



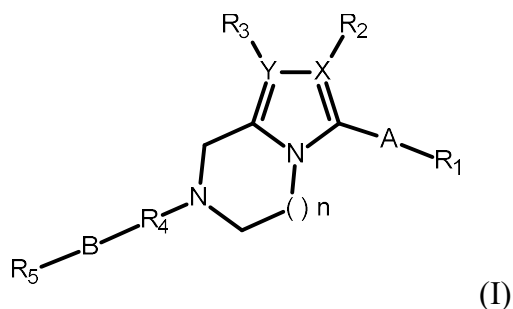
- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ 1-0043614
(51)^{2020.01} C07D 487/04; A61K 31/4985; A61P (13) B
25/28
-

- (21) 1-2020-04881 (22) 17/01/2019
(86) PCT/EP2019/051134 17/01/2019 (87) WO 2019/145214 01/08/2019
(30) 62/622,379 26/01/2018 US
(45) 25/02/2025 443 (43) 25/11/2020 392A
(73) RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA S.P.A (IT)
1, Via Matteo Civitali, 20148 Milano, Italy
(72) GRAZIANI, Davide (IT); RIVA, Carlo (IT); MENEGON, Sergio (IT); TAZZARI,
Valerio (IT).
(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyển (INVENCO.,LTD)
-

- (54) HỢP CHẤT PIPERAZIN NGỪNG TỤ TRIAZOL, IMIDAZOL VÀ PYRROL VÀ
DƯỢC PHẨM CHỨA CÁC HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2020-04881

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất piperazin được ngưng tụ triazol, imidazol và pyrrol làm chất điều biến hoạt tính của hoạt tính thụ thể mGlu₅ và dược phẩm chứa các hợp chất này để sử dụng trong điều trị. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các rối loạn thần kinh và tâm thần liên quan đến rối loạn chức năng glutamat như chứng tâm thần phân liệt hoặc chứng suy giảm nhận thức, chứng sa sút trí tuệ or chứng suy yếu nhận thức, hoặc các bệnh khác mà có thể được liên quan trực tiếp hoặc gián tiếp đến chứng rối loạn chức năng glutamat, nghĩa là, các rối loạn có thể điều trị bằng sự điều biến hoạt tính dương (PAM) hoặc sự điều biến hoạt tính âm (NAM) của mGluR₅.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất piperazin ngưng tụ triazol, imidazol và pyrrol và việc sử dụng chúng làm chất điều biến hoạt tính của hoạt tính thụ thể mGlu₅, các dược phẩm chứa các hợp chất này, và mô tả các phương pháp điều trị. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các rối loạn thần kinh và tâm thần liên quan đến rối loạn chức năng glutamat như chứng tâm thần phân liệt hoặc chứng suy giảm nhận thức, chứng sa sút trí tuệ hoặc chứng suy yếu nhận thức, hoặc các bệnh khác mà có thể được liên quan trực tiếp hoặc gián tiếp đến rối loạn chức năng glutamat, nghĩa là, các rối loạn có thể điều trị bằng sự điều biến hoạt tính dương (positive allosteric modulation-PAM) hoặc sự điều biến hoạt tính âm (negative allosteric modulation-NAM) mGluR₅.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Glutamat là axit amin hướng kích ứng bậc một trong hệ thần kinh trung ương của động vật có vú, gây ra tác dụng của nó thông qua cả hai thụ thể glutamat ionotropic và metabotropic. Sự dẫn truyền thần kinh được trung gian bởi glutamat đã được chứng minh là quan trọng trong nhiều quá trình sinh lý, như tính mềm dẻo synap, tăng tiềm lực thời gian dài liên quan đến cả hai học và nhớ cũng như sự nhận thức cảm giác (*Riedel et al., Behav. Brain Res. (2003), Vol.140, pp.1-47; Rose et al. J. Neurosci., November 8, 2006 • 26(45):11582–11587*). Hơn nữa, đã được chứng minh rằng sự mất cân bằng trong dẫn truyền thần kinh glutamat đóng vai trò quan trọng trong sinh lý bệnh học của nhiều bệnh về thần kinh và tâm thần khác nhau.

Sự dẫn truyền thần kinh hướng kích ứng của glutamat được trung gian thông qua ít nhất hai lớp thụ thể khác nhau: các thụ thể ionotropic glutamat như thụ thể N-metyl-D-aspartat (N-metyl-D-aspartate-NMDA), thụ thể axit α -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazolepropionic (α -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazolepropionic acid-AMPA) hoặc thụ thể kainit; và thụ thể glutamat metabotropic (mGluR) và các thụ thể

glutamat metabotropic. Các thụ thể ionotropic là các kênh ion kiểm soát phối tử và được cho là chịu trách nhiệm điều hòa sự dẫn truyền noron nhanh giữa hai noron. Các thụ thể glutamat metabotropic là các thụ thể nối với G-protein (G-protein coupled receptor-GPCR) mà xuất hiện để trung gian không chỉ sự dẫn truyền synap, mà còn điều hòa sự kéo dài giải phóng chất dẫn truyền thần kinh cũng như hoạt hóa thụ thể sau synap. Các thụ thể glutamat metabotropic (mGluR) thuộc họ C (cũng được biết là họ 3) của các thụ thể được nối với g-protein (g-protein-coupled receptor-GPCR). Chúng được đặc trưng bởi bảy xuyên màng (seven transmembrane-7TM) khu vực xoắn được liên kết thông qua vùng giàu xystein với khu vực đầu tận cùng amino ngoại bào hai thùy lớn trong đó phối tử glutamat liên kết. Họ mGluR bao gồm tám loại thụ thể mGluR đã biết (được chỉ định là mGluR1 đến mGluR8). Một vài loại thụ thể được biểu hiện là các biến thể ghép đặc hiệu, ví dụ mGluR5a và mGluR5b hoặc mGluR8a, mGluR8b và mGluR8c. Siêu họ này được chia thành ba nhóm (nhóm I, II và III) dựa trên sự tương đồng axit amin cũng như các chuỗi tín hiệu nội bào mà chúng điều hòa (Schoepp *et al.*, *Neuropharma*, (1999), Vol.38, pp.1431-1476) và profil dược lý. Các thụ thể nhóm I (mGluR1 và mGluR5) được nối với $G_{\alpha q}$, quy trình dẫn đến sự kích thích phospholipaza C và sự gia tăng mức canxi và inositol phosphat nội bào. Các thụ thể nhóm II (mGluR2 và mGluR3) và các thụ thể nhóm iii (mGluR4, mGluR6, mGluR7, và mGluR8) được nối với $G_{\alpha i}$, mà dẫn đến giảm các mức adenosin monophosphat vòng (cyclic adenosine monophosphat-cAMP). Trong khi các thụ thể nhóm I được đặt vượt trội sau synap và thường tăng cường truyền tín hiệu sau synap, các thụ thể nhóm II và III được đặt trước synap và thường có hiệu quả ức chế sự giải phóng chất dẫn truyền thần kinh.

Sự rối loạn chức năng dẫn truyền thần kinh glutamatergic, ví dụ thông qua sự giải phóng glutamat thay đổi hoặc sự hoạt hóa thụ thể sau synap, đã được chứng minh trong các rối loạn thần kinh cũng như rối loạn tâm thần khác nhau. Sự thiếu năng thụ thể NMDA đã không chỉ được chứng minh trong bệnh nhân Alzheimer, mà còn được chấp nhận cao là nguyên nhân giả định của chứng tâm thần phân liệt (Farber *et al.*, *Prog. Brain Res.*, (1998), Vol.116, pp.421-437, Coyle *et al.*, *Cell. và Mol. Neurobiol.*, (2006), Vol.26, pp.365-384). Điều này được hỗ trợ bởi các nghiên cứu lâm sàng cho

thấy rằng các tác nhân đối kháng của thụ thể MDA gây ra các triệu chứng không thể phân biệt được với các triệu chứng của người bệnh bị chứng tâm thần phân liệt (Javitt *et al.*, *Am J. Psychiatry*, (1991), Vol.148, pp. 1301-1308; Meltzer HY, *Biol. Psychiatry*, (1999), Vol.46(10), pp.1321-1327). Do đó, các phương pháp mà có thể là tiềm năng hoặc tiêu chuẩn hóa truyền tín hiệu thụ thể NMDA có tiềm năng để điều trị các rối loạn thần kinh và tâm thần.

mGluR₅, được mã hóa bởi gen GRM5, đã được chứng minh là được biểu hiện trong hệ thần kinh trung ương (central nervous system-CNS), chủ yếu trong vỏ, hải mã, nhân cạp và nhân bào sẫm. Các vùng não này được biết là tham gia vào sự hình thành trí nhớ và chức năng nhận thức cũng như đáp ứng cảm xúc. mGluR₅ đã cho thấy được định vị sau synap, kề sát với mạng lưới protein sau synap (Lujan *et al.*, *Eur. J. Neurosci.* (1996), Vol.8, pp.1488-1500). Sự tương tác chức năng giữa mGluR₅ và thụ thể NMDA cũng đã được chứng minh, trong đó sự hoạt hóa mGluR₅ kích thích trạng thái hoạt hóa của thụ thể NMDA (Mannaioni *et al.*, *NeuroSci.*, (2001), Vol.21, pp.5925-5924, Rosenbrock *et al.*, *Eur. J. Pharma.*, (2010), Vol.639, pp.40-46). Hơn nữa, sự hoạt hóa mGluR₅ đã được chứng minh trong các mô hình tiền lâm sàng *in vivo* để đẩy lùi chứng suy yếu nhận thức cũng như sự rối loạn tâm thần gây ra bởi các tác nhân đối kháng NMDA (Chan *et al.*, *Psychopharma.* (2008), Vol.198, pp.141-148). Do đó, hoạt hóa mGluR₅, và nhờ đó tạo ra khả năng hoặc tiêu chuẩn hóa sự truyền tín hiệu thụ thể NMDA, là cơ chế tiềm năng để điều trị các rối loạn tâm thần và thần kinh.

Hầu hết các chủ vận của mGluR₅ liên kết vị trí liên kết glutamat với chủ vận nội sinh. Vì vị trí liên kết glutamat giữa các thành viên họ mGluR là bảo thủ cao, đã gặp thách thức trong việc phát triển các chủ vận mGlu₅ chọn lọc mà có sự hấp thụ CNS có thể chấp nhận được và chứng minh hoạt tính *in vivo*.

Phương pháp khác để thu được tính chọn lọc giữa các thành viên họ mGluR là để phát triển các hợp chất mà liên kết với vùng chuyển hoạt tính, mà bảo thủ không cao giữa các thành viên của họ này. Các hợp chất liên kết chuyển hoạt tính này sẽ không tương tác với liên kết glutamat tự nhiên và truyền tín hiệu nhưng điều biến trạng thái hoạt hóa thụ thể. Các phối tử chuyển hoạt tính có hoạt tính đối kháng hoặc

đối kháng đảo ngược khi không có mặt các phối tử chủ vận nội sinh tương ứng được gọi là các chủ vận điều biến hoạt tính hoặc các chất đối kháng. Các phối tử điều biến hoạt tính thiếu hiệu quả khi không có mặt các phối tử chủ vận nội sinh được gọi là các chất điều biến (âm hoặc dương).

Chất điều biến hoạt tính dương của mGluR₅ đã được xác định gần đây (O'Brien *et al.*, *Mol. Pharma.* (2003), Vol.64, pp.731-740, Lindsley *et al.*, *J. Med. Chem.* (2004), Vol.47, pp.5825-5828), trong đó đã xác định rằng các hợp chất này làm cho có tiềm năng hoạt tính mGluR₅ khi có mặt glutamat liên kết. Khi không có mặt glutamat liên kết, các chất điều biến dương mGlu₅ không chứng minh bất kỳ hoạt tính nội tại nào.

Do đó, các hợp chất có tiềm năng truyền tín hiệu tự nhiên của mGluR₅ là được đối lập với các chủ vận mà hoạt hóa thụ thể này theo phương thức không tự nhiên và lâu dài. Do đó, các chất điều biến hoạt tính dương mGluR₅ là sự tiếp cận tiềm năng trong việc truyền tín hiệu mGluR₅ mà dẫn đến làm cho có khả năng và bình thường hóa sự tăng năng thụ thể NMDA được phát hiện trong các rối loạn thần kinh và tâm thần. Các chất điều biến hoạt tính âm mGluR₅ là hữu dụng để kiểm chế sự truyền tín hiệu mGluR₅ mà dẫn đến làm giảm và tiêu chuẩn hóa sự tăng năng thụ thể NMDA được phát hiện trong một số rối loạn thần kinh, tâm thần và trong nhiều rối loạn CNS thông thường. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết cụ thể, các thụ thể glutamat metabotropic, bao gồm mglur5, đã tham gia trong nhiều chức năng sinh học khác nhau, cho thấy vai trò tiềm năng đối với thụ thể mGluR₅ trong nhiều quá trình bệnh ở động vật có vú. Các phối tử của các thụ thể glutamat metabotropic có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn thần kinh và/hoặc tâm thần cấp tính và/hoặc mạn tính liên quan đến rối loạn chức năng glutamat, như chứng loạn tâm thần, chứng tâm thần phân liệt, chứng suy giảm nhận thức do tuổi tác, và các chứng bệnh tương tự. Hơn nữa, không bị ràng buộc bởi lý thuyết, gia tăng các bằng chứng cho thấy các thụ thể mGlu đóng vai trò quan trọng trong việc kéo dài các thay đổi trong sự dẫn truyền synap, và các nghiên cứu về tính mềm dẻo synap trong chuột khuyết FMR1 đã xác định sự liên hệ giữa phenotyp Fragile X và sự truyền tín hiệu mGluR. Cả hai loại chất điều biến hoạt tính có thể cũng được liên quan đến một số bệnh hiếm *ví dụ*

không có loại giới hạn bất kỳ, hội chứng Fragile-X, hội chứng Rett, hội chứng Phelan-McDermid hoặc bệnh xơ não da u.

Sự xác định các chủ vận mGluR phân tử nhỏ mà liên kết ở vị trí liên kết chủ vận nội sinh đã làm gia tăng đáng kể sự hiểu biết về các vai trò của các thụ thể này và sự tương quan tương ứng của chúng với bệnh tật. Do phần lớn các chủ vận này được thiết kế là chất tương tự của glutamat, chúng thường thiếu đi các đặc điểm mong muốn để làm được chất có đích là mGluR như sinh khả dụng theo đường miệng và/hoặc sự phân bố cho hệ thần kinh trung ương (CNS). Hơn nữa, do bản chất bảo thủ cao của vị trí gắn kết glutamat, hầu hết các chất chủ vận vị trí liên kết phối tử nội sinh thiếu tính chọn lọc trong số nhiều mGluR khác nhau.

Các vị trí liên kết điều biến hoạt tính được phân biệt định khu với vị trí liên kết phối tử nội sinh (orthosteric). Sự chiếm giữ đương thời vào trong thụ thể bởi phối tử nội sinh và chất điều biến hoạt tính trên cả hai vị trí có thể dẫn đến các hậu quả khác nhau. Các phối tử điều biến hoạt tính có tiềm năng tạo ra hiệu quả của phối tử nội sinh (hợp tác tích cực) được định nghĩa là “các chất điều biến hoạt tính dương” (PAM-positive allosteric modulator), trong khi các phối tử điều biến hoạt tính làm giảm hoặc chặn hiệu quả của phối tử nội sinh (hợp tác tiêu cực) được định nghĩa là các chất điều biến hoạt tính âm (NAM-negative allosteric modulator). (Christopoulos A, *Advances in G protein-coupled receptor allostery: from function to structure*, Mol Pharmacol. 2014; 86 (5):463-78.).

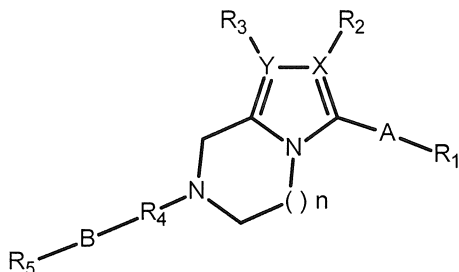
Do đó cả hai PAM và NAM là cơ chế hấp dẫn để điều biến các đáp ứng thụ thể sinh lý thích hợp.

Thật không may, khan hiếm các chất điều biến hoạt tính dương chọn lọc đối với thụ thể mGluR₅. Hơn nữa, các chất điều biến thụ thể mGluR₅ thông thường thường thiếu khả năng hòa tan trong nước thỏa mãn và thể hiện sinh khả dụng qua đường miệng kém. Do đó, vẫn có nhu cầu về các phương pháp và các chế phẩm mà khắc phục được các thiếu sót này và cung cấp một cách hiệu quả các chất điều biến hoạt tính âm nhưng lại dương một cách chọn lọc với thụ thể mGluR₅.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung I:

(I)



hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, N-oxit, hoặc muối được dựng của nó, trong đó:

R₁ là nhóm C₆-C₁₄ aryl một, hai hoặc ba vòng được thể tùy ý, nhóm dị vòng C₁-C₁₃ một, hai hoặc ba vòng được thể tùy ý chứa từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, nhóm C₃-C₆ xycloalkyl được thể tùy ý, hoặc nhóm C₃-C₆ xycloalkenyl được thể tùy ý hoặc nhóm alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh từ C₁ đến C₂₀ được thể tùy ý;

và

A là liên kết ba, liên kết đôi, tùy ý được thể bằng nhóm halo hoặc là nhóm dị vòng có năm hoặc sáu nguyên tử chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, S, O, hoặc là chuỗi alkyl (C₁₋₄), hoặc chuỗi alkyl được thể bằng từ một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ N, S, O;

R₂, R₃ độc lập là không có, hydro, nhóm alkyl, hoặc nguyên tử flo, hoặc R₂ và R₃ được liên kết với nhau để tạo thành vòng dị vòng ngưng tụ chứa từ một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ N, S, O;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2;

R₄ là carbonyl, hoặc thiocarbonyl, hoặc nhóm sulphonyl, hoặc liên kết hoặc không có;

B là oxy hoặc lưu huỳnh hoặc nitơ trong đó nitơ được tùy ý thể bằng C₁₋₅ alkyl hoặc alkoxy như metoxy hoặc liên kết hoặc không có;

R₅ là nhóm C₆-C₁₄ aryl một, hai hoặc ba vòng được thể tùy ý, nhóm dị vòng C₁-C₁₃ một, hai hoặc ba vòng được thể tùy ý chứa từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn

từ N, O, và S, nhóm C₃-C₆ xycloalkyl được thể tùy ý, hoặc nhóm C₃-C₆ xycloalkenyl được thể tùy ý hoặc nhóm alkyl từ C₁ đến C₂₀ mạch thẳng hoặc phân nhánh được thể tùy ý.

Các phần tử thể tùy ý được đề cập trên đây độc lập được chọn từ các nguyên tử halogen và C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, hydroxy, mercapto, nitro, xyano, oxo, halo(C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₆)alkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ alkylsulphonyl, C₁-C₆ alkylcarbonyl, sulphamoyl, C₁-C₆ alkylsulphamoyl, di(C₁-C₆)alkylsulphamoyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl và các nhóm (C₁-C₆)alkylcarbonyl(C₁-C₆)alkyl, và các nhóm có công thức -NR*R*, -C(=O)-NR*R*, -A, -O-A, -C(=O)-A, -(CH₂)_q-A, -NR**-A, -C(=O)-NR**-A, -NR**C(=O)-A và -O-C(=O)-A trong đó R* độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylcarbonyl, phenyl hoặc benzyl, R** là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl, q là số nguyên từ 1 đến 6 và A là nhóm phenyl hoặc nhóm dị vòng C₁-C₈ chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; nhóm C₁-C₆ xycloalkyl; mỗi nhóm A tùy ý được thể bằng từ 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ halo, hydroxy, xyano, nitro và C₁-C₆ alkyl, ưu tiên là trong đó các phần tử thể tùy ý được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử halogen và các nhóm C₁-C₆ alkyl.

Theo các phương án được ưu tiên, A là liên kết ba hoặc đôi, tùy ý được thể bằng nhóm halo. R₁ ưu tiên là nhóm C₃-C₆ xycloalkyl được thể tùy ý, hoặc nhóm C₃-C₆ xycloalkenyl được thể tùy ý hoặc nhóm dị vòng C₃-C₅ chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, ưu tiên là trong đó nguyên tử khác loại này là N. Mỗi X và Y ưu tiên độc lập là N hoặc C. Ưu tiên nhất, n = 1.

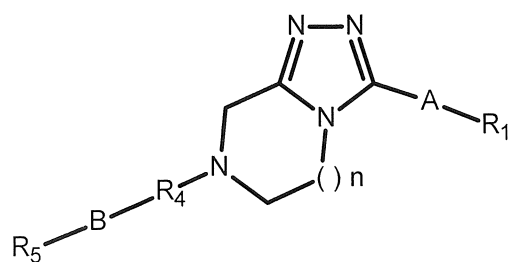
Theo các phương án được ưu tiên, R₄ là nhóm carbonyl hoặc không có; B là O, N tùy ý được thể bằng C₁₋₅ alkyl hoặc alkoxy như metoxy hoặc liên kết hoặc không có; và R₅ là như được xác định trên đây.

Trong một số phương án, nếu B là O, R₅ là nhóm dị vòng C₁-C₁₃ chứa từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, hoặc nhóm alkyl từ C₁ đến C₂₀ mạch thẳng hoặc phân nhánh được thể tùy ý. Nếu B là không có, R₅ ưu tiên là nhóm C₆-C₁₄ aryl một, hai hoặc ba vòng được thể tùy ý, nhóm C₁-C₁₃ dị vòng một, hai hoặc ba vòng được thể tùy ý chứa từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S,

nhóm C₃-C₆ xycloalkyl được thể tùy ý, hoặc nhóm C₃-C₆ xycloalkenyl được thể tùy ý. Nếu B là N tùy ý được thể bằng C₁₋₅ alkyl hoặc alkoxy như metoxy, R₅ ưu tiên là nhóm alkyl từ C₁ đến C₂₀ mạch thẳng hoặc phân nhánh được thể tùy ý.

Trong một số phương án, chỉ có một khả năng n (= 1), đặt ở sườn nguyên tử nitơ vòng, thu được công thức IA:

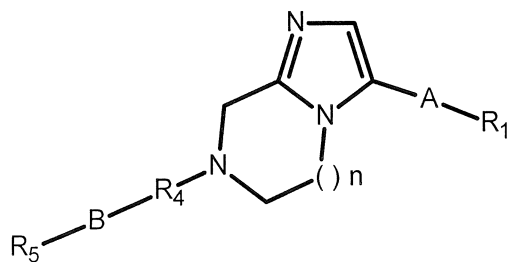
IA



Trong đó A, B, và R₁, R₄ và R₅ có nghĩa như được gán cho chúng liên quan đến công thức I trên đây.

Trong một số phương án, chỉ có một khả năng n (= 1), đặt ở sườn nguyên tử nitơ vòng, thu được công thức IB:

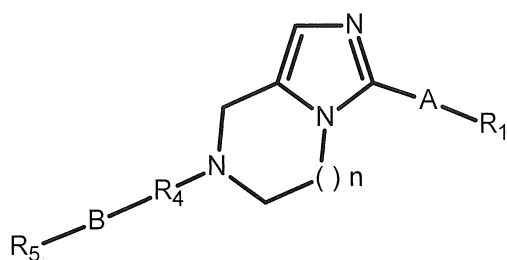
IB



Trong đó A, B, và R₁, R₄ và R₅ có nghĩa như được gán cho chúng liên quan đến công thức I trên đây.

Trong một số phương án, chỉ có một khả năng n (= 1), bên cạnh nguyên tử nitơ vòng, thu được công thức IC:

IC



Trong đó A, B, và R₁, R₄ và R₅ có nghĩa như được gán cho chúng liên quan đến công thức I trên đây.

Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất trong đó R₁ và R₅ là nhóm C₆-C₁₄ aryl một, hai hoặc ba vòng được thể tùy ý, nhóm C₁-C₁₃ dị vòng một, hai hoặc ba vòng được thể tùy ý chứa từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, A là liên kết ba hoặc nhóm oxymetylen hoặc metylenoxy, R₄ là nhóm CO, n là 1, X và Y là nitơ, R₂ và R₃ là không có và B là không có (liên kết).

Theo một phương án theo sáng chế, R₁, R₅ ưu tiên độc lập được chọn từ nhóm C₆-C₁₄ aryl một, hai hoặc ba vòng được thể tùy ý hoặc nhóm C₁-C₁₃ dị vòng một, hai hoặc ba vòng được thể tùy ý chứa từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, A là liên kết ba hoặc nhóm oxymetylen hoặc metylenoxy, X và Y là nitơ, R₂ và R₃ là không có, và B là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S.

Theo phương án khác của sáng chế, R₁, R₅ ưu tiên độc lập được chọn từ nhóm C₆-C₁₄ aryl một, hai hoặc ba vòng được thể tùy ý hoặc nhóm dị vòng C₁-C₁₃ một, hai hoặc ba vòng được thể tùy ý hoặc nhóm alkyl hoặc xycloalkyl hoặc xycloalkenyl được thể tùy ý chứa từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, X là cacbon và Y là nitơ, R₃ là không có và R₂ là hydro hoặc nhóm methyl, A là liên kết ba hoặc nhóm oxymetylen hoặc metylenoxy và B là không có (liên kết).

Theo phương án nữa của sáng chế, R₁, R₅ ưu tiên độc lập được chọn từ nhóm aryl đơn vòng được thể tùy ý hoặc nhóm dị vòng đơn vòng được thể tùy ý chứa từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc nhóm alkyl hoặc xycloalkyl hoặc xycloalkenyl được thể tùy ý, X là cacbon và Y là nitơ, R₃ là không có và R₂ là hydro hoặc nhóm methyl, A là liên kết ba hoặc nhóm oxymetylen hoặc metylenoxy, trong đó R₄ là nhóm CO và B là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S.

Theo phương án nữa của sáng chế, R_1 , R_5 ưu tiên độc lập được chọn từ nhóm aryl đơn vòng được thể tùy ý hoặc nhóm dị vòng đơn vòng được thể tùy ý chứa từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S hoặc nhóm alkyl hoặc xycloalkyl hoặc xycloalkenyl được thể tùy ý, X là nitơ và Y là cacbon, R_2 là không có và R_3 là hydro hoặc nhóm methyl, A là liên kết ba nhóm oxymetylen hoặc metylenoxy, trong đó R_4 là nhóm CO và B là không có (liên kết).

