giảm nhận thức, bệnh sa sút trí tuệ, lệ thuộc thuốc, béo phì, co giật, run, đau, hoặc rối loạn giấc ngủ.

Đường dùng hợp chất theo sáng chế có thể là bất kỳ qua đường miệng, qua đường tiêu hóa, hoặc qua đường trực tràng, và liều dùng hàng ngày khác nhau tùy thuộc vào điều kiện ví dụ hợp chất, đường dùng, và triệu chứng và tuổi tác của bệnh nhân. Trong trường hợp dùng qua đường miệng, khoảng 0,01 đến 1000 mg, tốt hơn là khoảng 0,1 đến 500 mg, một ngày có thể được sử dụng cho người lớn với liều đơn hoặc nhiều liều nhỏ.

Hợp chất theo sáng chế có thể là được dùng đường miệng hoặc đường tiêu hóa trực tiếp hoặc ở dạng liều dùng thích hợp sau khi bào chế. Dạng liều này bao gồm, ví dụ, viên nén, viên nang, bột, hạt, chất lỏng, huyền phù, thuốc tiêm, miếng dán, và thuốc đắp; tuy nhiên không bị giới hạn ở các dạng liều này. Chế phẩm được điều chế với tá dược được dùng theo phương pháp đã biết. Tá dược này có thể được chọn từ chất dẫn thuốc, chất làm rắn, chất kết dính, chất làm lỏng, chất làm trơn, chất phủ, chất

làm tan, chất hòa tan, chất làm dày, chất phân tán, chất ổn định, chất tạo ngọt, và chất tạo hương tùy vào mục đích. Các tá dược này bao gồm, ví dụ, lactoza, manitol, xenluloza tinh thể, hydroxypropylxenluloza thay thế thấp, tinh bột ngô, tinh bột tiền gelatini hóa một phần, carmelloza canxi, croscarmelloza natri, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, rượu polyvinyl, magie stearat, natri stearyl fumarat, polyetylen glycol, propylen glycol, titan oxit, và đá tan.

Hợp chất theo sáng chế có thể sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều thuốc chống loạn thần để điều trị một hoặc nhiều bệnh tâm thần hoặc bệnh thoái hóa thần kinh được mô tả trong bản mô tả này. Thuốc chống loạn thần này bao gồm, ví dụ, chất điều trị rối loạn trầm cảm chính, rối loạn trầm cảm (ví dụ trầm cảm nặng, trầm cảm kháng thuốc và trầm cảm mãn tính), rối loạn lưỡng cực và liên quan (ví dụ trầm cảm lưỡng cực), rối loạn lo âu (ví dụ rối loạn lo âu tổng quát, rối loạn hoảng sợ, rối loạn lo âu xã hội và ám ảnh cụ thể), rối loạn căng thẳng sau chấn thương, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn căng thẳng cấp tính, bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn phổ tự kỷ, bệnh Alzheimer, suy giảm nhận thức, bệnh sa sút trí tuệ, lệ thuộc thuốc, béo phì, co giật, run, đau, và rối loạn giấc ngủ. Khoảng thời gian sử dụng hợp chất theo sáng chế và các chất điều trị này không bị giới hạn; tức là, chúng có thể được sử dụng cho đối tượng cùng lúc hoặc ở khoảng thời gian thích hợp. Thay vào đó, hợp chất theo sáng chế và bất kỳ chất điều trị nào có thể được bào chế thành thuốc kết hợp duy nhất. Liều của các chất điều trị có thể được xác định một cách thích hợp dựa vào liều sử dụng lâm sàng của nó. Tỷ lệ kết hợp của hợp chất theo sáng chế và bất kỳ chất điều trị nào có thể được xác định một cách thích hợp dựa vào điều kiện ví dụ đối tượng sử dụng, đường dùng, bệnh, triệu chứng, và kết hợp của các điều kiện này.

Khi hợp chất theo sáng chế được sử dụng làm thành phần hoạt tính được, nó không chỉ nhằm để sử dụng cho người, mà còn được sử dụng cho các động vật khác không phải người, ví dụ mèo, chó, bò, gà, và cá.

Sáng chế được giải thích chi tiết hơn như dưới đây bằng cách tham khảo ví dụ tham khảo, ví dụ và ví dụ thử nghiệm; tuy nhiên, phạm vi kỹ thuật của sáng chế không

bị giới hạn. Tên hợp chất được sử dụng trong ví dụ tham khảo và ví dụ sau đây không nhất thiết phải dựa trên hệ thống danh pháp IUPAC. Để đơn giản hóa phân mô tả, chữ viết tắt có thể được sử dụng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Hợp chất được xác định bằng phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton ($^1\text{H-NMR}$), LC-MS, và tương tự. Đối với phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân, tetrametylsilan được dùng làm chất chuẩn nội.

Cột silica gel và cột amino được sản xuất bởi Yamazen Corporation được dùng làm sắc ký cột và sắc ký amino trong ví dụ tham khảo và ví dụ. Trong quá trình tinh chế bằng TLC, Silica gel 60F254 (Merck) được dùng cho TLC (tấm silica gel), và tấm TLC NH (Fuji Silysia) được dùng cho TLC (tấm silica gel NH).

Các thiết bị sau đây đã được sử dụng trong ví dụ và ví dụ tham khảo. Dữ liệu khác nhau đã thu được với các thiết bị sau đây trong ví dụ và ví dụ tham khảo.

Lò phản ứng vi sóng: Biotage AB Initiator

Phổ NMR: [$^1\text{H-NMR}$] 400MHz: JEOL JNM-AL series AL 400

Phổ LC-MS: Waters ACQUITY™ UltraPerformance LC

Sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC): Shimazu LC-20

Nhiều xạ bột tia X: Spectris hệ thống nhiễu xạ bột tia X Empyrian

Máy phân tích nguyên tố CHN: Flash 2000 được sản xuất bởi Thermo Fisher Scientific Inc.

Máy phân tích ion: ICS-5000+ được sản xuất bởi Thermo Fisher Scientific Inc.

Hợp chất trong ví dụ tham khảo và ví dụ được đặt tên theo ACD/Name (ACD/Labs 12.0, Advanced Chemistry Development Inc.).

Dữ liệu LC-MS trong ví dụ tham khảo và ví dụ được đo trong điều kiện sau. Các giá trị được quan sát trong khối phổ $[\text{MS}(\text{m/z})]$ được thể hiện trong $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Điều kiện đo

Cột: ACQUITY UPLC BEH C18 1,7 μm cột 2,1 x 30 mm

Dung môi: Dung dịch A: 0,05% $\text{HCOOH}/\text{H}_2\text{O}$, Dung dịch B: CH_3CN

Điều kiện gradien:

0,0-1,3 phút; A/B = 90/10 đến 5/95 (gradien tuyến tính)

1,3-1,5 phút; A/B = 90/10

Tốc độ dòng: 0,80 mL/ phút

UV: 220 nm, 254 nm

Nhiệt độ cột: 40°C

Dữ liệu về sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) trong ví dụ tham khảo và ví dụ được đo trong điều kiện sau. Thời gian lưu được hiển thị bằng Rt (phút).

Cột: Phenomenex Kinetex 2,6 μ m C18 (75 x 3,0 mm)

Dung môi: Dung dịch A: 0,035% TFA/H₂O, Dung dịch B: 0,035% TFA/CH₃CN

Điều kiện gradien:

0,0 phút; A/B = 99/1

0,0-5,70 phút; A/B = 99/1 đến 1/99

(Gradien tuyến tính)

5,70-8,00 phút; A/B = 1/99

Tốc độ dòng: 0,90 mL/ phút

UV: 220 nm, 254 nm

Nhiệt độ cột: 40°C

Việc đo nhiễu xạ bột tia X trong ví dụ tham khảo và ví dụ được tiến hành trong điều kiện sau.

Ống tia X: CuK α (bước sóng: 1,54 angstrom)

Điện áp của ống: 45 kV

Dòng điện trong ống: 40 mA

Phạm vi đo: 4 đến 40 độ (2 θ)

Phạm vi bước: 0,013 độ

Thời gian tích hợp: 100 giây/bước

Mẫu nhiễu xạ (phổ XRD) thu được được thể hiện trong Fig.1 đến Fig.3.

Tinh thể dạng có thể được xác định trên cơ sở các đỉnh nhiễu xạ đặc trưng của

từng tinh thể thể hiện trong sơ đồ nhiễu xạ Fig.1 đến Fig.3.

Các đỉnh nhiễu xạ chính và đặc trưng được xác định trong các mẫu nhiễu xạ từ Fig.1 đến Fig.3 được thể hiện dưới đây. Các giá trị đỉnh nhiễu xạ của các góc nhiễu xạ 2θ ($^{\circ}$) trong các ví dụ sau có thể bao gồm độ lệch đo nhất định tùy thuộc vào thiết bị đo hoặc điều kiện đo. Cụ thể, độ lệch đo này có thể nằm trong khoảng $\pm 0,2$, tốt hơn là $\pm 0,1$.

Việc phân tích nguyên tố CHN trong ví dụ tham khảo và ví dụ được tiến hành trong điều kiện sau.

Nhiệt độ lò đốt: 1000 $^{\circ}$ C

Nhiệt độ lò giảm xuống: 700 $^{\circ}$ C

Nhiệt độ trong bể nhiệt độ không đổi: 55 $^{\circ}$ C

Thời gian phân tích: 600 giây

Tốc độ dòng khí heli: 110 mL/phút

Tốc độ phun khí oxy: 75 mL/phút

Việc phân tích ion trong ví dụ tham khảo và ví dụ được tiến hành trong điều kiện sau.

Hộp đựng mẫu trước khi xử lý: TOYO IC-SP M

Máy dò: Máy dò độ dẫn điện

Cột chặn: IonPac AG11-HC (0,4 mm đường kính trong x 50 mm, Thermo Fisher Scientific)

Cột: IonPac AS11-HC (0,4 mm đường kính trong x 250 mm, Thermo Fisher Scientific)

Bộ chống tạm áp: ACES-300 (4 mm đường kính trong, Thermo Fisher Scientific)

Lò cột: 30 $^{\circ}$ C

Tốc độ dòng: 0,015 mL/phút

Tốc độ phun: 0,4 μ L

Thời gian phân tích: 18 phút

Eluent: kali hydroxit dung dịch prepared with Eluent generator EGC KOH (capillary)

Điều kiện gradien (nồng độ rửa giải)

0-5 phút; 10 mM

5-10 phút; 10-30 mM (Gradien tuyến tính)

10-18 phút; 30 mM

Các chữ viết tắt sau có thể được sử dụng trong ví dụ tham khảo và ví dụ.

CDCl_3 : deuterocloform

CD_3OD : deuterometanol

DMSO-d_6 : deuterodimetylsulfoxit

s: vạch đơn

d: vạch kép

t: vạch ba

q: vạch bốn

m: đa vạch

br: vạch rộng

dd: vạch kép hai

td: vạch kép ba

J: hằng số ghép

Hz: Hertz

min: phút

atm: không khí

HATU: O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium

hexaflophosphat

HPLC: Sắc ký lỏng hiệu năng cao

THF: tetrahydrofuran

DME: 1,2-dimetoxyetan

TFA: trifloaxetic axit

DMF: N,N-dimetylformamit

HBTU: O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium hexaflophosphat

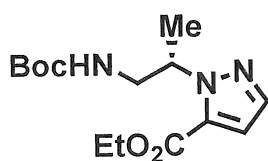
X-phos: 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

S-phos: 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl

N.D.: không phát hiện ra

RLU: đơn vị ánh sáng tương đối

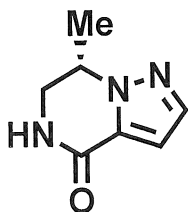
Ví dụ tham khảo 1: ethyl 1-{(2S)-1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]propan-2-yl}-1H-pyrazolo-5-carboxylat



Bổ sung ethyl 1H-pyrazol-3-carboxylat (16,1g) và triphenylphosphin (30,2g) vào dung dịch chứa tert-butyl N-[(2R)-2-hydroxypropyl]carbamate (18,3g) trong THF (130 mL) được ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó bổ sung từng giọt diisopropyl azodicarboxylat (60,6 mL, 1,9 mol/L toluen solution) vào đó trong 30 phút. Hỗn hợp này được khuấy tiếp ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và sau đó bổ sung thêm nước vào đó (130 mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat hai lần, và lớp hữu cơ được tách được kết hợp và làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung vào chất kết tủa tạo thành hexan:diethyl ête (1:1, 200 mL), và lọc chất rắn tạo thành ra. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/ethyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (26,5g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,52 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,83 (1H, d, J = 1,8 Hz), 5,58-5,48 (1H, m), 4,88 (1H, s), 4,34 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,66-3,49 (2H, m), 1,47-1,33 (15H, m).