Theo phương án nữa của sáng chế, R_1 , R_5 ưu tiên độc lập được chọn từ nhóm aryl đơn vòng được thể tùy ý hoặc nhóm dị vòng đơn vòng được thể tùy ý chứa từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc nhóm alkyl hoặc xycloalkyl hoặc xycloalkenyl được thể tùy ý, X là nitơ và Y là cacbon, R_2 là không có và R_3 là hydro hoặc nhóm methyl, A là liên kết ba nhóm oxymetylen hoặc metylenoxy, trong đó R_4 là nhóm CO và B là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S.

Theo phương án nữa của sáng chế, A ưu tiên là nhóm alkyloxy.

Theo phương án nữa của sáng chế, A ưu tiên là vòng dị vòng hoặc liên kết đôi.

Theo phương án nữa của sáng chế, R_2 và R_3 ưu tiên là nguyên tử hydro.

Theo phương án nữa của sáng chế, R_2 và R_3 ưu tiên là nhóm C_1 - C_4 alkyl được thể tùy ý;

Ví dụ, khi R_4 là nhóm CO và R_1 là nhóm C_1 - C_9 dị vòng một, hoặc hai vòng được thể tùy ý chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, R_5 ưu tiên là không có giới hạn bất kỳ nhóm 2-furyl, 3-methylphenyl, 3-clophenyl, 5-methyl-2-furyl, 3-furyl, 2,5-dimethyl-3-furyl, 4-morpholinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl.

Ví dụ, khi R_4 là nhóm CO, B là Oxy và R_1 là nhóm C_1 - C_9 dị vòng một, hoặc hai vòng được thể tùy ý chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, n là 1 và R_5 ưu tiên không có giới hạn bất kỳ là nhóm alkyl, tùy ý được thể, được chọn từ các hợp chất methyl, ethyl, isopropyl, propyl, tert-butyl, butyl, isobutyl là các chất điều biến hoạt tính âm ưu tiên.

Ví dụ, khi R_4 là nhóm CO, B là nitơ hoặc N-alkyl được chọn từ methyl, ethyl, isopropyl, propyl, tert-butyl, butyl, isobutyl hoặc metoxy và R_1 là nhóm C_1 - C_9 dị vòng một, hoặc hai vòng được thể tùy ý chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ

nitơ, oxy và lưu huỳnh, n là 1 và R₅ ưu tiên là không có giới hạn bất kỳ nhóm alkyl được thể tùy ý được chọn từ các hợp chất được thể tùy ý metyl, etyl, isopropyl, propyl, tert-butyl, butyl, isobutyl là các chất điều biến hoạt tính âm ưu tiên.

Ví dụ không giới hạn là 3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-N,N-dietyl-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamit. Trong hợp chất này, R₁ là 3-clophenyl, B là nitơ etyl hóa và R₅ là nhóm etyl, R₂ và R₃ là không có, R₄ là carbonyl, n là 1, và A là liên kết ba.

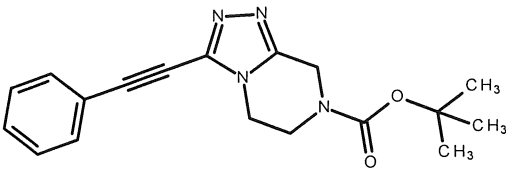
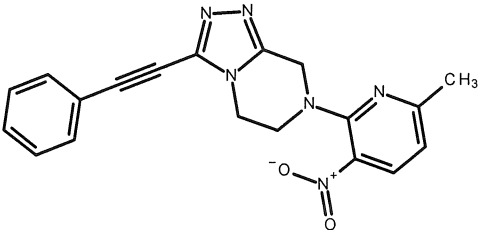
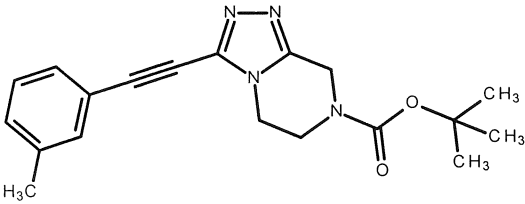
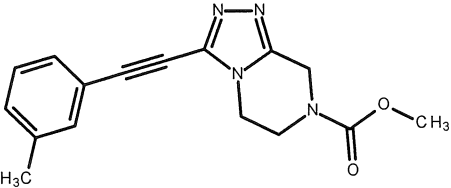
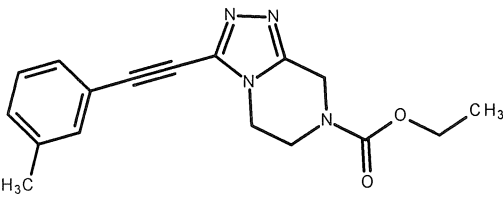
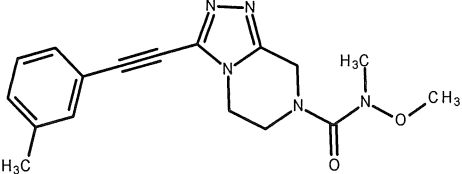
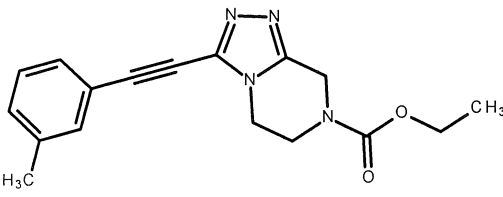
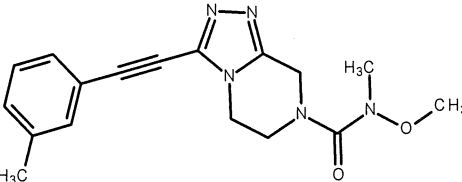
Ví dụ, khi R₄ là nhóm CO, B là không có và R₁ là nhóm C₆-C₁₄ aryl một, hai hoặc ba vòng được thể tùy ý, n là 1 và R₅ không có giới hạn bất kỳ ưu tiên là nhóm aryl đơn vòng được thể tùy ý hoặc nhóm dị vòng đơn vòng được thể tùy ý chứa từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm N, O, và S, các hợp chất là các chất điều biến hoạt tính dương ưu tiên.

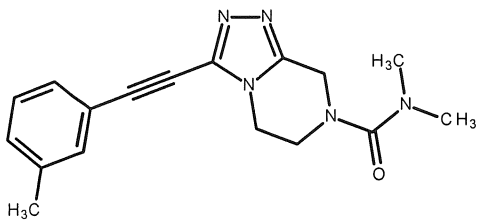
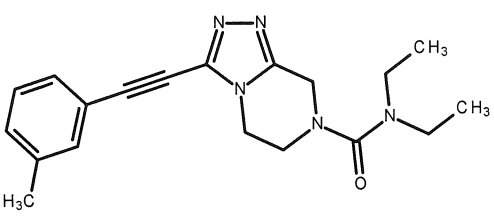
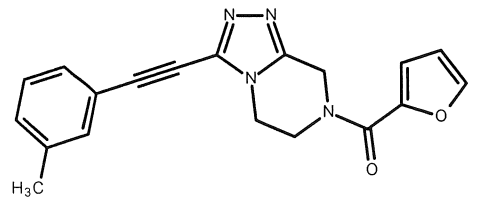
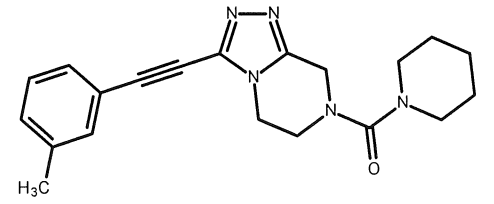
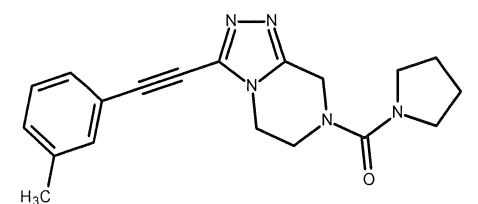
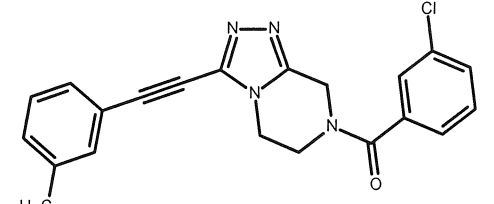
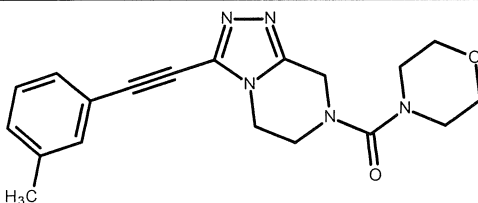
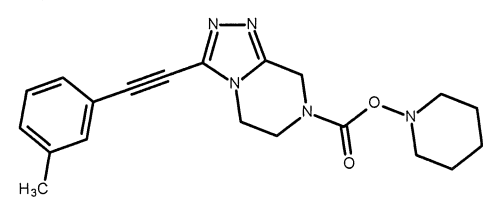
Ví dụ không giới hạn là (3-clophenyl)-[3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]metanon. Trong hợp chất này, R₁ và R₅ là 3-clophenyl, R₂ và R₃ và B là không có, R₄ là carbonyl, n là 1, và A là liên kết ba. Hợp chất này được mô tả tiếp trong ví dụ 8.

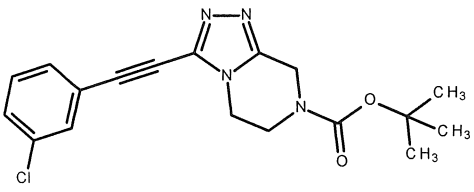
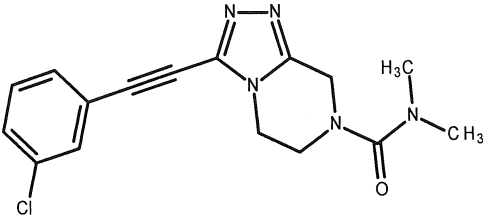
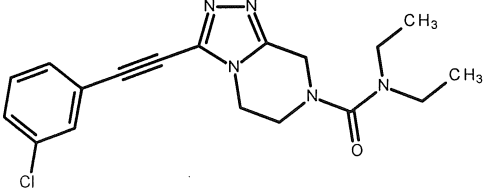
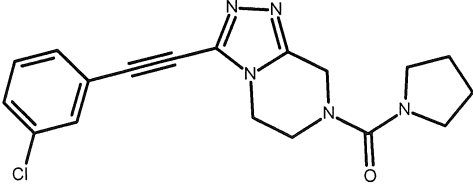
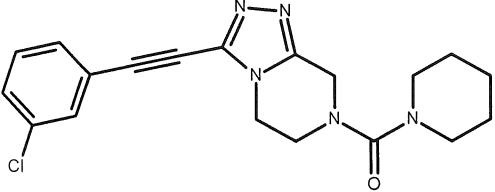
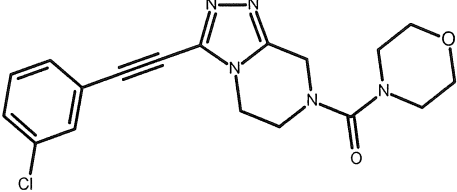
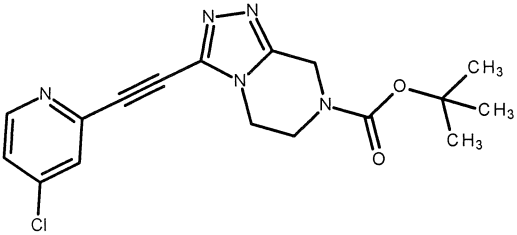
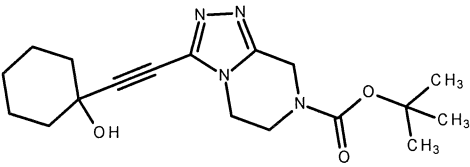
Ví dụ, khi X là nitơ và Y là cacbon, R₄ là nhóm CO, B là không có và R₁ là nhóm C₆-C₁₄ aryl một, hai hoặc ba vòng được thể tùy ý, R₅ không có giới hạn bất kỳ ưu tiên là nhóm aryl đơn vòng được thể tùy ý hoặc nhóm dị vòng đơn vòng được thể tùy ý chứa từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, các hợp chất là các chất điều biến hoạt tính dương ưu tiên.

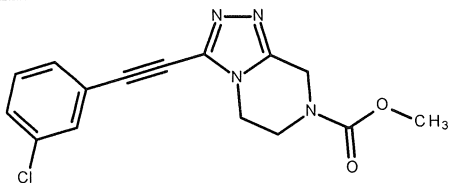
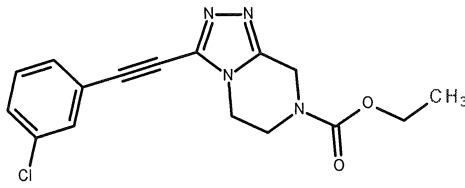
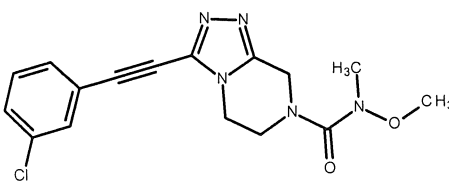
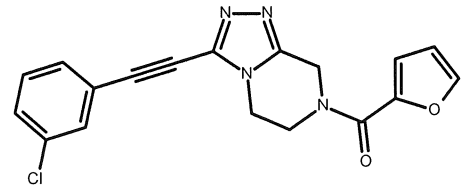
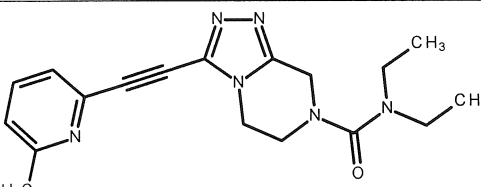
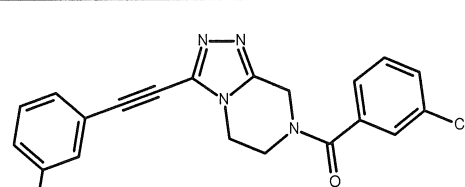
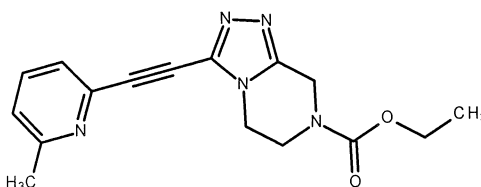
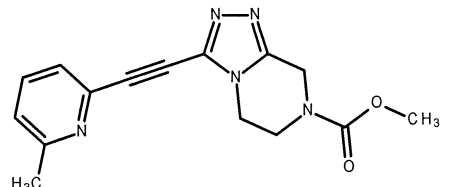
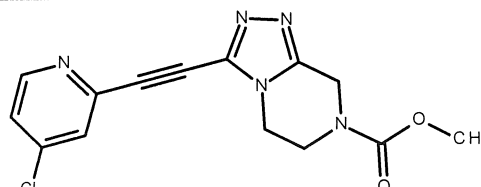
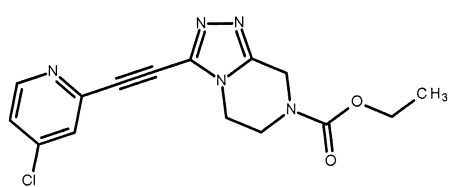
Ví dụ không giới hạn là (3-clophenyl)-[3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-yl]metanon. Trong hợp chất này, R₁ và R₅ là 3-clophenyl, A là liên kết ba, B là không có, R₂ là không có và R₃ là hydro, R₄ là cacbonyl và n là 1.

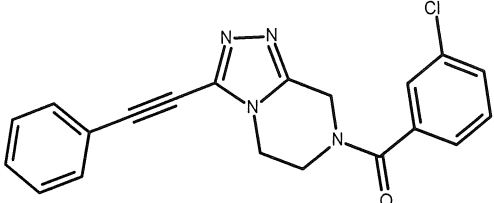
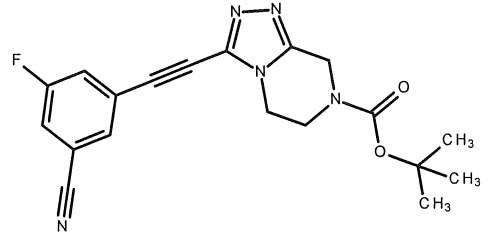
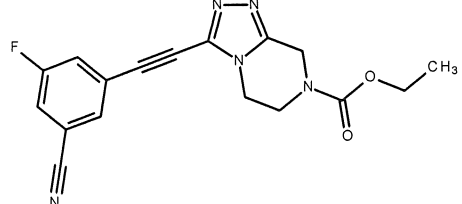
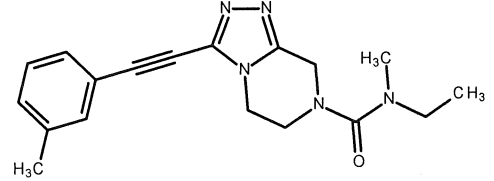
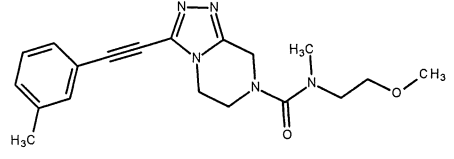
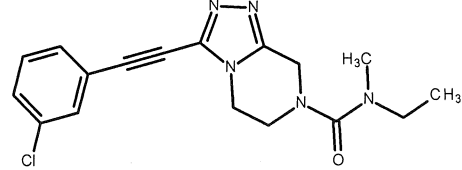
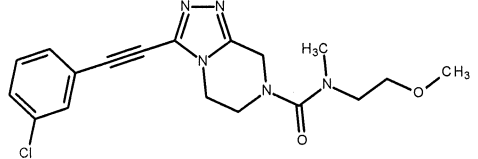
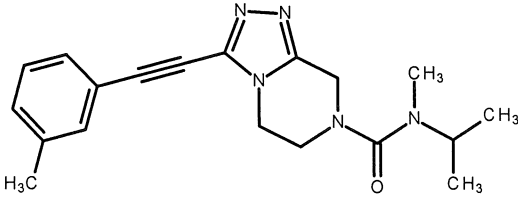
Theo một phương án theo sáng chế, hợp chất, hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, N-oxit, hoặc muối được dụng, được đề xuất theo công thức chung I được chọn từ các hợp chất trong bảng 1 dưới đây:

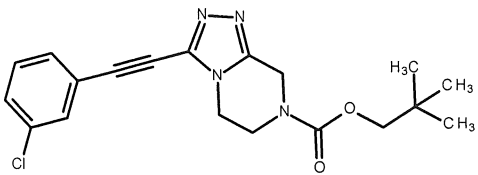
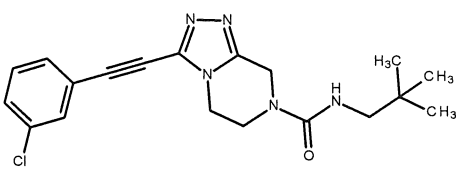
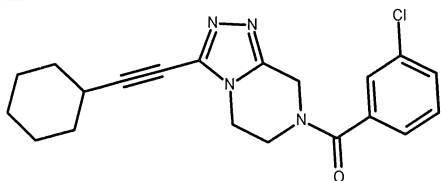
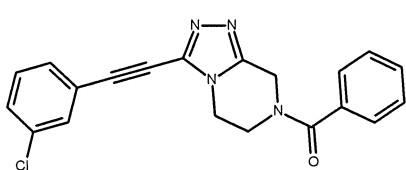
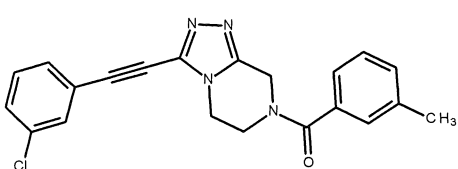
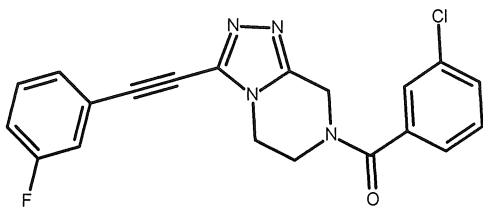
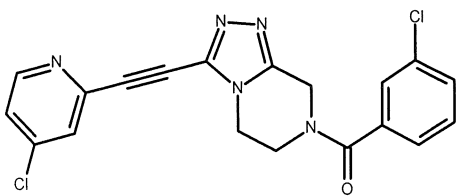
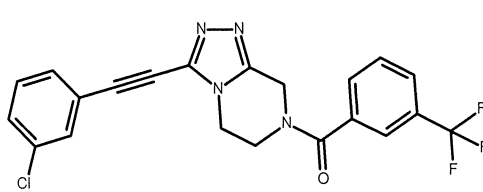
 tert-butyl 3-(2-phenyletynyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat	 7-(6-metyl-3-nitro-2-pyridyl)-3-(2-phenyletynyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin
 tert-butyl 3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat	 metyl 3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat
 etyl 3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat	 N-metox-N-metyl-3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamit
 etyl 3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat	 N-metox-N-metyl-3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamit

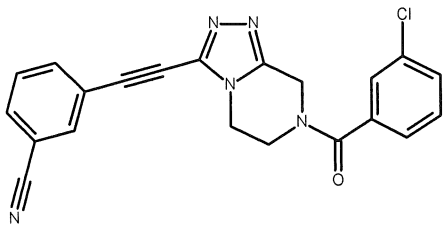
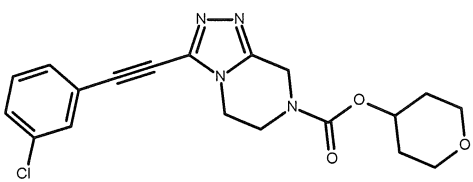
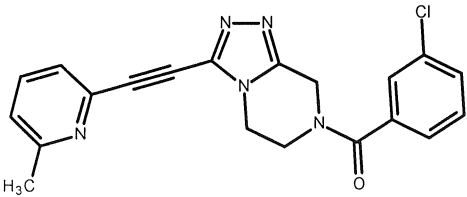
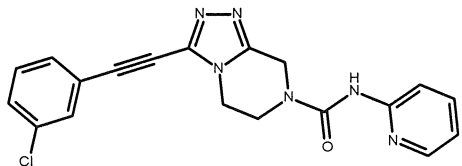
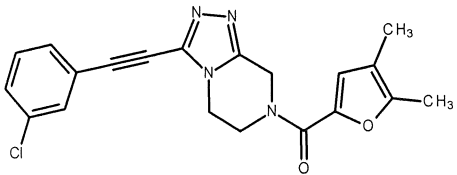
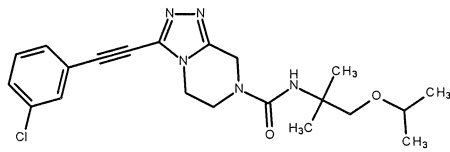
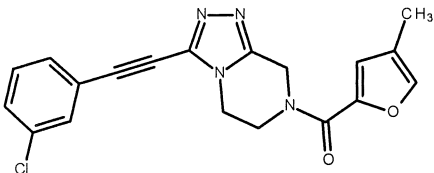
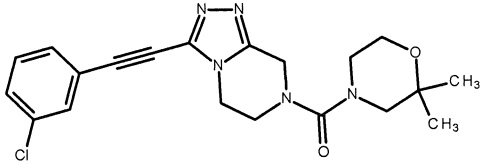
 N,N-dimethyl-3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamid	 N,N-diethyl-3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamid
 2-furyl-[(3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl)metanon	 (1-piperidyl)-[(3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl)metanon
 pyrrolidin-1-yl-[(3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl)metanon	 (3-chlorophenyl)-[(3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl)metanon
 morpholino-[(3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl)metanon	 1-piperidyl 3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat

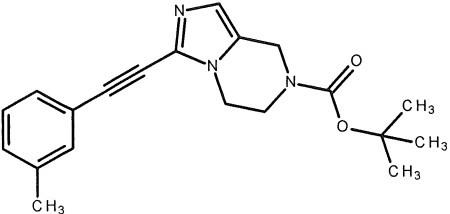
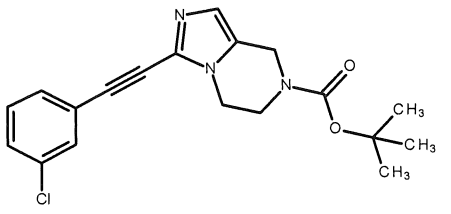
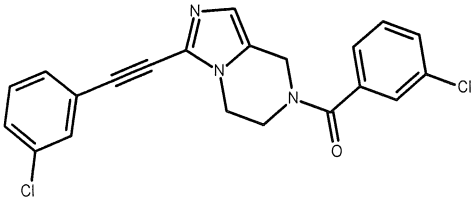
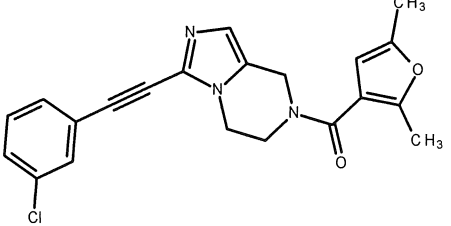
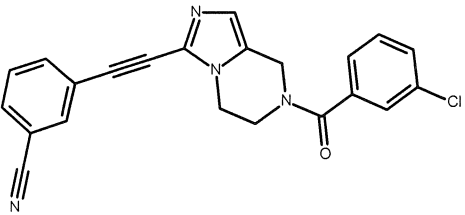
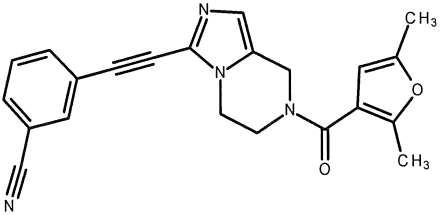
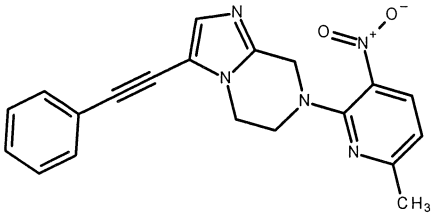
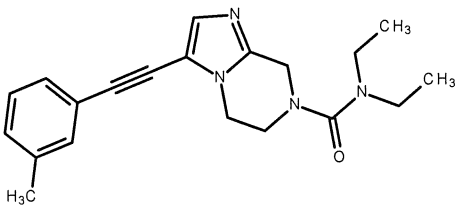
 tert-butyl 3-[2-(3-chlorophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat	 3-[2-(3-chlorophenyl)etynyl]-N,N-dimethyl-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamid
 3-[2-(3-chlorophenyl)etynyl]-N,N-diethyl-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamid	 [3-[2-(3-chlorophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-pyrrolidin-1-yl-metanon
 [3-[2-(3-chlorophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-(1-piperidyl)metanon	 [3-[2-(3-chlorophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-morpholino-metanon
 tert-butyl 3-[2-(4-chloro-2-pyridyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat	 tert-butyl 3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat

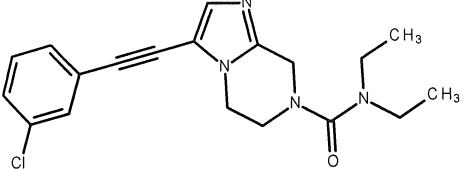
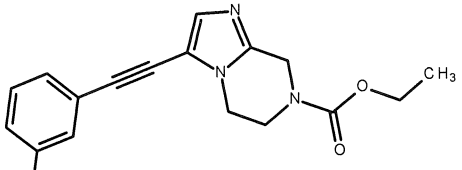
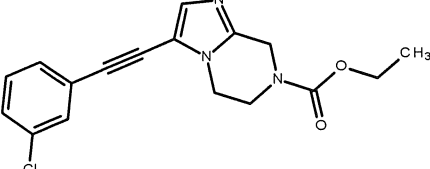
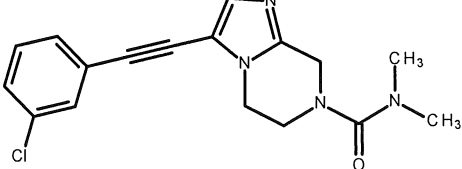
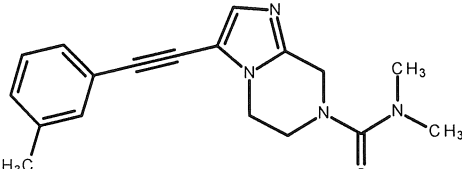
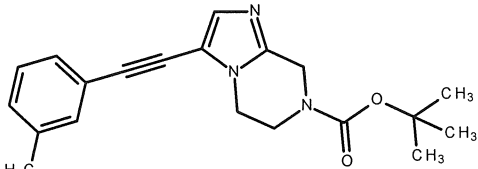
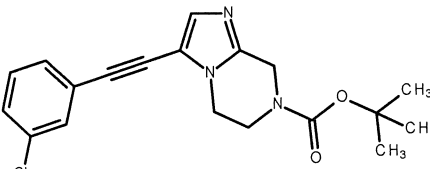
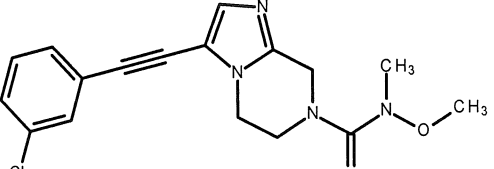
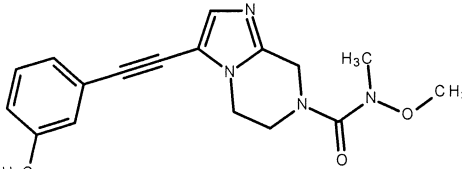
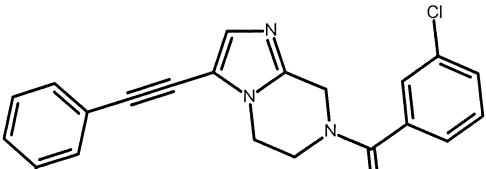
 metyl 3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat	 etyl 3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat
 3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-N-metoxo-N-metyl-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamit	 [3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-(2-furyl)metanon
 N,N-dietyl-3-[2-(6-metyl-2-pyridyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamit	 (3-clophenyl)-[3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]metanon
 etyl 3-[2-(6-metyl-2-pyridyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat	 metyl 3-[2-(6-metyl-2-pyridyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat
 metyl 3-[2-(4-clo-2-pyridyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat	 etyl 3-[2-(4-clo-2-pyridyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat

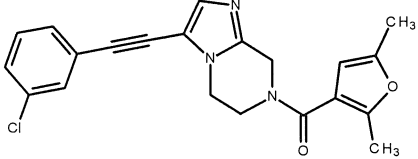
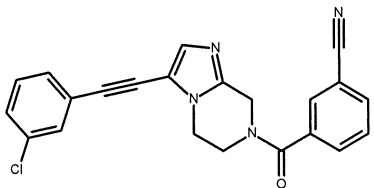
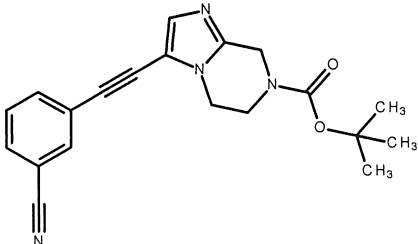
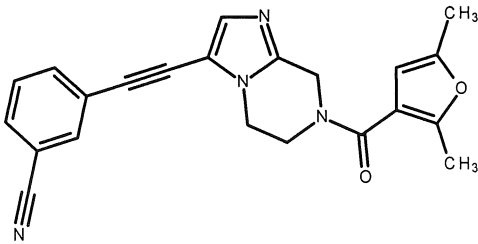
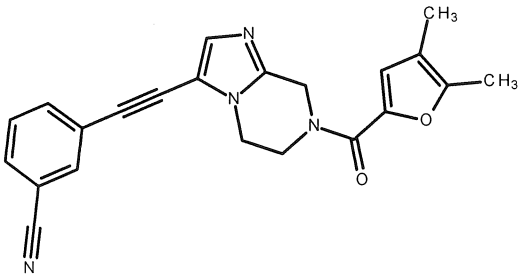
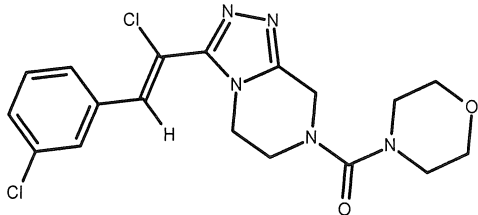
 (3-chlophenyl)-[3-(2-phenyletynyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]metanon	 tert-butyl 3-[2-(3-cyano-5-fluorophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat
 ethyl 3-[2-(3-cyano-5-fluorophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat	 N-ethyl-N-metyl-3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamid
 N-(2-metoxyletyle)-N-metyl-3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamid	 3-[2-(3-chlophenyl)etynyl]-N-ethyl-N-metyl-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamid
 3-[2-(3-chlophenyl)etynyl]-N-(2-metoxyletyle)-N-metyl-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamid	 N-isopropyl-N-metyl-3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamid

 2,2-dimethylpropyl 3-[2-(3-chlorophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat	 3-[2-(3-chlorophenyl)etynyl]-N-(2,2-dimethylpropyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamit
 (3-chlorophenyl)-[3-(2-cyclohexyletynyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]metanon	 [3-[2-(3-chlorophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-phenyl-metanon
 [3-[2-(3-chlorophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-(m-tolyl)metanon	 (3-chlorophenyl)-[3-[2-(3-fluorophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]metanon
 (3-chlorophenyl)-[3-[2-(4-chloro-2-pyridyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]metanon	 [3-[2-(3-chlorophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-[3-(trifluoromethyl)phenyl]metanon

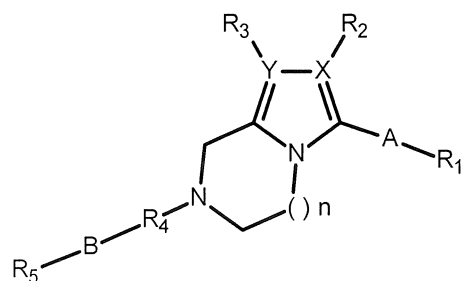
 3-[2-[7-(3-clobenzoyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-3-yl]etynyl]benzonitril	 tetrahydropyran-4-yl 3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat
 (3-clophenyl)-[3-[2-(6-metyl-2-pyridyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]metanon	 3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-N-(2-pyridyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamit
 [3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-(4,5-dimetyl-2-furyl)metanon	 3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-N-(2-isopropoxy-1,1-dimetyl-etyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamit
 [3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-(4-metyl-2-furyl)metanon	 [3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-(2,2-dimetylmorpholin-4-yl)metanon

 tert-butyl 3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-carboxylat	 tert-butyl 3-[2-(3-chlophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-carboxylat
 (3-chlophenyl)-[3-[2-(3-chlophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metanon	 [3-[2-(3-chlophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]-(2,5-dimetyl-3-furyl)metanon
 3-[2-[7-(3-clobenzoyl)-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl]etynyl]benzonitril	 3-[2-[7-(2,5-dimetyl-furan-3-carbonyl)-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl]etynyl]benzonitril
 7-(6-metyl-3-nitro-2-pyridyl)-3-(2-phenyletynyl)-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyrazin	 N,N-dietyl-3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-carboxamit

 3-[2-(3-chlophenyl)etynyl]-N,N-diethyl-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-carboxamit	 etyl 3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-carboxylat
 etyl 3-[2-(3-chlophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-carboxylat	 3-[2-(3-chlophenyl)etynyl]-N,N-dimetyl-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-carboxamit
 N,N-dimetyl-3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-carboxamit	 tert-butyl 3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-carboxylat
 tert-butyl 3-[2-(3-chlophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-carboxylat	 3-[2-(3-chlophenyl)etynyl]-N-metox-N-metyl-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-carboxamit
 N-metox-N-metyl-3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-carboxamit	 (3-chlophenyl)-[3-[2-(3-chlophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-yl]metanon

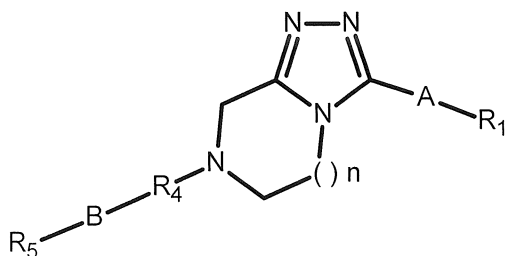
 [3-[2-(3-chlorophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-yl]-(2,5-dimethyl-3-furyl)metanon	 3-[3-[2-(3-chlorophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-carbonyl]benzonitril
 tert-butyl 3-[2-(3-cyanophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-carboxylat	 3-[2-[7-(2,5-dimethylfuran-3-carbonyl)-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl]etynyl]benzonitril
 3-[2-[7-(4,5-dimethylfuran-2-carbonyl)-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl]etynyl]benzonitril	 [3-[(Z)-1-chloro-2-(3-chlorophenyl)vinyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-morpholino-metanon

Theo phương án nữa của sáng chế, được ưu tiên được đề xuất chứa hợp chất có công thức I,



(I)

hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, N-oxit, hoặc muối được dụng của nó, và chất mang được dụng, trong đó n, R₁ đến R₆, A, và B có nghĩa như được gán cho chúng trên đây; và, theo phương án cụ thể hơn, hợp chất có công thức IA:



(IA)

hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, N-oxit, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong việc điều trị và/hoặc ngăn ngừa rối loạn thần kinh, rối loạn tâm thần, chứng đau hoặc chứng rối loạn tâm thần liên quan đến rối loạn chức năng glutamat được đề xuất ưu tiên.

Theo một phương án theo sáng chế, hợp chất theo công thức I hoặc IA được sử dụng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa rối loạn thần kinh, rối loạn tâm thần, hoặc chứng rối loạn tâm thần liên quan đến rối loạn chức năng glutamat bao gồm không có giới hạn bất kỳ cho các chất điều biến hoạt tính dương mGlu₅: hội chứng Rett, hội chứng Phelan-McDermid, chứng loạn tâm thần, chứng tâm thần phân liệt, các rối loạn nhận thức tự kỷ, bệnh xơ não da u, các rối loạn nhận thức, chứng sa sút trí tuệ Alzheimer, và cho các chất điều biến hoạt tính âm mGlu₅: chứng nghiện, hội chứng trầm cảm chính, chứng lo âu, bệnh động kinh, hội chứng Fragile X, bệnh trào ngược dạ dày thực quản (gastroesophageal reflux disease-GERD), sự phụ thuộc và lạm dụng chất, bệnh Parkinson và chứng loạn vận động gây ra bởi L-Dopa, chứng đái dầm, hội chứng ruột kích thích (irritable bowel syndrome-IBS) và chứng đau.

Ưu tiên rối loạn thần kinh, rối loạn tâm thần, hoặc chứng rối loạn tâm thần liên quan đến rối loạn chức năng glutamat là chứng tâm thần phân liệt, rối loạn Schizoaffective, rối loạn tâm thần gây ra do chất, chứng suy giảm hoặc suy yếu trí nhớ và học hỏi liên quan đến lão hóa, chứng sa sút trí tuệ sau đột quỵ, chứng thiếu tập trung, chứng suy yếu nhận thức nhẹ, rối loạn chức năng nhận thức trong bệnh

Alzheimer, rối loạn chức năng nhận thức do chứng tâm thần phân liệt, chứng suy giảm nhận thức, chứng sa sút trí tuệ hoặc chứng suy yếu nhận thức.

Ưu tiên hơn, rối loạn này là hội chứng Fragile-X, hội chứng Rett, hội chứng Phelan-McDermid, hoặc bệnh xơ não da u.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các thuật ngữ và định nghĩa được sử dụng

Ngoại trừ trong đó được chỉ định khác, các định nghĩa sau áp dụng cho toàn bộ bản mô tả này và yêu cầu bảo hộ. Các định nghĩa này áp dụng cho dù là thuật ngữ được sử dụng một mình hoặc kết hợp các thuật ngữ này. Ví dụ, định nghĩa “alkyl” áp dụng không chỉ cho các nhóm alkyl, mà còn cho các phần alkyl của nhóm alkoxy, alkylamino, alkylthio hoặc alkylcarbonyl v.v... Hơn nữa, tất cả các giới hạn được mô tả cho nhóm hóa học, ví dụ “từ 1 đến 13 nguyên tử cacbon” hoặc “C₁-C₆ alkyl” bao gồm tất cả các sự kết hợp và các sự kết hợp nhỏ của của các giới hạn và các số cụ thể nguyên tử cacbon của nó.

“Alkyl” nghĩa là nhóm hydrocarbon béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon trong chuỗi. Các nhóm alkyl ưu tiên có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon trong chuỗi. Các nhóm alkyl ưu tiên nữa có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon trong chuỗi. “Alkyl thấp” nghĩa là nhóm alkyl có khoảng từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon trong chuỗi có thể là thẳng hoặc phân nhánh. Các ví dụ về các nhóm alkyl thích hợp bao gồm methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, sec-butyl, n-butyl, và t-butyl.

“Alkenyl” nghĩa là nhóm hydrocarbon béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon và có từ 2 đến 15 nguyên tử cacbon trong chuỗi. Các nhóm alkenyl ưu tiên có từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon trong chuỗi. Các nhóm alkenyl ưu tiên hơn có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon trong chuỗi. “Alkenyl thấp” nghĩa là nhóm alkenyl có từ 2 đến khoảng 6 nguyên tử cacbon trong chuỗi, có thể là thẳng hoặc phân nhánh. Các ví dụ về các nhóm alkenyl thích hợp bao gồm etenyl, propenyl, isopropenyl, n-butenyl, 1-hexenyl và 3-metylbut-2-enyl.

“Alkynyl” nghĩa là nhóm hydrocarbon béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon và có từ 2 đến 15 nguyên tử cacbon trong chuỗi.

Các nhóm alkynyl ưu tiên có từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon trong chuỗi. Các nhóm alkynyl ưu tiên hơn có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon trong chuỗi. “Alkynyl thấp” nghĩa là nhóm alkynyl có từ 2 đến khoảng 6 nguyên tử cacbon trong chuỗi, có thể là thẳng hoặc phân nhánh. Các ví dụ về các nhóm alkynyl thích hợp bao gồm etynyl, propynyl và 2-butynyl.

“Dị vòng có một, hai hoặc ba vòng” nghĩa là hệ thống vòng một, hai hoặc ba vòng bão hòa thơm hoặc không thơm có từ 2 đến 14 nguyên tử cacbon vòng và chứa từ 1 đến 5 nguyên tử vòng được chọn từ N, O và S, riêng rẽ hoặc kết hợp. Các nhóm dị vòng hai hoặc ba vòng được ngưng tụ ở 2 hoặc 4 điểm hoặc được nối ở một điểm thông qua liên kết hoặc đoạn nối dị nguyên tử (O, S, NH, hoặc N(C₁-C₆ alkyl). “Dị vòng một, hai hoặc ba vòng” có thể được thể tùy ý trên vòng này bằng cách thay thế hydro có sẵn trên vòng bằng một hoặc nhiều phần tử thế có thể là giống nhau hoặc khác nhau. Nguyên tử nitơ hoặc lưu huỳnh của dị vòng có thể được oxi hóa tùy ý thành N-oxit, S-oxit hoặc S-dioxit tương ứng. Các ví dụ về các dị vòng thích hợp bao gồm furanyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrrolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl, thiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thienyl, carbazolyl, benzimidazolyl, benzothienyl, benzofuranyl, indolyl, quinoliny, benzotriazolyl, benzothiazolyl, benzooxazolyl, benzimidazolyl, isoquinoliny, isoindolyl, acridinyl và benzoisoxazolyl, aziridinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, tetrahydropyranly, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, morpholiny và thiomorpholiny.

Các dị vòng có đặc tính thơm có thể được đề cập đến là các heteroaryl hoặc các dị chất thơm. Các ví dụ về các dị chất thơm thích hợp bao gồm furanyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrrolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl, thiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thienyl, carbazolyl, benzimidazolyl, benzothienyl, benzofuranyl, indolyl, quinoliny, benzotriazolyl, benzothiazolyl, benzooxazolyl, benzimidazolyl, isoquinoliny, isoindolyl, acridinyl, benzoisoxazolyl, tetrahydroquinoliny, tetrahydroisoquinoliny, 3-phenylpyridin, 3-xyclohexylpyridin, 3-(pyridin-3-yl)morpholin, 3-phenylisoxazole và 2-(piperidin-1-yl)pyrimidin.

“Aryl một, hai hoặc ba vòng” nghĩa là hệ thống vòng thơm một vòng, hai vòng hoặc ba vòng chứa từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon. Các nhóm aryl hai và ba vòng được

ngung tụ ở 2 hoặc 4 điểm hoặc được nối ở một điểm thông qua liên kết hoặc đoạn nối dị nguyên tử (O, S, NH, hoặc N(C₁-C₆ alkyl) (ví dụ, biphenyl, 1-phenylnaphthyl). Nhóm aryl có thể được thế tùy ý trên vòng bằng một hoặc nhiều phần tử thế, ưu tiên là từ 1 đến 6 phần tử thế, có thể là giống nhau hoặc khác nhau. Các ví dụ về các nhóm aryl thích hợp bao gồm phenyl và naphthyl.

“Xycloalkyl” nghĩa là hệ thống vòng cacbon một vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 14 nguyên tử cacbon, ưu tiên là từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Xycloalkyl có thể được thế tùy ý trên vòng bằng cách thay thế hydro có sẵn trên vòng bằng một hoặc nhiều phần tử thế có thể là giống nhau hoặc khác nhau. Các ví dụ về các xycloalkyl đơn vòng thích hợp bao gồm xyclopropyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl. Các ví dụ về các xycloalkyl đa vòng thích hợp bao gồm 1-decalinyl, norbornyl và adamantyl.

“Xycloalkenyl” có nghĩa tương ứng như của xycloalkyl, nhưng có một hoặc hai liên kết đôi trong vòng (ví dụ, xyclohexenyl, xyclohexadien).

“Amin” là các dẫn xuất của amoniac, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro đã được thay bằng phần tử thế như nhóm alkyl hoặc aryl. Các dẫn xuất này tương ứng có thể được gọi là các alkylamin và arylamin; các amin trong cả hai loại phần tử thế được gắn với một nguyên tử nitơ có thể được gọi là alkylarylamín.

Các amin có thể được tổ chức thành bốn nhóm nhỏ. Các amin bậc một phát sinh khi một trong số ba nguyên tử hydro trong amoniac được thay bằng nhóm alkyl hoặc thơm (tương ứng là N-alkylamino hoặc N-arylamino). Các ví dụ về alkyl amin bậc nhất thích hợp bao gồm metylamin hoặc etanolamin, hoặc anilin (phenylamin) là ví dụ về amin thơm. Các amin bậc hai có hai phần tử thế hữu cơ (độc là nhóm alkyl hoặc aryl) được liên kết với nguyên tử nitơ cùng với một hydro (hoặc không có hydro nếu một trong số các liên kết của phần tử thế là liên kết đôi). Các ví dụ về các amin bậc hai thích hợp bao gồm dimetylamin và metyletanolamin, trong khi ví dụ về amin thơm sẽ là diphenylamin. Các hợp chất này có thể cũng được đề cập đến là các nhóm “N,N-dialkylamino”, “N,N-diarylamino” hoặc “N,N-alkylarylamino” phụ thuộc vào bản chất của các phần tử thế. Amin bậc hai được thế bằng nhóm alkoxy, như được định nghĩa ở đây, sẽ được gọi là ví dụ hợp chất “N-alkyl-N-alkoxyamino”. Trong các

amin bậc ba, tất cả ba nguyên tử hydro được thay thế bằng các phần tử thế hữu cơ, như trimetylamin. Nhóm nhỏ cuối cùng là amin vòng là amin bậc hai hoặc bậc ba. Các ví dụ về các amin vòng thích hợp bao gồm aziridin vòng 3 cạnh và piperidin vòng sáu cạnh. N-methylpiperidin và N-phenylpiperidin là các ví dụ thích hợp về các amin bậc ba vòng.

“Amit” là các hợp chất có nguyên tử nitơ được gắn với nhóm carbonyl, do vậy có cấu trúc $R-CO-NR'R''$, với các nhóm R' và R'' độc lập được chọn từ alkyl hoặc các nhóm thơm như được định nghĩa ở đây. Ví dụ, khi R' là hydro và R'' là nhóm 3-pyridyl, amit thu được có phần tử thế 3-pyridylamino. Theo cách khác, khi R' là hydro và R'' là nhóm xyclopentyl, amit thu được có phần tử thế xyclopentylamino.

“Halogen”, “halogenua” hoặc “halo” nghĩa là flo, clo, brom hoặc iot. Các halogen ưu tiên là flo, clo hoặc brom, và ưu tiên nhất là flo và clo.

Thuật ngữ “axyl”, dù được sử dụng riêng rẽ, hoặc trong thuật ngữ như “axylamino”, đều chỉ gốc được cung cấp bởi phần còn lại sau khi loại bỏ hydroxyl từ axit hữu cơ. Thuật ngữ “axylamino” đề cập đến gốc amino được thế bằng nhóm axyl. Ví dụ về gốc “axylamino” là $CH_3C(=O)-NH-$ trong đó amin này có thể được thế tiếp bằng các nhóm alkyl, aryl hoặc aralkyl.

Dấu hoa thị có thể được sử dụng trong các công thức phụ hoặc nhóm để chỉ định liên kết được nối với phân tử mẹ hoặc lõi như được định nghĩa ở đây.

Thuật ngữ “điều trị” và thuật ngữ tương tự được sử dụng ở đây bao gồm loại bỏ hoặc làm thuyên giảm các triệu chứng và/hoặc các dấu hiệu chuẩn của các bệnh hoặc các rối loạn qua trung gian mGluR5 hoặc và giữ chúng không trở nên tồi tệ thêm (ổn định) và thông thường hơn là đem lại hiệu quả được lý hoặc sinh lý mong muốn. Thuật ngữ “ngăn ngừa” và thuật ngữ tương tự như được sử dụng ở đây bao gồm ức chế hoặc trì hoãn các biểu hiện triệu chứng của các bệnh hoặc rối loạn này hoặc làm giảm (hoặc gia tăng như trường hợp thông thường) hoặc loại bỏ các giá trị về dấu hiệu chuẩn bất thường của nó.

Hóa học lập thể

Trừ khi được chỉ định khác, trong toàn bộ bản mô tả và yêu cầu bảo hộ, công thức hóa học xác định hoặc tên hóa học sẽ bao gồm các tautome và tất cả các chất đồng phân lập thể, hóa học và hình học (ví dụ các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân +/-, R/S, E/Z v.v..) các hỗn hợp raxemic và các racemat của nó. Hỗn hợp này bao gồm các hỗn hợp với các tỷ lệ khác nhau các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt, các hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp gồm các dạng được đề cập trên đây bất kỳ trong đó các chất đồng phân này và chất đồng phân đối ảnh tồn tại, cũng như các muối, bao gồm các muối dược dụng và các solvat của nó như các hydrat, solvat của các hợp chất tự do hoặc các solvat của muối của hợp chất này.

Dẫn xuất các hợp chất theo sáng chế

Sáng chế bao gồm tiếp các muối, các solvat, hydrat, N-oxit, tiền dược chất và các chất chuyển hóa hoạt tính của hợp chất có công thức I.

Cụm từ “dược dụng” được sử dụng ở đây đề cập đến các hợp chất, các nguyên liệu, các chế phẩm này, và/hoặc các dạng phân liều hoàn toàn thuộc phạm vi đánh giá y học, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với các mô của người và động vật không gây ra độ độc, độ kích ứng, phản ứng dị ứng quá mức, hoặc các vấn đề và phiền toái khác với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Như được sử dụng ở đây, “các muối dược dụng” đề cập đến các dẫn xuất của các hợp chất được bộc lộ trong đó hợp chất mẹ được thay đổi bằng cách tạo các muối axit hoặc bazơ của nó. Các ví dụ về các muối dược dụng bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến, các muối axit hữu cơ hoặc vô cơ của các gốc bazơ như các amin; các muối kiềm hoặc các muối hữu cơ của các gốc axit như các axit carboxylic; và các muối tương tự. Ví dụ, các muối này bao gồm các muối từ amoniac, L-arginin, betain, benethamin, benzathin, canxi hydroxit, cholin, deanol, dietanolamin (2,2'-iminobis(etanol)), diethylamin, 2-(diethylamino)-etanol, 2-aminoetanol, etylendiamin, N-etyl-gluxamin, hydrabamin, 1H-imidazol, lysin, magiê hydroxit, 4-(2-hydroxyetyl)-morpholin, piperazin, kali hydroxit, 1-(2-hydroxyetyl)-pyrolidin, natri hydroxit, trietanolamin (2,2',2''-nitrilotris(etanol)), tromethamin, kẽm hydroxit, axit axetic, axit

2,2-diclo-axetic, axit adipic, axit alginic, axit ascorbic, axit L-aspartic, axit benzensulfonic, axit benzoic, axit 2,5-dihydroxybenzoic, axit 4-axetamido- benzoic, axit (+)-camphoric, axit (+)-camphor-10-sulfonic, axit carbonic, axit xinnamic, axit xitric, axit xyclamic, axit decanoic, axit dodecylsulfuric, axit etan-1,2-disulfonic, axit etansulfonic, axit 2-hydroxy-etansulfonic, axit etylendiamintetraaxetic, axit formic, axit fumaric, axit galactaric, axit gentisic, axit D-glucoheptonic, axit D-gluconic, axit D-glucuronic, axit glutamic, axit glutaric, axit 2-oxo-glutaric, axit glyxerophosphoric, glyxin, axit glycolic, axit hexanoic, axit hippuric, axit hydrobromic, axit clohydric, axit isobutyric, axit DL-lactic, axit lactobionic, axit lauric, lysin, axit maleic, axit (-)-L-malic, axit malonic, axit DL-mandelic, axit metansulfonic, axit galactaric, axit naphtalen-1,5-disulfonic, axit naphtalen-2-sulfonic, axit 1-hydroxy-2-naphthoic, axit nicotinic, axit nitric, axit octanoic, axit oleic, axit orotic, axit oxalic, axit palmitic, axit pamoic (axit embonic), axit phosphoric, axit propionic, axit (-)-L-pyroglutamic, axit salicylic, axit 4-amino-salicylic, axit sebaxic, axit stearic, axit succinic, axit sulfuric, axit tannic, axit (+)-L-tartaric, axit thioxyanic, axit p-toluensulfonic và axit undexylenic. Các muối được dụng khác có thể được tạo thành với các cation từ các kim loại như nhôm, canxi, lithi, magiê, kali, natri, kẽm và kim loại tương tự (xem Pharmaceutical salts, Berge, S. M. *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, (1977), Vol.66, pp.1-19).