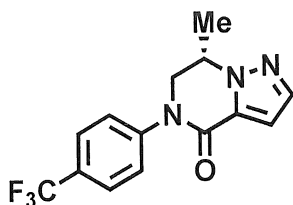
Ví dụ tham khảo 2: (7S)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on



Bổ sung TFA (27,8 mL) vào dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ tham khảo 1 (26,5g) trong toluen (90 mL) ở nhiệt độ trong bể đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, và chất kết tủa được hòa tan trong DMF (150 mL). Bổ sung từng giọt triethylamin (37,9 mL) vào hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt để hồi lưu trong 7 giờ, và sau đó bổ sung thêm nước vào đó (300 mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút nữa. Hỗn hợp này được chiết bằng cloform:metanol (4:1) 14 lần, và sau đó lớp hữu cơ kết hợp được tách được kết hợp và làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung vào chất kết tủa tạo thành diethyl ête (100 mL), và hỗn hợp này được khuấy. Gôm chất rắn tạo thành bằng cách lọc (6,51g). Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và bổ sung vào chất kết tủa tạo thành diethyl ête (100 mL). Hỗn hợp này được khuấy, và gôm chất rắn tạo thành bằng cách lọc (2,51g). Chất rắn tạo thành được kết hợp để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (8,66g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,57 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 6,88 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 6,88-6,82 (1H, m), 4,60-4,50 (1H, m), 3,80 (1H, ddd, $J = 7,6, 4,8, 3,6$ Hz), 3,49 (1H, ddd, $J = 10,4, 7,6, 2,8$ Hz), 1,62 (3H, d, $J = 6,1$ Hz).

Ví dụ tham khảo 3: (7S)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on

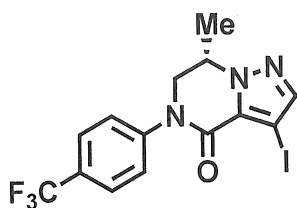


Bổ sung N,N'-dimetyletylenđiamin (11,87g) và đồng iodua (8,55g) vào huyền phù chứa 1-bromo-4-(triflometyl)benzen (60,6g), hợp chất theo ví dụ tham khảo 2 (33,92g), và kali cacbonat (62g) trong toluen (746 mL), và hỗn hợp này được gia nhiệt để hồi lưu trong 6 giờ. Dung dịch phản ứng được để mát đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó bổ sung dung dịch amoniác 14% (750 mL) và etyl axetat (750 mL) vào đó. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được tách thành các lớp, và lớp hữu cơ này được rửa tuần tự bằng dung dịch amoniác 14% (750 mL) và

nước muối (400 mL), và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung isopropanol (760 mL), than hoạt tính (7,6g), và silica gel (24g) vào chất kết tủa, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được lọc bằng Celite và rửa bằng ethyl axetat (200 mL) ba lần, và sau đó dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (71,8g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,68 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,60 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,97 (1H, d, J = 1,8 Hz), 4,75-4,67 (1H, m), 4,21 (1H, dd, J = 12,5, 4,3 Hz), 3,95 (1H, dd, J = 12,5, 7,6 Hz), 1,69 (3H, d, J = 6,7 Hz).

Ví dụ tham khảo 4: (7S)-3-iodo-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on

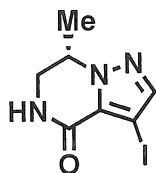


Huyền phù chứa hợp chất theo ví dụ tham khảo 3 (104,9g) và 1,3-diiodo-5,5-dimethylhydantoin (88g) trong axetic axit (662 mL) được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Huyền phù phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó bổ sung từng giọt nước (330 mL) vào đó. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Bổ sung từng giọt hexan (200 mL) và nước (990 mL) vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Gôm chất rắn tạo thành bằng cách lọc và rửa bằng hexan (150 mL) ba lần để tạo ra sản phẩm thô (146g). Bổ sung isopropanol (438 mL) vào sản phẩm thô tạo thành. Hỗn hợp này được khuấy ở 75°C, và sau đó để mát dần dần xuống 55°C. Bổ sung từng giọt nước (657 mL) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ, và sau đó làm mát xuống 15°C trong 3 giờ. Gôm chất rắn tạo thành bằng cách lọc và rửa bằng isopropanol:nước (1:2) hai lần, và làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (133g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,68-7,66 (3H, m), 7,49 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,75-4,71 (1H, m), 4,22 (1H, dd, J = 12,5, 4,3 Hz), 3,95 (1H, dd, J = 12,5, 7,6 Hz), 1,67 (3H, d, J

= 6,1 Hz).

Ví dụ tham khảo 5: (7S)-3-iodo-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on

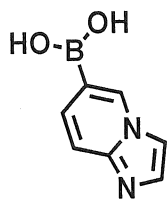


Bổ sung 1,3-diiodo-5,5-dimethylhydantoin (10,35g) vào dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ tham khảo 2 (5,15g) trong axetic axit (85 mL). Dung dịch phản ứng được khuấy ở 100°C trong 4 giờ, và sau đó làm mát xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch nước bão hòa natri thiosulfat vào dung dịch này. Hỗn hợp này được chiết bằng cloform:etanol (4:1) hai lần, và sau đó lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (11,06g).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,93 (1H, s), 4,54-4,47 (1H, m), 3,66-3,61 (1H, m), 3,33-3,29 (1H, m), 1,42 (3H, d, J = 6,1 Hz).

LC-MS, m/z; 278[M+H]⁺ thời gian lưu; 0,567 phút

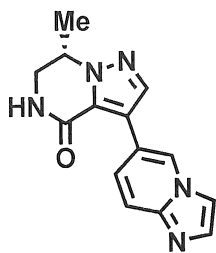
Ví dụ tham khảo 6: imidazo[1,2-a]pyridin-6-ylboronic axit



Hỗn hợp bao gồm bis(pinacolato)diboron (3,74g), 6-bromoimidazo[1,2-a]pyridin (2,23g), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenepaladi (II) clorua (0,924g), và kali axetat (2,78g) trong toluen (16 mL) được gia nhiệt để hồi lưu và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để mát đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó được lọc bằng Celite. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô là hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS, m/z; thời gian lưu 163[M+H]⁺; 0,243 phút

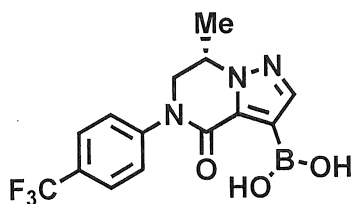
Ví dụ tham khảo 7: (7S)-3-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on



Hỗn hợp bao gồm hợp chất theo ví dụ tham khảo 5 (2,41g), hợp chất theo ví dụ tham khảo 6 (1,83g), paladi axetat (195 mg), X-phos (830 mg), và kali cacbonat (2,41g) trong 1,2-dimetoxyetan (16 mL)/nước (8 mL) được gia nhiệt để hồi lưu và khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để mát đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó pha loãng bằng etyl axetat, và được lọc bằng Celite. Bổ sung nước vào dịch lọc, và hỗn hợp này được tách thành các lớp. Lớp hữu cơ này được rửa bằng nước muối, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Chất lỏng tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel amino (cloform/metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (693,9 mg).

LC-MS, m/z; thời gian lưu 268[M+H]⁺; 0,376 phút

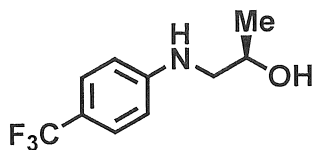
Ví dụ tham khảo 8: {(7S)-7-metyl-4-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl}boronic axit



Bổ sung từng giọt phức chất isopropylmagie clorua-lithi clorua (42,7 mL) ở -25°C vào dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ tham khảo 4 (10,00g) và 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (9,60 mL) trong THF (100 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -25°C trong 30 phút, và sau đó bổ sung vào đó dung dịch nước bão hòa amoni clorua. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ này được rửa bằng nước muối, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Chất lỏng tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (9,12g).

LC-MS, m/z; thời gian lưu 340[M+H]⁺; 0,865 phút

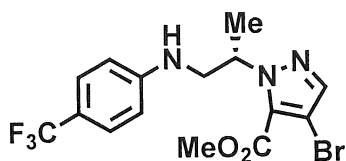
Ví dụ tham khảo 9: (2R)-1-{[4-(triflometyl)phenyl]amino}propan-2-ol



Bổ sung và khuấy kali hydroxit (69,3g) ở 20°C vào hỗn hợp bao gồm 1-iodo-4-(triflometyl)benzen (168g), (R)-1-aminopropan-2-ol (116g), và metanol (168 mL), và hỗn hợp này được khuấy. Exotherm được làm mát xuống 20°C, và bổ sung đồng (I) clorua (6,11g) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được làm ấm đến 30°C và khuấy trong 3 giờ, và sau đó khuấy ở 20°C trong 15 giờ. Metanol được loại bỏ dưới áp suất giảm, và bổ sung nước (880 mL), 28% amoniac nước (220 mL), và toluen (880 mL) vào chất kết tủa. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút, và sau đó tách thành các lớp. Lớp toluen được rửa bằng nước (880 mL), và sau đó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (130g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,39 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,66 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,25 (dd, 1H, J = 3,0, 12,8 Hz), 3,03 (dd, 1H, J = 7,9, 12,8 Hz), 1,27 (d, 3H, J = 6,7 Hz).

Ví dụ tham khảo 10: metyl 4-bromo-1-{(2S)-1-[4-(triflometyl)anilino]propan-2-yl}-1H-pyrazol-5-carboxylat

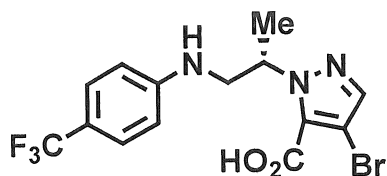


Bổ sung triphenylphosphin (3,81g) kèm khuấy ở nhiệt độ đá lạnh vào hỗn hợp bao gồm hợp chất theo ví dụ tham khảo 9 (3,03g), diisopropyl azodicarboxylat (2,93g), metyl 4-bromo-1H-pyrazol-5-carboxylat (2,83g), và tetrahydrofuran (18 mL), và hỗn hợp này được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ đá lạnh và trong 22 giờ ở 20°C. Dung dịch phản ứng được cô và tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, hexan/etyl axetat = 8/1 đến 5/1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,38g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,55 (s, 1H), 7,35 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,52 (d, 2H, J =

8,5 Hz), 5,57-5,52 (m, 1H), 4,26 (br, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,67-3,59 (m, 1H), 3,50-3,44 (m, 1H), 1,53 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz).

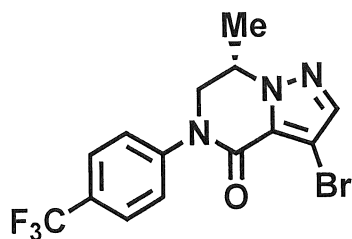
Ví dụ tham khảo 11: 4-bromo-1-{(2S)-1-[4-(triflometyl)anilino]propan-2-yl}-1H-pyrazol-5-carboxylic axit



Bổ sung 1 mol/L dung dịch nước natri hydroxit (1,5 mL) vào hỗn hợp bao gồm hợp chất theo ví dụ tham khảo 10 (406 mg) và metanol (2 mL), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát bằng đá, được axit hóa bằng dung dịch nước kali hydrogensulfat 5%, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ này được làm khô bằng natri sulfat khan, và sau đó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (392 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13,84 (brs, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,32 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 6,64 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 6,44 (br, 1H), 5,52-5,44 (m, 1H), 3,53-3,47 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 1,43 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz).

Ví dụ tham khảo 12: (7S)-3-bromo-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on

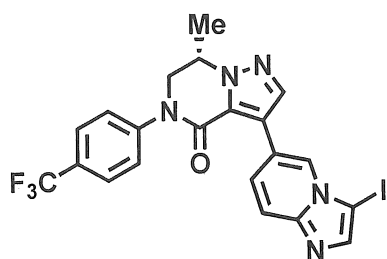


Tổng hợp-1: Bổ sung p-toluensulfonic axit monohydrat (16 mg) vào hỗn hợp bao gồm hợp chất theo ví dụ tham khảo 11 (392 mg) và toluen (3 mL), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát xuống 20°C, và được bổ sung dung dịch nước bão hòa natri hydro cacbonat vào đó. Hỗn hợp này được chiết bằng toluen. Lớp hữu cơ này được làm khô bằng natri sulfat, và sau đó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (356 mg).

Tổng hợp-2: Bổ sung p-toluensulfonic axit monohydrat (16 mg) vào hỗn hợp bao gồm hợp chất theo ví dụ tham khảo 10 (406 mg) và toluen (3 mL), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 8 giờ. Phần trăm diện tích của sắc ký lỏng thể hiện tỉ lệ sản phẩm/chất ban đầu = 15/82.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,67 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,49 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H, J = 4,3, 12,8 Hz), 3,95 (dd, 1H, J = 7,3, 12,8 Hz), 1,67 (d, 3H, J = 6,7 Hz).