Các muối được dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất mẹ chứa gốc bazơ hoặc axit bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nhìn chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với khối lượng thích hợp bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc chất pha loãng hữu cơ như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril, hoặc hỗn hợp của nó.

Các muối của các axit khác là các muối được đề cập trên đây ví dụ là các muối hữu ích để tinh chế hoặc phân tách các hợp chất theo sáng chế (*ví dụ* các muối triflo axetat), cũng bao gồm một phần của sáng chế.

Thông thường, muối được dụng của hợp chất có công thức I có thể được điều chế dễ dàng bằng cách sử dụng axit hoặc bazơ mong muốn nếu thích hợp. Muối này có thể kết tủa từ dung dịch và có thể thu được bằng cách lọc hoặc có thể thu hồi bằng

cách làm bay hơi dung môi. Ví dụ, dung dịch chứa nước của axit như axit clohydric có thể được bổ sung vào huyền phù chứa nước của hợp chất có công thức I và hỗn hợp thu được được làm bay hơi đến khô (được đông khô) thu được muối cộng axit là chất rắn. Theo phương án khác, hợp chất có công thức I có thể được hòa tan trong dung môi thích hợp, ví dụ rượu như isopropanol, và axit này có thể được bổ sung trong dung môi tương tự hoặc dung môi thích hợp khác. Muối cộng axit thu được sau đó có thể được kết tủa trực tiếp, hoặc bằng cách bổ sung dung môi kém phân cực như diisopropyl ete hoặc hexan, và được phân tách bằng cách lọc.

Muối cộng axit của các hợp chất có công thức I có thể được điều chế bằng cách cho dạng bazơ tự do tiếp xúc với khối lượng thích hợp axit mong muốn để tạo ra muối theo phương thức thông thường. Dạng bazơ tự do có thể được tái tạo bằng cách cho tiếp xúc với dạng muối này với bazơ và phân tách bazơ tự do này theo phương thức thông thường. Các dạng bazơ tự do khác với các dạng muối tương ứng của chúng một chút về các đặc điểm vật lý nhất định như độ hòa tan trong các dung môi có cực, nhưng mặt khác các muối này là tương đương với bazơ tự do tương ứng của chúng cho mục đích của sáng chế.

Cũng được bao gồm là cả hai các muối toàn phần và một phần, nghĩa là, các muối có 1, 2 hoặc 3, ưu tiên là 2, đương lượng bazơ cho mỗi mol axit có công thức I hoặc các muối có 1, 2 hoặc 3 đương lượng, ưu tiên là 1 đương lượng axit cho mỗi mol bazơ có công thức I.

Các muối cộng bazơ được dụng được tạo thành với các kim loại hoặc amin, như các kim loại kiềm và kiềm thổ hoặc amin hữu cơ. Các ví dụ về các kim loại được sử dụng làm cation là natri, kali, magiê, canxi, và kim loại tương tự. Các ví dụ về các amin thích hợp là N,N'-dibenzyletylendiamin, cloprocain, cholin, dietanolamin, dicyclohexylamin, etylendiamin, N-metylglucamin, và procain.

Các muối cộng bazơ của các hợp chất axit này được điều chế bằng cách cho dạng axit tự do tiếp xúc với khối lượng thích hợp bazơ mong muốn để tạo thành muối theo phương thức thông thường. Dạng axit tự do có thể được tái tạo bằng cách cho dạng muối này tiếp xúc với axit và phân tách axit tự do.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có cả hai tâm bazơ và axit và do đó có thể ở dạng các ion lưỡng tính hoặc các muối nội.

Điều hình là, muối được dụng của hợp chất có công thức I có thể được điều chế dễ dàng bằng cách sử dụng axit hoặc bazơ mong muốn khi thích hợp. Muối có thể kết tủa từ dung dịch và thu được bằng cách lọc hoặc có thể được thu hồi bằng cách làm bay hơi dung môi. Ví dụ, dung dịch chứa nước của axit như axit clohydric có thể được bổ sung vào huyền phù chứa nước của hợp chất có công thức I và hỗn hợp thu được được làm bay hơi đến khô (được đông khô) thu được muối cộng axit là chất rắn. Theo cách khác, hợp chất có công thức I có thể được hòa tan trong dung môi thích hợp, ví dụ rượu như isopropanol, và axit có thể được bổ sung trong dung môi tương tự hoặc dung môi thích hợp khác. Muối cộng axit thu được có thể sau đó được kết tủa trực tiếp, hoặc bằng cách bổ sung dung môi ít phân cực hơn như diisopropyl ete hoặc hexan, và được phân tách bằng cách lọc.

Chuyên gia trong ngành hóa học hữu cơ sẽ đánh giá rằng nhiều hợp chất hữu cơ có thể tạo thành các phức hệ với các dung môi trong đó chúng được phản ứng hoặc từ đó chúng được kết tủa hoặc kết tinh. Các phức hệ này được biết là “solvat”. Ví dụ, phức hệ với nước được biết là “hydrat”. Các solvat của hợp chất theo sáng chế là trong phạm vi của sáng chế. Các muối của hợp chất có công thức I có thể tạo thành solvat (ví dụ, hydrat) và sáng chế này cũng bao gồm tất cả các solvat này. Nghĩa của từ “solvat” được biết nhiều đối với chuyên gia trong ngành là hợp chất được tạo thành bằng tương tác của dung môi và chất tan (nghĩa là, solvat hóa). Các kỹ thuật điều chế các solvat được thiết lập nhiều trong ngành (xem, ví dụ, Brittain. *Polymorphism in Pharmaceutical solids*. Marcel Decker, New York, 1999.).

Sáng chế cũng bao hàm các N-oxit của các hợp chất có công thức I. Thuật ngữ “N-oxit” nghĩa là cho các dị vòng chứa nguyên tử N sp^2 không được thế khác, nguyên tử N có thể mang nguyên tử O được liên kết đồng hóa trị, nghĩa là, $-N \rightarrow O$. Các ví dụ về các dị vòng được thế N-oxit bao gồm pyridyl N-oxit, pyrimidyl N-oxit, pyrazinyl N-oxit và pyrazolyl N-oxit.

Sáng chế cũng bao hàm các tiền dược chất của các hợp chất có công thức I, nghĩa là, các hợp chất giải phóng dược chất gốc hoạt tính theo công thức I *in vivo* khi

được dùng cho đối tượng động vật có vú. Dược chất là có hoạt tính dược lý hoặc thông thường hơn hợp chất bất hoạt mà được chuyển hóa thành hợp chất có hoạt tính dược lý bằng cách biến đổi chuyển hóa. Các tiền dược chất của hợp chất có công thức I thường được điều chế bằng cách thay đổi các nhóm chức có trên hợp chất có công thức I theo cách bằng các thay đổi có thể được cắt *in vivo* để giải phóng hợp chất mẹ. *In vivo*, tiền dược chất dễ dàng trải qua các thay đổi hóa học dưới các điều kiện sinh lý (ví dụ, được hoạt động dựa trên (các) enzym có trong tự nhiên) dẫn đến giải phóng hoạt chất dược lý. Các tiền dược chất bao gồm các hợp chất có công thức I trong đó nhóm hydroxy, amino, hoặc carboxy của hợp chất công thức I được liên kết với nhóm bất kỳ mà có thể được cắt *in vivo* để tạo thành nhóm hydroxyl, amino hoặc carboxy tự do tương ứng. Các ví dụ về các tiền dược chất bao gồm các este (ví dụ, các dẫn xuất axetat, format, và benzoat) của các hợp chất có công thức I hoặc dẫn xuất khác bất kỳ mà ngay khi được đưa đến pH sinh lý hoặc thông qua hoạt động của enzym được chuyển hóa thành dược chất gốc hoạt tính. Các quy trình thông thường để chọn lọc và điều chế các dẫn xuất tiền dược chất thích hợp được mô tả trong ngành (xem, ví dụ, Bundgaard. *Design of Prodrugs*. Elsevier, 1985).

Các tiền dược chất có thể được dùng theo cách tương tự như hoạt chất và với khối lượng cho hiệu quả giống như cho hoạt chất mà chúng được chuyển hóa thành, hoặc chúng có thể được phân phối ở dạng dự trữ, ví dụ, miếng dán qua da hoặc dạng dự trữ khác được đáp ứng để cho phép (bằng cách cung cấp enzym hoặc chất phản ứng thích hợp) sự chuyển hóa tiền dược chất thành hoạt chất chậm theo thời gian, và phân phối hoạt chất này đến người bệnh.

Sáng chế cũng bao hàm các chất chuyển hóa. “Chất chuyển hóa” của hợp chất được bộc lộ ở đây là dẫn xuất của hợp chất được tạo thành khi hợp chất này được chuyển hóa. Thuật ngữ “chất chuyển hóa hoạt tính” đề cập đến dẫn xuất có hoạt tính sinh học của hợp chất được tạo thành khi hợp chất này được chuyển hóa. Thuật ngữ “được chuyển hóa” đề cập đến toàn bộ các quy trình mà qua đó chất cụ thể được thay đổi trong cơ thể sống. Nói tóm lại, tất cả các hợp chất có trong cơ thể được thay đổi bởi các enzym trong cơ thể để nhận năng lượng và/hoặc để loại bỏ chúng khỏi cơ thể. Các enzym cụ thể tạo ra các sự thay đổi cấu trúc cụ thể đối với hợp chất này. Ví dụ,

cytochrom P450 xúc tác cho nhiều phản ứng oxi hóa và khử trong khi uridin diphosphat glucuronyltransferaza xúc tác cho sự chuyển hóa phân tử axit glucuronic hoạt hóa thành các rượu thơm, rượu béo, axit carboxylic, amin và nhóm sulphhydryl tự do. Thông tin tiếp theo về sự chuyển hóa có thể thu được từ *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th Edition, McGraw-Hill (1996), pages 11-17.

Các chất chuyển hóa của các hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được xác định bằng cách dùng các hợp chất cho vật chủ và phân tích các mẫu mô của vật chủ này, hoặc bằng cách ủ các hợp chất này với các tế bào gan in vitro và phân tích các hợp chất thu được. Cả hai phương pháp này được biết nhiều trong ngành.

Thuật ngữ “chất mang” đề cập đến chất pha loãng, tá dược, và/hoặc tá dược lỏng được dùng cùng với hoạt chất. Các dược phẩm theo sáng chế có thể chứa các hỗn hợp chứa nhiều hơn một chất mang. Các chất mang dược phẩm có thể là dịch lỏng vô trùng, như nước, nước muối, dung dịch nước dextroza, dung dịch nước glyxerol, và dầu bao gồm dầu mỡ, dầu từ động vật, dầu thực vật hoặc dầu tổng hợp, như dầu lạc, dầu đậu nành, dầu vô cơ, dầu vùng và dầu tương tự. Nước và dung dịch nước muối và dung dịch nước dextroza và dung dịch glycerol ưu tiên là được dùng làm chất mang, đặc biệt là dung dịch có thể tiêm. Các chất mang dược thích hợp được mô tả trong “Remington’s Pharmaceutical Sciences” by E.W. Martin, 18th Edition.

“Tá dược được dụng” nghĩa là tá dược hữu ích để bào chế dược phẩm mà thường là an toàn, không độc và không có đặc điểm sinh học không mong muốn khác, và bao gồm tá dược chấp nhận để sử dụng trong thú y cũng như sử dụng trong y tế cho người. “Tá dược được dụng” như được sử dụng trong đơn sáng chế này bao gồm cả hai một và nhiều hơn một tá dược này.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế để dùng theo cách bất kỳ để sử dụng làm dược phẩm cho người và thú y và do đó sáng chế bao gồm trong phạm vi của nó các dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế được điều chỉnh để sử dụng trong thú y và dược phẩm cho người. Các chế phẩm này có thể được trình bày để sử dụng theo phương thức thông thường với sự trợ giúp của một hoặc nhiều chất mang thích hợp. Các chất mang chấp nhận được để sử dụng trong điều trị được biết nhiều trong ngành dược, và được mô tả, ví dụ, trong Remington’s Pharmaceutical Sciences, Mack

Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985). Sự lựa chọn các chất mang dược có thể được chọn lọc tùy theo đường định dùng và thực hành dược chuẩn. Các dược phẩm ngoài chất mang có thể chứa thêm (các) chất gắn, (các) chất làm trơn, (các) chất tạo huyền phù, (các) chất phủ, và/hoặc (các) chất hòa tan thích hợp bất kỳ.

Dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, IA, IB hoặc IC

Có thể là hợp chất I có thể được dùng là khối dược chất trước hoàn nguyên, ưu tiên là ở dạng hoạt chất trong dược phẩm, *ví dụ*, trong đó chất này trong hỗn hợp với chất mang dược dụng được chọn với đường định dùng và thực hành dược chuẩn.

Do đó, sáng chế đề cập tiếp đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc solvat, hydrat, chất đồng phân (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, v.v...), N-oxit hoặc muối dược dụng của nó trong hỗn hợp với chất mang dược dụng. Thuật ngữ “chất mang” đề cập đến chất pha loãng, tá dược, và/hoặc tá dược lỏng được dùng với hoạt chất.

Hợp chất có công thức I có thể được dùng kết hợp với các liệu pháp và/hoặc hoạt chất khác. Do đó, sáng chế đề xuất, theo khía cạnh khác nữa, dược phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc solvat, hydrat, chất đồng phân (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, v.v...), N-oxit hoặc muối dược dụng của nó, hoạt chất thứ hai, và chất mang dược dụng.

Các dược phẩm có thể chứa ngoài, chất mang còn có chất gắn kết, chất làm trơn, chất tạo huyền phù, chất phủ và/hoặc chất hòa tan bất kỳ.

Các chất bảo quản, các chất ổn định, chất nhuộm và hương liệu cũng có thể được đưa vào trong dược phẩm này. Các chất chống oxi hóa và chất tạo huyền phù có thể cũng được sử dụng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được giảm đến dạng hạt mịn (ví dụ, nghiền sử dụng các quy trình nghiền đã biết như nghiền ướt) thu được cỡ hạt thích hợp để tạo thành chế phẩm viên nén và loại chế phẩm khác. Các chế phẩm được chia nhỏ mịn (hạt cỡ nano) của các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế bằng các quy trình được biết trong ngành, ví dụ xem WO02/00196, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Các đường dùng và các dạng liều dùng đơn vị

Các đường dùng bao gồm qua đường miệng (*ví dụ*, là viên nén, viên nang, hoặc dung dịch có thể uống), khu trú, qua niêm mạc (*ví dụ*, là thuốc phun qua mũi hoặc xịt sol khí để xông hít), qua đường mũi, ngoài đường tiêu hóa (*ví dụ*, ở dạng tiêm), dạ dày ruột, trong cột sống, trong màng bụng, trong cơ, trong tĩnh mạch, trong tử cung, trong mắt, trong chân bì, trong sọ, trong vỏ, trong khí quản, trong âm đạo, trong não thất, trong não, dưới da, mắt (bao gồm bên trong mắt hoặc nội nhãn), qua da, trực tràng, má, ngoài màng cứng và dưới lưỡi. Chế phẩm theo sáng chế có thể được bào chế một cách đặc biệt để dùng theo đường dùng bất kỳ trong số các đường dùng này. Theo các phương án được ưu tiên, các dược phẩm theo sáng chế được bào chế ở dạng thích hợp để phân phối theo đường miệng.

Có thể có các yêu cầu về chế phẩm/công thức khác nhau phụ thuộc vào hệ thống phân phối khác nhau. Được hiểu rằng không phải tất cả các hợp chất này cần được dùng bằng đường dùng giống nhau. Tương tự, nếu chế phẩm chứa nhiều hơn một hoạt chất, thì các thành phần này có thể được dùng bằng các đường dùng khác nhau. Bằng cách *ví dụ*, dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế để được phân phối sử dụng sử dụng bơm mini hoặc bằng đường qua niêm mạc, *ví dụ*, là phun xịt qua mũi hoặc sol khí để xông hít hoặc dung dịch có thể uống, hoặc ngoài đường tiêu hóa trong đó chế phẩm này được bào chế ở dạng tiêm, để phân phối *ví dụ* bằng đường trong tĩnh mạch, trong cơ hoặc dưới da. Theo cách khác, chế phẩm này có thể được thiết kế để được phân phối bằng nhiều đường dùng.

Trong đó chất này là được dùng qua niêm mạc thông qua niêm mạc dạ dày ruột, nên có khả năng vẫn ổn định trong khi chuyển tiếp qua dải dạ dày ruột; *ví dụ*, nên kháng lại sự thoái hóa do thủy phân protein, ổn định ở pH axit và kháng lại với tác dụng tẩy rửa của mật. *Ví dụ*, hợp chất có công thức I có thể được phủ bằng lớp phủ bảo vệ khỏi axit dạ dày. Vật liệu cho lớp phủ bảo vệ khỏi axit dạ dày này có thể được phân tán hoặc hòa tan trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ thích hợp. Làm các polyme cho lớp phủ bảo vệ khỏi axit dạ dày, một hoặc nhiều, tách biệt hoặc trong hỗn hợp gồm các nguyên liệu sau có thể được sử dụng; *ví dụ*, các dung dịch hoặc dịch

phân tán chứa copolyme axit metacrylic, xenluloza axetat phthalat, xenluloza axetat butyrat, hydroxypropyl metylxenluloza phtalat, hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinat, polyvinyl axetat phtalat, xenluloza axetat trimellitrat, carboxymetyletylxenluloza, shellac hoặc (các) polyme cho lớp phủ bảo vệ khỏi axit dạ dày thích hợp khác. Vì các lý do môi trường, quy trình phủ chứa nước có thể được ưu tiên. Trong các quy trình phủ chứa nước này copolyme axit metacrylic được ưu tiên nhất.

Khi thích hợp, các dược phẩm có thể được dùng bằng cách xông hít, ở dạng thuốc đạn hoặc thuốc đặt âm đạo, dùng khu trú ở dạng thuốc xức, dung dịch, kem, pomat hoặc bột mịn, bằng cách sử dụng tấm dán da, dùng theo đường miệng ở dạng viên nén chứa các tá dược như tinh bột hoặc lactoza, hoặc trong các viên nang hoặc noãn riêng rẽ hoặc trong hỗn hợp với các tá dược, hoặc ở dạng cồn ngọt, dung dịch hoặc huyền phù chứa hương liệu hoặc chất tạo màu, hoặc chúng có thể được tiêm ngoài đường tiêu hóa, ví dụ trong tĩnh mạch, trong cơ hoặc dưới da. Để dùng trong má hoặc dưới lưỡi, các chế phẩm có thể được dùng ở dạng viên nén hoặc viên ngậm, có thể được bào chế theo phương thức thông thường.

Khi chế phẩm theo sáng chế được dùng ngoài đường tiêu hóa, đường dùng này bao gồm một hoặc nhiều trong số: dùng trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong màng bụng, trong vỏ, trong não thất, trong niệu đạo, trong xương ức, trong sọ, trong cơ hoặc dưới da chất này; và/hoặc bằng cách sử dụng kỹ thuật truyền.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng ngoài đường tiêu hóa, *ví dụ*, bằng cách truyền tiêm hoặc tiêm. Dược phẩm thích hợp để tiêm hoặc truyền có thể ở dạng dung dịch nước vô trùng, dung dịch phân tán hoặc bột vô trùng chứa hoạt chất, được điều chỉnh, nếu muốn, để bào chế dung dịch hoặc dịch phân tán vô trùng này thích hợp để truyền hoặc tiêm. Chế phẩm này có thể tùy ý được bao nang thành liposom. Trong tất cả các trường hợp, thành phẩm phải được vô trùng, là chất lỏng và ổn định dưới quy trình sản xuất và các điều kiện bảo quản. Để cải thiện độ ổn định trong khi bảo quản, các chế phẩm này có thể cũng chứa chất bảo quản để ngăn ngừa sự sinh trưởng của các vi sinh vật. Sự ngăn ngừa hoạt động của các vi sinh vật có thể thu được bằng cách bổ sung nhiều tác nhân chống nấm và chống khuẩn khác nhau, *ví dụ*,

paraben, clobutanol, natri axetat, natri lactat, natri xitrat hoặc axit ascorbic. Trong nhiều trường hợp các chất đẳng trương được đề xuất, *ví dụ*, các đường, các đệm và natri clorua để đảm bảo áp suất thẩm thấu tương tự như áp suất thẩm thấu của dịch cơ thể, đặc biệt là máu. Sự hấp thụ kéo dài của các hỗn hợp có thể tiêm này có thể đạt được bằng cách đưa vào các chất làm chậm sự hấp thụ, như nhôm monostearat hoặc gelatin.

Dịch phân tán có thể được bào chế trong chất mang lỏng hoặc chất trung gian, như glycerin, polyetylen glycol lỏng, dầu triaxetin, và các hỗn hợp của chúng. Chất mang lỏng hoặc chất trung gian có thể là dung môi hoặc môi trường phân tán lỏng chứa, *ví dụ*, nước, etanol, polyol (*ví dụ*, glyxerol, propylen glycol hoặc chất tương tự), các dầu thực vật, glyxerin este không độc và các hỗn hợp thích hợp của chúng. Độ chảy thích hợp có thể được duy trì, bằng cách tạo ra các liposom, dùng cỡ hạt thích hợp trong trường hợp phân tán, hoặc bằng cách bổ sung các chất hoạt động bề mặt.

Để dùng ngoài đường tiêu hóa, hợp chất được sử dụng tốt nhất ở dạng dung dịch chứa nước vô trùng có thể chứa các chất khác, *ví dụ*, các muối hoặc glucoza đủ để tạo nên dung dịch đẳng trương với máu. Dung dịch chứa nước nên được đệm thích hợp (ưu tiên là đến pH từ 3 đến 9), nếu cần. Bào chế các chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa thích hợp dưới điều kiện vô trùng được thực hiện dễ dàng bằng các kỹ thuật được chuẩn được biết nhiều đối với chuyên gia trong ngành.

Các dung dịch tiêm vô trùng có thể được bào chế bằng cách trộn hợp chất có công thức I với dung môi thích hợp và một hoặc nhiều chất mang được đề cập ở trên sau đó lọc vô trùng. Trong trường hợp các bột vô trùng thích hợp để sử dụng trong bào chế các dung dịch tiêm vô trùng, các phương pháp bào chế ưu tiên bao gồm làm khô trong chân không và đông khô, tạo thành hỗn hợp bột chứa tác nhân đối kháng thụ thể aldosteron và các tá dược mong muốn để bào chế tiếp các dung dịch vô trùng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế để sử dụng cho người hoặc thú y bằng cách tiêm (*ví dụ*, bằng cách truyền trong tĩnh mạch hoặc tiêm truyền hoặc thông qua đường trong cơ, dưới da hoặc trong vỏ) và có thể được trình bày ở dạng liều dùng đơn vị, trong ống túi nang, hoặc các vật chứa liều dùng đơn vị, hoặc các vật chứa đa liều dùng, nếu cần thiết có bổ sung chất bảo quản. Các chế phẩm để tiêm có

thể ở dạng huyền phù, dung dịch, hoặc nhũ tương, trong tá dược lỏng chứa dầu hoặc chứa nước, và có thể chứa các tác nhân bào chế như tác nhân tạo huyền phù, chất ổn định, chất hòa tan và/hoặc tác nhân phân tán. Theo phương án khác, hoạt chất có thể ở dạng bột vô trùng để hoàn nguyên bằng tá dược lỏng thích hợp, *ví dụ*, nước vô trùng, không chứa pyrogen, trước khi sử dụng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng (*ví dụ*, qua đường miệng hoặc khu trú) ở dạng viên nén, viên nang, viên dạng noãn, cồn ngọt, dung dịch hoặc huyền phù, có thể chứa hương liệu hoặc chất tạo màu, cho các ứng dụng giải phóng nhanh, chậm, thay đổi, kéo dài, theo từng đợt hoặc có kiểm soát.

Các hợp chất theo sáng chế có thể cũng được trình này để sử dụng cho người và trong thú y ở dạng thích hợp để dùng theo đường miệng hoặc má, ví dụ ở dạng dung dịch, gel, cồn ngọt, nước xúc miệng hoặc huyền phù, hoặc bột khô để hoàn nguyên bằng nước hoặc tá dược lỏng thích hợp khác trước khi sử dụng, tùy ý với hương liệu và chất tạo màu. Các chế phẩm rắn như viên nén, viên nang, viên thuốc ngậm, thuốc ngậm, viên tròn, thuốc để truyền tĩnh mạch nhanh, bột, hồ nhão, cốm, hạt hoặc chế phẩm hỗn hợp có thể cũng được sử dụng. Các chế phẩm lỏng và rắn để sử dụng theo đường miệng có thể được bào chế theo các phương pháp đã biết trong ngành. Các chế phẩm này có thể cũng chứa một hoặc nhiều chất mang dược dụng và tá dược mà có thể ở dạng rắn hoặc lỏng.

Các viên nén có thể chứa các tá dược như xenluloza vi tinh thể, lactoza, natri xitrat, canxi carbonat, dibasic canxi phosphat và glyxin, chất làm rắn như tinh bột (ưu tiên là tinh bột ngô, khoai tây hoặc tinh bột sắn), natri tinh bột glycolat, croscarmellose natri và các silicat phức hợp nhất định, và chất gắn kết tạo hạt như polyvinylpyrrolidon, hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC), hydroxypropylxenluloza (HPC), sucroza, gelatin và acacia.

Ngoài ra, tác nhân trượt như magiê stearat, axit stearic, glyxeryl behenat và bột talc có thể được đưa vào.

Các chế phẩm này có thể được dùng qua đường miệng, ở dạng viên nén giải phóng nhanh hoặc có kiểm soát, các vi hạt, các viên nén cỡ nhỏ, viên nang, túi và các dung dịch hoặc huyền phù dùng qua đường miệng hoặc bột để bào chế các chế phẩm

này. Ngoài các dạng pantoprazol ở trạng thái rắn mới theo sáng chế làm hoạt chất, các chế phẩm dùng qua đường miệng tùy ý bao gồm nhiều chất mang và tá dược đạt tiêu chuẩn sử dụng trong dược phẩm, như các chất gắn kết, chất độn, chất đệm, chất làm trơn, chất trượt, chất tạo màu, chất làm rã, chất thơm, chất ngọt, chất hoạt động bề mặt, chất chống mốc, chất chống dính và các chất phủ. Một số tá dược có thể có nhiều vai trò trong chế phẩm, *ví dụ*, làm cả hai chất gắn kết và chất làm rã.

Các ví dụ về chất làm rã được dùng cho chế phẩm dùng theo đường miệng bao gồm tinh bột, tinh bột tiền gelatin, natri tinh bột glycolat, natri carboxymetylxenluloza, croscarmeloza natri, xenluloza vi tinh thể, alginat, nhựa, chất hoạt động bề mặt, các thành phần tạo sủi, dung dịch nước nhôm silicat và polyvinylpyrrolidon liên kết chéo.

Các ví dụ về các chất gắn kết được dùng cho chế phẩm dùng qua đường miệng bao gồm cây keo Acacia; các dẫn xuất xenluloza, như metyloxenluloza, carboxymetylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza hoặc hydroxyetylxenluloza; gelatin, glucoza, dextroza, xylitol, polymetacrylat, polyvinylpyrrolidon, sorbitol, tinh bột, tinh bột tiền gelatin, tragacanth, nhựa xantan, alginat, magiê-nhôm silicat, polyetylen glycol hoặc bentonit.

Các ví dụ về chất độn được dùng cho chế phẩm dùng qua đường miệng bao gồm lactoza, anhydrolactoza, lactoza monohydrat, sucroza, dextroza, mannitol, sorbitol, tinh bột, xenluloza (cụ thể là xenluloza vi tinh thể), dihydro- hoặc anhydro-canxi phosphat, canxi carbonat và canxi sulphat.

Các ví dụ về chất làm trơn được dùng hữu ích trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm magiê stearat, bột talc, polyetylen glycol, polyme của etylen oxit, natri lauryl sulphat, magiê lauryl sulphat, natri oleat, natri stearyl fumarat, và silicon dioxit keo.

Các ví dụ về chất thơm được dùng thích hợp cho các chế phẩm dùng qua đường miệng bao gồm chất thơm tổng hợp và các dầu thơm tự nhiên như các dịch chiết của dầu, hoa, trái cây (*ví dụ*, chuối, táo, anh đào chua, quả đào) và các hỗn hợp của nó, và chất thơm tương tự. Việc sử dụng chúng phụ thuộc vào nhiều yếu tố, quan trọng nhất là chấp nhận về mặt cảm quan cho hầu hết người sẽ được sử dụng các dược phẩm này.

Các ví dụ về chất tạo màu được dùng thích hợp để sử dụng cho chế phẩm dùng qua đường miệng bao gồm các chất màu tổng hợp và tự nhiên như titan dioxit, beta-caroten và dịch chiết từ vỏ bưởi chùm.

Các ví dụ chất phủ được dùng hữu ích cho chế phẩm dùng qua đường miệng, thường được sử dụng để dễ dàng nuốt, thay đổi đặc tính giải phóng, cải thiện vẻ bề ngoài, và/hoặc che vị của các chế phẩm bao gồm hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza và acrylat-metacrylat copolyme.

Các ví dụ về chất làm ngọt được dùng cho chế phẩm dùng qua đường miệng bao gồm aspartam, saccharin, saccharin natri, natri xyclamat, xylitol, mannitol, sorbitol, lactoza và sucroza.

Các ví dụ về chất đệm được dùng bao gồm axit xitric, natri xitrat, natri bicarbonat, natri phosphat dibazơ, magiê oxit, canxi carbonat và magiê hydroxit.

Các ví dụ về chất hoạt động bề mặt được dùng bao gồm natri lauryl sulphat và polysorbat.

Các chế phẩm rắn có dạng tương tự có thể cũng được sử dụng làm chất độn trong các viên nang gelatin. Các tá dược ưu tiên về mặt này bao gồm lactoza, tinh bột, xenluloza, đường sữa hoặc các polyetylen glycol trọng lượng phân tử cao. Cho huyền phù chứa nước và/hoặc cồn ngọt, chất này có thể được kết hợp với các chất làm ngọt hoặc hương liệu khác nhau hoặc thuốc nhuộm hoặc chất tạo màu với tác nhân nhũ hóa và/hoặc tạo huyền phù và với các chất pha loãng như nước, etanol, propylen glycol và glyxerin, và các hỗn hợp của chúng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể cũng, ví dụ, được bào chế là thuốc đạn *ví dụ*, chứa các chất nền cho thuốc đạn thông thường để sử dụng cho dược phẩm dùng cho người hoặc thú y hoặc làm thuốc đặt âm đạo *ví dụ*, chứa các chất nền cho thuốc đặt âm đạo thông thường.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế để dùng khu trú, để sử dụng cho dược phẩm dùng cho người hoặc thú y, ở dạng pomat, kem, gel, hydrogel, thuốc xức, dung dịch, dầu gội đầu, bột (bao gồm bột phun hoặc bột mịn), thuốc đặt âm đạo, nút gạc, thuốc phun xịt, thuốc nhúng ngâm, sol khí, thuốc nhỏ giọt (*ví dụ*, nhỏ mắt tai hoặc mũi) hoặc thuốc nhỏ giọt trên da.

Để dùng khu trú qua da, chất theo sáng chế có thể được bào chế là pomat thích hợp chứa hoạt chất được tạo huyền phù hoặc hòa tan trong, ví dụ, hỗn hợp với một hoặc nhiều thành phần sau: dầu vô cơ, mỡ lỏng, mỡ trắng, propylen glycol, hợp chất polyoxyetylen polyoxypropylen, sáp nhũ hóa, sorbitan monostearat, polyetylen glycol, paraffin lỏng, polysorbat 60, sáp este xetyl, rượu xetearyl, 2-octyldodecanol, rượu benzyl, và nước. Các chế phẩm này có thể cũng chứa các tá dược được dụng khác, như polyme, dầu, các chất mang lỏng, chất hoạt động bề mặt, chất đệm, chất bảo quản, chất ổn định, chất chống oxi hóa, chất giữ ẩm, chất làm mềm, chất tạo màu, và chất thơm.

Các ví dụ về polyme được dụng thích hợp cho chế phẩm khu trú bao gồm acrylic polyme; các dẫn xuất xenluloza, như carboxymetylxenluloza natri, metyloxenluloza hoặc hydroxypropyloxenluloza; polyme tự nhiên, như alginat, tragacanth, pectin, xanthan và cytosan.

Các ví dụ về các dầu được dụng thích hợp hữu ích bao gồm dầu vô cơ, dầu silicone, axit béo, các rượu và glycol.

Các ví dụ về các chất mang lỏng được dụng thích hợp bao gồm nước, rượu hoặc glycol như etanol, isopropanol, propylen glycol, hexylen glycol, glyxerol và polyetylen glycol, hoặc các hỗn hợp của chúng trong đó chất đa hình giả được hòa tan hoặc phân tán, tùy ý với bổ sung chất hoạt động bề mặt anion, cation hoặc không ion không độc, và các đệm vô cơ hoặc hữu cơ.

Các ví dụ về chất bảo quản được dụng bao gồm natri benzoat, axit ascorbic, este của p- axit hydroxybenzoic và các tác nhân kháng khuẩn và kháng nấm khác nhau như các dung môi, ví dụ etanol, propylen glycol, rượu benzyl, clobutanol, muối amoni bậc bốn, và paraben (như methyl paraben, ethyl paraben và propyl paraben).

Các ví dụ về chất ổn định và chất chống oxi hóa được dụng bao gồm etylenđiamintetraaxit axetic (EDTA), thiourea, tocopherol và butyl hydroxyanisol.

Các ví dụ về chất giữ ẩm được dụng bao gồm glyxerin, sorbitol, urea và polyetylen glycol.

Các ví dụ về chất làm mềm được dụng bao gồm các dầu vô cơ, isopropyl myristat, và isopropyl palmitat.

Các hợp chất này có thể cũng được dùng qua da hoặc trên da, ví dụ, bằng cách sử dụng miếng dán da.

Để dùng qua đường mắt, các hợp chất có thể được bào chế là các huyền phù được micron hóa trong nước muối đẳng trương, điều chỉnh pH, vô trùng, hoặc, ưu tiên là các dung dịch trong nước muối đẳng trương, điều chỉnh pH, vô trùng, tùy ý kết hợp với chất bảo quản như benzylalkoni clorua.

Như được chỉ định, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trong mũi hoặc bằng cách xông hít và thường được phân phối ở dạng dụng cụ xông bột khô hoặc là khí dung sol khí từ vật chứa điều áp, bơm pittong, khí dung hoặc máy khí dung có sử dụng chất đẩy thích hợp, ví dụ, diclodiflometan, tricloflometan, diclotetrafloetan, hydrofloalkan như 1,1,1,2-tetrafloetan (HFA 134AT) hoặc 1,1,1,2,3,3,3-heptaflopropan (HFA 227EA), carbon dioxit hoặc khí thích hợp khác. Trong trường hợp sol khí điều áp, đơn vị liều dùng có thể được xác định bằng cách cung cấp van để phân phối một khối lượng xác định. Vật chứa điều áp, bơm pittong, khí dung hoặc máy khí dung có thể chứa dung dịch hoặc huyền phù chứa hoạt chất, ví dụ, sử dụng hỗn hợp etanol và chất đẩy làm dung môi, và có thể chứa thêm chất làm trơn, ví dụ, sorbitan trioleat.

Các viên nang và thuốc đạn (được làm, ví dụ, từ gelatin) để sử dụng trong dụng cụ để xông hoặc khí cụ bơm có thể được bào chế để chứa hỗn hợp bột gồm hợp chất này và chất nền bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột.

Để dùng khu trú bằng cách xông hít các hợp chất theo sáng chế có thể được phân phối để sử dụng trong dược phẩm hoặc thuốc thú y thông qua máy khí dung.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể chứa từ 0,01 đến 99% trọng lượng cho mỗi thể tích nguyên liệu hoạt chất. Để dùng khu trú, ví dụ, chế phẩm này sẽ thường chứa từ 0,01-10%, ưu tiên hơn là từ 0,01-1% nguyên liệu hoạt chất.

Các hoạt chất có thể cũng được dùng trong các hệ thống phân phối ở dạng liposom, như các túi đơn lớp nhỏ, các túi đơn lớp lớn và các túi đa lớp. Các liposom có thể được điều chế từ nhiều loại phospholipit, như cholesterol, stearylamin hoặc phosphatidylcholin.

Dược phẩm hoặc dạng liều dùng đơn vị theo sáng chế có thể được dùng theo chế độ phân liều và dùng được xác định bằng thử nghiệm đường dùng theo các hướng dẫn được trình bày trên đây để thu được hoạt tính tối ưu trong khi giảm thiểu độ độc hoặc các tác dụng phụ cho người bệnh cụ thể. Tuy nhiên, sự điều chỉnh chế độ điều trị là thủ tục thông thường của các hướng dẫn được trình bày ở đây.

Liều dùng hoạt chất theo sáng chế có thể thay đổi theo nhiều yếu tố khác nhau như tình trạng bệnh nền, thể trạng của cá thể, cân nặng, giới tính và độ tuổi, và phương thức dùng. Khối lượng hữu hiệu để điều trị bệnh có thể dễ dàng được xác định bằng các phương pháp theo kinh nghiệm được biết bởi chuyên gia trong ngành, ví dụ bằng cách thiết lập nền liều dùng và tần suất dùng và so sánh nhóm các đơn vị thí nghiệm hoặc các đối tượng ở mỗi điểm trong nền này. Khối lượng chính xác được dùng cho người bệnh sẽ thay đổi phụ thuộc vào tình trạng và độ nghiêm trọng của rối loạn và tình trạng thể chất của người bệnh. Sự thuyên giảm có thể đo được với các triệu chứng bất kỳ hoặc thông số có thể được xác định bởi chuyên gia trong ngành hoặc được thông báo bởi người bệnh cho bác sỹ kê đơn.

Khối lượng chất được dùng có thể nằm trong khoảng từ 0,01 đến 25 mg/kg/ngày, ưu tiên nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 mg/kg/ngày và ưu tiên nhất nằm trong khoảng từ 0,2 đến 5 mg/kg/ngày. Sẽ được hiểu rằng dược phẩm theo sáng chế không nhất thiết chứa toàn bộ chất mà là hữu hiệu để điều trị rối loạn, như khối lượng hữu hiệu này có thể đạt được bằng cách dùng nhiều liều dùng dược phẩm này. Nhìn chung, “khối lượng hữu hiệu” đề cập đến khối lượng dược phẩm được dùng để cải thiện, ức chế hoặc làm thuyên giảm bệnh hoặc rối loạn hoặc tình trạng bệnh của đối tượng, hoặc triệu chứng bệnh hoặc rối loạn theo phương thức thích hợp về mặt lâm sàng. Sự cải thiện thích hợp về mặt lâm sàng bất kỳ trong các đối tượng được xem là đủ để thu được sự điều trị. Ưu tiên là, khối lượng thích hợp để điều trị là khối lượng để ngăn ngừa sự xuất hiện hoặc một hoặc nhiều triệu chứng nhiễm bệnh hoặc là khối lượng làm giảm độ nghiêm trọng, hoặc khoảng thời gian mắc bệnh, hoặc các sự tiến triển, một hoặc nhiều triệu chứng nhiễm bệnh khi so sánh với đối tượng đối chứng mà không được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế).

Theo phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất có công thức I được bào chế trong các viên nang hoặc viên nén, ưu tiên là chứa từ 10 đến 200 mg các hợp chất theo sáng chế, và ưu tiên là được dùng cho người bệnh với tổng liều dùng hằng ngày là từ 10 đến 300 mg, ưu tiên là từ 20 đến 150 mg và ưu tiên nhất là khoảng 50 mg.

Dược phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa chứa từ 0,01% đến 100% hoạt chất theo sáng chế tính theo trọng lượng, tính trên 100% tổng trọng lượng dược phẩm.

Nhìn chung, các dạng phân liều dùng qua da chứa từ 0,01% đến 100% trọng lượng hoạt chất tính trên 100% tổng trọng lượng dạng phân liều.

Dược phẩm hoặc dạng liều dùng đơn vị có thể được dùng ở dạng liều dùng đơn hằng ngày, hoặc tổng phân liều hằng ngày có thể được dùng thành các liều dùng chia nhỏ. Ngoài ra, cùng được dùng hoặc dùng lần lượt với hợp chất khác để điều trị rối loạn có thể mong muốn. Cho mục đích này, nguyên tắc kết hợp hoạt chất được bào chế thành đơn vị liều dùng đơn giản.

Để điều trị kết hợp trong đó các hợp chất này ở dạng các chế phẩm liều dùng tách biệt, các hợp chất này có thể được dùng đồng thời, hoặc mỗi hợp chất có thể được dùng ở các khoảng cách xa nhau. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng vào buổi sáng và hợp chất kháng muscarin có thể được dùng vào buổi tối, hoặc ngược lại. Các hợp chất bổ sung cũng có thể được dùng ở các khoảng cách cụ thể. Thứ tự dùng sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau bao gồm độ tuổi, trọng lượng, giới tính và tình trạng bệnh của người bệnh; độ nghiêm trọng và căn nguyên bệnh học của các rối loạn được điều trị, dược dụng, chức năng gan và thận của người bệnh, tiền sử điều trị của người bệnh, và đáp ứng của người bệnh. Xác định thứ tự dùng có thể có thể được tinh chỉnh và sự tinh chỉnh này là thủ tục thông thường dựa trên các hướng dẫn được trình bày ở đây.

Tổng hợp

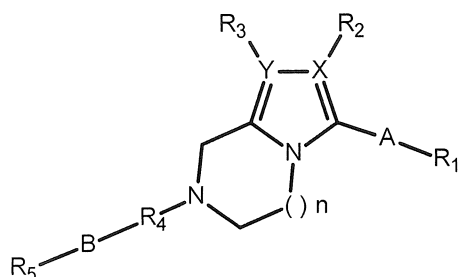
Các hợp chất có công thức I, và các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, N-oxit, và các muối dược dụng của nó có thể được điều chế bằng các phương pháp chung được nêu ra ở đây, các phương pháp này cấu thành khía cạnh nữa của sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phản ứng như được thể hiện trong các sơ đồ dưới đây, ngoài các thao tác tiêu chuẩn khác được biết trong các tài liệu, điển hình trong phần thí nghiệm hoặc rõ ràng với chuyên gia trong ngành. Các vật liệu khởi đầu không được mô tả ở đây là sẵn có trên thị trường hoặc có thể được điều chế sử dụng các phản ứng được mô tả trong tài liệu hoặc rõ ràng đối với chuyên gia trong ngành. Các ví dụ sau được cung cấp nhằm để hiểu đầy đủ hơn sáng chế này, chỉ nhằm mục đích minh họa, và không nên hiểu làm giới hạn sáng chế.

Sẽ được hiểu bởi chuyên gia trong ngành có thể mong muốn sử dụng các dẫn xuất trung gian bảo vệ được sử dụng trong điều chế các hợp chất có công thức I. Sự bảo vệ và loại bỏ bảo vệ các nhóm chức có thể được thực hiện bằng các phương pháp được biết trong ngành (xem, ví dụ, Green and Wuts *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley và Sons, New York, 1999).

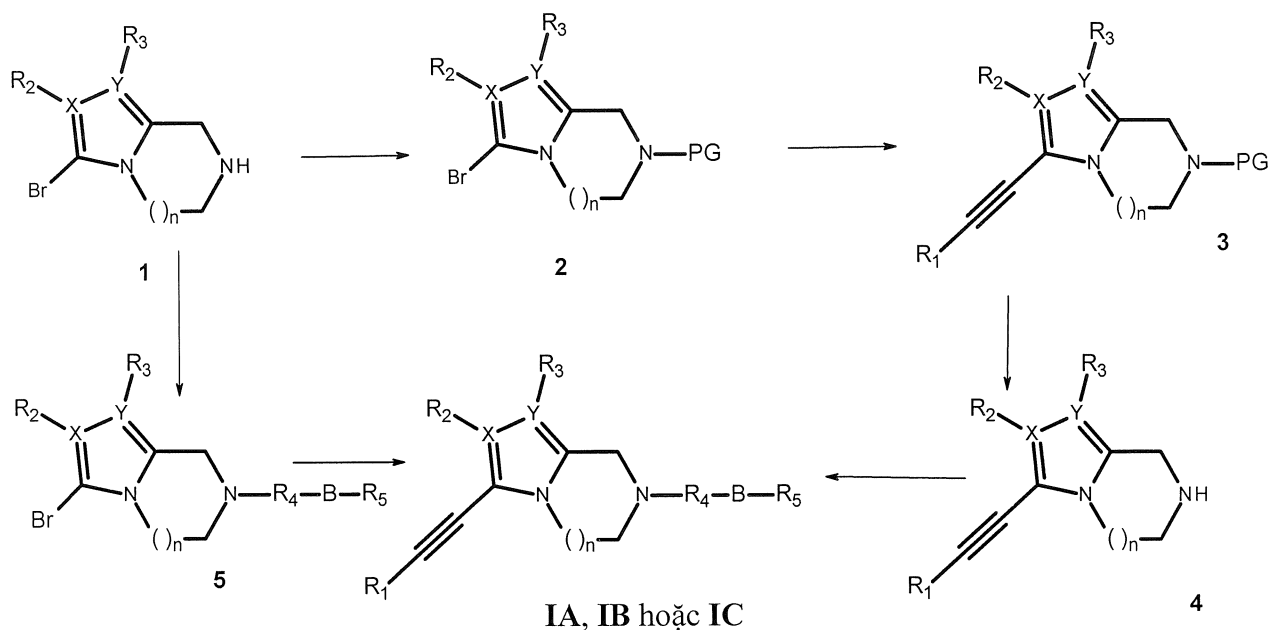
Chữ viết tắt PG mô tả “nhóm bảo vệ” được đưa vào nhóm hoạt động trước khi thực hiện thao tác nhất định, và nó sẽ được loại bỏ sau đó. Các ví dụ về PG để bảo vệ nhóm phản ứng bao gồm: axetyl-, trifloaxetyl-, benzoyl-, etoxycarbonyl-, N-tert-butoxycarbonyl- (BOC), N-benzyloxycarbonyl- (Cbz), benzyl-, metoxybenzyl-, 2,4-dimethoxybenzyl- và ngoài ra cho các nhóm amino nhóm phthalyl- cho amino-alkylamino hoặc các nhóm imino; N-metoxymetyl- (MOM), N-benzyloxymetyl- (BOM), N-(trimetylsilyl)etoxymetyl- (SEM), N-tert-butyl-dimetylsiloxymetyl-, N-tert-butyl-dimetylsilyl- (TBDMS), N-triisopropylsilyl- (TIPS), N-benzyl-, N-4-methoxybenzyl (PMB), N-triphenylmetyl- (Tr), N-tert-butoxycarbonyl- (BOC), N-benzyloxycarbonyl- (Cbz) hoặc N-trimetylsilyl-ethylsulfon- (SES) cho các nhóm amit; methoxy-, benzyloxy-, trimetylsilyl- (TMS), axetyl-, benzoyl-, tert-butyl-, trityl-, benzyl-, hoặc các nhóm tetrahydropyranyl (THP) cho các nhóm hydroxy; hoặc các nhóm trimetylsilyl- (TMS), methyl-ethyl-, tert-butyl-, benzyl-, hoặc tetrahydropyranyl (THP) cho các nhóm carboxyl.

Các hợp chất theo sáng chế thường được điều chế theo sơ đồ sau, trong đó các nhóm R, A, B và n như được xác định trước đó ở đây:



Sơ đồ 1.

Trong một số phương án, sản phẩm cuối cùng có thể được thay đổi tiếp, ví dụ bằng cách xử lý thao tác các phần tử thế. Các xử lý thao tác này có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến, khử, oxi hóa, alkyl hóa, axyl hóa, và các phản ứng thủy phân được biết chung bởi chuyên gia trong ngành. Trong một số phương án, thứ tự thực hiện các sơ đồ phản ứng được đề cập trên có thể được thay đổi để dễ dàng phản ứng hoặc để tránh các sản phẩm phản ứng không mong muốn. Các ví dụ sau được cung cấp nhằm để hiểu đầy đủ hơn về sáng chế. Các ví dụ này chỉ nhằm để minh họa và không nên được hiểu là làm giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ.



Như được thể hiện trong sơ đồ 1 nguyên liệu khởi đầu sẵn có trên thị trường **1** có thể dễ dàng được chuyển thành N-được bảo vệ 3-brom-5,6,7,8-tetrahydro-

[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin (**2**) bằng cách sử dụng các phương pháp thông nhất được biết nhiều bởi chuyên gia trong ngành. Sau đó cho **2** phản ứng sử dụng phương pháp nối Sonogashira hoặc Sonogashira-Heck với dẫn xuất alkynyl được thế mono đúng lúc thu được hợp chất **3**. Trong bước tiếp theo hợp chất N-bảo vệ **3** sau đó được loại bỏ bảo vệ bằng các phương pháp đã biết thu được hợp chất **4**, rồi được cho phản ứng trực tiếp với chất trung gian R_5-B-R_4-LG thu được các hợp chất **IA**, **IB** hoặc **IC**. LG là nhóm rời chuyển như halogen, mesylat, tosylat, alkylsulphonat, triflat hoặc nhóm khác không giới hạn. Quy trình dẫn xuất hóa cuối cùng có thể được thực hiện sử dụng các phương pháp chuẩn như *ví dụ* các phản ứng Buchwald, các phản ứng axyl hóa, các phản ứng với alkyl/arylisoxyanat, alkyl/arylcloformat, cloformamit, carbonat hoạt hóa hoặc urea, amin hóa khử, alkyl hóa hoặc loại phản ứng dẫn xuất hóa N- bất kỳ hữu ích để nhằm tạo thành các hợp chất có công thức IA, IB hoặc IC và được biết nhiều đối với chuyên gia trong ngành. Phản ứng cuối cùng này có thể cũng được thực hiện bằng cách tạo thành trước đó các chất trung gian thích hợp *ví dụ* dẫn xuất N- closulphonyl hoặc clocarbonyl 1-imidazolylcarbonyl của chất trung gian **4**.

Theo cách khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế lại theo sơ đồ 1 bằng cách dẫn xuất hóa trực tiếp hợp chất 1 tương tự với sơ đồ được mô tả trên đây để thu được hợp chất 5, mà có thể sau đó được chuyển hóa thành các hợp chất IA, IB hoặc IC bằng các quy trình alkynyl hóa tương tự chỉ được mô tả cho các hợp chất **3**.

Sự tổng hợp các hợp chất khác hiện tại không được mô tả trong bản mô tả chung này được chứng minh bên trong phần thí nghiệm của sáng chế này dưới đây.

Các bazơ tự do của hợp chất có công thức I, chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân đối ảnh của chúng có thể được chuyển hóa thành các muối được dụng tương ứng của chúng dưới các điều kiện chuẩn được biết nhiều trong ngành. Ví dụ, bazơ tự do được hòa tan trong dung môi hữu cơ thích hợp, như metanol, được xử lý bằng, ví dụ một đương lượng axit maleic hoặc oxalic, một hoặc hai đương lượng axit clohydric hoặc axit metansulphonic, và sau đó được cô đặc dưới chân không để tạo ra muối được dụng tương ứng. Phần còn lại sau đó có thể được tinh chế bằng tái kết tinh từ dung môi hữu cơ thích hợp hoặc hỗn hợp dung môi hữu cơ, như metanol/dietyl etc.

N-oxit của các hợp chất có công thức I có thể được tổng hợp bằng quy trình oxi hóa đơn giản được biết nhiều bởi chuyên gia trong ngành.

Điều chế các hợp chất có công thức chung I

Trừ khi được trình bày khác, một hoặc nhiều dạng tautome của các hợp chất của các ví dụ được mô tả ở đây có thể được điều chế in situ và/hoặc độc lập. Tất cả các dạng tautome của các hợp chất của ví dụ được mô tả sau đây nên được xem xét được mô tả.