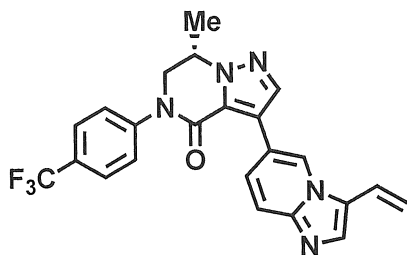
Ví dụ tham khảo 13: (7S)-3-(3-iodoimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on



Dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 1 (386 mg) và 1,3-diiodo-5,5-dimetylhydantoin (178 mg) trong axetic axit (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Bổ sung dung dịch nước bão hòa natri thiosulfat vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ này được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa và nước muối, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Chất lỏng tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (403 mg).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 9,02 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,14 (1H, s), 7,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,70-7,59 (5H, m), 4,85-4,83 (1H, m), 4,38 (1H, dd, J = 12,8, 4,3 Hz), 4,12-4,07 (1H, m), 1,60 (3H, d, J = 6,7 Hz).

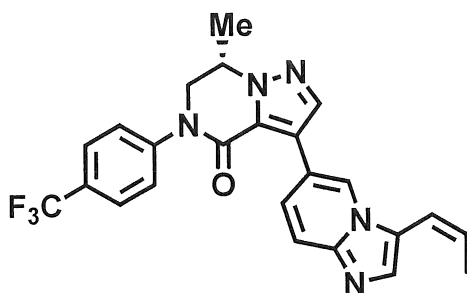
Ví dụ tham khảo 14: (7S)-3-(3-ethenylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on



Hỗn hợp bao gồm hợp chất theo ví dụ tham khảo 13 (219 mg), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (0,14 mL), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (47,1 mg), và kali cacbonat (130 mg) trong 1,2-dimetoxyetan (2 mL) và nước (1 mL) được gia nhiệt để hồi lưu và khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để mát đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó pha loãng bằng etyl axetat và được lọc bằng Celite. Bỏ sung dung dịch nước bão hòa natri hydro cacbonat vào dịch lọc, và hỗn hợp này được tách thành các lớp. Lớp hữu cơ này được rửa bằng nước muối, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Chất lỏng tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột siliga gel amino (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (87,8 mg).

LC-MS, m/z; 438[M+H]⁺ thời gian lưu; 0,805 phút

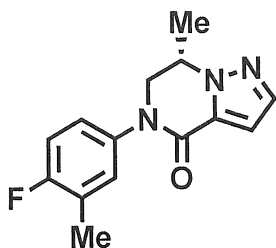
Ví dụ tham khảo 15: (7S)-7-metyl-3-{3-[(1Z)-prop-1-en-1-yl]imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl}-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on



Hợp chất theo ví dụ tham khảo 13 (210 mg) được xử lý bằng cis—propenylboronic axit (67,1 mg) theo cách tương tự với ví dụ tham khảo 14 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (114,1 mg).

LC-MS, m/z; 452[M+H]⁺ thời gian lưu; 0,805 phút

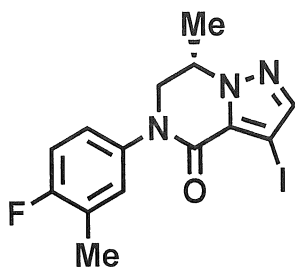
Ví dụ tham khảo 16: (7S)-5-(4-flo-3-metylphenyl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on



Hợp chất theo ví dụ tham khảo 2 (1,05g) được xử lý bằng 4-bromo-1-fluor-2-methylbenzen (1,58g) theo cách tương tự với ví dụ tham khảo 3 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,80g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,57 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,16 (1H, dd, $J = 6,7, 3,1$ Hz), 7,11-7,07 (1H, m), 7,04-7,02 (1H, m), 6,92 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 4,70-4,62 (1H, m), 4,12 (1H, dd, $J = 12,8, 4,3$ Hz), 3,84 (1H, dd, $J = 12,8, 7,3$ Hz), 2,27 (3H, d, $J = 1,8$ Hz), 1,66 (3H, d, $J = 6,7$ Hz).

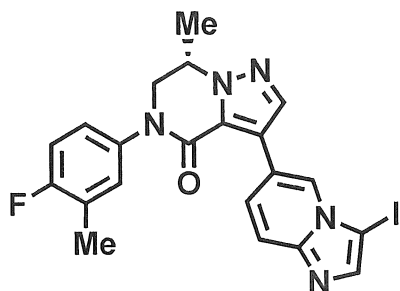
Ví dụ tham khảo 17: (7S)-5-(4-fluor-3-methylphenyl)-3-iodo-7-methyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on



Hợp chất theo ví dụ tham khảo 16 (1,70g) được xử lý theo cách tương tự với ví dụ tham khảo 4 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,00g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,62 (1H, s), 7,18 (1H, dd, $J = 6,7, 2,4$ Hz), 7,10-7,06 (1H, m), 7,03-7,01 (1H, m), 4,72-4,64 (1H, m), 4,13 (1H, dd, $J = 12,8, 4,3$ Hz), 3,85 (1H, dd, $J = 12,8, 7,3$ Hz), 2,27 (3H, d, $J = 1,8$ Hz), 1,64 (3H, d, $J = 6,1$ Hz).

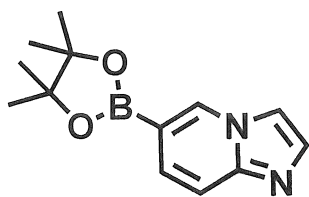
Ví dụ tham khảo 18: (7S)-5-(4-fluor-3-methylphenyl)-3-(3-iodoimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-methyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on



Hợp chất theo ví dụ 17 (40,0 mg) được xử lý theo cách tương tự với ví dụ tham khảo 13 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (39,4 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,59-8,59 (1H, m), 7,77 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,54-7,53 (2H, m), 7,16 (1H, dd, $J = 6,9, 2,7$ Hz), 7,12-7,08 (1H, m), 7,04-6,99 (1H, m), 4,77-4,74 (1H, m), 4,20 (1H, dd, $J = 12,8, 4,1$ Hz), 3,90 (1H, dd, $J = 12,8, 7,1$ Hz), 2,26 (3H, d, $J = 1,8$ Hz), 1,73 (3H, d, $J = 6,4$ Hz).

Ví dụ tham khảo 19:



Hỗn hợp bao gồm 6-bromoimidazo[1,2-a]pyridin (151,72g),

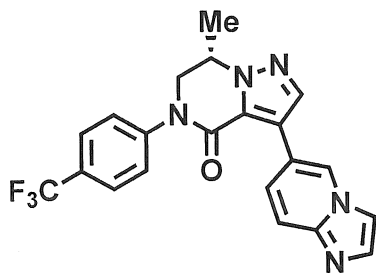
bis(pinacolato)diboron (235g), sản phẩm cộng 1,1'-

bis(diphenylphosphino)ferrocenepaladi (II) clorua-diclorometan (62,9g), và kali axetat (189g) trong 1,2-dimetoxyetan (1,59 L) được gia nhiệt để hồi lưu và khuấy trong 4,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để mát đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc và rửa bằng 1,2-dimetoxyetan (200 ml). Chất rắn tạo thành được bổ sung nước (500 ml) và hexan (500 ml), và hỗn hợp này được tạo huyền phù kèm khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Chất rắn tạo thành được gom bằng cách lọc và rửa bằng 1,2-dimetoxyetan (400 ml) ba lần để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (145,1g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,55 (1H, t, $J = 1,2$ Hz), 7,62-7,56 (3H, m), 7,44 (1H, dd, $J = 9,2, 1,2$ Hz), 1,35 (13H, s).

Ví dụ 1: (7S)-3-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-

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



Tổng hợp-1: Hỗn hợp bao gồm hợp chất theo ví dụ tham khảo 4 (1,15g), hợp chất theo ví dụ tham khảo 6 (661 mg), paladi axetat (61,1 mg), X-phos (259 mg), và kali cacbonat (752 mg) trong 1,2-dimetoxyetan (6 mL)/nước (3 mL) được gia nhiệt để hồi lưu và khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để mát đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó pha loãng bằng etyl axetat và được lọc bằng Celite. Dịch lọc được bổ sung nước, và hỗn hợp này được tách thành các lớp. Lớp hữu cơ này được rửa bằng nước muối, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Chất lỏng tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột siliga gel amino (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (551,5 mg).

Tổng hợp-2: Hỗn hợp bao gồm hợp chất theo ví dụ tham khảo 12 (177 mg), hợp chất theo ví dụ tham khảo 6 (92 mg), kali cacbonat (196 mg), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (27 mg), 1,4-dioxan (1,9 mL), và nước (0,47 mL) được khuấy ở 90°C trong 3,5 giờ. Hỗn hợp này được làm mát xuống 20°C, và bổ sung nước muối vào đó. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ này được làm khô bằng natri sulfat khan, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Chất lỏng tạo thành được khuấy trong etyl axetat (khoảng 1,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng, và gom chất rắn tạo thành bằng cách lọc. Chất rắn này được rửa bằng etyl axetat (khoảng 0,5mL) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (102mg).

Tổng hợp-3: Hỗn hợp bao gồm hợp chất theo ví dụ tham khảo 4 (116g), hợp chất theo ví dụ tham khảo 6 (67,0g), paladi axetat (6,20g), X-phos (26,3g), và kali cacbonat (76g) trong 1,2-dimetoxyetan (700 mL)/nước (350 mL) được gia nhiệt để hồi lưu và khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để mát đến nhiệt độ trong phòng, và

sau đó bổ sung ethyl axetat (500 mL) và 2 mol/L clohydric axit (1000 mL) vào đó. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được lọc bằng Celite, và chất kết tủa được rửa bằng ethyl axetat (500 mL), và sau đó dịch lọc được tách thành các lớp. Lớp hữu cơ này được rửa bằng clohydric axit 2 mol/L (500mL) hai lần, và lớp nước được kết hợp, và được điều chỉnh để đạt độ pH là 9 bằng cách bổ sung 10 mol/L dung dịch nước natri hydroxit. Lớp nước được chiết bằng cloform (500 mL) ba lần, và sau đó rửa bằng nước muối, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Chất kết tủa (125,3g) được bổ sung ethanol (1253 mL), và hỗn hợp này được gia nhiệt để hồi lưu và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp này được bổ sung nước (626 mL), và hỗn hợp này được gia nhiệt để hồi lưu và khuấy. Hỗn hợp này được để mát đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó gom chất rắn tạo thành bằng cách lọc và rửa bằng ethyl axetat. Chất rắn tạo thành (44,4g) được bổ sung ethyl axetat (666 mL), và hỗn hợp này được gia nhiệt để hồi lưu và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp này được để mát đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó gom chất rắn tạo thành bằng cách lọc, rửa bằng ethyl axetat, và làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (39,77g).

Tổng hợp-4: Hỗn hợp bao gồm hợp chất theo ví dụ tham khảo 4 (28,5g), hợp chất theo ví dụ tham khảo 19 (33,5g), paladi axetat (1,519g), S-phos (5,56g), và kali cacbonat (18,70g) trong 1,2-dimetoxyetan (100 mL)/nước (50 mL) được gia nhiệt để hồi lưu và khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để mát đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó pha loãng bằng cloform (180 mL)/metanol (20 mL) và được lọc bằng Celite, và rửa bằng cloform (450 mL)/metanol (50 mL). Bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat vào dịch lọc tạo thành, và hỗn hợp này được tách thành các lớp. Lớp hữu cơ này được rửa bằng nước muối, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Chất lỏng tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (ethyl axetat/metanol) để tạo ra chất rắn. Chất rắn tạo thành này (21,23g) được rửa bằng ethyl axetat (210 ml), và thu được bằng cách lọc. Dung dịch chứa chất rắn tạo thành (13,65g) trong cloform (117 mL)/metanol (13 mL) được bổ sung than hoạt tính

(tên thương mại "Kyoryoku Shirasagi") (6,5g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được bổ sung Argoregin MP-TMT (6,5g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ nữa. Dung dịch tạo thành được lọc bằng Celite và rửa bằng cloform (720 mL)/metanol (80 mL), và sau đó dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (12,03g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,89 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,80 (1H, s), 7,70 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,59-7,55 (3H, m), 7,48 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,40 (1H, dd, $J = 9,8, 1,8$ Hz), 4,80-4,75 (1H, m), 4,27 (1H, dd, $J = 12,5, 4,0$ Hz), 3,99 (1H, dd, $J = 12,5, 7,3$ Hz), 1,74 (3H, d, $J = 6,1$ Hz).

[Tinh thể dạng I]

Đỉnh nhiễu xạ chính: 2θ ($^\circ$) = 4,5, 8,5, 8,9, 10,1, 13,4, 16,9, 18,2, 18,6, 22,7, 23,8

Đỉnh nhiễu xạ đặc trưng: 2θ ($^\circ$) = 4,5, 8,5, 8,9, 10,1, 13,4, 16,9

Điều chế muối hydroclorua của hợp chất theo ví dụ 1

Vào dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 1 (10,8g) trong cloform (100 mL) được bổ sung 4 mol/L clohydric axit-etyl axetat (200 mL), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, và sau đó chất kết tủa được bổ sung etanol (100 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt để hồi lưu và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp này được bổ sung hexan (50 mL), và hỗn hợp này được gia nhiệt để hồi lưu và khuấy trong 1 giờ nữa. Hỗn hợp này được để mát đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó gom chất rắn tạo thành bằng cách lọc, rửa bằng etanol/hexan (1/2), và làm khô dưới áp suất giảm để tạo muối hydroclorua của hợp chất theo ví dụ 1 (10,0g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,37 (1H, s), 8,39 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,28 (1H, dd, $J = 9,4, 1,5$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,12 (1H, s), 7,98 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,83 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,68 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 4,89-4,87 (1H, m), 4,40 (1H, dd, $J = 12,8, 6,4$ Hz), 4,14 (1H, dd, $J = 12,8, 7,6$ Hz), 1,61 (3H, d, $J = 6,1$ Hz).