Sáng chế được minh họa bằng các ví dụ sau, trong đó các chữ viết tắt sau có thể được sử dụng:

AcOH	axit axetic
MeCN	axetonitril
Aq.	chứa nước
BOC	tert-butyloxycarbonyl
conc.	cô đặc
DCM	diclometan
DCE	1,2-dicloetan
DIPEA	N,N-diisopropyletylamin
DMF	N,N-dimetylformamit
DMSO	dimetyl sulfoxit
EI	ion hóa electron
ESI	ion hóa tia điện
EtOAc	etyl axetat
EtOH	etanol
HCl	axit clohydric
HCOOH	axit formic
MeOH	metanol
MS	phương pháp khối phổ
MW	trọng lượng phân tử
NaOH	natri hydroxit
NH ₄ OH	amoni hydroxit (30% amoniac trong nước)

PE	ete dầu mỏ
R _f	van khóa (từ sắc ký lớp mỏng)
RT hoặc r.t.	nhiệt độ trong phòng
R _t	thời gian khóa (từ HPLC)
THF	tetrahydrofuran
TEA	triethylamin
TFA	axit trifloaxetic
UPLC	sắc ký lỏng siêu hiệu năng
UPLC-MS	UPLC nối với phép trắc phổ

Các ví dụ sau minh họa một số hợp chất có công thức chung I như được mô tả ở trên. Các ví dụ này chỉ nhằm để minh họa và không nhằm làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Các chất phản ứng và các nguyên liệu khởi đầu là dễ dàng sẵn có bởi chuyên gia trong ngành.

Ví dụ 1

tert-Butyl 3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat

Khuấy hỗn hợp chứa tert-butyl 3-brom-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat (1,65 mmol, 500 mg), 1-clo-3-etynyl-benzen (3,3 mmol, 450,5 mg, 0,406 mL), Pd *tetrakis* (0,083 mmol, 95,3 mg) và natri axetat (3,3 mmol, 448,9 mg) trong DMF khan (10 mL) ở 120°C trong lò MW Biotage Robot 8 trong 10 phút, làm mát đến nhiệt độ trong phòng, rót vào trong nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối và làm khô qua Na₂SO₄. Rửa dung môi trong chân không và tinh chế phần dư thô thông qua sắc ký nhanh tự động (Biotage Isolera, catrit SNAP25) được rửa giải bằng Ete gradient dầu mỏ/EtOAc từ 30% đến 100% EtOAc.

Sản phẩm tiêu đề (280 mg, hiệu suất 47%) được tách là chất rắn màu vàng xám.

Điều chế khác:

Cho 1-clo-3-etynylbenzen (1,622 g, 11,88 mmol, 1,2 đương lượng, 1,462 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl 3-brom-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-

a]pyrazin-7-carboxylat (3g, 9,90 mmol) trong DMF khan (15 mL) trong lọ vi sóng, sau đó đến *bis*(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (0,278 g, 0,396 mmol, 0,04 đương lượng), đồng(I) iotua (0,057 g, 0,297 mmol, 0,03 đương lượng) và TEA (1,302 g, 12,87 mmol, 1,30 đương lượng, 1,80 mL). Thổi khí nitơ vào trong lọ vi sóng này, hàn kín và gia nhiệt ở 110°C dưới sự chiếu xạ MW trong 11 phút trong thiết bị Biotage Initiator Robot8®. Sau đó bổ sung 0,02 đương lượng chất xúc tác paladi và 0,02 đương lượng đồng iotua, và gia nhiệt dung dịch này dưới chiếu xạ vi sóng trong 6 phút nữa. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và EtOAc, tách hai pha này, rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi. Tinh chế phần dư thô bằng thiết bị sắc ký nhanh Biotage Isolera® One, loại catrit SNAP50, sử dụng gradient từ ete dầu mỏ: EtAcO từ 3:7 đến 0:1 thu được 1,4 g bột màu vàng chứa triphenylphosphin oxit bên cạnh sản phẩm mong muốn như được phát hiện bởi LC-MS. Vì vậy, mẫu này được tái tinh chế bằng thiết bị tương tự trên sắc ký cột pha ngược (SNAP60) sử dụng gradien đậm NH₄HCO₃: MeCN từ 2:8 đến 1:1 thu hồi sau khi làm bay hơi các phân đoạn thu thập được 1,175 g hợp chất tiêu đề.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 359,58, 361,61, 362,63

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,45 (s, 9 H), 3,82 (t, 2 H), 4,14 (t, 2 H), 4,74 (s, 2 H), 7,49 - 7,56 (m, 1 H), 7,61 (ddd, 1 H), 7,66 (dt, 1 H), 7,81 (t, 1 H)

Ví dụ 2

{3-[(3-Clophenyl)etynyl]-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl}{4-metylfuran-2-yl}metanon

3-[2-(3-Clophenyl)etynyl]-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin (Hợp chất 2a)

Cho axit trifloaxetic (7,436 g, 5,02 mL, 65,22 mmol,) vào dung dịch được làm lạnh trong bể đá chứa hợp chất cuối cùng của ví dụ 1 (1,170 g, 3,26 mmol) trong CHCl₃ (50 mL) và khuấy hỗn hợp thu được ở hồi lưu trong 30 phút. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, loại bỏ cloform và TFA dư dưới áp suất giảm. Bổ sung dung dịch bão hòa nước kali carbonat và DCM; tách hai pha này, và chiết lớp chứa nước bằng DCM. Rửa các pha hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc và được làm bay hơi đến khô trong chân không thu được 840 mg hợp

chất tiêu đề là bột màu xám sáng, được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp.

{3-[(3-Clophenyl)etynyl]-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl}(4-metylfuran-2-yl)metanon

Khuấy dung dịch chứa 4-metylfuran-2-carbonyl clorua (45 mg, 0,311 mmol), 3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin (60 mg, 0,232 mmol) và DIPEA (59,95 mg, 0,464 mmol, 2 đương lượng, 0,081 mL) trong cloform không chứa etanol (3 mL), trong 3 giờ. Rửa hỗn hợp phản ứng này bằng nước. Rửa lớp hữu cơ lại bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ và làm bay hơi dung môi thu được chất thô được tinh chế hai lần thông qua sắc ký nhanh tự động được nối với phát hiện khối (Biotage Isolera-Dalton®) có Cattrit SNAP10, rửa giải lần đầu bằng gradient EtOAc : MeOH từ 10:0 đến 9:1, lần hai bằng Cattrit SNAP12 RP rửa giải bằng gradient H₂O/ACN từ 8:2 đến 7:3 thu được 17mg hợp chất tiêu đề (Hiệu suất: 20%).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 367,20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,75 (brd, 1 H), 7,82 (t, 1 H), 7,58 - 7,71 (m, 4 H), 7,49 - 7,56 (m, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 5,06 (brs, 2 H), 4,10 - 4,34 (m, 4H), 2,05 (d, 3 H), 1,21 - 1,37 (m, 14 H)

Theo phương pháp tương tự như được bộc lộ trên đây các hợp chất sau được điều chế từ hợp chất 2a bằng cách axyl hóa/aroyl hóa bằng axyl/aroyl clorua thích hợp:

Ví dụ 3

[3-[2-(3-Clophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-(4,5-dimetyl-2-furyl)metanon

Từ hợp chất 2a và 4,5-dimetyl-2-furoyl clorua.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 381,25

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,57 - 7,62 (m, 1 H), 7,42 - 7,53 (m, 2 H), 7,32 - 7,40 (m, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 4,14 - 4,30 (m, 4H), 2,32 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H)

Ví dụ 4

[3-[2-(3-Clophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-[3-(triflometyl)phenyl]metanon

Từ hợp chất 2a và 3-triflometylbenzoyl clorua.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 431,21$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,74 - 7,86 (m, 2 H), 7,60 - 7,72 (m, 2 H), 7,57 (t, 1 H), 7,48 (dt, 1 H), 7,41 - 7,46 (m, 1 H), 5,01 (d, 2 H), 4,00 - 4,33 (m, 4 H)

Ví dụ 5

[3-[2-(3-Clophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-(m-tolyl)metanon

Từ hợp chất 2a và 3-metylbenzoyl clorua.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 377,11$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,81 (t, 1 H), 7,66 (dt, 1 H), 7,61 (ddd, 1 H), 7,49 - 7,56 (m, 1 H), 7,26 - 7,42 (m, 4 H), 4,92 (s, 2 H), 4,22 (t, 2 H), 3,69 - 4,06 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H)

Ví dụ 6

[3-[2-(3-Clophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-phenyl-metanon

Từ hợp chất 2a và benzoyl clorua.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 363,15$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,81 (t, 1 H), 7,66 (dt, 1 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,44 - 7,58 (m, 6 H), 4,93 (s, 2 H), 4,23 (t, 2 H), 3,58 - 4,13 (m, 2 H)

Ví dụ 7

[3-[2-(3-Clophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-(2-furyl)metanon

Từ hợp chất 2a và 2-furoyl clorua.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 353,35, 355,38, 356,36$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,18 (d, 2 H), 4,23 - 4,33 (m, 2 H), 5,09 (br. s., 2 H), 6,70 (dd, 1,8 Hz, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,54 (t, 1 H), 7,61 (dd, 1 H), 7,67 (dt, 1 H), 7,82 (t, 1 H), 7,93 (d, 1 H)

Ví dụ 8

(3-Clophenyl)-[3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]metanon

Từ hợp chất 2a và 3-clobenzoyl clorua.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 397,09, 399,07, 400,06$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,81 (t, 1 H), 7,45 - 7,70 (m, 8 H), 4,94 (s, 2 H), 4,21 (t, 2 H), 3,58 - 4,11 (m, 2 H)

Theo phương pháp tương tự được bộc lộ trên đây cho hợp chất của ví dụ 2 các hợp chất sau được điều chế từ hợp chất 2a bằng cách cho phản ứng với cloformamit hoặc cloformat hoặc isoxyanat hoặc carbonat phản ứng hoặc các chất phản ứng axyl khác thích hợp:

Ví dụ 9

[3-[2-(3-Clophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-morpholinometanon

Từ hợp chất 2a và 4-morpholincarbonyl clorua. Thu được chất rắn màu trắng.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 372,57, 374,52, 375,54$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,21 - 3,28 (m, 4 H), 3,56 - 3,63 (m, 4 H), 3,66 (t, 2 H), 4,18 (t, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 7,53 (t, 1 H), 7,61 (ddd, 1,0 Hz, 1 H), 7,66 (dt, 1 H), 7,81 (t, 1 H)

Ví dụ 10

[3-[(Z)-1-Clo-2-(3-clophenyl)vinyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-morpholino-metanon

Từ hợp chất 2a và 4-morpholincarbonyl clorua. Thu được là sản phẩm phụ của hợp chất của ví dụ 9.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 408,40, 410,43, 411,37$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,26 (t, 4 H), 3,57 - 3,68 (m, 6 H), 4,18 (t, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 7,51 - 7,58 (m, 2 H), 7,79 - 7,85 (m, 1 H), 7,92 - 7,96 (m, 1 H)

Ví dụ 11

[3-[2-(3-Clophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-(1-piperidyl)metanon

Từ hợp chất 2a và 4-piperidincarbonyl clorua. Thu được chất rắn màu trắng.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 370,61, 372,57, 373,58$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,44 - 1,62 (m, 6 H), 3,19 - 3,27 (m, 4 H), 3,61 (t, 2 H), 4,17 (t, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 7,53 (t, 1 H), 7,61 (ddd, 1 H), 7,66 (dt, 1 H), 7,81 (t, 1 H)

Ví dụ 12

[3-[2-(3-Clophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-pyrrolidin-1-yl-metanon

Từ hợp chất 2a và 1-pyrrolidincarbonyl clorua. Thu được chất rắn màu trắng.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 356,54, 358,57, 359,58$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,73 - 1,85 (m, 4 H), 3,32 - 3,40 (m, 4 H), 3,68 (t, 2 H), 4,16 (t, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 7,53 (t, 1 H), 7,61 (ddd, 1 H), 7,66 (dt, 1 H), 7,81 (t, 1 H)

Ví dụ 13

3-[2-(3-Clophenyl)etynyl]-N-(2,2-dimetylpropyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamit

Từ hợp chất 2a và 1-isocyanato-2,2-dimetyl-propan. Thu được chất rắn màu trắng.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 372,15, 374,13, 375,13$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,79 - 7,86 (m, 1 H), 7,66 (dt, 1 H), 7,58 - 7,63 (m, 1 H), 7,48 - 7,56 (m, 1 H), 6,78 (t, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 4,11 (t, 2 H), 3,85 (t, 2 H), 2,93 (d, 2 H), 0,83 (s, 9 H)

Ví dụ 14

2,2-Dimetylpropyl 3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat

Từ hợp chất 2a và 2,2-dimetylpropyl carbonochloridat. Thu được chất rắn màu trắng.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 373,14, 375,13$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,81 (t, 1 H), 7,66 (dt, 1 H), 7,58 - 7,63 (m, 1 H), 7,50 - 7,57 (m, 1 H), 4,81 (s, 2 H), 4,18 (t, 2 H), 3,90 (t, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 0,95 (s, 9 H)

Ví dụ 15

3-[2-(3-Clophenyl)etynyl]-N,N-diethyl-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamit

Từ hợp chất 2a và diethylaminocarbonyl clorua. Thu được chất rắn màu trắng.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 358,57, 360,60, 361,61$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,09 (t, 6 H), 3,22 (q, 4 H), 3,60 (t, 2 H), 4,16 (t, 2 H), 4,48 (s, 2 H), 7,53 (t, 1 H), 7,61 (ddd, 1 H), 7,66 (dt, 1 H), 7,81 (t, 1 H)

Ví dụ 16

3-[2-(3-Clophenyl)etynyl]-N,N-dimetyl-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamit

Từ hợp chất 2a và dimethylaminocarbonyl clorua. Thu được chất rắn màu trắng.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 330,57, 332,53, 333,55$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,84 (s, 6 H), 3,62 (t, 2 H), 4,17 (t, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 7,53 (t, 1 H), 7,61 (ddd, 1 H), 7,66 (dt, 1 H), 7,81 (t, 1 H)

Ví dụ 17

Metyl 3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat

Từ hợp chất 2a và metyl cloformat, thu được hợp chất của ví dụ 17 là chất rắn màu vàng nhạt.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 317,3, 319,3, 320,4$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,69 (s, 3 H), 3,87 (t, 2 H), 4,16 (t, 2 H), 4,79 (s, 2 H), 7,53 (t, 1 H), 7,61 (ddd, 1 H), 7,66 (dt, 1 H), 7,81 (t, 1 H)

Ví dụ 18

[3-[2-(3-Clophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-(2,2-dimetylmorpholin-4-yl)metanon

Từ hợp chất 2a và 2,2-dimetylmorpholin-4-carbonyl clorua.

Ví dụ 19

Tetrahydropyran-4-yl 3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat

Từ hợp chất 2a và (2,5-dioxopyrrolidin-1-yl) tetrahydropyran-4-yl carbonat (US 2016/0250276). Thu được chất rắn màu trắng.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 387,28, 389,26, 390,25$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,81 (t, 1 H), 7,59 - 7,70 (m, 2 H), 7,50 - 7,57 (m, 1 H), 4,76 - 4,89 (m, 3 H), 4,17 (t, 2 H), 3,89 (t, 2 H), 3,76 - 3,84 (m, 2 H), 3,49 (ddd, 2 H), 1,82 - 1,95 (m, 2 H), 1,60 (dtd, 2 H).

Ví dụ 20

3-[2-(3-Clophenyl)etynyl]-N-(2-isopropoxy-1,1-dimetyl-etyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamit

Chất rắn màu trắng từ hợp chất 2a và (2,5-dioxopyrrolidin-1-yl) N-(2-isopropoxy-1,1-dimetyl-etyl)carbammat mà sau đó được điều chế như sau:

Cho 1-isopropoxy-2-metyl-propan-2-amin (0,76 mmol, 100 mg) vào dung dịch được khuấy chứa *bis*-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl) carbonat (0,99 mmol, 253,8 mg) trong MeCN khô (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp thu được trong điều kiện tương tự trong 2 giờ. LC/MS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn sao cho hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm và phần dư được pha loãng bằng nước NaHCO_3 và chiết bằng EtOAc. Rửa phần chiết gom được bằng nước muối và làm khô qua Na_2SO_4 . Làm bay hơi dung môi thu được 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl) N-(2-isopropoxy-1,1-dimetyl-etyl)carbammat 200 mg là chất rắn màu trắng được sử dụng không cần tinh chế tiếp.

Ví dụ 20 dữ liệu phân tích:

UPLC-MS $[M+H]^+ = 416,18, 418,16, 419,15$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,79 - 7,83 (m, 1 H), 7,59 - 7,68 (m, 2 H), 7,53 (dd, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 4,10 (t, 2 H), 3,81 (t, 2 H), 3,47 (spt, 1 H), 3,42 (s, 2 H), 1,23 (s, 6 H), 1,03 (d, 6 H)

Ví dụ 21

3-[2-(3-Clophenyl)etynyl]-N-(2-pyridyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamit

Từ hợp chất 2a và (2,5-dioxopyrrolidin-1-yl) N-(2-pyridyl)carbammat (US 20070049618 trang 110). Thu được chất rắn màu trắng.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 379,27, 381,25, 382,24$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,63 (s, 1 H), 8,28 (dt, 1 H), 7,82 (t, 1 H), 7,77 - 7,81 (m, 1 H), 7,69 - 7,76 (m, 1 H), 7,67 (dt, 1 H), 7,58 - 7,64 (m, 1 H), 7,50 - 7,57 (m, 1 H), 7,02 (ddd, 1 H), 4,92 (s, 2 H), 4,16 - 4,25 (m, 2 H), 4,01 (t, 2 H)

Ví dụ 22

3-[2-(3-Clophenyl)etynyl]-N-(2-metoxetyl)-N-metyl-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamit

Từ hợp chất 2a và N-(2-Metoxetyl)-N,3-dimetylimidazol-3-ium-1-carboxamit iotua (được mua). Thu được dầu màu nâu nhạt.

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 374,0, 376,06, 377,12$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,90 (s, 3 H), 3,25 (s, 3 H), 3,36 (t, 2 H), 3,49 (t, 2 H), 3,62 (t, 2 H), 4,16 (t, 2H), 4,50 (s, 2 H), 7,53 (t, 1 H), 7,61 (ddd, 1 H), 7,66 (dt, 1 H), 7,81 (t, 1 H)

Ví dụ 23

3-[2-(3-Clophenyl)etynyl]-N-etyl-N-metyl-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamit

Từ hợp chất 2a và 1-[etyl(metyl)carbamoil]-3-metyl-1H-imidazol-3-ium iotua. Thu được là chất rắn màu vàng nhạt.

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 344,11, 346,12, 347,22$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,09 (t, 3 H), 2,84 (s, 3 H), 3,21 (q, 2 H), 3,61 (dd, 2 H), 4,17 (dd, 2 H), 4,49 (s, 2 H), 7,53 (dd, 1 H), 7,61 (ddd, 1 H), 7,66 (ddd, 1 H), 7,81 (dd, 1 H)

Ví dụ 24

3-[2-(3-Clophenyl)etynyl]-N-metoxetyl-N-metyl-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamit

Từ hợp chất 2a và N-metoxetyl-N-metylcarbamoil clorua. Sản phẩm được thu hồi là chất rắn màu vàng nhạt.

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 346,38, 348,41, 349,42$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,94 (s, 3 H), 3,63 (s, 3 H), 3,85 (t, 2 H), 4,18 (t, 2 H), 4,76 (s, 2 H), 7,53 (t, 1 H), 7,61 (ddd, 1 H), 7,67 (dt, 1 H), 7,82 (t, 1 H)

Ví dụ 25

Etyl 3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat

Từ hợp chất 2a và etyl cloformat. Sản phẩm được thu hồi là chất rắn màu vàng nhạt.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 331,4, 333,4, 334,4$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,24 (t, 3 H), 3,87 (t, 2 H), 4,12 (t, 2 H), 4,16 (dd, 2 H), 4,79 (s, 2 H), 7,53 (t, 1 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,66 (dt, 1 H), 7,81 (t, 1 H)

Ví dụ 26

(3-Clophenyl)-[3-[2-(6-metyl-2-pyridyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]metanon

3-Brom-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl)-(3-clophenyl)metanon
(Hợp chất 26a)

Cho TEA (12,53 mmol, 1,268 g, 1,61 mL) vào dung dịch chứa 3-brom-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin hydroclorua (4,18 mmol, 1g) trong CH_2Cl_2 (30 mL) được làm lạnh ở 0°C , sau đó đến 3-clobenzoyl clorua (6,26 mmol, 0,80 mL, 1,096 g) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3h. Sau đó bổ sung nước, tách hai pha này, rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc và làm bay hơi. Tinh chế phần dư thô bằng phương tiện Biotage Isolera One, loại cattrit SNAP50, sử dụng gradient từ EtOAc 100% đến EtOAc : MeOH 8:2. Thu được 1,320 g hợp chất tiêu đề (dầu màu vàng).

(3-Clophenyl)-[3-[2-(6-metyl-2-pyridyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]metanon

Cho 2-etynyl-6-metyl-pyridin (0,88 mmol, 102,9 mg) vào dung dịch chứa hợp chất 26a (150 mg, 0,44 mmol) trong DMF (1 mL) trong lọ MW sau đó đến natri axetat $3\text{H}_2\text{O}$ (0,88 mmol, 119,5 mg) và *tetrakis*(triphenylphosphin)paladi (0,022 mmol, 25,38 mg) và gia nhiệt hỗn hợp này dưới sự chiếu xạ MW trong lò vi sóng Biotage Initiator 8® ở 120°C trong 15 phút. Sau đó bổ sung nước, tách hai pha này, rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc và làm bay hơi. Tinh chế phần dư thô bằng phương tiện Biotage Isolera Four (được nối với thiết bị phát hiện

Dalton MS), loại cattrit SNAP25 (thu tất cả phương thức) sử dụng gradient từ EtAcO 100% đến EtAcO : MeOH 8:2. Thu được 20 mg hợp chất tiêu đề (dầu màu nâu) cùng với tạp chất. Mẫu này sau đó được tinh chế lại trên sắc ký cột pha ngược, loại cattrit SNAP12, sử dụng gradient từ đậm NH_4HCO_3 : MeCN 85:15 đến đậm NH_4HCO_3 : MeCN 1:1. Thu được 9 mg hợp chất mong muốn (bột màu trắng).

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 378,28, 380,17, 381,34$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,62 - 7,71 (m, 1 H), 7,45 - 7,55 (m, 3 H), 7,43 (t, 1 H), 7,31 - 7,39 (m, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 5,02 (br. s., 2 H), 4,23 - 4,37 (m, 2 H), 3,94 - 4,21 (m, 2 H), 2,62 (s, 3 H)

Sử dụng phương pháp trên được nêu ví dụ 26 và thay thế 2-etylnyl-6-metylpyridin bằng alkyn thích hợp các hợp chất sau được điều chế:

Ví dụ 27

3-[2-[7-(3-Clobenzoyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-3-yl]etynyl]benzonitril

Từ hợp chất 26a và 3-etylnylbenzonitril. Thu được chất rắn màu trắng.

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 388,18, 390,25, 391,06$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,88 (t, 1 H), 7,83 (dt, 1 H), 7,75 (dt, 1 H), 7,55 - 7,63 (m, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 2 H), 7,45 (t, 1 H), 7,35 - 7,40 (m, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 3,96 - 4,31 (m, 4 H)

Ví dụ 28

(3-Clophenyl)-[3-[2-(4-clo-2-pyridyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]metanon

Từ hợp chất 26a và 4-clo-2-etylnylpyridin sử dụng *bis*(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua thay vì *tetrakis*(triphenylphosphin)paladi. Thu hồi sản phẩm này là bột màu đen.

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 398,21, 400,19, 401,10$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,58 (d, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 7,32 - 7,57 (m, 6 H), 5,04 (s, 2 H), 4,22 - 4,36 (m, 2 H), 4,12 (s, 1 H)

Ví dụ 29

(3-Clophenyl)-[3-[2-(3-flophenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]metanon

Từ hợp chất 26a và 1-etynyl-3-flobenzen. Thu được chất rắn màu trắng

Ví dụ 30

(3-Clophenyl)-[3-(2-xyclohexyletynyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]metanon

Từ hợp chất 26a và xyclohexylaxetylen. Được thu hồi là dầu màu vàng sáng.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 369,18, 371,25$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,43 - 7,63 (m, 4 H), 4,58 - 5,09 (m, 2 H), 3,96 - 4,14 (m, 2 H), 3,59 - 3,95 (m, 2 H), 2,75 - 2,87 (m, 1 H) 1,26 - 1,93 (m, 10 H)

Ví dụ 31

(3-Clophenyl)-[3-(2-phenyletynyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]metanon

Từ hợp chất 26a và phenylaxetylen. Được thu hồi là dầu màu vàng.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 363,15, 365,13$

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,32 - 7,64 (m, 9 H), 5,02 (d, 2 H), 4,03 - 4,26 (m, 4 H)

Ví dụ 32

tert-Butyl 3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat

Sử dụng phương pháp được nêu trên ví dụ 1 và thay thế 1-clo-3-etynylbenzen bằng 3-tolylaxetylen điều chế hợp chất tiêu đề và thu được chất rắn màu trắng.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 339,64$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,45 (s, 9 H), 2,36 (s, 3 H), 3,82 (t, 2 H), 4,11 (t, 2 H), 4,73 (s, 2 H), 7,31 - 7,42 (m, 2 H), 7,47 (d, 1 H), 7,51 (s, 1 H)

Ví dụ 33

[3-[2-(m-Tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-(1-piperidyl)metanon hydroclorua

3-[2-(m-Tolyl)etynyl]-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin (Hợp chất 33a)

Khuấy dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 32 (187 mg, 0,553 mmol) trong HCl 4,4 M trong isopropanol (5,03 mL, 22,1 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Sau đó được làm bay hơi đến khô trong chân không thu được 170 mg hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng được trong bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp.

[3-[2-(*m*-Tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl)-(1-piperidyl)metanon

Cho TEA (87,5 μ L, 0,63 mmol) vào huyền phù chứa hợp chất 33a (50 mg, 0,21 mmol) kèm khuấy sau đó đến 1-piperidincarbonyl clorua. Giữ dung dịch này kèm khuấy trong 16 h. Sau đó thu được chất thô bằng cách làm bay hơi dung môi được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh tự động (Biotage Isolera One®) sử dụng gradient từ EtOAc 100% đến EtOAc: MeOH 8:2 thu được 32 mg chất rắn dính.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 359,59$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,39 - 1,61 (m, 6 H), 2,35 (s, 3 H), 3,06 - 3,26 (m, 4 H), 3,60 (t, 2 H), 4,14 (t, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 7,34 (d, 1 H), 7,38 (t, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,49 - 7,52 (m, 1 H)

Sau phương pháp tổng hợp được rút ra cho hợp chất của ví dụ 33 và thay thế 1-piperidincarbonyl clorua bằng chất phản ứng axyl hóa thích hợp các hợp chất dưới đây được điều chế:

Ví dụ 34

2-Furyl-[3-[2-(*m*-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]metanon

Từ hợp chất 33a và 2-furoyl clorua. Được thu hồi là chất rắn màu trắng.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 333,46$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,35 (s, 3 H), 4,16 (br. s., 2 H), 4,23 (d, 2 H), 5,07 (br. s., 2 H), 6,69 (dd, 1 H), 7,19 (dd, 1 H), 7,32 - 7,36 (m, 1 H), 7,39 (t, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,92 (dd, 1 H)

Ví dụ 35

N,N-Dietyl-3-[2-(*m*-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-carboxamit

Từ hợp chất 33a và diethylaminocarbonyl clorua. Được thu hồi là chất rắn màu trắng.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 338,55$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,08 (t, 6 H), 2,35 (s, 3 H), 3,21 (q, 4 H), 3,58 (t, 2 H), 4,13 (t, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 7,34 (d, 1 H), 7,38 (t, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,50 (s, 1 H)

Ví dụ 36

N,N-Dimetyl-3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamit

Từ hợp chất 33a và dimethylaminocarbonyl clorua. Sản phẩm được thu hồi là chất rắn dính.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 310,49$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,36 (s, 3 H), 2,84 (s, 6 H), 3,62 (t, 2 H), 4,15 (t, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 7,35 (d, 1 H), 7,39 (t, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,52 (s, 1 H)

Ví dụ 37

N-Metoxy-N-metyl-3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamit

Từ hợp chất 33a và N-metoxyl-N-metylcarbonyl clorua. Sản phẩm được thu hồi là chất rắn dính.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 326,51$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,36 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 3,62 (s, 3 H), 3,85 (t, 2 H), 4,15 (t, 2 H), 4,75 (s, 2 H), 7,35 (d, 1 H), 7,39 (t, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,51 (s, 1 H)

Ví dụ 38

N-Isopropyl-N-metyl-3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamit

Từ hợp chất 33a và N-isopropyl-N,3-dimetyl-imidazol-3-ium-1-carboxamit iodua. Sản phẩm được thu hồi là chất rắn màu vàng xám.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 338,43$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,19 (d, 6 H), 2,38 (s, 3 H), 2,79 (s, 3 H), 3,68 (t, 2 H), 4,04 - 4,17 (m, 1 H), 4,20 (t, 2 H), 4,65 (s, 2 H), 7,19 - 7,33 (m, 2 H), 7,35 - 7,43 (m, 2 H)

Ví dụ 39

N-(2-Metoxyletyl)-N-metyl-3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamit

Từ hợp chất 33a và N-(2-Metoxyletyl)-N,3-dimetylimidazol-3-ium-1-carboxamit iodua (được mua). Sản phẩm được thu hồi là dầu màu vàng.

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 354,26$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,36 (s, 3 H), 2,90 (s, 3 H), 3,25 (s, 3 H), 3,34 - 3,39 (m, 2 H), 3,46 - 3,52 (m, 2 H), 3,62 (s, 2 H), 4,14 (t, 2 H), 4,49 (s, 2 H), 7,32 - 7,36 (m, 1 H), 7,39 (t, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,51 (s, 1 H)

Ví dụ 40

N-Etyl-N-metyl-3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamit

Từ hợp chất 33a và 1-[etyl(metyl)carbamoil]-3-metyl-1H-imidazol-3-ium iodua. Sản phẩm, chất điều biến hoạt tính âm, được thu hồi là chất rắn màu vàng nhạt.

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 324,28$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,09 (t, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,84 (s, 3 H), 3,21 (q, 2 H), 3,61 (t, 2 H), 4,14 (t, 2 H), 4,48 (s, 2 H), 7,31 - 7,37 (m, 1 H), 7,39 (t, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,51 (s, 1 H)

Ví dụ 41

1-Piperidyl 3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat

Cho dung dịch chứa triphosgen (69,8 mg, 0,235 mmol) trong 5 mL DCM vào dung dịch chứa hợp chất 33a (140mg, 0,588 mmol) trong DCM (15 mL) và bổ sung nhỏ giọt DIPEA (206 μl , 1,18 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 5 phút bổ sung dung dịch chứa 1-hydroxypiperidin (89,2mg, 0,882 mmol) và DIPEA (103 μl , 0,59 mmol). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng pha loãng phản ứng này bằng DCM, tách lớp hữu cơ, làm khô qua natri sulphat và được làm bay hơi đến khô. Tinh chế

bằng sắc ký nhanh tự động với cột Biotage Isolera, FLASH 12+, sử dụng gradient từ PE : EtOAc 2:8 đến EtOAc 100% thu được 13 mg chất rắn dính màu trắng, được tinh chế lại trên cột SNAP 12 RP với gradient từ đậm NH_4HCO_3 :ACN 6:4 đến đậm NH_4HCO_3 :ACN 1:1. Thu được 6 mg hợp chất tiêu đề là chất rắn dính. UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 366,79$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,28 (s, 1 H), 1,65 (br. s., 1 H), 1,74 - 1,88 (m, 4 H), 2,39 (s, 3 H), 2,70 (br. s., 2 H), 3,46 (br. s., 2 H), 3,97 (t, 2 H), 4,14 (t, 2 H), 4,91 (s, 2 H), 7,20 - 7,36 (m, 2 H), 7,36 - 7,46 (m, 2 H)

Ví dụ 42

Morpholino-[3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]metanon

Từ hợp chất 33a và 1-morpholinocarbonyl clorua với sản phẩm được thu hồi là chất rắn màu trắng.

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 352,48$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,35 (s, 3 H), 3,25 (t, 4 H), 3,59 (t, 4 H), 3,65 (t, 2 H), 4,15 (t, 2 H), 4,55 (s, 2H), 7,34 (d, 1 H), 7,38 (t, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,49 - 7,52 (m, 1 H)

Ví dụ 43

(3-Clophenyl)-[3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]metanon

Từ hợp chất 33a và benzoyl clorua với sản phẩm được thu hồi là chất rắn màu be.

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 377,43$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,36 (s, 3 H), 3,68 - 4,00 (m, 2 H), 4,19 (t, 2 H), 4,61 - 5,33 (m, 2 H), 7,33 - 7,42 (m, 2 H), 7,45 - 7,57 (m, 4 H), 7,57 - 7,64 (m, 2 H)

Ví dụ 44

[3-[2-(m-Tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-pyrrolidin-1-yl-metanon

Từ hợp chất 33a và 1-pyrolidincarbonyl clorua, với sản phẩm được thu hồi là chất rắn dính.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 336,52$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,74 - 1,81 (m, 4 H), 2,34 (s, 4 H), 3,21 - 3,46 (m, 2 H), 3,66 (t, 3 H), 4,12 (t, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 7,33 (d, 1 H), 7,37 (t, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,49 (s, 1 H)

Ví dụ 45

Etyl 3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat

Từ hợp chất 33a và etyl cloformat, với sản phẩm được thu hồi là chất rắn màu trắng

UPLC-MS $[M+H]^+ = 311,58$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,24 (t, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 3,86 (t, 2 H), 4,06 - 4,20 (m, 4 H), 4,78 (s, 2 H), 7,35 (d, 1 H), 7,39 (t, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,51 (s, 1 H)

Ví dụ 46

Metyl 3-[2-(m-tolyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat

Từ hợp chất 33a và metyl cloformat với sản phẩm được thu hồi là chất rắn màu trắng.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 297,61$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,36 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 3,86 (t, 2 H), 4,13 (t, 2 H), 4,78 (s, 2 H), 7,35 (d, 1 H), 7,39 (t, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,51 (s, 1 H)

Ví dụ 47

tert-Butyl 3-[2-(3-xyano-5-flo-phenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pyrazin-7-carboxylat

Được điều chế sử dụng phương pháp nêu trên ví dụ 1 và thay thế 1-clo-3-etynylbenzen bằng 3-xyano-5-flophenylaxetylen.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 368,35$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,53 (s, 9 H), 3,89 - 4,00 (m, 2 H), 4,09 - 4,16 (m, 2 H), 4,90 (s, 2 H), 7,45 (ddd, 1 H), 7,51 - 7,56 (m, 1 H), 7,66 - 7,69 (m, 1 H)

Ví dụ 48**tert-Butyl 3-[2-(4-clo-2-pyridyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pyrazin-7-carboxylat**

Được điều chế sử dụng phương pháp nêu trên ví dụ 1 và thay thế 1-clo-3-etynylbenzen bằng 4-clo-2-etynylpyridin. Sản phẩm được thu hồi là chất rắn màu be.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 360,38$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,53 (s, 9 H) 3,92 (t, 2 H), 4,17 (t, 2 H), 4,90 (s, 2 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,61 - 7,69 (m, 1 H), 8,57 (d, 1 H)

Ví dụ 49**tert-Butyl 3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat**

Được điều chế sử dụng phương pháp nêu trên ví dụ 1 và thay thế 1-clo-3-etynylbenzen bằng 1-axetylenxyclohexanol. Sản phẩm được thu hồi là chất rắn màu vàng nhạt.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 347,62$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,26 (dd, 1 H), 1,39 - 1,62 (m, 5 H), 1,44 (s, 9 H), 1,63 - 1,74 (m, 2 H), 1,85 - 1,95 (m, 2 H), 3,80 (t, 2 H), 3,98 (t, 2 H), 4,68 (br. s., 2 H), 5,72 (s, 1 H)

Ví dụ 50**tert-Butyl 3-(2-phenyletynyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat**

Được điều chế sử dụng phương pháp nêu trên ví dụ 1 và thay thế 1-clo-3-etynylbenzen bằng phenylaxetylen.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 325,43$

Ví dụ 51**tert-Butyl 3-[2-(6-metyl-2-pyridyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat**

Được điều chế sử dụng phương pháp nêu trên ví dụ 1 và thay thế 1-clo-3-etynylbenzen bằng 6-metyl-2-pyridylaxetylen.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 340,58$

Các hợp chất sau được điều chế bằng cách cắt bằng axit nhóm *tert*-butoxycarbonyl của các hợp chất của các ví dụ 47-48 và 50-51 như được mô tả trên đây bằng axit trifloaxetic hoặc sử dụng HCl trong EtOAc hoặc *i*-PrOH và sau đó axyl hóa bằng etyl hoặc metyl cloformat hoặc N,N-diethylcarbamoyl clorua hoặc aryl hóa bằng 2-clo-6-metylpyridin bằng quy trình chuẩn.

Ví dụ 52

Etyl 3-[2-(3-xyano-5-flo-phenyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat

Hợp chất này có thể được điều chế từ 3-flo-5-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-3-yl)etynyl]benzonitril và etyl cloformat.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 340,45$

Ví dụ 53

Etyl 3-[2-(4-clo-2-pyridyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat

Từ 3-[(4-clopyridin-2-yl)etynyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin và etyl cloformat. Sản phẩm được thu hồi là dầu màu vàng nhạt.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 332,33, 320,07, 321,08$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,33 (t, 3 H), 3,97 (t, 2 H), 4,19 (t, 2 H), 4,25 (q, 2 H), 4,95 (s, 2 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 8,57 (d, 1 H)

Ví dụ 54

Metyl 3-[2-(4-clo-2-pyridyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat

Từ 3-[(4-clopyridin-2-yl)etynyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin và metyl cloformat. Sản phẩm được thu hồi là chất rắn màu be.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 318,05, 334,35, 335,36$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,83 (s, 3 H), 3,98 (d, 2 H), 4,16 - 4,23 (m, 2 H), 4,95 (s, 2 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 8,58 (d, 1 H)

Ví dụ 55

Metyl 3-[2-(6-metyl-2-pyridyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat

Từ 3-[(6-metylpyridin-2-yl)etynyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin và metyl cloformat. Sản phẩm được thu hồi là chất rắn màu nâu nhạt.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 298,38$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,52 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 3,87 (t, 2 H), 4,15 (t, 2 H), 4,79 (s, 2 H), 7,39 (d, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,78 - 7,85 (m, 1 H)

Ví dụ 56

Etyl 3-[2-(6-metyl-2-pyridyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxylat

Từ 3-[(6-metylpyridin-2-yl)etynyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin và etyl cloformat. Sản phẩm được thu hồi là chất rắn màu nâu nhạt.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 312,38$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,24 (t, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 3,87 (t, 2 H), 4,08 - 4,19 (m, 4 H), 4,79 (s, 2 H), 7,39 (d, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,82 (t, 1 H)

Ví dụ 57

N,N-Dietyl-3-[2-(6-metyl-2-pyridyl)etynyl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-carboxamit

Từ 3-[(6-metylpyridin-2-yl)etynyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin và dietylaminocarbonyl clorua. Sản phẩm được thu hồi là chất rắn màu vàng nhạt.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 339,42$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,09 (t, 6 H), 2,52 (s, 3 H), 3,22 (q, 4 H), 3,60 (t, 2 H), 4,16 (t, 2 H), 4,48 (s, 2 H), 7,39 (d, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,82 (t, 1 H)

Ví dụ 58

7-(6-Metyl-3-nitro-2-pyridyl)-3-(2-phenyletynyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin

Thu được bằng cách cho phản ứng 3-(phenyletynyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin và 2-clo-6-metyl-3-nitropyridin.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 361,18$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,56 (s, 3 H), 3,92 (t, 2 H), 4,36 (t, 2 H), 4,88 (s, 2 H), 6,85 (d, 1 H), 7,39 - 7,50 (m, 3 H), 7,60 - 7,65 (m, 2 H), 8,24 (d, 1 H)

Ví dụ 59

tert-Butyl 3-[(3-cyanophenyl)etynyl]-5,6-dihydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7(8H)-carboxylat

Cho 3-etylnylbenzonitril (0,993 mmol, 126,23 mg) vào dung dịch chứa tert-butyl 3-brom-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-carboxylat (0,662 mmol, 200 mg) trong DMF khô (1 mL) trong lọ vi sóng sau đó đến natri axetat $3\text{H}_2\text{O}$ (1,324 mmol, 180,14 mg) và *tetrakis*(triphenylphosphin)paladi (0,033mmol, 38,24 mg), hàn kín lọ này, thổi nitơ và gia nhiệt hỗn hợp này dưới sự chiếu xạ MW ở 120°C trong 15 phút. Sau đó bổ sung nước, tách hai pha này, rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc và làm bay hơi. Tinh chế phần dư thô bằng phương tiện Biotage Isolera One, loại cattrit SNAP25, sử dụng gradient từ Ete dầu mỏ : EtOAc 1:1 đến Ete dầu mỏ : EtOAc 2:8. Thu được 105 mg hợp chất tiêu đề (dầu màu đen).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 349.4$

Ví dụ 60

3-({7-[(2,5-Dimetylfuran-3-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl}etynyl)benzonitril

3-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)etynyl]benzonitril (Hợp chất 60a)

Cho axit trifloaxetic (6,028 mmol, 687,3 mg, 0,464 mL) vào dung dịch được làm lạnh bằng bể đá chứa hợp chất của ví dụ 59 131953_I52907 trong CHCl_3 (5 mL), và khuấy hỗn hợp thu được ở 60°C trong 30 phút. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, loại bỏ cloform và TFA dư dưới áp suất giảm. Bổ sung dung dịch bão hòa natri bicarbonat và DCM, tách hai pha này, và chiết lớp chứa nước bằng DCM. Rửa các pha hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc và làm bay hơi. Thu được 50 mg hợp chất tiêu đề (dầu màu nâu nhạt) và được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp.

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 249,3$

3-({7-[(2,5-Dimethylfuran-3-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl}etynyl)benzonitril

Cho TEA (0,031 g, 0,302 mmol, 3,00 đương lượng, 0,0422 mL) vào dung dịch được làm lạnh bằng bể đá chứa hợp chất 60a trong cloform không chứa ethanol (5 mL), sau đó đến 2,5-dimethylfuran-3-carbonyl clorua (0,121 mmol, 0,016 mL, 0,019 g) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1h. Dừng phản ứng này bằng nước, tách hai pha này, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi. Tinh chế phần dư thô bằng phương tiện Biotage Isolera One, loại cattrit SNAP10, sử dụng gradient từ Ete dầu mỏ : EtOAc 6:4 đến EtOAc 100%. Thu được 31 mg hợp chất tiêu đề (bột màu vàng sáng).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 371,4

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,83 (t, 1 H), 7,78 (dt, 1 H), 7,64 - 7,71 (m, 1 H), 7,47 - 7,56 (m, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 4,88 (s, 2 H), 4,17 - 4,26 (m, 2 H), 4,03 - 4,13 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 2,30 (t, 3 H)

Ví dụ 61

3-({7-(3-Clobenzoyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl}etynyl)benzonitril

Được điều chế từ hợp chất 60a và benzoyl clorua theo phương pháp nêu trên cho hợp chất của ví dụ 60. Bột màu vàng nhạt

UPLC-MS [M+H]⁺ = 387,8

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,82 - 7,88 (m, 1 H), 7,76 - 7,81 (m, 1 H), 7,65 - 7,71 (m, 1 H), 7,47 - 7,57 (m, 3 H), 7,41 - 7,46 (m, 1 H), 7,33 - 7,39 (m, 1 H), 6,98 (br d, 1 H), 4,63 - 5,09 (m, 2 H), 3,72 - 4,38 (m, 4 H)

Ví dụ 62

tert-Butyl 3-[(3-clophenyl)etynyl]-5,6-dihydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7(8H)-carboxylat

Được điều chế theo phương pháp nêu trên cho hợp chất của ví dụ 59 thay thế 3-clophenylaxetylen cho 3-etynylbenzonitril. Sản phẩm được thu hồi là dầu màu đen.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 358,02, 359,99, 361,08

¹H NMR (400 MHz, CLOFORM-*d*) δ ppm 1,53 (s, 9 H), 3,88 (t, 2 H), 4,14 (t, 2 H),

4,70 (s, 2 H), 6,97 (s, 1 H), 7,32 (t, 1H), 7,36 - 7,40 (m, 1 H), 7,45 (dt, 1 H), 7,55 (t, 1 H)

Sau khi loại bỏ bảo vệ BOC hợp chất của ví dụ 62 (xem hợp chất 60a cho phương pháp tổng hợp), chất trung gian thu được 3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrazin cho phản ứng với các chất phản ứng được chỉ định như được nêu cho hợp chất của ví dụ 60 và thu được các hợp chất sau:

Ví dụ 63

3-[(3-Clophenyl)etynyl]-5,6-dihydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7(8H)-yl}(2,5-dimetylfuran-3-yl)metanon

Từ 3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrazin và 2,5-dimetylfuran-3-carbonyl clorua. Sản phẩm được thu hồi là bột màu vàng xám.

Ví dụ 64

(3-Clophenyl){3-[(3-clophenyl)etynyl]-5,6-dihydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7(8H)-yl}metanon

Từ 3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrazin và 3-clobenzoyl clorua. Thu được là bột màu vàng nhạt.

Ví dụ 65

Etyl 3-[(3-clophenyl)etynyl]-5,6-dihydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7(8H)-carboxylat

Từ 3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrazin và etyl cloformat.

Ví dụ 66

tert-Butyl 3-[(3-xyanophenyl)etynyl]-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-carboxylat

Được điều chế theo phương pháp nêu trên cho hợp chất của ví dụ 59 thay thế *tert*-butyl 3-brom-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-carboxylat cho *tert*-butyl 3-brom-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-carboxylat.

Sau khi loại bỏ bảo vệ BOC của hợp chất của ví dụ 66 (xem hợp chất 60a cho phương pháp tổng hợp), chất trung gian thu được 3-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)etynyl]benzonitril được cho phản ứng như được nêu cho hợp chất của ví dụ 60 với chất phản ứng được chỉ định và thu được các hợp chất sau:

Ví dụ 67**3-([7-(3-Clobenzoyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl]etynyl)benzonitril**

Từ 3-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)etynyl]benzonitril và 3-clobenzoyl clorua.

Ví dụ 68**3-([7-[(4,5-Dimetylfuran-2-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl]etynyl)benzonitril**

Từ 3-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)etynyl]benzonitril và 4,5-dimetylfuran-2-carbonyl clorua.

Ví dụ 69**3-([7-[(2,5-Dimetylfuran-3-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl]etynyl)benzonitril**

Từ 3-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)etynyl]benzonitril và 2,5-dimetylfuran-3-carbonyl clorua.

Ví dụ 70**tert-Butyl 3-[(3-clophenyl)etynyl]-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-carboxylat**

Được điều chế theo phương pháp nêu trên cho hợp chất của ví dụ 59 thay thế *tert*-butyl 3-brom-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-carboxylat cho *tert*-butyl 3-brom-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-carboxylat và sử dụng 3-clophenyl axetylen thay vì 3-etynylbenzonitril.

Sau khi loại bỏ bảo vệ BOC hợp chất của ví dụ 70 (xem hợp chất 60a cho phương pháp tổng hợp này), cho chất trung gian thu được 3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin phản ứng như được thông báo cho hợp chất của ví dụ 60 với các chất phản ứng được chỉ định và thu được các hợp chất sau:

Ví dụ 71**3-([3-(3-Clophenyl)etynyl]-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl)carbonylbenzonitril**

Từ 3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin và 3-xyanobenzoyl clorua.

Ví dụ 72

3-[(3-Clophenyl)etynyl]-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl}(2,5-dimethylfuran-3-yl)metanon

Từ 3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin và 2,5-dimethylfuran-3-carbonyl clorua.

Ví dụ 73

(3-Clophenyl){3-[(3-clophenyl)etynyl]-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl}metanon

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp khác nhưng điều chế nó từ 3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin và 3-clobenzoyl clorua được tham gia được ưu tiên.

Ví dụ 74

3-[(3-Clophenyl)etynyl]-N-metoxi-N-metyl-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-carboxamit

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp khác nhưng điều chế nó từ 3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin và N-metoxi-N-metylcarbamoil clorua được tham gia được ưu tiên.

Ví dụ 75

3-[(3-Clophenyl)etynyl]-N,N-dimetyl-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-carboxamit

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp khác nhưng điều chế nó từ 3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin và N,N-dimetylcarbamoil clorua được tham gia được ưu tiên.

Ví dụ 76

3-[(3-Clophenyl)etynyl]-N,N-dietyl-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-carboxamit

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp khác nhưng điều chế nó từ 3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin và N,N-diethylcarbamoyl clorua được tham gia được ưu tiên.

Ví dụ 77

Etyl 3-[(3-clophenyl)etynyl]-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-carboxylat

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp khác nhưng điều chế nó từ 3-[2-(3-clophenyl)etynyl]-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin và etyl cloformat được tham gia được ưu tiên.

Ví dụ 78

tert-Butyl 3-[(3-metylphenyl)etynyl]-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-carboxylat

Được điều chế theo phương pháp nêu trên cho hợp chất của ví dụ 59 thay thế *tert*-butyl 3-brom-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-carboxylat cho *tert*-butyl 3-brom-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-carboxylat và sử dụng 3-metylphenyl axetylen thay vì 3-etynylbenzonitril.

Sau khi loại bỏ bảo vệ BOC của hợp chất của ví dụ 78 (xem hợp chất 60a cho phương pháp tổng hợp này), cho chất trung gian thu được 3-[2-(*m*-tolyl)etynyl]-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin phản ứng như được thông báo cho hợp chất của ví dụ 60 với các chất phản ứng được chỉ định và thu được các hợp chất sau:

Ví dụ 79

N-Metoxi-N-metyl-3-[(3-metylphenyl)etynyl]-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-carboxamit

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp khác nhưng điều chế nó từ 3-[2-(*m*-tolyl)etynyl]-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin và N-metoxi-N-metylcarbamoyl clorua được tham gia được ưu tiên.

Ví dụ 80

N,N-Dimetyl-3-[(3-metylphenyl)etynyl]-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-carboxamit

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp khác nhưng điều chế nó từ 3-[2-(m-tolyl)etynyl]-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin và N,N-dimethylcarbamoyl clorua được tham gia được ưu tiên.

Ví dụ 81

Etyl 3-[(3-methylphenyl)etynyl]-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-carboxylat

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp khác nhưng điều chế nó từ 3-[2-(m-tolyl)etynyl]-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin và etyl cloformat được tham gia được ưu tiên.

Ví dụ 82

N,N-diethyl-3-[(3-methylphenyl)etynyl]-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-carboxamit

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp khác nhưng điều chế nó từ 3-[2-(m-tolyl)etynyl]-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin và N,N-diethylcarbamoyl clorua được tham gia được ưu tiên.

Ví dụ 83

Thử nghiệm sinh học

Các dòng tế bào được chuyển nhiễm ổn định được tạo ra sử dụng các vector biểu hiện có thể điều khiển mã hóa thụ thể mGlu₅ người sử dụng hệ thống biểu hiện được điều hòa bằng tetracyclin (Tetracycline-Regulated Expression) (hệ thống T-RExTM, Invitrogen, Life Technologies). Khung đọc mở (open reading frame-ORF) mGluR₅ người bao gồm codon dừng, được tách dòng đơn tính vào trong vector pcDNA4/TO/myc-HisTM A, mang TetO2. Vị trí xen vào là HindIII-PstI cho các thụ thể mGluR₅. Các cấu trúc thu được sau đó được chuyển vào trong dòng tế bào T-REx CHOTM sử dụng quy trình FuGENE (Roche); dòng tế bào CHO T-RExTM biểu hiện ổn định thụ thể Tet (từ plasmid pcDNA6/TR) dưới sự chọn lọc blastixidin, 10µg/ml. Các dòng đơn tính ổn định thu được chọn lọc bằng zeoxin 1 mg/ml và duy trì trong môi trường ULTRA CHO (LONZA) được bổ sung FBS phân giải, zeoxin, blastixidin, ở 37°C, trong môi trường khí 5% CO₂. Sự biểu hiện của thụ thể h-mGluR₅ được khử kìm chế bằng 1 µg/ml tetracyclin trong 18h trước thử nghiệm gắn kết, trong khi biểu

hiện các thụ thể h-mGluR₅ được khử kìm chế tương ứng bằng 3 ng/ml và 10 ng/ml tetracyclin trong 18h trước khi thử nghiệm huỳnh quang canxi.