[Tinh thể dạng II]

Đỉnh nhiễu xạ chính: 2θ ($^\circ$) = 5,7, 8,7, 9,5, 11,0, 11,3, 12,7, 13,6, 15,3, 15,5, 16,6, 21,5

Đỉnh nhiễu xạ đặc trưng: $2\theta (^{\circ}) = 5,7, 8,7, 9,5, 11,0, 11,3, 15,3$

Điều chế muối phosphat của hợp chất theo ví dụ 1

Huyền phù chứa hợp chất theo Ví dụ 1 (8,80g) trong ethyl axetat (150 mL) được bổ sung phosphoric axit (4,38 mL), và hỗn hợp này được gia nhiệt để hồi lưu và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được để mát đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó gom chất rắn tạo thành bằng cách lọc, rửa bằng ethyl axetat, và làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra 2,5 muối phosphat của hợp chất theo ví dụ 1 (14,18g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,05 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,81 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,67 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,62-7,58 (3H, m), 4,85-4,82 (1H, m), 4,37 (1H, dd, $J = 12,8, 4,3$ Hz), 4,10 (1H, dd, $J = 12,8, 7,9$ Hz), 1,59 (3H, d, $J = 6,1$ Hz).

[Tinh thể dạng III]

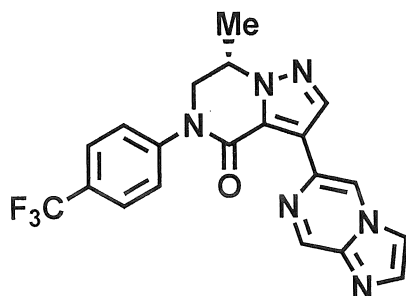
Đỉnh nhiễu xạ chính: $2\theta (^{\circ}) = 6,1, 6,9, 8,9, 9,8, 12,1, 13,4, 13,7, 18,0, 18,2, 20,6$

Đỉnh nhiễu xạ đặc trưng: $2\theta (^{\circ}) = 6,1, 8,9, 9,8, 12,1, 13,4, 13,7$

Việc phân tích nguyên tố CHN: $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}^{2,5} \text{H}_3\text{PO}_4$; giá trị theo lý thuyết: C, 38,43%; H, 3,61%; N, 10,67%, giá trị đo được: C, 38,29%; H, 3,59%; N, 10,54%.

Phân tích ion: phosphat ion (PO_4^{3-}) của $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}^{2,5} \text{H}_3\text{PO}_4$; giá trị theo lý thuyết: 36,13%, giá trị đo được: 35,94%, 35,90%.

Ví dụ 2: (7S)-3-(imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on

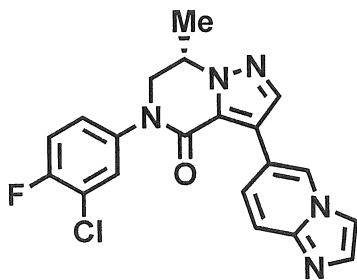


Hợp chất theo ví dụ tham khảo 4 (848 mg) được xử lý bằng imidazo[1,2-a]pyrazin-6-ylboronic axit (492 mg) theo cách tương tự với ví dụ 1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,71 (1H, s), 9,09 (1H, s), 8,40 (1H, s), 7,76-7,74 (3H,

m), 7,66 (1H, s), 7,52 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 4,82-4,80 (1H, m), 4,29 (1H, dd, $J = 12,2, 3,7$ Hz), 3,98 (1H, dd, $J = 12,2, 6,7$ Hz), 1,75 (3H, d, $J = 6,1$ Hz).

Ví dụ 3: (7S)-5-(3-clo-4-flophenyl)-3-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on



Hỗn hợp bao gồm hợp chất theo ví dụ tham khảo 7 (300 mg), 4-bromo-2-clo-1-flobenzen (0,204 mL), đồng iodua (64,1 mg), N,N'-dimetyletylendiamin (0,109 mL), và kali cacbonat (310 mg) trong toluen (2,5 mL) được gia nhiệt để hồi lưu và khuấy trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để mát đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó bổ sung vào đó dung dịch amoniac 28%. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ này được rửa bằng dung dịch nước bão hòa amoni clorua, dung dịch nước bão hòa natri hydro cacbonat, và nước muối, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Chất lỏng tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel amino (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (263,3 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,38 (1H, s), 8,40 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,28 (1H, dd, $J = 9,5, 1,5$ Hz), 8,19 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,12 (1H, s), 7,98 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,75 (1H, dd, $J = 6,7, 2,4$ Hz), 7,55-7,46 (2H, m), 4,88-4,83 (1H, m), 4,32 (1H, dd, $J = 12,8, 4,3$ Hz), 4,05 (1H, dd, $J = 12,8, 7,6$ Hz), 1,60 (3H, d, $J = 6,1$ Hz).

Ví dụ 4 đến 9

Hợp chất theo Ví dụ tham khảo tương ứng được xử lý theo phương pháp của Ví dụ 3 để tạo ra hợp chất theo ví dụ 4 đến 9 như thể hiện trong bảng dưới đây.

Ví dụ	Cấu trúc hóa học	Dữ liệu phân tích công cụ
4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,03 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,65 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,58 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,55 (3H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,06 (1H, t, $J = 55,8$ Hz), 4,84-4,80 (1H, m), 4,34 (1H, dd, $J = 12,8, 4,3$ Hz), 4,07 (1H, dd, $J = 12,8, 7,3$ Hz), 1,59 (3H, d, $J = 6,7$ Hz).
5		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,88 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,79 (1H, s), 7,59-7,57 (3H, m), 7,46-7,44 (1H, m), 7,41-7,38 (1H, m), 7,21 (1H, dd, $J = 9,8, 2,4$ Hz), 7,11-7,08 (1H, m), 4,79-4,74 (1H, m), 4,21 (1H, dd, $J = 12,8, 4,3$ Hz), 3,93 (1H, dd, $J = 12,8, 7,3$ Hz), 1,73 (3H, d, $J = 6,7$ Hz).
6		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,93 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,59-7,55 (3H, m), 7,42-7,39 (3H, m), 7,28 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 4,78-4,72 (1H, m), 4,21 (1H, dd, $J = 12,8, 4,3$ Hz), 3,92 (1H, dd, $J = 12,8, 7,3$ Hz), 1,72 (3H, d, $J = 6,7$ Hz).
7		HPLC $R_t = 4,489$ LC-MS, m/z ; 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t : 1,558 phút
8		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,93 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,59-7,53 (3H, m), 7,41 (1H, dd, $J = 9,4, 1,5$ Hz), 7,12-7,10 (2H, m), 7,02 (1H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 4,78-4,76 (1H, m), 4,20 (1H, dd, $J = 12,8, 4,3$ Hz), 3,90 (1H, dd, $J = 12,8, 7,3$ Hz), 1,73 (3H, d, $J = 6,1$ Hz).
9		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,93 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,59-7,55 (3H, m), 7,43-7,33 (3H, m), 7,20 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,50 (1H, t, $J = 73,4$ Hz), 4,78-4,74 (1H, m), 4,22 (1H, dd, $J = 12,8, 4,3$ Hz), 3,92 (1H, dd, $J = 12,8, 7,3$ Hz), 1,73 (3H, d, $J = 6,1$ Hz).

Dưới đây là tên hóa học của hợp chất theo ví dụ 4 đến 9.

Ví dụ 4: (7S)-5-[4-(difluoromethyl)phenyl]-3-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-methyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on

Ví dụ 5: (7S)-5-(4-clo-3-flophenyl)-3-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on

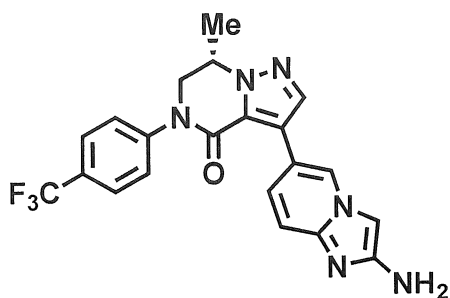
Ví dụ 6: (7S)-5-(4-clophenyl)-3-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on

Ví dụ 7: (7S)-5-(5-clothiophen-2-yl)-3-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on

Ví dụ 8: (7S)-5-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on

Ví dụ 9: (7S)-5-[4-(diflometoxy)phenyl]-3-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on

Ví dụ 10: (7S)-3-(2-aminoimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on

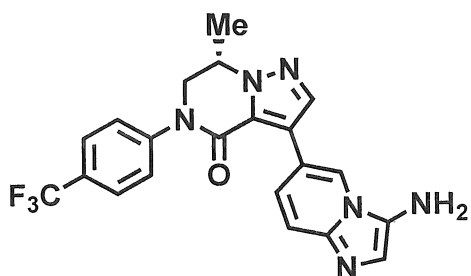


Hỗn hợp bao gồm 6-bromoimidazo[1,2-a]pyridin-2-amin (299 mg), hợp chất theo ví dụ tham khảo 8 (318,9 mg), paladi axetat (21,1 mg), X-phos (90,0 mg), và kali cacbonat (260 mg) trong DMF (2 mL) được khuấy ở 105°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để mát đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó pha loãng bằng etyl axetat và được lọc bằng Celite. Dịch lọc được bổ sung nước, và hỗn hợp này được tách thành các lớp. Lớp hữu cơ này được rửa bằng nước hai lần và nước muối, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Chất lỏng tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel amino (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5,10 mg).

LC-MS, m/z; 427[M+H]⁺ thời gian lưu; 0,675 phút

HPLC Rt = 4,438 phút

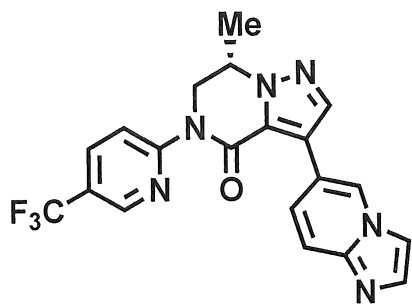
Ví dụ 11: (7S)-3-(3-aminoimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on



Hợp chất theo ví dụ tham khảo 8 (372 mg) được xử lý bằng 6-bromoimidazo[1,2-a]pyridin-3-amin (302 mg) theo cách tương tự với ví dụ 10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (87,5 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,64 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,79 (1H, s), 7,68 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,49-7,46 (3H, m), 7,33 (1H, dd, $J = 9,2, 1,8$ Hz), 7,16 (1H, s), 4,79-4,73 (1H, m), 4,26 (1H, dd, $J = 12,8, 4,3$ Hz), 3,98 (1H, dd, $J = 12,8, 7,3$ Hz), 3,25 (2H, brs), 1,73 (3H, d, $J = 6,7$ Hz).

Ví dụ 12: (7S)-3-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-5-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on



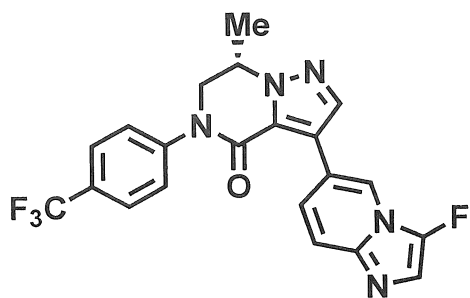
Hỗn hợp bao gồm 2-clo-5-(triflometyl)pyridin (345 mg), hợp chất theo ví dụ tham khảo 7 (339 mg), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (147 mg), xeri cacbonat (826 mg), và 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (147 mg) trong 1,4-dioxan (3 mL) được gia nhiệt để hồi lưu và khuấy trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để mát đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó pha loãng bằng etyl axetat và được lọc bằng Celite. Dịch lọc được bổ sung dung dịch nước bão hòa amoni clorua, và hỗn hợp này được tách thành các lớp. Lớp hữu cơ này được rửa bằng nước muối, và sau đó

làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Chất lỏng tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel amino (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (414,9 mg).

LC-MS, m/z; 427[M+H]⁺ thời gian lưu; 0,675 phút

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,71 (2H, dd, J = 11,0, 1,8 Hz), 8,21 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 8,9, 2,1 Hz), 7,77 (1H, s), 7,63-7,60 (3H, m), 7,40 (1H, dd, J = 9,2, 1,8 Hz), 4,76-4,69 (2H, m), 4,39-4,34 (1H, m), 1,72 (3H, d, J = 6,7 Hz).

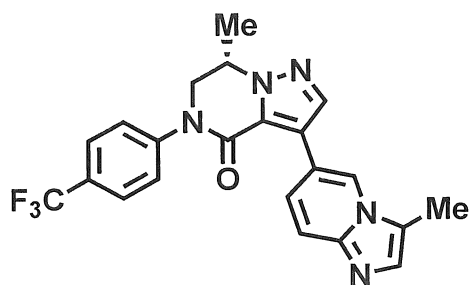
Ví dụ 13: (7S)-3-(3-floimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on



Hỗn hợp bao gồm hợp chất theo ví dụ 1 (544 mg) và 1-flo-4-metyl-1,4-diazoniabixyclo[2,2,2]octan bis(tetraflororat) (634 mg) trong axetonitril (6 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung dung dịch nước bão hòa natri thiosulfat, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ này được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri hydro cacbonat và nước muối, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Chất lỏng tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (21,8 mg).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,85 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 9,8, 1,8 Hz), 7,52-7,51 (1H, m), 7,35 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,85-4,83 (1H, m), 4,37 (1H, dd, J = 12,8, 4,3 Hz), 4,09 (1H, dd, J = 12,8, 7,3 Hz), 1,59 (3H, d, J = 6,1 Hz).

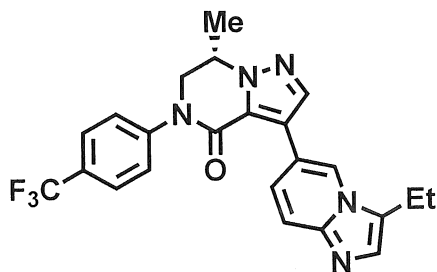
Ví dụ 14: (7S)-7-metyl-3-(3-metylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on



Hỗn hợp bao gồm hợp chất theo ví dụ tham khảo 13 (219 mg), metylboronic axit (73,2 mg), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (47,1 mg), và natri hydroxit (48,9 mg) trong 1,2-dimetoxyetan (2 mL) và nước (1 mL) được gia nhiệt để hồi lưu và khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để mát đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó pha loãng bằng cloform và được lọc bằng Celite. Dịch lọc được bổ sung dung dịch nước bão hòa natri hydro cacbonat, và hỗn hợp này được tách thành các lớp. Lớp hữu cơ này được rửa bằng nước muối, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Chất lỏng tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel amino (hexan/ethyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (20,3 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,75 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,82 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,68 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,54-7,52 (2H, m), 7,35 (1H, s), 4,84-4,83 (1H, m), 4,39-4,38 (1H, m), 4,09 (1H, dd, $J = 12,2, 7,9$ Hz), 2,43 (3H, s), 1,59 (3H, d, $J = 6,1$ Hz).

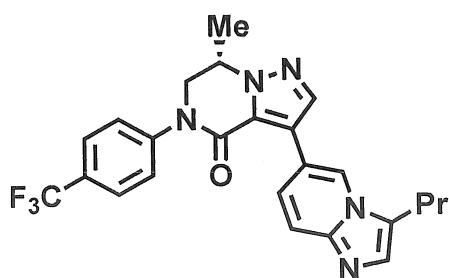
Ví dụ 15: (7S)-3-(3-etylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on



Hỗn hợp bao gồm hợp chất theo ví dụ tham khảo 14 (87 mg) và 10% paladi-cacbon (166 mg) trong metanol (7 mL) được khuấy trong môi trường hydro ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc bằng Celite, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất lỏng tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel amino (hexan/ethyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (46,9 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,81 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,82 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,68 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,56-7,50 (2H, m), 7,36 (1H, s), 4,84-4,82 (1H, m), 4,38 (1H, dd, $J = 12,8, 4,3$ Hz), 4,08 (1H, dd, $J = 12,8, 7,3$ Hz), 2,83 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 1,59 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,30 (3H, t, $J = 7,5$ Hz).

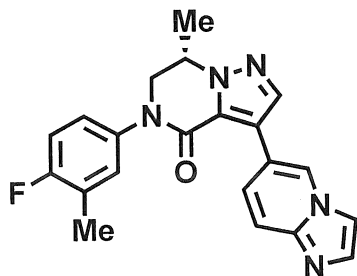
Ví dụ 16: (7S)-7-metyl-3-(3-propylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on



Hợp chất theo ví dụ tham khảo 15 (114,1 mg) được xử lý theo cách tương tự với ví dụ 15 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (66,7 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,81 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,81 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,68 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,52 (2H, s), 7,36 (1H, s), 4,85-4,81 (1H, m), 4,37 (1H, dd, $J = 13,1, 4,0$ Hz), 4,08 (1H, dd, $J = 13,1, 7,6$ Hz), 2,82 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,74-1,66 (2H, m), 1,59 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 0,95 (3H, t, $J = 7,3$ Hz).

Ví dụ 17: (7S)-5-(4-flu-3-metylphenyl)-3-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on

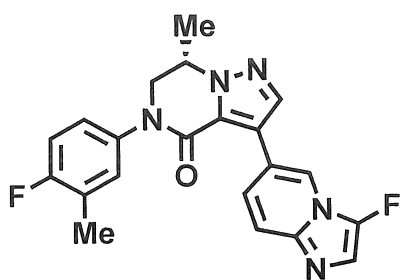


Hỗn hợp bao gồm hợp chất theo ví dụ tham khảo 17 (161,8 mg), hợp chất theo ví dụ tham khảo 6 (109 mg), paladi axetat (9,4 mg), S-phos (34,5 mg), và kali cacbonat (116 mg) trong 1,2-dimetoxyetan (1,4 mL)/nước (0,7 mL) được gia nhiệt để hồi lưu và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để mát đến nhiệt độ trong

phòng, và sau đó pha loãng bằng ethyl axetat và được lọc bằng Celite. Dịch lọc được bổ sung dung dịch nước bão hòa natri hydro cacbonat, và hỗn hợp này được tách thành các lớp. Lớp hữu cơ này được rửa bằng nước muối, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Chất lỏng tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/ethyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (109 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,01 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,62-7,57 (3H, m), 7,46 (1H, dd, $J = 9,6, 1,4$ Hz), 7,17-7,16 (1H, m), 7,10-7,07 (2H, m), 4,77-4,73 (1H, m), 4,19 (1H, dd, $J = 12,8, 4,1$ Hz), 3,89 (1H, dd, $J = 12,8, 7,3$ Hz), 2,28 (3H, d, $J = 1,8$ Hz), 1,72 (3H, d, $J = 6,4$ Hz).

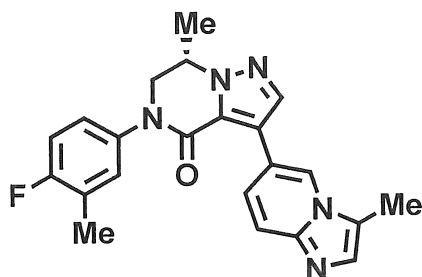
Ví dụ 18: (7S)-3-(3-floimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-5-(4-flo-3-metylphenyl)-7-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on



Hợp chất theo ví dụ 17 (81,4 mg) được xử lý theo cách tương tự với ví dụ 13 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4,2 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,01 (1H, s), 8,12 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,86 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,80 (1H, s), 7,43 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 7,11-7,00 (3H, m), 4,75-4,74 (1H, m), 4,17 (1H, dd, $J = 12,8, 4,3$ Hz), 3,87 (1H, dd, $J = 12,8, 7,0$ Hz), 2,24 (3H, d, $J = 1,8$ Hz), 1,70 (3H, d, $J = 6,1$ Hz).

Ví dụ 19: (7S)-5-(4-flo-3-metylphenyl)-7-metyl-3-(3-metylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on



Hỗn hợp bao gồm hợp chất theo ví dụ tham khảo 18 (30,0 mg) và bis-(tri-tert-butylphosphin)paladi (0) (6,12 mg) trong THF (1,2 mL) được bổ sung metylzinc clorua (59,8 μ L, dung dịch THF 2,0M), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung dung dịch nước bão hòa amoni clorua, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat hai lần. Lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Chất lỏng tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel amino (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (16 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,14 (1H, s), 8,18 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,83 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,11-7,00 (3H, m), 4,76-4,74 (1H, m), 4,17 (1H, dd, $J = 12,8, 4,1$ Hz), 3,86 (1H, dd, $J = 12,8, 7,1$ Hz), 2,52 (3H, s), 2,24 (3H, d, $J = 1,8$ Hz), 1,70 (3H, d, $J = 6,4$ Hz).

Thử nghiệm

Dưới đây là phương pháp và kết quả thử nghiệm được lý đối với hợp chất theo sáng chế, tuy nhiên sáng chế không nhằm bị giới hạn bởi các thử nghiệm này.

Thử nghiệm 1: Đánh giá tế bào biểu hiện ổn định thụ thể mGlu2 người

(1) Tế bào biểu hiện ổn định thụ thể mGlu2 người

Tế bào biểu hiện ổn định thụ thể mGlu2 người được chuẩn bị, và được dùng để nuôi cấy. Cụ thể là, gen thụ thể mGlu2 người được chèn vào pcDNA4/TO (K1020-01, Life technologies, Carlsbad, CA, USA), và được đưa vào tế bào HEK từ thận người có biểu hiện TR (cat#CCL-82,2, ATCC, USA), tiếp đó sàng lọc bằng Geneticin (cat#10131-027, Life technologies, Carlsbad, CA, USA), để thu được tế bào biểu hiện ổn định thụ thể mGlu2 người.

Môi trường DMEM glucoza cao (cat#11995-065, Life technologies, Carlsbad, CA, USA) chứa FBS 10% được thẩm tách (cat#26400-044, Life technologies, Carlsbad, CA, USA), 50 $\mu\text{g/mL}$ Blasticidin S (cat#ANT-BL-1, Life technologies, Carlsbad, CA, USA), và 2 mg/mL G418 (cat#16513-84, nacalai tesque, Kyoto, Japan) được dùng làm nuôi cấy trong bình nuôi cấy tế bào (cat#3133-150, AGC Thechno Glass, Shizuoka, Japan). Trong thời gian nuôi cấy, tế bào được phục hồi bằng cách điều trị bằng TrypLE Express (cat#12604-013, Life technologies, Carlsbad, CA, USA), tiếp đó nuôi cấy thứ cấp, mỗi ba đến bốn ngày.

Tế bào được phục hồi với khoảng 80% tế bào kết dính với nhau trong quá trình điều trị bằng TrypLE Express ba đến bốn ngày sau khi nuôi cấy thứ cấp, được chuyển hóa tạm thời bằng $\text{G}\alpha 16$, apoeaquorin, trong môi trường Hanks (cat#14065-056, Life technologies, Carlsbad, CA, USA)/20 mmol/L HEPES (cat#15630-080, Life technologies, Carlsbad, CA, USA) chất đệm (pH 7,4) chứa BSA 0,1% (cat#12604-013, Life technologies, Carlsbad, CA, USA) và 0,1 $\mu\text{g/mL}$ Tetracycline (cat#33031-64, nacalai tesque, Kyoto, Japan), và sau đó gieo trên đĩa 384 lỗ (cat#781090, Greiner bio-on, Frickenhausen, Germany) trong 1500 tế bào/30 μL /lỗ.

Coelentetrazin h (cat#S2011, Promega, Madison, WI, USA) được bổ sung vào đĩa (10 μL /lỗ) sao cho nồng độ cuối cùng là 1 $\mu\text{mol/L}$ trong ngày đầu tiên sau khi gieo, và để yên trong 4 giờ hoặc lâu hơn trong nhiệt độ trong phòng sau khi ly tâm.

(2) Điều chế hợp chất thử nghiệm

Hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO để có nồng độ cao hơn 1000 lần nồng độ đánh giá. Dung dịch DMSO này được pha loãng vào môi trường (Hanks, 20 mmol/L HEPES, BSA 0,1%) để có nồng độ cao gấp 6 lần nồng độ đánh giá. Glutamat được pha loãng bằng môi trường Hanks/20 mmol/L HEPES/BSA 0,1% để có nồng độ cao hơn 6 lần nồng độ EC_{80} .

(3) Đánh giá hoạt tính điều biến dị lập thể âm thụ thể mGlu2

Tế bào biểu hiện ổn định thụ thể mGlu2 người được điều chế và nuôi cấy. Tín hiệu phát quang bằng cách kích thích thụ thể mGlu2 được phát hiện bằng FDSS7000

(Hamamatsu Photonics). Dung dịch chứa hợp chất được điều chế ở trên được bổ sung vào tấm mà các tế bào và chất nền phát quang được bổ sung vào (10 μ l/lỗ). Sau 120 giây bổ sung, dung dịch chứa EC₈₀ Glutamat được bổ sung vào (10 μ l/lỗ), và tín hiệu phát quang được đo trong 300 giây sau khi bổ sung vào (bước sóng trung tâm: 465 nm) để tính RLU (tích hợp). Hoạt tính điều biến dị lập thể âm thụ thể mGlu2 của hợp chất được tính bằng $(100 - 100 \times (\text{RLU của mỗi hợp chất và nồng độ})/(\text{RLU của nhóm DMSO}))$.