Ví dụ 84

Thử nghiệm liên kết phối tử phát xạ ở mGluR₅ nguyên thể và các kiểu phụ thụ thể GluR₅

Ái lực ở các kiểu phụ thụ thể mGluR₅ glutamat metabotropic qua màng được đánh giá theo các phương pháp của Anderson (Anderson *et al.*, *J Pharmacol. Exp. Ther.*, (2002), Vol.303(3), pp.1044-51), với một số cải biến. mGluR₅ tách dòng đơn tính thu được bằng cách tái tạo lơ lửng các tế bào CHO T-REx h-mGluR₅ (50 µg/lỗ) trong 20 mM HEPES, 2 mM MgCl₂, 2mM CaCl₂, pH 7,4, rồi sau đó ủ trong thể tích cuối cùng 1 ml trong 60 phút ở 25°C với 4 nM [³H]MPEP trong sự có mặt hoặc không có mặt của các dược chất cạnh tranh. Liên kết không đặc hiệu được xác định trong sự có mặt của 10 µM MPEP. Việc ủ được dừng lại bằng cách bổ sung đệm Tris lạnh pH 7,4 và lọc nhanh qua thiết bị lọc Filtermat 1204-401 (Perkin Elmer) được xử lý trước bằng 0,2% polyetylenimin. Thiết bị lọc này sau đó được rửa bằng đệm lạnh và hoạt tính phóng xạ giữ lại trên thiết bị lọc được đếm bằng phép đo phổ hoạt tính phóng xạ của chất lỏng (Betaplate 1204 BS-Wallac). Ái lực (K_i) của hợp chất theo sáng chế đổi với thụ thể mGlu₅ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1000 nM. Ví dụ, Hợp chất của ví dụ 8 có K_i là 33,75 nM và Hợp chất của ví dụ 40 có K_i là 32 nM.

Ví dụ 85

Xác định hoạt tính chức năng ở thụ thể mGlu₅ làm phép đo huỳnh quang canxi

Các tế bào được nhân lên trong các đĩa 96 lỗ, đáy trong, thành màu đen với mật độ là 80000 tế bào/lỗ, trong RPMI (không có đỏ Phenol, không có L-glutamin; Gibco LifeTechnologies, CA) được bổ sung FBS thấm tách 10%. Sau khi ủ 18-giờ với tetracyclin, nạp các tế bào này với 2 mM thuốc nhuộm huỳnh quang nhạy-Ca²⁺ Flo-4/AM (các mẫu dò phân tử) trong dung dịch nước muối được cân bằng Hank (dung dịch nước muối cân bằng Hank (balanced saline solution-HBSS), Gibco LifeTechnologies, CA) với 20 µM Hepes (Sigma) và 2,5mM probenecid (Sigma), trong 1h ở 37°C. Các tế bào này được rửa ba lần bằng HBSS để loại bỏ thuốc nhuộm ngoại bào. Các tín hiệu huỳnh quang được đo bằng cách sử dụng máy đọc vi đĩa

huỳnh quang Flexstation III (các thiết bị phân tử) ở các khoảng cách lấy mẫu là 1,5s trong 60s.

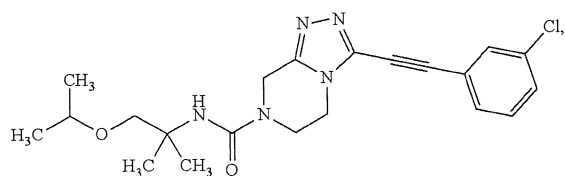
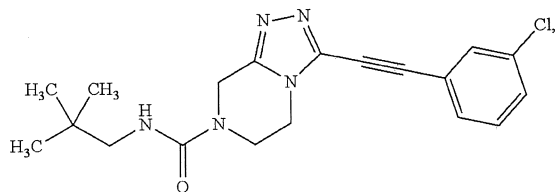
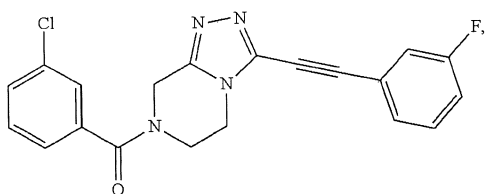
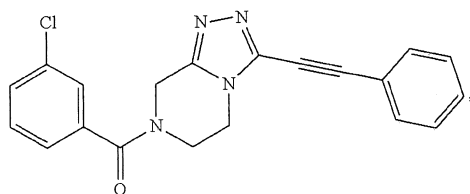
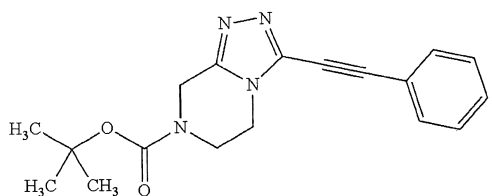
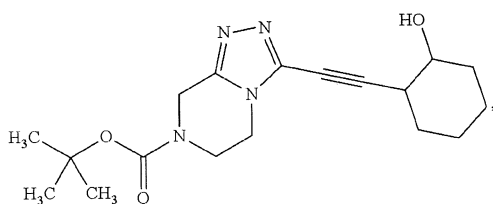
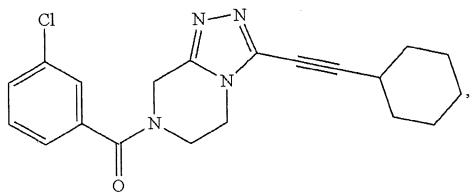
Tiềm năng đối kháng được xác định sử dụng EC_{80} của quisqualat được sử dụng làm chất chủ vận và tiềm năng của hoạt tính mGlu₅ được xác định sử dụng EC_{20} của chất chủ vận (quisqualat hoặc glutamat). Các hợp chất này được dùng 10 phút trước khi dùng chất chủ vận. Để cho các nghiên cứu và thử nghiệm canxi, các hợp chất này được hòa tan trong DMSO hoặc nước khử khoáng theo độ hòa tan của chúng. Tất cả liều dùng được thông báo là các liều dùng của muối hoặc bazơ tương ứng. Các hợp chất theo sáng chế cho thấy hoạt tính điều biến hoạt tính âm hoặc dương. Ví dụ, Hợp chất của ví dụ 8 thể hiện hoạt tính điều biến hoạt tính dương EC_{50} là 294,5 nM. Ví dụ, Hợp chất của ví dụ 40 có hoạt tính điều biến hoạt tính âm $IC_{50} = 60,9$ nM.

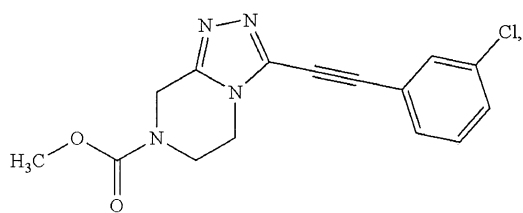
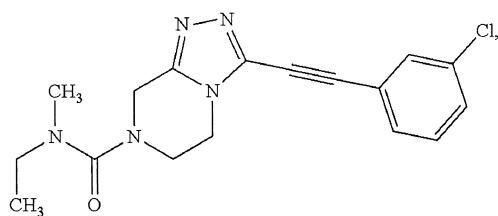
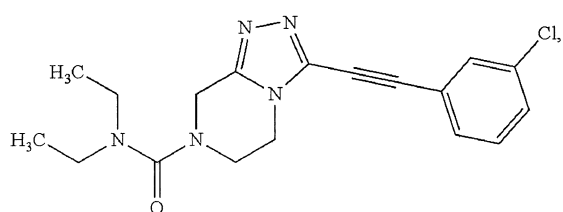
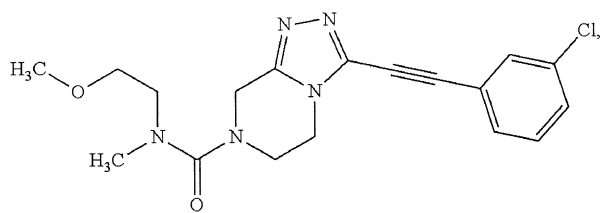
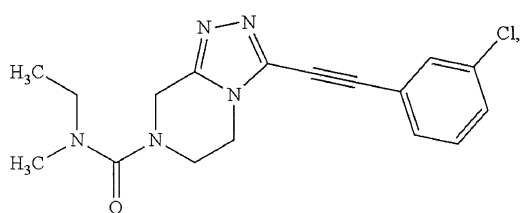
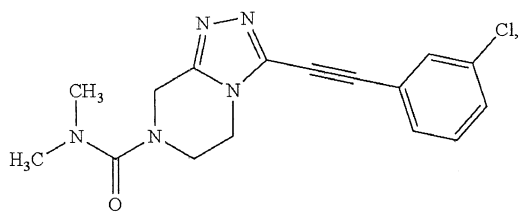
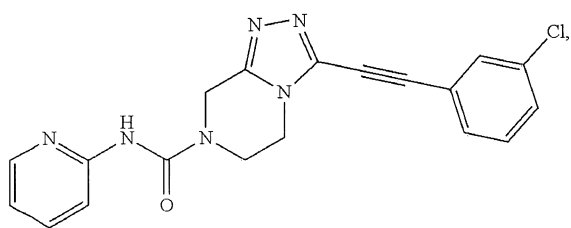
Phân tích thống kê.

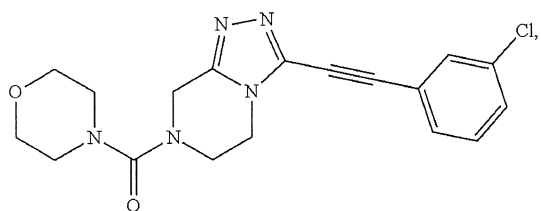
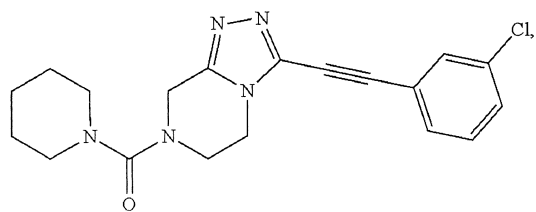
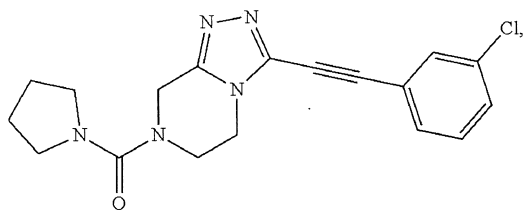
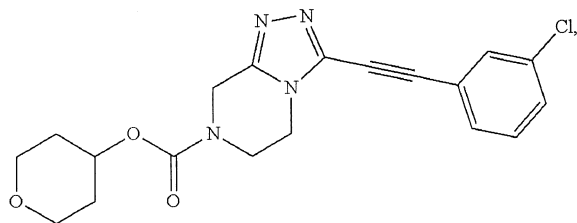
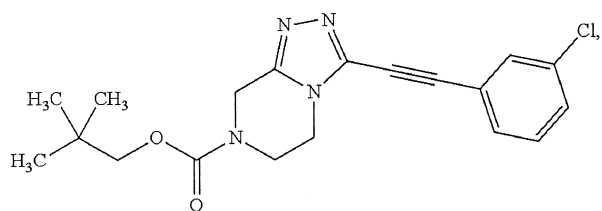
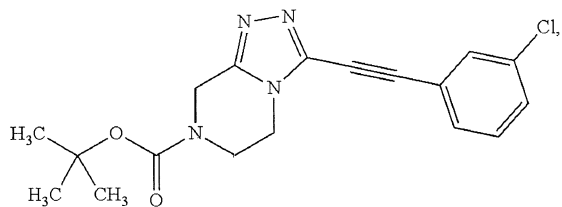
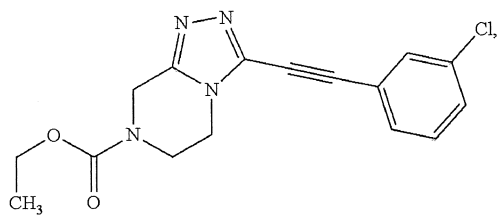
Đường cong ức chế của các hợp chất thử nghiệm ở mGluR₁ nguyên thủy và được tách dòng đơn tính và các kiểu phụ mGluR₅ được xác định bằng phân tích hồi quy không tuyến tính sử dụng phần mềm Prism 4.0 (Graphpad, San Diego, CA). Các giá trị IC_{50} và các hệ số đường cong giả Hill được ước tính bằng chương trình này. Các giá trị cho hằng số ức chế, K_i , được tính toán theo phương trình $K_i = IC_{50}/(1 + [L]/K_d)$, trong đó $[L]$ là nồng độ của phối tử phóng xạ và K_d là hằng số phân ly cân bằng của phức hệ phối tử phóng xạ-thụ thể (Cheng *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* (1973), Vol.22, pp.3099–3108).

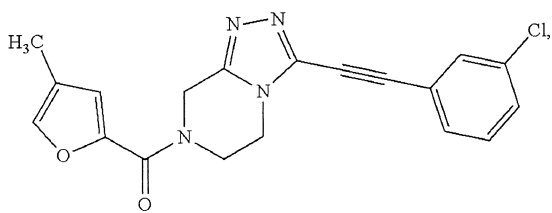
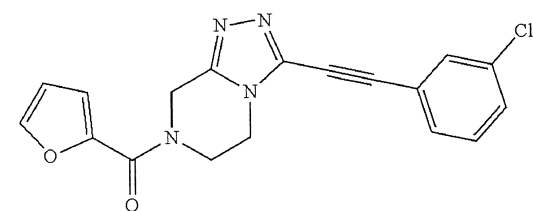
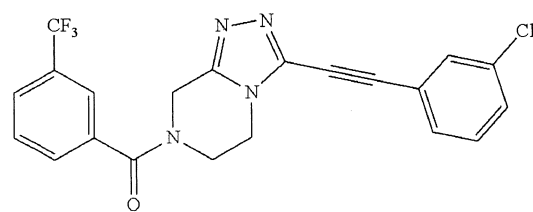
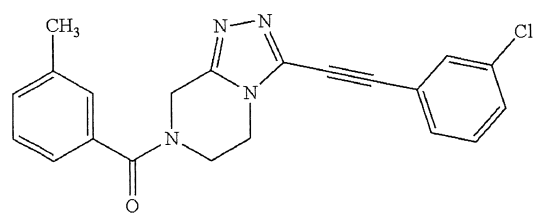
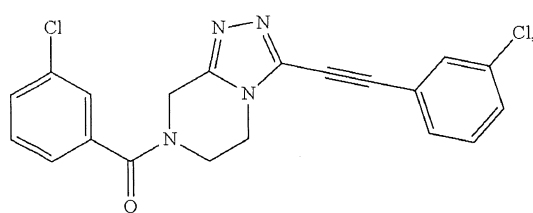
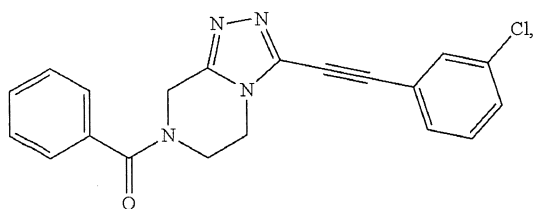
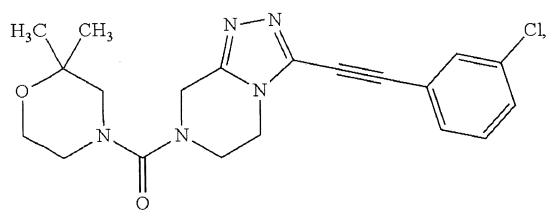
Yêu cầu bảo hộ:

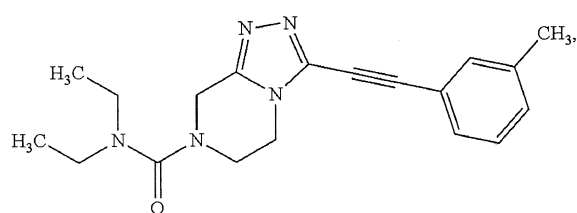
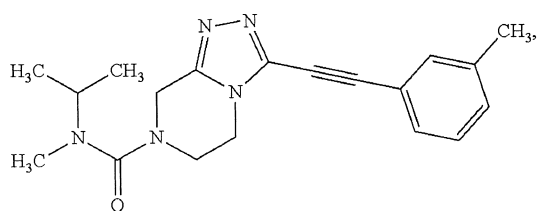
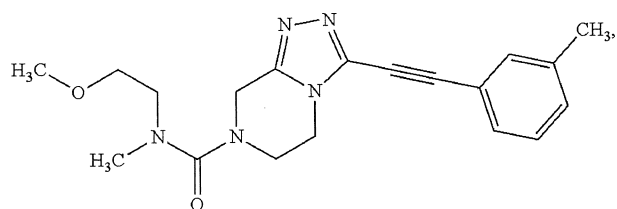
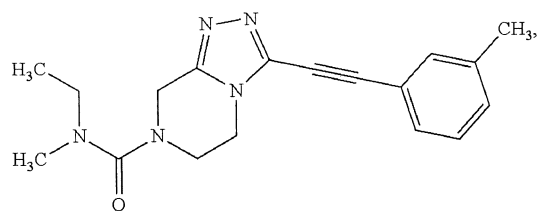
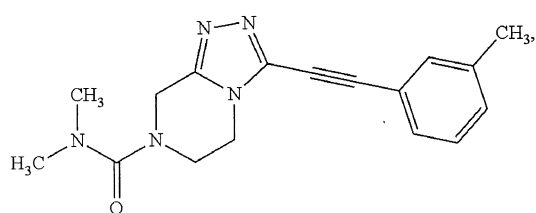
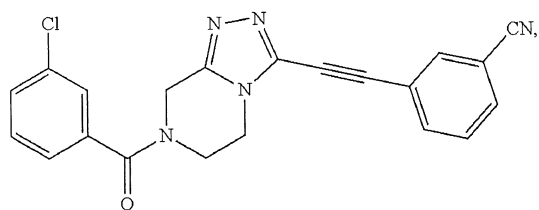
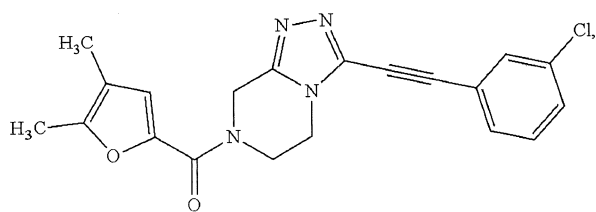
1. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

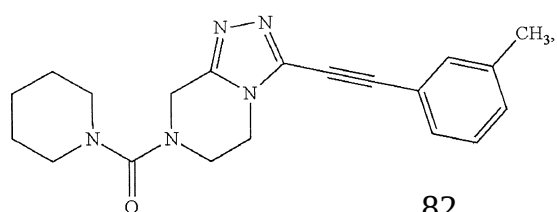
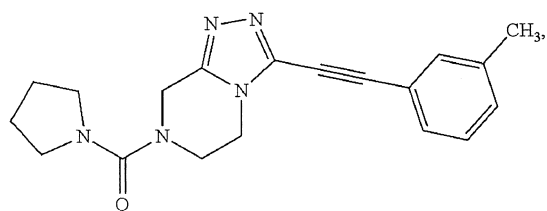
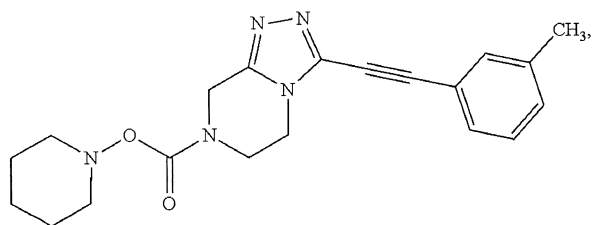
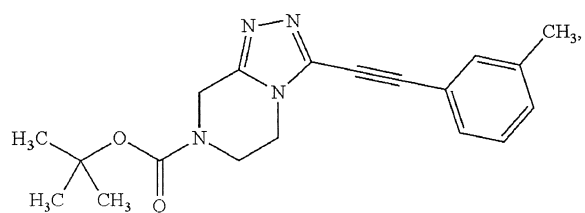
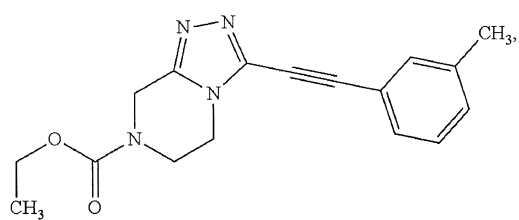
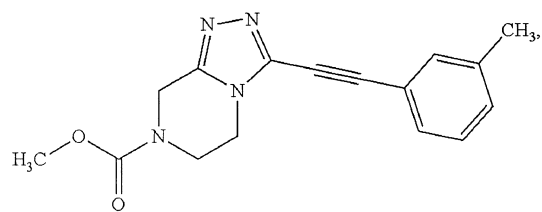
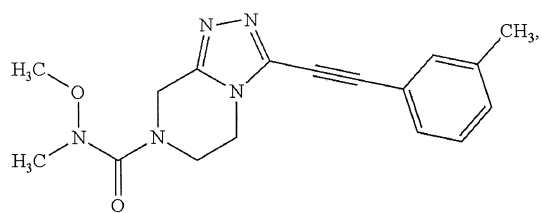


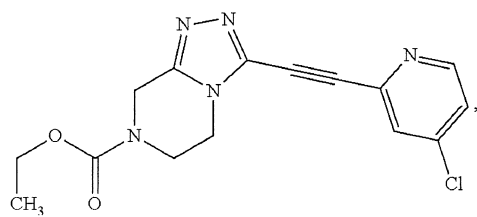
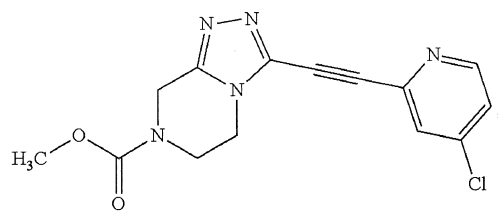
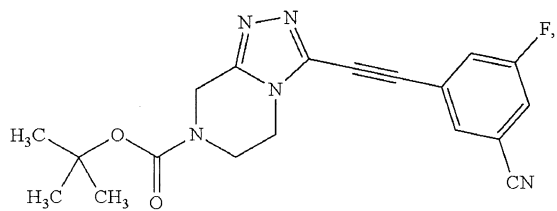
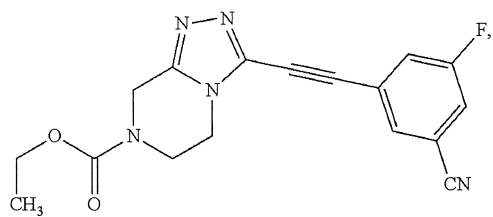
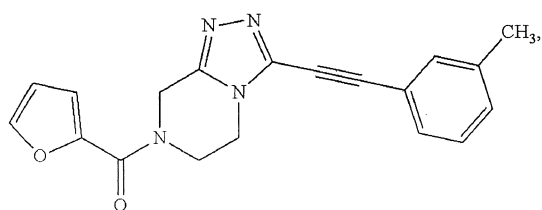
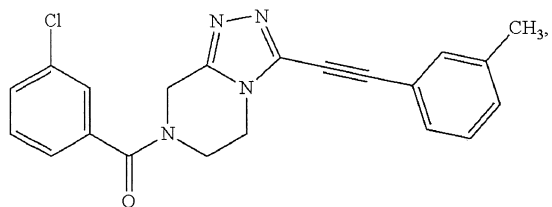
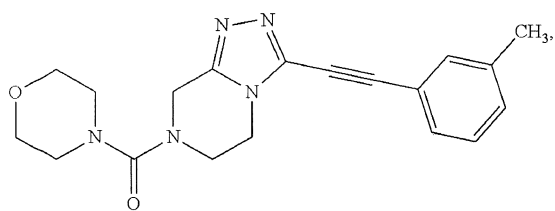


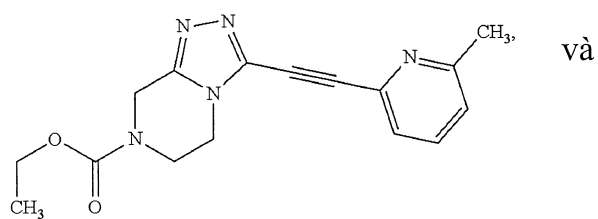
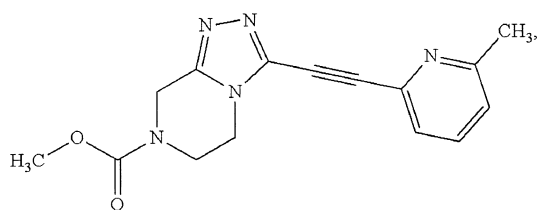
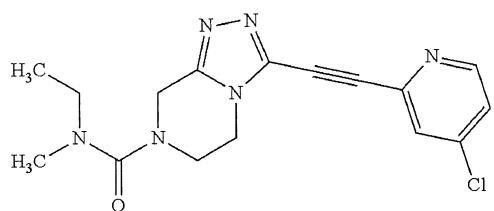
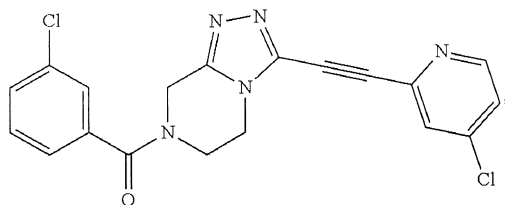
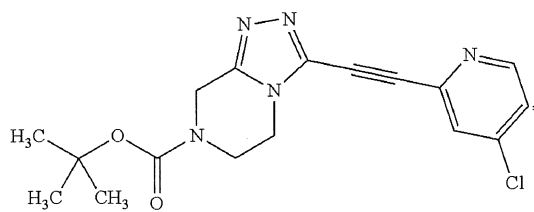




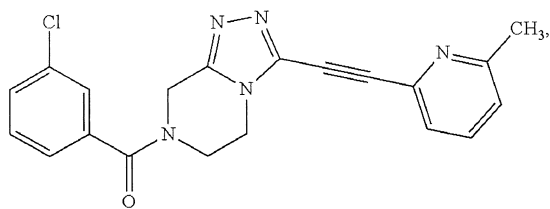








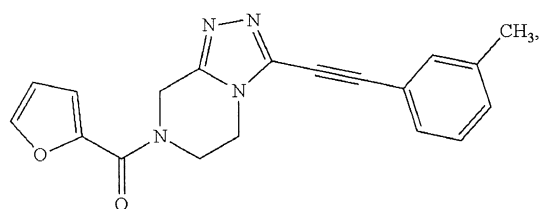
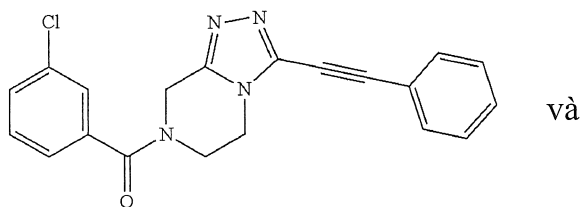
và



hoặc muối được dùng của nó.

2. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng được dụng và hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó.

3. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



hoặc muối được dụng của nó.