Hợp chất theo sáng chế được đánh giá với thử nghiệm sinh học ở trên, và tìm thấy hợp chất có hoạt tính điều biến dị lập thể âm thụ thể mGlu2. Hoạt tính điều biến dị lập thể âm thụ thể mGlu2 (giá trị IC₅₀ (nmol/L)) cho mỗi hợp chất được thể hiện trong bảng dưới đây.

Ví dụ	mGluR2 NAM IC ₅₀ (nM) hoặc tỉ lệ ức chế (%)
1	18
2	11
3	23
4	33
5	18
6	26
7	11
8	19
9	61
10	302
11	78
12	16
13	7,9
14	9,1
15	7,8
16	13
17	17
18	6,9
19	16

(4) Đánh giá hoạt tính điều biến dị lập thể âm thụ thể mGlu2 phụ thuộc vào thời gian

Tế bào biểu hiện ổn định thụ thể mGlu2 người được điều chế và nuôi cấy. Tín

hiệu phát quang bằng cách kích thích thụ thể mGlu2 được dò bằng FDSS7000 (Hamamatsu Photonics). Dung dịch chứa hợp chất thử nghiệm được điều chế trong mực (2) bên trên được thêm vào đĩa trong đó tế bào và chất nền phát quang được bổ sung (10 μ l/lỗ). Sau khi bổ sung 2, 15, 30, 60, và 120 phút, dung dịch chứa EC₈₀ Glutamat được bổ sung vào đó (10 μ l/lỗ), và tín hiệu phát quang được đo trong 300 giây sau khi bổ sung (bước sóng trung tâm: 465 nm) để tính RLU (tích hợp). Hoạt tính điều biến dị lập thể âm thụ thể mGlu2 của hợp chất ở mỗi thời điểm bổ sung được tính bằng $(100 - 100 \times (\text{RLU của mỗi hợp chất và nồng độ})/(\text{RLU của nhóm DMSO}))$.

Thử nghiệm 2: Thử nghiệm bơi bắt buộc ở chuột

Thuốc chống trầm cảm hiện có ví dụ thuốc chống trầm cảm ba vòng và chất ức chế tái hấp thu serotonin được biết đến là rút ngắn thời gian bất động ở thử nghiệm bơi bắt buộc ở chuột. Hệ thống thử nghiệm này được sử dụng để đánh giá hiệu quả giống như thuốc chống trầm cảm chứa hợp chất theo sáng chế dựa trên thời gian bất động.

Chuột đực Wistar 7 tuần tuổi được dùng trong thử nghiệm bơi bắt buộc ở chuột. Cụ thể là, chuột được cho vào bể chứa đồ đầy 5,8L nước máy (nhiệt độ nước $25 \pm 1^\circ\text{C}$), và sau đó bắt buộc bơi trong 15 phút (tập bơi). Sau khi tập bơi, chuột được lau khô và cho lại chuồng. Vào ngày sau buổi tập bơi, thử nghiệm bơi được thực hiện trong 5 phút theo cách giống như tập bơi. Hành vi bơi của mỗi con chuột được ghi lại bằng máy quay video ở cạnh bể. Sau khi thử nghiệm bơi, chuột được lau khô và cho lại chuồng. Hợp chất thử nghiệm hoặc đối chứng dương, imipramin, được tạo huyền phù trong dung dịch methylxenuloza 0,5% để dùng đường miệng. Thuốc thử hoặc hợp chất thử nghiệm được sử dụng 15 phút sau khi kết thúc tập bơi và 2 giờ trước thử nghiệm bơi. Imipramin được sử dụng 15 phút sau khi kết thúc tập bơi và 1 giờ trước thử nghiệm bơi. Sự bất động được xác định là tình trạng mà chuột nổi mà không di chuyển chân và cơ thể trong bể nước, và thời gian bất động tích lũy trong suốt thử nghiệm bơi 5 phút được đo làm thời gian bất động của mỗi con chuột. Phép thử t Student và phép chọn so sánh các giá trị trung bình Dunnett được dùng để xử lý số liệu.

Thử nghiệm 3: Tăng cường hiệu quả của công suất dải tần số γ – điện vỏ não ở

chuột

Sự thay đổi về công suất dải tần số γ trong biểu đồ điện vỏ não được xem là chỉ số về hoạt động của vỏ não, và chất đối kháng mGluR2, NAM, hoặc chất đối kháng thụ thể NMDA (ví dụ Ketamin) được biết đến là tăng cường công suất dải tần số γ . Hợp chất theo sáng chế được đánh giá, xem có thể hiện công suất dải tần số γ tăng cường hay không.

Thử nghiệm được thử nghiệm trong tối sử dụng chuột đực Wistar, mà được cấy điện cực đo điện não đồ. Hợp chất được tạo huyền phù trong dung dịch methylxenuloza 0,5% để dùng được miệng. Việc đo điện não đồ và phân tích tần số được thực hiện theo phương pháp mô tả trong Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 63 (2015) 6-13. Tần số điện não đồ được phân tích trong khoảng từ 0,5 đến 80Hz, và dải tần số trong khoảng 30 đến 80Hz được xác định là tần số γ để tính giá trị công suất. Sự thay đổi công suất được đo mỗi giờ cho đến 2 giờ sau khi sử dụng dưới dạng chỉ số của giá trị trước khi sử dụng là 100%. Xét về việc đo trùng lặp, sự thay đổi công suất được so sánh số liệu sử dụng biện pháp lặp lại ANOVA hai chiều, tiếp đó là thử nghiệm hậu kiểm Dunnett.

Thử nghiệm 4: Đánh giá MBI và độ thanh thải bất hoạt enzym đối với CYP3A4

Cytochrome P450 (sau đây gọi là CYP) là nhóm enzym quan trọng nhất liên quan đến sự chuyển hóa thuốc, và hầu hết các tương tác dược động học đều dựa trên sự ức chế hoạt động CYP. CYP bao gồm nhiều loại phân tử. Đặc biệt là, CYP3A4 tham gia nhiều nhất vào sự chuyển hóa thuốc trong phản ứng oxy hóa với CYP, và chiếm phần lớn CYP tồn tại trong gan.

Sự ức chế CYP thường được chia làm hai loại bao gồm "ức chế thuận nghịch" và "ức chế không thuận nghịch (ức chế dựa trên cơ chế: MBI)". Đặc biệt là, sự ức chế CYP dựa trên MBI được biết là có khả năng gây ra các tác dụng phụ nghiêm trọng ví dụ nhiễm độc gan cũng như tương tác thuốc-thuốc (Curr Opin Drug Discov Devel. 2010 January, 13(1), 66-77, Therapeutics và Clinical Risk Management, 2005, 1(1), 3-13).

MBI và độ thanh thải bất hoạt enzym đối với CYP3A4 được đánh giá cho các hợp chất ví dụ.

Tác dụng ức chế và loại ức chế của hợp chất thử nghiệm với CYP3A4 được đánh giá bằng cách sử dụng vi lập thể gan người làm nguồn enzym và midazolam hoặc testosterone làm chất nền của CYP3A4. Sau phản ứng trao đổi chất trong 30 phút ở 37°C, chất chuyển hóa của chất nền CYP3A4 với sự có mặt hoặc không có mặt của hợp chất thử nghiệm (ở 4 nồng độ) được đo bằng LC-MS/MS, và tỉ lệ ức chế được tính từ tỉ lệ diện tích đỉnh. Giá trị IC_{50} được tính từ lô nồng độ hợp chất thử nghiệm. Được biết rằng khi hợp chất thử nghiệm có tiềm năng MBI, giá trị IC_{50} bị hạ thấp bằng cách bắt đầu phản ứng trao đổi chất sau khi nuôi cấy từ trước với sự có mặt của NADPH (đồng yếu tố). Từ đó, được xác định có tiềm năng MBI khi sự thay đổi giá trị IC_{50} do nuôi cấy từ trước là nhiều hơn hoặc bằng 2 lần (Xenobiotica, 2009, 39(2), 99-112).

Khi tiềm năng MBI được xác định, k_{inact} (hằng số tỉ lệ bất hoạt lớn nhất) và K_I (nồng độ khử hoạt tính tạo ra tỉ lệ bất hoạt được đo bằng một nửa k_{inact}) được tính bằng phương pháp bình phương nhỏ nhất phi tuyến tính. Độ thanh thải bất hoạt enzym được tính theo phương pháp mô tả trong Drug Metabolism và Disposition, 2011, 39(7), 1247-1254 ($CL_{int} = k_{inact}/K_I$ (ml/phút/mmol) x hàm lượng CYP (pmol/mg protein)).

MBI và độ thanh thải bất hoạt enzym đối với CYP3A4 cho mỗi hợp chất ở ví dụ được thể hiện trong bảng sau.

Ví dụ	CYP3A4 MBI	Độ thanh thải bất hoạt enzym (μ L/phút/mg protein)
1	N.D.	0
2	N.D.	0
3	N.D.	0
4	N.D.	0
5	N.D.	0
6	N.D.	0
7	4,5	2,146
8	2,2	0,601
9	N.D.	0
11	N.D.	0
12	2,2	0,159
13	N.D.	0
14	N.D.	0

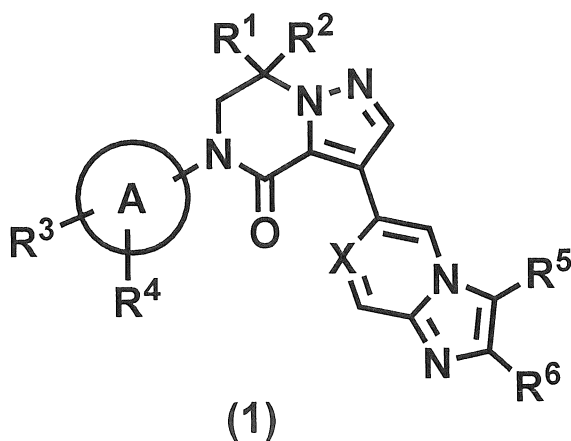
15	N.D.	0
16	N.D.	0
17	3,2	1,942
18	N.D.	0
19	N.D.	0

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Như giải thích bên trên, hợp chất theo sáng chế thể hiện sự điều biến dị lập thể âm đối với thụ thể hướng chuyển hóa glutamat (mGlu) nhóm II. Hợp chất theo sáng chế, do đó, hữu ích làm chế phẩm điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh có liên quan đến thụ thể hướng chuyển hóa glutamat nhóm phụ 2 (mGluR2) và/hoặc thụ thể hướng chuyển hóa glutamat nhóm phụ 3 (mGluR3).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (1):



hoặc muối được dụng của nó,

trong đó mỗi R^1 và R^2 độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, xyano, C_{1-4} alkyl, hoặc nhóm carbocyclyl no C_{3-6} , trong đó mỗi alkyl và nhóm carbocyclyl no này là độc lập và có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C_{1-4} alkoxy, hoặc

thay vào đó, R^1 và R^2 có thể cùng kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết cùng để tạo thành nhóm carbocyclyl no C_{3-4} , trong đó nhóm carbocyclyl no có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C_{1-4} alkoxy;

vòng A là nhóm carbocyclyl thơm C_{6-10} , nhóm dị vòng no có 4 đến 10 cạnh, hoặc nhóm dị vòng thơm có 5 đến 10 cạnh;

mỗi R^3 và R^4 độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, xyano, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{2-4} alkenyl, nhóm dị vòng no có 4 đến 6 cạnh, hoặc nhóm dị vòng thơm có 5 đến 6 cạnh (trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkylthio, nhóm dị vòng no, và nhóm dị vòng thơm là độc lập và có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau), nhóm carbocyclyl no C_{3-6} , hoặc C_{3-6} xycloalkoxy, trong đó mỗi nhóm carbocyclyl no và xycloalkoxy là độc lập và có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ

nhóm bao gồm nguyên tử halogen và C₁₋₄ alkyl;

mỗi R⁵ và R⁶ độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, xyano, hydroxy, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkylthio, nhóm dị vòng no có 4 đến 6 cạnh (trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkylthio, và nhóm dị vòng no là độc lập và có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau), C₃₋₆ xycloalkoxy, nhóm carbocyclyl no C₃₋₆ (trong đó mỗi xycloalkoxy và nhóm carbocyclyl no là độc lập và có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, C₁₋₄ alkyl, và C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau), -NR^aR^b, -NR^d-C(O)-R^c, -NR^d-C(O)-OR^c, -NR^d-C(O)-NR^aR^b, -NR^d-SO₂-R^c, -CH₂-C(O)-NR^aR^b, -C(O)-R^d, -C(O)-OR^d, hoặc -C(O)-NR^aR^b;

mỗi R^a và R^b là độc lập và R^a hoặc R^b khi NR^aR^b tồn tại ở dạng số nhiều là độc lập, và chúng là nguyên tử hydro, C₁₋₄ alkyl (trong đó mỗi alkyl là độc lập và có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C₁₋₄ alkoxy), nhóm carbocyclyl no C₃₋₆, hoặc nhóm dị vòng no có 4 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nhóm carbocyclyl no và nhóm dị vòng no là độc lập và có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, C₁₋₄ alkyl, và C₁₋₄ alkoxy, hoặc

thay vào đó, R^a và R^b có thể cùng kết hợp với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết cùng để tạo thành nhóm dị vòng no chứa nitơ có 4 đến 6 cạnh, trong đó nhóm dị vòng no chứa nitơ có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, C₁₋₄ alkyl, và C₁₋₄ alkoxy;

R^c, khi R^c độc lập tồn tại ở dạng số nhiều, là C₁₋₄ alkyl, nhóm carbocyclyl no C₃₋₆, hoặc nhóm dị vòng no có 4 đến 6 cạnh, trong đó mỗi alkyl, nhóm carbocyclyl no,

và nhóm dị vòng no là độc lập và có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C₁₋₄ alkoxy;

R^d, khi R^d độc lập tồn tại ở dạng số nhiều, là nguyên tử hydro, C₁₋₄ alkyl, nhóm carbocyclyl no C₃₋₆, hoặc nhóm dị vòng no có 4 đến 6 cạnh, trong đó mỗi alkyl, nhóm carbocyclyl no, và nhóm dị vòng no là độc lập và có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C₁₋₄ alkoxy;

X là nguyên tử nitơ hoặc -CR^e-; và

R^e là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, xyano, C₁₋₆ alkyl, hoặc C₁₋₆ alkoxy, trong đó alkyl và alkoxy có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R¹ và R² độc lập là nguyên tử hydro hoặc C₁₋₄ alkyl, trong đó alkyl có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C₁₋₄ alkoxy, hoặc thay vào đó, R¹ và R² kết hợp cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết cùng để tạo thành vòng xyclopropan hoặc vòng xyclobutan.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó vòng A là benzen, naphtalen, pyridin, pyrimidin, pyrazin, thiophen, thiazol, isothiazol, oxazol, isoxazol, quinolin, isoquinolin, benzothiophen, benzofuran, indolizin, imidazopyridin, 1,3-benzodioxol, chroman, 2,3-dihydrobenzofuran, 1,3-dihydroisobenzofuran, 2,3-dihydro-1H-inden, hoặc 2,3-dihydro-1H-inden-1-on.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R³ và R⁴ độc lập là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử halogen,
- (3) xyano,

- (4) hydroxy,
- (5) C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau,
- (6) C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau,
- (7) C₃₋₆ xycloalkoxy, trong đó xycloalkoxy có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl và nguyên tử halogen, hoặc
- (8) C₁₋₄ alkylthio tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R⁵ và R⁶ độc lập là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử halogen,
- (3) xyano,
- (4) hydroxy,
- (5) C₁₋₄ alkyl, trong đó alkyl có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau,
- (6) C₁₋₄ alkoxy, trong đó alkoxy có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau,
- (7) nhóm dị vòng no có 4 đến 6 cạnh, trong đó nhóm dị vòng no có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau, hoặc
- (8) -NR^aR^b, -NR^d-C(O)-R^c, -NR^d-C(O)-OR^c, -NR^d-C(O)-NR^aR^b, -NR^d-SO₂-R^c, -

$\text{CH}_2\text{-C(O)-NR}^a\text{R}^b$, -C(O)-R^d , -C(O)-OR^d , hoặc $\text{-C(O)-NR}^a\text{R}^b$.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^a và R^b là độc lập và mỗi R^a hoặc R^b khi NR^aR^b tồn tại ở dạng số nhiều là độc lập, và chúng là nguyên tử hydro hoặc C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi alkyl là độc lập và có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C_{1-4} alkoxy, hoặc thay vào đó, R^a và R^b kết hợp cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết cùng để tạo thành nhóm dị vòng no chứa nitơ có 4 đến 6 cạnh, trong đó nhóm dị vòng no chứa nitơ có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, C_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkoxy.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^c , khi mỗi R^c là độc lập tồn tại ở dạng số nhiều, là C_{1-4} alkyl hoặc nhóm carbocyclyl no C_{3-6} , trong đó mỗi alkyl và nhóm carbocyclyl no này là độc lập và có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C_{1-4} alkoxy.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^d , khi mỗi R^d là độc lập tồn tại ở dạng số nhiều, là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) C_{1-4} alkyl, trong đó alkyl có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C_{1-4} alkoxy, hoặc
- (3) nhóm carbocyclyl no C_{3-6} , trong đó nhóm carbocyclyl no có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C_{1-4} alkoxy.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^e là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử halogen, hoặc

(3) C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1, 3 đến 9, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^1 và R^2 độc lập là nguyên tử hydro, metyl, etyl, isopropyl, xyclopropyl, metoxymetyl, hydroxymetyl, diflometyl, hoặc triflometyl, hoặc thay vào đó, R^1 và R^2 kết hợp cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết cùng để tạo thành vòng xyclopropan hoặc vòng xyclobutan.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, hoặc muối được dụng của nó, trong đó vòng A là benzen, thiophen, pyridin, quinolin, hoặc 1,3-benzodioxol.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^3 và R^4 độc lập là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen,

(3) xyano,

(4) C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau, hoặc

(5) C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^c , khi mỗi R^c là độc lập tồn tại ở dạng số nhiều, là C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^d , khi mỗi R^d là độc lập tồn tại ở dạng số nhiều, là nguyên tử hydro hoặc C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^5 và R^6 độc lập là:

(1) nguyên tử hydro,

- (2) nguyên tử halogen,
- (3) xyano,
- (4) hydroxy,
- (5) C₁₋₄ alkyl, trong đó alkyl có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau,
- (6) C₁₋₄ alkoxy, trong đó alkoxy có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau,
- (7) nhóm dị vòng no có 4 đến 6 cạnh, trong đó nhóm dị vòng no có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau, hoặc
- (8) -NR^aR^b.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^a và R^b là độc lập và mỗi R^a hoặc R^b khi NR^aR^b tồn tại ở dạng số nhiều là độc lập, và chúng là nguyên tử hydro hoặc C₁₋₄ alkyl, trong đó alkyl có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, hydroxy, và C₁₋₄ alkoxy.

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^c là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử flo, hoặc
- (3) C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau.

18. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R¹ là metyl;

R² là nguyên tử hydro;

gốc 6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-on có cấu tạo hình S ở vị trí thứ 7;

vòng A là benzen;

mỗi R^3 và R^4 độc lập là nguyên tử hydro, flo, clo, diflometyl, triflometyl, hoặc diflometoxy;

mỗi R^5 và R^6 độc lập là nguyên tử hydro hoặc $-NH_2$; và

X là nguyên tử nitơ hoặc $-CH-$.

19. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ các hợp chất sau:

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

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

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

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

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

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

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

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

20. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ các hợp chất sau:

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

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

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

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

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

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

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

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

21. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ các hợp chất sau:

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

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

(7S)-3-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-7-metyl-5-[3-clo-4-flophenyl]-6,7-

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

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

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

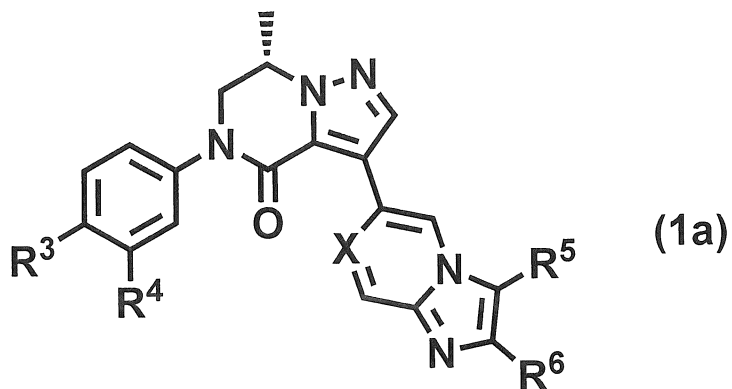
(7S)-7-metyl-3-(3-metylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-6,7-

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

22. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 21, hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

23. Dược phẩm chứa (1) hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 21, hoặc muối được dụng của nó, và (2) một hoặc nhiều thuốc được chọn từ chất điều trị rối loạn trầm cảm chính, rối loạn trầm cảm, rối loạn lưỡng cực và liên quan, rối loạn lo âu, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn căng thẳng cấp tính, bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn phổ tự kỷ, bệnh Alzheimer, suy giảm nhận thức, bệnh sa sút trí tuệ, lệ thuộc thuốc, béo phì, co giật, run, đau, hoặc rối loạn giấc ngủ.

24. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (1a):



hoặc muối được dụng của nó,

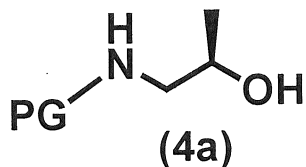
trong đó mỗi R^3 và R^4 độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-4} alkoxy, trong đó mỗi alkyl và alkoxy là độc lập và có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^5 và R^6 độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, C_{1-6} alkyl, hoặc $-NH_2$; và

X là nguyên tử nitơ hoặc $-CH-$,

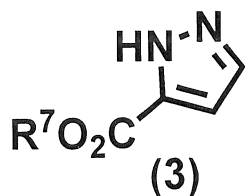
trong đó phương pháp này bao gồm các bước sau:

(bước A1) phản ứng hợp chất có công thức (4a):



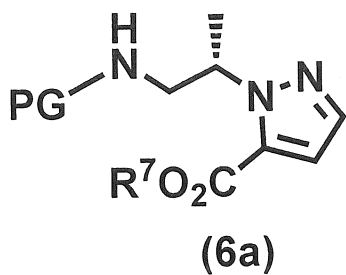
trong đó PG là nhóm bảo vệ ví dụ nhóm tert-butoxycarbonyl và nhóm benzyloxycarbonyl,

và hợp chất có công thức (3):



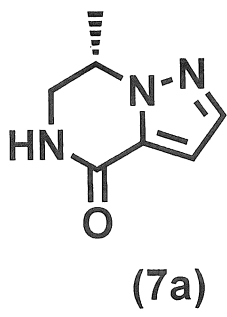
trong đó R^7 là methyl hoặc ethyl,

trong điều kiện Mitsunobu để tạo ra hợp chất có công thức (6a):

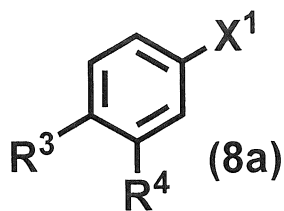


trong đó PG và R^7 là như được định nghĩa trong điểm này;

(bước A2) đóng vòng hợp chất có công thức (6a) với sự có mặt của axit hoặc bazơ để tạo hợp chất có công thức (7a):

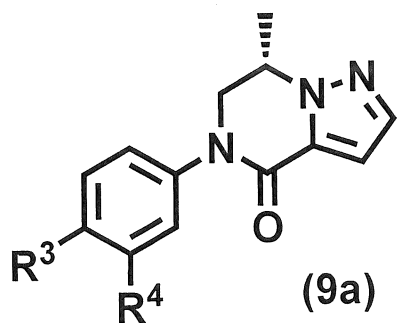


(bước A3) ghép đôi hợp chất có công thức (7a) và hợp chất có công thức (8a):



trong đó R^3 và R^4 như được định nghĩa trong điểm này, và X^1 là iốt, brom, hoặc clo,

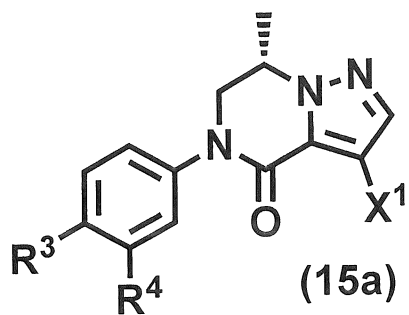
với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển hóa để tạo hợp chất có công thức (9a):



trong đó R^3 và R^4 như được định nghĩa trong điểm này;

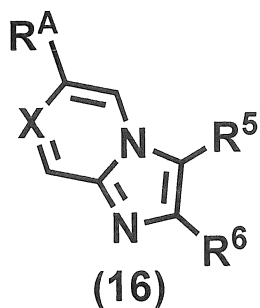
(bước A4) phản ứng hợp chất có công thức (9a) với sự có mặt của chất halogen hóa

để tạo hợp chất có công thức (15a):



trong đó R³, R⁴, và X¹ như được định nghĩa trong điểm này; và

(bước A5) ghép đôi hợp chất có công thức (15a) và hợp chất có công thức (16):

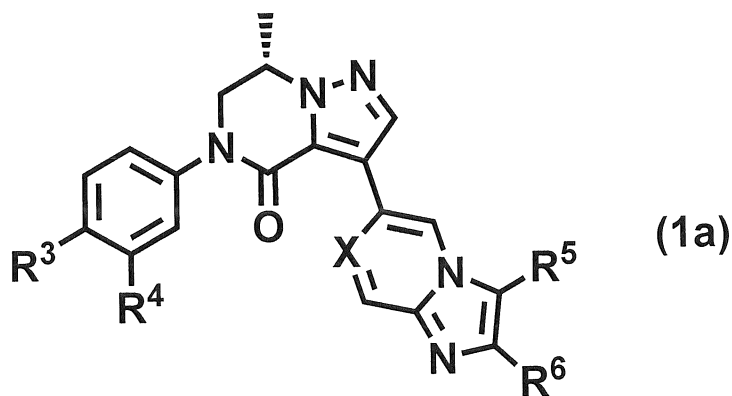


hoặc muối của nó,

trong đó R⁵, R⁶, và X như được định nghĩa trong điểm này, và R^A là boronic axit hoặc este của boronic axit,

với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển hóa để tạo hợp chất có công thức (1a) hoặc muối được dùng của nó.

25. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (1a):



hoặc muối được dùng của nó,

trong đó mỗi R³ và R⁴ độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, C₁₋₆ alkyl, hoặc C₁₋₄ alkoxy, trong đó mỗi alkyl và alkoxy là độc lập và có thể tùy ý được thế

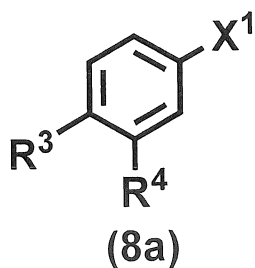
bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^5 và R^6 độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, C_{1-6} alkyl, hoặc $-NH_2$; và

X là nguyên tử nitơ hoặc $-CH-$,

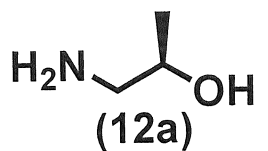
trong đó phương pháp này bao gồm các bước sau:

(bước B1) ghép đôi hợp chất có công thức (8a):



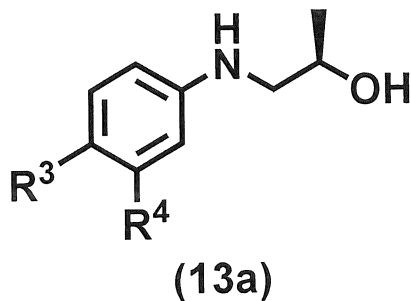
trong đó R^3 và R^4 như được định nghĩa trong điểm này, và X^1 là iốt, brom, hoặc clo,

với hợp chất có công thức (12a):



hoặc muối của nó,

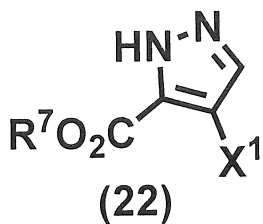
với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển hóa để tạo hợp chất có công thức (13a):



hoặc muối của nó,

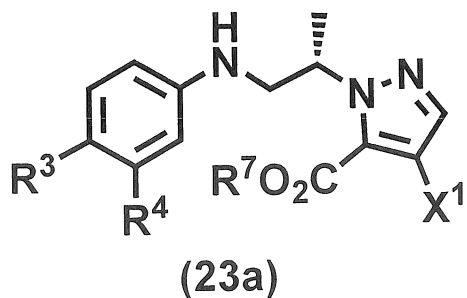
trong đó R^3 và R^4 như được định nghĩa trong điểm này;

(bước B2) phản ứng hợp chất có công thức (13a), hoặc muối của nó, và hợp chất có công thức (22):



hoặc muối của nó,

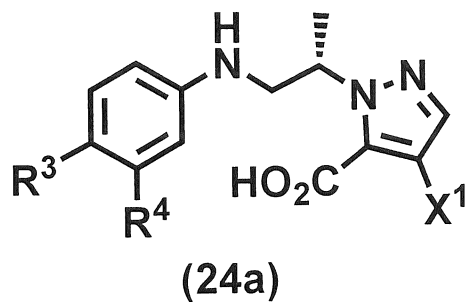
trong đó X^1 là như được định nghĩa trong điểm này, và R^7 là methyl hoặc ethyl, trong điều kiện Mitsunobu để tạo ra hợp chất có công thức (23a):



hoặc muối của nó,

trong đó R^3 , R^4 , R^7 , và X^1 như được định nghĩa trong điểm này;

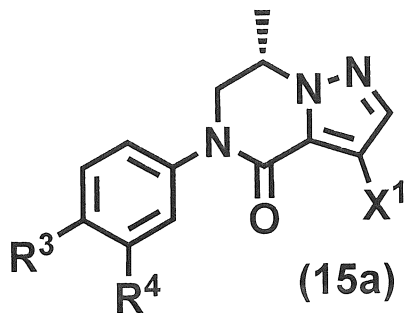
(bước B3) thủy phân hợp chất có công thức (23a), hoặc muối của nó, với sự có mặt của axit hoặc bazơ để tạo hợp chất có công thức (24a):



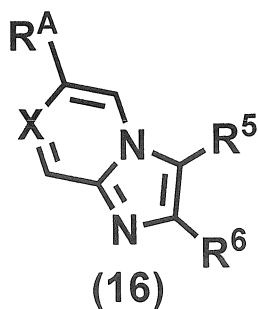
hoặc muối của nó,

trong đó R^3 , R^4 , và X^1 như được định nghĩa trong điểm này;

(bước B4) đóng vòng hợp chất có công thức (24a), hoặc muối của nó, với sự có mặt của axit hoặc bazơ để tạo hợp chất có công thức (15a):



trong đó R^3 , R^4 , và X^1 như được định nghĩa trong điểm này; và
(bước B5) ghép đôi hợp chất có công thức (15a) và hợp chất có công thức (16):



hoặc muối của nó,

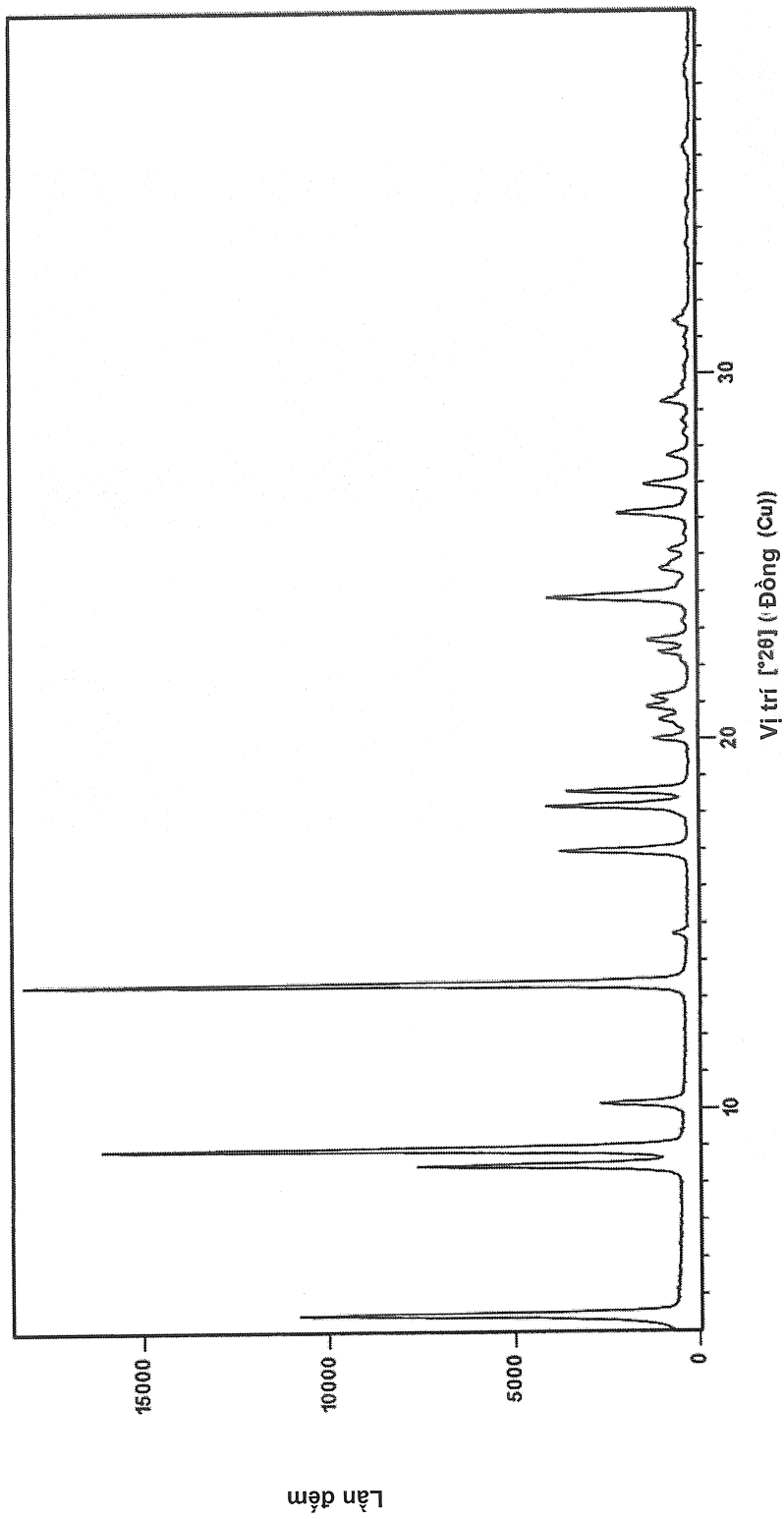
trong đó R^5 , R^6 , và X như được định nghĩa trong điểm này, và R^A là boronic axit hoặc este của boronic axit,

với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển hóa để tạo hợp chất có công thức (1a), hoặc muối được dụng của nó;

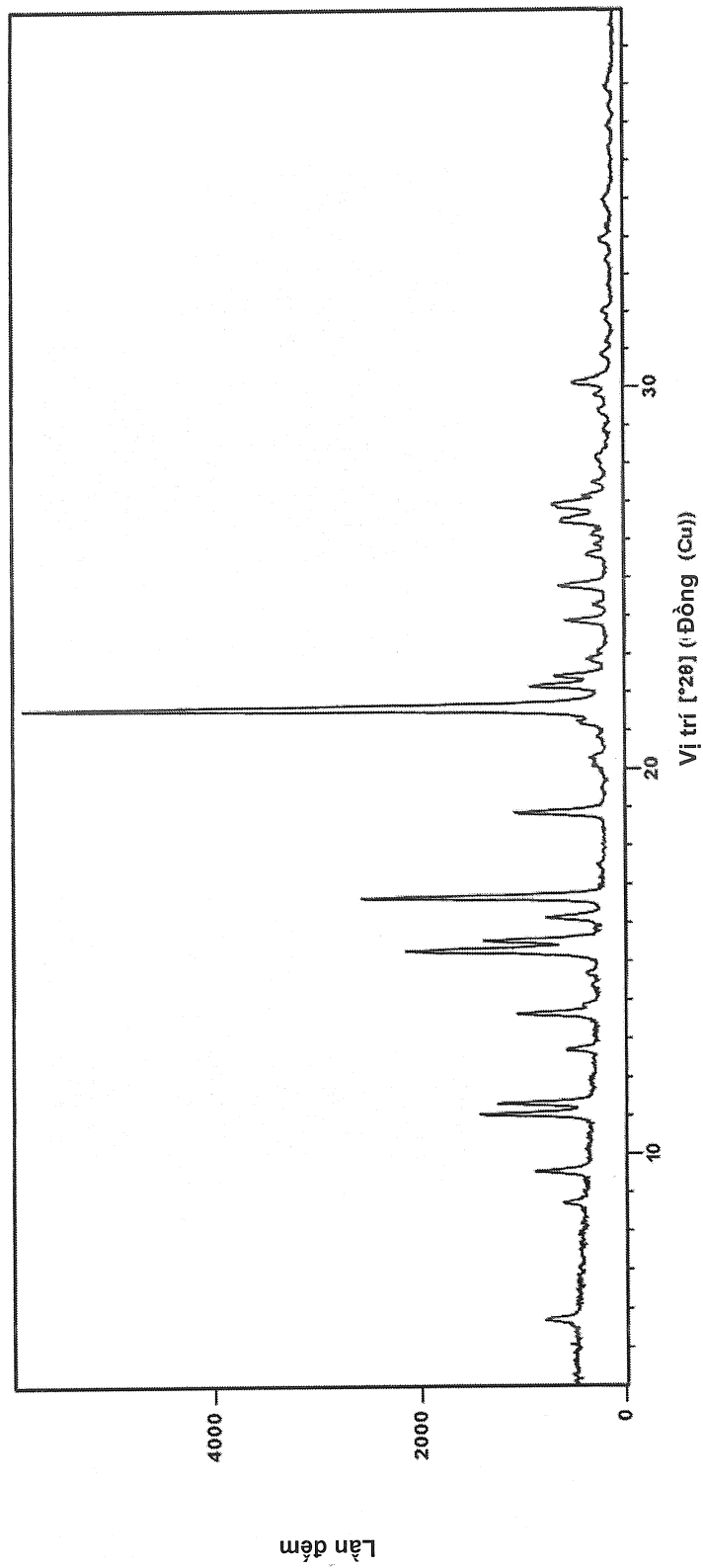
trong đó bước B3 và bước B4 có thể được thay thế bằng một bước duy nhất trong bước B6 dưới đây:

(bước B6) đóng vòng hợp chất có công thức (23a), hoặc muối của nó, với sự có mặt của axit hoặc bazơ để tạo hợp chất có công thức (15a).

[Fig. 1]



[Fig. 2]



[Fig. 3]

